

令和元年6月21日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10693

研究課題名(和文)末梢小型肺癌に対する新しい内視鏡治療法の開発

研究課題名(英文) Development of new bronchoscopic interventional treatment for peripheral lung cancer

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・大学院教授

研究者番号：60338803

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：末梢型肺癌に対する光線力学的治療のために、末梢肺野に誘導しレーザー照射可能なプラスチックファイバーを開発した。このレーザープローブは、気管支の解剖学的な湾曲にも対応して末梢肺野へ誘導可能な柔軟性を有していた。プローブの先端の形状を砲弾状にすることで、末梢肺野に誘導するガイドシース内をスムーズに誘導・操作性可能であった。また、このレーザープローブは血液が付着しても熱発生が生じずらく、安全にPDTを施行することができる。また、実際の治験に向けたプロトコルを作成しPMDAと一致した見解を得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

末梢小型肺癌に対する経気管支鏡的な治療法は、世界でまだ例がなく、世界に先駆けて行う非常に高いオリジナリティーを有する研究である。この新しい内視鏡肺癌治療は、低侵襲、低コスト、高い抗腫瘍効果のために、今後10年先を見越した超高齢化社会を迎える我が国に非常に重要な治療法になる。放射線治療、化学療法、手術などと比較して低コストであり医療費増加の抑制に貢献できる。「早期胃癌に対する内視鏡治療の確立」のように、早期肺癌に対する新たな内視鏡治療として、「切らずに治す治療法」として全世界に普及し、我が国の内視鏡医学関連産業界に対しても多大な波及効果を生み出すものと期待される。

研究成果の概要(英文)：For photodynamic therapy for peripheral lung cancer, we developed a laser fiber-guided plastic fiber that can be guided to the peripheral lung field. This laser probe had the flexibility to be guided to the peripheral lung in response to the anatomical curvature of the bronchus.

By making the shape of the tip of the probe shell-like, the inside of the guide sheath for guiding to the peripheral lung field can be smoothly guided and manipulated. In addition, even if blood adheres to this laser probe, heat generation hardly occurs, and it is expected that PDT can be safely performed. In addition, we developed a protocol for the clinical trial and obtained a consensus on PMDA.

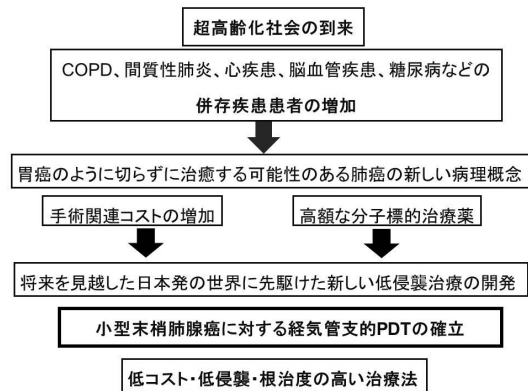
研究分野：呼吸器外科学

キーワード：末梢型肺癌 光線力学的治療 レーザー ファイバープローブ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 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10万人を超えると予測されている。死亡者の中に占める割合は、75歳以上の高齢者が最も多いと報告されている。今後、**超高齢化社会**を迎えるため、この先10年を見越した場合、高齢者肺癌に対する新たな治療戦略を立てることは非常に重要である。高齢者肺癌の特徴としては、冠動脈疾患、脳血管疾患、COPD、間質性肺炎、肺気腫等による低肺機能、糖尿病などの内分泌疾患など多岐にわたる併存症や、肺癌などの治療歴のある多発癌、胃癌・大腸癌などの他の臓器の悪性腫瘍などを過去に、あるいは同時に併発していることは決して珍しいことではない。そのため、**低侵襲で呼吸機能を温存し、QOLを損なわず、また我が国の医療費抑制効果もある治療法の開発が必要**である。早期胃癌に対する治療法が手術から内視鏡治療へシフトしたように、末梢肺野の小型肺癌に対して経気管支鏡的に治療する方法の開発が社会のニーズでもある。



