

令和元年6月14日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10516

研究課題名(和文) 消化管狭窄予防ステント(吸収性)の開発

研究課題名(英文) Development of absorbable stent for prevention of digestive tract stenosis

研究代表者

粕谷 和彦 (Kasuya, Kazuhiko)

東京医科大学・医学部・兼任教授

研究者番号：80307313

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、食道癌に対する全周性の内視鏡粘膜下層剥離術後の狭窄予防用のステントを開発することである。1. まずステントの素材の選定を行った。強度試験の結果、ステントの素材はモノフィラメント(ポリグリコール酸)、太さ3-0の手術用縫合糸モノシティンガーを採用した。2. ステントの編み込み方法として、リリアン編み用の小型機械編み機を採用した。3. ステントのX線による描出能については、水溶性造影剤ウログラフィンの浸透により、単純X線およびCTにて描出可能であることを確認した。4. 生体内でのステントの動態(内腔の保持や消化管に与える影響)について、マウスの生体内へ留置し、確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

長期間の摂食障害をきたす原因のひとつに、食道癌に対する全周性の内視鏡粘膜下層剥離術(ESD)後の狭窄がある。そのため、ガイドラインでは2/3周性以上の病巣に対するESDに制限を設けている。しかしながら実臨床では当然2/3周性以上の表在性の食道癌は存在するため、ESD術後の狭窄は稀な合併症ではない。その他にも消化管吻合術後、骨盤内臓器(卵巣や子宮、直腸)に対する放射線照射後の狭窄がある。それらの狭窄に対し、狭窄予防の方法が確立されていない。本法はそのひとつであり、本研究は社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to develop a stent for the prevention of stenosis after endoscopic submucosal dissection for esophageal cancer. 1. First, we selected stent materials.

As a result of the strength test, the material of the stent used was a monofilament (polyglycolic acid) and a 3-0-thick surgical suture. 2. The following 1)-3) were examined. 1) Hand-knitted, 2) Machine knitting by knitting machine for stocking used in textile factory. 3) Machine knitting with a small Lillian knitting machine. As a result of examination, 3) was adopted. 4. The X-ray imaging ability of the stent was confirmed to be visible by plain X-ray and CT by the penetration of the water-soluble contrast agent Urografin. 4. The movement of the stent in vivo. As a result, it was confirmed that retention of the form for one week or more and prevention of a time-honored harvest at the mucous membrane exfoliation part were confirmed.

研究分野：消化器外科

キーワード：ステント 消化管 吸収性素材

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本研究の目的は、食道癌に対する全周性の内視鏡粘膜下層剥離術(ESD)後の狭窄予防用に吸収性素材にて作成されたステントを開発することである。食道癌診断・治療ガイドラインでは、「壁深達度 EP ないし LPM と診断され、かつ周在性 2/3 以下のもの」を ESD の絶対適応とし、2/3 周性以上の ESD に制限を設けている。しかしながら実臨床では当然 2/3 周性以上の表在性の食道癌病巣は存在するため、ESD 術後の狭窄は稀な合併症ではない。狭窄予防のための処置として、ステロイドの全身または局所への注射、また培養口腔粘膜上皮細胞シートの移植研究が行われている。また狭窄が予想される部位に予めプラスチックや金属ステントを留置し、一定の期間を置いた後に抜去することが行われている。しかし従来型のステントには迷入や抜去不能、破壊の問題がある。

2. 研究の目的

本研究では吸収性素材を用い、手編みや機械編み(複数の編み込み方)で試作し、どのような編み方のステントが必要か、十分な強度を確保できるかを検討する。またステント形状が決定した後、X線不透過性の付加などの改良とその効果判定、および動物への留置による経時的な形状変化(崩壊)とステントの狭窄予防効果を判定する。

3. 研究の方法

1) 編み方の検討: 手編みによるステント作成、小型編み機によるステント作成、縫製工場の編み機を用いたステント作成を行い、各製品の曲がり具合や内腔の確保状態を目視等で確認する。

