

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25462126

研究課題名(和文) 肝内胆管がんに対する複合型細径ファイバを用いた光線力学治療研究

研究課題名(英文) Research on photodynamic therapy using ultra thin composite fiber scope for intrahepatic bile duct cancer

研究代表者

粕谷 和彦 (Kasuya, Kazuhiko)

東京医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80307313

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は肝内胆管がんに対し、内視鏡的に肝内胆管の腔内からレーザー光を照射する光線力学的治療(photodynamic therapy以下、PDT)の確立を目指して行った。本研究では外径は1mm弱の極細の複合型ファイバ(以下、ファイバ)を作成した。

成果：1) ファイバは脆弱であるため、既成の内視鏡用カニューレを改造して、専用のシース(鞘)を作成した。先端には屈曲形状をつけ、洗浄機能を付加させた。2) プタの胆道粘膜の観察と同部へのPDTを施行した。プタを1カ月間観察し、その後犠牲死させた。PDT照射部の胆道粘膜は正常に戻っていた。本研究で同ファイバによるPDTは生体内で使用可能なことを示し得た。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to establish a new endoscopic therapy for intrahepatic bile duct carcinoma with photodynamic therapy (PDT) via the intraductal lumen. To endoscopic approach, a catheter is inserted into the bile duct and the instrument for PDT is inserted into the catheter. Therefore, ultra thin composite fiber scope with diameter less than 1 mm was prepared. Achievement: Since the scope is fragile, it breaks if inserted directly into the working port of an endoscope. Therefore, we modified existing cannula to make a special sheath. We made bent at the tip of the sheath for selective insertion into thin duct. To wash away bile, we added washing function. 2) Observation and the PDT at the biliary mucosa were performed. Edema and bleeding and epithelial cells dropping off were observed just after PDT, later. Pigs were observed for a month and then sacrificed. The mucosa was recovered during one month. In this study, it was shown that PDT with scope can be used in vivo.

研究分野：消化器病

キーワード：光線力学的治療 肝内胆管がん 細径 ファイバ スコープ 内視鏡

1. 研究開始当初の背景

(1) 肝内胆管がんの外科治療について：肝内、または肝外胆管がんのいずれであっても、その治療は外科的摘出を原則とする。しかしながら、解剖学的な理由や外科の技術的問題でがんを完全に切除し得ず、上流側の胆管、または膵内の胆管の切離断端にがんの遺残することも多い。特に胆管上皮に沿って1層にがんの進展する上皮内進展(粘膜内進展)では、その範囲を同定することは極めて困難である。たとえ術前に撮像した画像をいかに参照しても、術中の病理診断に頼らなければならぬことが多い。そこで事前に上皮内進展するがん巣を治療すれば、胆管の切除範囲を縮小して、大量肝切除、再建胆管が多数になることを回避できる可能性がある。

(2) 腔内から上皮内のがんを治療する方法のひとつに半導体レーザーを用いた光線力学的治療(Photodynamic Therapy; 以下PDT)があり、気管支に留まる早期肺がんにてすでに保険収載され、一定の治療効果を認めている。胆管がんにおいても気管支内の肺がん同様にPDTの効果は期待出来る。しかし肺がんにおけるPDTの適応は気管や第一分枝などの比較的太い気管支に限られている。総胆管は気管と同様に内腔径があり、通常の内視鏡の挿入が可能であるが、肝内胆管はさらに樹枝状に分岐した末梢(上流)側胆管に発生するため、通常の内視鏡では挿入不可能である。そのため細径の治療機器が必要であり、我々は超細径複合型ファイバを開発した。本ファイバの外径は約1mmであり、その中にライトガイド(光源)、観察用孔(10,000画素)と径0.4mmのレーザー用の孔を有する。

(3) PDTで使用される光感受性物質(タラポルフィリンナトリウム、以下レザフィリン)のほとんどは肝細胞に取り込まれ、胆汁中に排泄される。そのため肝内でPDTを行うことは、周囲に高濃度の光感受性物質が存在するという特殊環境にある。そのような環境

下でより効果的で安全なPDTを行うための基礎実験が必要である。

2. 研究の目的

(1) 超細径複合型ファイバを肝内に挿入することが出来るか。

(2) 胆汁の充満する胆管内で同ファイバにより視野確保が出来るか。

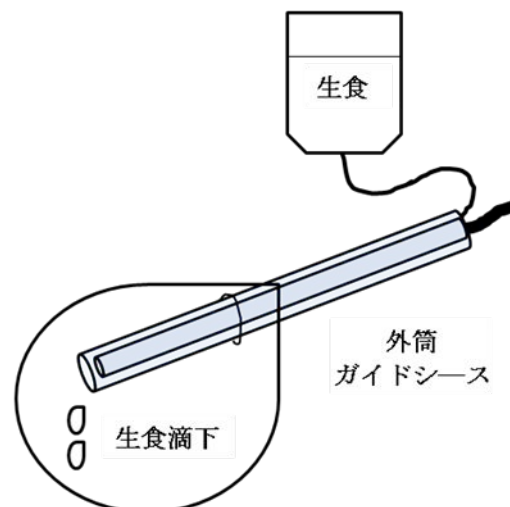
(3) 光感受性物質の蓄積する肝内(胆管内)でPDTが施行可能か。

上記3点を中心に超細径複合型ファイバによるPDTの基礎データをとる。

3. 研究の方法

(1) 超細径複合型ファイバを通常内視鏡の鉗子口へ挿入する際、使用する外筒(sheath、以下、ガイドシース)を作成した。シースの先端を0-30度までに屈曲させ、内径1mmを確保可能かを調べた。その後、超細径複合型ファイバを挿入し、出し入れの抵抗を調べた。

