

嚥下機能を代替する人工食道ステント

Artificial Esophagus Stent with Food-propelling Function

○ 平恭紀（東北大学大学院） 白石泰之（東北大学加齢医学研究所）

馮忠剛（山形大学工学部） 山家智之（東北大学加齢医学研究所）

Yasunori TAIRA, Graduate School of Biomechanical Engineering, Tohoku University  
Yasuyuki SHIRAIISHI, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University  
Zhonggang FENG, Graduate School of Science and Engineering, Yamagata University  
Tomoyuki YAMBE, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

**Abstract:** Patients with esophageal cancer would become a serious reflux esophagitis without their peristaltic function. We have been developing an artificial esophageal stent with food-propelling function. We investigated goat's esophageal biomechanical characteristic to establish a food-propelling function for an artificial esophageal stent. We made sixteen ring-shaped samples esophagus extracted and performed stress-strain tests on these samples. Then we calculated non-linear viscoelastic model parameter to analyze each stress relaxation characteristic. The results were as follows; a) the proximal circumferential strength was higher than the distal, and b) the elastic proximal moduli were bigger than the distal. Therefore the circumferential compliance was small due to tissue structures in proximal portion. The proximal esophageal muscle layer has richer circumferential muscle layer than distal. Thus, we concluded that the esophagus might represent anisotropic biomechanical characteristic from proximal to distal. Consequently we could establish efficiency food-propelling function for artificial esophageal stent based on these design parameters.

**Key Words:** Artificial esophagus, Non-linear viscoelastic model analysis, Stress-strain test

1. はじめに

現在、食道癌は世界で8番目に患者数が多い癌であることが知られている<sup>(1)</sup>。我が国は超高齢化社会となり、それに伴い食道癌患者は増加すると予想されている。

現在の食道癌の治療方法は、早期発見された場合と進行した食道癌の場合で治療戦略が大きく異なることが知られている。

早期発見された場合は、内視鏡や腹腔鏡を用いる手術を行うことで、低侵襲に根治治療を行うことが可能であるが<sup>(2)</sup>、しかし食道癌は早期発見するのが難しい癌といわれている<sup>(3)</sup>。

進行した食道癌の場合、化学放射線治療か外科的な手術を行う治療が主として行われている<sup>(4,5)</sup>。化学放射線治療では、薬による副作用や被爆などのリスクが考えらる。外科的な治療方法として行われている胃管吻合術は、食道を全摘出後に胃や小腸などの他の消化管臓器を再建臓器として用いる手術手法である<sup>(6,7)</sup>。この手術により、食物の経口摂取が可能となるが、生来の食道が有している食物運搬機能が消失し、重篤な逆流性食道炎などを引き起こしうることが課題となっている。

そこで本研究では生体の食道が本来持つ食物運搬機能を高度に模擬した埋込型人工食道ステントの研究開発を行っている。本研究では効率的な食物運搬機構の開発のために、成ヤギから摘出した食道に対して Stress-strain test を行い、食道壁の筋層の生体力学的特性を部位ごとに求め、筋層の力学的特長の分布から食物運搬機能の達成に必要な部位毎の食道壁の挙動を推察し、人工食道でそれを具現化する機構を構築した。

