

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10592

研究課題名(和文) 胃癌の内視鏡的粘膜切除における5-ALAを用いた革新的光力学的診断の開発応用

研究課題名(英文) Development of photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid for gastric cancer

研究代表者

並川 努 (NAMIKAWA, Tsutomu)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・講師

研究者番号：50363289

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)：胃癌治療において、病変範囲を的確に診断することは切除範囲決定に際し重要であるが、従来法では病変を十分にとらえきれない限界もある。本研究の目的は胃癌に対する5-アミノレブリン酸(5-ALA)を用いた光力学的診断法を実施し、5-ALA投与の安全性評価と臨床の有用性を検討することである。励起光の照射に伴い蛍光強度が減衰するphotobleaching現象のため内視鏡的粘膜切除後の評価は困難であったが、手術によって摘出された胃癌組織が5-ALA投与により腫瘍特異的に蛍光を発することを確認し、治療切除不能進行胃癌の診断腹腔鏡検査において通常光観察では観察が困難な腹膜播種が検出できる可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦において、悪性新生物による死亡率は高く、その中でも胃癌の占める割合は非常に高い。胃癌治療において、病変の範囲を的確に診断することは切除の範囲を決定する上でも重要であるが、従来法では十分にとらえきれないこともあるため、本研究で新規の光力学的診断法の有用性が示唆された。5-アミノレブリン酸(5-ALA)は、天然のアミノ酸で広く動植物に含まれているため投与に際して有害事象も少ない。また、胃癌の診断腹腔鏡検査において、この5-ALAを利用した光力学的診断を付加することにより腹膜転移の診断精度の向上に寄与することができれば、より正確な治療適応の判断、治療成績の向上が期待できるものと思われる。

研究成果の概要(英文)：New diagnostic techniques based on photodynamic medicine including 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic diagnosis (ALA-PDD), are aiding navigation tasks across various fields of surgery. Five-ALA is a precursor of a photosensitizing substance with affinity for tumors; thus, diagnostic laparoscopy using ALA-PDD in combination should improve the accuracy of detecting peritoneal dissemination in patients with advanced gastric cancer. In laparoscopic examination for serosa-invading advanced gastric cancer, peritoneal metastases not visible by white color observation were detected by ALA-PDD. The ability to overlay fluorescent imaging with conventional color images in real time using ALA-PDD would be of immense benefit to surgeons, providing good visualization and detection of target lesions not seen with the naked eye. Fluorescence navigation surgery by near-infrared light using ALA-PDD is a promising approach with an increasing list of future diagnostic applications.

研究分野：消化器外科学

キーワード：胃癌 光線力学的診断 5-アミノレブリン酸 光感受性物質 診断腹腔鏡検査

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦において、悪性新生物による死亡率は高く、1981年より死因の第1位を占めており、中でも胃癌の占める割合は非常に高い。2013年における日本人における全死亡総数の3.8%を占めている。近年の高齢化した年齢構成を調整した胃癌の年齢調整別死亡率は低下しているものの、実際の粗死亡率は横ばい状態であり、今後はさらに高齢化社会になることを考えると、胃癌に対する治療の重要性がうかがえる。胃癌に対する根治治療として手術並びに内視鏡的治療に託される比重は高い。

人体に投与した光感受性物質は癌細胞に取り込まれ、光活性を有する蛍光物質が生合成される。これに特定波長の可視光、主に青紫色光を照射すると癌が赤色蛍光を発光する。このように、癌を赤く蛍光発光させ、病変およびその広がりをより適格に同定する診断方法を光力学的診断 Photodynamic Diagnosis (PDD) という。この PDD は蛍光物質の癌細胞に特異的な過剰集積する特性を利用した技術である。これら光力学的診断 (PDD) を含む光力学技術の歴史は古く、20世紀はじめに光感受性物質としての色素および太陽光を用いた癌の治療実験から始まった。その後、第1世代のヘマトポルフィリン混合物や第2世代のポルフィリン誘導体など、より癌特異性が高い光感受性物質の開発、そして診断や治療用の光源や機器の改良などが行われ、現在の適応は限られているが、実臨床での癌診断や癌治療として用いられるまでに進歩した。

現在使用される光感受性物質の有害事象として光線過敏症がほぼ必発であるため、投与後2~4週間もの長期間遮光生活が必要になるなど、現在もなお課題は残っている。しかし、1987年に開発された5-アミノレブリン酸 (5-ALA) が第3世代の光感受性物質として注目されている。この5-ALAは、元来、動植物の生体内に含まれる天然アミノ酸であり、血液中のヘモグロビンや葉緑素 (クロロフィル) の共通前駆体である (図1)。従来の光感受性物質と比較して毒性が低くかつ代謝が早いために有害事象が少なく、投与後の遮光も不要とされる。さらに癌特異性もより高いことより、診断や治療における精度の向上も期待される。

