

論 文 要 旨

Effect of sprayable, highly adhesive hydrophobized gelatin microparticles on esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection: an experimental study in a swine model

高接着性ゼラチン疎水化ミクロ粒子の
内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）の術後食道狭窄に対する効果

矢野 弘樹

【序論及び目的】

食道表在癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）は内視鏡治療として確立された技術であり世界的に普及してきているが、広範囲な切除例では術後に食道狭窄が高頻度に関与し、現在行われている予防策（バルーン拡張術やステロイドの局注・内服）は十分とは言えない。

一方でスケトウダラゼラチン由来の疎水化ミクロ粒子（hMPs）からなる噴霧可能な創傷被覆剤は、強力な接着力を示す。我々はミニブタの胃 ESD 後潰瘍において hMPs を噴霧することにより、粘膜下層の炎症細胞浸潤や線維化を効果的に抑制したことを報告した。今回の研究は食道 ESD 後の食道狭窄予防における hMPs の有効性を明らかにすることを目的とした。

【材料及び方法】

疎水性修飾スケトウダラゼラチン（hm-ApGltN）は、ゼラチンとアルデヒドの還元的アミノ化により調製し、hMPs は水/エタノール混合溶媒中でのコアセルベーション法を用いて調製した。得られた hMPs は走査電子顕微鏡観察により、マイクロメートル単位の大きさの粒子を有していることが確認された。

医用ミニブタ（6 か月齢）6 頭に食道全周 ESD を実施した。ESD による食道狭窄モデルを確立し、下部食道に全周性の人工潰瘍を作成した。6 頭のミニブタを hMPs 噴霧群と、非噴霧群の 2 群に分類し、ESD の直後および 3、7 日目に、噴霧群の全周性人工潰瘍に対して hMPs を内視鏡的に噴霧した。非噴霧群は同日に内視鏡検査を実施した。

ESD 14 日目に安楽死させ、2 群間の食道狭窄率を比較した。また粘膜下層の炎症細胞浸潤を Hematoxylin and eosin (HE) 染色、粘膜下層の線維化を Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) 染色、Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) 染色、Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) 染色で評価した。さらに固有筋層の肥厚を Azan 染色で評価した。

【結 果】

すべてのミニブタで食道 ESD は有害事象なく安全に実施された。hMPs の噴霧は、既存の内視鏡用噴霧装置を使用して簡潔に実行できた。

ESD 後 14 日目の内視鏡観察では、両群とも重度の食道狭窄が生じていたが、安楽死後の肉眼所見で食道狭窄率は、噴霧群において非噴霧群より有意に低かった ($76.1 \pm 5.03\%$ vs $90.7 \pm 1.00\%$; $p < 0.05$)。

組織学的に観察を行い、噴霧群では非噴霧群よりも粘膜下層の炎症細胞浸潤が少ないことが示され (415.36 ± 16.76 個 vs. 559.97 ± 5.50 個; $p < 0.01$)、固有筋層の肥厚については、潰瘍部 (U) と非潰瘍部 (NU) の厚さの比 (U/NU) を比較し噴霧群で有意に低かった (U/NU ratio: 0.90 ± 0.16 vs 1.79 ± 0.09 ; $p < 0.01$)。

線維化の評価として粘膜下層の TIMP-1 陽性細胞と MMP2 および MMP9 陽性細胞の比を算出し、TIMP-1/MMP2 比 (0.39 ± 0.09 vs. 1.97 ± 0.30 ; $p < 0.01$)、TIMP-1/MMP9 比 (1.17 ± 0.43 vs. 4.97 ± 1.16 ; $p < 0.05$) いずれも噴霧群で有意に低かった。

【結論及び考察】

hMPs は粘膜下層における炎症細胞の浸潤、線維化を抑制し、筋層の肥厚も抑制できることが示された。ミニブタにおける食道 ESD 後の全周性潰瘍に対して hMPs を噴霧することで、食道 ESD 後の狭窄率を低下させることが示唆された。

ESD 後潰瘍のような創傷の治癒過程では、炎症細胞が潰瘍部に移動し、肉芽組織を形成する。その後、炎症細胞である線維芽細胞が、潰瘍を収縮させる筋線維芽細胞に分化する。線維芽細胞はコラーゲンを産生することでも知られ、線維化と硬い瘢痕の形成に寄与している。

hMPs を噴霧することによって、外部刺激や食物が潰瘍底に及ぶことを防ぐバリアとして働くと考えられる。このバリア効果により、潰瘍部に遊走してくる線維芽細胞を含めた炎症細胞が減少し、その結果コラーゲン産生が抑制され、潰瘍の収縮と線維化が抑制される。hMPs は、ESD 後の物理的・生化学的相互作用を通じて、過剰な瘢痕形成を減少させる可能性があり、食道 ESD 後の狭窄予防に有用であることを示した。

ESD 後の食道狭窄を予防するための hMPs の使用は、内視鏡処置における臨床応用に有望な道を提供し、患者の転帰を改善する可能性がある。動物モデルでのさらなる研究とヒトでの臨床試験により、食道 ESD 後の狭窄予防に hMPs が臨床の場で使用されることを期待したい。

(Esophagus (2025) 22 : 95-104 掲載)