2. 実験方法

2.1. 食道摘出およびリング状試料作成

他の動物実験終了後の成ヤギ（体重 47kg）から食道摘出を行った。喉頭蓋直下から噴門部直上までを摘出し実験に

用いる食道サンプルとした（Fig. 1）。食道摘出は安楽死直後から2時間以内に行った。

得られた食道サンプルを8分割し、Segmentを作成し、切り取られた部分の両端1cmを切り取り、内部の粘膜層を剥離し、リング状試料を16個作成した。

本実験は東北大学動物実験倫理委員会の審査、承認を得て行った。

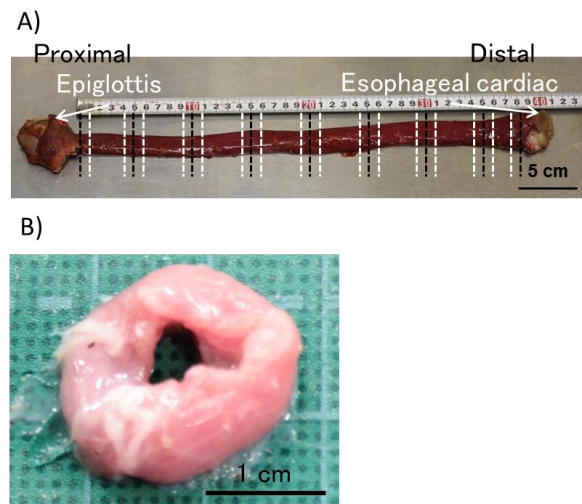


Fig.1 A) An example of a freshly esophagus extracted from a goat. The black dotted lines represented each segment and ring-shaped samples along the segmental portion were divided by the thickness of 1 cm. B) An example of an esophageal ring-shaped samples. After cutting from segments, we removed mucosa from each.

2.2. 実験方法

試料に対して伸張ひずみを初期条件として与えるため、リニアモータ（PWA-100; Oriental motor 社）を用いて引つ

張り試験装置を作成した。リニアモータの変位分解能は0.001 mmとした。リング状食道試料に伸展ひずみを与え、ロードセル (LTS-2KA; Kyowa 社) から応力変化を取得し、データレコーダ (es8; TEAC 社) で、サンプリングレート 1 kHz で記録を行った (Fig.2)。

粘膜層を鈍的に剥離除去した摘出食道のリング状試料をこの実験装置に設置し、リング状試料の無負荷時の自然長を初期長さ (L<sub>0</sub>) とし、引張方向の長さに対して L<sub>0</sub> の 1% の変位を 1 秒間に伸展ひずみとして与える速度を引張速度とした。リング状試料の引張りを 100 秒間行い、この変位最大変位とし、その後 5 分間静置し応力緩和を記録した。

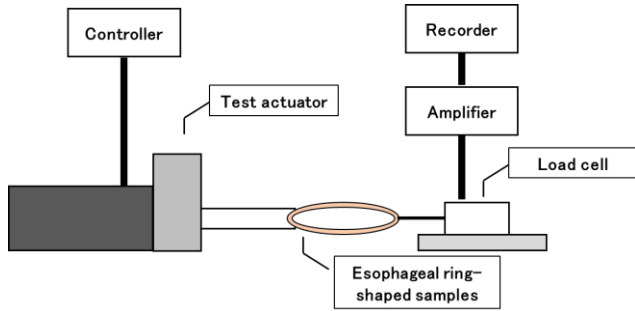


Fig.2 Schematic illustration of the stress-strain test used in the study. The system was composed of a linear actuator, a load cell and a recorder. We could measure changes in stress under the low strain rate.

2.3. 解析方法

応力緩和の解析手法として、生体組織の解析で用いられる非線形粘弾性モデルを用いて解析を行った。本研究で用いた解析モデルは、非線形バネとダッシュポッドを用いて表すことができる (Fig.3)。

ひずみ変化を  $\epsilon(t)$  に、 $\epsilon(t)$  によって発生する応力を  $\sigma(t)$  とすると

$$\sigma(t) = k_1 \epsilon^\alpha(t) + k_2 \int_0^t (\xi \exp(-\frac{t-t'}{\lambda_1}) + (1-\xi) \exp(-\frac{t-t'}{\lambda_2})) d(\epsilon^\beta(t')) \quad \dots(1)$$

