

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 23 日現在

機関番号：82643

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591028

研究課題名(和文) 早期消化管癌に対する内視鏡的切除における偶発症対策法の確立

研究課題名(英文) Establishment of a novel management for complications after endoscopic resection of early stage gastrointestinal cancer

研究代表者

浦岡 俊夫 (Uraoka, Toshio)

独立行政法人国立病院機構(東京医療センター臨床研究センター)・政策医療企画研究部・医師

研究者番号：80448216

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：観血的消化管内視鏡治療における遅発性の出血などの問題に対する新規・完全合成自己組織化ペプチド溶液の安全性、有用性を生体ブタの食道とその後のヒト臨床で検証した。段階的に、本ペプチド溶液の上記検証を進めた。ヒト臨床での検証では、食道・胃・大腸の内視鏡治療後に投与し、出血を予防できること治療後の人工潰瘍の自然修復を促進させることが明らかとなった。以上の研究結果を26年度の国際学会で、27年度の国内学会で発表を行った。本ペプチド溶液の実用化に向け、ヨーロッパでCEマークを取得した。更なる大規模国際臨床試験を予定している。また、派生効果として本溶液の専用のデリバリ目的のカテーテルの開発も進んでいる。

研究成果の概要(英文)：We investigated that the safety and efficacy of a novel fully-synthetic and self-assembled peptide solution for complications such as delayed bleeding after endoscopic resection in the gastrointestinal tract. We conducted an experimental study using live pigs and then a clinical trial, step by step.

An experimental study demonstrated the safety and efficacy of a novel this solution. Furthermore, a clinical study demonstrated that the use of this solution reduced post-ESD bleeding rate and promoted ulcer healing. There were also no adverse effects related with PuraMatrix use. Those study results had been presented at two international and a domestic meetings.

For a practical application of this solution in the future, CE marking was obtained for this solution last year of this study period in Europe. We'll have a large scale-international multicenter study within a several years. In addition, we have been developing a delivery catheter of this solution for ideal application of that.

研究分野：消化器内科、消化器内視鏡

キーワード：消化器内視鏡治療 内視鏡切除 偶発症 後出血 ペプチド溶液 組織修復

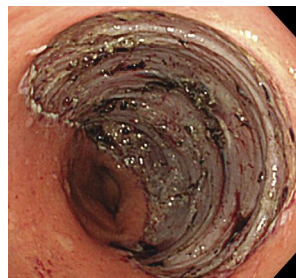
## 1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、消化管腫瘍に対する内視鏡的切除法が大きく進歩している。特に、従来では外科切除が必要であった大きな病変でも切除可能な内視鏡的粘膜下層剥離術(Endoscopic submucosal dissection; ESD)が早期癌の治療選択の一つとして確立してきているが、観血的手技であるため、術中出血に対する止血コントロール困難例や、術後に認められる後出血例は、内視鏡治療における偶発症が問題となっている。胃病変に対する ESD の後出血は、約 5% に発症し、患者は吐血として呈し、輸血が必要となる場合がある。緊急内視鏡による対処が必須で、外科的手術が必要な場合もあり、その予防・対策法が急務である。具体的には以下の二つの問題を解決しなくてはならないが、まだベストの解決法はない。

術中および後出血への対応: 高周波装置を介した内視鏡的凝固止血法やクリッピング法があるが、手技に熟練を要する。病変切除後の潰瘍面に止血剤である経口トロンピン剤を内視鏡的に直接撒布する手法も行われているがその有効性は十分に明らかでなく、ウシ由来製品の使用における、アレルギー反応の可能性や未知のウイルスなどの感染症の危険性などの問題点がある。



内視鏡的治療後の組織欠損部(潰瘍)の治療: 同部位は、自然治癒により潰瘍癒痕を来す。潰瘍が癒痕化すれば、後出血や遅発性穿孔の危険性はなくなるため、可能な限り早期の治癒が望まれる。しかし、直接的に潰瘍修復を促進する薬剤や手法はまだない。



(2) 本研究代表者は、PuraMatrix(株式会社スリー・ディー・マトリックス社製)というアルギニン、ラニン、アスパラギン酸、アラニンからなり、生理的条件下でゲル化している自己組織化ペプチド水溶液に注目した。本ペプチド溶液は、生体適合性があり、組織修復促進に関与する細胞外マトリックス様の機能を有していることから、組織欠損部(潰瘍)への本ペプチド溶液を塗布することで、同部位の被覆・保護、そして良好な潰瘍修復を促進できるのではないかと考えに至った。

