

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2016

課題番号：25860504

研究課題名(和文)内視鏡・胃壁固定具補助下経皮的胃全層生検の有用性に関する研究

研究課題名(英文)Evaluation of the efficacy and safety of percutaneous transenteric full-thickness gastric biopsy assisted by an endoscope and a gastropexy device

研究代表者

野中 敬(NONAKA, Takashi)

横浜市立大学・附属病院・助教

研究者番号：10622574

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：消化管運動知覚神経や筋肉に器質的異常を有する疾患群は、診断のために消化管壁全層組織を得る必要があり、開腹または腹腔鏡手術による組織採取が通常行われる。本研究は内視鏡・胃壁固定具補助下に生検針を用いた経皮的胃壁全層組織採取の安全性と診断有用性を検証した。安全性に関して、観察期間に本手技に関連した有害事象は認めなかった。診断有用性に関して、神経筋疾患の病理組織学的診断に適切で十分な生検標本を得る事が出来なかった。生検針の改良や生検針サイズ選択が今後の課題に挙がった。

研究成果の概要(英文)：To diagnose GI neuromuscular diseases, GI full-thickness tissue must be conventionally obtained by laparotomy or laparoscopy. The aim of the present study was to evaluate the safety and validity of a percutaneous transenteric full-thickness gastric biopsy assisted by an endoscope and a gastropexy device. There was no adverse event associated with this technique during the observation period. However, this technique could not obtain adequate tissue specimens for histopathological diagnosis of the enteric nervous system disorder or muscular disease. Further investigation should be conducted in the improvement of a biopsy needle or the selection of a biopsy needle cavity to collect a sufficient quantity of a specimen tissue.

研究分野：消化管疾患

キーワード：胃全層生検 機能性消化管障害 胃壁固定具

1. 研究開始当初の背景

(1)胃麻痺やヒルシウスプルング病、原発性慢性偽性腸閉塞症を代表とした消化管運動知覚神経や筋肉に器質的異常を有する疾患群、消化管神経筋疾患；Gastrointestinal neuromuscular diseases(GINMD) (図1)は、通常の消化管内視鏡を用いた管腔側からの粘膜生検では診断が不可能であり、消化管壁全層組織を得るために開腹または腹腔鏡手術が通常行われている。近年の国際学会におけるトピックは消化管壁全層組織の採取をいかに安全に簡易に行う事が出来るか討議されており、本分野において本邦の研究は遅れていた。

(2)消化管内視鏡検査において腫瘍や炎症等の器質的疾患を認めないが腹痛や嘔気、腹部膨満感、便通異常等の反復する消化器症状を訴える患者は非常に多く、機能的消化管障害；Functional Gastrointestinal Disorder(FGID)と定義され、近年認知されつつある。しかしFGIDの病因は解明されておらず、いくつかの仮説が提唱されているに過ぎない。患者毎に様々な症状や病型、また胃排出遅延や胃底部弛緩不全、知覚過敏性等の多彩な病態生理が報告されており、この事からも不均一な病因を呈する疾患群と考えられている。これら疾患群の中には、GINMDやその類似疾患が含まれている可能性も推察されるが、腸管神経系、固有筋層の器質的異常を病理組織学的に評価するためには消化管壁全層組織採取が必要であり、腹腔鏡下または開腹下に採取する従来法は侵襲的観点からFGID患者に適応し難い。



図1 慢性偽性腸閉塞症 XP像

2. 研究の目的

(1)本研究は、内視鏡的胃瘻造設時に用いられる胃壁・腹壁固定具を用いて穿刺部を固定した後に、胃内を内視鏡で観察しながら経皮的に胃壁全層の針生検を行う手法であり、本手法の安全性を研究の目的とした。

(2)本手法で採取された生検組織を病理組織学的に評価し、胃固有筋層および筋層間神経叢の評価が可能か採取標本の妥当性を研究

の目的とした。

(3)本手法をGINMD患者やFGID患者に実践し、同患者群における病理組織学的特徴を解析する事を研究の目的とした。

3. 研究の方法

(1)対象

消化管通過障害や嚥下障害など何らかの理由による摂食障害のため胃瘻造設が予定された患者、FGID患者、臨床症状に加えて内視鏡または胃排出能検査にて高度胃排出遅延が観察された患者、ヒルシウスプルング病や原発性慢性偽性腸閉塞症など消化管神経筋疾患と診断された患者を対象として、本手法の方法、目的、利点・不利点を十分に説明し研究参加の同意を得る。尚、胃・十二指腸に腫瘍性病変や潰瘍性病変を有する患者、コントロール不能な多量の腹水を有する患者、腹壁から胃への十分な穿刺ルートが得られない患者、インフォームド・コンセントが得られない患者、未成年者は除外する。

