

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

ALA 内服蛍光観察による早期発見

担当責任者 齋藤 豊 国立がん研究センター 中央病院 内視鏡科科長・センター長
阿部 清一郎 国立がん研究センター 中央病院・内視鏡科 医員
光永 真人 東京慈恵会医科大学付属病院 内科学講座 消化器・肝臓内科診療医

研究要旨

【背景】5-ALA による大腸腫瘍の蛍光イメージングを検討する。

【方法】内視鏡治療、外科切除が予定されている大腸上皮性腫瘍 23 症例 27 病変を対象とした。5-ALA(20mg/kg)を内服投与し、病変を研究用内視鏡，VLD-EX を使用して赤色蛍光の有無を検討した。

【結果】結腸/直腸；18/9，表面型/隆起型；12/15，腫瘍径中央値 30mm，腺腫/M 癌/SM 癌；8/9/10 であった。赤色蛍光陽性率は 81.5%(22/27)、組織型別では，腺腫 62.5%(5/8)，M 癌 77.8%(7/9)，SM 癌 100%(10/10)であった。

【考察】蛍光イメージングが可能であり、蛍光陽性率は深達度に関連した。

A．研究目的

5-アミノレブリン酸(5-ALA)はそれ自体に光感受性はないが、人体に取り込まれると細胞内で代謝されて蛍光物質であるプロトポルフィリン IX (PpIX) に変化する。PpIX は癌組織内に多く集積する特徴があり、特定の波長で励起すると赤色蛍光として観察され、癌の認識が可能であるとされている。この原理を利用し、脳腫瘍や泌尿器の分野ではすでに臨床応用されている。消化管でも研究が進みつつあるものの、大腸腫瘍における臨床的有用性に関する報告はまだ少ない。本研究では5-ALAによる新たな大腸腫瘍のイメージングの可能性・有用性につき検討した。また、colitic cancer における蛍光イメージングについて検討した。

B．研究方法

検討 大腸腫瘍・早期癌を有し、本研究に同意が得られ、文書にてインフォームドコンセントを取得できた23症例27病変を対象とした。

5-ALA(20mg/kg)を内服投与し、3-6時間後に病変を富士フィルム社製の研究用内視鏡(XG-0001)、SBIファーマ社製の内視鏡鉗子孔から挿入可能なファイバーおよび紫色半導体レーザー光源(VLD)を用いたVLD-EX〔波長照射(405-410nm) / 計測(636nm)兼用機器〕を使用して、臨床病理学的特徴および赤色蛍光の視認の有無を検討した。

検討 潰瘍性大腸炎を背景とした大腸腫瘍性病変(colitic cancer)の検出能向上のため、ALA内服後に通常光内視鏡に加えて、自家蛍光内視鏡(AFI)やBlue Laser Imagingを用いて大腸内視鏡を施行した。本研究は「世界医師会ヘルシンキ宣言(2013年フォルタレザ改正)」および

「臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日全部改正)」に従っておこなった。

C．研究結果

結果 臨床病理学的特徴は男/女; 12/11,年齢中央値66歳(範囲52-85),結腸/直腸;18/9,表面型/隆起型;12/15,腫瘍径中央値30mm(範囲10-75),腺腫/M癌/SM癌;8/9/10,内視鏡治療/手術;20/7であった。

全体での赤色蛍光の陽性率は81.5%(22/27)であった。組織型別の検討では、腺腫では62.5%(5/8),M癌では77.8%(7/9),SM癌では100%(10/10)と、腺腫ではやや低かったものの、深達度に比例して赤色蛍光の陽性率は上昇傾向を示した。また肉眼型に隆起成分(1s)を含むものは含まないものと比較し、蛍光陽性率は93.3%(14/15) vs. 63.6%(7/11),腺腫では100%(5/5) vs. 0%(0/3),M癌では83.3%(5/6) vs. 66%(2/3)と、腺腫やM癌であっても隆起成分を含むものの方が蛍光陽性率は高率であった。