ここで非線形弾性係数を  $k_1$ 、 $k_2$  とし、粘性係数を  $\lambda_1$ 、 $\lambda_2$  とした。文献から  $\xi=0.5$ 、 $\beta=3.0$  であることが知られている<sup>(8)</sup>。また今回の解析では応力緩和時の応力-時間変化の解析であるため、右辺の第一項は  $\epsilon(t)=1$  となり、解析パラメータとなるのは  $k_1$ 、 $k_2$ 、 $\lambda_1$ 、 $\lambda_2$  の 4 つである。

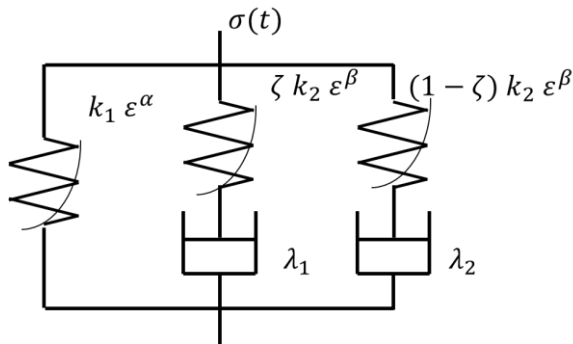


Fig. 3 Schematic illustration of a non-linear viscoelastic model used in the study. The model had two non-linear elastic modulus and two viscosity modulus.  $\xi=0.5$ ,  $\beta=3.0$  from the value in the literature<sup>(8)</sup>.

3. 実験結果

摘出した食道から 16 個のリング状食道試料を作成した。作成したリング状試料の重量は  $1.948 \pm 0.789$  g であり、初期長さは  $30.6 \pm 4.4$  mm であった。リング状食道試料に対してそれぞれ Stress-Strain 試験を行い、応力と時間の関係を得た (Fig.4)。

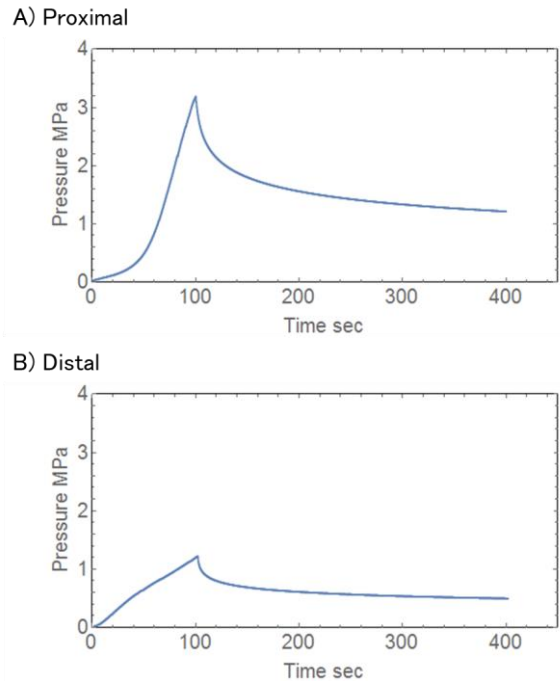


Fig. 4 Relationships between the stress and time. A) proximal ring-shaped sample, and B) distal sample.

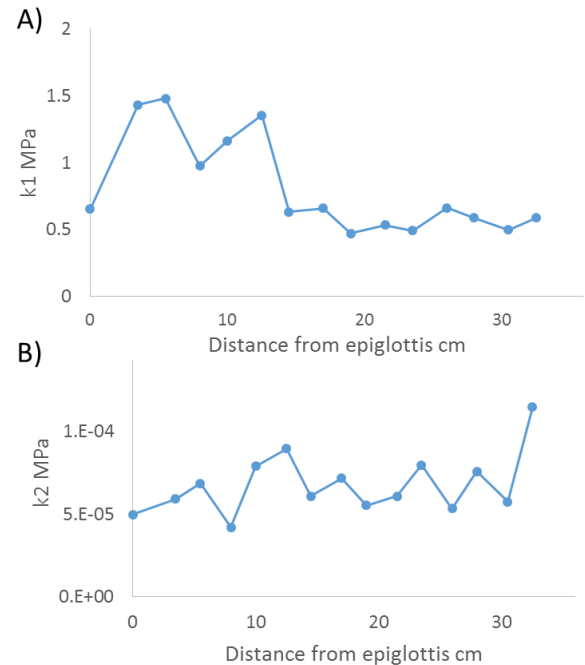


Fig. 5 Changes in between the non-linear elastic moduli and location of each sample. Both parameters  $k_1$  and  $k_2$  were presented in A) and B), respectively.

