

令和 4 年 4 月 18 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03864

研究課題名(和文) 合併症が再現でき消化管の層構造をもつ、安全な内視鏡治療手技モデルを開発する

研究課題名(英文) Development of the digestive mucosal model with multi-layers for endoscopic treatment

研究代表者

菅野 武 (Takeshi, Kanno)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：30757886

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題の対象期間である2019年度からの3年間のうちに、内視鏡治療にかかる粘膜組織モデルとしての外国特許申請、ならびに治療用モデルを貼付する管腔部分も新規開発したことに伴い実用新案登録を行うことができた。また、出血できる潰瘍モデルを用いた教育介入研究の結果を、米国消化器病学会など主要な学会にて報告し、前研究から本研究へと継続するシミュレータ開発による医学教育への有効性を確立しつつある。今後は、広くシミュレータ学習を普及させ、教育プログラムもブラッシュアップする予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

内視鏡治療のトレーニング用に消化管類似の粘膜構造と血管走行を樹脂素材により再現することで、動物の犠牲を伴うことなく、出血や粘膜の損傷といった内視鏡治療時に起こりえる合併症を練習するシミュレータモデルを開発してきた。出血性潰瘍モデルでは、レジデント医師における学習効果を教育介入研究として証明しており、今回開発されたモデルにより初学者が実際の患者を危険に晒す危険を低減できると考えている。

研究成果の概要(英文)：Within the three-year period from April 2019 covered by this research project supported by JSPS, we were able to file a foreign patent application for a mucous membrane tissue model for endoscopic treatment, as well as register a domestic utility model with the development of a new luminal part of stomach to which the therapeutic model is attached. In addition, we reported the results of an educational intervention study using the bleeding ulcer model were reported at major conferences, including the American Gastroenterological Association. Therefore, the effectiveness of the simulator training in endoscopic treatment is being established. In the future, we plan to widely disseminate the simulator training with our novel models and brush up the educational program.

研究分野：消化器内科学

キーワード：シミュレータ 内視鏡治療 消化管止血術 合併症 医学教育

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

内視鏡的粘膜下層剥離術は、高い治療成績を認める一方、高難度で学習者が患者を対象とせず合併症を含めた手技を安全かつ総合的に習得できる環境が整っていない

早期胃癌、早期大腸癌などに代表される口腔から消化管における上皮性腫瘍に対する、内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD: Endoscopic Submucosal Dissection)は、リンパ節転移を伴わない程度の早期の癌に対して一括切除率、治癒率、および病理学的判断の点から非常に有効な治療法である。病変の範囲同定という形態学的知識と読影技術は画像で訓練できるため、ESD を安全に行うために必要な基本的手技は以下の4点に集約できる。

- 病変範囲を含む領域へ薬剤の局所注射による粘膜層の拳上
- 電気メスによる粘膜層の切開
- 局所注射され視野展開された粘膜下層(比較的疎な構造)の剥離
- 各処置段階における合併症のコントロール  
(大量出血、および筋層切開による消化管穿孔が致命的合併症)

ESD が開発された本邦においては咽頭がんや全消化管の治療として浸透しつつあるが、世界的にはその習得難易度が高く、合併症リスク特に剥離操作中の筋層切開に伴う消化管穿孔が問題視され一括切除率や局所再発率で劣るスネアを用いた粘膜切除術(EMR: Endoscopic Mucosal Resection)や腫瘍焼灼術による治療が主体である。ESD は、技術が安定すると粘膜下層を均一な深さで剥離可能となり病変部位が広範囲でも一括で遺残なく切除できる可能性が上がる。EMR ではスネアをかける深さが盲目的な操作になるため、分割切除や局所の遺残再発が問題となる。腫瘍焼灼術は熱変性により腫瘍を焼灼するが熱伝達深度が安全のため浅く設定され深部の腫瘍遺残が問題で、表面は焼けており発育や遠隔転移を起こすまで再発の評価がしにくい。

### ESD の有用性と問題点：腸管壁の厚さの差による合併症リスクの違い

当院における早期胃癌治療成績の比較として、治療に伴う一括切除かつ断端陰性者の割合が EMR 49.5% に対して ESD 87.4%であり ESD の有効性が明らかである。早期のバレット食道癌の内視鏡治療に関するメタ解析で一括切除率が EMR 49.3%に対して ESD 97.1%(Guo HM et al. *World J Gastroenterol.* 2014)、また早期大腸癌に対するメタ解析でも一括切除率が EMR 44.5%に対して ESD 87.9%(Jing Wang et al. *World J Gastroenterol.* 2014)と ESD が有意に高く、いずれの報告においても根治切除および局所再発率の点でも ESD が優れていた。しかしながら、合併症特に穿孔率に注目すると胃 ESD において1万例を超えるコホート研究で2.3%(Oda I et al. *Gastric Cancer.* 2012)とされたが、壁の薄い大腸 ESD では1.6~18.0%本邦に限ると1.6~7.0%まで(岡志郎ほか *日消誌* 2015)と穿孔リスクが高く、さらに海外で穿孔率が高いというだけでなく国内でも術者の技術的ばらつきがあると推察され、より高難度部位の ESD には国内であっても十分に学習環境が追い付いていない可能性がある。

