

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350566

研究課題名(和文) 消化管穿孔時の定圧自動送気内視鏡の安全性と有用性に関する前臨床研究

研究課題名(英文) The previous clinical study about feasibility and utility of Steady Pressure Automatically Controlled Endoscopy at the time of gastrointestinal perforation

研究代表者

中島 清一 (Nakajima, Kiyokazu)

大阪大学・国際医工情報センター・特任教授(常勤)

研究者番号：30432537

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：医師の習熟度に依存してきた内視鏡的粘膜下層剥離術をより安全で標準的な治療法として普及させるべく送気法の改良を試みた。

胃壁に意図的に穿孔をきたしたモデルを作成し定圧自動送気法(A群)と手動送気法(B群)との間で比較検討した。その結果A群では胃内圧、腹腔内圧ともに設定圧以下の推移となったが、B群では胃内圧、腹腔内圧共に内圧が上昇し過送気状態となった。またA、B両群に穿孔部のクリップ閉鎖を試み、A群では設定した胃内圧を大きく逸脱する圧上昇は来さなかったがB群では腹腔内圧が設定圧を大きく超えた。より実臨床に使いモデルを用いた検証では全層性胃穿孔+送気モデルにおいてもB群でA群よりも腹腔内圧が上昇した。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to improve insufflation technique to disseminate highly challenging endoscopic intervention e.g. endoscopic submucosal dissection (ESD), as safer and more standardized treatment. The study was conducted in stepwise manner, from basic to semi-clinical settings. An intentional gastric perforation was created in porcine models, to compare pressure dynamics between automatically insufflated group (group A) and blindly (manually) insufflated group (group B). The results were as follows:

1) In forceful insufflation animals, both gastric and intra-abdominal pressures were well controlled within preset range in group A, whereas excessively elevated in group B. 2) In clip closure models, both pressures were again within acceptable range in group A. The intra-abdominal pressure, however, was significantly elevated beyond preset range in group B. 3) In semi-clinical settings, the intra-abdominal pressure was significantly elevated in group B.

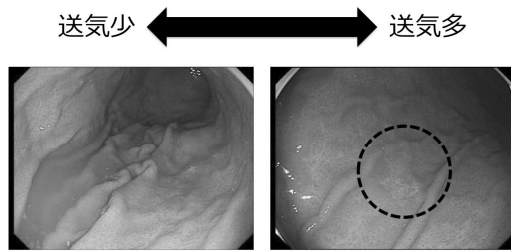
研究分野：医用システム

キーワード：内視鏡外科学 消化器内視鏡学 上部消化管学 実験外科学 胃十二指腸外科学

1. 研究開始当初の背景

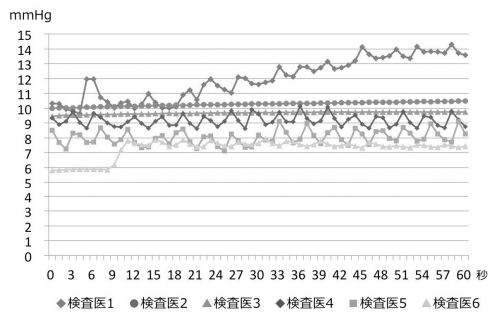
(1) 内視鏡における送気法の現状と課題

現行の消化器内視鏡は、術者が消化管内腔へ手でガスを送り込み(送気し)、内腔の拡がり具合を見ながらこれを微妙に調整することで行われている。この「手動送気法」は内視鏡における「最も基本的な手技の一つ」とされているが、「内腔の拡がり」という主観的な指標のみに基づいているため標準化が難しく、過少送気による病変の見落としや過剰送気による合併症の発生がしばしば問題となってきた(下図)。



過少送気は表在がん(点線)の見落としにつながる反面、過剰な送気は様々な合併症を惹起し得る(同一患者による検討結果)

健常ボランティアを対象とした臨床研究では、十分修練した内視鏡医によっても、送気時の胃内圧が検査者間で大きく異なること、また検査中に細かく変動することが確認されている(下図)。



