

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：11501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15918

研究課題名(和文)大型動物を用いた胆泥閉塞に対するPMEA コーティング胆管ステントの有効性評価

研究課題名(英文)Usefulness of a novel covered self-expandable metal stent coated with poly(2-methoxyethyl acrylate) in vivo

研究代表者

石澤 哲也(Ishizawa, Tetsuya)

山形大学・医学部・医員

研究者番号：30594296

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)：カバー膜金属ステント(CSEMS)は、緩和的胆管ドレナージに用いられる。ただし、胆泥閉塞のため開存期間は限られている。この研究では、胆泥閉塞予防としてポリ(2-メトキシエチルアクリレート)(PMEA)でコーティングされた新規CSEMSの生体安全性を評価した。9匹のミニブタにステントを留置した[PMEA-CSEMS(n=6)、従来のCSEMS(n=3)]。追跡期間は1、3、6ヶ月に分け、血清学的検査と組織学的分析を行った。結果、PMEA-CSEMSと従来のCSEMSいずれも肝酵素または炎症マーカーの増加は観察されず、組織学的分析では炎症反応は観察されず、線維化は軽度にとどまっていた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

私たちは、胆泥閉塞を軽減するためPMEAをコーティングしたCSEMS(PMEA-CSEMS)を開発した。PMEA-CSEMSは生体内で安全性を実証できた。また、すでにヒト感染胆汁循環実験でその有効性を確認している。このステントを用いれば、緩和治療として胆管ステントを留置された患者が胆泥閉塞による胆管炎で入退院を繰り返すことなく生活できるようになる可能性がある。医療費の削減にもつながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Covered self-expandable metal stents (CSEMS) are often used for palliative endoscopic biliary drainage; however, due to sludge occlusion, the unobstructed period is limited. In this study, we aimed to evaluate the biosafety of a novel CSEMS coated with poly(2-methoxyethyl acrylate) (PMEA-CSEMS) for sludge resistance and examined its biosafety in vivo. We endoscopically placed nine normal porcine bile ducts [PMEA-CSEMS (n = 6) or conventional CSEMS (n = 3)]. The follow-up period was divided into 1, 3, and 6 months, and we performed serological examination and undecalcified histological analysis. Within the follow-up period, for both PMEA-CSEMS and conventional CSEMS, we observed no increase in liver enzyme or inflammatory marker levels in the serological investigation and no inflammatory response and mild fibrosis on histopathological analysis. We demonstrated the biosafety of PMEA-CSEMS for sludge resistance in vivo.

研究分野：消化器内科胆道疾患

キーワード：胆管ステント

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

胆道癌や膵癌患者で根治的切除の適応となるのは 20% 未満である。根治的切除適応外患者の悪性胆道狭窄に対して生活の質を改善するための内視鏡的胆道ドレナージ術は世界中で広く行われている。自己拡張型金属ステントはプラスチックステントより開存期間が長いことが知られている。しかし、その長期開存期間には限界がある。

カバー膜被覆型金属ステントは腫瘍のステント内発育や過形成性変化によるステント閉塞を防ぐために開発された。しかし、カバー膜被覆型金属ステントは胆泥で閉塞することがある。その胆泥閉塞の機序は以下になる。まず胆管内にステントを留置した直後、宿主由来のたんぱく質がすぐにステント表面を覆い、そのたんぱく質に細菌が吸着する。吸着した細菌は粘着性のあるバイオフィルムを産生するが、そのバイオフィルム内に食物繊維などの外来物質を取り込むことによって胆泥としての厚みが形成されていく。従って、私たちはステント表面に付着したたんぱく質の吸着を抑制できれば、胆泥形成を軽減できるのではないかと考えた。

ポリ 2 メトキシエチルアクリレート (以下、PMEA) というポリマーはたんぱく質や血小板の吸着を抑制することが報告されている。PMEA は表面に水の層を形成すると推測されている。そこで私たちは、カバー膜被覆型金属ステントを PMEA でコーティングすれば、たんぱく質の吸着を抑制することによって胆泥形成を軽減できるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究では、PMEA をコーティングしたカバー膜被覆型金属ステントを作成し、ヒト感染胆汁循環実験とミニブタ胆管留置実験にてその有効性と安全性を評価することを目的とした。

