

令和 6 年 5 月 26 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K08595

研究課題名（和文）炎症低減化を目指した新たな生体適合素材の開発

研究課題名（英文）Development of new biocompatible materials to reduce inflammation

研究代表者

小松 昇平（Shohei, Komatsu）

神戸大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：30444590

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：腹部悪性腫瘍に対する根治的粒子線治療を可能とするスペーサー留置術の有効性が示されている。我々はスペーサーとしてポリグリコール酸を不織布に加工した吸収性スペーサーを開発した。今回、吸収性スペーサー留置後の癒着防止効果を検討するため、吸収性スペーサーと複数の癒着防止剤（セプラフィルム、インターシード、アドスプレー）のラット埋植後の炎症性変化を評価した。留置後、7・14・28日目の癒着を視覚的および病理学的評価を施行した。留置後28日目のLauder scoreを用いた視覚的評価では、セプラフィルム群で有意に炎症が軽微であり、最も癒着予防効果がある可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腹部悪性腫瘍に対するスペーサー留置術を用いた粒子線治療は多くの臨床的エビデンスと共に根治的治療域を拡大させる画期的な治療として多くの悪性腫瘍に対して適応拡大されている。放射線治療に対するスペーサー留置術の保険適応となります。症例増加が予想される。ネスキープ留置部周囲には著明な癒着が生じる事は示されており、ネスキープ留置後の癒着防止は合併症予防、再手術時の観点からも重要である。今回の研究成果をさらに大型動物でも検証することで、今後の実臨床への応用が期待され、ネスキープを用いたスペーサー留置術後の合併症低減に貢献する事が予想される。

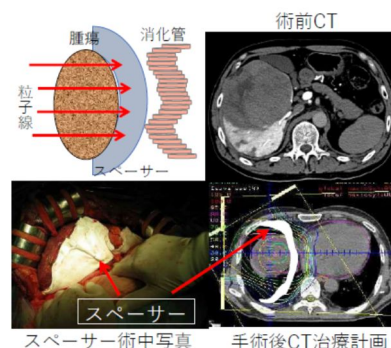
研究成果の概要（英文）：Spacer placement surgery has been shown to be effective in enabling radical particle therapy for abdominal malignant tumors. We have developed an absorbable spacer made of polyglycolic acid processed into a non-woven fabric as a spacer. In the present study, we evaluated inflammatory changes after implantation of absorbable spacer and several anti-adhesive agents (1) Seprafilm, 2) Interseed, and 3) Adspray) in rats in order to investigate the anti-adhesive effect after implantation of the absorbable spacer. Visual and pathological evaluation of adhesions at 7, 14, and 28 days after implantation was performed. Visual evaluation using the Lauder score on day 28 after implantation showed significantly less inflammation in the Seprafilm group, indicating that it may be the most effective in preventing adhesions.

研究分野：消化器外科

キーワード：スペーサー 粒子線

1. 研究開始当初の背景

粒子線は従来のX線に比べ非常に高い抗腫瘍効果を有し、癌治療に最適な放射線治療とされている。全身の癌や肉腫など幅広い疾患が粒子線治療の適応となるが、腹部悪性腫瘍においては近接する消化管の放射線障害が大きな問題となっている。このため消化管に近接する腹部悪性腫瘍では根治的粒子線照射が不可能であり、粒子線治療の相対的禁忌とされている。そこで我々は切除不能腹部悪性腫瘍で消化管が近接しているために根治的粒子線照射が不可能な症例に対し、第1段階として開腹下にスペーサーを留置



