

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：32645

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860530

研究課題名(和文) 不可逆電気穿孔法(IRE)を基軸とした悪性肝腫瘍の低侵襲治療法の開発

研究課題名(英文) Development of minimally invasive treatment for hepatic malignancies with IRE

## 研究代表者

杉本 勝俊 (Sugimoto, Katsutoshi)

東京医科大学・医学部・講師

研究者番号：20385032

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：研究期間内に肝細胞癌を有する計5症例6結節に対し不可逆電気穿孔法(IRE)治療を行った。重篤な有害事象は1例も認めず、治療の安全性は担保された。特に、主要な肝内血管に近接する腫瘍に対しても安全かつ効果的に治療を行うことが可能であった。このような結節は現在のラジオ波焼灼療法に代表される熱凝固療法では治療が困難であり、IRE治療の意義は高いと考えられた。

研究成果の概要(英文)：During the study period, we performed irreversible electroporation (IRE) therapy for 5 patients with 6 hepatocellular carcinoma. It has found that we observed no serious side effect. Thus the treatment safety is preserved. In particular, we could perform IRE for nodules next to major hepatic vessels safely. Such nodules seem to be difficult to treat with thermal ablation represented by Radio frequency ablation. Thus IRE is suited for such nodules.

研究分野：肝臓内科学

キーワード：不可逆電気穿孔法 悪性肝腫瘍 肝局所療法

## 1. 研究開始当初の背景

近年腫瘍 ablation の保険適応は拡大されつつあり、肝臓ではラジオ波焼灼療法が、腎臓では凍結療法が保険収載され、臨床現場において頻繁に施行されている。Irreversible electroporation (IRE, 不可逆電気穿孔法) は従来の腫瘍 ablation とは全く異なる性質を有しており、次世代を担うツールとして期待されている治療法である。その最大の特徴は、既存の組織構造を温存しながら、細胞を死滅させる点であり、神経、血管、胆管への影響は従来の ablation 法と異なり極めて小さい。また、血流の影響を受けないため、ラジオ波焼灼療法や凍結療法の弱点も克服されている。このため、治療適応が広く様々な疾患に対して応用されていく可能性を秘めている。しかし、本邦では IRE の経験がない状況である。したがって、本研究では IRE の安全性と有効性を臨床研究で評価する。

## 2. 研究の目的

肝細胞癌患者に対する IRE の安全性と有効性の評価

## 3. 研究の方法

(1) 肝細胞癌を有する患者5名を対象とする:

### 研究デザイン:

- 前向き、単アーム、単施設研究

### 主要評価項目

- IRE の安全性

### 副次評価項目

- IRE の局所制御能

(2) Inclusion criteria と Exclusion criteria は以下に示す:

### エントリー基準

- 5cm 単発ないし 3cm, 3 個以内
- Child-Pugh 分類 A ないし B
- 結節が超音波で評価可能
- パフォーマンスステータスが良く (American Society of Anesthesiologists [ASA] 1-2)
- 血小板数 > 50,000/ $\mu$ L

### 除外基準

- 脈管浸潤ないし肝外転移
- 不整脈ないしペースメーカー
- てんかん

(3) IRE 治療の手順

AngioDynamics 社製 IRE システムを使用した(NanoKnife<sup>®</sup>; AngioDynamics, Latham, NY, USA).

全てのインターベンションは経皮的、超音波ガイド下で行った。使用した超音波装置は以下のとおりである。A (Aplio<sup>™</sup> 500; Toshiba) with CT/US fusion (Smart Fusion<sup>®</sup>; Toshiba) and a needle tracking system (Smart Navigation<sup>®</sup>; Toshiba).

用いた IRE 電極の本数は 2~4 本であり、腫瘍のサイズと形態により決定した。また、少なくとも 0.5 cm のマージンを確保できるように治療計画した。

全ての電極は可能な限り平行になるように穿刺した (均等に電流が流れるように)。

## (4) 治療評価方法と経過観察方法

IRE 治療直後の評価: 造影超音波

IRE 治療翌日の評価: ダイナミック造影 CT

フォローアップ検査: EOB-MRI および造影超音波検査を IRE 治療 1 週および 4 週間後に行い、その後は 3 か月毎に行う。

局所再発はアブレーション領域の 1cm 以内に発生した多血性病変と定義した。

## (5) IRE の安全性の評価

重篤な有害事象は下記のように定義した: 無治療では命に関わるもの、重大な障害を呈すもの、再入院や入院期間の延長をきたすもの。それ以外の有害事象は全て軽微な有害事象とした。

