

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 7 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592103

研究課題名(和文)末梢小型肺腺癌に対する次世代型気管支鏡治療の開発

研究課題名(英文)The new interventional technique by photodynamic therapy using composite-type optical fiberscope of 1.0 mm in diameter for peripheral parenchymal lesion

研究代表者

白田 実男 (USUDA, JITSUO)

日本医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：60338803

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：末梢肺野病変に対する新たなレーザー装置として、複合型光ファイバーを使用し、PDTの安全性、効果について検討した。複合型光ファイバーは、直径1mmのため末梢肺野へ挿入することが可能で、画像伝送とレーザー照射の2つの機能を兼ね備え、末梢気管支像の観察も可能であった。ブタ末梢肺野に対するレザフィリンによるPDTを施行し、安全に施行可能で、肺末梢に10~20mmの壊死組織を形成することができた。今後、小型末梢小型肺癌に対する新たなインターベンション治療として、複合型光ファイバーによるPDTは、期待できる治療法ではないかと考えられた。

研究成果の概要(英文)：We have developed a new minimally invasive laser device using a 1.0 mm in diameter composite-type optical fiberscope (COF), which could transmit laser energy and images for observation in parallel, consisting a laser Doppler blood-flow meter. It enables the acquisition of an image while simultaneously performing laser treatment such as PDT. We aimed to develop a new endoscopic treatment for peripheral parenchymal cancer by NPe6-PDT and a COF. Seven days after PDT, we extracted lungs and examined pathologically. We were able to introduce the 1.0 mm COF into pig peripheral parenchyma of the lungs and observed feasibly and clearly, and then we performed NPe6-PDT safely. We measured the blood-flow at the irradiated area by COF during PDT, and we observed gradually disappearance of the blood-flow. The mean diameter of necrosis in normal peripheral lung caused by NPe6-PDT was 16 mm. The 1.0 mm COF was a very useful device of NPe6-PDT for peripheral parenchyma of the lung.

研究分野：胸部外科

キーワード：光線力学的治療 肺癌 レーザー

1. 研究開始当初の背景

我が国の肺癌死亡者数は増加の一途をたどり、年間約10万人に達すると予測されている。さらに、急激的な高齢化が進む中、とりわけ高齢者肺癌に対する対策を講ずる必要性が急務である。肺癌患者数の増加では、とくに肺野末梢に発生する「肺腺癌」の増加が特に著しい。胸部CTの進歩により、胸部CTで「すりガラス状陰影」として発見されるいわゆる「GGO」は、高分化型肺腺癌であることが多く、現在の世界標準的治療は「肺葉切除+リンパ節郭清術」である。その中で、手術材料を用いた病理学的検討から、肺腺癌の中に「非浸潤腺癌」「adenocarcinoma in situ (AIS)」といった分類が新たに生まれた。AISは予後の良い肺癌であり、現在、肺葉切除術が一般的に施行されているが、手術を必要としない「局所療法」で根治できる可能性がある。

また、最近では肺癌治療後に第2肺癌、第3肺癌が発見されるいわゆる多発肺癌の頻度も増加している。そのため、予後の良いAISに対しては、可能な限り肺機能を温存した治療法が望まれる。そこで、低侵襲、低コストで肺機能を温存可能なPDTにより末梢肺に発生するAISを治療することを計画している。PDTは、腫瘍親和性光感受性物質と低出力レーザーによる光線力学的反応により抗腫瘍効果を有する治療法で、従来から中心型早期肺癌に推奨される治療法である。米国NCIの肺癌治療指針、日本肺癌学会の肺癌診断・治療ガイドラインでPDTは内視鏡的早期肺癌に推奨されている。2004年に薬価収載された第2世代光感受性物質レザフィリンは、光線過敏症が極めて軽度で、外来通院でも治療可能である。申請者らは、レザフィリンの臨床第I、II相試験や基礎的なレザフィリン-PDTの抗腫瘍効果のメカニズム解析を行い、現在までに早期肺癌に対するPDT症例数は、300例以上を数える。我々は、従来のフォトプリン

という光感受性物質を使用したPDTでは根治が難しいとされた1.0 cm以上の腫瘍径の病巣に対して、レザフィリン-PDTは強い抗腫瘍効果を有することを明らかにした。2010年の診療報酬の改定により肺癌に対するPDTは、中心型早期肺癌だけでなく「その他の肺癌」に対しても保険診療可能になった。そこで、申請者らは末梢肺の「微小非浸潤癌、AIS」に対する経気管支的PDTを行い、肺癌に対する新たな内視鏡治療を開発することを目的とする。