現在本邦ではヘリコバクターピロリ(*H. pylori: Helicobacter pylori*)感染を背景とする胃癌が多くみられるため、筋層が厚く消化管穿孔のリスクが低い胃を対象として初学者が ESD 手技を比較的学びやすいという特徴がある。一方で、海外特に先進国においては *H. pylori* 感染率が低いため胃癌は少ない。消化管上皮性腫瘍としては大腸癌やバレット食道癌など管腔壁が薄く容易に穿孔しうるハイリスク症例に対して初学者が ESD を行わなければならない現状が ESD の普及を妨げている一因である。

本邦においても、衛生環境の改善と除菌治療の保険適応化を背景に現在 *H. pylori* 感染率低下が顕著であり、疾患分布の変化が起きている。*H. pylori* 感染率低下に引き続いてすでに消化性潰瘍においては我々による前向きコホート研究で以前は10%以下であった *H. pylori* 陰性潰瘍が潰瘍症例全体の30%を占め、特に80歳以上の高齢者においては47%にも達していることが明らかとなっている(Kanno T et al. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015)。そして *H. pylori* 感染が主たる原因である早期胃癌が今後減少すると考えられ、初学者の学習環境は本邦においても海外同様厳しくなることが予想される。また、初学者が初めから患者を対象とした治療を行うこと自体が出血、穿孔といった合併症のリスクを高めており倫理的にも問題である。

前述の On the job training として患者を対象とする方法以外には、現状はブタまたはウシ生体を用いたトレーニング法か、体験型 ESD モデルとしてゲル状の粘膜下層相当の層の上に通電性の膜を張ったモデルのみで、粘膜切開および粘膜下層剥離の練習にはなるが、ESD 習得のために必要な要素のうち止血や穿孔という合併症のコントロールが全く再現できていない。生体動物の胃を用いる場合、概ねヒト類似の環境だが、麻酔をかけて行う大がかりな設備と薬剤が必要となり、感染症や血液による汚染、また手技習得のために動物の犠牲を許容できるかという倫理的問題も残る。つまり患者や代替動物を危険にさらすことなく合併症を含め安全に失敗でき総合的に手技を習得できる清潔なシミュレータが求められている。

## 2. 研究の目的

既存のシミュレータが備えていない合併症を含む総合的な内視鏡トレーニングモデルの開発を進めるという点が独創的である。新規開発モデルにより安全に失敗出来る練習環境を学習者に提供し、初学者が患者を対象とした治療を行うリスクを低減することを目指す

### 3. 研究の方法

#### ①胃粘膜モデルの作成

前述の4つの要素 (a. 病変範囲を含む領域へ薬剤の局所注射による粘膜層の挙上 b. 電気メスによる粘膜層の切開 c. 局所注射され視野展開された粘膜下層(比較的疎な構造)の剥離 d. 各処置段階における合併症のコントロール) を再現したシミュレータを開発するため、消化管を模した層構造を持つ樹脂に、疑似的な出血と止血操作を練習できる模擬血管を貫通させる。各層に通電性を持たせ、また実際の消化管の持つ伸縮性と厚みを再現する。粘膜下層相当の部位には吸水性ポリマーを基材として、生理食塩水やグリセオールなどの局所注射によって粘膜層の挙上と粘膜下層の剥離操作を可能とする。粘膜下層面および筋層面に潰瘍止血モデルで開発した模擬血管を貫通させ外部と交通し、潰瘍モデル同様に疑似的に出血させクリップ又は導電性の止血鉗子を用いた止血操作の練習を可能とする。剥離操作中に筋層相当の層の外側に穿孔した際に、内視鏡下に視認できる疑似的な脂肪層を作成し、処置操作による合併症を再現することで手技習熟に寄与する。潰瘍止血モデル同様に着脱可能で当該部位のみが通電性を有するモデルとする。

#### ②十二指腸モデルの作成

これまでの研究を基盤にして、消化管粘膜部分以外への発展課題として乳頭作成を検討し、内視鏡的な逆行性胆管膵管造影と乳頭切開術を可能とする内視鏡シミュレータの作成に新規着手する。