Colitic Cancerは白色光観察では診断が困難であるが、AFIでは認識が可能であった。

D．考察

本研究によって、5-ALA内服後に大腸腫瘍性病変の赤色蛍光をリアルタイムに観察可能であった。また、その蛍光波長と相対的蛍光強度(636nmと626nmの蛍光強度の差)をVLD-EXにて客観的に確認することが可能であった。

今後 5-ALA を用いた蛍光イメージングをさらに発展させるためには、更なる症例集積のもとに赤色蛍光が得られる病変の組織型を含めた臨床病理学的特徴の解析や、VLD-EX における相対的蛍光強度の至適閾値の設定、より励起光を照射してかつ広域な観察が可能な専用内視鏡の開発が必要と考える。

さらに、この蛍光イメージングは、外科手術例の浸潤癌におけるリンパ節転移、腹膜播種の診断にも応用可能と考える。今後は転移巣における蛍光イメージングと原発巣イメージングとの相関を検討し、原発巣の蛍光イメージングから術前に転移予測が可能か評価し、術中イメージングの臨床試験を計画する予定である。

E . 結論

5-ALA 内服後により大腸腫瘍性病変の赤色蛍光をリアルタイムに観察可能であった。その蛍光陽性率は、深達度に比例して上昇傾向を示した。また、隆起成分を含むものは陽性率が高いことが示唆された。

また、AFI が通常光内視鏡で診断困難な colitic cancer の診断に有用である可能性が示唆された。

F . 健康危険情報

対象症例 23 例中 5 例に嘔吐，1 例に発疹を認めたが，いずれも軽微であった。

G . 研究発表

1. 論文発表

1) Sakamoto T, Nakajima T, Matsuda T, Saito Y. Case52 NBI Protruding serrated adenoma. New

Image-Enhanced Endoscopy NBI/BLI Atlas, (Supervisor) Tajiri S (Editors) Kato M, Tanaka S, Saito Y, Muto M. Nihon Medical Center, 2014.11.1, 182-183.

2) Sato C, Matsuda T, Saito Y. Case65 NBI Composite (s+ c) SM Carcinoma. New Image-Enhanced Endoscopy NBI/BLI Atlas, (Supervisor) Tajiri S (Editors) Kato M, Tanaka S, Saito Y, Muto M. Nihon Medical Center, 2014.11.1, 208-209.

3) Haruyama S, Saito Y, Kushima R. Case70 NBI BLI LST-NG, pseudo-depressed type. New Image-Enhanced Endoscopy NBI/BLI Atlas, (Supervisor) Tajiri S (Editors) Kato M, Tanaka S, Saito Y, Muto M. Nihon Medical Center, 2014.11.1, 218-221.

4) (Supervisor) Tajiri S (Editors) Kato M, Tanaka S, Saito Y, Muto M. New Image-Enhanced Endoscopy NBI/BLI Atlas, 2014.11.1, 1-236

5) Saito Y, Yamada M, So E, Abe S, Sakamoto T, Nakajima T, Otake Y, Ono A, Matsuda T. Colorectal endoscopic submucosal dissection: Technical advantages compared to endoscopic mucosal resection and minimally invasive surgery. Dig Endosc. 2014 Jan;26 Suppl 1:52-61.

6) Arezzo A, Passera R, Saito Y, Sakamoto T, Kobayashi N, Sakamoto N, Yoshida N, Naito Y, Fujishiro M, Niimi K, Ohya T, Ohata K, Okamura S, Iizuka S, Takeuchi Y, Uedo N, Fusaroli P, Bonino MA, Verra M, Morino M. Systematic review and

meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus transanal endoscopic microsurgery for large noninvasive rectal lesions. *Surg Endosc.* 2014 Feb;28(2):427-38.

7) Saito Y, Sakamoto T, Nakajima T, Matsuda T. Colorectal ESD: current indications and latest technical advances. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2014 Apr;24(2):245-55.

8) Yamada M, Fukagawa T, Nakajima T, Asada K, Sekine S, Yamashita S, Okochi-Takada E, Taniguchi H, Kushima R, Oda I, Saito Y, Ushijima T, Katai H. Hereditary diffuse gastric cancer in a Japanese family with a large deletion involving CDH1. *Gastric Cancer.* 2014 Oct;17(4):750-6.