最近ではナビゲーションシステムの導入により、末梢肺癌に対する経気管支的生検による診断率が向上してきた。経気管支的PDTを施行するためには、細く、末梢肺に挿入可能で、有効かつ的確なレーザー照射が必要である。そこで、我々は、日本原子力研究開発機構の岡らによる核融合炉の配管補修技術を発展させた特許「極細複合型光ファイバーを用いた内視鏡システム(特許第4521528)」の開発による技術を末梢肺癌に対するPDTに利用することを計画した。複合型光ファイバーは、以前にハイリスク胎児に対する子宮内治療に使用された実績があり、医療への様々な応用が期待される。「極細複合型光ファイバー」は、1mm径の一本のファイバーで画像伝送とレーザー照射が可能であるため、末梢肺野に対してアクセス性が向上し、末梢病変の観察、診断、的確なレーザー照射が可能となる。さらに、「鮮明な画像」、「画像の構築による視野拡張」、「腫瘍径の計測」、「レーザー照射のシミュレーション」が可能である。

2. 研究の目的

末梢小型肺腺癌に対して、ナビゲーションシステム下に「極細複合型光ファイバー」を挿入しレザフィリンによるPDTを施行する。そして、レーザー照射の強度と腫瘍径との関係について検討し、その安全性、抗腫瘍効果を検討する。肺癌患者を対象に臨床試験を行い、新たな次世代内視鏡治療としての可能性、

適応について検討する。複合型光ファイバーで得られる末梢早期肺癌の内視鏡画像、PDTの治療効果、胸部 CT 上の画像、病理組織学的所見のプロファイルを作成し、AIS に対する標準治療としての可能性について検討する。

末梢肺野の小型腺癌に対する経気管支鏡的な治療法は、世界ではまだ例がなく、本研究は高いオリジナリティーを有している。肺癌に対する新たな内視鏡治療は、世界に先駆けて開発するものである。本研究は、「早期胃癌」が手術から「EMR」や「ESD」といった内視鏡治療で根治可能になったがごとく、「早期肺癌」に対する「切らずに治す」治療法と期待できるものである。

「末梢肺野の小型肺腺癌」に対する低侵襲治療として、「重粒子線治療」「定位放射線治療」といった臨床試験が進行中であるが、これらの治療法は一度施行すると、それ以上照射することは不可能であるばかりでなく、「放射性肺臓炎」のリスクがある。一方、PDTは「繰り返し何度でも安全に施行できる」、「副作用がほとんどない」という利点を有しているため、「多発肺癌」とくに異時性多発肺癌に対

研究計画とマイルストーン

項目	平成24	平成25	平成26
①複合型光ファイバーによるブタ正常肺の観察、画像拡張機能による所見	←→		
②複合型光ファイバーによるブタ正常肺に対するPDTによる壊死範囲の測定	←→		
③複合型光ファイバーによるヒト末梢肺野の非浸潤肺腺癌(AIS)に対する内視鏡所見		←→	
④複合型光ファイバーによるヒト末梢肺野の非浸潤肺腺癌(AIS)に対するPDTによる有用性の評価		←→	
⑤複合型光ファイバーによるヒト末梢肺野の非浸潤肺腺癌(AIS)の内視鏡所見、PDTの抗腫瘍効果、病理組織学的所見、胸部CT所見等のプロファイル作成			←→

しても安全に施行することができる。また、PDTは手術、放射線治療と比較して低コストな治療法であるため、本研究の成果は、わが国の医療費増加を抑制することが期待される。さらに、「複合型光ファイバー」による内視鏡肺癌治療の開発は、わが国の内視鏡医学関連の産業界に対しても大きな波及効果を

有すると期待できるものである。

3. 研究の方法

(1) 本研究では、末梢型の早期肺癌に対する経気管支鏡的 PDT を施行するために、原子力研究開発機構が開発した径 1.0 mm の極細複合型光ファイバーを使用する。

