

令和 2 年 5 月 8 日現在

機関番号：32643  
研究種目：基盤研究(C) (一般)  
研究期間：2017～2019  
課題番号：17K09481  
研究課題名(和文) 生体吸収性材料による消化管穿孔予防および穿孔部閉鎖を目的とした新規治療法の開発

研究課題名(英文) Development of new treatment method for prevention of gastrointestinal perforation and closure of perforation with bioabsorbable material

研究代表者  
宮澤 光男 (Miyazawa, Mitsuo)  
帝京大学・医学部・教授

研究者番号：20200165  
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、生体吸収性材料を利用し消化管を再生させることにより、食道、胃、大腸の内視鏡的粘膜下層剥離術(以下ESD)後の穿孔予防および穿孔部閉鎖を目的とした新規治療法を開発することであった。研究期間の途中から北海道大学にて、動物実験を施行し、十二指腸のESD後の穿孔における手技の確立がほぼ開発されたのは本研究の成果である。この研究で用いる新規生体吸収性材料は、現在、臨床研究が施行可能な施設を検討中である。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

生体吸収性材料をESD後の穿孔予防あるいは穿孔部に貼付することにより、消化管の狭窄予防、あるいは消化管穿孔部閉鎖が可能であることが示された。現状、ESD後穿孔が生じると、緊急手術となり、人工肛門造設、等の大きな侵襲を伴う手技が行われる場合がある。この生体吸収性材料を用いた手技が確立することは、ESDの安全性が向上することであり、社会的意義は大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to prevent perforation and close perforation after endoscopic submucosal dissection (ESD) of the esophagus, stomach, and large intestine by regenerating the digestive tract using a bioabsorbable material. It is the result of this study that an animal experiment was conducted at Hokkaido University from the middle of the research period, and the establishment of a procedure for perforation of the duodenum after ESD was almost developed. The new bioabsorbable materials used in this study are currently under consideration for facilities where clinical research can be conducted.

研究分野：消化器内科学

キーワード：内視鏡的粘膜下層剥離術 ESD ESD後狭窄 ESD後穿孔 生体吸収性材料 生体吸収性ステント

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、早期の食道癌、胃癌、大腸癌においては、ESD により治癒可能であることが示され、その低侵襲性から施行症例数は非常な勢いで増加している。しかし、これらの手技は難易度が高く、合併症も高率(出血 0 - 10%、穿孔 0 - 5%)であり、開腹移行例や死亡例も報告されている。

(2) 現在、ESD によって穿孔した場合、あるいは穿孔の可能性がある場合には、保存的治療が第一選択で、ESD 後禁食、抗生物質投与が行われているが、軽快せず腹膜炎、胸膜炎を併発する症例も存在する。ESD 後にこのような合併症が生じた場合の理想的治療法は、内視鏡的に消化管内から消化管壁の穿孔部を積極的に閉鎖する治療法であるが、穿孔部を狭窄させずに閉鎖する材料が無く、さらにその手技が開発されていないのが現状である。

## 2. 研究の目的

(1) 本研究の目的は、生体吸収性ポリマー、生体吸収性ステントを利用し、消化管を再生させることにより、ESD 後の穿孔予防、穿孔治療を目的とした新規技術を開発することにある。

(2) 最適な生体吸収性ポリマー、生体吸収性ステントを選択し、実際の臨床応用可能となるような手技および治療法開発をする。具体的には、生体吸収性ポリマーを用いて、内視鏡的に生体吸収性ポリマーを食道、胃、大腸、小腸の部分的欠損部(穿孔部)に貼付し、これら消化管を狭窄無く再生させることが可能か検討する。

## 3. 研究の方法

(1) 大動物(ブタ等)において、内視鏡的に食道、大腸の ESD を施行し、粘膜欠損部に生体吸収性ステントと生体吸収性ポリマーとを貼付する実験を行う。生体吸収性ステントはポリカプロラクトン:ポリ乳酸(75:25)で作製したものを、生体吸収性ポリマーシートは乳酸:カプロラクトン(50:50)のポリマーをポリグリコール酸の繊維で補強したものをを用いる。胆管を同定後、胆管の一部を切除し、その部分に生体吸収性ポリマーパッチを移植する。

(2) 移植 1, 2 週後(内視鏡的に観察), 1 2 週後に食道造影で画像診断学的な評価を加え、犠牲死させた後、移植部を摘出し肉眼的、組織学的に検討する。大腸に関しては、移植 2, 1 2 週後に犠牲死させ、移植部を摘出し、肉眼的、組織学的に検討する。

## 4. 研究の成果

近年、早期の食道癌、胃癌、大腸癌においては、ESD により治癒可能であることが示さ

れ、その低侵襲性から施行症例数は非常な勢いで増加している。しかし、これらの手技は難易度が高く、合併症も高率（出血 0 - 10%、穿孔 0 - 5%）であり、開腹移行例や死亡例も報告されている（2）。現在、ESD によって穿孔した場合、あるいは穿孔の可能性がある場合には、保存的治療が第一選択で、ESD 後禁食、抗生物質投与が行われているが、軽快せず腹膜炎、胸膜炎を併発する症例も存在する。ESD 後にこのような合併症が生じた場合の理想的治療法は、内視鏡的に消化管内から消化管壁の穿孔部を積極的に閉鎖する治療法であるが、穿孔部を狭窄させずに閉鎖する材料が無く、さらにその手技が開発されていないのが現状である。

本研究においては、この生体吸収性材料および内視鏡的な穿孔部閉鎖の手技開発を行った[1.2]。さらに、穿孔部の再生に関し、創傷治癒の研究を併行して行った[3-5]。

（1）穿孔部を閉鎖する材料として、生体吸収性ポリマーシート（乳酸：カプロラクトン（50：50）のポリマーをポリグリコール酸の繊維で補強したシート）を使用した。図1に示したと同様に、このシートを使用して、広範囲の消化管穿孔部を狭窄なく再生させることが可能であることがわかった[6]。

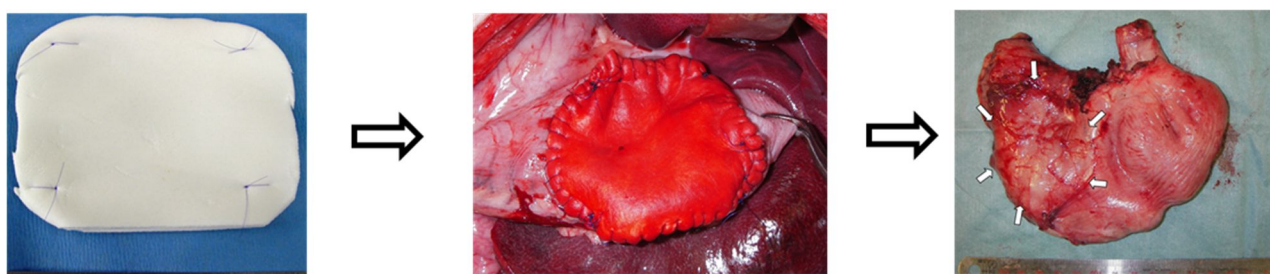


図1．生体吸収性ポリマーを用いた胃の広範囲の再生（文献[6]）

生体吸収性ポリマーシート（左）。このポリマーを胃の前壁に移植（中）。移植 1 2 週後、胃が広範囲に変形なく再生（矢印）（右）

（2）穿孔部を内視鏡的に生体吸収性ポリマーシートで閉鎖する手技として、図2のような手技を検討した。生体吸収性ステントは、radial force が弱く、シートの穿孔部への固定が弱く、遊走することが結果として確かめられ、現在、固定法に関し検討中である。

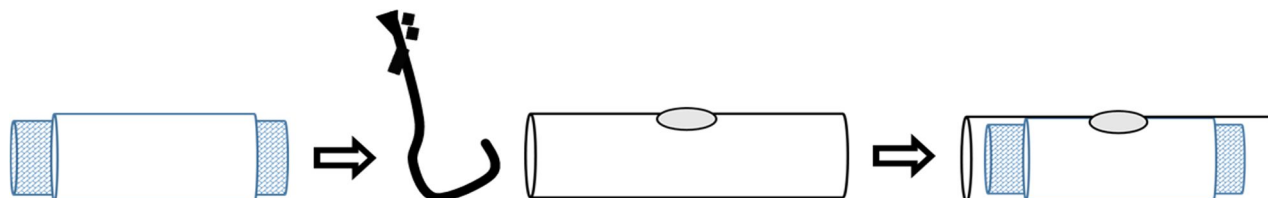


図2．生体吸収性ポリマーと生体吸収性ステントを用いた内視鏡的消化管穿孔部閉鎖法。

生体吸収性ポリマーシートでカバーした生体吸収性ステント（左）。食道、大腸、小腸に孔を開け、穿孔モデルを作製（中）。内視鏡を用い、生体吸収性ステントにより穿孔部を閉鎖する（右）

(3) 消化管の穿孔部閉鎖を、図3の手技を発展させるように検討した[7]。穿孔部にカバードステントを固定することが十分ではなく、現在、固定法を検討中である。

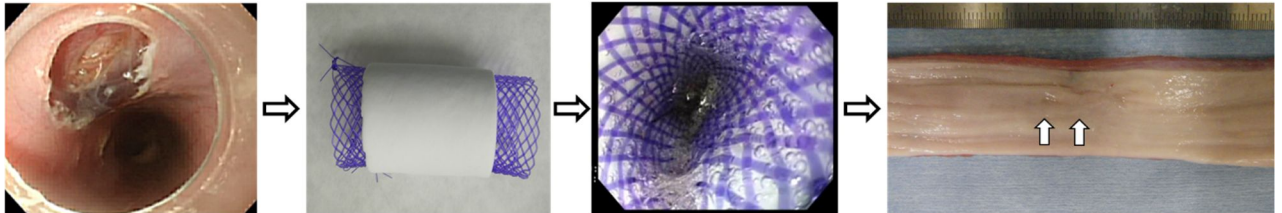


図3 . 生体吸収性ポリマーと生体吸収性ステントを用いた穿孔部閉鎖 (ブタによる実験)  
(文献[7])