最大変位の応力は、下部食道に比して上部食道が高値を示す傾向が見られた。また引張試験中において、上部食道の応力は変位増大に伴って J 型の変位を示したが、下部食道では直線的増加を示した。

また応力緩和時における応力と時間の関係に対して非線形粘弾性モデルを用いて解析を行った。非弾性係数  $k_1$  は、下部食道に対して上部食道で高値を示す傾向が見られた。また、粘性係数  $\lambda_1$  も同様に上部食道で高値を示す傾向が見られた。 $k_2$  および  $\lambda_2$  に関しては部位の変化に伴う値の変化はほとんど見られなかった (Fig.5 および Fig.6)。

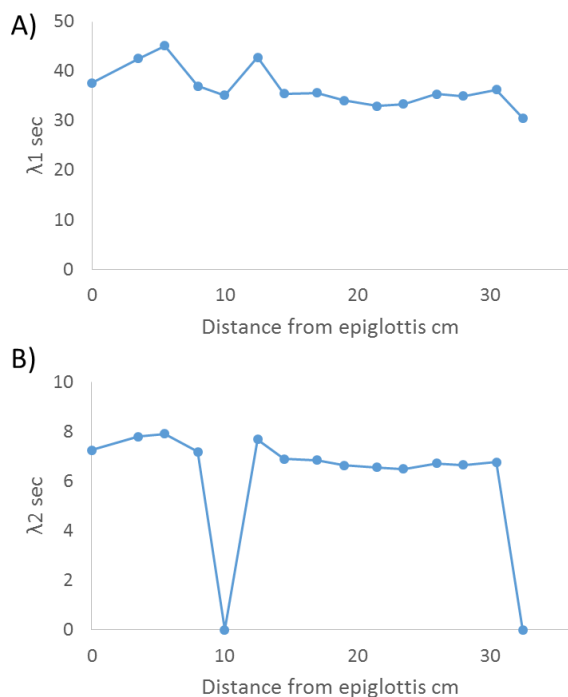


Fig. 6 Changes in the viscosity moduli against location of each sample. A) showed  $\lambda_1$ , and B) showed  $\lambda_2$ .

#### 4. 考察

食道の筋層の組織学的な構造は、長軸方向に走行している縦走筋層と円周方向に走行している輪状筋層から構成されており<sup>(9,10)</sup>、筋層間に結合組織が存在している。実験結果から、上部食道と下部食道で生体力学的特性が異なることが示唆された。本研究は円周方向にひずみを与え、それに伴う応力応答を対象に解析を行っている。したがって、本実験結果は輪状筋層のバイオメカニクスの特徴を示唆したと考えられる。

本実験での引張時の応力が高値を示した応力弛緩時の  $k_1$  が高値を示すことは、円周方向の筋層のコンプライアンスが低いことと示唆し、コンプライアンスが低値となる要因のひとつに輪状方向に走行している筋層が豊富に含まれていることが考えられる。また、食道の筋層の厚みは上部から下部にかけてほぼ一定であるので、相対的に本実験結果から筋層のコンプライアンスが高値を示すと考えられる部位では縦走筋層が豊富に含まれていると考えられる。したがって、上部食道では輪状筋層が豊富に含まれ、下部食道では縦走筋層が豊富に含まれていると考えられる。