9) Yoshida N, Saito Y, Hirose R, Ogiso K, Inada Y, Yagi N, Naito Y, Otake Y, Nakajima T, Matsuda T, Yanagisawa A, Itoh Y. : Endoscopic Mucosal Resection for Middle and Large Colorectal Polyps with a Double-Loop Snare. *Digestion.* 2014 Dec 17;90(4):232-239.

10) 斎藤豊、松田尚久、藤井隆広：「拡大内視鏡研究会」の10年の歩み 4.大腸、監修：工藤進英、吉田茂昭、編集：拡大内視鏡研究会、拡大内視鏡 極限に挑む、日本メディカルセンター、2014.10.25：33-36

11) 松田尚久、斎藤豊、藤井隆広：3 . 大腸 4. 早期大腸癌に対する pit pattern 診断-肉眼型別検討： c,LST-NG、監修：工藤進英、吉田茂明、編集：拡大内視鏡研究会、拡大内視鏡 極限に挑む、日本メディカルセンター、2014.10.25：151-162

12) 斎藤豊、松田尚久、藤井隆広：治療 1 処置および治療 内視鏡的粘膜

切除術 (EMR) 内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) -大腸、監修：一般財団法人日本消化器病学会、編集：「消化器病診療 (第2版)」編集委員会、消化器病診療 第2版、医学書院、2014.10.31：333-336

13) 斎藤豊、山田真善、曾絵里子、高丸博之、坂本琢、大竹陽介、中島健、松田尚久、九嶋亮治： .LST に対する ESD 治療の基本とピットフォール (1)EMR/ESD の選択基準、分割 EMR 許容の是非、生検の是非、*INTESTINE* 2014；18(1):69-78

14) 山田真善、斎藤豊、坂本琢、中島健、松田尚久：大腸内視鏡治療の最前線 3.ESD を選択すべき大腸腫瘍、*Modern Physician* 2014;34(5):580-584

15) 斎藤豊、高丸博之、山田真善、坂本琢、大竹陽介、中島健、松田尚久、九嶋亮治：state of the art 大腸癌治療ガイドライン改訂のポイント[内視鏡治療]、*大腸がん perspective*2014;1(1):19-24

16) 斎藤豊、高丸博之、松田尚久：大腸 ESD の最前線、*医学のあゆみ* 2014；250(10):969-975

17) 山田真善、斎藤豊、坂本琢、中島健、松田尚久：[大腸]大腸病変に対するスタンダードなアプローチ、*消化器内視鏡* 2014；26(9):1326-1332

18) 斎藤豊：CO2 送気の導入：消化器内視鏡 2014；26(9):1418-1419

19) 池澤伸明、斎藤豊、松田尚久： . 限局性病変・単発病変 1 .隆起性病変 A . 上皮の変化を伴うもの LST-G ,LST-NG、*消化器内視鏡* 2014;26(12):1982-1983

20) Watanabe R, Hanaoka H, Sato K, Nagaya T, Harada T, Mitsunaga M, et al. Photoimmunotherapy targeting prostate-specific membrane antigen: are antibody fragments as effective as antibodies? *J Nucl Med.* 2015;56:140-4.

2. 学会発表

1) Saito Y. 1) EAES Consensus Conference on Early Rectal Cancer. 2) ESD: Endoscopic Submucosal Dissection; Indications, Technique and Results. Panelist as one of the selected expert. Lecture and Live demo. Oral Presentation and discussion. Oral Presentation and Live demo. European Association for Endoscopic Surgery (EAES) Consensus Conference on Early Rectal Cancer, 3rd - 4th Mar, 2014, University of Torino, Torino, Italy.

2) & Saito Y. Saito Y. & Otake Y. as assistant for ESD Live demos. Working in the famous National Cancer Centre, Tokyo!

EMR vs ESD for colonic polyps, when and how? Japanese perspective.

Live demonstrations. 1) Lecture at Workshop Dinner, Special Dinner Lectures: 2) Lecture. 3) Live demos. 1) 2) Oral Presentation. 2) Live demos. ENDOSCOPY 2014, 29th -30th Mar, 2014, University of Malaya Medical Centre, Kuala Lumpur, Malaysia.