最近の肺癌治療の動向として肺機能温存目的に縮小手術が施行され、病理組織学的検討から、「非浸潤腺癌」、「adenocarcinoma in situ」といった新しい病理学的分類が生まれた。そうした肺癌は予後がよく、手術を必要としない「局所療法」で根治できる可能性が高いことが明らかになってきた。

申請者が従来から取り組んできた光線力学的治療(Photodynamic therapy: PDT)は、腫瘍親和性光感受性物質と低出力レーザーにより抗腫瘍効果を有する治療法で、中心型早期肺癌に対する根治療法として日本肺癌学会の治療ガイドラインで推奨されている治療法である。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が可能になった。そこで、申請者は、末梢小型肺癌に対して経気管支鏡的にPDTを施行するという新しい内視鏡治療の開発を行うことを研究目的とした。PDTは、レーザー光さえ適切に病巣に照射することで高い抗腫瘍効果を有することは、以前から報告してきた。低出力であるため、「焼灼」ではないので、末梢肺野に熱、煙も発生せず、安全に施行することができる。また、2004年に薬価収載された腫瘍親和性光感受性物質であるレザフィリンは、光線過敏症が極めて軽度で外来通院での治療も可能である。申請者は、従来はPDTで根治が難しいとされていた腫瘍径10mmを超える中心型早期肺癌に対してレザフィリン-PDTでは強い抗腫瘍効果を有し

ていることを明らかにした。このようにPDTは、レーザー光さえ適切に病巣に照射すれば高い抗腫瘍効果を有する治療法であるが、末梢肺野の通常の気管支鏡では観察できない部位にはレーザー照射する方法がなかった。従来からあるレーザープローブでは、太く、硬いため肺野末梢に誘導することができなかった。そこで、申請者はプラスチック製の柔らかく、直径1mmの細いファイバーを開発した。これは、柔らかいため、今まで解剖学的に誘導することが困難だった末梢肺病変へ誘導することが可能である。そして、直射型ではなく全周性にレーザー照射可能な光散乱帯を10mmから20mmにわたって有するシリンドリカルタイプのプローブである。この新しいレーザープローブにより、末梢肺野病変を超音波(Endobronchial Ultrasonography: EBUS)で観測し、そこに全周性にレーザー照射することでPDTを施行することが可能になった。この新しいプラスチックオプティカルファイバーにより従来は、アクセスできなかった末梢肺

野の病巣に対して EBUS で確認しながら正確にレーザー照射することが可能になり、PDT の適応拡大へと大いに発展するものである。

## 2. 研究の目的

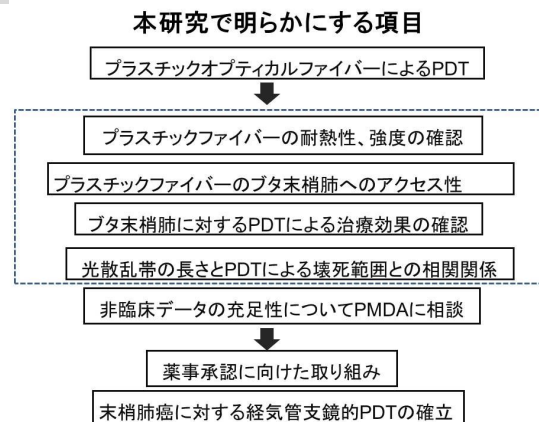
本研究は、今後到来する超高齢化社会をみすえ、急増する小型末梢肺癌に対する低侵襲、低コストである新しい内視鏡治療法の確立を目的としている。そのために、新しく開発した柔軟性を有し末梢肺野へのアクセス性のよいプラスチックオプティカルファイバー（外径 1.0mm）を肺末梢病変に誘導し、全周性にレーザー照射をし光線力学的治療(Photodynamic therapy: PDT)を施行する。3D 画像構築による気管支鏡ナビゲーションにより超音波プローブで末梢肺野病変を確認し、柔らかく極細ファイバーを誘導して行う。本研究は、多数の併存疾患を有する高齢者肺癌に対して、QOL を損なうことがなく、安全性の高い経気管支鏡的な根治術の確立を目指すもので、低コストである PDT の適応拡大は、医療費の抑制効果も期待できるものである。