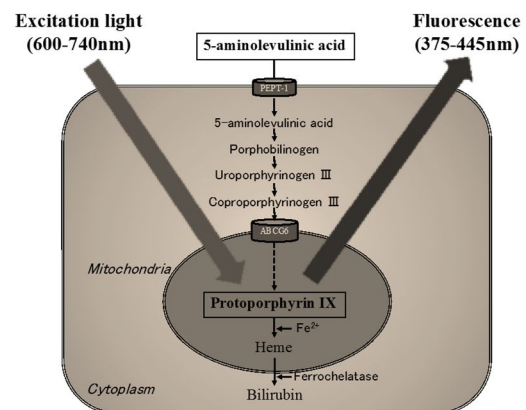


図1. 5-アミノレブリン酸の細胞内での動態

2. 研究の目的

胃癌治療において病変の範囲を的確に診断することは、切除の範囲を決定する上で極めて重要である。しかし、従来の診断法では、肉眼的に病変を十分にとらえきれない限界もある。5-ALAの代謝産物であるプロトポルフィリン IX は癌細胞に特異的な過剰集積し青色光の照射により赤色蛍光を発する特性を有しており、この光力学診断 (photodynamic diagnosis: PDD) の胃癌に対する臨床応用について探索的検討を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

手術あるいは内視鏡的治療適応胃癌症例および審査腹腔鏡検査を施行した高度進行胃癌症例を対象とし、PDDの診断精度、安全性に関して探索的検討を行った。

観察には専用のPDD機器 (D-LIGHT System, KARL STORZ GmbH&Co (Tuttlingen, Germany)) および光源 (D-Light AF System) を用いた (図2)。これは観察光路に蛍光観察用ロングパスフィルターを備える蛍光観察用システムで、白色光と励起光 (= 400-410 nm の青色光) を切り替え可能な光源装置、励起光を光源装置からシステムに導く液体ライトガイドケーブルを有し、赤色蛍光 (= 600-750 nm) を観察可能な CCD カメラシステムである。このシステムは通常の白色光と PDD を即時に切り替え可能で、同一病巣の観察が容易なことが特徴である。

励起光は 380-440nm の青色光で、先端出力は 50 mW とした。ALA 1g/5%ブドウ糖液 50ml 溶解液を投与し、PDD 専用装置を用いて観察し、病理組織学的所見と対比し評価した。



図2. PDD 専用機器

4. 研究成果

胃癌手術 21 症例 26 病変を対象とした探索的検討では、正診率 66.7%、感度 57.7%、特異度 100%、陽性予測値 100%、陰性予測値 38.9%であった。励起光の照射に伴い蛍光強度が減衰する photobleaching 現象のため内視鏡的粘膜切除後の評価は困難であった。

PDD を用いた審査腹腔鏡検査 15 症例の年齢中央値は 68 歳 (47-83 歳)、男性 8 例、女性 7 例で、腹膜播種を認めた症例は、通常観察 6 例、PDD 8 例で、2 例は通常観察では発見できなかったが、PDD で確認することができた (図3)。PDD 陰性の腹膜播種は腹膜転移巣に占める腫瘍量が非常に少なく偽陰性を示したものと思われた。

嘔気、嘔吐、腹部皮膚発赤、顔面紅潮、低血圧等の有害事象を認めたが、Grade 3 以上のものはなかった。

ALA を用いた PDD を併用することにより審査腹腔鏡検査における腹膜播種診断の精度を高める可能性が示唆され、今後、多施設共同治験として臨床的な有効性、安全性に関する検討を要するものと思われた。