3) Saito Y. ESD for Colon. Panelist at SAGES/JSES Panel: Endoscopic Submucosal Dissection (ESD) - When Will We catch Up With Our Japanese Colleagues? Oral Presentation and discussion. SAGES 2014, 4th Apr, 2014, The Salt Palace Convention Center, Salt Lake City, UT, USA

4) Saito Y. Consensus conference Early rectal cancer. Panelist at Scientific session. Oral Presentation

and discussion, WCES-PARIS 2014, 26th June, 2014, Palais de Congrès, Paris, France.

5) Saito Y. Lower gastrointestinal bleeding. Colorectal ESD. 3) ESD Live demos. Lecture at Session 4 for Internists and General Practitioners. Lecture at Session 1 for Gastroenterologists and Gastrointestinal Surgeons. Hands on (Session I and Session II) . and Oral Presentations at the symposium on July 5, 2014. Transmission from Metropolitan Hospital at the Athens Endoscopy Live 2014 on July 4, 2014. 2nd Athens International Symposium, 5th July, 2014, & Athens Hilton Hotel, Metropolitan Hospital, Athens, Greece.

6) Saito Y. Resection approach for colonic LST. Live demonstration of ESD in a Tissue model. Hands on ESD stations. Coffee & Discussion about ESD Knives.

Lecture. Live demo. Hands on. Lecture and discussion, and Oral Presentations. and Live demos. ESD (Endoscopic Submucosal Dissection) Workshop, 16th ~17th Oct, 2014, VIMAS Education Centre at Quad, Queen Alexandra Hospital, Portsmouth, UK.

7) Saito Y. Efficiency and clinical case presentation of BLI in colon. Lecture and Discussion. Oral Presentation, FUJIFILM's UEG Week 2014 Satellite Symposium, 20th Oct, 2014, ACV Vienna, Hall I/K, Vienna, Austria.

8) Saito Y. EFFICACY AND SAFETY OF ENDOSCOPIC SUBMUCOSAL

DISSECTION FOR EARLY STAGE COLORECTAL NEOPLASIA: RESULTS FROM A NATIONWIDE REGISTRY THROUGHOUT JAPAN. Lecture at the Symposium "Endoscopic management of early colorectal neoplasia. Oral Presentation. UEGW 2014, 21st Oct, 2014, ACV Vienna, Hall G/H, Vienna, Austria.

9) Oka S. and Saito Y. Video recorded clinical cases of colorectal tumor and Quiz. Video recorded clinical cases in esophagus carcinoma and quiz. Lecture at the Scientific Program: WEO/A-PSDE/JGES ADEC, Session: Lower GI, Practice of narrow-band imaging (NBI) diagnosis.

Lecture at the Scientific Program: WEO/A-PSDE/JGES ADEC, Session 2: Upper GI. & Oral Presentations. APDW 2014, 24th Nov, 2014, Bali Nusa Dua Convention Centre, Room 7, Bali, Indonesia.

10) Saito Y. Colorectal ESD for masters: beyond the current limitations. Lateral resection margin involvement by cancer: what's your plan? Lecture at the Session III. ESD for Treatment of Early Colorectal Cancer. Lecture at the Session IV. Lessons from Experts: How to Troubleshoot? Oral Presentations. 7th Asan International Digestive Disease Symposium (AIDDS 2014). 13th Dec, 2014, Asan Hall, Asan Institute for Life Sciences 15F., ASAN Medical Center, Seoul, Korea.