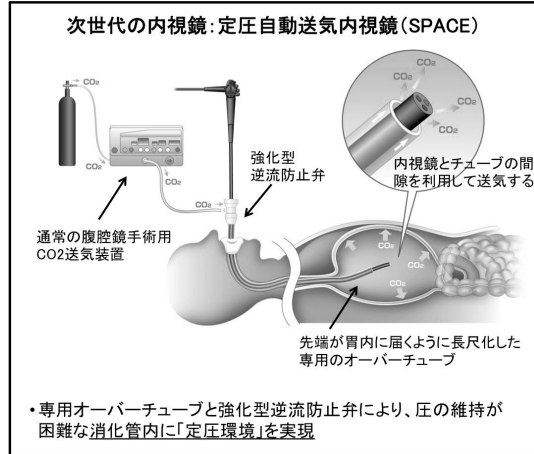
同一被験者に対して6名の専門医が胃内視鏡を施行した際の胃内圧の推移(1秒毎に計1分間圧を測定、未発表データ)

一方、近年急速に普及しつつある「内視鏡の粘膜下層剥離術(ESD)」では、送気法の重要性がより高くなっている。一種の管腔内手術であるESDでは、安定した内視鏡視野が手術成否のカギとなるだけでなく、送気による壁の伸展具合が粘膜の切開や粘膜下層の剥離のし易さに直接影響する。ESD中に消化管穿孔を来した場合は、胃内から腹腔内へのガスの漏出によって腹腔内圧が上昇し腹部コンパートメント症候群に至る危険があるため、非常に注意深く繊細な送気テクニックが必要となる。

(2) 腹腔鏡の送気法を応用した「SPACE」

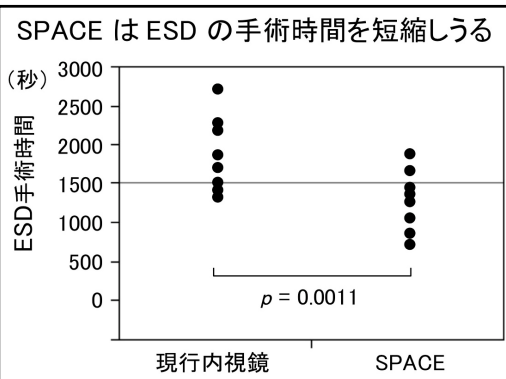
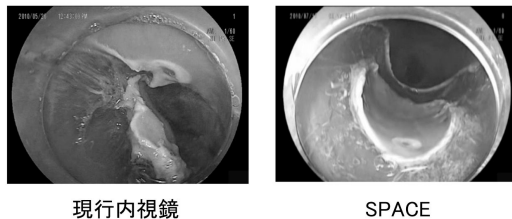
我々は、内視鏡医の習熟度(スキル)に大きく依存してきた現行のESDを、より安全かつ標

準的な治療法として普及させるためには、送気法の改良が不可欠と考えた。そこで、腹腔鏡で広く行われている専用装置を用いた「自動送気法」を消化器内視鏡に応用できるシステムを世界に先駆けて開発し、「定圧自動送気内視鏡 SPACE」と命名してその実施可能性と安全性を検討してきた(図)。



本タを用いた前臨床研究では、SPACEは消化管全域で安全に施行できること、組織に均一な緊張が加わることで切開・剥離操作が容易になることが明らかとなり、食道ESDの手術時間を20%短縮することが示された(Nakajima et al, *Endoscopy* 2012)(図)。

SPACEは内視鏡の視野を安定させ、粘膜に常に均一な緊張を与えることでESD時の切開・剥離を容易にする



(3) SPACEへの期待と検証すべき課題

SPACEでは、視野の安定化、再現性の向上が期待できるだけでなく、理論上は穿孔時に腹腔内への過剰送気を回避できる。難度が高いため世界的な標準治療とはなっていないESDの安全性や治療精度を高めつつ標準化を推進するうえで、SPACEがキー・

テクノロジーになる可能性がある。
一方、消化管穿孔の際、送気法の違いが管腔・腹腔内の圧挙動、内視鏡視野、手技のやりやすさ、呼吸循環動態へ与える影響に関しては未だ不明な点が多く、その安全性と有用性は臨床導入前に大型動物を用いて詳しく検証しておく必要がある。

2. 研究の目的

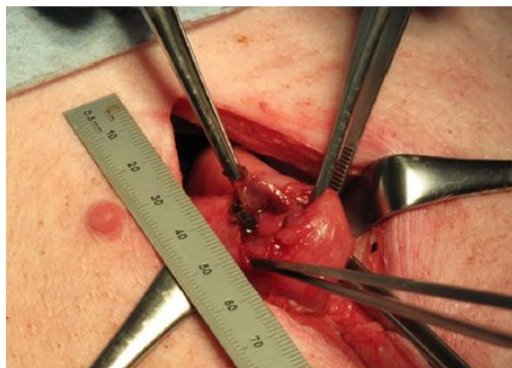
本研究は、手動送気群ないし SPACE 群（定圧自動送気）へ無作為割付した大型動物において、標準的に作成した全層性胃穿孔の内視鏡的閉鎖を試み、1)完遂率、2)所要時間、3)胃内・腹腔内の圧変動、4)呼吸循環動態の変動、5)合併症、6) 施行医による視野の安定性や再現性、スコープの操作性等のスコアリング結果、を比較することで、穿孔時の SPACE の安全性、有用性を検証しその実用化へ寄与することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 胃穿孔時の消化管圧動態

