

頭頸部癌に対する革新的診断と治療技術の開発に関する研究に関する研究

研究分担者 矢野 友規 国立がん研究センター東病院 消化管内視鏡科 医長

研究要旨

頭頸部癌及び消化管早期癌の指摘診断をさらに向上させるため、アミノレブリン酸を用いた光線力学診断(PDD)の開発に取り組んでいる。今回、実地可能性を評価するために内視鏡切除標本を用いたPDDの臨床試験を行った。結果は、8例登録し癌と診断された7例中蛍光が確認でき陽性で診断できたのは2例のみであった。不満足な蛍光陽性率の原因として長時間の内視鏡治療によって photobleaching をおこし、蛍光物質が失活した可能性が考えられた。今後生体内での試験を計画中である。

A．研究目的

光線力学診断（photodynamic diagnosis：PDD）は、腫瘍に選択的に集積した光感受性物質（photosensitizer: PS）に光を照射し、蛍光を発生させ癌を発見する方法である。アミノレブリン酸（5-aminolevulinic acid：5ALA）の代謝産物は400nm 付近の青い光によって赤い蛍光を発する。5ALAを用いたPDDは、悪性脳腫瘍、膀胱癌、での有用性が確認され、最近本邦でも悪性神経膠腫の術中範囲診断薬として承認された。頭頸部癌または消化管癌に対する5ALA-PDDの有用性に関する報告があるものの、体内で使える診断機器はない。FUJIFILM社で開発されたレーザー搭載内視鏡システムによってPDDが可能か否か探索的に検討することを目的に研究を行った。

B．研究方法

内視鏡治療開始予定時間3時間前5ALA20mg/kg服用後に内視鏡切除を行う。切除標本に対してFUJIFILM社製410nmのレーザー搭載内視鏡システムを用いて、赤色蛍光を画像化しPDDを行い、病変部分の蛍光強度を、positive・negativeの2段階で評価する。Primary endpointは、蛍光強度と病理結果の一致割合、Secondary endpointは、有害事象、レーザーによる組織障害。

（倫理面への配慮）

研究は、当センター倫理審査委員会の承認を得たプロトコルを遵守して行った。患者本人に説明同意文書を用いて説明の後、同意を得て研究に登録し、試験治療を行った。補償金について医法研補償ガイドラインに準じて補償を行い、補償金については、臨床試験を対象とした「臨床研究責任

担保特約条項付帯生産物賠償責任保険」に加入した。

C．研究結果

各臓器2例ずつ全8例登録され、全例合併症なく内視鏡切除が施行された。頭頸部の1例を除いて全例が切除標本で癌と診断され、癌7例中positiveと評価されたのは2例、非癌と診断された1例はnegativeと評価され、一致率は3/8(37.5%)。組織学的にレーザーによる組織障害は1例も認めなかった。全身的な有害事象は、軽度の肝機能障害のみで日光過敏症は認めなかった。

D．考察

生体外で切除標本にレーザーを照射して蛍光を確認する研究は、蛍光陽性率が低く不満足な結果に終わった。その要因としては、内視鏡切除術は1時間近い時間を要し、治療中に病変部に持続的な光の暴露されることによって photobleaching をおこし蛍光物質が失活される可能性、病変部に5ALAが取り込まれていない可能性が考えられた。本システムではそもそも蛍光の画像化が困難であることも懸念されたが、別実験で蛍光物質自体の画像化が出来ることは確認できた。いずれの要因も生体内でreal timeに画像化してみなければ解決しないため、今後は生体内での試験を行う予定である。

E．結論

本システムを用いた頭頸部および消化管早期癌切除標本に対するPDDは十分な蛍光が得られなかった。5ALAによる有害事象やレーザーによる組織障害は認めず、生体内でPDDを確認する試験は可

能と判断できた。

F . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Kaneko K, Yano T, Minashi K, Kojima T, Ito M, Satake H, Yajima Y, Yoda Y, Ikematsu H, Oono Y, Hayashi R, Onozawa M, Ohtsu A. Treatment strategy for superficial pharyngeal squamous cell carcinoma synchronously combined with esophageal cancer. Oncology. 2013;84(1):57-64. Epub 2012/11/07.
- 2) Yano T, Yoda Y, Satake H, Kojima T, Yagishita A, Oono Y, Ikematsu H, Kaneko K. Radial incision and cutting method for refractory stricture after nonsurgical treatment of esophageal cancer. Endoscopy. 2013;45(4):316-9. Epub 2013/01/25.
- 3) 矢野友規, 小田柿智之, 森本浩之, 依田雄介, 大野康寛, 金子和弘. 【食道表在癌の診断と治療】 食道癌ESD up-to-date. 日本消化器病学会雑誌. 2013;110(10):1731-7.

2 . 学会発表

- 1) Takeda Y, Yano T, et al. The safety analysis of repeated endoscopic resection for metachronous multiple superficial head and neck squamous cell carcinoma. 21st UEG Week Berlin 2013.
- 2) Morimoto H, Yano T, et al. Clinical impact of surveillance and early intervention for head and neck squamous cell carcinoma in patients with esophageal squamous cell carcinoma. 21st UEG Week Berlin 2013.
- 3) Satake H, Yano T, et al. Clinical outcome after endoscopic resection for superficial pharyngeal squamous cell carcinoma invading the subepithelial layer. 21st UEG Week Berlin 2013.

G . 知的財産等の出願・登録状況 (予定を含む。)

1.特許取得

該当なし

2.実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし