HOKKAIDO UNIVERSITY

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 [全文の要約]
Author(s)	木脇, 佐代子
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2604 他
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/2115/81880
Type	doctoral thesis
File Information	Sayoko_Kinowaki_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文（要 約）

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)

2021 年 3 月

北 海 道 大 学

木 脇 佐 代 子

学 位 論 文（要 約）

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)

2021 年 3 月

北 海 道 大 学

木 脇 佐 代 子

【背景と目的】

内視鏡的粘膜下層剥離術(Endoscopic Submucosal Dissection: ESD)は、早期食道癌に対する有用な治療法である。病変が一括で切除でき、侵襲が少ないことが利点であり、近年の内視鏡技術の進歩により、全周性病変などサイズの大きなものにも ESD が施行されている。ESD の最も重大な有害事象は術後食道狭窄である。狭窄は通常、内視鏡的バルーン拡張術にて治療されるが、しばしば難治性となり、また、穿孔等の合併症も生じる。これらバルーン拡張時の機序や病理組織像は明確にされていない。《第 1 章》生体ブタ食道狭窄モデルに対するバルーン拡張実験を行い、効率的で安全なバルーン拡張法を明らかにする目的で食道バルーン拡張時や穿孔時、および再狭窄時の組織学的変化を検討した。《第 2 章》ESD 後狭窄予防として効果のある間葉系幹細胞培養上清（mesenchymal stem cell-conditioned medium：MSC-CM）が、バルーン拡張後の再狭窄予防としても効果的であるか検証する。

【対象と方法】

生体ブタの食道に長さ 4 ㎝ 全周性の ESD を施行する。ESD 後 day22 を狭窄モデル、ESD 時穿孔を穿孔モデルとし作成する。《第 1 章》Study1：拡張モデル（ESD 後 day22 バルーン拡張）において、筋層伸展効果の指標として外縦筋の厚さを、熱変性の指標として内輪筋の筋線維束壊死の面積を測定した。Study2：再狭窄モデル（ESD 後 day22 にバルーン拡張、day43 再狭窄）において、再狭窄の指標として線維化叢の厚さを、筋層損傷の修復の指標として筋層の厚さを、熱変性の指標として内輪筋の筋線維束壊死の面積を測定した。
狭窄コントロールモデル（バルーン拡張無し)、ESD 術中穿孔コントロールモデルを含め、計 12 頭のモデルを作成した。《第 2 章》Study3：MSC-CM 投与モデル（ESD 後 day22 にバルーン拡張・MSC-CM の 4 日間投与、day43 再狭窄）において開存率、線維化叢の厚さ、筋線維束の壊死面積を測定した。

【結果】

《第 1 章》Study 1：外縦筋の厚さは狭窄モデル（ESD 後 day22）では 1307±313 ㎛であった。筋層非損傷例の周囲部分 1243±322 ㎛、粘膜下層裂創部直下 803±145 ㎛であり、筋層裂創例の周囲部分 1248±305 ㎛、筋層損傷部両側 884±312 ㎛であった。いずれも周囲部分よりも裂創部で有意に薄くなっていた（P=0.005、P<0.001)。狭窄モデルとは有意差は認めなかった（p= 0.444、p= 0.513)。筋線維束の壊死面積は狭窄モデル 1.6±2.1×10^3 μ ㎡であった。筋層非損傷例の周囲部分 1.4±2.3×10^3 μ ㎡、粘膜下層裂創部直下 1.5±1.3×10^3 μ ㎡であり、狭窄モデルと同等であった（p=0.78、p=0.61)。筋層損傷例の周囲部分は 15.5±10.4×10^3 μ ㎡、