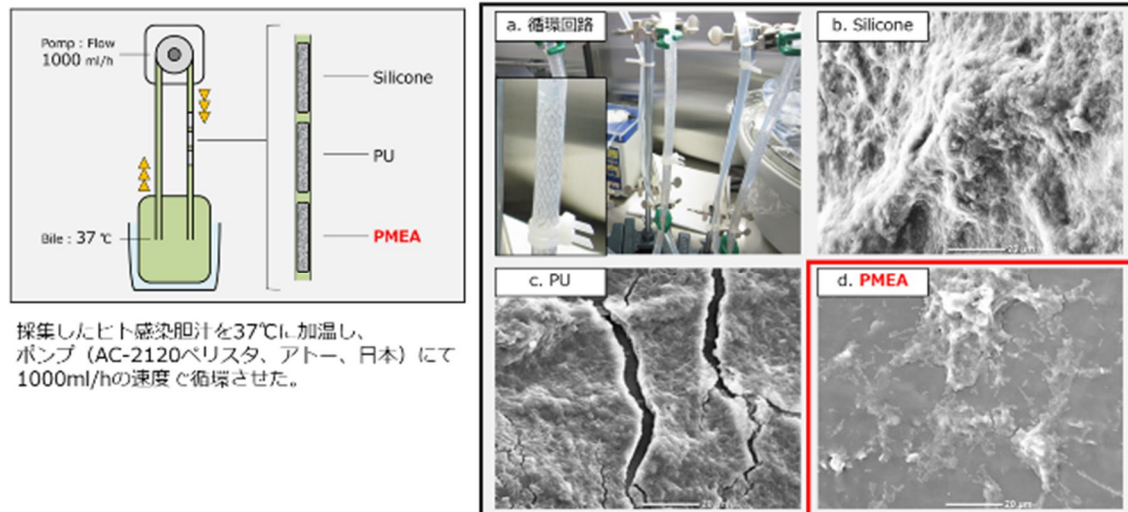
3. 研究の方法

カバー膜被覆型金属ステント (ステント長 60mm、内径 6mm) に PMEA をコーティングしたものとしていないものをそれぞれ作成した。ヒト感染胆汁循環実験では、胆汁循環回路を作成、胆管炎患者より採集した感染胆汁を 37 度で加温し循環させ、その回路内に作成したステントを留置、3 週間に取り出し、走査型電子顕微鏡を用いてステント表面を観察し、有効性を評価した。ミニブタ胆管留置実験では、生体ミニブタ胆管内に内視鏡を用いてそれぞれのステントを留置、1 か月後、3 か月後、6 か月後に血液採取と胆管ごとステントを摘出し、血清学および病理学的に安全性を評価した。

4. 研究成果

ヒト感染胆汁循環実験

(山形大学医学部倫理審査委員会 第334号)