本研究では、新しく開発したプラスチックオプティカルファイバーが、従来から中心型早期肺癌治療用に使われてきたシリンドリカルファイバーと異なり、柔らかく、細いため末梢肺野へのアクセス性が著しく向上したことを明らかにする。ブタ末梢肺野へのアクセス性の向上だけでなく、全周性にレーザーを照射する光散乱帯の長さを 10mm, 15mm, 20mm を変えることで、ブタ末梢肺に形成される PDT による壊死範囲がどのように変わるか検討する。こうした非臨床データの充足性について PMDA に相談し、薬事承認をめざす。本研究では、この新しいレーザーファイバーにより小型末梢肺癌に対する探索的臨床試験まで着手する。実際にヒト肺癌にプラスチックファイバーを誘導するためには、CT 画像より 3 次元モデルを構築し、誘導方法、レーザー照射方法についてシミュレーションを行う。実際の病変に対しては、超音波プローブを気管支鏡ナビゲーションシステムを用いて誘導し、腫瘍局在を確認し、径 1.0mm の極細で柔軟性を有するプラスチックレーザープローブを誘導する。このような肺癌に対する新しい経気管支鏡的治療法の開発を行う。また、末梢肺癌に対する PDT 後の精度の高い治療評価方法を確立する。

末梢小型肺癌に対する経気管支鏡的な治療法は、世界でまだ例がなく、世界に先駆けて行う非常に高いオリジナリティーを有する研究である。この新しい内視鏡肺癌治療は、低侵襲、低コスト、高い抗腫瘍効果のために、今後 10 年先を見越した超高齢化社会を迎える我が国に非常に重要な治療法になる。世界的に増加している COPD、多発肺癌の増加など低肺機能患者さんにとって有用な治療法になり、現在癌治療の問題点になっている癌難民の救済にも役立つものである。放射線治療、化学療法、手術などと比較して低コストであり医療費増加の抑制に貢献できる。「早期胃癌に対する内視鏡治療の確立」のように、早期肺癌に対する新たな内視鏡治療として、「切らずに治す治療法」として全世界に普及し、我が国の内視鏡医学関連産業界に対しても多大な波及効果を生み出すものと期待される。

## 3. 研究の方法

プラスチックオプティカルファイバーを用いた小型末梢肺癌に対する PDT を行うという今までにない新しい低侵襲治療の開発を計画する。まずは、新しいレーザープローブとして従来型のシリンドリカルファイバーと機能、強度などについて比較検討する。ブタ末梢肺へのアクセス性、安全性、耐久性、PDT 効果について検討する。さらにこの新しいファイバーの光散乱帯の

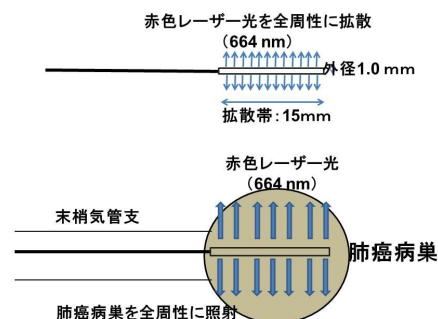


長さ と PDT により形成される壊死範囲との関係について検討する。

平成 28 年度の研究計画

- 1) プラスチックオプティカルファイバーの光放射特性について積分球センサーで光散乱帯から発する赤色光レーザー(664nm)の放射照度を長軸方向に測定する。従来、中心型早期肺癌用レーザープローブとして承認されているシリンドリカルファイバーと比較し、薬事承認を見据えて同等以上であることを確認する。  
プラスチックオプティカルファイバーの耐熱性、屈曲強度、先端部分の耐久性について検討する。