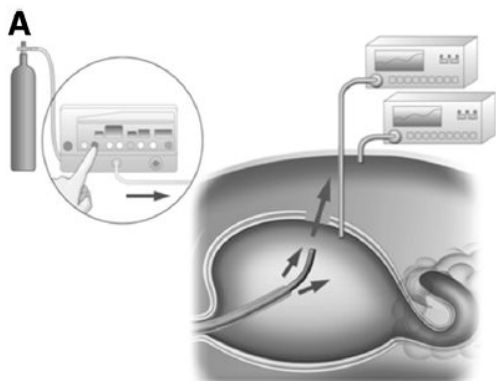
胃穿孔モデルの作成

雌ブタの胃前壁に開腹下に 20mm 大の穿孔部を作成し、胃内、腹腔内に圧測定用のラインを留置のうえ、それぞれをデジタル内圧計に接続した。



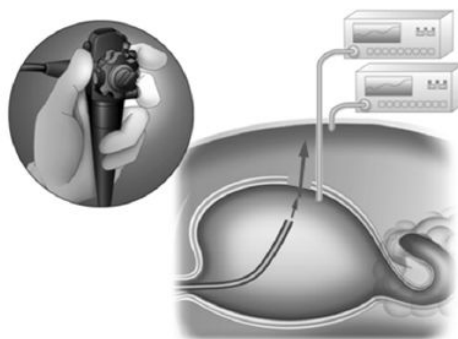
送気方式の差異検証モデルの作成

オーバーチューブの口側に接続した逆流防止弁の側管から外科用送気装置を用いて設定圧 8mmHg で 10 分間 SPACE を施行し(下図 A) その間の胃内、腹腔内圧を連続測定し、循環動態の変化とともに評価した。



穿孔部の閉鎖は行わず、内視鏡による正面視を意識し観察するに留めた。対照は従来通りの手動送気群とした(下図 B)。

B



(2) 穿孔部閉鎖モデルにおける圧動態

実験(1)と同様のモデルを使用し、手動送気群と SPACE 群それぞれで軟性内視鏡 (GIF-H260Z、オリンパス) と回転式内視鏡用クリップ (HX-110LR、オリンパス) を用いて穿孔部の閉鎖を試みた。手技中は胃内・腹腔内圧を循環動態の変化とともに連続記録した。

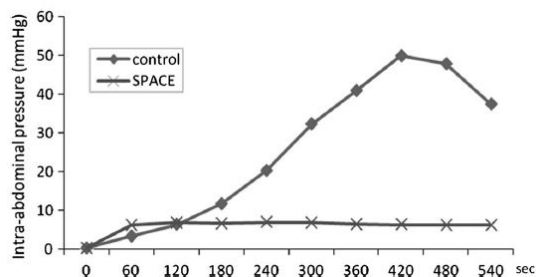
(3) より実臨床に近いモデルを用いた検証

胃壁の穿孔部を開腹下ではなく内視鏡的に作成したモデルにおいて実験(2)と同等の実験を行い、より実臨床に近い環境下で手動送気と SPACE による消化管圧動態の違いを検証した。

4. 研究成果

(1) 胃穿孔時の消化管圧動態

穿孔時の循環動態は手動送気下、SPACE 下共に変化は認めなかった。SPACE では胃内圧、腹腔内圧共に設定圧 (8mmHg) 以下で推移した。一方、手動送気では送気開始後 2 分間は胃内圧、腹腔内圧共に設定圧以下にとどまっていたが、3 分後より腹腔内圧が上昇しはじめ、7 分後には 49.87mmHg に達した。胃内圧も 5 分後より上昇を始め、9 分後には 38.21mmHg に達し、腹部は膨満し過送気状態



