

令和 2 年 7 月 6 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10502

研究課題名(和文)胃癌に対する新規蛍光腹腔鏡システムを用いた光線力学的術中リンパ節転移診断法の確立

研究課題名(英文)A novel laparoscopic near infrared spectrum system for detection of the cancer

研究代表者

海老原 裕磨 (Ebihara, Yuma)

北海道大学・医学研究院・特任講師

研究者番号：50632981

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)：2017年9月から2019年3月の期間に当科で臨床試験を行い、膵癌の手術症例あるいは術前の審査腹腔鏡で術中に摘出した播種病変、リンパ節において蛍光スペクトル測定を行った。臨床試験でも、目視で発光判定不能であった腹膜播種病変の蛍光スペクトル陽性を確認できるなど、実際の転移診断に活用できる可能性を示唆する結果を得た。最終的に4症例(24病変)において臨床研究を施行した。腹膜播種症例においてALAの発光をスペクトル表示可能であった。今回の検討により、われわれが開発した蛍光スペクトル測定を付加した新規近赤外線腹腔鏡システムは、目視判断困難である微弱蛍光も検出可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今後の悪性腫瘍に対する手術療法においては、患者の高齢化や複数の併存症を持つ患者が増えることが予想され、早期癌に対する機能温存手術を目指したオーダーメイド手術療法と、進行難治性癌に対するリンパ節転移などの予後不良因子の選別によるスムーズな集学的治療への移行を目的とした手術療法が必要となり、同時に内視鏡手術やロボット手術などの低侵襲手術療法が選択されるようになる。そのためには、悪性腫瘍に対する光線力学的術中診断法の確立が必要であり、われわれが開発した内視鏡手術用蛍光スペクトル測定プローブがその一助となり得ると考えている。

研究成果の概要(英文)：A comparison of fluorescent light -negative peritonea with and without pathological metastasis showed significantly higher spectrophotometry intensities of metastatic peritoneal specimens ($P<0.010$). In clinical studies, few fluorescent light-negative, spectrophotometry-positive, and pathological metastasis were seen among the 24 lesions of four patients. Measuring the fluorescent spectrum using laparoscopic spectrophotometry allowed the detection of fluorescence in 5-aminolevulinic acid.

研究分野：低侵襲外科診断治療、消化器癌、光線力学的診断

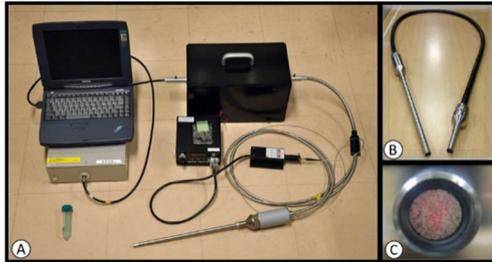
キーワード：蛍光内視鏡 腹腔鏡 転移診断 5-aminolevulinic acid 光線力学的診断

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

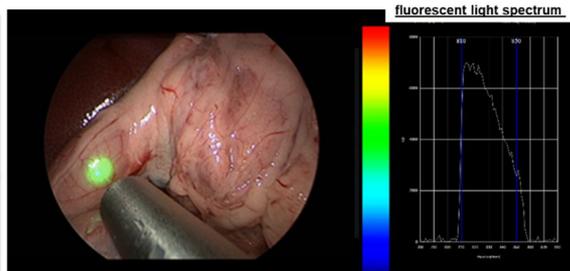
消化器癌において、リンパ節転移や遠隔転移、腹膜播種などを正確に診断することは、適切な病期・術式の決定、術後の集学的治療のために重要である。しかし、術前のCT検査やPET-CT検査を用いた画像診断における正診率は高くなく、術中腹腔鏡検査(Staging Laparoscopy)が普及しているものの診断率向上に十分に寄与できていない。最近では、転移診断率の向上を目的として5-aminolevulinic acid (5-ALA)による光線力学的診断(photodynamic diagnosis: PDD)を併用した報告が散見されるようになってきている。しかしながら蛍光転移診断が目視による判断となるため、微弱な蛍光を認識できず感度が低い、偽陰性率が高いなどの問題点がある。これらの問題点を解決する目的で我々は、新規近赤外線腹腔鏡システムを開発した。

図 1



A:システムの外観、B:腹腔鏡プローブ
C:照射用ファイバー

図 2



スペクトル測定表示

2. 研究の目的

新規近赤外線腹腔鏡システムの有用性を示す目的で、5-ALA の代謝産物である protoporphyrin IX (PPIX) の段階希釈溶液、cell line、転移モデルにおいてそれぞれの肉眼的発光の目視確認と新規システムによる蛍光スペクトル測定を行った。

