

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09960

研究課題名(和文) 新規シミュレーターとWT1ペプチドワクチン併用による肝癌局所療法の開発

研究課題名(英文) Development of multipolar ablation with a three-dimensional simulator system for patients with liver cancer

研究代表者

廣岡 昌史(Hirooka, Masashi)

愛媛大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：30432785

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：申請者はreal-time virtual ultrasonographyを用いて新しい肝がん治療ナビゲーションシステム(3D Sim-Navigator)を産学連携で開発した(特許第6078134号)。その後臨床試験を倫理委員会承認のもと行った。腫瘍の焼灼形状についてsphericity、surface to volume ratio、compactnessなどを比較検討しシミュレーターを使用したものが有意に球形に近い焼灼形状となった。多変量解析においてもシミュレーターを使用することで無再発生存の延長に寄与することが示され開発したシミュレーターが臨床的に有用であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We developed three-dimensional (3-D) sim-Navigator as a navigation and simulation system. And, we examined the efficacy of the 3-D sim-Navigator by analyzing relapse-free survival and deformity of the ablation volume in a clinical study. Mean sphericity was 0.48 ± 0.07 with 3-D sim-Navigator and 0.37 ± 0.07 without 3-D sim-Navigator ($P < 0.001$). Median surface-to-volume ratio and compactness were also significantly closer to those of a sphere with 3-D sim-Navigator ($P = 0.017$, $P < 0.001$). Relapse-free survival rates at 1 and 1.5 years were 94.1% and 82.4%, respectively, with 3-D sim-Navigator, compared with 83.2% and 55.5% without ($P = 0.056$). The only independent factor predicting relapse-free survival was use of 3-D sim-Navigator. Ideal ablation area was acquired by this simulation and navigation system in clinics. This system improved local tumor progression by facilitating appropriate insertion of multiple electrodes.

研究分野：放射線科学関連

キーワード：肝細胞癌 シミュレーター

1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌は我が国において年間4万人が肝細胞癌を発生し、3万人が亡くなる予後不良のがんである(全がん死の約10%)。近年高危険群の囲い込みや画像診断の進歩に伴い早期発見される症例が増え、根治的治療を行える症例が増えている。日本肝癌研究会の第18回全国調査によれば、根治的治療が約60%の患者に行われている(肝切除31%、局所療法30%)。従来行われてきた局所療法(ラジオ波焼灼術: RFA)の問題点は、1) 広く普及しているモノポーラ型電極ではがんを直接穿刺しなければならない、2) バイポーラ型電極では複数本の針を使用することによりがんを刺さずとも治療が可能である(No touch ablation)が、複数本の針を適切な位置に穿刺することが極めて難しい、3) 術後再発抑制治療が充分に行われていないなどがある。腫瘍内圧の高い肝がんを直接穿刺することは「ふくれあがった風船に針を刺す」ことと同じで、穿刺によりがん細胞を高率にがん周辺にまき散らし播種させるリスクを伴っている。一方でバイポーラ型電極を腫瘍の周辺に穿刺することで針間での通電が行われ、がんを刺すことなく治療を行うことができる。ため、がん細胞の播種のリスクが抑制されることが期待できる。3本の電極を用いたRFA治療において3次的に適切な位置に電極をバランスよく穿刺することができず焼灼効果が不十分となった症例を経験する。これは穿刺時の超音波画像が2次元画像であり、穿刺後の確認も3次元画像で行えないことに起因する。現在3次元超音波は肝臓領域で臨床使用可能な水準に達していない。

2. 研究の目的

本研究は肝がん治療において広く普及しているラジオ波焼灼術(RFA)で申請者が新たに開発したシミュレーターシステムを用いた安全で効果的な穿刺焼灼方法を確立するこ

ととした。さらに高率に肝内再発をきたし短命となる多くの患者に対しWT1ペプチド治療ワクチンを併用し、RFA後の肝内再発を抑制し予後を改善しうるか検討することを目的とした。

3. 研究の方法

申請者が開発をしたシミュレーターの精度を検証した。穿刺時にCT撮影を行い、シミュレーター像とCTより構築した3次元画像上でその差異を解析した。次に申請者が中心となり確立した愛媛県肝疾患診療連携(EKEN)において多施設前向きコホート試験を行った。モノポーラ単独群:モノポーラ型電極を用いたRFA群、バイポーラ単独群:No touch ablationによるRFA群、WT1併用群:No touch ablationによるRFA後WT1ペプチドワクチンを投与する群に分ける。WT1併用群において肝内再発が抑制されるかを当時は解析することとした。

4. 研究成果

シミュレーターを新規に開発した(図1)

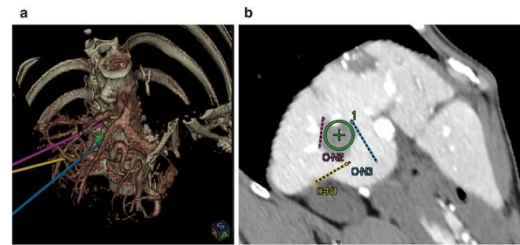


図1: シミュレーターの概要

27例27結節においてシミュレーターを使用しNo touch ablationにて治療を行った。21例21結節をシミュレーターを使用せずに治療をしコントロール群として比較試験を行った。腫瘍の焼灼形状についてsphericity, surface to volume ratio, compactnessなどを比較検討した(図1)。

