

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：15401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24659609

研究課題名(和文) 吸収性胆管ステントによる胆管狭窄予防

研究課題名(英文) Prevention of biliary stenosis by using a bioabsorbable stent

研究代表者

田代 裕尊 (Tashiro, Hirotaka)

広島大学・医歯薬保健学研究院・准教授

研究者番号：90359894

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：胆道合併症は肝移植の予後を大きく左右する合併症である。今回バリウム含有の吸収性ステントを作製し、その安全性を検討した。ステントの作製は、L-ラクチドと、ε-カプロラクトンとのランダム共重合体より合成し、さらにバリウムをcoatingし作製した。豚モデルは、吸収性カフを胆管内腔に挿入固定し吸収性カフによる胆管再建モデルを作成した。実験群はn=11で、術後1か月での豚の肝機能は正常範囲内であり、CT検査では胆管ステントは筒状の形態を保ち、術後6か月後では吸収性カフはすでに吸収され、胆管は開存していた。バリウム含有吸収性胆道ステントはCTでの確認が可能であり、肝機能においても良好に経過した。

研究成果の概要(英文)：Biliary stricture is a significant cause of morbidity after liver transplantation. Radiopaque biodegradable biliary stents were created through the copolymerization of L-lactide and ε-caprolactone (70:30), and coated with barium sulfate. These stents were surgically implanted in the common bile duct of 11 pigs. Liver function tests and computed tomography (CT) were performed postoperatively. After the surgery, all 11 pigs had normal liver function. CT at 1 to 2 months postoperatively showed that the biliary stents were located in the hilum of the liver. The stents were not visible in any of the pigs at the 6-month follow-up examination. The surgical implantation of radiopaque biodegradable biliary stents in biliary surgery represents a new option in duct-to-duct biliary reconstruction. This technique appears to be feasible and safe, and is not associated with any significant biliary complications.

研究分野：消化器外科

キーワード：吸収性胆管ステント 胆管狭窄

## 1. 研究開始当初の背景

胆道合併症は肝移植のアキレス腱と呼ばれ、肝移植の予後を大きく左右する合併症の一つである。以前肝移植後の胆管合併症（特に胆管狭窄）の予防法の確立として、吸収性ステントを用いた胆管再建の有用性について報告した（Tashiro H, Ogawa T, Itamoto T, Ushitora Y, Tanimoto Y, Oshita A, Amano H, Asahara T. Synthetic bioabsorbable stent material for duct-to-duct biliary reconstruction. J Surg Res 2009, 151: 85-88.）。しかしながら、この吸収性ステントではX線透過性のため体外からの観察は不可能であった。そこで、また胆管狭窄モデルにおける予防効果は、まだ検討されていない。

## 2. 研究の目的

吸収性ポリマーから成る胆管ステントを作製し、その胆管ステントの中長期（約6～12ヶ月）開存性を検討し、豚胆管狭窄モデルにおいてその胆管狭窄の予防が可能か否か研究する。さらにバリウム含有の吸収性ステントを作製し、その安全性に関して検討した。

## 3. 研究の方法

### 3-1) ステント作製

造影効果を付与させる目的で、乳酸 - カプロラクトン共重合体（P(LA/CL)）にBaSO<sub>4</sub>を加えたものを用意し、P(LA/CL)のみの層と、BaSO<sub>4</sub>含有P(LA/CL)層を交互（P(LA/CL)のみの層が最内外層であり、BaSO<sub>4</sub>含有P(LA/CL)層が中層）に積層させた管状体（外径約4.5mm、長さ25～30mm）を作製した。これをEOG滅菌した後、アルミパック包装して試験時まで保存した。