し、術後の回復を待って第2段階として粒子線照射を施行する体内空間可変粒子線治療を考案した。2006年9月からスペーサーとして主に市販の生体適合材料であるePTFE製シートを用い、他療法では治療困難な腹部悪性腫瘍を対象に臨床第I/II相試験として開始した。現在までに170例以上に施行し、良好な治療成績を報告している。しかし、時間経過とともに非吸収性物質であるePTFE製シートを腹腔内に留置することで感染や正常組織の損傷などの原因となることが分かってきた。そのため吸収性縫合糸として汎用され生体親和性の高いポリグリコール酸 (PGA)を不織布に加工した吸収性スペーサーの研究開発に取組み、特許出願・非臨床試験・PMDA薬事相談を重ね臨床応用にこぎつけた。しかし、臨床試験でPGAスペーサーは吸収過程において高度の炎症性変化及び癒着を生じることが分かっており、体内空間可変粒子線治療の安全性をさらに向上させるにはPGAスペーサーの炎症反応への対策が重要となってきた。PGAスペーサー留置時には周囲との癒着を防止するために癒着防止剤を貼付するが、PGAスペーサーと最も癒着軽減が可能な組み合わせの検討が必要であり、本検討の着想に至った。

2. 研究の目的

PGA スペーサーとの組み合わせで最も癒着防止効果の強い素材を検証することを目的としている。ラットモデルを用いて PGA スペーサー周囲に素材の異なる癒着防止剤を貼付し、癒着度合いを評価し、PGA スペーサー使用時における最適な癒着防止剤の可能性を追求する。

3. 研究の方法

ラットの腹壁に PGA スペーサーを縫合固定する際に、腹壁と PGA スペーサーの間にセプラフィルム、インターシード、アドスプレー3種類の癒着防止剤を使用した。

- コントロール群:癒着防止剤を使用しない(PGA スペーサーと腹壁を縫合固定のみ)、15 匹
- セプラフィルム群:PGA スペーサーと腹壁間にセプラフィルムを挿入、15 匹
- インターシード群:PGA スペーサーと腹壁間にインターシードを挿入、15 匹
- アドスプレー群:PGA スペーサーと腹壁間にアドスプレーを噴霧、15 匹

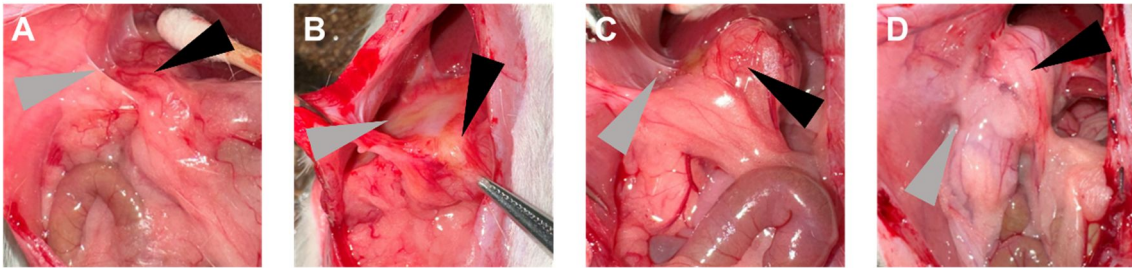
各群留置後 Day7, 14, 28 に 5 匹ずつ再開腹し、ネスキープ留置部周囲の癒着を視覚的 (Lauder score) および病理学的に評価した。

