

機関番号：32645

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791333

研究課題名 (和文) 進行肺癌に対する次世代型インターベンション治療の開発

研究課題名 (英文) Development of the novel intervention therapy for patients with advanced lung cancer

研究代表者

大谷 圭志 (OTANI KEISHI)

東京医科大学・医学部・助教

研究者番号：70384956

研究成果の概要 (和文)：

光線力学的治療(Photodynamic Therapy: PDT)は中心型早期肺癌に対して安全で効果の高い治療法である。一方、中枢気道の進行肺癌にはステント療法が有効で、顕著に呼吸器症状を改善することができる。しかしステント留置後は、肉芽形成や腫瘍の増大による再狭窄、ステントの移動や逸脱、喀痰喀出困難などの問題点がある。本研究では透明なステントを留置後、ステント留置部の病変に対してNPe6-PDTが施行可能か、また効果があるかを検討した。

ブタの中枢気道に透明なステント (Dumon Gold Studded Stent: NOVATECH®) を挿入した後NPe6-PDTを施行し、一週間後、同部の病理学的変化を観察しその効果を検討した。

レーザー出力は透明なステントを通すと22.2%減少した。そこでブタの正常の気管にはNPe6静脈内投与後、出力180mW、照射時間9分16秒の計100 J/cm<sup>2</sup>のレーザー照射(664nm)を行った。一方、透明タイプのステント留置部には、出力180mW、照射時間11分55秒の計100 J/cm<sup>2</sup>のレーザー照射(664nm)を行った。一週間後に病理学的に検討したところ、ステント留置部と正常部で同様の効果が得られた。

このことから、透明タイプのステントを留置後に、同部へPDTを行うことは可能で効果があり、中枢気道の進行肺癌に対する治療の一助になると考えられた。

研究成果の概要 (英文)：

Centrally located early lung cancers can be treated with photodynamic therapy (PDT) for the curative intent. On the other hand, airway symptom due to advanced or end-stage lung cancer can be relieved immediately by means of bronchoscopic procedure. Moreover airway stent maintains symptom free and quality of life. But there are some problems after stenting such as restenosis by granulations and tumor growth, moving of the stent and difficulty in mucus expectoration. In this study, we evaluated the efficacy and feasibility of combination therapy, which is inserting clear type stent following photodynamic therapy using NPe6.

We inserted the clear type stent (Dumon Gold Studded Stent: NOVATECH®) in the central airway of pigs and then we performed the NPe6-PDT. One week later, we examined the pathological changes and evaluated the efficacy of NPe6-PDT through the clear type stent.

The laser output decreased 22.2% by passing by the clear type stent. Normal part of trachea was irradiated with a 664nm laser at the dose of 100J/cm<sup>2</sup> (power output: 180mW, irradiation time: 9 minutes 16 seconds) and the part of trachea covered by stent was irradiated with a 664nm laser at the dose of 100J/cm<sup>2</sup> (power output: 180mW, irradiation time: 11minutes 55 seconds). We were able to obtain the same effect of NPe6-PDT at the part of trachea covered by stent compared with the normal part of

trachea.

We can conclude that PDT after inserting the clear type stent is effective and feasible. This treatment may contribute the maintenance of the patients with the advanced lung cancer in the central airway.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	1,900,000	570,000	2,470,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：呼吸器外科学、光線力学的治療 (PDT)、ステント、気道狭窄、呼吸器インターベンション

## 1. 研究開始当初の背景

肺癌は現在本邦のがん部位別死亡率において男性の中で第1位であり、女性では3番目に高くなっている。また肺癌は早期の状態では症状が出にくく、発見された際は進行していることが多いのが特徴である。さらにこのような進行肺癌における中枢気道の狭窄は、呼吸困難をきたすため患者の苦痛も非常に強く致死的であるにもかかわらず、治療法が乏しいのが現状である。

近年、中枢気道の狭窄に対して硬性及び軟性気管支鏡下ステント留置術が、良性気道狭窄では狭窄症状改善の一手段として、また悪性気道狭窄ではQOL向上の一環として広く施行されるようになってきている。気道狭窄に対するステント留置の歴史は決して新しいものではなく、19世紀末に遡ることができる。シリコンステントの普及も、1965年にMongomeryのT-tubeが開発されてから一般的となった。しかしながら、近年の気道ステントの普及、発展の端緒を開いたのは1990年

