



Efficacy of the Envelope Method in Applying Polyglycolic Acid Sheets to Post-Endoscopic Submucosal Dissection Ulcers in Living Pigs

Sakaguchi, Hiroya

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2021-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8027号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1008027>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Efficacy of the Envelope Method in Applying Polyglycolic Acid Sheets to Post-Endoscopic Submucosal Dissection Ulcers in Living Pigs

生体ブタにおける ESD 後潰瘍へのポリグリコール酸シート貼付に対す
るエンベロープ法の有用性に関する検討

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
消化器内科学
(指導教員：児玉裕三教授)

阪口 博哉

背景

内視鏡的胃粘膜下層剥離術 (Endoscopic submucosal dissection; ESD) は早期胃癌の治療として広く普及しているが、合併症として ESD 後潰瘍底より術後出血が 0-15.6% 程度認められ、患者の QOL を低下させている。高齢化に伴い抗血栓薬内服者が増加していることより、今後術後出血はさらに増加すると予想される。しかしながら、術後出血を予防する止血法は未だ確立されていない。

近年 ESD 後潰瘍に対するフィブリン糊を用いたポリグリコール酸 (Polyglycolic acid; PGA) シート貼付療法が、術後出血を予防する方法として期待できると報告されている。PGA シート・フィブリン糊併用療法は、外科領域を中心とした他領域で創部の被覆法として多く報告・使用されているが、消化管領域、特に反重力方向での施行は技術的難度が高い。その理由として、消化管内で PGA シートを貼付する際に、貼付時間が長くなることや、PGA シートが粘液により濡れることにより PGA シートの貼付力が落ち、PGA シートが剥がれやすくなることが考えられる。この問題を解決するため、鷹尾らの研究で PGA シートを濡れずに早くデリバリーするデバイス (GI エンベロープ®) と貼付法を開発・考案し、ブタ摘除胃を使用し重力側に作成した ESD 後潰瘍でその有用性を示した。

しかしながら、実際に唾液や胃粘液が存在する生体胃での検討や、貼付が技術的に難しい反重力側での PGA シート貼付の有用性は未だ不明である。本研究は、生体ブタにおけるエンベロープ法での PGA シート・フィブリン糊併用療法の有用性を重力側と反重力側で検討した。

方法

概要

生体ブタの重力側・反重力側に ESD を施行して人工潰瘍を作成し、同部位に内視鏡を用いて PGA シートを後述する従来法とエンベロープ法で貼付し、貼付時間を比較検討した。また、貼付した PGA シートをフィブリン糊で固定し、内視鏡所見を比較検討した。最後に PGA シートが固定された潰瘍を組織学的に比較した。

人工潰瘍の作成

3 頭の生体ブタ (体重 20-30kg) に対し全身麻酔下で処置を行った。まず生体ブタ 2 頭 (No. 1, No. 2) の反重力側にそれぞれ ESD を行い、ESD 後潰瘍 (Ulcer1, 2) を作成した。次に生体ブタ 1 頭 (No. 3) の重力側に ESD 後潰瘍 (Ulcer3, 4) を作成した【Figure 2A】。

PGA シートの運搬・貼付

従来法は 15×7mm にカットした小 PGA シートを生検鉗子で把持し、鉗子口を通して胃内に 1 枚ずつ挿入して潰瘍底に貼付する手法と定義した。【Supplementary video 1】。

エンベロープ法は、潰瘍サイズに合わせてカットした約 30mm の大 PGA シートと 15×7mm にカットした小 PGA シートを 2 層式のエンベロープ (BOLHEAL GI Envelope, NIPRO CORPORATION, Osaka, Japan) に格納して、エンベロープを内視鏡の先端から出した止血鉗子で把持して胃内に輸送し、胃内でエンベロープから PGA シートを取り出して潰瘍底に貼付する方法と定義した 【Figure 1】 【Supplementary video 2】。

2 個の重力側の ESD 後潰瘍と 2 個の反重力側の ESD 後潰瘍に、従来法とエンベロープ法で PGA シートをそれぞれ 3 回ずつ繰り返し貼付した。重力側の ESD 後潰瘍と反重力側の ESD 後潰瘍に、従来法とエンベロープ法で計 6 回ずつ PGA シートを貼付し、貼付時間を測定した 【Figure 2A】。

測定

貼付時間は、PGA シートを胃内に運搬し潰瘍底に貼付し被覆終了するまでの時間とした。両手法における潰瘍サイズを完全に一致させることは難しいため、単位面積あたりの貼付時間を比較した。従来法では、内視鏡を潰瘍近傍まで挿入し、PGA シートを把持した鉗子が鉗子口に入った時点を測定開始とした。エンベロープ法では、内視鏡先端から出した鉗子によって把持されたエンベロープがマウスピースを通過した時点を測定開始とした。潰瘍が PGA シートで概ね覆われた時点で測定終了した。潰瘍底の大きさは、胃内の空気量で変化するため、貼付毎に潰瘍底のサイズをメジャー鉗子で測定した。

組織学的評価

生体ブタの胃の反重力側の人工潰瘍 (ulcer1, 2) と重力側の人工潰瘍 (ulcer3, 4) に、従来法とエンベロープ法で PGA シートを貼付しフィブリン糊で固定した 【Figure 2B】。PGA シートを固定後、生体ブタを安楽殺し、潰瘍部を 10% 中性緩衝ホルマリン液で固定したのち、パラフィン切片とし、ヘマトキシリン・エオジン染色を行って組織学的に評価した。