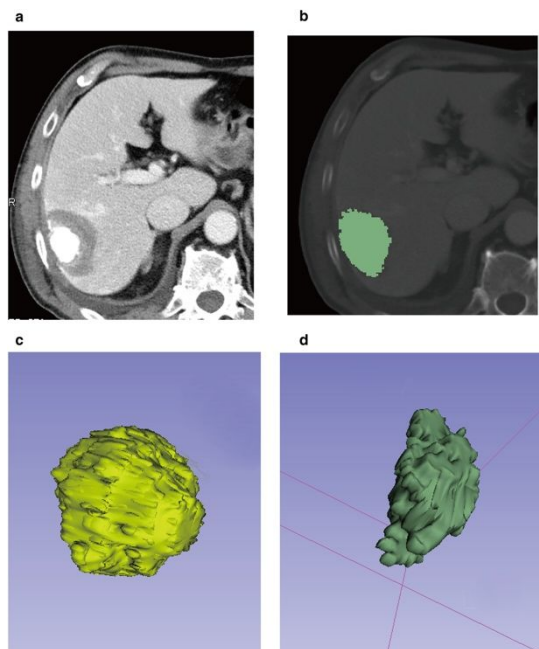


図1 焼灼形状

sphericity はシミュレーターありで 0.48 ± 0.07 、なしで 0.37 ± 0.07 で有意差があった ($P < 0.001$)。surface-to-volume ratio と compactness においてもシミュレーターを使用したものが有意に球形に近い焼灼形状となった (図3)。

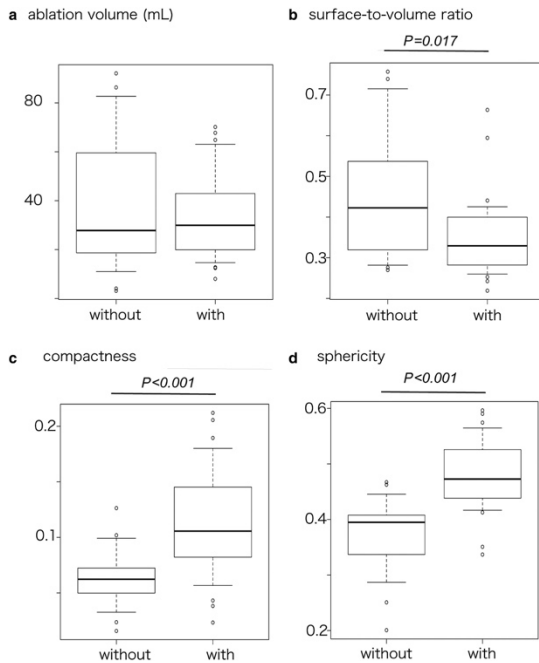
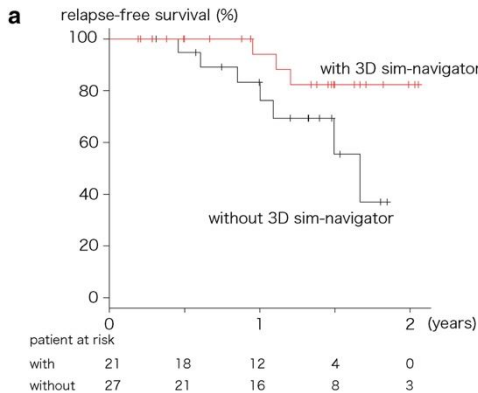


図3 焼灼形状の比較

無再発生存期間 (1、1.5 年) はシミュレーター群で 94.1%、82.4% で使用しなかった群の 83.2%、55.5% に比べ高い傾向が見られた ($P = 0.056$ 、図4)。多変量解析においてもシミュレーターを使用することで無再発生存の延長に寄与することが示された。WT-1 ペプチドは投与準備を完了することができた。



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3件)

- 1) Hirooka M. (9人省略、研究代表者は1番目) Clinical utility of multipolar ablation with a three-dimensional simulator system for patients with liver cancer. J Gastroenterol Hepatol. 2017; 32 (11): 1852-58
- 2) Hirooka M, et al. (8人省略、研究代表者は1番目) Multipolar versus monopolar radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in the caudate lobe: Results of a propensity score analysis. Hepatol Res. 2017;47:658-67
- 3) Hirooka M, et al. (9人省略、研究代表者は1番目) Usefulness of a New Three-Dimensional Simulator System for Radiofrequency Ablation. PLoS One. 2016 ;11(2):e0148298.

〔学会発表〕(計3件)

- 1) Hirooka M. 「New RFA Treatment Strategy Made Possible by 3D Sim-Navigator and E-Field Simulator Functions」 The World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology (WFUMB) 2017 TAIPEI. Lunch satellite symposium.
- 2) Hirooka M, Hiraoka A, Ochi H, Koizumi Y, Michitaka K, Joko K, Hiasa Y. No-touch radiofrequency ablation is an ideal method to prevent intrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma AASLD(American association for the study of liver disease) 2017
- 3) 廣岡昌史、平岡淳、日浅陽一. 多施設前向きコホート試験による No-touch ablation と monopolar ablation の比較検討. 第21回肝臓学会大会

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称：医療システム
 発明者：廣岡昌史、日浅陽一、大崎往夫、初田亜哉、荒井修、村山直之
 権利者：日立製作所
 種類：国際出願
 番号：PCT/JP2016/080252
 出願年月日：2017年5月18日
 国内外の別：国外

取得状況 (計 1 件)

名称：医療システム
 発明者：廣岡昌史、日浅陽一、大崎往夫、初田亜哉、荒井修、村山直之
 権利者：日立製作所
 種類：特許

番号：第 6078134 号
取得年月日：2017 年 1 月 20 日
国内外の別：国内

〔その他〕
特記事項なし

6．研究組織

(1)研究代表者

廣岡 昌史 (Hi rooka , Masashi)
愛媛大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：30432785

(2)研究分担者

なし