#### プラスチックオプティカルファイバー



- 2) プラスチックオプティカルファイバーによるブタ正常末梢肺へのアクセス性、誘導方法について評価する。まず、クラウンミニブタ(10-15 kg)に全身麻酔下に気管支挿管チューブを挿入する。細径気管支鏡をブタ気管支内に挿入し、日常臨床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)を気管支鏡の鉗子口より挿入し、ブタ末梢肺へ留置する。ガイドシース内にプラスチックオプティカルファイバーを挿入する。
- 3) 様々なブタ末梢気管支に対してガイドシース越しにプラスチックオプティカルファイバーを誘導し、従来は不可能だった末梢肺へのアクセス、解剖学的に挿入が難しい部位へのアクセス、について検討する。これらの非臨床研究については、薬事承認を目指して、PMDAとの相談を進めながら行う。
- 4) プラスチックオプティカルファイバーによる PDT をブタ正常肺に対して行い、PDT により形成される壊死範囲、安全性について検討する。

クラウンミニブタ(10-15 kg)に全身麻酔下に気管挿管する。腫瘍親和性光感受性物質タラポルフィンナトリウム(レザフィリン)10 mg/kgを静脈投与する。ブタの体内におけるレザフィリンの代謝速度が速いため、PDTによる治療としてレザフィリン 10mg/kg投与後、約30分後にレーザー照射するのが適切であると報告されている。本研究では、静脈投与30分後に

細径気管支鏡を挿入し、昨年と同様にガイドシース SG200C(最大外径 1.95 mm、オリンパス社製)越しにプラスチックオプティカルファイバーを挿入し、全周性にレーザー照射可能を行う。プラスチックファイバーのレーザー拡散帯が10mmのプローブを用いて、664 nm赤色レーザー光を照射する。中心型早期肺癌に対して通常施行するレーザー照射条件(100 J/cm<sup>2</sup>, 150 mW)で行う。さらに、別の肺葉の末梢肺野にガイドシース、プラスチックファイバーを挿入し異なるレーザー照射条件(50 J/cm<sup>2</sup>, 200 J/cm<sup>2</sup>)でPDTを施行する。

#### 4. 研究成果

今回、開発したプラスチックファイバーは、長軸方向および周方向の両方において均一な拡散光照射が可能である。拡散長は加工により10 mm~90 mmの間で任意に選択可能である。この細径拡散光照射プラスチック光ファイバーを、FEP透明チューブ内に設置し封止したプローブが当該プラスチックファイバープローブであり、プローブの外形は0.9 mm以下と非常に細径で柔軟性に優れるため、経気管支鏡(鉗子孔)的なプローブ挿入操作が容易である。当該プラスチックファイバープローブおよび既承認のPDT用プローブについて、プローブからのレーザー光照射分布を計測した。当該プローブは長軸方向および周方向ともに均一な照射が可能であり特

に長軸方向について、既承認プローブより優れた均一性を有する。光照射によるプローブ温度上昇を計測し、プローブの安全性を評価する実験を行った。当該プラスチックファイバープローブおよび市販の Medlight 社製のプローブ(CE Mark 取得済み)を用いて比較実験を行った。いずれも拡散長 50 mm のものを用いた。プローブへの入力パワーを 500 mW とし、500 s 間の光照射中のプローブ表面温度をサーモグラフィーカメラを用いて経時的に計測した。当該プローブは既存のプラスチック製プローブと比較して温度上昇が優位に小さく、安全性が高いことが示された。当該プラスチックファイバープローブおよび既承認の PDT 用プローブについて、プローブからのレーザー光透過率を計測した。既承認プローブの伝送率は 64%、であったのに対し、当該プローブでは伝送率は 70%と同等以上の伝送効率を有していた。このように、光照射分布、耐熱性、光透過率など従来よりもすぐれていることが明らかになった。

平成 29 年度は、ファイバーに関する熱発生の有無、レーザー光の拡散などについて検討した。組織内で低出力レーザー照射を施行しても熱発生がおさえられることなどを確認した。また、末梢肺への誘導が行いやすくするために、ファイバーの柔軟性だけではなく、先端の形状が重要であると考えられた。そのため、ファイバー先端の形状を円形、砲弾状、など数種類作成し、実際に誘導するガイドシース内での操作性、ガイドシースを湾曲させた際の操作性について検討した。その結果、ガイドシース内の操作性向上には、ファイバーの先端が丸みを帯びた砲弾状であることが必要であることが分かった。