4. 研究成果

【結果】

60 匹のラットを用いて実験を行い、アドスプレー群で 3 匹、インターシード群で 1 匹のラットが経過観察中に死亡した。

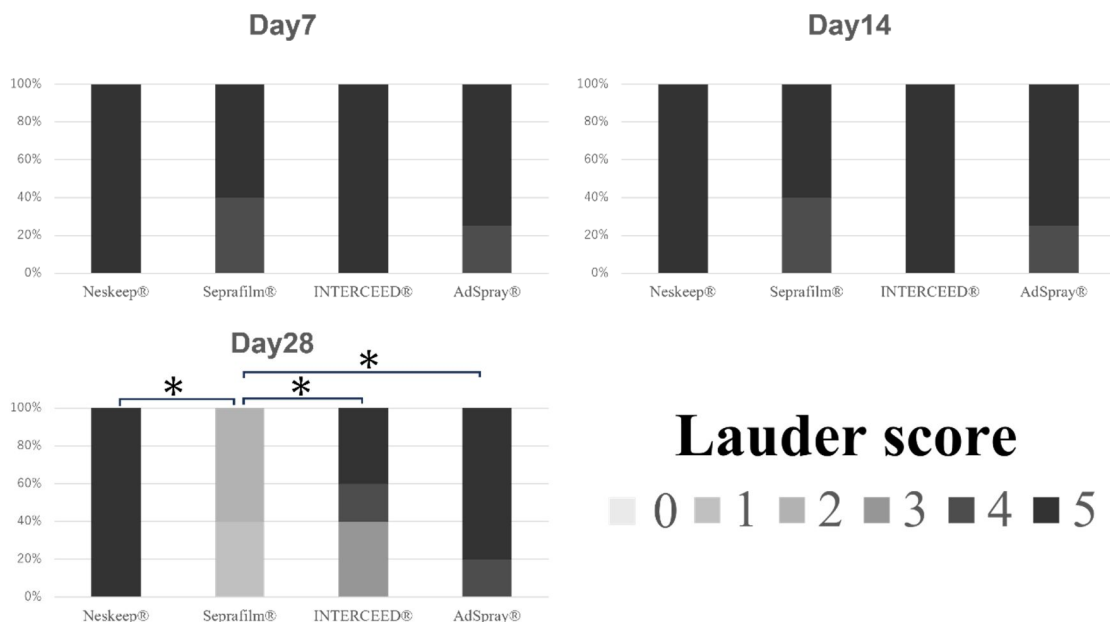
Day7 における Lauder score の中央値はネスキープ群、セプラフィルム群、インターシード群、アドスプレー群でそれぞれ 5.0、4.6、5.0、4.8 であった。Day14 では 5.0、3.8、3.2、4.7 で Day28 では 5.0、1.6、4.0、4.8 となった。Day7 と Day14 ではそれぞれの群間で Lauder score の中央値に差を認めないが、Day28 においてセプラフィルム群は他の群と比較して有意差をもって Lauder score の中央値が低い結果であった。



【Figure 1】

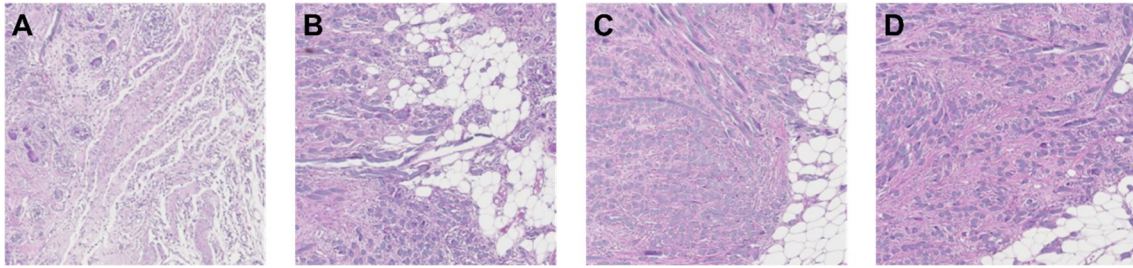
Day 28 における各群の腹腔内所見。(A) コントロール群 (癒着防止剤使用無し) :Lauder score 5、(B) セプラフィルム群:Lauder score 1、(C) インターシード群:Lauder score 4、(D) アドスプレー群:Lauder score 5。(B)セプラフィルム群で Lauder score 評価では腹腔内癒着は軽度であった。