3. 研究の方法

- (1) 5-ALA の代謝産物である protoporphyrin IX (PPIX) の段階希釈溶液を作成し、肉眼的発光の目視確認有無と新規システムによる蛍光スペクトル測定を行った。
- (2) 膵癌細胞株を用いた播種モデルマウスに 5-ALA を投与後、新規システムを用いた光線力学的転移診断を行った。(図 3)

図 3 研究方法

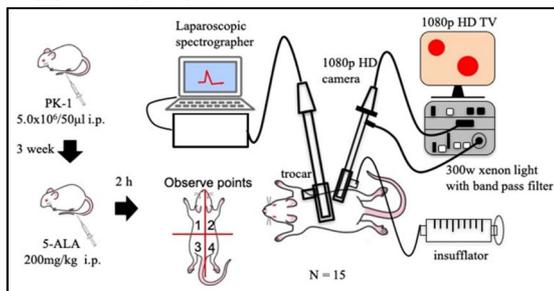


図 3 : 膵癌細胞株を用いた播種モデルマウスに 5-ALA を投与後、スペクトル測定による光線力学的転移診断を行った。

4. 研究成果

(1) 目視では発光判定不可能であった $2 \mu\text{M/L}$ 以下の PPIX 溶液において新規システムでは蛍光波長が確認できた。(図 4)

(2) 膵癌細胞株の腹膜播種モデルにて、目視判断不能であった播種病変も新規システムによる転移診断が可能であった。(図 5)

(3) 2017 年 9 月から 2019 年 3 月の期間に当科で臨床試験を行い、膵癌の手術症例あるいは術前の審査腹腔鏡で術中に摘出した播種病変、リンパ節において蛍光スペクトル測定を行った。臨床試験でも、目視で発光判定不能であった腹膜播種病変の蛍光スペクトル陽性を確認できるなど、実際の転移診断に活用できる可能性を示唆する結果を得た。最終的に 8 症例において臨床研究を施行した。腹膜播種症例において ALA の発光をスペクトル表示可能であった。

図4 蛍光スペクトル測定

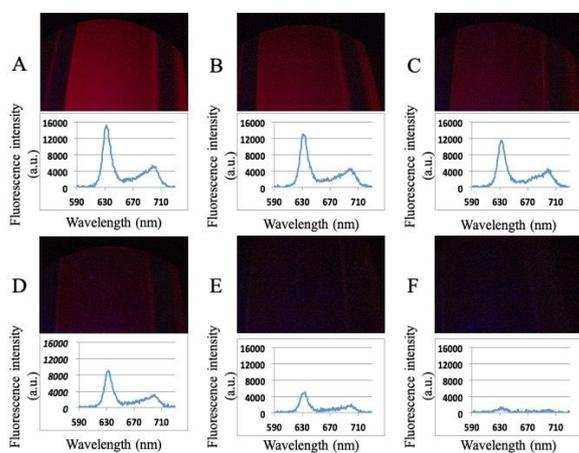


図4 :2 μ M/L 以下の PPIX 溶液において蛍光波長が確認できた。

図5 腹膜播種モデルの診断

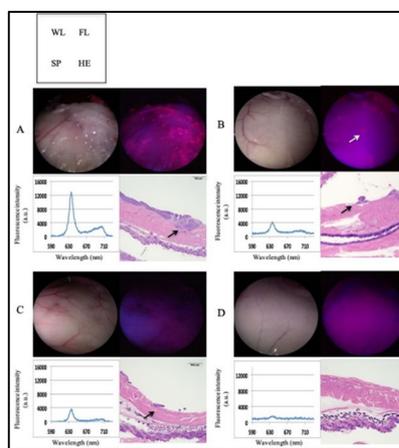


図5 スペクトル測定による転移診断が確認できた。

今回の検討により、われわれが開発した蛍光スペクトル測定を付加した新規近赤外線腹腔鏡システムは、目視判断困難である微弱蛍光も検出可能となり、新しい転移診断法として、その学術的意義が高いと考えられる。

研究分野

低侵襲外科診断治療、消化器癌、光線力学的診断

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Ebihara Y
2. 発表標題 A novel laparoscopic near infrared fluorescence spectrum system is useful for intraoperative photodynamic diagnosis of peritoneal dissemination in pancreatic cancer.
3. 学会等名 14th Asia Pacific Congress of Endoscopic and Laparoscopic Surgery (ELSA2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	平野 聡 (Hirano Satoshi) (50322813)	北海道大学・医学研究院・教授 (10101)	
研究分担者	七戸 俊明 (Shichinohe Toshiaki) (70374353)	北海道大学・医学研究院・准教授 (10101)	
研究分担者	野路 武寛 (Noji Takehiro) (10739296)	北海道大学・大学病院・助教 (10101)	
研究分担者	田中 公貴 (Tanaka Kimitaka) (10758642)	北海道大学・大学病院・助教 (10101)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	李 黎明 (Li Liming) (70316298)	公立千歳科学技術大学・理工学部・教授 (20106)	