

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06757

研究課題名(和文)レバミピド局注液の食道内視鏡治療後狭窄予防効果についての検討

研究課題名(英文) Examination of stenosis prevention after esophageal endoscopic submucosal dissection using 2% rebamipide solution

研究代表者

藤本 愛 (FUJIMOTO, Ai)

東邦大学・医学部・助教

研究者番号：10468712

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ブタの食道で、広範なESD(内視鏡的粘膜下層剥離術)を行った。2%レバミピド液を局注剤として用いてESDを作成した群は、生理食塩水を用いて作成した群と比較して、作成後7日目、14日目、21日目における内視鏡観察でわかる明瞭な狭窄予防効果は見られなかった。しかし、摘出した食道の病理評価では、レバミピド液を用いた群は線維化が抑制されていた。また、レバミピド局注液を用いたESDは安全性に問題は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多くの食道癌はESDにより切除され、根治できるようになった。ESDは体表に傷もつかず、患者に低侵襲な内視鏡治療であるが、広範な食道癌をESDで切除すると、ESD後潰瘍が治癒する過程で狭窄を来し、癌は治ったものの、狭窄のために食事摂取できない状況となってしまう問題が残されており、現在有効な解決策はない。2%レバミピド液はESD後治癒過程で線維化を抑制することからESD後狭窄予防効果が期待される。2%レバミピド液をESDの時に粘膜下層への局注剤として使用することでESD後狭窄を予防できるか検証することは意義があると考えた。

研究成果の概要(英文)：Endoscopic submucosal dissection (ESD) was performed in the esophagus of pigs. The group for which ESD was performed using 2% rebamipide solution as a submucosal injection was compared with the group for which performed was made with normal saline, and endoscopic observation was performed on the 7th, 14th, and 21st days ESD. No clear stenosis-preventing effect was observed. However, in the pathological evaluation of the excised esophagus, fibrosis was suppressed in the group using rebamipide solution. In addition, there was no safety problem with ESD using rebamipide solution.

研究分野：消化器内視鏡学

キーワード：レバミピド局注液 食道ESD 食道狭窄

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、技術的には全周性、亜全周性の広範な早期食道癌を内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) で切除することが可能となったが、切除後潰瘍の治癒過程で線維化を生じることにより重篤な狭窄を来することが大きな問題となっている。

(2) ESD 後狭窄を予防する方法として、ステロイドの内服やステロイドの ESD 切除直後潰瘍底への局所注射が行われているが、その効果は不十分である。また、ステロイド投与による副作用の問題がある。現在食道 ESD 後狭窄に対する確実かつ安全な予防対策はない。

2. 研究の目的

(1) 2017 年に生体ブタを用いて行った動物実験において、2%レバミピド局注液を粘膜下層局注剤として使用し胃 ESD を行ったところ胃 ESD 後治癒過程において線維化抑制効果が認められたことから、今回は 2%レバミピド局注液の線維化抑制作用による食道 ESD 後狭窄予防効果の可能性について検証した。(引用文献)

3. 研究の方法

ブタの食道に 2%レバミピド局注液を用いて内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) を施行し、実行可能性、安全性、ESD 後潰瘍治癒過程、狭窄の程度について評価する。

(1) 内視鏡を経口的に挿入し食道に長径約 3cm、周在 1/2 周の仮想病変を 1 頭につき 2 病変を設定しマーキングを行う。食道の口側 (おおよそ切歯 30-33cm) と肛門側 (おおよそ切歯 36-39cm) の部位に仮想病変を設定する。

(2) 使用する局注液は生理食塩水と 2%レバミピド局注液を用いて 1 か所ずつ、ESD を行う。使用局注液は実験者にはブラインドとする。処置時間は 1 頭につき 2-3 時間程度である。

(3) 治療後安楽死させるまでの間、7 日毎に 2 か所の ESD 後潰瘍の治癒と狭窄の程度を内視鏡的に評価する。また、偶発症の有無 (後出血、遅発性穿孔、食欲低下、体重増加不良) を確認する。重篤な狭窄をきたし、食餌摂取ができなくなった場合はその時点で安楽死とする。

(4) 7 日目、14 日目、21 日目に安楽死させた後、食道を摘出し ESD 後潰瘍の治癒、炎症細胞や線維化を病理組織学的に検討する。

評価項目は以下の 3 項目とした。

(1) レバミピド局注液を用いた ESD の施行および実行可能性、安全性の評価

ESD の完遂の可否、一括切除率、治療時間、使用局注液量、出血回数、穿孔などの有無を評価する。安楽死まで後出血、嘔吐、体重増加不良の有無を評価する。

(2) ESD 後潰瘍の治癒過程、狭窄の内視鏡的評価

(3) ESD 後潰瘍組織を用いた、炎症、線維化の病理学的評価

4. 研究成果

2018 年 3 月 6 日 ~ 2021 年 2 月 10 日まで合計 18 頭の生体ブタを用いた動物実験を行った。

1 頭 麻酔薬のアレルギーにより死亡

7 日生存 6 頭 (1 頭は 21 日生存予定だったが、COVID-19 感染拡大の影響で実験中止 7 日目に安楽死となった。)

14 日生存 6 頭

21 日生存 5 頭

(1) 2%レバミピド局注液、生理食塩水を用いた全症例において、ESD は安全に施行、一括切除できた。両群ともに出血は少なく、穿孔、後出血の有害事象は認めなかった。治療時間、使用局注液量に関して両群間において有意差は認めなかった。(図 1) 嘔吐、食欲低下や体重増加不良は一時的にみられた個体もあったが、予定日までの飼育が困難な程度ではなかった。

図 1.

Variable	2% Rebamipide (n=13)	Control (n=13)	p 値
使用局注量 (ml)	30.8 ± 9.1	27.5 ± 7.3	0.34
En bloc resection	100%	100%	
Resection circumference	75%	75%	
ESD 治療時間 (分)	20.0 ± 5.7	18.7 ± 5.0	0.55
多量な出血	0%	0%	
穿孔	0%	0%	

(2) 詳細なデータ解析はまだしていない。しかし、2%レバミピド局注液が生理食塩水を用いた ESD と比較し、明らかに食道 ESD 後狭窄を予防する効果は見られなかった。

(3) まだ 3 検体は病理検索に提出していない(ホルマリン固定された状態で保管中)ため詳細な検討はできていない。観察した範囲では 7 日目、14 日目の組織標本では 2%レバミピドを用いた ESD の方で潰瘍治癒が速い印象であった。また、21 日目の組織標本では、2%レバミピド局注液を用いた ESD 後潰瘍瘢痕で、線維化が少ない印象であった。3 検体の病理染色を待って、炎症細胞数、線維化を数値化し解析を行う予定である。

<引用文献> Fujimoto A, Uraoka T, Nishizawa T, Shimoda M, Goto O, Ochiai Y, Maehata T, Akimoto T, Mitsunaga Y, Sasaki M, Yamamoto H, Yahagi N. Rebamipide solution: a novel submucosal injection material to promote healing speed and healing quality of ulcers induced by endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc.*2018 87:1114-1120.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 AI FUJIMOTO
2. 発表標題 FUTURE PROSPECT OF USING A REBAMIPIDE SOLUTION TO PREVENT STENOSIS AFTER ESOPHAGEAL ENDOSCOPIC SUBMUCOSAL DISSECTION
3. 学会等名 Digestive Disease Week® (DDW) (国際学会)
4. 発表年 2019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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------