2) ステント強度の検討: 人工胃液(pH2)、人工腸液(pH7 アミラーゼ入り)に浸し、計測器 EZGraph(Shimadzu)を用い、変形強度(縦軸: ステントの口径を半分にする力)を測定した。



Shimadzu EZgraph

3) X線不透過ステントの検討: X線にてステントを視認させるため、水溶性造影剤ウログラフィンを素材となる糸に5-10分間浸透させ、X線で撮影した。結果、5分間ウログラフィンに浸けることにより、造影剤は素材の手術用糸に十分に素材に浸透した(結果は示さず)。その結果を踏まえ、ステントをウログラフィンに浸透させ、CTを撮影した。

4) in vivo(マウス腹腔内)にステントを留置した際、その経時的変化の検討: マウス(C57BL 9週齢 オス)の腹部を2cmほど切開し、造影剤浸透ステントを腹腔内に留置した。1週間から2週間をおき、CTを撮影した。

5) 腸管狭窄予防用にステントを留置した際、その腸管内腔確保の程度の検討: クラウンミニ豚の小腸を用いた粘膜除去による消化管狭窄モデルを作成した。同狭窄に対してステントを留置した。狭窄予防効果は4週間後に犠牲死させて同部を肉眼的病理学的

に効果判定した。

4. 研究成果

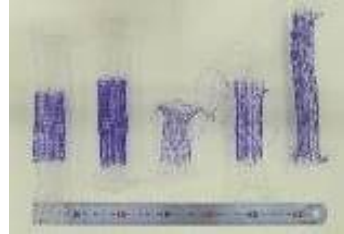
1) 編み方の検討結果：

『試作したステント』

・手編みステント。



・小型編み機によるステント。



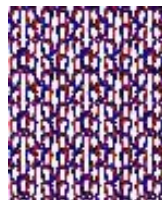
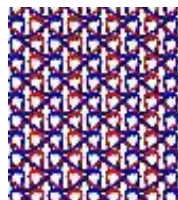
8 針用

12 針用

加温器

加工直後のステント

・縫製工場の編み機ステント



大型編み機

TypeA

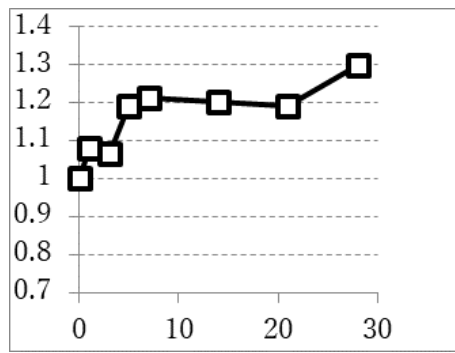
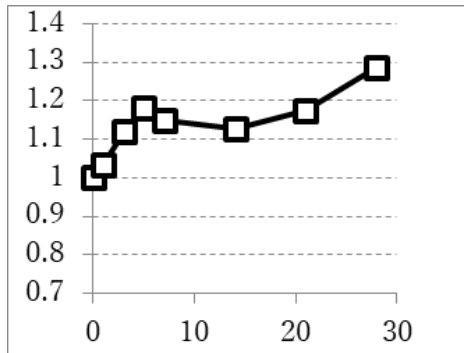
TypeB

