

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：33920

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K17005

研究課題名（和文）胆管癌に対する新規局所治療法の開発

研究課題名（英文）A novel minimally invasive therapy for cholangiocarcinoma

研究代表者

井上 匡央（Inoue, Tadahisa）

愛知医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40620026

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）： 切除不能胆管癌は予後不良の疾患であり、さらなる治療成績の向上が求められている。我々は胆管癌非切除例に対する薬物療法単独での治療に限界を感じ、胆管内の局所治療法として、新規内視鏡下ラジオ波焼灼療法システムを世界に先駆けて考案・開発した。本研究ではこの新規ラジオ波焼灼療法システムの臨床的応用を目指し、動物実験にて治療効果と周囲臓器への影響を肉眼的、組織学的に確認することに成功した。一方で状況によっては焼灼範囲にムラが起こり得ることが課題として認識され、今後はその対策を施し、良好に焼灼効果をコントロールできる方法を開発・確立していく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、新規内視鏡下ラジオ波焼灼療法システムの有効性と安全性に一定の目途が立ち、今後対策すべき課題も明らかにすることができた。本研究の成果は、難治癌である胆管癌の予後延長を目指した、新規局所治療法の開発につながる重要な一歩となる。本研究で得られた知見を基に今後この内視鏡下ラジオ波焼灼療法システムが臨床的応用に至れば、切除不能胆管癌患者に対して新たな低侵襲的治療選択肢を提示することが可能となる。

研究成果の概要（英文）：Cholangiocarcinoma has a poor prognosis, thus, further improvement of treatment options is essential. To overcome this situation, we conceived a novel endoscopic biliary ablation system as a minimally invasive therapy for cholangiocarcinoma. In this research, we demonstrated the histological effect of the prototype in animal experiments and confirm the safety of the system, thereby laying the foundations for its clinical application.

研究分野：胆管癌 内視鏡

キーワード：胆管癌 局所治療 ラジオ波焼灼療法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

胆管癌はいまだ予後不良の疾患であり、5年相対生存率は約20~30%と報告されている。初期症状は乏しい場合が多く、早期発見が難しいことがその一因である。推奨される治療法としては外科的切除術が第一選択となるが、腫瘍の進展や遠隔転移などによって切除不能の状態で見られることも少なくない。切除不能例に対しては化学療法が第一選択となるが、一次化学療法として推奨されるゲムシタピン+シスプラチン併用療法の生存期間中央値は約1年程度であり、良好な成績とは言い難い。また近年は高齢化社会が急速に進行しており、耐術能の点から手術不能となる症例も増加している。高齢者に対しては、化学療法も困難な場合が多く、有効な治療法が乏しいのが現状である。このような背景において我々は、胆管癌予後延長を目指した新たな低侵襲的胆管内局所治療法として、内視鏡下ラジオ波焼灼療法(RFA)システムを世界に先駆けて考案・開発した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、この胆管癌局所治療法としての新規RFAシステムを制作し、その有効性と安全性を動物実験で検証することであり、将来の臨床的応用の基盤を構築することである。この新規RFAシステムは様々なサイズ・形態の胆管内腫瘍に対して適用可能であり、温度管理機能と冷却水循環機能により、狙った焼灼深度が得られ、かつ過剰焼灼を防止し得る。本研究ではこの新規RFAシステムの治療効果を動物実験にて肉眼的、組織学的に解明し、また周囲臓器への影響を確認することにより、安全かつ有効な焼灼範囲と設定出力を確立する。

3. 研究の方法

(1) 切除ブタ肝臓を用いた実験

切除ブタ肝臓検体に対して、新規RFAシステムを用いた焼灼を施行する。様々な設定温度と焼灼時間を試み、各々の設定での焼灼巣の形状、範囲を検証する。また焼灼した検体は切り出して組織標本作製し、組織学的にも焼灼範囲を評価する。以上の実験を通して、各出力における焼灼範囲のデータを蓄積する。