(2) 穿孔部閉鎖モデルにおける圧動態

手動送気群 (n=2)、SPACE 群 (n=2) それぞれにおいて、穿孔部のクリップ閉鎖を試みた。完全閉鎖には手動送気群で 33 分および

50分、SPACE群で44分および55分を要し、この間、胃内から腹腔内へと漏出する送気ガスに伴う腹部膨満が経時的に進行したが、SPACE群では設定した胃内圧(8mmHg)を大きく逸脱する圧上昇は来さなかったのに対し、手動送気群では腹腔内圧が20mmHgを超えた(下図)。

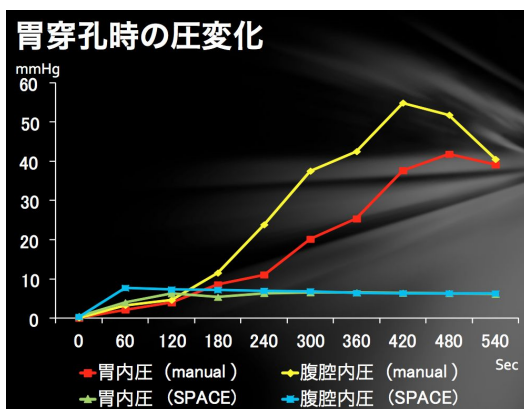
過送気により腹部コンパートメント症候群を呈す



なお、両群において呼吸循環動態の差を認めなかった(下表)。

	SPACE	Control	P*
EtCO ₂ , median (range), mmHg			
Mean	25 (16.8–75.3)	26.5 (19–76.9)	N.s.
Maximum	26 (17–79)	27.5 (19–79)	N.s.
Elevation	1.5 (0–5)	1.5 (0–12)	N.s.
SpO ₂ , median (range), %			
Mean	100 (98–100)	99.8 (98.3–100)	N.s.
Minimum	100 (97–100)	99 (92–100)	N.s.
Depression	0 (0–3)	0 (0–1)	N.s.
Heart rate, median (range), beats/minute			
Mean	72.6 (62.5–123)	74.8 (58.5–104)	N.s.
Maximum	77.5 (64–142)	85.5 (59–109)	N.s.
Elevation	4 (0–31)	6.5 (0–35)	N.s.
Mean blood pressure, median (range), mmHg			
Mean	48.8 (37.8–81.4)	48.6 (39.2–78.6)	N.s.
Maximum	52 (42.5–84)	50.5 (42.5–84)	N.s.
Elevation	1.5 (0–10)	2 (0–19.5)	N.s.
Adverse events, n			
Superficial mucosal injury	Two animals	–	–

(3) より実臨床に近いモデルを用いた検証
内視鏡的に作成した全層性の胃穿孔+送気モデルにおいては、実験(1)、(2)と同様手動送気群でSPACE群よりも有意に腹腔内圧が上昇した(下図)。



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)

(雑誌論文)(計17件)

Makoto Yamasaki, Hiroshi Miyata, Yasuhiro Miyazaki, Tsuyoshi Takahashi, Yukinori Kurokawa, Kiyokazu Nakajima, Shuji Takiguchi, Masaki Mori, Yuichiro Doki, Perioperative therapy for esophageal cancer, Gen Thorac Cardiovasc Surg, 62-9, 2015, 531-540

Hamakawa T, Kukita Y, Kurokawa Y, Miyazaki Y, Takahashi T, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Taniguchi K, Takiguchi S, Mori M, Doki Y, Kato K, Monitoring gastric cancer progression with circulating tumour DNA, Br J Cancer, 112-2, 2015, 352-356

Masashi Hirota, Kiyokazu Nakajima, Yasuhiro Miyazaki, Tsuyoshi Takahashi, Yukinori Kurokawa, Makoto Yamasaki, Hiroshi Miyata, Shuji Takiguchi, Toshiro Nishida, Masaki Mori, Yuichiro Doki, Clinical outcomes of laparoscopic partial gastrectomy for gastric submucosal tumors, Asian J Endosc Surg, 8-1, 2015, 24-28

Yamamoto M, Miyata H, Yamasaki M, Maeda N, Miyazaki Y, Takahashi T, Kurokawa Y, Nakajima K, Takiguchi S, Mori M, Doki Y, Chylothorax After Esophagectomy Cured by Intranodal Lymphangiography: A Case Report, Anticancer Research, 35-2, 2015, 891-896

Takahashi T, Nakajima K, Miyazaki Y, Miyazaki Y, Kurokawa Y, Yamasaki M, Miyata H, Takiguchi S, Nishida T, Mori M, Doki Y, Surgical strategy for the gastric gastrointestinal stromal tumors (GISTs) larger than 5 cm: Laparoscopic surgery is feasible, safe, and oncologically acceptable, Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 25-2, 2015, 114-118