(2) 正常ブタ肺末梢組織に対してそのファイバーを使用して PDT を施行し、安全性、末梢肺の観察、アクセス性、PDT の抗腫瘍効果を検討する。

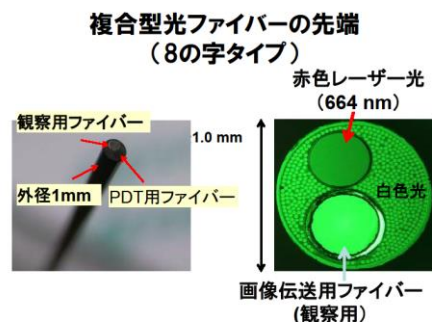
(3) 極細複合型光ファイバーにより、鮮明な画像、その画像をつなぎあわす画像拡張機能によりビデオスコープ並みの画像をえられるかどうか検討する。

(4) 画像伝送とレーザー照射が同時に施行可能な複合型光ファイバーを使用して、肺癌のために摘出されたヒト肺に対して安全に誘導可能か、レーザー照射が可能であるか検討を行った。

(4) ヒト非浸潤腺癌(AIS)に対する複合型光ファイバーによる PDT の安全性、有効性について、臨床試験を施行する。

4. 研究成果

(1) 画像伝送とレーザー照射が同時に施行可能な複合型光ファイバーを使用してまず、ブタ正常末梢肺の観察と光線力学的治療による



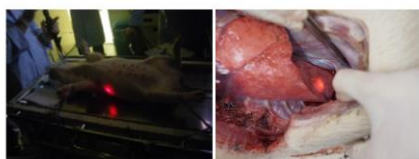
効果について検討を行った。

本研究では、日本原子力研究開発機構と共同で直径 1mm 径、画像伝送、レーザー照射が「八の字」状になるファイバーを作成した。

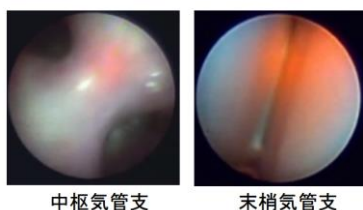
(2)

体重10-12kgのクラウンミニブタを使用して、全身麻酔下に光感受性物質であるレザフィリンを10 mg/kgを静脈投与直後に、極細複合型光ファイバーをブタ末梢肺を観察した。あらかじめガイドシースを末梢肺で留置し、その中から生食を通し、肺末梢を拡張させることで、末梢肺野の観察が可能だった。

ブタ正常肺へのレーザープローブの誘導、レーザー照射



ブタ末梢気管支の観察・レーザー照射

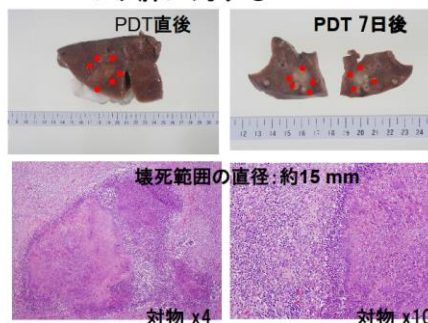


(3)

ブタ体内におけるレザフィリン代謝速度などの検討から、投与後1時間までがPDTに適切な濃度であると報告されているため、本研究では、レザフィリン投与後30分で極細複合型ファイバーを使用して664 nmのレーザー光を11分7秒照射し、正常肺野に対する光線力学的治療(100 J/cm², 150 mW)を施行した。レーザー照射を施行する前にガイドシースに少量の生食をとおし、ファイバーの先端に血液が付着しないように施行した。PDT後、ファイバーの損傷もなく、熱発生も認めなかった。PDT施行直後の摘出肺には、壊死はみとめなかった。7日後に摘出した肺には、直径約15mmの壊死範囲をみとめた。以上より、直径1mmの極細複合型光フ

ァイバーにブタ末梢肺に対してPDTによる治療は安全に施行することができた。

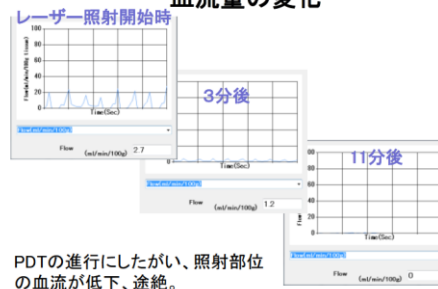
ブタ肺に対するPDT



(4)

また、複合型光ファイバーは血流計測も可能であり、PDTを施行中にレーザー先端の血流をモニタリングすることで、PDTの進行状態を観察することができた。レザフィリンによるPDTは、vascular shut down effectといわれる末梢血管ダメージを引き起こすことが知られており、PDT後にはレーザー照射された部位の血流がほぼ消失していることが観察された。

