



Title	生体ブタ全周性食道ESD後狭窄モデルに対するバルーン拡張実験、効率的で安全なバルーン拡張法の検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	木脇, 佐代子
Description	配架番号 : 2604
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14486号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81879
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Sayoko_Kinowaki_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 木脇 佐代子

主査 教授 本間 明宏
審査担当者 副査 准教授 岩永 ひろみ
副査 准教授 神山 俊哉

学 位 論 文 題 名

生体ブタ全周性食道 ESD 後狭窄モデルに対するバルーン拡張実験、
効率的で安全なバルーン拡張法の検討

(Experiment on balloon dilation for esophageal stenosis after endoscopic
submucosal dissection in pigs)

本研究では、生体ブタの食道に 4 cm 長全周性の ESD を行い、ESD 後狭窄に対するバルーン拡張時や再狭窄時の組織学的所見を検討した。筋層への熱による筋線維束の壊死は狭窄完成直後まで持続すること、一度、損傷した筋層は完全には回復しないこと、バルーン拡張の伸展効果は裂創部のみであり、元の状態に戻ってしまうことが示され、これにより、バルーン拡張の際には初期には細い径を、6 週以降で太い径を使用するようにすることが必要であることが示された。

審査にあたり、まず副査岩永准教授より、「穿孔コントロールの設定理由と作成方法について」質問があり、壊死がバルーン拡張によるものか ESD 時の熱によるものかを区別するためと、穿孔時の組織学的所見を確認するために設定したことを説明し、いずれの症例も一律に ESD を行い、穿孔モデルは ESD 施行後に熱を加えて穿孔させて作成したと回答した。

「study2 では day22 の狭窄モデルはコントロールにはならず、ESD 後 day43 まで何もしない症例がコントロールになるのではないかと」と質問があり、ESD 後 day43 までバルーン拡張しない症例との比較も重要ではあるが、ESD 後 day22 で既にピンホール状に狭窄を来すため、バルーン拡張を行わずに day43 まで長期間苦痛なく生命維持できるのか検討したところ、作成困難と判断し断念したと回答した。「粘膜切除全周性 4 cm にした理由」を問われ、3/4 周性 3 cm 以上の切除で 66～100% 以上が狭窄するが、実臨床では狭窄を軽減のため一部正常粘膜を残すこともしており、論文にて 3 cm で狭窄長の長短を区別していることも多いため、比較的長い完全な狭窄を作成することを目的に全周性 4 cm としたと回答した。

「食道をらせん状に取り巻いている横紋筋が変性したものを観察していると思われ、同一の筋束で裂創部と周囲部があると考え、分けて計測を行わないほうが煩雑ではないのではないかと」とのご意見を頂き、「一律に力を加え裂創発生部と未発生部の違いを探る為に分けて計測したと回答した。本研究では、筋の微細な線維束構造が消失している、壊死と思われる部分を全ての症例で計測しており、壊死面積の多い順に、ESDday1 穿孔モデル（バルーン非使用）、ESDday22 筋層損傷裂創部、ESDday22 筋層損傷周囲部、ESDday22 筋層非損傷裂創部・周囲部・狭窄モデル（バルーン非使用）、ESDday43 再狭窄モデルとなっている。バルーン使用例・非使用例ともに同様の壊死所見を認めており、バルーン非使用の穿孔モデルに著明に壊死が多いことから、バルーン拡張によるものではなく熱による壊死と

判断している。しかし、「穿孔モデルは他の実験群で穿孔させていないため比較対象として不十分であり、壊死としている部分は最初に行った剥離術の熱によるものの可能性もあるが、バルーン拡張によるものではないか」とのご意見を頂き、これを参考に今後検討を深めたい。

次に副査である神山准教授より、「臨床での PSL 局注の狭窄予防はどの程度か、PSL 局注後の狭窄との組織反応の相違はあるのか」と質問があり、PSL 局注による狭窄予防の数値は明確ではないが 6 割程度であったこと、PSL 局注後の組織反応を病理で明示した論文はなく、実臨床においては処置後 2-3 週後には潰瘍面には白苔が付着しており炎症が起こっている状況であると回答した。「MSC-CM はどの細胞がどのような機序で作用し、今回の使用目的は何か」と質問があり、MSC-CM には多種多様な細胞があり、そのひとつずつの作用が解明されていないことと、治療後の狭窄は筋線維芽細胞の活性化で線維化することで起こるが、MSC-CM は炎症を抑え、筋線維芽細胞の活性化を抑制することが報告されているため、今回も主に同様の目的で使用していることを回答した。「MSC-CM の粘膜再生作用の有無・増殖能・個体差はあるのか」と質問があり、多種多様な効果が証明されており効果はありうること、MSC-CM はヒトの羊膜由来であり、個体差はありうることを説明した。その上で、「細胞など多岐にわたる項目を評価することや、使用した MSC の Growth-Factor の違いを検討することが有用ではないか」とご意見を頂いた。

次に主査である本間教授より、「作成モデルは完全狭窄ではなく一部上皮を残存させることで拡張後の上皮の変化も見られたのではないか」とのご意見を頂いた。「今後どのように食道狭窄に対して取り組んでいくか」と質問があり、臨床では PSL の局注・内服や予防的バルーンが行われつつあり、今回 ESD 時の筋層へ熱により組織が脆くなることがわかり、手技施行時の注意点として考えていく、また、粘膜切開の方法や MSC 使用の再検討を行い、バルーン施行回数を減らし QOL 向上を図りたいと回答した。

本研究は食道 ESD 後のバルーン拡張・再狭窄の病理組織を始めて検討したものであり、今後、食道の内視鏡治療への貢献が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。