### 3-2) 動物埋植試験

・ブタ胆管吻合部狭窄モデルを作製し、そ

の胆管再建時に吻合部にステントを挿入、一定期間埋植した。実験群は以下の通りとした。

ステント挿入群（n=11）

・評価項目としては胆管採取後、縫合部の病理学的検討（胆管壁、実際の胆管上皮肥厚など）

吸収性ステントの吸収性と胆管の開存性をCTで評価

生化学検査（AST、ALT、T.Bil、ALP、-GTP）を術直後もしくは試験終了時に実施を行った。

## 4. 研究成果

### 4-1) 埋植試験

計11頭の豚に吸収性ステント埋植試験を行った。術後6か月間豚は、重篤な副作用を示さなかった。

### 4-2) CT画像

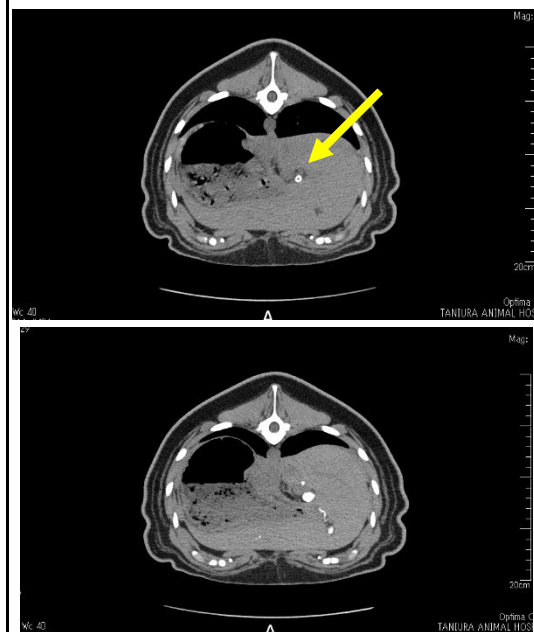


図1. 胆管ステント埋植後ブタCT画像（黄矢印が胆管断面）

（左：埋植1ヵ月後、右：埋植2ヵ月後）

図1上の図は埋植された胆管ステントのCT画像で、埋植後約2～3か月までは、

胆管ステントの元の形状（円筒状）が確認された。図1下のCTは、術後2か月の胆管造影を行いながらのCT画像で、肝内の胆管が良好に描出されており、胆管ステントによる閉塞などの所見は認めなかった。

#### 4-3) 病理学的評価



図2 . 摘出した胆管（埋植6ヶ月後）

胆管ステント埋植約6か月後に胆管を摘出した（図2）。その際、胆管ステントの遺残を認めず、完全に吸収されていたものと考えられた。また胆管は肥厚や狭窄を認めず、粘膜面も正常に保たれていた。

#### 4-4) 生化学

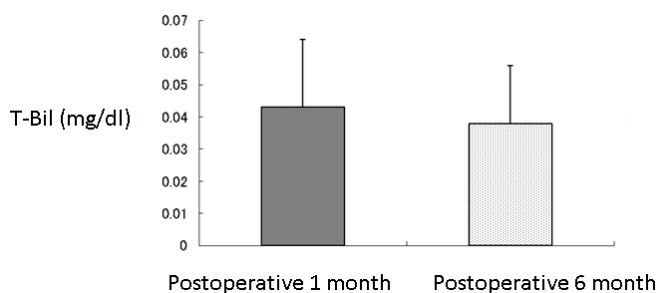
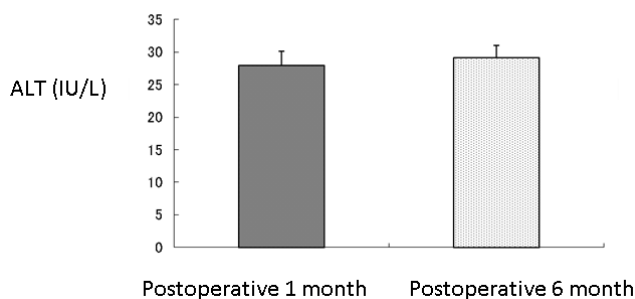


図3 . T-Bil 測定結果



#### 図4 . ALT 測定結果

生化学的所見では、ALTは術後若干異常所見をみとめるものの、平均的には正常範囲内であり、術後1ヶ月と6ヶ月でも有意な変化を認めなかった。またT-Bilに関しても、有意な上昇を認めなかった。

#### まとめ

バリウム含有胆管吸収性ステントを豚胆管内に埋植実験を11頭に行った。このステントを用いれば、CT画像などにより胆管ステントの位置や形状を確認することが可能であった。また埋植された胆管ステントは、肝生化学的所見や胆管の病理学的所見からも有意な有害事象は認めなかった。以上の所見よりバリウム含有吸収性胆管ステントの胆管内留置に関する安全性は比較的確保されるものと考えられた。現在、豚胆管狭窄モデルの作製と同ステントを用いた予防効果については検討中である。今後、さらにこのステントを用いて胆管空腸吻合への内ステントとしての有効性と安全性を確認したい。

#### 5 . 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

1 . 田代裕尊、御厨美洋、橋本昌和、黒田慎太郎、小林剛、安倍智之、岩子寛、大段秀樹。豚を用いた胆管・胆管吻合へのバリウム含有吸収性胆管ステントの安全性に関する検討。JDDW2014、神戸国際展示場、2014年10月26日発表

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

田代 裕尊 (Tashiro, Hirotaka)  
広島大学・医歯薬保健学研究院・准教授  
研究者番号：90359894

##### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：