血流量の変化



(5)

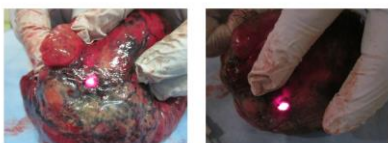
画像伝送とレーザー照射が同時に施行可能な複合型光ファイバーを使用して、肺癌のために摘出されたヒト肺に対して安全に誘導可能か、レーザー照射が可能であるか検討を行った。本研究では、日本原子力研究開発機構と共同開発した直径1mm径、画像伝送、レーザー照射が「八の字」状になる複合型光ファイバーを使用した。

肺癌のために摘出された肺にある気管支から空気を早期して、肺を膨張させ気管支鏡検査で通常使用しているガイドシース（SG200C、最大外径 1.95 mm、オリンパス社製）を肺癌病巣まで誘導した。ガイドシース内に生食を注入し、末梢肺、肺癌病巣近傍を拡張させた。そこに、ガイドシース内に直径 1mm の複合型光ファイバーを挿入し病巣近傍の末梢気管支を観察した。肺胸膜側から複合型光ファイバーの先端部位を確認し、さらに摘出肺ごと X線撮影を施行し、腫瘍局在、ガイドシース、複合型光ファイバーの位置を確認した。その後、664nm の赤色レーザー光を照射したところ、肺胸膜側からレーザー光を観察することができた。

ヒト摘出肺における 肺癌病巣とレーザー光



ヒト摘出肺における 肺癌病巣とレーザー光



レーザー光で腫瘍部位を同定。

(6)

肺癌のために胸腔鏡下に肺葉切除予定の症例において、全身麻酔科に気管内チューブよりガイドシースを腫瘍近傍まで留置し、ガイドシース内に複合型光ファイバーを挿入した。胸腔鏡を用いて、複合型光ファイバーの先端が肺胸膜近傍の腫瘍の位置にあること

をレーザー光をガイドに確認することができた。

これらのことから、ヒト肺末梢側に複合型光ファイバーを安全に誘導し、そこで安全、正確に低出力レーザー光を照射することは可能だった。また、末梢気管支の観察も可能だった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 件)

1. Maehara S, Usuda J, et al. Combination effect of photodynamic therapy using NPe6 with pemetrexed for human malignant pleural mesothelioma cells. *Int J Oncol* 査読有り 46 巻 2 号、2015, 741-749
2. 臼田実男、石角太一郎、井上達哉、揖斐孝之、堀内翔、佐藤明、蓮実健太 肺癌ワークショップ特集—肺癌に対する光線力学的治療 肺癌 査読有り 54 巻 7 号、2014, 983-987

[学会発表] (計 10 件)

1. 第 23 回日本呼吸器内視鏡学会気管支鏡専門医大会 (2013 年 2 月、大阪): 講演
「肺癌に対するレーザー治療」
2. 第 113 回日本外科学会総会 (2013 年 3 月): ビデオフォーラム「胸腔鏡手術における新たな腫瘍同定法」
3. 14th World Congress of International Photodynamic Association (2013 年 6 月、韓国ソウル)、シンポジウム
4. 第 28 回日本肺癌学会肺癌ワークショップ (2013 年 6 月、京都) 講演
5. 第 34 回日本レーザー医学会総会 (2013 年 11 月、東京) シンポジウム

6. 第54回日本肺癌学会総会(2013年11月、東京) プレナリーセッション
7. 第54回日本肺癌学会総会(2013年11月、東京) パネルディスカッション
8. 18th WCBIP Symposium (2014年4月): Photodynamic therapy for peripheral lung cancers
9. 第21回日本呼吸器内視鏡学会気管支鏡専門医大会(2014年2月): 講演: 呼吸器インターベンション
10. 第54回日本呼吸器学会(2013年6月) シンポジウム 肺癌に対するPDT

[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]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

臼田 実男 (USUDA Jitsuo)

日本医科大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 60338803

(2) 研究分担者

池田 徳彦 (IKEDA Norihiko)

東京医科大学・医学部・教授
研究者番号: 70246205

(3) 研究分担

石角 太一郎 (ISHIZUMI Taichiro)

日本医科大学・医学部・講師
研究者番号: 60424488