

令和元年6月25日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10611

研究課題名(和文) 膵癌における不可逆電気穿孔法(IRE)を用いたハイブリッド手術の開発

研究課題名(英文) Development of hybrid surgery using irreversible electroporation (IRE) in pancreatic cancer

研究代表者

永川 裕一 (Nagakaawa, Yuichi)

東京医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20349484

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：IREの最適な治療条件を探るためブタを用いた基礎的研究を行い、そのデータのもと主要局所進行切除不能膵癌症例に対しIRE治療のPilot-studyを行った。IRE後のいずれの症例も腫瘍は縮小したが全例に癌の進行をみとめた。しかし遠隔転移のない症例での局所進行はまでの中央値は12.0(8.5-15.3)カ月であった。化学療法にて遠隔転移が制御できる症例においてはIRE治療の効果が期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では基礎的研究において膵癌治療におけるIREの最適な治療条件を同定することができた。また臨床研究の結果から局所進行切除不能膵癌においてIRE治療による局所コントロールは良好であり、化学療法にて遠隔転移が制御できる症例においてはIRE後に切除を行うことで更なる治療成績向上に繋がる可能性が示唆された。本研究結果はIREと切除のハイブリッド手術が将来的に有用となる可能性を示したと思われる。

研究成果の概要(英文)：We conducted a basic study using pigs to investigate the optimal treatment conditions for IRE. Based on that data, we performed a pilot-study of IRE treatment for patients with local advanced unresectable pancreatic cancer. Although the tumor shrank in all cases after IRE, the progression of cancer was observed in all cases. However, local progression in cases without distant metastasis was 12.0(8.5-15.3) months. In cases where distant metastasis can be controlled by chemotherapy, the effect of IRE treatment can be expected.

研究分野：膵癌治療

キーワード：膵癌 不可逆電気穿孔法 IRE 集学的治療 膵切除 ハイブリッド手術 切除不能膵癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵癌は増加傾向にあるものの、その予後は極めて不良であり、遠隔転移のほか腹腔動脈、上腸間膜動脈などの主要血管に癌が浸潤しやすく、手術不能となるケースが多い。一方、Borderline resectable(BR)膵癌に対しては術前化学療法や化学放射線療法が行われているが、その成績は満足する結果に至っていない。このような状況のもと、世界的に注目を集めていたのが、不可逆電気穿孔法 (Irreversible Electroporation: IRE) であった。その特徴は、腫瘍周囲に穿刺針を刺し、高圧の直流電流により細胞膜にナノサイズの小孔をあけて細胞をアポトーシスに至らせる点であり、穿刺針2本で周囲3cmの癌細胞を死滅させることが可能なほか、ラジオ波などの熱による焼灼でないため血管のほか周辺組織へのダメージが少なく、血流による影響を受けないため主要血管周囲に存在する癌細胞に対して効果的であると報告されていた。当時は欧米を中心とし、切除不能局所進行膵癌(UR)に対し様々な施設で臨床試験が行われていたが国内での施行例はなく、また IRE 後の合併症も海外から報告されていたことから安全な導入が求められていた。一方で IRE 治療を行っても癌が完全死滅するわけではないため、切除不能局所進行膵癌に対し、IRE 治療後に切除を行うハイブリット手術が期待されていた。

2. 研究の目的

IRE 治療の臨床試験を行うための基盤的研究として、動物(ブタ)の膵臓を用い IRE を施行し、安全に施行可能な治療条件を設定。次に局所進行切除不能膵癌患者に対し IRE を用いた臨床研究を行いその治療成績を検討、IRE の feasibility を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

IRE 治療を臨床試験へ移行するための基盤的研究として、動物(ブタ)を用い下記の項目を検討した。

1) ハイブリット手術を行う観点から IRE による血管、神経、膵臓および消化管への影響を病理学的に検証。

2) 安全性の高い治療が可能な IRE の治療条件を検討。

基盤的研究の結果を基に臨床試験として、切除不能局所進行膵癌に対し IRE 治療を行い、その治療成績(腫瘍縮小率、生存期間)を検討。

4. 研究成果

1) ブタを用いた基礎的研究

IRE の安全性の検証ならび最適な治療条件を探るため、ブタを用いた基礎的研究を行った。ブタの膵臓に IRE にて焼灼をおこない、術後に膵組織を摘出、各組織の損傷程度を病理学的に検討した。動脈壁や静脈の組織的変性は認めず主要動脈(上腸間膜動脈; SMA, 総肝動脈; CHA, 腹腔動脈; CA) 周囲や門脈周囲で安全に焼灼可能な IRE 設定条件を同定した。

2) 局所進行切除不能膵癌に対する臨床研究

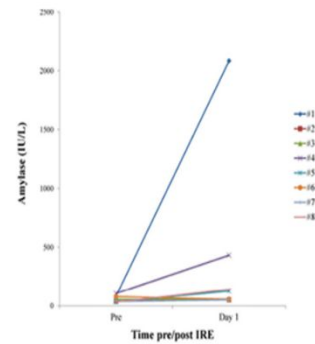
倫理委員会承認のもと臨床試験として、主要動脈周囲浸潤を伴う局所進行切除不能膵癌に対し、IRE 治療の Pilot-study をおこなった。

