

レザフィリンPDTに関する医師主導治験の医学アドバイザーに関する研究

研究分担者 中村 哲也 獨協医科大学病院 医療情報センター 教授

研究要旨

レザフィリンPDTに関する医師主導治験における医学アドバイザーとして、新しく開発した高画素拡大電子内視鏡XG-0001によるPDD（photodynamic diagnosis：光線力学診断）とPDTについて、食道がんへの応用の可能性についてアドバイスを行うことを目的とした。手術および他の内視鏡的治療が不能な超高齢者胃がんに対するレザフィリンPDDおよびPDTの経験と結果をもとに、アドバイスした。倫理面では、獨協医科大学病院生命倫理委員会で承認を得た。胃がんに対しては、高画素拡大電子内視鏡を用いた治療前精査およびPDD、PDTを行うことの意義は非常に大きいと考えられる。しかし食道は管腔臓器で内腔が狭く、食道壁の蠕動や呼吸性移動および心拍動の影響が大きいいため、PDDが困難になることが予想される。また食道扁平上皮がんの診断においては、病変によってはPDDや内視鏡的拡大観察よりもヨード染色の方が診断能に優る可能性が高い。以上より、食道がんに対するXG-0001によるレザフィリンPDDとPDTは、更なる検討が必要である。

A. 研究目的

レザフィリンPDTに関する医師主導治験における医学アドバイザーとして、新しく開発した高画素拡大電子内視鏡によるPDD

（photodynamic diagnosis：光線力学診断）とPDTの可能性について、胃癌に対する臨床経験に基づいて理論的なアドバイスを行うことを目的とする。

B. 研究方法

PDDとPDTが可能な原色フィルターを用いた面同時方式の高画素拡大電子内視鏡（XG-0001）を用いて行った、手術および他の内視鏡的治療が不能な超高齢者胃がんに対するレザフィリンPDDおよびPDTの経験と結果（論文発表1）-3）から、本研究において高画素拡大電子内視鏡によるPDDとPDTを行うことの意義とその際の注意点を示す。

（倫理面への配慮）

獨協医科大学生命倫理委員会において、「レザフィリンと半導体レーザーを用いた上部消化管腫瘍に対するPDDおよびPDT」として、2009年9月24日付けで承認を得た（受付番号21101）。

C. 研究結果

治療前の内視鏡的精査に高画素拡大電子内視鏡を用いることにより、他院で指摘されていた病変以外の新しい病変を発見できる可能性が示された。PDT施行前にPDDを行うことによって、レザフィリンが治療対象病変に取り込まれていることが確認できた。PDTの合間に治療対象病変を拡大観察することによって腫瘍血管内の血流停止を認め、レザフィリンPDTの利点であるvascular shut down effectが起こっていることを内視鏡的に確認することができた。

治療2日目にPDDを行えば、レザフィリンによる蛍光を認めた部位はがんが遺残している可能性が高く、蛍光が認められない部分はPDTによってがんが消失したものと推定できることが判明した。また治療後の経過観察において高画素拡大電子内視鏡による精査を行えば、PDT後の遺残・再発病変が早期に発見できる可能性が示唆された。

#### D. 考察

胃がんに対しては、高画素拡大電子内視鏡を用いた治療前精査およびPDD、PDTを行うことの意義は非常に大きいと考えられる。しかし食道は管腔臓器で内腔が狭く、食道壁の蠕動や呼吸性移動および心拍動の影響が大きいため、PDDが困難になることが予想される。また食道扁平上皮がんの診断においては、病変によってはPDDや内視鏡的拡大観察よりもヨード染色の方が診断能に優る可能性が高く、今後の検討が必要と考えられる。

#### E. 結論

高画素拡大電子内視鏡を用いたレザフィリンPDDとPDTは、胃がんに対しては様々な利点があるが、食道がんに対しては更なる検討が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Tetsuya Nakamura, Takeshi Oinuma, Hidetsugu Yamagishi, Hironori Masuyama, Akira Terano: Evaluation of a novel high-resolution magnifying videoendoscope that is capable of photodynamic diagnosis and therapy for gastric cancer. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 12: 115-122, 2015
- 2) Tetsuya Nakamura, Takeshi Oinuma: Usefulness of Photodynamic Diagnosis and Therapy using Talaporfin Sodium for an Advanced-aged Patient with

Inoperable Gastric Cancer (a secondary publication). *Laser Therapy* 23: 201-210, 2014.

- 3) 中村哲也, 生沼健司: 超高齢胃癌患者に対するPDTの試み=高画素拡大電子内視鏡を用いたレザフィリンPDT=. *光アライアンス(特集 先端医療を支えるレーザー技術①)* 25: 28-32, 2014.
- 4) 中村哲也, 生沼健司, 増山仁徳: 消化器内視鏡とレーザー診断・治療-胃がんに対するPDDとPDTを中心に-. *日レ医誌* 35: 87-93, 2014.

##### 2. 学会発表

- 1) 中村哲也, 生沼健司: 高画素拡大電子内視鏡を用いた胃癌に対するPDTとPDD. 第24回日本光線力学学会学術講演会(シンポジウムI「PDTの臨床」), 浜松, 2014.
- 2) 中村哲也, 生沼健司, 寺野彰: 胃がんに対するレザフィリンを用いた光線力学診断と治療. 第35回日本レーザー医学会総会(シンポジウムII「消化器領域のレーザー」), 東京, 2014.