一般的に筋層は線維方向に収縮を行うため、輪状筋層が豊富に含まれている部位では円周方向の収縮が優位であり、下部食道では長軸方向の収縮が優位であると考えられる。したがって、人工食道の食物運搬機構として上部で円周方向の収縮を行うことで食物の逆流の防ぎ、下部で縦走方向の収縮を行うことで接触した食物を下に送り込む機構が考えられる。この機構は生体食道の筋層のバイオメカニクスの特性解析に基づいており、埋込型人工食道ステントのた

めの生体食道の蠕動運動を模擬した食物運搬機構になりうると考えられる。

#### 5. まとめ

摘出した生体食道を用いて、非線形粘弾性モデルを用いた生体力学的特性解析を行い、上部食道から下部食道にかけてバイオメカニクスの特性の分布を調べた。その結果から上部では円周方向の収縮を行い、下部では長軸方向の収縮を行う人工食道ステントのための食物運搬機構を示し得た。本方法論によれば、人工食道ステントの食物運搬機能を実現しうる。

#### 参考文献

- (1) A. Jemal, F. Bray, M. M. Center, J. Ferlay, E. Ward, and D. Forman, "Global cancer statistics", *CA Cancer J Clin*, vol. 61, pp. 69-90, Mar-Apr 2011.
- (2) 鍋谷 欣市, "診断と治療面よりみた食道癌治療成績向上のための問題点", *日本消化器科学会誌雑誌*, vol. 13, pp1260-1230, 1980
- (3) 竹内 裕也, 北川 雄光, "食道がん治療の現状と展望", *日本消化器科学会誌雑誌*, vol. 106, pp753-763, 2009
- (4) K. Hayashi, N. Ando, H. Watanabe, H. Ide, K. Nagai, N. Aoyama, W. Takiyama, K. Ishida, K. Isono, H. Makuuchi, M. Imamura, M. Shinoda, S. Ikeuchi, T. Kabuto, H. Yamana, H. Fukuda, "Phase II evaluation of protracted infusion of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japan Esophageal Oncology Group (JEOG) Trial (JCOG9407).", 2001.
- (5) B. H. Burmeister, E. T. Walpole, N. D'Arcy, E. A. Burmeister, S. Cox, D. B. Thomson, J. A. Harvey, B. M. Smithers, "A phase II trial of chemoradiation therapy with weekly oxaliplatin and protracted infusion of 5-fluorouracil for esophageal cancer," *Invest. New Drugs*, vol. 27, pp. 275-279, 2009.
- (6) Y. Kuwabara, M. Mitani, N. Sinoda, A. Sato, A. Mitsui, M. Sigiura, T. Nishiwaki, J. Kato, J. Kudo, Y. Fujii, "Gastroesophagostomy after proximal gastrectomy using a double stapling technique," *J. Am. Coll. Surg.*, vol. 192, pp. 795-797, 2001
- (7) V. K. Mittal, A. J. Telmos, J. A. Cortez, "Surgical techniques for gastroesophagostomy with the EEA stapler," *Int. Surg.*, vol. 70, pp. 29-32, 1985.
- (8) 菊地真郷, 馮忠剛, 小沢田正, 中村孝夫, 佐藤大介, & 梅津光生. "一軸引張試験による豚羊膜の力学特性の検討". *生体医工学*, vol. 52(Supplement), O-239.
- (9) R. J. Gilbert, T. a Gaige, R. Wang, T. Benner, G. Dai, J. N. Glickman, V. J. Wedeen, "Resolving the three-dimensional myoarchitecture of bovine esophageal wall with diffusion spectrum imaging and tractography.," *Cell Tissue Res.*, vol. 332, no. 3, pp. 461-8, Jun. 2008.
- (10) R. Yassi, L. K. Cheng, G. Sands, D. Gerneke, I. L. E. Grice, A. J. Pullan, J. A. Windsor, "Three-Dimensional High-Resolution Reconstruction of the Human Gastro-Oesophageal Junction," vol. 296, no. November 2009, pp. 287-296, 2010.