Kurokawa Y, Hamakawa T, Miyazaki Y, Takahashi T, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Takiguchi S, Mori M, Doki Y, Preoperative systemic and intraperitoneal chemotherapy consisting of S-1, cisplatin and docetaxel in patients with marginally resectable gastric cancer, Anticancer Res, 35-4, 2015, 2223-2228

Takiguchi S, Fujiwara Y, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Nishida T, Sekimoto M, Hori M, Nakamura H, Mori M, Doki Y, Laparoscopic intraoperative navigation surgery for gastric cancer using real-time rendered 3D CT images, 45-5, 2015, 618-624

Sugimura K, Miyata H, Tanaka K,

Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Takiguchi S, Mori M, Doki Y, High infiltration of tumor-associated macrophages is associated with a poor response to chemotherapy and poor prognosis of patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer, *J Surg Oncol*, 111-6, 2015, 752-759

Fukuda S, Nakajima K, Miyazaki Y, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Miyata H, Takiguchi S, Mori M, Doki Y, Use of double-lumen peripherally inserted central catheters for safer perioperative management of esophageal cancer patients, *JVA (The Journal of Vascular Access)*, 16-4, 2015, 338-343

Natatsuka R, Takahashi T, Serada S, Fujimoto M, Ookawara T, Nishida T, Hara H, Nishigaki T, Harada E, Murakami T, Miyazaki Y, Makino T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Takiguchi S, Kishimoto T, Mori M, Doki Y, Naka T, Gene therapy with SOCS1 for gastric cancer induces G2/M arrest and has an antitumour effect on peritoneal carcinomatosis, *British Journal of Cancer*, 113-3, 2015, 433-442

Akihiro Takata, Shuji Takiguchi, Kohei Murakami, Yasuhiro Miyazaki, Hiroshi Miyata, Tsuyoshi Takahashi, Yukinori Kurokawa, Makoto Yamasaki, Kiyokazu Nakajima, Masaki Mori, Kenji Kangawa, Yuichiro Doki, Effects of ghrelin administration on the early postoperative inflammatory response after esophagectomy, *Surg Today*, 45-8, 2015, 1025-1031

Takata A, Takiguchi S, Miyazaki Y, Miyata H, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Mori M, Kangawa K, Doki Y, Randomized Phase II Study of the Anti-inflammatory Effect of Ghrelin During the Postoperative Period of Esophagectomy, *Annals of Surgery*, 262-2, 2015, 230-236

Miyata H, Yamasaki M, Miyazaki Y, Takahashi T, Kurokawa Y, Nakajima K, Takiguchi S, Mori M, Doki Y, Clinical Importance of Supraclavicular Lymph Node Metastasis After Neoadjuvant Chemotherapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma, *Ann Surg*, 262-2, 2015, 280-285

Yamada T, Hirota M, Tsutsui S, Kato M, Takahashi T, Yasuda K, Sumiyama K, Tsujii M, Takehara T, Mori M, Doki Y, Nakajima K, Gastric endoscopic submucosal dissection under steady

pressure automatically controlled endoscopy (SPACE); a multicenter randomized preclinical trial, *Surg Endosc*, 29-9, 2015, 2748-2755

Fukuda S, Miyata H, Miyazaki Y, Makino T, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Takiguchi S, Mori M, Doki Y, Pyruvate Kinase M2 Modulates Esophageal Squamous Cell Carcinoma Chemotherapy Response by Regulating the Pentose Phosphate Pathway, *Ann Surg Oncol*, *Ann Surg Oncol*, 22-3, 2015, 1461-1468

Hara H, Takahashi T, Nakatsuka R, Higashi S, Miyazaki Y, Kurokawa Y, Takiguchi S, Mori M, Doki Y, Nakajima K, Feasibility and safety of optical biopsy using probe based confocal laser endomicroscopy for peritoneal dissemination, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 30-4, 2015, 209

Y Miyazaki, M Yamasaki, Y Kurokawa, T Makino, S Takiguchi, M Mori, Y Doki, K Nakajima, Dynamics of intraluminal pressure of the esophagus ESD in preclinical experiments, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 30-4, 2015, 316

[学会発表](計9件)

Nakajima K, Next Generation Endoscopy through Surgeon's Eyes, DDW, Washington D.C.

