

2025年度 新産業創出研究会「研究成果報告書」

次世代型生体吸収性食道ステントの開発と臨床応用

広島大学病院消化器内視鏡医学講座・教授 桑井寿雄

1. はじめに

食道良性狭窄は、外科手術後の吻合部狭窄、内視鏡治療後の癒痕狭窄、あるいは放射線治療後の線維化など、様々な要因により引き起こされる。これらの狭窄は、嚥下困難、食物のつかえ感、体重減少などを引き起こし、患者の Quality of Life (QOL) を著しく低下させる。

現在の標準治療は内視鏡的バルーン拡張術であるが、これは治療効果の持続性が限られ再発率が高いため1回の治療では改善せず、頻回な治療を数週間、長い場合は数か月にわたって継続する必要がある。そのため患者にとって大きな身体的・時間的・経済的負担となっている。また、海外ではバルーン拡張で効果が認められない場合は、さらに金属ステントを一時的に留置して拡張し、2～3 か月後に抜去する治療法も施行されている。しかし、金属ステントは機械的な拡張力が強く穿孔などの重篤な偶発症発生の可能性がある。また、日本において金属ステントは癌に起因する悪性狭窄への適用のみが認められており、良性狭窄に適用可能なステントは存在していないのが現状である。

2. 概要

本研究では、生体内で分解される材料を用いた生体吸収性食道ステントを開発し、1回のステント留置のみで、中～長期的な狭窄開存効果を得られるようにすることを目指す。これにより、患者の治療負担を大幅に軽減し、QOL 向上に大きく貢献することが期待される。

3. 研究成果および今後の課題

3-1) 要求事項の整理

本デバイスに求められる要求事項を整理した。サイズ、強度、分解期間、カバーの有無、ユーザビリティ等の主要項目についての要求仕様を整理し、開発品のインプットとした。

3-2) 材料の選定

ステントに用いる生体吸収性材料は、下記2点に着目して選定検討を行った。

(1) 分解期間

ある一定期間は患部に存在、機能を発揮し、その後は分解吸収される必要がある。これまでの知見を基に、生体吸収性材料Aを候補材料として評価を行った。本材料を紡糸して作製したフィラメントを37°C PBS 中にて静置浸漬させた結果、4週間後においても引張強度は初期の80%を維持していた(図1)。

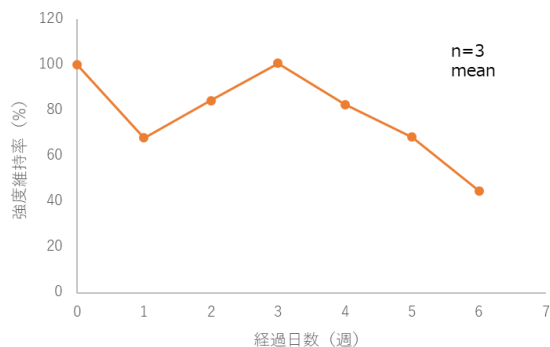


図1. 分解試験結果(初期の強度を100%とした)

(2) 物性

ステントはデリバリーシステムと呼ばれる細筒状のものに縮径した状態で収納され、患部にてリリース・展開留置される。よって、ステントに用いられる材料の物性には縮径した状態からリリース時に元の形状に展

開する復元性が求められる。

上記(1)にて候補として選定した生体吸収性材料 A について、直線状フィラメントを折り曲げて保持し、解放 30 秒後の復元角度を評価した。その結果、比較対照材料である生体吸収性材料 B に比して優れた復元性を示した(図 2)。

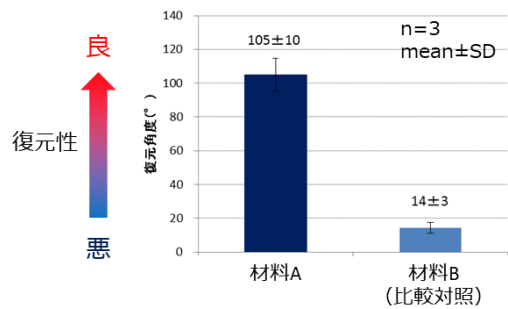


図 2. フィラメント復元性評価結果

以上の結果より生体吸収性材料 A はステント材料に適した候補材料であると判断し、以下の検討において本材料を用いることとした。

3-3) ステント構造の検討

機能面における要求事項を満足するステント構造を検討した。

○蠕動運動に対する抵抗性

食道の蠕動運動により留置したステントが移動・脱落する事象(migration)を防止するため、最適なステント形状を物理学的な視点から検討した。用いる生体吸収性材料の物性も考慮し、オリジナルなステント形状を考案した。

○ingrowth の防止

留置したステントの網目から組織が侵入(ingrowth)して再狭窄することを防止するため、ステントにカバーを設けて物理的に ingrowth を遮断する形状とした。カバーも生体吸収性とし、物性や分解特性を考慮した材料を選択した。

○ステントの強度

ステントの最も重要なインプットである「狭窄を防ぐ」を満足するために、既存金属食道ステントの径方向圧縮強度(radial force)を暫定目標とした設計を行った。具体的には上記で設計したステントをベースに、フィラメント径などのパラメータを検討した。

○デリバリーシステムからの展開性

本ステントはデリバリーシステムに縮径収納された状態で患部までデリバリーされ、リリース時には食道径まで拡張展開する必要がある。生体吸収性材料自体の復元特性に加え、収納しやすくリリース時にはスムーズに展開するステント形状を検討した。