筋層損傷部両側は 40.2±12.9×10^3μ ㎡、穿孔モデルは 57.7±10.9×10^3μ ㎡であり、筋層損傷例では周囲部分よりも損傷部両側は著明に壊死面積が多く（p<0.001)、穿孔例は更に顕著に壊死面積が多かった（p=<0.01)。Study2：線維化叢の厚さは狭窄モデルでは 1406±167 μm、筋層非損傷例の周囲部分 1359±196 μm 、裂創瘢痕部 1322±136 μm、筋層損傷例では周囲部分 1457±253 μm、裂創瘢痕部 1383±146 μmであった。筋層非損傷例、筋層損傷例の裂創瘢痕部は、ぞれぞれの周囲部分、狭窄コントロールと比較して有意差を認めなかった（p=0.74、0.23 筋層非損傷例、p=0.22、0.063　筋層損傷例)。筋層損傷例の筋層全層の厚さは、周囲部分は 2513±265 μm、裂創瘢痕部 1106.9±212.8 μmであった。裂創瘢痕部では有意に薄くなっていた（p<0.001)。筋線維束壊死面積は狭窄モデルでは 15.8 ±20.6×10^2μ ㎡であった。筋層非損傷例の周囲部分 1.5±3.7×10^2μ ㎡、裂創瘢痕部 2.7±3.5×10^2μ ㎡であり、筋層損傷例の周囲部分 7.4±20.2×10^2μ ㎡、裂創瘢痕部 4.5±7.7×10^2μ ㎡であった。それぞれ周囲部分と裂創瘢痕部では有意差はなかった（p=0.21、p=0.68)。狭窄モデルと筋層損傷例の周囲部分との比較では有意に狭窄例に壊死を多く認めた（p<0.001)。《第 2 章》Study3：いずれの症例も食道径はピンホール状でスコープ通過は不可能であった。MSC-CM 塗布モデルと再狭窄モデルの開存率に差は認めなかった。線維化叢の厚さは筋層非損傷例 1359±196 μm 、筋層損傷例 1457±253 μm、MSC-CM 例 1249±407μm であり、差は認めなかった（p=0.18、0.54)。筋線維束の壊死面積は筋層非損傷例 1.5±3.7×10^2μ ㎡、筋層損傷例 7.4±20.2×10^2μ ㎡、MSC-CM 投与モデル 3.4±7.5×10^2μ ㎡であり、有意差は認めなかった（p=0.15、p=0.94)。

【考察】

《第 1 章》Study 1 でバルーン拡張時の筋層損傷例では、損傷部分内輪筋の筋線維束壊死が有意に多く認められ、穿孔モデルの穿孔部分に近い値であった。筋線維束壊死は ESD 時の熱変性に起因するものと考えられるが、術後 3 週間が経ち、完全瘢痕化しても壊死は残存し、その部分で筋層が脆弱化することが明らかとなった。Study 2 で、筋層損傷部は 6 週間後の再狭窄完成後も回復しておらず、バルーン拡張による筋層損傷は非可逆的になり、脆弱性がその後も持続すると考えられた。筋線維束壊死については、筋層損傷例、筋層非損傷例ともに day 22 で顕著に見られたが、Study 2 の day 43 では全く見られず、筋線維束壊死は ESD 3 週目以降に徐々に吸収、回復すると考えられた。Study 1 でバルーン拡張における伸展効果として、外縦筋は裂創部のみで伸展していた。バルーン拡張時には、粘膜切開などで裂創の数を増やすことが効率的な拡張につながる可能性が考えられた。Study2 でバルーン拡張後の再狭窄時には、粘膜下層裂創部分の線維化叢は、拡張前と同様の状態に戻っていた。バルーン拡張時には再線維化予防のための何らかの介入が望ましいと考えられた。

《第 2 章》再狭窄予防としてバルーン拡張後に MSC-CM 塗布をおこなったが、線維化叢の厚さ、壊死面積については、バルーンのみ使用した症例と差はなく、開存率も差は認めなかったため、効果的であることは示せなかった。塗布できる潰瘍面積が狭いことが一因と考えられた。

【結論】

生体ブタ食道 ESD 後拡張実験より、ESD 施行中の熱変性により筋線維束壊死が起こること、筋層への熱変性は狭窄完成直後まで持続すること、一度穿孔して損傷した筋層は完全には回復しないこと、筋線維束壊死は ESD 3 週目以降に徐々に吸収されることが示された。ESD 時、筋層への熱変性が疑われた場合は、バルーン拡張においても、初期のうちは慎重な対応が必要と考えられた。拡張時、外縦筋は裂創部のみで伸展すること、再狭窄時には線維化叢はバルーン拡張前と同様に戻ることが明らかになった。そのため、拡張後の再狭窄予防には、バルーン拡張だけではなく狭窄部切開併用、ステロイド局注併用などの併用が必要である可能性が示された。再狭窄予防として、MSC-CM 投与を試みたが、今回の方法では効果は得られると結論付けられなかった。線維化叢への切開等の追加介入を検討すべきと考えられた。