Nakajima K, CO2 stabilizer for endoscopic diagnosis and interventions, Endocourse milan 2015 endoscopic management of gastrointestinal and pancreatico-biliary neoplasia 6th advanced course, Milan

Nakajima K, Project ENGINE: Our R&D and Achievements, AIMS Academy, Milan

Nakajima K, ENGINE & HEART: R&D of UHC Devices based on Unmet Needs in LMICs, AIMS Academy, Milan

Nakajima K, Simposio-Cena de Bienvenida, International NOTES W.I.D.E.R., Barcelona

Nakajima K, A novel portable endoscopy system for universal access, International NOTES W.I.D.E.R., Barcelona

Takahashi T, Nakatsuka R, Hara H, Higashi S, Miyazaki Y, Kurokawa Y, Takiguchi S, Mori M, Doki Y, Nakajima K, Feasibility study of real-time intestinal bloodstream evaluation using probe-based confocal laser

endomicroscopy in porcine intestinal ischemia models, Asian Pacific Digestive Week (APDW), Taipei
Hara H, Takahashi T, Nakatsuka R, Higashi S, Miyazaki Y, Kurokawa Y, Takiguchi S, Mori M, Doki Y, Nakajima K, Feasibility and safety of optical biopsy using probe based confocal laser endomicroscopy for peritoneal dissemination, Asian Pacific Digestive Week (APDW), Taipei
Higashi S, Takahashi T, Miyazaki Y, Yamasaki M, Kurokawa Y, Makino T, Takiguchi S, Mori M, Doki Y, Nakajima K, # 1497 Dynamics of intraluminal pressure of the esophagus ESD in preclinical experiments, Asian Pacific Digestive Week (APDW), Taipei

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計8件)

名称: INSUFFLATION SYSTEM AND INSUFFLATION APPARATUS
発明者: 鳥澤信幸、宮本学、中島清一
権利者: 富士フイルム株式会社、国立大学法人大阪大学
種類: 特許
番号: 15162631.4
出願年月日: 2015年4月7日
国内外の別: 国外

名称: INSUFFLATION SYSTEM AND INSUFFLATION APPARATUS
発明者: 鳥澤信幸、宮本学、中島清一
権利者: 富士フイルム株式会社、国立大学法人大阪大学
種類: 特許
番号: 201510163103.4
出願年月日: 2015年4月8日
国内外の別: 国外

名称: INSUFFLATION SYSTEM AND INSUFFLATION APPARATUS
発明者: 鳥澤信幸、宮本学、中島清一
権利者: 富士フイルム株式会社、国立大学法人大阪大学
種類: 特許
番号: 14/682,117
出願年月日: 2015年4月9日
国内外の別: 国外

名称: INSUFFLATION SYSTEM AND INSUFFLATION APPARATUS
発明者: 鳥澤信幸、宮本学、中島清一
権利者: 富士フイルム株式会社、国立大学法人大阪大学
種類: 特許
番号: 14/682,116

出願年月日: 2015年4月9日
国内外の別: 国外

名称: 送気システム
発明者: 林健太郎、中島清一
権利者: 富士フイルム株式会社、国立大学法人大阪大学
種類: 特許
番号: 2014-550189
出願年月日: 2015年5月22日
国内外の別: 国内

名称: INSUFFLATION SYSTEM
発明者: 林健太郎、中島清一
権利者: 富士フイルム株式会社、国立大学法人大阪大学
種類: 特許
番号: 14/720,993
出願年月日: 2015年5月26日
国内外の別: 国外

名称: INSUFFLATION SYSTEM
発明者: 林健太郎、中島清一
権利者: 富士フイルム株式会社、国立大学法人大阪大学
種類: 特許
番号: 201380061526.4
出願年月日: 2015年5月26日
国内外の別: 国外

名称: INSUFFLATION SYSTEM
発明者: 林健太郎、中島清一
権利者: 富士フイルム株式会社、国立大学法人大阪大学
種類: 特許
番号: 13858973.4
出願年月日: 2015年5月27日
国内外の別: 国外

取得状況(計1件)

名称: 内視鏡オーバーチューブ
発明者: 中島 清一
権利者: 国立大学法人大阪大学
種類: 特許
番号: 5835760
取得年月日: 2015年11月13日
国内外の別: 国内

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.project-engine.org/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中島 清一 (NAKAJIMA, Kiyokazu)
大阪大学・国際医工情報センター・次世代内視鏡治療学共同研究部門・特任教授(常勤)
研究者番号: 30432537