ブタ食道中部に食道穿孔を作製 (左)。生体吸収性ポリマーをカバーした生体吸収ステントを作製 (中左)。内視鏡を用い、生体吸収性ポリマーをカバーした生体吸収性ステントにより穿孔部を閉鎖する (中右)。ポリマー移植4週後、穿孔部の粘膜面は閉鎖され粘膜形成されていた (矢印) (左)

(4) 間葉系細胞の役割：消化管穿孔部の創傷治癒は通常、瘢痕収縮であるが、穿孔部に間葉系細胞を播種することにより、瘢痕収縮が軽減することがわかってきた[8,9]。

## 文献

1. Miyazawa M, Aikawa M, et al. Laparoscopic liver resection using a monopolar soft-coagulation device to provide maximum intraoperative bleeding control for the treatment of hepatocellular carcinoma. Surg Endosc. 2018 Apr;32(4):2157-2158. 査読有
2. Hirano Y, et al. Single-incision laparoscopic surgery for colorectal cancer. World J Gastrointest Surg. 2016; 27;8:95-100. 査読有
3. Miyamoto S, Ohnishi S, et al. Therapeutic effects of human amnion-derived mesenchymal stem cell transplantation and conditioned medium enema in rats with trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. American Journal of Translational Research 2017;9(3);940-52. 査読有

4. Mizushima T, Ohnishi S, et al. Oral administration of conditioned medium obtained from mesenchymal stem cell culture prevents subsequent stricture formation after esophageal submucosal dissection in pigs. *Gastrointestinal Endoscopy* 2017;86(3);542-52. 査読有
5. Maehara O, Ohnishi S, et al. Metformin regulates the expression of CD133 through the AMPK-CEBP pathway in hepatocellular carcinoma cell lines. *Neoplasia* 2019;21(6);545-56. 査読有
6. Miyazawa M, et al. An artificial bile duct made of bioabsorbable polymer: A viable substitute for narrowed portion of the extrahepatic bile duct. *International Surgery* 2016 ;100:1408-1413. 査読有
7. Nonaka K, Miyazawa M, et al. Experimental trial for perforation caused by esophageal endoscopic submucosal dissection using a biodegradable polymer stent in an animal model. *Dig Endosc.* 2012;24:286 査読有
8. Tsuda M, Ohnishi S, et al. Preventive effect of mesenchymal stem cell-culture supernatant on luminal stricture after endoscopic submucosal dissection in the rectum of pigs. *Endoscopy* 2018;50(10);1001-16. 査読有
9. Fu Q, Ohnishi S, Sakamoto N. Conditioned medium from human amnion-derived mesenchymal stem cells regulates activation of primary hepatic stellate cells. *Stem Cells International* 2018;2018;4898152. 査読有

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Miyazawa M, Aikawa M, Okada K, Watanabe Y, Okamoto K, Koyama I..	4. 巻 32
2. 論文標題 Laparoscopic liver resection using a monopolar soft-coagulation device to provide maximum intraoperative bleeding control for the treatment of hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Surg Endosc.	6. 最初と最後の頁 2157 2158
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00464-017-5829-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Miyazawa M, Aikawa M, Watanabe Y, Takase K, Okamoto K, Shrestha S, Okada K, Koyama I, Ikada Y	4. 巻 158
2. 論文標題 Extensive regeneration of the stomach using bioabsorbable polymer sheets.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Surgery	6. 最初と最後の頁 1283, 1290
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 宮澤 光男, 平能 康充, 渡部 真人, 春日井 尚, 内藤 善久, 谷口 桂三, 丸野 要, 奥村 武弘, 藤野 昇三
2. 発表標題 内視鏡下手術による胆管損傷部治療法の開発 生体吸収性シートによる胆管穿孔部直接閉鎖
3. 学会等名 ;第30回日本内視鏡外科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮澤 光男, 合川 公康, 上野 陽介
2. 発表標題 大腸ESD/EMRの課題と将来展望 生体吸収性カバードステントを用いたESD/EMR後穿孔予防および穿孔部治療の可能性
3. 学会等名 JDDW 2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮澤光男、合川公康、谷口 桂三、小林 宏寿
2. 発表標題 腹腔鏡下胆道再建にステント挿入は必要か 生体吸収性材料を用いた胆管再生モデルよりの検討
3. 学会等名 日本内視鏡外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮澤光男、合川公康、岡田 克也、渡邊 幸博、大西 俊介、小林 宏寿、谷口 桂三
2. 発表標題 生体吸収性材料を用いた新規吻合部縫合不全対策法の開発
3. 学会等名 日本臨床外科学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	合川 公康  (Aikawa Masayasu)  (20438823)	埼玉医科大学・医学部・准教授   (32409)	
研究分担者	平能 康充  (Hirano Yasumitsu)  (50422647)	帝京大学・医学部・講師   (32643)	
研究分担者	大西 俊介  (Ohnishi Syunsuke)  (10443475)	北海道大学・医学研究院・准教授   (10101)	