

令和 6 年 5 月 22 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16946

研究課題名（和文）新規生体吸収性シートを用いた内視鏡的絆創膏の開発

研究課題名（英文）Development of endoscopic bandage using a new bioabsorbable sheet

研究代表者

大野 正芳（Ono, Masayoshi）

北海道大学・大学病院・特任助教

研究者番号：90845322

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）：近年、大きさに際限なく切除可能である内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）が普及しているが、術後合併症予防の観点から術後創部の被覆が注目されている。しかし、最適な治療法や予防法はまだ確立されていない。合併症予防の一つとして、ポリグリコール酸（PGA）シートを用いて被覆する方法が報告されているが、貼付の困難さやコストの観点から広くは普及していない。そのため、内視鏡専用の生体吸収性シートにハイドロゲルを組み合わせた「内視鏡的絆創膏」の開発を行ってきた。従来のPGAシートの問題点であった、内視鏡的なデリバリーの難しさを克服し、ハイドロゲルについても内視鏡から投与することが可能となっている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回開発している生体吸収性シート+ハイドロゲルが臨床応用された場合、内視鏡治療による合併症が低下し、患者にとっての負担軽減、また医療費の抑制が可能となる。具体的には合併症率が高いと考えられる抗血栓薬内服者、透析患者の内視鏡治療後創部に対する適応として今後臨床応用を検討中である。さらには現在治療困難である、難治性潰瘍の保護、瘻孔閉鎖、また手術困難な消化管穿孔症例に対する治療などの可能性も秘めており、内視鏡治療自体が大きく革新することも十分考えられる。

研究成果の概要（英文）：In recent years, endoscopic submucosal dissection (ESD), enabling resection of lesions of unlimited sizes, has gained popularity, yet attention has shifted to covering the postoperative wound to prevent complications. However, optimal methods for treatment and prevention have not been firmly established. One approach involves covering the wound with a polyglycolic acid (PGA) sheet, but its adoption is limited due to application difficulties and cost. To address this, we have developed an "endoscopic band aid" that combines a bioabsorbable sheet specifically designed for endoscopes with hydrogel. This innovation overcomes the challenges associated with conventional PGA sheets' endoscopic delivery and now allows for hydrogel administration through an endoscope.

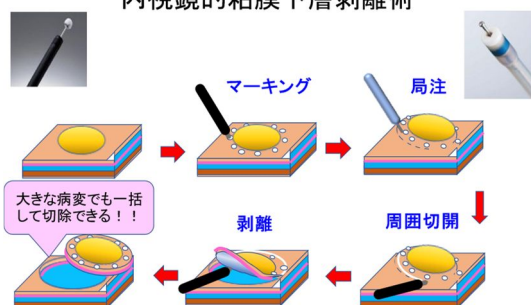
研究分野：消化器内視鏡

キーワード：生体吸収性シート ハイドロゲル ESD 内視鏡治療 後出血 穿孔 潰瘍

1. 研究開始当初の背景

現在早期の消化管癌に対して行われている内視鏡的粘膜下層剥離術(Endoscopic submucosal dissection : ESD)は外科手術と比較すると侵襲度が低く、臓器の温存も可能であるために、盛んにおこなわれている(図1)。しかし、術中穿孔、後出血等の合併症が発生し、外科的手術が必要になる可能性もあることから、内視鏡治療の合併症マネジメントが重要となっている。例えば

図1 ESD: Endoscopic Submucosal Dissection
内視鏡的粘膜下層剥離術



胃 ESD の後出血は、通常 1~5%程度で発生し、3日以内に起こる確率が高く、多くは1週間以内に起こるが、透析試行中の場合は13.5~33.3%と非常に高率である。また、抗血栓薬内服者についても後出血リスクが高く、抗血栓薬多剤内服の場合は11.1~45.4%と報告されている(佐野村ら.日本消化器内視鏡学会誌 2019)。近年、合併症予防の観点から、術後の創部の被覆が注目されており、創部を物理的に露出させないことを目標としたさ