11) 斎藤豊: 大腸EMR / ESD-コツとピットフォール- 大腸内視鏡治療のQ & A、特別講演2 パネル

ディスカッションパネリスト、第33回大腸内視鏡検査法研究会、2014/2/20 毎日新聞社「オーバーホール」、大阪市

12) 斎藤豊: 大腸早期癌の診断と治療-ESD適応とサーベイランス-、特別講演、第12回ESD研究会 in 愛知、2014/4/10 ホテルグランドティアラ安城 1F マグノリア+ジャスミン、愛知県安城市

13) 斎藤豊: 内視鏡ライブセッション 2 下部消化管、コメンテーター、第87回日本消化器内視鏡学会総会、2014/5/15 福岡国際会議場 5階 501、福岡市

14) 斎藤豊: 大腸画像診断・観察の実際と最近のトピック-NBI/BLI/分子イメージング-、講演、第19回北多摩開業医消化器内視鏡勉強会、2014/6/7、吉祥寺第一ホテル 7階「若草」、東京都

15) 斎藤豊: 大腸内視鏡診断と治療-軸保持短縮法・NBI診断・ESD-、特別講演、第12回阪神消化管フォーラム、2014/6/10、都ホテルニューアルカイク、尼崎市

16) 斎藤豊: 大腸内視鏡診断と治療-ESD適応拡大の是非-、特別講演、第127回備後内視鏡研究会、2014/6/18、福山ニューキャッスルホテル、福山市

17) 斎藤豊: Colorectal ESD-Pushing the therapeutic frontier、口演、8th colorectal Disease Symposium in Tokyo (CDST)、2014/7/26、時事通信ホール、東京都

18) 斎藤豊: 大腸 NBI 拡大診断 ~ 国内統一分類の試みと色素拡大診断との棲み分け ~、サテライトシンポジウム 91、講演、JDDW2014Kobe、2014/10/25、ポートピアホテル ポートピアホール(第4会場)、神戸市

19) 斎藤豊: 大腸早期がんの診断とESD/EMRの選択、特別講演、2014/11/

19、山口グランドホテル 2 F 「鳳凰の間」、
山口市

20) 齋藤豊：大腸腫瘍の内視鏡診断と
EMR/ESD-NBI 拡大分類も含めて、特
別講演、2014/11/27、第3回東海大腸腫
瘍セミナー、キャスルプラザホテル 3F
[孔雀の間]、名古屋市

21) Eriko So Tsuruki, Seiichiro Abe,
Chiko Sato, Hayato Sasaki, Hiroyuki
Takamaru, Masayoshi Yamada, Taku
Sakamoto, Yosuke Otake, Takeshi
Nakajima Takahisa Matsuda and
Yutaka Saito: Evaluation of a New
Endoscopic Fluorescence Imaging
Modality Using Oral 5-Aminolevulinic
Acid for Colorectal Tumors ポスター、
2014 米国消化器病週間(2014/5 シカゴ)

22) Eriko So Tsuruki, Yutaka Saito,
Masanori Sekiguchi, Seiichiro Abe :
Evaluation of a New Endoscopic
Fluorescence Imaging Modality
Using Oral 5-Aminolevulinic Acid for
Colorectal Tumors、口頭発表、第2回
国際 ALA ポルフィリン学会(2014/11
東京)

23) 関口雅則, 鶴木(曾)絵里子, 田中寛人,
池澤伸明, 高丸博之, 山田真善, 阿部清
一郎, 坂本 琢, 中島 健, 松田尚久, 齋
藤 豊: 5-アミノレブリン酸内服による
大腸腫瘍イメージングの可能性、口頭発
表、第11回日本消化管学会総会(2014/
2 東京)

24) Activatable Optical Imaging Probes
Targeting Prostate-Specific Membrane
Antigen; The Role of Antibody
Fragment Platform and short PEG
linker

Rira Watanabe; Kazuhide Sato;
Hirofumi Hanaoka; Toshiko Harada;
Takahito Nakajima; Makoto

Mitsunaga; Insook Kim; Chang Paik;
Anna M. Wu; Peter Choyke; Hisataka
Kobayashi. WMIC2014, Seoul, Korea.

25) Photoimmunotherapy Targeting
Prostate-Specific Membrane Antigen;
The Role of Antibody Fragment
Platforms

Rira Watanabe; Kazuhide Sato;
Hirofumi Hanaoka; Toshiko Harada;
Takahito Nakajima; Makoto
Mitsunaga; Insook Kim; Chang Paik;
Anna M. Wu; Peter Choyke; Hisataka
Kobayashi. WMIC2014, Seoul, Korea.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

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