#### G. 知的財産の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

### 雑誌 : (外国語)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Seiji Ishikawa, Ichiro Tateya, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Phosphatidylcholine with arachidonic acid was increased in the submucosal microinvasive region of hypopharyngeal carcinoma.	Cancer science		in press	2015
<u>Kakushima N</u> , Hori K, <u>Muto M.</u> et al.	Proton pump inhibitor after endoscopic resection for esophageal squamous cell cancer: multicenter prospective randomized controlled trial.	J Gastroenterol		Epub ahead of print	2015
Ichiro Tateya, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Endoscopic laryngo-pharyngeal surgery for superficial laryngopharyngeal cancer.	Surg Endosc		Epub ahead of print	2015
Kataoka Kozo, Aoyama Ikuo, <u>Yano Tmonori</u> , <u>Manabu Muto</u> , et al.	A randomized controlled Phase II/III study comparing endoscopic balloon dilation combined with steroid injection versus radial incision and cutting combined with steroid injection for refractory anastomotic stricture after esophagectomy: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1207.	Jpn J Clin Oncol	45(4)	385-389	2015
Katada C, <u>Muto M</u> , et al.	Factors associated with the presence of multiple Lugol-voiding lesions in patients with esophageal squamous-cell carcinoma.	Dis Esophagus	27(5)	457-462	2014
Ichiro Tateya, Seiji Ishikawa, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Magnifying Endoscopy with Narrow Band Imaging to Determine the Extent of Resection in Transoral Robotic Surgery of Oropharyngeal Cancer.	Case Rep Otolaryngo		Epub ahead of print	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ichiro Tateya, Shuko Morita, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Magnifying endoscope with NBI topredict the depth of invasion in laryngo-pharyngeal cancer.	Laryngoscope		Epub ahead of print	2014
Yoshiyuki Yukawa, Shinya Ohashi, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Impairment of aldehyde dehydrogenase 2 increases accumulation of acetaldehyde-derived DNA damage in the esophagus after ethanol ingestion.	Am J Cancer Res	4(3)	279-284	2014
Shinya Ohashi, Osamu Kikuchi, <u>Hiroi Kasai</u> , <u>Manabu Muto</u> , et al.	Preclinical validation of talaporfin sodium-mediated photodynamic therapy for esophageal squamous cell carcinoma.	PLOS ONE	9(8)	e103126	2014
Yoko Mashimo, Yasumasa Ezoe, <u>Tomonori Yano</u> , <u>Manabu Muto</u> , et al.	Salvage photodynamic therapy is an effective and safe treatment for patients with local failure after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma.	Journal of Cancer Therapy (JCT)	5(7)	647-656	2014
Takeshi Setoyama, Shinichi Miyamoto, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Multimodal endoscopic treatment for delayed severe esophageal stricturecaused by incomplete stent removal.	Dis Esophagus	27(2)	112-115	2014
<u>Yano T</u> , Hatogai K, et al.	Phtotodynamic therapy for esophageal cancer.	Ann Transl Med	2(3)	29	2014
N. Hayashi, <u>H. Kataoka</u> , et al.	A novel photodynamic therapy targeting cancer cells and tumor-associated macrophages.	Mol Cancer Ther	14(2)	452-460	2014
M. Tanaka, <u>H. Kataoka</u> , et al.	Antitumor effects in gastro intestinal stromal tumors u sing photodynamic therapy w ith a novel glucose-conjuga ted chlorin.	Mol Cancer Ther	13(4)	767-775	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nagai K, <u>Ishihara R</u> , et al.	Endoscopic optical diagnosis provides high diagnostic accuracy of esophageal squamous cell carcinoma.	BMC Gastroenterol	14	141	2014
Saeko Kushida, Naoki Takekawa, <u>Yoshinobu Yamamoto</u> , et al.	Constrictive pericarditis caused by a pericardial-occupying tumor due to esophageal cancer.	Clinical Journal of Gastroenterology	7	243-246	2014
Kishida Y, <u>Kakushima N</u> , et al.	Complications of endoscopic dilation for esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection of superficial esophageal cancer.	Surg Endos		Epub ahead of print	2014
Kobayashi S, Kanai N, <u>Isomoto H</u> , et al.	Prevention of esophageal strictures after endoscopic submucosal dissection.	World J Gastroenterol	20(41)	15098-109	2014
<u>Tetsuya Nakamura</u> , Takeshi Oinuma, et al.	Evaluation of a novel high-resolution magnifying videoendoscope that is capable of photodynamic diagnosis and therapy for gastric cancer.	Photodiagnosis and Photodynamic Therapy	12	115-122	2015
<u>Tetsuya Nakamura</u> , Takeshi Oinuma.	Usefulness of Photodynamic Diagnosis and Therapy using Talaporfin Sodium for an Advanced-aged Patient with Inoperable Gastric Cancer (a secondary publication).	Laser Therapy	23	201-210	2014

雑誌：（日本語）

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
武藤 学、 矢野 友規	一食道内視鏡治療の最前線一 食道癌化学放射線療法後の遺 残・再発に対するPDTによる根 治的救済治療開発	医学のあゆみ	250(10)	921-926	2014
片岡洋望	消化器癌に対する光線力学 療法の現状と展望	Nagoya Med J.	54	85-88	2014
片岡洋望、 矢野重信、 城 卓志	特集．最先端医療・福祉の科 学：癌細胞選択的新規光線力 学療法の開発	化学工業	65(8)	596-599	2014
西崎 朗、 山本 佳宣	食道がんに対する化学放射線 治療後の救済治療における内 視鏡診断と治療	Gastroenterolog ical Endoscopy	56(12)	3959-3967	2014
中村哲也、 生沼健司	超高齢胃癌患者に対する PDTの試み＝高画素拡大電 子内視鏡を用いたレザフィ リンPDT＝	光アライアンス （特集 先端医 療を支えるレー ザ技術①）	25	28-32	2014
中村哲也、 生沼健司、 増山仁徳	消化器内視鏡とレーザー診 断・治療－胃がんに対する PDDとPDTを中心に－	日レ医誌	35	87-93	2014