(2)胃排出能検査

対象者の生理学的特徴を評価する目的に胃排出能検査を行う。胃排出能検査は13C呼吸試験法にて測定する。腹部症状を有する患者を対象に8時間以上の絶食後に13Cで標識した試験食を摂食させ、摂食前と摂食後150分まで設定した時間毎(0分、5分、10分、15分、20分、30分、40分、50分、60分、75分、90分、105分、120分、135分、150分)に患者呼気を集積する。集積した呼気は専用の赤外分光分析装置を用いて13C/12C比を測定し、得られた値からGhoosらの近似式を用いて累積排出率やgastric emptying coefficient；GEC、T1/2、Tlag等の胃排出パラメータを算出し胃排出能を評価する。

(3)生検方法

ベンゾジアゼピン系鎮静剤と非麻薬性鎮痛薬を用いた意識下鎮静下に、経口または経鼻的に内視鏡を胃内へ挿入し内腔を観察する。指サインまたはイルミネーションサインを用いて経皮的胃生検部位を決定し、同部の皮膚消毒、局所麻酔を行い、胃壁固定具(イデアルリフティング)を用いて2~4ヶ所ナイロン糸で腹壁と胃壁を結紮し固定する。胃壁固定具で固定された部位中央の皮膚をメスにてわずかに切開し、鉗子で鈍的に皮下組織を剥離する。同部から腫瘍生検針(シユアークット)を胃壁外側(漿膜)面まで進め、内視鏡観察下に胃壁全層を穿刺吸引生検する。生検は穿刺部位より数回施行し検体を採取する。胃壁固定糸は生検後2週で抜糸する。尚、生検針は安全性を考慮して当初は18Gを選択したが、後述する妥当性評価の後、16G、更に14Gを選択した。

(4)安全性評価

経皮的胃壁全層生検時に胃内腔から内視鏡による観察の元、穿刺部位の出血の有無、穿刺部位対側の胃壁への損傷の有無を評価する。また生検後の後出血、感染の有無、自覚症状、血液生化学所見を施行後2週まで追跡調査し処置後合併症の有無を評価する。その他、生検時に使用した鎮静剤・鎮痛薬、局所麻酔薬、内視鏡など手技に関連した全ての薬剤や行為に対する有害事象の有無と転帰を把握し、本手法の安全性を評価する。

(5) 妥当性評価

本手法により得られた生検組織は10%ホルマリンで固定後パラフィン包埋する。その後、ヘマトキシリン・エオジン染色および免疫組織染色の標準的手法に則ってCD117、S-100、kitに対する抗体を用いて免疫組織化学染色処理を行う。当院病理専門医が消化管神経筋疾患を診断し得るに十分な組織標本が得られているか判断し、本手法の妥当性を評価する。

(6) 臨床病理学的評価

13C 呼気試験法で高度胃排出遅延を呈した患者や当院通院中のGINMD患者に対する内視鏡・胃壁固定具補助下経皮的胃全層生検にて得られた組織を対照群とし、当院消化器外科で胃癌の診断で胃切除が行われた患者の胃組織標本、および胃瘻造設患者に内視鏡・胃壁固定具補助下経皮的胃全層生検を行い得られた組織をコントロール群として臨床病理学的検討を行う。尚、術前の患者背景に糖尿病、膠原病、Parkinson病、消化管神経筋疾患を有する患者はコントロール群から除外する。病理組織評価は評価者(病理専門医)に臨床情報を伏せた上、カハール介在細胞の形態や数を高倍率(400倍/強拡大)10視野で評価し、対象群とコントロール群とに差があるか統計学的検討を行う。

4. 研究成果

本研究に同意が得られた5名に対して内視鏡・胃壁固定具補助下経皮的胃全層生検を施行した(図2)。



図2 内視鏡・胃壁固定具補助下経皮的胃全層生検

対象者は男性3名、女性2名、平均年齢57.6歳、頭頸部悪性腫瘍の通過障害による胃瘻造設例1名、食道悪性腫瘍の通過障害による胃瘻造設例2名、慢性偽性腸閉塞症の腸管脱肛目的による胃瘻造設例2名。

(1) 安全性評価

全例に内視鏡・胃壁固定具補助下経皮的胃全層生検が施行された。

1例に過鎮静による一過性換気障害が発生したが下顎挙上や酸素投与にて速やかに改善した。1例に腹壁固定具穿刺時に胃粘膜下血腫が発生したが自然退縮した。18G針による生検が3例、16G針による生検が2例に行われたが、生検針刺入による活動性出血や血腫の合併は見られなかった。生検時は胃内腔を内視鏡にて十分に送気伸展した上で内視鏡観察下に穿刺しており、穿刺部対側の胃壁を生検針で穿刺した例は見られなかった。観察期間中に生検針刺入部の後出血や感染を合併した例はなかった。

経皮的胃壁全層生検に続いて全例に胃瘻が造設されたが、胃瘻造設に関連した有害事象は認めなかった。胃瘻造設後の疼痛は自制内で血液検査所見に特記すべき異常は見られなかった。