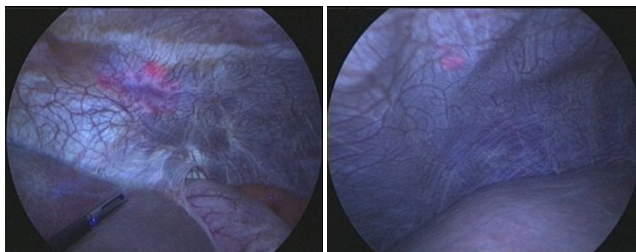


図 3. ALA-PDD による胃癌腹膜転移の赤色蛍光

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Namikawa T, Fujisawa K, Munekage E, Iwabu J, Uemura S, Tsujii S, Maeda H, Kitagawa H, Fukuhara H, Inoue K, Sato T, Kobayashi M, Hanazaki K.	4. 巻 51
2. 論文標題 Clinical application of photodynamic medicine technology using light-emitting fluorescence imaging based on a specialized luminous source.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Med Mol Morphol.	6. 最初と最後の頁 187-193
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00795-018-0190-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 並川 努、宇都宮正人、津田 祥、藤澤和音、宗景絵里、岩部 純、上村 直、金川俊哉、辻井茂宏、前田広道、北川博之、福原秀雄、岡本 健、井上啓史、小林道也、花崎和弘	4. 巻 23
2. 論文標題 胃癌に対する5-アミノレブリン酸を用いた光学的診断の有用性	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 高知県医師会医学雑誌	6. 最初と最後の頁 186-191
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計26件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 並川 努、石田信子、津田 祥、藤澤和音、宗景絵里、岩部 純、上村 直、辻井茂宏、前田広道、北川博之、福原秀雄、井上啓史、小林道也、花崎和弘
2. 発表標題 特殊光源を活用した光線医療技術の臨床応用：5-アミノレブリン酸を用いた胃癌に対する光学的診断の有用性
3. 学会等名 第31回日本レーザー医学会関西地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 並川 努、津田 祥、藤澤和音、宗景絵里、岩部 純、上村 直、前田広道、北川博之、福原秀雄、穴山貴嗣、井上啓史、佐藤隆幸、小林道也、渡橋和政、花崎和弘
2. 発表標題 胃癌に対する5-アミノレブリン酸を用いた光学的診断の臨床応用
3. 学会等名 日本蛍光ガイド手術研究会 第1回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 並川 努
2. 発表標題 光を用いた新規診断技術の臨床応用: 5-アミノレブリン酸を用いた光力学的診断およびICG蛍光法の有用性
3. 学会等名 第27回消化器疾患病態治療研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 並川 努、川西泰広、藤澤和音、宗景絵里、宗景匡哉、前田広道、北川博之、佐藤隆幸、小林道也、花崎和弘
2. 発表標題 医工連携による産学共同研究を経て開発し臨床応用に至った新規医療機器の現状
3. 学会等名 第42回日本外科系連合学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 並川 努、宇都宮正人、津田 祥、藤澤和音、宗景絵里、岩部 純、上村 直、金川俊哉、辻井茂宏、前田広道、北川博之、岡本 健、小林道也、花崎和弘
2. 発表標題 胃癌に対する5-アミノレブリン酸を用いた光力学的診断の有用性
3. 学会等名 第70回高知県医師会医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 並川 努、宇都宮正人、津田 祥、藤澤和音、宗景絵里、岩部 純、上村 直、前田広道、北川博之、岡本 健、福原秀雄、井上啓史、佐藤隆幸、小林道也、花崎和弘
2. 発表標題 特殊光源を活用した光線医療技術の臨床応用
3. 学会等名 第49回日本臨床分子形態学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 並川 努、津田 祥、藤澤和音、宗景絵里、岩部 純、上村 直、前田広道、北川博之、小林道也、花崎和弘
2. 発表標題 胃癌に対する5-アミノレブリン酸を用いた光力学的診断の有用性
3. 学会等名 第35回日本ヒト細胞学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tsutomu Namikawa, Hideo Fukuhara, Keiji Inoue, Taro Shuin, Kazuhiro Hanazaki
2. 発表標題 Recent advances of light emitted fluorescence imaging in the gastrointestinal surgery
3. 学会等名 Second RCSI Bahrain SBI Research Symposium
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 並川 努、杉本健樹、花崎和弘、福原秀雄、井上啓史、山本正樹、栗山元根、穴山貴嗣、渡橋和政、石元達士、中島英貴、佐野栄紀、川西 裕、上羽哲也、佐藤隆幸、執印太郎	4. 発行年 2017年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 489
3. 書名 疾患・病態検査・診断法の開発 第1章 光を活用した新しい診断技術の現状と高感度化 第5節「消化器科領域における光を用いた診断と今後の早期、簡便、高感度化」	

〔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	前田 広道 (Maeda Hiromichi) (20437734)	高知大学・医学部附属病院・特任講師 (16401)	

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	小林 道也 (Kobayashi Michiya) (30205489)	高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・教授 (16401)	
研究 分 担 者	花崎 和弘 (Hanazaki Kazuhiro) (30240790)	高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・教授 (16401)	