なお、PuraMatrix は完全人工合成であることから、未知のウイルスなどの感染症の危険性はない。



## 2. 研究の目的

観血的消化管内視鏡治療における出血などの問題点に対して、完全人工合成・自己組織化ペプチド水溶液の安全性・有効性を非臨床およびヒト臨床で検証し、本水溶液の実用を目指すこと。

## 3. 研究の方法

(1) 生体ブタの食道を用いた内視鏡切除後に対する PuraMatrix の安全性、後出血予防および潰瘍治癒促進効果(非臨床・三群間比較試験)。(主に平成 24 年度)

生体ブタの食道潰瘍モデルを用いた三群間比較試験。慶應義塾大学医学部動物実験施設にて、生体ブタ 3 頭ずつ、計 9 頭の内視鏡的切除による食道潰瘍モデル作成後、PuraMatrix 群(同材の塗布)、局注群(ステロイド局注)、コントロール群(無処置)を作成する。その後の経過を 2 週間後内視鏡的に観察し、6 週間後の再度内視鏡観察を行った後に屠殺し、潰瘍からの出血の状態、潰瘍の治癒過程について、肉眼的・病理組織学的な比較検討を行う。潰瘍治癒の促進度は、撮影した内視鏡写真からの縮小率にて判定する。また、近年問題となっている広範囲

の内視鏡切除後に引き起こされる狭窄に対する PuraMatrix の検証を行う。

(2) PuraMatrix の安全性、後出血予防および潰瘍治癒促進効果をヒト臨床研究。(主に平成 25, 26 年度)

倫理的な配慮およびその実施をまずは行う (倫理委員会承認後の本試験を開始。対象の患者さんには、十分なインフォームドコンセントの下、同意を得られた患者さんに対して本試験を実施)。

対象を早期食道癌・胃癌・大腸癌に対する ESD 患者さんを対象。

平成 25 年度に、フィジビリティスタディを、平成 25 年度に、無作為化比較試験の実施に向けた活動を行う。

a. フィジビリティスタディ:i)エンドポイントは、「後出血の有無、潰瘍治癒の促進度」である。内視鏡切除直後潰瘍に、PuraMatrix を経内視鏡的に均一に塗布し、手技を終了する。内視鏡による経過観察は、通常診療の食道・胃 ESD 術後のスケジュールに準じて、術後翌日、1, 4, 8 週間後に行う。後出血は、患者の全身所見の観察、翌日および術後 1 週間目の採血および内視鏡検査にて判定する。潰瘍治癒の促進度は、撮影した内視鏡写真から判定する。長期の安全性確認のために ESD から 1 年後の内視鏡検査・採血を行う。

b. 無作為化比較試験:フィジビリティスタディの結果を基にサンプルサイズを設定する。統計家を交えた適切な研究デザインを確立させる。

#### 4. 研究成果

(1) 非臨床・三群間比較試験:PuraMatrix 群における出血など潰瘍からの出血の状態は比較対照群と比べ、差はなかったが、潰瘍治癒の促進度に差があった。さらには、局注群(ステロイド局注)では 1 例に穿孔と膿瘍形成を認め、その危険性が示唆された。PuraMatrix 群には有害事象は認められなかった。以上の研究結果から、ヒト臨床試験に進むことが出来た。なお、広範囲の内視鏡切除後狭窄の予防効果は、

PuraMatrix には乏しかった。

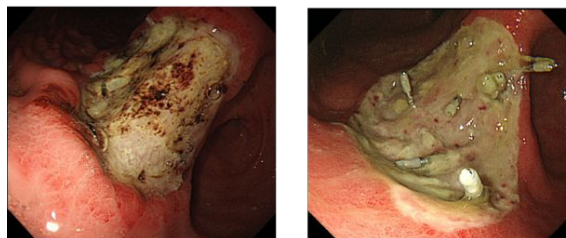
(2) ヒト臨床研究:最終的に 122 人の患者さんに実施した。食道・胃・大腸の内視鏡治療後に投与し、後出血を予防できる可能性があることと治療後の人工潰瘍の自然修復を促進させることが明らかとなった。

i) 後出血:抗血栓療法や術前のヘパリン置換術を施行した出血のリスクが高い患者さんも含まれていたが、通常 5%程度ある胃の後出血は 1 例(2.0%, 95%信頼区間:0.03-10.3)のみであった。全体の後出血率も 1.5%(95%信頼区間:0.4-5.3)と抑制されていた。