Figure 2



【Figure 2】

Day 7, 14, 28 における Lauder score を用いた癒着評価。Day28 でセプラフィルム群で有意に癒着が軽度であった。



【Figure 3】

Day28 におけるネスキープと周囲組織部の病理学的検討。新生血管と線維芽細胞遊走の程度を3段階で評価したがこちらはどのタイミングでも各群間で差を認めなかった。

【考察】

悪性腫瘍治療における粒子線治療の適応は広がっており、スパーサー留置術併用粒子線治療の症例数も増加することが予想される。ネスキープ留置後の腹腔内癒着は腸閉塞などの合併症や、再手術時の腹腔内癒着など問題となることが多い。

セプラフィルムはヒアルロン酸ナトリウムとカルボキシメチルセルロース、インターシードは酸化再生セルロース、アドスプレーはデキストリンとアルカリ化剤を組成としている。また、ネスキープは吸収性ポリグルコール酸できており、各々どのような相互作用が生じるかが癒着形成に關与すると考えられる。組織癒着は術後12時間から始まり、マクロファージの遊走とフィブリン沈着が術後24～36時間に起こる。この間にゲル化した癒着防止剤が組織間に存在することで癒着防止効果を発揮する。インターシードは28日間で、アドスプレーは3日間で排泄されるが、ネスキープの完全吸収には27週以上と報告されており、通常よりも長い期間ゲルとして残存する必要がある可能性もある。インターシードはセプラフィルムと同様の期間ゲルとして存在するが、血餅と接触することで逆に癒着を引き起こすことも報告されており今回の実験においては腹膜損傷癒着モデルを作成したことが有効な癒着防止効果が得られなかった一因と考察している。今回、セプラフィルムが最も有効な癒着防止効果を示した理由は不明であるが、良好な相互作用が生じている可能性が考えられる。

今回の実験ではDay28のセプラフィルム群がLauder scoreによる評価で良好な癒着防止効果を示すことが証明された。小動物実験であること、腹腔内の癒着に限った実験であること、長期観察が行えていないことがLimitationとして挙げられ、今後更なる追加実験を検討している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Daisuke Tsugawa et al.	4. 巻 30
2. 論文標題 Space-making particle therapy with surgical spacer placement in patients with sacral chordoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American College of Surgeons	6. 最初と最後の頁 207-215
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jamcollsurg.2019.11.007	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 -

1. 著者名 Shohei Komatsu et al.	4. 巻 146
2. 論文標題 Space-making particle therapy for sarcomas derived from the abdominopelvic region	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiotherapy and Oncology	6. 最初と最後の頁 194-199
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.radonc.2020.02.021	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 -

1. 著者名 Dongha Lee et al.	4. 巻 16
2. 論文標題 Surgical spacer placement for proton radiotherapy in locally advanced pancreatic body and tail cancers: initial clinical results	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13014-020-01731-z	査読の有無 無
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5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小松 昇平
2. 発表標題 腹部悪性腫瘍に対する粒子線治療適応拡大を目指した新規素材吸収性スパーサーの開発
3. 学会等名 日本外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小松 昇平
2. 発表標題 腹部悪性腫瘍に対する粒子線治療適応拡大を可能とする新規素材吸収性スパーサーの開発と臨床応用
3. 学会等名 日本消化器外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小松 昇平
2. 発表標題 腹部悪性腫瘍に対する粒子線治療適応拡大を可能とする新規素材吸収性スパーサーの開発と臨床応用
3. 学会等名 日本消化器外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小松 昇平
2. 発表標題 肝細胞癌集学的治療における粒子線治療の可能性
3. 学会等名 日本肝臓学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小松 昇平
2. 発表標題 粒子線治療適応拡大を可能とするスパーサー手術の現状と展望
3. 学会等名 日本外科学会
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	福本 巧 (Takumi Fukumoto) (70379402)	神戸大学・医学研究科・教授 (14501)	
研究分担者	木戸 正浩 (Masahiro Kido) (00403246)	神戸大学・医学研究科・特命教授 (14501)	
研究分担者	田中 基文 (Motofumi Tanaka) (80435560)	神戸大学・医学研究科・助教 (14501)	

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
---------	---------