

令和 6 年 5 月 22 日現在

機関番号：34419

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16788

研究課題名(和文) 深部膿瘍に対するNon-thermal ablationを用いた新規治療の開発

研究課題名(英文) Development of a new treatment for deep abscesses using Non-thermal ablation

研究代表者

辻田 有志 (Tsujita, Yushi)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号：00852435

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はIrreversible electroporation(IRE)と呼ばれる、経皮的に電極針を挿入し通電する技術の、深部膿瘍に対する有用性を検討する研究である。IREはこれまで局所進行膵癌や肝細胞癌で治療応用され、今後はその他の悪性腫瘍について応用が期待されている。本研究では深部膿瘍(肝膿瘍)を有するマウスを用いて前述の有用性について検討した。研究期間を通じて、英文原著論文1本、総説2本、日本語総説1本、学会発表2本を行った。また、書籍の一部執筆にも携わっている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Irreversible electroporation(IRE)はこれまで局所進行膵癌や肝細胞癌で治療応用され、今後はその他の悪性腫瘍について応用が期待されている。肺の難治性膿瘍に対しラジオ波焼却療法が報告されており、本研究ではマウスを用いた深部膿瘍(肝膿瘍)について検討した。腹部の難治性膿瘍の主治療は抗菌薬とドレナージであるが、焼却療法が臨床応用されることで、患者のQOLの向上や治療・入院期間の短縮に繋がることが今後期待される。

研究成果の概要(英文)：This study investigates the efficacy of Irreversible electroporation (IRE), a technique in which an electrode needle is percutaneously inserted and energized, for the treatment of deep abscesses. IRE has been applied to locally advanced pancreatic cancer and hepatocellular carcinoma. In the future, it is expected to be applied to other malignant tumors. In this study, mice with deep-seated abscesses (liver abscesses) were used to investigate the aforementioned usefulness. Throughout the research period, we published one original paper in English, two review articles, one review article in Japanese, and two conference presentations. We have also been involved in the writing of the book about CT scan.

研究分野：放射線医学

キーワード：IRE 深部膿瘍

1. 研究開始当初の背景

肝膿瘍は細菌あるいは非細菌(アメーバ、真菌、寄生虫)が経胆道性、経門脈性、経動脈性、外傷性・医原性に肝臓に感染し、肝組織が融解・壊死することによって形成される。原因菌としては細菌が最も多く、Klebsiella pneumoniae、E.coli、Enterobacter 属、Streptococcus anginosus group、Enterococcus 属、嫌気性菌等種々の菌種が原因となる。重症化し、敗血症性ショックや播種性血管内凝固、他臓器膿瘍形成等致死的な病態に至ることも多いため、速やかな治療を要する。原則細菌感染の治療は感受性を考慮した適切な抗菌薬の使用であるが、膿瘍を形成した場合ドレーン挿入による直接の膿瘍液の吸引を必要とすることが多い。しかし、膿瘍が多房性で十分に吸引できない、病変が微小である、耐性菌が原因である等といった理由で治療に難渋する症例も少なからず経験する。

Irreversible electroporation(IRE)とは、経皮的に電極針を挿入し通電する技術で、肝細胞癌や膵癌等実質臓器の悪性腫瘍に対する新たな治療法として注目されつつある。腫瘍部を囲むように電極針を複数穿刺し、高圧の直接電流を流す。IRE は非加熱性、不可逆的にナノサイズの小孔を細胞膜に形成し、アポトーシスを誘導する。内皮細胞、平滑筋細胞はアポトーシスに至るが、線維からなる支持組織が保たれるため、脈管、腸管、神経線維等の周囲の組織や臓器への影響を少なくできる長所がある。また、損傷された内皮細胞や粘膜細胞の再生も早いとの方向もある(artin RC, et al. Irreversible electroporation of unresectable soft tissue tumors with vascular invasion:effective palliation. BMC Cancer 2014; 14:540.)。IRE の適応は局所進行膵癌や肝細胞癌等の悪性腫瘍が主であるが、肺の難治性膿瘍に対してはラジオ波を用いた焼却療法の有用性が報告されている。



(図は <https://nanoknife.com> より抜粋)

2. 研究の目的

IRE は従来悪性腫瘍に対する新規治療の位置付けであり、肝膿瘍への応用例は無い。悪性腫瘍での使用報告と同様、周囲正常肝実質への傷害を抑えつつ、肝膿瘍に対しても治療効果が得られる可能性がある。本研究では動物実験を行い、肝膿瘍に IRE を用いた場合の治療効果、及び周囲肝実質や脈管への影響を検討し、肝膿瘍の新規の治療法としての IRE の提案、及び臨床応用への礎を確立することを目的としている。