まざまな方法が検討されている(Kobara, et al. Digestive Endoscopy 2023 :図2)。しかし、有用性の報告がある一方で、技術面・費用面での課題があり、現状として広く用いられているとは言い難い。創部縫縮の代替手法として、術後の創部にポリグリコール酸(PGA)シートを用いて被覆する方法が報告されているが、元々外科的な処置で用いる仕様になっており、内視鏡的に使用することが技術的に困難であること、接着剤として使用するフィブリン糊は生物学的製剤で、かつコストが高いため、こちらも臨床的に広く用いられているとは言い難い。今回我々は、クリップやデバイスによる縫縮に比べ、シートによる被覆は簡便かつ安価で、技術的なハードルも低いことから利点が多いと考え、内視鏡的創部保護を行うための内視鏡的絆創膏の開発を行うこととした。

図2



2. 研究の目的

本研究では、新規の生体吸収性シートが穿孔部を閉鎖できる能力を持ち、同時に容易に創部保護を行うことができる、内視鏡における絆創膏を作成することを目的とした。現状では創部保護効果を有し、また内視鏡的なデリバリーや被覆の簡便さまで考慮されて作成された生体吸収性シートは皆無である。そのため、シートの素材と創部とシートを接着させるためのハイドロゲルの基材、濃度の決定を行い、将来的に実臨床で使用することが可能なデバイスを作成することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ハイドロゲルについて

人に対して使用実績があるアルギン酸ナトリウムと、架橋するために塩化カルシウムを用いることとした。内視鏡的な使用を念頭に置き、粘度評価をクリープ試験、接着力評価を 90°ピーリング試験にて評価した。

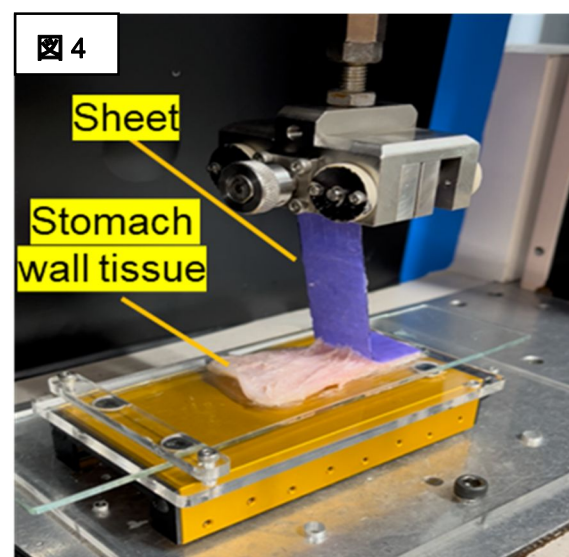
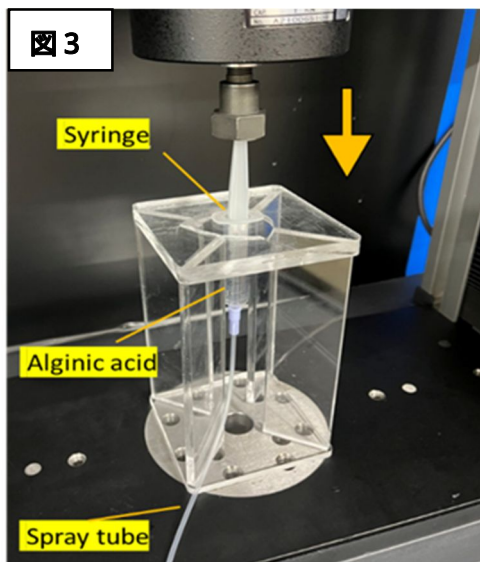
クリープ試験

現在、内視鏡用散布チューブ(株式会社トップ)の内径が 1.5 mm と細いためアルギン酸の粘度が高い場合押し出すのに時間がかかり、治療に影響を及ぼす可能性がある。

そこでテンシロン万能材料試験機(株式会社エー・アンド・デイ, RTG-1310)を用いて、人間が楽に押し出すと感じる力で押し出すクリープ試験を行った(図 3)。アルギン酸ナトリウムの容量は、臨床で使用時に想定されている 3 mL とした。また、シリンジに負荷をかける荷重の値は、成人男性がシリンジを押し出す時と同等の荷重と考えられる 25 N で設定した。

90°ピーリング試験

各濃度のアルギン酸ゲルの接着力を評価するため、アルギン酸ゲルで接着した胃肉とシートを用いて 90°での引きはがし試験にて接着の可否を評価した(図 4)。ブタ胃肉は粘膜、粘膜下層を剥離し、筋層を露出した部位にアルギン酸ゲルを塗布、シートを付着させ、塩化カルシウムを散布した