上記項目を中心に検討を行い、4形状のステントを設計・試作することができた(代表例を図3に掲載)。試作したステントについては下記の評価を行い、要求仕様を満足するか確認した。

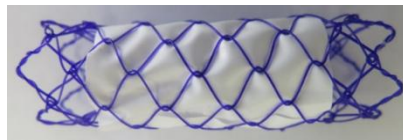


図 3. 試作したステント

(1) 蠕動運動抵抗性

in vitro 系で蠕動運動抵抗性を評価するため、模擬的な蠕動運動を連続的に発生させる装置を設計・作製した。既存の他社製金属食道ステントを比較対照として評価を行ったところ、1.2 か月相当の蠕動運動負荷後の移動距離は約 2mm であり、金属食道ステントと比較しても遜色ない結果が得られた。本結果が生体内での挙動を完全に反映しているとは断言できないが、現時点においては既存品と同程度の蠕

動運動抵抗性を実現できたと考えている。

表 1、蠕動運動負荷後のステント移動距離(評価数:各 n=1)

	1.2 か月相当の蠕動運動を負荷した際の移動距離 (mm)
試作品 (カバーあり)	2
他社品 (金属食道ステント;カバーあり)	1

(2)ステントの強度

JIS T0401 を参考とした試験系にてステントの radial force を評価した。具体的にはステントを全周圧縮⇨弛緩を行った際の圧縮強度及びヒステリシスループ形状を評価項目とした。食道ステントは食道の収縮に対する復元性が求められるが、開発品は繰り返し全周圧縮⇨弛緩(3 回)においてほぼ同じヒステリシスループを描いたことから高い復元性を有することが示唆された(図 4)。

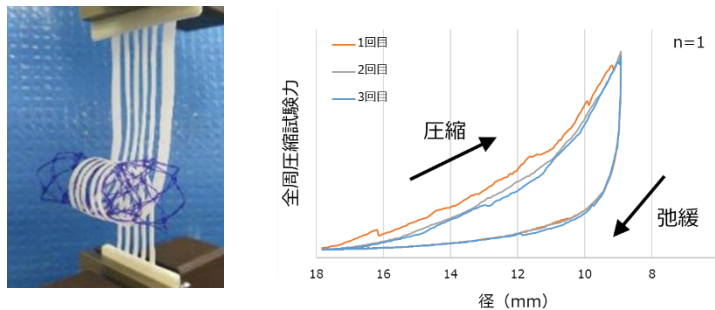


図 4. ステント全周圧縮試験 (左)評価試験系外観、(右)開発品の圧縮⇨弛緩ヒステリシスループ

また、圧縮強度について既存の他社製金属食道ステントとの比較を行った。金属ステントは各社特徴が異なり強度も様々であるが、開発品の全周圧縮強度は他社品の強度範囲に入るものであった(図 5)。

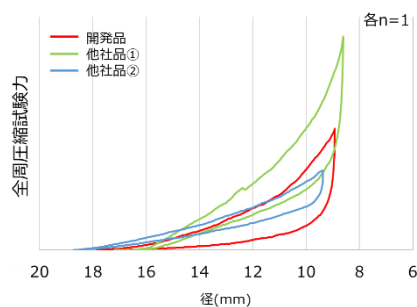


図 5. 全周圧縮試験(他社製金属食道ステントとの比較)

ステントとして有効性を担保できる圧縮強度基準値の設定及びそれに基づいたステント設計は今後の課題であるが、現時点における開発品は復元性、強度共に既存金属食道ステントと遜色ないことが示され、暫定目標を達成できた。

(3)デリバリーシステムからの展開性

デリバリーシステム試作品(図 6)に開発品を収納⇨リリースさせた際の試験前後のステント外径を評価した。その結果、開発品はリリース後の外径は収納前の約 95%であり、収納されたステントは問題なく患部で拡張・留置できることが示唆された。

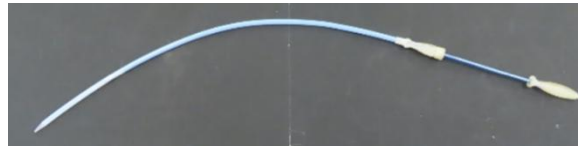


図 6. デリバリーシステム試作品

4. おわりに

食道良性狭窄に用いる生体吸収性食道ステントの設計開発を行った。ステントの要求事項を整理し、それに基づいた材料選定及びステント設計を行い、候補形状を4種類考案・試作することができた。評価の結果、蠕動運動抵抗性、強度、デリバリーシステムからの展開性について要求事項を満足できることが示唆された。

以上の結果より、本事業の計画は概ね達成できたと判断した。

5. 本研究の今後の計画

本事業では要求事項の整理およびステント設計評価の基礎フェーズを実施するものであり、引き続き実用化を目指して開発を進める。具体的には下記の評価を計画している。

- ・ステントの詳細設計
- ・ステントの分解挙動評価
- ・*in vivo* 狭窄モデルの構築
- ・有効性、安全性の検証 (*in vitro*, *in vivo*)

6. その他

(1) 出願特許(タイトル・出願番号・発明者・特許権者など)

なし

(2) 投稿論文(タイトル・学会名等)

なし

(3) 本研究会の参加企業・団体名

株式会社ジェイ・エム・エス



競輪の補助事業

この報告書は、競輪の補助により作成しました。

<https://jka-cycle.jp/>