のDumonによるシリコン製ステントとして現在広く使用されているDumonステントの開発であろう。このDumon StentはX線透視下で確認できるようにシリコン内にバリウムが混入され、表面には逸脱予防のスタッドが付いており、世界中で安全性と有用性が認められ、ゴールドスタンダードとして評価されている。留置後、呼吸困難は劇的に改善され、PS及びADLの向上、QOLの改善が得られる。シリコンチューブは拡張力が弱いですが内腔保持力は良好で、腫瘍のステント内増殖の問題がないため、悪性狭窄に特に有効である。また、抜去可能であるため、良性狭窄にも使用される。

しかしステント挿入後は、ステントの逸脱や移動、粘稠痰による内腔狭窄や肉芽形成などの合併症があり、留置後も頻回の内視鏡検査が必要になる。またステントにより腫瘍部が完全に覆われるため、ステント留置部の病巣の観察が不可能であり、腫瘍に対する直接的な治療が困難となる欠点がある。さらに現

在のステント治療は患者の QOL 改善には非常に有効だが、予後の改善には関与しない。

光線力学的治療 (Photodynamic therapy: PDT) は、腫瘍親和性光感受性物質が腫瘍組織、腫瘍血管などへ集積し、そこへレーザー光を照射することにより発生する一重項酸素の強い細胞傷害を利用して、腫瘍を変性・壊死させる治療法である。この際使用されるレーザーは低出力レーザーであり、焼灼や熱凝固を目的とする高出力レーザーとは明らかに異なる。PDT は機能温存を考慮に入れた侵襲の少ない治療法であり、心肺機能の低下、様々なハイリスク症例、高齢者にも安全かつ治療効果の高い治療法である。

現在 PDT は、中心型早期肺癌に対して保険適応となっており、特に気管支鏡で腫瘍の末梢側辺縁が確認できる長径 1cm 以下の腫瘍で気管支壁浸潤が軟骨層の内側にとどまるものに治療効果が高い。また「EBM の手法による肺癌診療ガイドライン」においても「グレード B」の「勧められる」治療法となっている。さらに現在、術前 PDT による手術適応拡大や進行肺癌、特に気道狭窄を呈するような症例に対して PDT を適応拡大するべく、種々のトライアルがなされている。

本研究ではこれら二つの治療法を融合させ、ステント挿入後も積極的に病巣部の加療が可能となる治療法を提案した。つまりステントを挿入した後に病変部へ PDT を行うという治療法である。

通常ステントの留置が必要となるような悪性腫瘍患者は病状が進行しており、予後は不良である。現在ステント留置後の後治療としては放射線療法、化学療法などが行われている。後治療を行った群の予後 (MST8.5 ヶ月) は行わなかった群の予後 (MST4 ヶ月) に比べて有意に良好である。つまりステント挿入後も原発巣に対する治療を行うことが予後の改善につながり、重要である。しかしながら、現時点ではステントを挿入することにより病巣部がカバーされ、原発巣に対する直接的な加療が困難になるという問題があった。しかし、PDT は病巣に至適波長のレーザー光が

届けば治療効果を期待でき、ステントを超えて直接病変部への加療が可能となることが示唆された。

## 2. 研究の目的

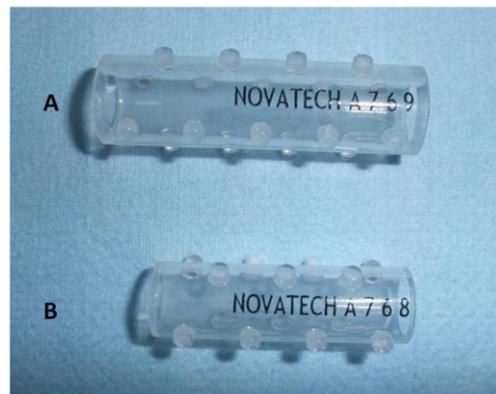
進行肺癌など悪性腫瘍による中枢気道の狭窄に対して、透明なステントと光線力学的治療 (Photodynamic therapy: PDT) を併用することにより、ステント挿入後もステントによってカバーされた病巣部に対する治療が可能となり、腫瘍の増大や肉芽形成によるステントの再狭窄を防ぎ、治療効果が高い場合はステントの抜去が可能になるなど、患者の QOL を改善するとともに、予後の改善を得られる可能性が示唆された。

本研究ではこのステント留置部に対する PDT が可能かどうかを検討することを目的とした。

## 3. 研究の方法

- 1) ステントはバリウムが混入されていない透明な Dumon Gold Studded Stent (GSS) を用いた (Fig. 1)。A は TD タイプで気管支用。B は BD タイプで気管支用。