(2) 動物実験

生体吸収性シート+ハイドロゲルの効果を以下で評価した。

生体吸収性シートはヒトに使用実績があるカプロラクトンと乳酸の共重合体(50:50)(以下:PLACL)を用いることとした。

穿孔に対する効果

三元交配ブタ(メス:20-25kg)の胃に ESD を施行後、創部の中心に直径 5-6mm 程度の穿孔を作成

した。当該穿孔部に生体吸収性シートを貼付し、創部を保護したのちに散布チューブから 3%アルギン酸ナトリウムを 3ml 塗布した。次に 5%塩化カルシウム水溶液を塗布し、架橋させ固定した。処置を行ったブタを 3 日後に内視鏡にて観察、7 日間後に観察した後、サクリファイスし病理学的評価も行った。

内視鏡治療後創部に対する効果

三元交配ブタ（メス:20-25kg）の胃に長径 25-30 mm の ESD 創部を作成後、創部保護群と無治療群に分け、創部保護群では生体吸収性シート複数枚用いて創部を覆い、アルギン酸ナトリウム 3%と塩化カルシウム 5%を使用し貼付した。対照となる無治療群では創部作製後そのまま経過観察（創部の経過、縮小率）を行った。Day0 に ESD を施行し、day3 に EGD、day7 に EGD 施行後にサクリファイスを行った。

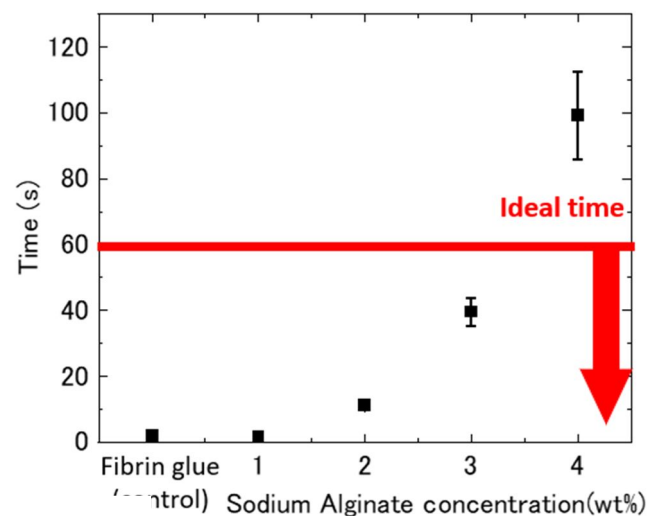
4. 研究成果

(1) ハイドロゲルについて

クリープ試験

従来品であるフィブリノゲン(フィブリン接着剤)を 3mL 押し出すのに要した時間は 1.8 秒であった。次にアルギン酸ナトリウムについて、濃度が 1wt%の時は同量押し出すのに 1.7 秒、2wt%の時は 11.3 秒、3wt%の時は 39.6 秒、4wt%の時は 99.3 秒という結果となった(図 5)。現場において塗布の所要時間は 60 秒以下が適切と考え、以降の実験では 3wt%以下のアルギン酸ナトリウムが適切と考えられた。

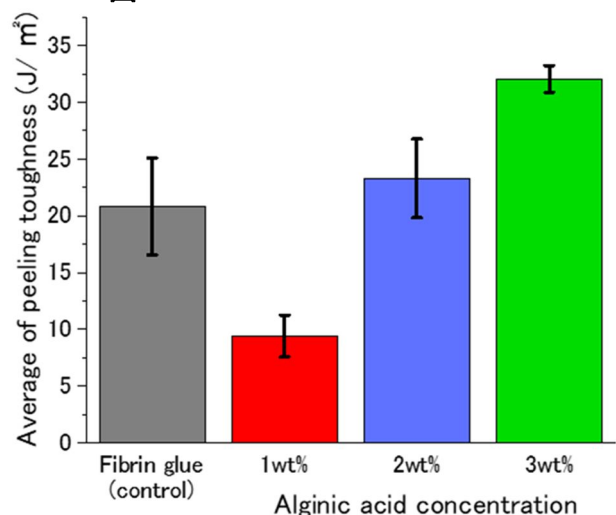
図 5



90° ピーリング試験

生体吸収性シートを 1-3wt%アルギン酸ナトリウムとコントロールとしてフィブリン糊を用いて、胃肉に接着したサンプルについて 90° ピーリング試験をおこなった。結果として、2wt%のアルギン酸ゲルは従来品のフィブリン接着剤と同等の接着力が、3wt%のアルギン酸ゲルはそれ以上の接着力を有することが確認された(図 6)。また、アルギン酸ナトリウムの濃度が上昇していくにつれて接着力も上昇した。