また従来のカテーテル型RFAデバイスを用いた焼灼も同実験系で施行する。得られた焼灼巣の形状、範囲の測定を行い新規RFAシステムとの比較検討を行い、新規RFAシステムに優位性があるか否か、また欠点がないのか客観的な評価を行う。

(2) 生体ブタ胆管に対する実験

生体ブタに全身麻酔を施行した後に内視鏡を挿入し、胆管にアプローチして内視鏡下で新規RFAシステムを用いた焼灼を行う。焼灼終了後、胆管穿孔や出血などの偶発症がないか評価するとともに、焼灼面の肉眼的所見を確認する。そして組織標本作製し、胆管周囲の血管や膵臓などへの影響も評価し、安全性が担保されると考えられる適正出力設定を決定する。

決定した適正出力設定にて、同様に生体ブタ胆管に対して内視鏡下に焼灼を行う。焼灼終了後1-3ヶ月飼育した後に再度内視鏡を挿入して胆管造影を行い、胆管所見の変化を確認する。長期経過での胆管所見、周囲臓器の組織学的所見を確認し、新規RFAシステムの長期的な影響、安全性を評価する。

4 . 研究成果

適正出力候補として標的溫度を 50 度、60 度、70 度の 3 パターンで設定し、これらの溫度を 60 秒間保つことで焼灼を行った。いずれの設定でも胆管内全周の粘膜脱落と胆管壁の凝固壊死が得られ、肉眼的ならびに組織学的に新規 RFA システムの効果が確認された。平均焼灼深度は 50 度、60 度、70 度それぞれで 1.29mm、1.44mm、1.81mm であり、焼灼範囲の体積は 353.84mm³、505.54mm³、702.52mm³ の結果であった。また切除ブタ肝臓を用いて従来のカテーテル型 RFA デバイスの焼灼巣との比較を行った。焼灼最大深度と最少深度の差は従来型が平均 2.00mm で焼灼深度が不均一であったのに対し、新規 RFA システムは平均 0.73mm と有意に少ない結果であり、より安定した焼灼範囲を得られることが確認された。また新規システムでは過剰焼灼所見を認めず、安全性においても優位性があることが示された。