周術期におけるバイタルサインを評価した。

末梢血・生化学検査を IRE 治療前治療 1, 5, 30 日後に測定した。

## 4. 研究成果

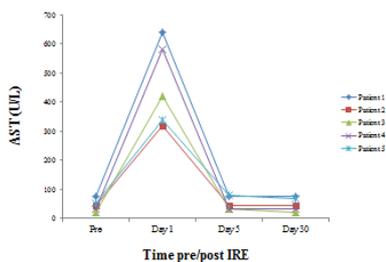
### (1) 腫瘍の局所制御率

フォローアップ期間の中央値: 244 $\pm$ 55 日 (range, 170-310 日)

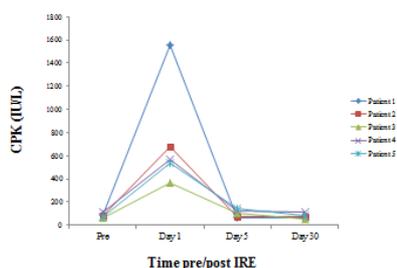
6 結節中 5 結節(83%)において局所再発は認めなかった。

1 例の患者において肝内他部位再発を認めたが、RFA による追加治療を

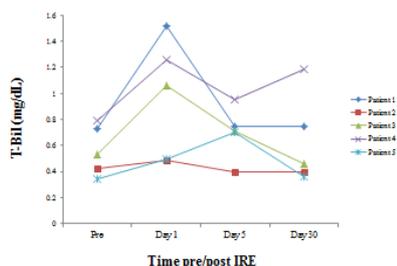
#### Changes in AST values pre and post IRE



#### Changes in CPK values pre and post IRE



#### Changes in T-Bil values pre and post IRE



## (2) 結論

本研究結果より、肝癌に対する IRE 治療の局所コントロール能は良好であり、またその忍容性も良好であった。

しかしながら、少数例での検討であり、今後より多くの肝癌患者に対し IRE 治療の有効性と安全性を評価していくことが必要である。

## 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. Sugimoto K, Moriyasu F, Kobayashi Y, Saito K, Takeuchi H, Ogawa S, Ando M, Sano T, Mori T, Furuichi Y, Nakamura I. Irreversible electroporation for nonthermal tumor ablation in patients with hepatocellular carcinoma: initial clinical experience in Japan. *Jpn J Radiol.* 2015 Jul;33(7):424-32. doi: 10.1007/s11604-015-0442-1. Epub 2015 Jun 2. PubMed PMID: 26032929.
2. Sugimoto K, Moriyasu F, Takeuchi H, Ando M, Sano T, Mori T, Furuichi Y, Kobayashi Y, Nakamura I. Case study to assess the safety of irreversible electroporation near the heart. *Springerplus.* 2015 Feb 11;4:74. doi: 10.1186/s40064-015-0828-7. eCollection 2015. PubMed PMID: 25853025; PubMed Central PMCID: PMC4326365.
3. Sugimoto K, Moriyasu F, Kobayashi Y, Kasuya K, Nagakawa Y, Tsuchida A, Hara T, Iobe H, Oshiro H. Assessment of various types of US findings after irreversible electroporation in porcine liver: comparison with radiofrequency ablation. *J Vasc Interv Radiol.* 2015 Feb;26(2):279-87.e3. doi: 10.1016/j.jvir.2014.11.007. PubMed PMID: 25645416.

〔学会発表〕(計 2 件)

1. 杉本勝俊 他, 肝癌に対する不可逆電気穿孔法(Irreversible Electroporation: IRE)の有効性と安全性の評価. IVR 学会 2016 年 5 月 27 日ウエスティンナゴヤキャッスル, 愛知, 名古屋.
2. Sugimoto K et al. Multimodality Imaging to Assess Immediate Response Following Irreversible Electroporation in Patients with Malignant Hepatic Tumors. ECR March 2, 2016, Vienna, Austria

〔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

杉本勝俊 (SUGIMOTO Katsutoshi)  
東京医科大学 医学部・講師  
研究者番号：20385032

##### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：