図 6



(2) 動物実験

穿孔に対する効果

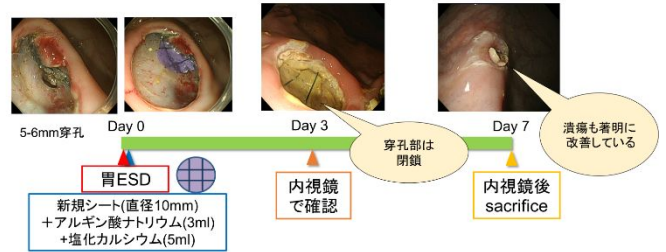
処置後 3 日目の内視鏡観察時にシートが脱落しているブタも認めたが、同ブタの創部は閉鎖されていた。シートが創部に残存しているものに関しては、穿孔部の確認はできなかったが、その後大きな問題なく処置後 7 日目まで過ごしたため、その時点で閉鎖していたと考えられる（図 7）。また、提出した胃の病理組織を確認したところ、創部表面に層状の均一な炎症細胞浸潤を認めた。穿孔部では筋層は再生しないものの、線維芽細胞や血管新生を認め、穿孔部は閉鎖されていた。



穿孔に対する効果

図7

- 20mm大のESD創部を作成し、5-6mm程度穿孔させてシートを貼付



内視鏡治療後創部に対する効果

創部保護群においては day0 と day7 の潰瘍縮小率は平均 54.8%であったのに対し、無治療群の創部は 31.7%であった。潰瘍底は、創部保護群で均一であり全て Forrest Ⅰであったが、無治療群では潰瘍底の凹凸を認め、Forrest 分類も Ⅱa~Ⅱc と創部保護群よりも改善が遅かった。

以上より、乳酸とカプロラクトンの共重合体を用いた生体吸収性シートと 3%アルギン酸ナトリウム+5%塩化カルシウムは「内視鏡的絆創膏」として in vivo, in vitro での効果が実証された。今後、更なる検討を行い、より実臨床で使用しやすいように、推敲を重ねていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0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 Nishimura Yusuke, Ono Masayoshi, Okubo Naoto, Sone Takayuki, Higashino Masayuki, Matsumoto Shogo, Kubo Marina, Yamamoto Keiko, Ono Shoko, Ohnishi Shunsuke, Sakamoto Naoya	4. 巻 58
2. 論文標題 Application of polyglycolic acid sheets and basic fibroblast growth factor to prevent esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection in pigs	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1094 ~ 1104
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00535-023-02032-4	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 1件）

1. 発表者名 Yusuke Nishimura, Masayoshi Ono, Naoya Sakamoto
2. 発表標題 Application of polyglycolic acid sheets and basic fibroblast growth factor to prevent esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection in pigs
3. 学会等名 JDDW 2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yusuke Nishimura, Masayoshi Ono, Naoto Okubo, Shunsuke Ohnishi, Naoya Sakamoto
2. 発表標題 Application of polyglycolic acid sheets and basic fibroblast growth factor to prevent esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection in pigs
3. 学会等名 UEG Week 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大野正芳、小野尚子、井上雅貴、坂本直哉
2. 発表標題 内視鏡治療後の創部に対する 新規生体吸収性素材の有用性
3. 学会等名 第20回日本消化管学会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 大野正芳、黒川孝幸、大西俊介、坂本直哉
2. 発表標題 新規生体吸収性素材とハイドロゲルを用いた内視鏡的絆創膏の開発
3. 学会等名 第110回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 大野正芳、黒川孝幸、坂本直哉
2. 発表標題 新規生体吸収性素材に接着機能を加えた内視鏡的絆創膏の開発
3. 学会等名 第103回日本消化器内視鏡学会総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計2件

産業財産権の名称 内視鏡治療用キット及び生体吸収性シート	発明者 大野正芳 他	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-017121	取得年 2023年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 内視鏡用生体吸収性シート及びその製造方法	発明者 大野正芳 他	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-001429	取得年 2022年	国内・外国の別 国内

〔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
---------	---------