Figure 1



GSS に対し PDT 用半導体レーザー (松下電器産業) によるレーザー照射を行い、ステントを通した後の出力を計測した。

- 2) ステントを介するレーザー照射における最適なレーザー出力及び照射時間を計算した。
- 3) 月齢 4 か月のブタの気管内に GSS を挿入し、GSS 挿入部および正常部に対して

NPe6-PDT を行い、GSS 挿入部と挿入していない部位との効果を比較した。

- 4) NPe6-PDT 施行 1 週間後にブタを解剖し気管を取り出し、GSS 挿入部と挿入していない部位での PDT の効果を病理組織学的に検討した。

#### 4. 研究成果

- 1) GSS を通したレーザー出力の減少は、直射ファイバーでは約 10%であり、シリンドリカルファイバー（側射ファイバー）を通すと約 20%減少した（180mW では 22.2%）（Table 1）。

Table 1

##### A: Straight fiber

Laser output (mW)	Power meter (mW)	GSS: TD (mW)	GSS: BD (mW)
150	135	125	125
180	160	150	150
210	185	170	170
240	220	195	195
270	245	215	220
300	270	240	240

##### B: Cylindrical fiber

Laser output (mW)	Power meter (mW)	GSS: TD (mW)	GSS: BD (mW)
150	30	30	30
180	45	35	35
210	60	45	45
240	60	50	60
270	80	60	70
300	80	60	70

- 2) 本研究ではブタの気管に対して PDT を行うことから、シリンドリカルファイバーを用いた。レーザー照射を通常 NPe6-PDT を行うときと同様の  $100\text{J}/\text{cm}^2$  にそろえるために至適出力と照射時間を計算した。正常の気管には出力 180mW、照射時間 9 分 16 秒の計  $100\text{J}/\text{cm}^2$  で GSS 留置部は、出力 180mW、照射時間 11 分 55 秒の計  $100\text{J}/\text{cm}^2$  とした。
- 3) ブタの気管の正常部および GSS 挿入部に対して NPe6-PDT を施行し、1 週間後ブタを解剖し気管を観察した。肉眼的には GSS 挿入部でも気管の色調の変化が観察された。また、病理組織学的に検討したところ、正常部 (Fig. 2) とステント留置部 (Fig. 3) の両方で PDT 施行部において繊毛円柱上皮の欠落 (a) が観察され、気管の筋層と軟骨層の間には浮腫状変化 (b)、炎症細胞浸潤 (c)、出血 (d) が観察された。これらは両方の部位でほぼ同程度生じており、GSS を介しても同様の効果が得られたと考えられた。

Figure 2

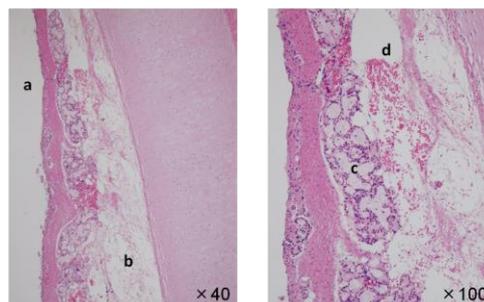
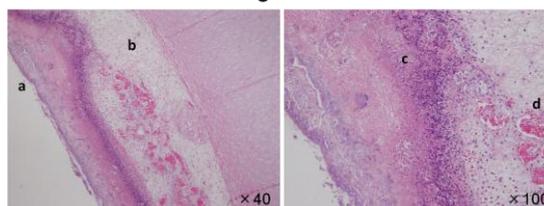


Figure 3



- 4) これらの結果から、透明タイプのステント (GSS) を留置後に、同部へ PDT を行うことは可能で効果があり、中枢気道の進行肺癌に対する治療の一助になると考えられた。

#### 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 0 件)

[学会発表] (計 4 件)

- 1) 第 19 回日本光線力学学会総会 (2009 年 7 月 4 日) 慶応義塾大学理工学部 矢上キャンパス 創想館 マルチメディアルーム (神奈川県) 「進行肺癌に対する次世代型インターベンション治療の開発」
- 2) 第 20 回日本光線力学学会学術講演会 (2010 年 6 月 12 日) 福井県県民ホール (福井県) 「進行肺癌に対する次世代型インターベンション治療の開発」
- 3) 16<sup>th</sup> World Congress for Bronchology (2010 年 6 月 16 日) Budapest (Hungary) 「Development of the novel intervention therapy for patients with advanced lung cancer in the central airways」
- 4) 第 31 回日本レーザー医学会総会 (2010 年 11 月 14 日) ウィンクあいち (愛知県) 「進行肺癌に対する PDT とステントの併用療法」

[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

大谷 圭志 (OTANI KEISHI)  
東京医科大学・医学部・助教  
研究者番号：70384956

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：