3. 研究の方法

我々は肝膿瘍に対する、IRE の治療効果及び周囲肝実質、脈管への影響について観察するため、マウスを用いた動物実験を予定している。肝腫瘍に対する IRE では周囲の線維組織を温存しつつ、均一に肝細胞壊死が得られたとの報告はあるが、肝膿瘍に対しては全く未知数である。

まず、培地上の細菌に対する殺菌効果の最適な IRE パラメーター(電極間距離、電圧、通電回数)を設定する。電極間距離は治療範囲を、電圧、通電回数は治療強度を既定する。細菌は臨床検体より分離したメチシリン感受性黄色ブドウ球菌を使用する。液体培地は Luria Broth 培地を使用し、この培地に粉末寒天を追加して半流動培地(最終寒天濃度:0.5%)を作成、シャーレに半流動培地を注ぎ、黄色ブドウ球菌を混入し常温管理する。この手法により得られた培地により

皮下膿瘍モデルマウス、肝膿瘍マウスモデルの作成が可能となる。

皮下膿瘍、肝膿瘍(開腹下)に対し通電し、治療効果を確認する。肝膿瘍マウスモデルでは膿瘍腔周囲の肝実質および門脈等の脈管の開存については H&E 染色や免疫染色を行い、周囲既存構造の状態を確認し、血管構造の壊死の有無を評価する。観察時期としては治療 6 時間、12 時間、24 時間、48 時間、3 日、7 日後に設定する。前述の通り IRE による治療では、アポトーシスによる細胞死を誘導する特徴があり、ネクローシスを経る炎症、肉芽、癒痕化を生じない可能性が示唆されているため、正常実質の再生過程も検討を要する。

4 . 研究成果

培地を用いた実験により得られた IRE パラメーターで皮下膿瘍に対し通電し、殺菌効果について検討した。また、膿瘍腔周囲の正常皮膚、皮下組織の壊死の有無も併せて評価した。皮膚組織、周囲の皮下組織の経時的修復課程についても評価を行った。高電圧の電流による治療であったが、マウスに致死的な有害事象は認めなかった。当初の予定では黄色ブドウ球菌を混入した培地の一部を肝内に移植し、肝膿瘍モデルも作成し、同じく殺菌効果を確認する予定であったが、進捗状況の遅れにより現時点で実験出来ていない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yushi Tsujita, Keitaro Sofue, Eisuke Ueshima, Yoshiko Ueno, Masatoshi Hori, Masakatsu Tsurusaki, Takamichi Murakami	4. 巻 22
2. 論文標題 Evaluation and Prediction of Treatment Response for Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Magn Reson Med Sci.	6. 最初と最後の頁 209-220
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2463/mrms.rev.2022-0118.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 辻田 有志, 祖父江 慶太郎, 矢部 慎二, 村上 卓道	4. 巻 284
2. 論文標題 CT, MRIによる肝線維化の定量的評価	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 941-944
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 無
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 Yushi Tsujita, Keitaro Sofue, Eisuke Ueshima, Yoshiko Ueno, Masatoshi Hori, Takamichi Murakami	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinical Application of Quantitative MRI in Nonalcoholic Fatty Liver Disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 -
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 -

1. 著者名 Tsujita Yushi, Sofue Keitaro, Komatsu Shohei, Yamaguchi Takeru, Ueshima Eisuke, Ueno Yoshiko, Kanda Tomonori, Okada Takuya, Nogami Munenobu, Yamaguchi Masato, Tsurusaki Masakatsu, Hori Masatoshi, Fukumoto Takumi, Murakami Takamichi	4. 巻 130
2. 論文標題 Prediction of post-hepatectomy liver failure using gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 109189 ~ 109189
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejrad.2020.109189	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 辻田 有志、浜川 岳文、藤谷 哲也、平川真由美、逢坂 友也、浦瀬 篤史、上月 瞭平、鈴木 絢子、小路田泰之、平山 歩、松久保祐子、山田 穰、任 誠雲、小塚 健倫、甲斐田勇人、鶴崎 正勝、石井 一成
2. 発表標題 Epipericardial fat necrosis の 1 例
3. 学会等名 第336回 公益社団法人 日本医学放射線学会関西地方会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 辻田 有志、祖父江 慶太郎、山口 尊、上嶋 英介、上野 嘉子、小松 昇平、木戸 正浩、福本 巧、堀 雅敏、村上 卓道
2. 発表標題 門脈腫瘍栓 Vp2~4 を伴う肝細胞癌に対する術後肝不全予測：EOB-MRI の有用性
3. 学会等名 第56回日本肝癌研究会
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------