引き続き、生体ブタに対して臨床条件に準じて内視鏡を挿入した後に、胆管にアプローチをして新規 RFA システムにて焼灼を行った。RFA 後、肉眼的ならびに組織学的に焼灼部位の評価を行ったところ、切除ブタ肝臓における実験と同様に、胆管壁に対して全周性に安定した焼灼巣が得られることが確認された。平均焼灼長と深度は 60 で 20.64mm と 3.46mm、70 で 22.18mm と 5.07mm の結果であった。一方で従来のカテーテル型 RFA デバイスでの焼灼巣は偏在性であり、また焼灼深度も一定ではなく、新規 RFA システムの優位性が示された。また焼灼後 35 日間飼育した後に剖検を行い、焼灼により凝固壊死が得られた範囲は肉芽組織に置換されていることを確認した。また肉芽組織による変化範囲は、平均長 20.03mm、平均深度 2.92mm であった。胆管穿孔や出血、膿瘍など、明らかな偶発症は認めず、中長期的にも安全かつ有望な結果が示唆された。一方で実験を重ねることで、状況によっては電極接触部分が相対的に強く焼灼され、焼灼範囲にムラが起り得ることが確認された。研究期間終盤はこの焼灼ムラの原因や起り得る状況、そしてその対策を施すための実験を繰り返し施行した。その結果一定の知見が得られ、対策と方針に関してある程度目途が立った。今後はこの対策を施した実機と手法での実験を継続し、良好に焼灼範囲をコントロールできる方法を開発・確立していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Inoue Tadahisa, Ibusuki Mayu, Kitano Rena, Sakamoto Kazumasa, Kimoto Satoshi, Kobayashi Yuji, Ohashi Tomohiko, Sumida Yoshio, Nakade Yukiomi, Ito Kiyooki, Yoneda Masashi	4. 巻 67
2. 論文標題 Endobiliary Radiofrequency Ablation Using a Short-Type Balloon Enteroscope in Patients with Surgically Altered Anatomy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Digestive Diseases and Sciences	6. 最初と最後の頁 4181 ~ 4187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10620-021-07224-7	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 Inoue Tadahisa, Ibusuki Mayu, Yoneda Masashi	4. 巻 31
2. 論文標題 Pseudoaneurysm after endoscopic biliary radiofrequency ablation for malignant biliary stricture	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases	6. 最初と最後の頁 161 ~ 161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15403/jgld-4354	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 Inoue Tadahisa, Ibusuki Mayu, Kitano Rena, Sakamoto Kazumasa, Kimoto Satoshi, Kobayashi Yuji, Sumida Yoshio, Nakade Yukiomi, Ito Kiyooki, Yoneda Masashi	4. 巻 97
2. 論文標題 Endoscopic radiofrequency ablation for ingrowth occlusion after bilateral metal stent placement for malignant hilar biliary obstruction: a prospective pilot study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Gastrointestinal Endoscopy	6. 最初と最後の頁 282 ~ 290.e1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gie.2022.09.025	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 Inoue Tadahisa, Kutsumi Hiromu, Ibusuki Mayu, Yoneda Masashi	4. 巻 39
2. 論文標題 Examining the efficacy and safety of endobiliary radiofrequency ablation for ingrowth occlusion after metal stent placement using a bovine model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hyperthermia	6. 最初と最後の頁 1415 ~ 1420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/02656736.2022.2146212	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 Inoue Tadahisa, Ibusuki Mayu, Kitano Rena, Sakamoto Kazumasa, Kimoto Satoshi, Kobayashi Yuji, Sumida Yoshio, Nakade Yukiomi, Ito Kiyooki, Yoneda Masashi	4. 巻 13
2. 論文標題 Double bare metal stent deployment combined with intraductal radiofrequency ablation for malignant distal biliary obstruction: a prospective pilot study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2654
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-29955-5	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 Inoue Tadahisa, Yoneda Masashi	4. 巻 30
2. 論文標題 Recent Updates on Local Ablative Therapy Combined with Chemotherapy for Extrahepatic Cholangiocarcinoma: Photodynamic Therapy and Radiofrequency Ablation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Current Oncology	6. 最初と最後の頁 2159 ~ 2168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/curroncol30020166	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 Inoue Tadahisa, Kutsumi Hiromu, Ibusuki Mayu, Yoneda Masashi	4. 巻 18
2. 論文標題 Endoscopic biliary ethanol ablation using a novel multi-hole balloon catheter: In vivo feasibility study in a swine model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0283733
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0283733	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 Inoue T, Kutsumi H, Ibusuki M, Yoneda M.	4. 巻 11
2. 論文標題 Feasibility of balloon-based endobiliary radiofrequency ablation under cholangioscopy guidance in a swine model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-93643-5	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 Inoue T, Kitano R, Yoneda M.	4. 巻 33
2. 論文標題 Hyperkalemia after endobiliary radiofrequency ablation for malignant biliary obstruction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Digestive Endoscopy	6. 最初と最後の頁 874-875
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/den.13989	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 Inoue T, Kitano R, Yoneda M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Endobiliary radiofrequency ablation for ingrowth occlusion after bilateral metal stent placement in patients with malignant hilar biliary obstruction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endoscopy International Open	6. 最初と最後の頁 E907-E908