(2) (1)で候補となったシースの末端に生食洗浄用のルートが付加した。その上で胆汁洗浄に最も適した生食の注入速度を検討した。滴下速度と画像のゆがみと鮮明度にて評価した。実験の実際：クラウン・ミニプタ(<10kg)を全身麻酔下に開腹して、胆嚢壁を切開し、ガイドシースを挿入した。シース内に超細径複合型ファイバをシース手前まで挿入して、生食にて灌流しながら胆嚢粘膜を観察した。

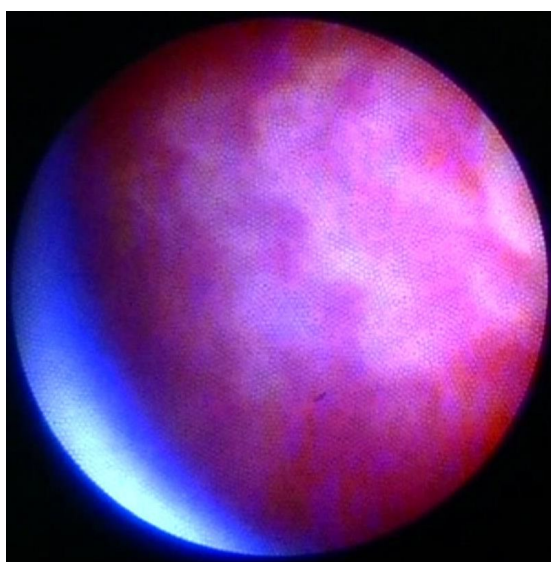


(3) 全身麻酔下のミニブタの静脈内にレザフィリン 10 mg/kg を投与し、4 時間後に胆嚢粘膜にレーザーを 100 J/cm² を胆嚢底部、頸部にそれぞれ照射した。照射領域には非吸収性縫合糸を縫いつけてマーキングした。照射直後に胆嚢底部のみを摘出した。残った胆嚢は腔を閉鎖した。その後、4 週間、ブタを観察した。4 週間後にブタを犠牲死させ、胆嚢を摘出した。摘出検体は通常の過程を経て、病理学的変化を観察した。

4. 研究成果

(1) ガイドシースの先端は 15 度までの屈曲では、ほぼ自由に超細径複合型ファイバの出し入れが可能であった。またファイバが挿入された状態でシースの回転も可能であった。

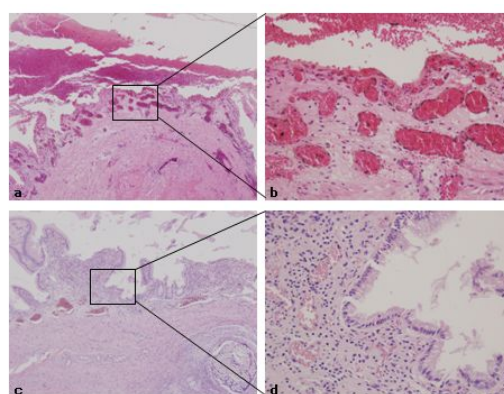
(2) 洗浄用の生食は毎秒 1 mL の速度で滴下することで、嚢内に貯留した胆汁を完全に洗い流すことが可能であった。一方、毎秒 1 mL 以上の速度で生食を注水すると、嚢の拡張が起こり、胆道内圧の上昇をきたす可能性があった。至滴洗浄下で胆道粘膜を観察したところ、胆嚢の粘膜襞までの観察が可能であった。しかしながら、従来の CCD 内視鏡の画像には遠く及ばなかった。



(3) ガイドシースを通して胆汁を洗浄しながら、超細径複合型ファイバでの PDT は容易に行えた。



PDT 後の胆嚢粘膜については、照射直後の胆嚢粘膜はうっ血し、粘膜内、粘膜下の血管の拡張を認めた (a, b)。一方、照射 4 週後の粘膜はほぼ正常であった (c, d)。



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. Kasuya K., Oka K., Soya R., Hikjikata Y., Nakajima T., Takishita C., Sahara Y., Hosokawa Y., Nagakawa Y., Tsuchiya T., Itoi T., Tsuchida A. Photodynamic therapy for biliary tract organ via a novel ultrasmall composite optical fiberscope. *Exp Ther Med* (In Press) (査読有)
2. 粕谷 和彦, 中島哲史, 瀧下智恵, 佐原八束, 細川勇一, 永川裕一. 胆道癌に対する光線力学的治療. *胆道* 2015;29(2):238-46 (査読有)
3. 粕谷和彦. レザフィリンによる胆道がんの光線力学的治療. *光アライアンス*. 2014;25(9):6-11 (査読なし)

〔学会発表〕(計 1 件)

1. Kasuya K., Soya R., Nagakawa Y., Itoi T., Shimazu M., Tsuchida A. Photodynamic therapy to biliary duct cancer by using fine multichannel endoscope. 2015 International Chemical congress of Pacific Basin Societies (Hawaii, 2015.12.15.)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者 粕谷 和彦 (KASUYA, Kazuhiko)
東京医科大学・医学部・准教授
研究者番号：80307313

(2) 研究分担者 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

(3) 研究分担者 池田 徳彦 (IKEDA, Norihiko)
東京医科大学・医学部・主任教授
研究者番号：70246205

(4) 研究分担者 土田明彦 (TSUCHIDA, Akihiko)
東京医科大学・医学部・主任教授
研究者番号：50207396

(5) 研究分担者 糸井 隆夫 (ITOI, Takao)
東京医科大学・医学部・主任教授
研究者番号：60338796

(6) 研究分担者 岡 潔 (Oka, Kiyoshi)
国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構
構関・西光科学研究所量子生命科学部・
上席研究員（定常）
研究者番号：80354661