ESD 1週間後の潰瘍

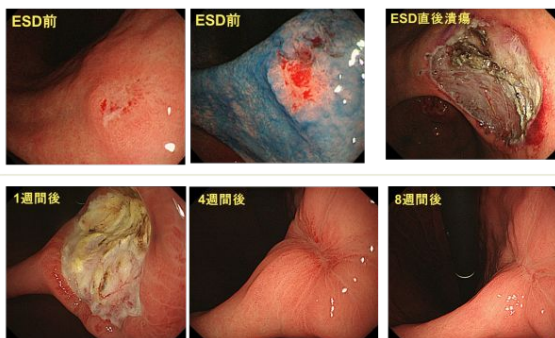
従来の潰瘍(研究外)

PuraMatrixを塗布した潰瘍



ii) 潰瘍治癒の促進度:胃の ESD 術後 4 週間後に潰瘍が癒痕化する例は、従来 0 ~ 4%程度とされているが、本試験では 19%の症例で癒痕化しており、潰瘍の自然修復を促進させることが明らかであった。経過中に、本研究に関する有害事象は認めておらず、PuraMatrix の安全性と有効性が認められた。

PuraMatrix使用後の経過



以上の研究結果を 26 年度の国際学会(2 回)で、27 年度の国内学会で発表を行った。現在、論文投稿中である。

(3) 今後の展開に関する成果・本ペプチド溶液の実用化への動き

PuraMatrix の国内の薬事申請を進めている。一方で、本年度、EU 加盟国で販売可能となる

CE マークを取得した。

ヨーロッパと本邦での大規模国際多施設共同臨床試験を予定している。現在、参加施設の選定と研究計画書の作成中である。

研究実施中に派生效果が生まれた。国内の内視鏡メーカー(トップ株式会社)と共同で PuraMatrix を消化管内視鏡治療部に効果的にデリバリーすることが可能なカテーテルの開発に着手した。カテーテルのプロトタイプが完成し、製品としての最終的な形がほぼ完成したので、生産ラインを確立する予定である。

今回、PuraMatrix の安全性と有効性が明らかとなったことから、別用途・適応を展開していく予定となった。術中の出血への止血剤や内視鏡的切除術の際の粘膜下局注剤としての研究開発が開始された。

< 引用文献 >

Yahagi N, et al. Endoscopic submucosal dissection for the reliable en bloc resection of the colorectal tumors. Dig Endosc 2004;16:S89-92

Uraoka T, et al. Colorectal endoscopic submucosal dissection for elderly patients at least 80 years of age. Surg Endosc 2011;25:3000-7

#### 5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計3件)

Uraoka T, Kawahara Y, Goto O, Horii J, Ochiai Y, Fujimoto A, Takahashi K, Takabayashi K, Hori K, Yamamoto K, Matsuda S, Kitagawa Y, Yahagi Y. A novel extracellular matrix scaffold material for prevention of post procedure bleeding and promoting ulcer healing after endoscopic submucosal dissection. Digestive Disease Week 2014, May 4, 2014, Chicago (USA)

Uraoka T, Goto O, Horii J, Ochiai J, Fujimoto A, Takabayashi K, Kawahara Y,

Hori K, Matsuda S, Kitagawa Y, Yahagi N. A novel self-assembled peptide solution for prevention of post procedure bleeding and promoting ulcer healing after endoscopic submucosal dissection for gastric lesions. 22th United European Gastroenterology (UEG), October 22, 2014, Vienna (Austria)

浦岡俊夫、後藤 修、矢作直久. 胃 ESD 後潰瘍に対する新規自己組織化ペプチド水溶液の臨床応用の可能性. 第 89 回日本消化器内視鏡学会総会, 2015 年 5 月 29 日, 名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)

#### 6 . 研究組織

##### (1)研究代表者

浦岡 俊夫 (URAOKA Toshio)

独立行政法人国立病院機構(東京医療センター臨床研究センター)・政策医療企画研究部・医師

研究者番号 : 80448216

##### (2)研究分担者

矢作 直久 (YAHAGI Naohisa)

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号 : 90292937