

令和 3年 9月

坂口琢紀 学位論文審査要旨

主 査 汐 田 剛 史
副主査 植 木 賢
同 磯 本 一

主論文

Next generation laser-based photodynamic endoscopic diagnosis using
5-aminolevulinic acid for early gastric adenocarcinoma and gastric adenoma
(早期胃腫瘍・腺腫に対する5-アミノレブリン酸を用いた次世代の光線力学内視鏡診断)
(著者：坂口琢紀、木下英人、池淵雄一郎、神田努、山下太郎、菓裕貴、藤井政至、
枝野未来、長谷川隆、斧山巧、吉田亮、河口剛一郎、八島一夫、磯本一)
令和2年 Ann Gastroentetol. 33巻 257項～264項

参考論文

1. Identification of a novel deactivating small-molecule compound for fibrogenic
hepatic stellate cells
(線維形成性肝星細胞を抑制する新規低分子化合物の同定)
(著者：坂口琢紀、河野洋平、板場則子、森本稔、磯本一、汐田剛史)
令和2年 Yonago Acta Med. 63巻 79頁～87頁

学 位 論 文 要 旨

Next generation laser-based photodynamic endoscopic diagnosis using 5-aminolevulinic acid for early gastric adenocarcinoma and gastric adenoma (早期胃腫瘍・腺腫に対する5-アミノレブリン酸を用いた次世代光線力学内視鏡診断)

光線力学的診断は腫瘍細胞におけるポルフィリン代謝システムを利用したイメージング技術である。5-aminolevulinic acid (5-ALA)は天然のアミノ酸であり、ヘム合成経路によってprotoporphyrin IX (PpIX) に代謝される。PpIXは腫瘍細胞に集積する傾向を持っており、375~440 nmの青色光を照射すると635 nmの赤色蛍光を発色する特性を有している。我々は以前、5-ALA内服下でレーザー光を使用した光線力学的診断(Laser-based photodynamic endoscopic diagnosis, LPDED)の有用性を報告している。しかし、前回の内視鏡システムでは狭帯域光法が使用できず、また写真が暗くなるといった欠点があった。これらの欠点を改善するために、第二世代LPDEDシステム試作機を作製し、その有用性を検討した。

方 法

本試験では2018年4月より2019年3月までに当院で早期胃腫瘍に対して内視鏡的粘膜下層剥離術を予定している者で、文書にて同意を取得できた患者を登録した。各被験者は5-ALA (20 mg/Kg)を内服し、3時間後に第二世代LPDEDシステム試作機 (Sie-P2システム;FUJIFILM Co., Tokyo, Processor: VP-7000-P2, Light source: LL-7000-P2, EGD scope: EG-L590ZW) を用いてLPDEDを施行した。PpIXの蛍光を識別できたときに、LPDED陽性とした。LPDED施行後に内視鏡的粘膜下層剥離術を施行し、病理学的検討を行った。LPDED施行前後で症状の有無、バイタルサインをチェックし、採血を行い、安全性を確認した。主要評価項目はLPDED陽性率、副次評価項目は5-ALA内服およびLPDED中の合併症とし、CTCAE gradeを用いて評価した。

結 果

対象は14名17病変であった。1名が除外基準で13名16病変にて評価を行った。被験者の平均年齢は72歳(56-77歳)で、男性12名で、全被験者のPerformance Statusは0であった。16病変中10病変は胃癌(M病変:9例、SM病変:1例)、6病変は胃腺腫であった。16病変中10病変は隆起型であり、6病変は平坦/陥凹型であった。胃癌の組織型はtub1が6病変、

tub1+tub2が3病変、tub1+tub2+porが1病変であった。病変の平均腫瘍径は18.9mmであった。

主要評価項目であるLPDED陽性率は100%であった。LPDEDの信号強度をLPDED(++)とLPDED(+)に分類したところ、9症例はLPDED(++)であり、7症例ではLPDED(+)であった。また本試験において、術前内視鏡で指摘し得なかった2病変をLPDED施行時に新規に認めた。副次評価項目である合併症は、2症例において肝機能異常(Grade 2)、6症例において白血球増多(Grade 3)を認めたが、経過観察のみで改善した。その他に副反応や機器不良も認められなかった。

考 察

前回の研究で作製したSie-P1システムではProcessorは VP-0001であり、光源はLL-4450-P1を使用している。VP-0001およびLL-4450-P1は市販機であるLASERE04450 (VP-4450HD及びLL-4450)を調整した機材で、410nmのレーザーを励起光として使用できる。しかし内視鏡スコープであるXG-0002-P1を用いて蛍光を観察するためには励起光カットフィルターを内視鏡に内蔵する必要があった。その為、蛍光しか受光できず画像が暗くなるといった欠点があった。また狭帯域光観察であるBlue LASER ImagingやLinked Color Imagingを併用することができなかった。そこで欠点を改善するために、次世代のシステム(Sie-P2システム)試作機を作製した。Sie-P2システムでは、Sie-P1システムと比較して410nmのレーザー光を強く照射することのできる市販機であるLASERE07000を調整し試作されており、励起光カットフィルターを内蔵していない市販の内視鏡でも観察可能となった。Sie-P2システムを用いた本研究において、前述のSie-P1システムにおける欠点は改善され、全症例でLPDED陽性、さらに新規病変を2病変指摘でき、高い検出感度を認めた。また安全性においては、肝機能障害を2症例、WBCの上昇を6症例で認めたが、経過観察のみで自然軽快しており重大な副作用は生じなかった。

結 論

LPDEDで重大な副反応は生じず、Sie-P2システムは高い検出感度を認め、早期胃癌や早期胃腺腫の発見に有用である。