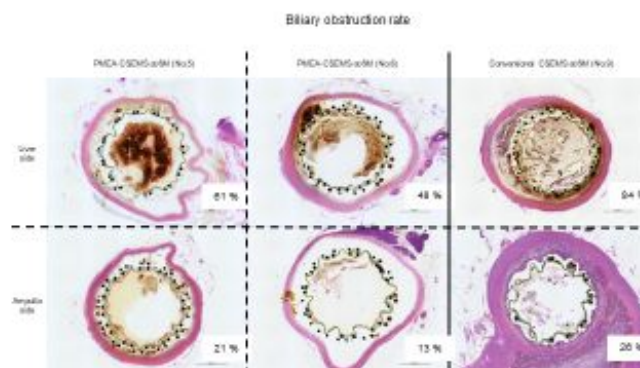
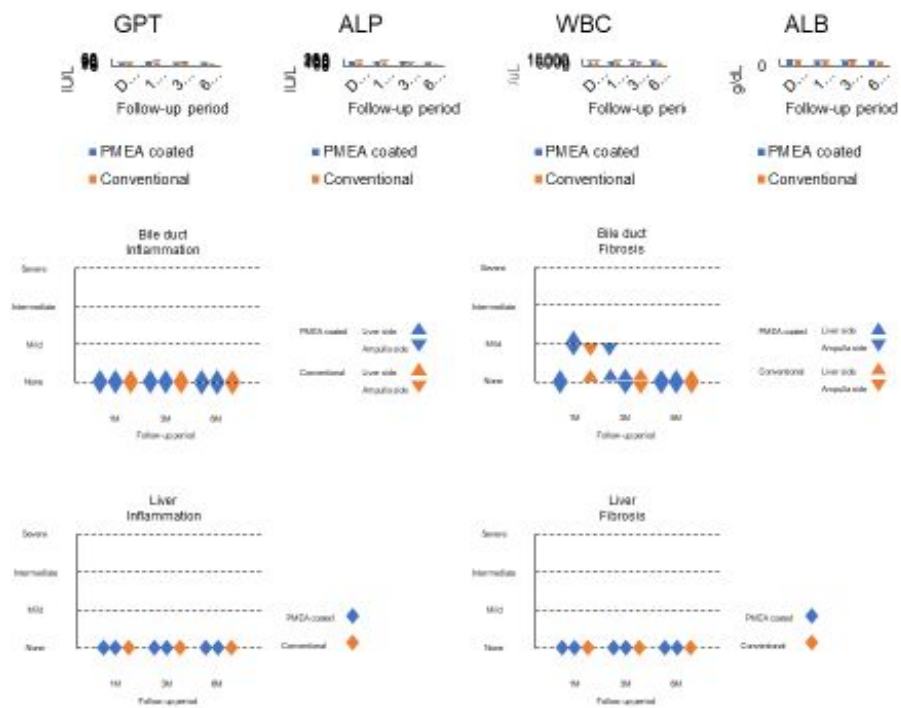
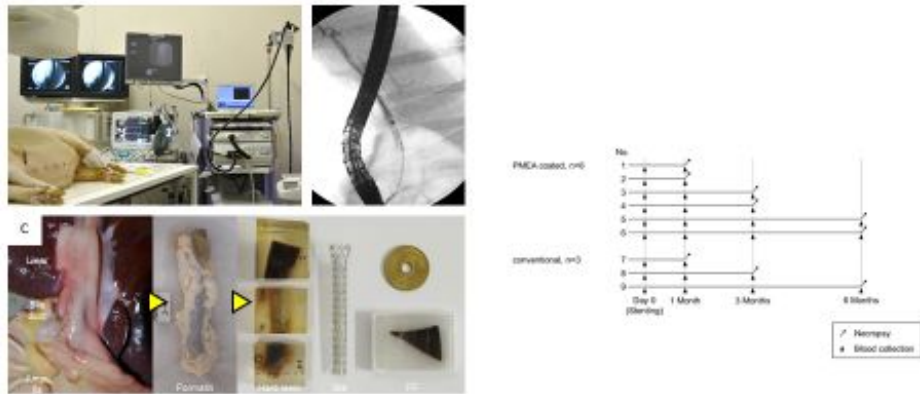
a: 循環回路と回路内に留置したステント。
b-d: 3週間後に取り出したステントの走査型電子顕微鏡所見。
PMEAをコーティングしたカバー膜被覆型金属ステントのカバー膜表面では胆泥形成が軽減していた。

ヒト感染胆汁循環実験では、3 週間後に取り出したステント表面を走査型電子顕微鏡で観察したところ、PMEA をコーティングしたカバー膜被覆型金属ステント表面では胆泥の形成が軽減していた。

ミニブタ胆管留置実験は、9 匹のミニブタを用いて行った。PMEA コーティングありを 6 匹、なしを 3 匹に留置した。血清学的には、いずれの期間においても GPT、ALP、ALB、WBC の明らかな上昇は認められなかった。病理学的には、いずれの期間においても胆管壁に炎症細胞浸潤を認めなかった。軽度の線維化を 1 か月時と 3 か月時に認めたが、6 か月時には認めなかった。また、胆泥は PMEA をコーティングしたカバー膜被覆型金属ステント内に少ない傾向があった。

これらの結果より、PMEA をコーティングしたカバー膜被覆型金属ステントの生体安全性を確認できた。また、臨床的に胆泥形成を軽減できる可能性が示された。

ミニブタ胆管留置実験



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----