統計

Mann-Whitney' s U 検定を用い、貼付時間の有意差を検討した。サンプルサイズは先行研究より有意差が求められる最小施行回数の 6 とした。P 値は両側検定で 0.05 未満を有意とした。全ての分析は EZR を用いた。

結果

重力側の潰瘍に対する PGA シートの輸送から被覆までにかかる時間を【Table 1, Figure 3A】に示し、反重力側潰瘍に対する貼付時間を【Table 2, Figure 3B】に示した。

重力側潰瘍への単位面積あたりの PGA シート貼付時間中央値 (range) は、従来法で 1.00 (0.68-1.30) min/cm² であり、エンベロープ法で 0.32 (0.18-0.52) min/cm² であり、エンベロープ法で有意に短かった ($P = 0.002$)。また、反重力側潰瘍への単位面積あたりの PGA シート貼付時間中央値 (range) は、従来法で 1.20 (1.13-1.63) min/cm² であり、エンベロープ法で 0.50 (0.39-0.58) min/cm² であり、反重力側でもエンベロープ法の貼付時間が有意に短かった ($P = 0.002$)。

内視鏡所見上、反重力側の潰瘍に従来法で貼付された PGA シートは、全ての施行で不均一であり、塊状になっていた【Figure 4A】。一方、反重力側の潰瘍にエンベロープ法で貼付された PGA シートは、全ての施行で平坦であり薄く重なり潰瘍底を被覆していた【Figure 4B】。

組織学的所見上、従来法で PGA シートを貼付した反重力側の潰瘍は、PGA シート間に間隙が存在し、部分的に潰瘍底が露出していた【Figure 5A】。一方、エンベロープ法で PGA シートを貼付した反重力側の潰瘍は、PGA シートとフィブリン糊によって一様に被覆され【Figure 5B】、厚さは約 300 μ m 認められた。

考察

本研究では生体内での 3 つの重要な知見が認められた。第一に、PGA シートの運搬と反重力側の潰瘍への貼付は、従来法と比べエンベロープ法で有意に早かった。第二に、内視鏡所見上、エンベロープ法では、反重力側の潰瘍に PGA シートが適切に貼付されていた。第三に、組織学的にも、エンベロープ法では、反重力側の潰瘍に PGA シートが適切に貼付されていた。

上述のように、PGA シートの運搬と反重力側の潰瘍への貼付は、従来法と比べエンベロープ法で有意に早かった。臨床では、ESD 後に従来法で潰瘍に PGA シートを固定することが多い。しかしながら従来法では PGA シートが濡れることで貼付に時間がかかる。特に、従来法において鉗子口内で濡れて一塊となった PGA シートは自重で下方に落下する傾向があるため、反重力側に PGA シートを貼付することはより困難であった。エンベロープ法では、PGA シートを乾燥した状態で胃内に運搬できるため、反重力側

潰瘍においても早く貼付することが可能であった。

第二の知見については、エンベロープ群では、内視鏡所見上、乾燥した条件下、すなわち生体内で唾液や粘液にさらされていない条件下で、PGA シートが反重力側潰瘍に適切に貼付されていることが示された。先行研究では、唾液または粘液に曝露された場合、フィブリン糊が PGA シートに浸透しないことにより PGA シートの潰瘍への貼付力を低下させることが示されている。また、鷹尾らは以前折り畳みフィルムで包装された PGA シートを生きたブタの消化管内に運搬した報告しているが、輸送中に PGA シートが湿ったものもあった。一方、本研究のエンベロープ群では、搬送されたシートは全て濡れずに送達されており、従来法よりもエンベロープ法の方が唾液や粘液から PGA シートを保護する効果が高いことが示された。今回の研究では、生体内でも乾燥した状態で PGA シートを胃に届けることが可能であることが実証された。

第三の知見として、エンベロープ法では、組織学的に反重力側の潰瘍に適切に貼付されていることが明らかとなった。PGA シートは乾いていると軽いため、大きなシートもシワにならずに貼付できた。また、フィブリン糊を反重力側の潰瘍に塗布する際、シートに十分にフィブリン糊を留まらせることが困難な可能性があることが懸念されていたが、本研究では反重力側の潰瘍の PGA シートとフィブリン糊の厚みは 300 μ m であり、反重力側の潰瘍にも十分なフィブリン糊が保持されていることが証明された。

今後の展望

抗血栓薬内服患者の増加や、抗血栓薬継続下での内視鏡処置の増加により、内視鏡治療後の出血率の増加が懸念されているが、フィブリン糊を併用して PGA シートで潰瘍を被覆する治療法はこの課題を解決しうる promising な治療法として注目されている。合併症の予防として PGA シートの有効性を検証するためには、生体環境下で PGA シートを効果的に運搬し、しっかり貼付することが前提となる。

今後はこのエンベロープを用いて、臨床で潰瘍の場所によらずに確実な輸送が達成できるか実証する必要がある。また、最終的には、PGA シートによる shielding method が、ESD 後の出血や遅発性穿孔などの合併症を予防しうるか臨床試験において実証していく予定である。

Limitation

本研究は一人の術者によって施行された。ブタとヒトの胃の構造はやや異なる。今後の検討は複数の術者で多施設で行うべきである。

Conclusion

エンベロープ法は生体ブタにおいて PGA シートを早く運搬し適切に貼付できた。また、同方法は重力側と反重力側の両方の潰瘍に貼付可能であった。