また、「末梢小型肺癌に対する光線力学治療」に関する医師主導治験を行い、ファイバーの薬機法承認、タラポルフィンナトリウムや PD レーザー(半導体レーザー)の適応拡大にむけた取り組みを行ってきた。本年度では、治験にむけた対面助言、対面助言後相談をうけ、治験プロトコル等について検討した。

平成 30 年度

本年度も引き続き、治験に向けた準備をとして PMDA に対面助言後相談を 3 回実施した。治験プロトコル等について検討した。「末梢型肺癌に対する光線力学的治療」のためのプロトコル作成を行った。対象患者は、「手術及び放射線治療が不適応の末梢型肺癌」、目的は「光線力学的治療の有効性、安全性を検討し無治療(best supportive care: BSC)群の成績を比較し、主要評価項目は「Progression Free Survival (PFS)」などについて PMDA と一致した見解を得ることができた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

1. Usuda J Virtual bronchoscopic navigation (VBN) and electromagnetic navigation system  
Kyobu Geka 2018; 71: 843-849

2. Ohtani K, Usuda J, Ogawa E, Maehara S, Imai K, Kudo Y, Ono S, Shigefuku S, Eriguchi D, Inoue T, Maeda J, Yoshida K, Hagiwara M, Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T, Arai T, Ikeda N. Skin fluorescence following photodynamic therapy with NPe6 photosensitizer. Photodiagnosis Photodyn Ther 2017; 20: 210-214

〔学会発表〕(計 8 件)

1. 臼田実男 中枢気道に対する光線力学的治療(Photodynamic Therapy:PDT)

第 29 回 日本気道食道科学会認定気道食道科専門医大会 シンポジウム 東京都新宿区  
2019.2

2 . 臼田 実男 肺癌治療におけるレーザー治療の現況 第 41 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会 教育講演 東京都新宿区 5.2018

3 . 臼田実男、井上達哉、竹ヶ原京志郎、園川卓海、松井琢真、松本充生、土田敬明、池田徳彦、大崎能伸 末梢小型肺癌に対する新しい経気管支鏡治療の開発 第 41 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会 シンポジウム 東京都新宿区 5.2018

4 . Jitsuo Usuda, Photodynamic therapy using Npe6 for peripheral-type lung cancers using composite-type optical fiberscope of 1.0 mm in diameter 20<sup>th</sup> WCBIP/WCBE World Congress 2018 Rochester, MN, USA June, 2018

5 . Jitsuo Usuda, Photodynamic therapy for Peripheral-type Lung Cancer in a Mulyi-Cancer Clinical Trial IASLC 19<sup>th</sup> World Conference on Lung Cancer Sep, 2018

6 . Jitsuo Usuda, Photodynamic therapy for peripheral-type lung cancer in a multi-center clinical trial 8th Asian Pacific Congress on Bronchology & Interventional Pulmonology Australia Gold Coast 3.2019

7 . Usuda Jitsuo, Takegahara Kyoshiro, Inoue Tatsuya “Photodynamic Therapy for Peripheral Lung Cancers Using Composite- Type Optical Fiberscope of 1.0 mm in Diameter ” 2017ATS Poster Washington(America) 5.2017

8 . 臼田実男 肺癌に対する光線力学的治療法の適応拡大にむけた研究 第 58 回日本肺癌学会学術集会 記念講演 横浜市 (神奈川県) 10.2017

〔図書〕(計 2 件)

1. 臼田実男、井上達哉、竹ヶ原京志郎 PDT 実践ガイド-光線力学的療法の最新エビデンス -Chapter2 各論 1.早期肺癌に対する PDT p.48-56 臼田実男:症例写真提供 p.91-93 (メディカルレビュー社) 10.2017
2. 臼田実男 解説) 蛍光内視鏡・レーザー治療 呼吸器内科 vol.32 No.5 p.491-497 (科学評論社) 10.2017

〔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)研究分担者

研究分担者氏名：井上達哉

ローマ字氏名：Tatsuya Inoue

所属研究機関名：日本医科大学

部局名：呼吸器外科

職名：助教

研究者番号 (8 桁)：00408139

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：土田敬明

ローマ字氏名：Takaaki Tsuchida