ブタを用いた基礎的研究のデータのもと、治療条件は以下の如くとした。

1) 先端の電極の長さを腫瘍サイズに合わせて1-2cmの範囲で調節

- 2) 2 - 3 本の電極針を用い，腫瘍を取り囲むように刺入
- 3) 1500 volt/cm の電圧で 70 ~ 100 μ 秒のパルス電流を流した．
- 4) 1 通電路あたり 100 - 200 パルスし total 600 - 1200 パルス通電した．
- 5) 針と針の間隔は 2cm を超えない範囲挿入し safety margin を取って腫瘍を囲むように焼灼の領域を調節した．

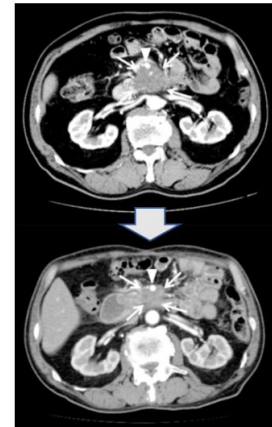
図1 IRE後の血清アミラーゼ値



局所進行切除不能膵癌の 8 例（膵頭部癌：5 例，体部：3 例）において IRE を行い，その治療成績を検討した．

腫瘍径中央値は 29.5(20.0-48.0)mm であった．IRE 後の血清アミラーゼ値測定では(図 1)，2 例にアミラーゼ値が上昇しいずれも膵炎を併発した．IRE 後の合併症(Clavien-Dindo 分類 Grade3 以上)の発生率は 4 例認めしたが，いずれも治療により軽快した．

図2 IRE後のCT画像



IRE 後の CT ではいずれの症例も腫瘍は縮小した(図 2)．しかしながら IRE 後全例に再発(局所進行：3 例，遠隔転移：5 例)をみとめ，局所進行した症例において IRE 後から局所進行までの中央値は 12.0(8.5-15.3)カ月で，遠隔転移を認めた症例の IRE 後から遠隔転移までの中央値は 5.0(2.5-9.8)カ月であった(表 1)．以上より化学療法にて遠隔転移が制御できる症例においては IRE 治療により予後延長が期待された．

局所進行切除不能膵癌において IRE 治療による局所コントロールは良好であり，化学療法にて遠隔転移が制御できる症例においては IRE 後に切除を行うことで更なる治療成績向上に繋がる可能性が示唆された．本研究結果は IRE と切除のハイブリッド手術が将来的に有用となる可能性を示したと思われる．

表 1 (IRE 後の治療成績)

Patients	Survival from IRE (months)	Local	Overall	Local recurrence	Distant lesion	Cause of death
		progression-free survival (months)	progression-free survival (months)			
1	27	27	9	No	Yes	LN, lung
2	4	4	4	Yes	No	alive
3	17	13	6	No	Yes	peritoneal
4	21	10	10	Yes	No	alive
5	19	8	2	No	Yes	Liver
6	7	12	1	No	Yes	Liver
7	18	16	4	No	Yes	peritoneal
8	15	12	12	Yes	No	alive
Median	17.5	12	5			

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3件)

1) Nagakawa Y, Neoadjuvant Therapy for Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Is Combined Radiotherapy Necessary? Annals of Surgical Oncology. (査読あり) 26, 2019, 1637-1638.

2) Sugimoto K, Moriyasu F, Tsuchiya T, Nagakawa Y, Hosokawa Y, Saito K, Tsuchida A, Itoi T. Irreversible Electroporation for Nonthermal Tumor Ablation in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer: Initial Clinical Experience in Japan. Intern Med. (査読あり) 15, 2018,3225-3231.

3) Hosokawa Y, Nagakawa Y, Sahara Y, Takishita C, Nakajima T, Hijikata Y, Osakabe H, Shirota T, Saito K, Yamaguchi H, Inoue K, Katsumata K, Tsuchiya T, Sofuni A, Itoi T, Tsuchida A. Surgical Outcomes of Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Cancer with Proximal Dorsal Jejunal Vein Involvement. Journal of Gastrointestinal Surgery (査読あり) 22, 2018, 1179-1185.

〔学会発表〕(計 0件)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

なし

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：土田 明彦

ローマ字氏名：Akihiko Tsuchida

所属研究機関名：東京医科大学

部局名：医学部

職名：主任教授

研究者番号(8桁)：50207396

研究分担者氏名：杉本 勝俊

ローマ字氏名：Katsutoshi Sugimoto

所属研究機関名：東京医科大学
部局名：医学部
職名：准教授
研究者番号（8桁）：20385032

研究分担者氏名：山口 浩
ローマ字氏名：Hiroshi Yamaguchi
所属研究機関名：東京医科大学
部局名：医学部
職名：准教授
研究者番号（8桁）：20510697

研究分担者氏名：瀧下 智恵
ローマ字氏名：Chie Takishita
所属研究機関名：東京医科大学
部局名：医学部
職名：助教
研究者番号（8桁）：60774544

(2)研究協力者

研究協力者氏名：糸井 隆夫
ローマ字氏名：Takao Itoi

研究協力者氏名：芳賀 早苗
ローマ字氏名：Sanae Haga

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。