TypeC

上記のように種々の編み方でステントを試作した。
その結果、変形させても内腔を保持できる編み方は、
機械編み1のリリアン編み（右）であることが分か
った。



2) スtent強度の検討結果



工胃液暴露（日数）

人工腸液暴露（日）

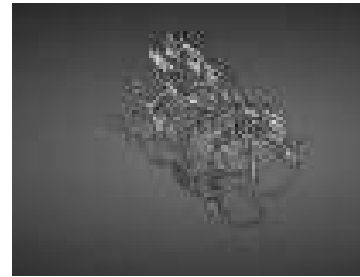
人

3) スtentのX線不透過性の検討結果

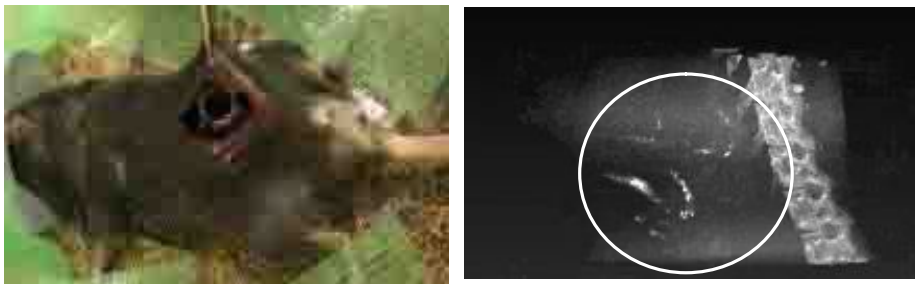


左より、直径 6mm のステンレスパイプを芯にしてリリアン編み。造影剤に 5 分以上浸す。80 で 3 時間加熱し、形状記憶させた。

DELPet μ CT100（デルバイオ社）にて撮影し、3D に再構築させた。



4) 腹腔内留置stentの経時的变化の検討結果：



マウス腹腔内にstentを留置した。

白色らせん状のstent像

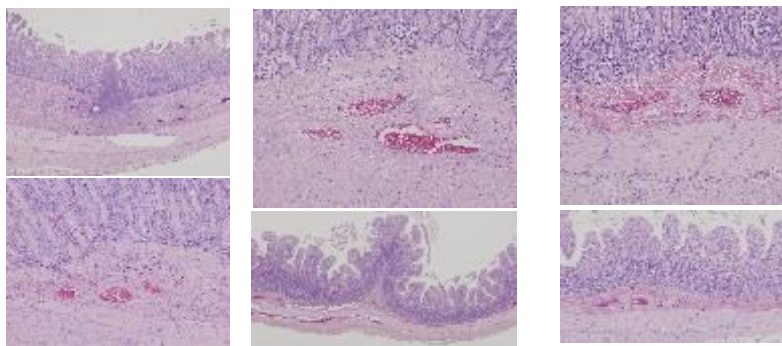
同像は形状を維持したまま、1-2 週間観察された。

- 5) 粘膜全周除去による消化管狭窄モデルの検討結果：正常部に比し、粘膜全周剥離部の内腔は狭窄した。一方、粘膜全周剥離 + スtent部は内腔が（正常部より大きく）確保された。Stentは狭窄予防に機能した。



粘膜剥離部 正常部 粘膜剥離部 + Stent部

粘膜除去部の粘膜は再生されていた。粘膜剥離 + Stent留置部では、粘膜下層のやや間質は厚かったが剥離部ほどではなかった。



粘膜剥離部

正常部

粘膜剥離部

- ・上記の結果より、吸収性消化管Stentは医原性狭窄を予防可能と結論された。
- ・大動物（イヌ）の食道への留置を予定したが、研究はそこまでには至らなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 4件)

1. 消化管狭窄予防Stent（吸収性）の開発
征矢良子、粕谷和彦、土田明彦。第182回東京医科大学医学会総会、平成30年11月17日
2. 消化管狭窄予防形状記憶Stentの開発
粕谷和彦、立花慎吾、土田明彦。第79回日本臨床外科学会総会、平成29年11月24日
3. Shape memory absorbable stent for the digestive tract stenosis prevention.
Kasuya K., Tachibana S., Tsuchida A. 2017.11.23. 21th Asian Congress of Surgery

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等：なし。

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：土田 明彦

ローマ字氏名：Akihiko TSUCHIDA

所属研究機関名：東京医科大学

部局名：医学部

職名：主任教授

研究者番号（8桁）：50207396

研究分担者氏名：岡 潔

ローマ字氏名：Kiyoshi OKA

所属研究機関名：国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構

部局名：関西光科学研究所量子生命科学研究部

職名：上席研究員（定常）

研究者番号（8桁）：80354661

(2)研究協力者：なし。

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。