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1396-4182	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 Inoue T, Yoneda M.	4. 巻 34
2. 論文標題 Updated evidence on the clinical impact of endoscopic radiofrequency ablation in the treatment of malignant biliary obstruction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Digestive Endoscopy	6. 最初と最後の頁 345-358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/den.14059	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 Inoue Tadahisa, Naitoh Itaru, Kitano Rena, Ibusuki Mayu, Kobayashi Yuji, Sumida Yoshio, Nakade Yukio, Ito Kiyooki, Yoneda Masashi	4. 巻 29
2. 論文標題 Endobiliary Radiofrequency Ablation Combined with Gemcitabine and Cisplatin in Patients with Unresectable Extrahepatic Cholangiocarcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Current Oncology	6. 最初と最後の頁 2240 ~ 2251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/curroncol29040182	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 井上 匡央	4. 巻 63
2. 論文標題 悪性胆道狭窄に対する内視鏡的ラジオ波焼灼療法の現状と展望	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本消化器内視鏡学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1588 ~ 1602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11280/gee.63.1588	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 Inoue T, Yoneda M	4. 巻 37
2. 論文標題 Evaluating the tissue effects of balloon-based endobiliary radiofrequency ablation in porcine bile ducts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hyperthermia	6. 最初と最後の頁 1383-1385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/02656736.2020.1859627.	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 Inoue T, Ito K, Yoneda M	4. 巻 32
2. 論文標題 Novel balloon catheter-based endobiliary radiofrequency ablation system: Ex-vivo experimental study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Digestive Endoscopy	6. 最初と最後の頁 974-978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/den.13622.	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 Inoue T, Ibusuki M, Kitano R, Kobayashi Y, Ohashi T, Sumida Y, Nakade Y, Ito K, Yoneda M	4. 巻 11
2. 論文標題 Endoscopic Ultrasound-Guided Antegrade Radiofrequency Ablation and Metal Stenting With Hepaticoenterostomy for Malignant Biliary Obstruction: A Prospective Preliminary Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Translational Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 e00250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14309/ctg.0000000000000250.	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 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 井上匡央
2. 発表標題 肝門部multi-stenting後のingrowth閉塞に対するradiofrequency ablationの可能性
3. 学会等名 第103回日本消化器内視鏡学会總會
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井上匡央
2. 発表標題 Endoscopic biliary radiofrequency ablation for ingrowth occlusion following bilateral metal stent deployment in patients with malignant hilar biliary obstruction
3. 学会等名 第58回日本胆道学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井上匡央
2. 発表標題 非切除肝外胆管癌に対する内視鏡的ラジオ波焼灼療法併用Gemcitabine+Cisplatin療法
3. 学会等名 Japan Digestive Disease Week 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井上匡央
2. 発表標題 胆膵内視鏡治療の最前線 - 内視鏡的胆管内ラジオ波焼灼療法 -
3. 学会等名 Japan Digestive Disease Week 2022 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井上匡央
2. 発表標題 肝門部両葉金属ステント留置後のre-interventionとしてのradiofrequency ablation
3. 学会等名 第65回日本消化器内視鏡学会東海支部例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井上匡央 北野礼奈 米田政志
2. 発表標題 悪性胆管狭窄に対するRadio-frequency ablation
3. 学会等名 第107回 日本消化器病学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井上匡央、伊藤清顕、米田政志
2. 発表標題 切除不能胆管癌に対する内視鏡的Radio-frequency ablation併用Gemcitabine+Cisplatin療法
3. 学会等名 第107回 日本消化器病学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井上匡央 伊藤清顕 米田政志
2. 発表標題 良性胆管狭窄に対するRadio-frequency ablation併用ステント留置術
3. 学会等名 第101回 日本消化器内視鏡学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tadahisa Inoue, Kiyooki Ito, Masashi Yoneda
2. 発表標題 NOVEL BALLOON CATHETER-BASED ENDOBILIARY RADIOFREQUENCY ABLATION SYSTEM: AN EX-VIVO EXPERIMENTAL STUDY
3. 学会等名 Digestive Disease Week 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上匡央、伊藤清顕、米田政志
2. 発表標題 切除不能肝門部胆管癌に対するラジオ波焼灼療法併用金属ステント留置術
3. 学会等名 第106回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tadahisa Inoue, Kiyooki Ito, Masashi Yoneda
2. 発表標題 Endobiliary radiofrequency ablation combined with bilateral metal stent placement for malignant hilar biliary obstruction
3. 学会等名 第56回日本胆道学会学術集会
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
---------	---------