#### ③胃粘膜モデルおよび既存の潰瘍止血モデルにマッチした管腔部分の作成

耐水性、耐衝撃性を備え、内視鏡操作時にも安定して組み立てが容易で比較的な管腔部分を作成する。

#### ④内視鏡シミュレータを用いた学習プログラムの検討

本研究の基盤として、樹脂による処置モデルとして開発された、クリップによる潰瘍止血モデルのシミュレータ学習による教育効果を、教育介入研究として臨床研究を行う。

### 4. 研究成果

#### ①胃粘膜モデルの作成

基本コンセプトとしての粘膜切除モデルはかたまり、樹脂素材の開発において共同研究として進めているデンカ社とともに特許(W02021/132204A1: 発明の名称/粘膜組織モデル)を出願した。

しかしながら、各層を構成する樹脂素材と導電させるための対極板との連結までは可能となったが、粘膜下層における吸水後の再現性とくに電気メスでの切開時の挙動がヒトと似せることが容易ではなく、さらに内部に血管を通す作業とあわせて十分な学習効果を得られるモデルとするためにさらなる改善と実験を繰り返している。ESD手技に適した粘膜モデルの完成と若手医師による教育効果検証に関しては今後の継続課題としている。

#### ②十二指腸モデルの作成

これまでの産学連携先であるデンカ社に加えて新たにUA社との秘密保持契約を締結し、新型乳頭の作成に着手した。現状プロトタイプ第2弾まで進み、通電切開が安定して行えるようになった。こちらも開発と検証を継続課題とした。

#### ③胃粘膜モデルおよび既存の潰瘍止血モデルにマッチした管腔部分の作成

CTの3Dデータを参考して、これまでに胃の管腔部分を送気進展時のサイズを目安にしてプラスチック素材で作成した。さらに組み立てやすさの検討を重ね、価格を抑えるための工夫を重ねた。現在既存の潰瘍止血モデルの通電実験や①の粘膜モデルの通電実験を通して、使用時の安全性を確認している。

#### ④内視鏡シミュレータを用いた学習プログラムの検討

クリップを使用した潰瘍止血モデルを用いて、内視鏡学習者を対象とした「上部消化管内視鏡的止血術訓練用の潰瘍模型を用いたシミュレーションモデルの有効性および潰瘍止血術の処置時間に関する教育介入研究」が東北大学倫理委員会により承認を受け、東北大学およびMcMaster Universityでレジデントを対象として共同研究として行った。すでにレジデントは当初の予定数を満たし、解析結果を暫定的に米国消化器病学会において”Interactive Training With A Novel Simulation Model For Upper Gastrointestinal Endoscopic Hemostasis Improves Trainee’s Technique And Confidence: Educational Intervention Study”として報告し、現在論文作成中である。さらにレジデント以外にも非消化器医や初期研修医に対する学習効果を追加検討しており、今後順次発表予定としている。シミュレータモデルによる学習プログラム作成の根幹となる研究デザインが完遂できたことから、今後は他のモデルと同様の枠組みを展開することを検討し、2022年度より文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究(C)として「合併症を再現できる内視鏡手技シミュレータを展開し、有効な学習プログラムを構築する」が採択された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 畑山裕, 菅野武, 齊藤真弘, 中川健一郎, 金笑奕, 八田和久, 宇野要, 浅野直喜, 今谷晃, 小池智幸, 正宗淳
2. 発表標題 新規内視鏡シミュレータを用いた, 消化管止血術学習プログラムによる 教育介入研究
3. 学会等名 第107回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takeshi Kanno, Yutaro Arata, Eric Greenwald, Paul Moayyedi, Yutaka Hatayama, Masahiro Saito, Kenichiro Nakagawa, Xiaoyi Jin, Waku Hatta, Kaname Uno, Naoki Asano, Akira Imatani, Yutaka Kagaya, Tadashi Ishii, Tomoyuki Koike, Atsushi Masamune
2. 発表標題 Interactive Training With A Novel Simulation Model For Upper Gastrointestinal Endoscopic Hemostasis Improves Trainee 's Technique And Confidence: Educational Intervention Study
3. 学会等名 Digestive Disease Week 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菅野 武, 畑山, 裕 荒田, 悠太郎, 小池, 智幸, 正宗, 淳 石井 正
2. 発表標題 SS02-2 内視鏡の止血術に対する、新規ドライシミュレータを用いた オンラインハンズオンスキルセミナーへの挑戦
3. 学会等名 第53回日本医学教育学会大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 粘膜組織モデル	発明者 菅野武、荒田悠太郎、正宗淳、松本睦、見山彰	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2019-231085	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

上部消化管内視鏡的止血術訓練用の潰瘍模型を用いたシミュレーションモデルの有効性に関する教育介入研究  
[https://upload.umin.ac.jp/cgi-bin/ctr/ctr\\_view.cgi?recptno=R000040709](https://upload.umin.ac.jp/cgi-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000040709)

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	荒田 悠太郎  (Arata Yutaro)  (20755011)	東北大学・大学病院・助手    (11301)	
研究分担者	加賀谷 豊  (Kagaya Yutaka)  (90250779)	東北大学・医学系研究科・教授    (11301)	

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		
カナダ	McMaster University		