(2) 妥当性評価

18G針により採取された生検組織は3例とも検鏡にて横紋筋と結合織が観察されるのみであり、平滑筋や胃粘膜組織は採取されておらず、消化管神経筋組織の病理組織学的評価に不適格な採取となった。これらは、刺入部皮下の結合織の鈍的剥離を十分に行う試みや、胃内に生検針を一旦刺入後に胃壁外へ生検針を僅かに引き抜き、プランジャーをロックして複数回の穿刺を行う等の採取法の工夫を試みて行われたが、いずれも適切な検体を採取し得なかった。また採取された検体はともに極少量であり、生検針径のサイズ増加が改善策として考慮された。

16G針により採取された生検組織2例は検鏡にて一部平滑筋の採取が観察されたが、18G針と同様に横紋筋と結合織が採取組織の大半を占めており、消化管神経筋組織の病理組織学的評価に不適格な採取と判断された。

不適格な採取の一因として横紋筋混入、すなわち腹直筋の生検が挙げられた。経皮的に生検針を刺入後、腹直筋の混入を避けて胃壁漿膜深度に針先を調整した後に胃内腔側方向へ吸引針生検を開始する事が望まれるが、手技的に困難である事や、本研究に類似した過去の報告では生検部位として前庭部が選択されており、我々が生検を行った胃瘻造設部にあたる胃体部と胃壁の厚みが違う事も要因として推察された。

16G針で採取された組織量も少量であり、生検針径の更なるサイズ増加が考慮されたが、採用した吸引式生検針に14G以上の規格が存在しない事と、カット式生検針への変更や穿

刺針径の更なる増加は安全性の観点から容易に許容出来ない事から、豚胃モデルを用いて再度検証を行った。生検針径を増加する事により採取組織量は増加したが、腹壁や結合織が実際の生体と異なる胃モデルでの検討であり、研究期間中に対象者に適応する事はなく組織採取に至らなかった。

(3)その他

内視鏡・胃壁固定具補助下経皮的胃全層生検の対象患者の集積を目的とし、内視鏡的に腫瘍性病変や潰瘍性病変等の器質的異常を認めない患者で、臨床的に FGID と診断された患者 10 名 (男性 2 人、女性 8 人、平均年齢 34.3 歳) に胃排出能検査を実施した。得られたデータは、健常ボランティア 25 名 (男性 18 人、女性 7 人、平均年齢 30 歳) に対して同様に施行した胃排出能検査の結果と比較検討した。

健常ボランティア群と比較し FGID 患者群では T lag、T 1/2 とともに有意に延長しており、胃排出能低下が認められた。(表 1)

	FGID 患者	健常者	P 値
T lag(hr)	1.36 ± 0.81	0.84 ± 0.17	< 0.001
T 1/2(hr)	2.28 ± 1.62	1.40 ± 0.23	< 0.001

表 1 胃排出能検査

(4) 今後の展望

本研究では、安全性を確保した上で本手法により病理組織学的に評価可能な十分な組織量を得る事は困難であると結論された。

近年、胃粘膜下腫瘍に対して経管腔的に内視鏡的切除を可能とする新たな手法として内視鏡的全層切除術 (Endoscopic Full Thickness Resection : EFTR) の開発や実現性が報告されている。同手法の安全性・妥当性が確立されることで、我々が本研究の目標とした消化管神経筋疾患や機能性消化管障害への応用も可能と思われ、また胃だけでなく結腸や小腸等の消化管に対する全層組織採取も期待される。

<引用文献>

Ghoos YF, et al. Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. Gastroenterology, 104, 1993, 1640-1647.

Andrews CN, et al. Percutaneous endoscopically assisted transenteric full-thickness gastric biopsy: initial experience in humans. Gastrointest Endosc, 73, 2011, 949-954.

Mori H, et al. Current Status of Exposed Endoscopic Full-Thickness Resection and Further Development of Non-Exposed Endoscopic Full-Thickness Resection. Digestion, 95, 2017, 6-15.

5 . 主な発表論文等 〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

川名 憲一、松浦 瑞恵、稲生 優海、鹿野 島 健二、飯田 洋、野中 敬、中島 淳、稲森 正彦、永瀬 肇、ルビプロストン内服における悪心と上部消化管の通過時間に関する検討 - 13C 呼気テストを用いて -、日本消化器関連学会週間(JDDW 2015)、2015 年 10 月 8 日、グランドプリンスホテル新高輪 (東京都)

松浦 瑞恵、稲森 正彦、中島 淳、消化管機能障害患者の胃排出能の検討 - 13C 呼気テストを用いて -、第 101 回日本消化器病学会総会、2015 年 4 月 25 日、仙台国際センター (宮城県)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕(計 0 件)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

野中 敬 (NONAKA, Takashi)
横浜市立大学・附属病院・助教
研究者番号 : 10622574

(2)研究協力者

稲森 正彦 (INAMORI, Masahiko)

奥寺 康司 (OKUDERA, Koji)

飯田 洋 (IIDA, Hiroshi)

松浦 瑞恵 (MATSUURA, Mizue)