

## 論文内容の要旨

論文提出者氏名 原田恭一

### 論文題目

Photodynamic diagnosis of peritoneal metastasis in human pancreatic cancer using 5-aminolevulinic acid during staging laparoscopy

### 論文内容の要旨

集学的治療の発展にも関わらず、膵癌は5年生存率が5%以下という予後不良な疾患である。膵癌が予後不良となる要因の一つに早期発見が難しい点があげられ、診断された時点で進行している症例が多い。唯一の根治可能な治療は手術であるが、診断時に半数以上が手術不能であり、化学療法や放射線療法や緩和対応となる。根治手術を施行できたとしても、5年生存率は15-20%で、生存期間の中央値は16-23カ月である。

膵癌において腹膜播種の存在は重要な予後規定因子であり、非切除因子とされる。

膵癌に対する根治手術は、その局在によって膵頭十二指腸切除術や膵体尾部切除術や膵全摘術が選択されるが、これらの手術は侵襲が大きい。不必要な手術を避けて適切な治療方針を選択するために、腹膜播種の診断が重要となる。画像診断の発達も著しいが、CTやFDG-PETでも微小な腹膜播種の術前診断は困難で、それらは術中観察で発見されることとなる。CTで術前に遠隔転移を指摘されなかった症例でも、約11%に術中観察で遠隔転移が発見されたとの報告もある。

R0手術（病理学的に癌遺残を認めない）を施行されたとしても、5年生存率は49%、

10年生存率は31%と報告され、少なからず再発を来し致死的となる。R0手術を施行されたにも関わらず再発を来す背景には、術中に微小で平坦な腹膜播種を見逃してしまうことも要因の一つである可能性がある。すなわち、術中に腹膜播種をいかに診断するかが重要となる。

審査腹腔鏡は、低侵襲な手技で、術前に診断し得なかった腹膜播種や肝転移などを診断する技術として普及しつつある。しかし、一般的な審査腹腔鏡でも限界があり、少なからず腹膜播種などが見逃され、根治手術ではない切除術が施行されているのが現状との報告もある。

5-アミノレブリン酸（5-ALA）はアミノ酸の一種で、プロトポルフィリンIX（PpIX）の代謝産物として、癌細胞内で特異的に集積する特色を持つ。PpIXは蛍光物質で、405nm波長にピークを持つ青色光を照射すると635nm波長にピークを持つ赤色に光り、この特徴を利用した蛍光診断を光線力学的診断（PDD）と呼ぶ。5-ALAを用いたPDD（5-ALA-PDD）は脳神経外科や泌尿器科領域で近年有用性が報告されている。我々はこれまでに、胃癌や大腸癌の腹膜播種やリンパ節転移に対する5-ALA-PDDの有効性を報告してきた。

今回我々は、膵癌の腹膜播種に対して審査腹腔鏡下での5-ALA-PDDの有効性につき検討した。

ヒト膵癌細胞株の1つであるAsPC-1に緑色蛍光タンパク質（GFP）を発現させたAsPC-1-GFPを用いて、*in-vitro*、*in-vivo*で膵癌細胞株と膵癌腹膜播種作成ヌードマウスモデルに対して、5-ALA投与下での腫瘍細胞と腹膜播種結節へのPpIXの集積と蛍光診断の有効性を確認した。当院の動物実験規定に則り実施した。GFPの蛍光部位とPpIXの蛍光部位との一致をもって癌細胞や腹膜播種結節に対する5-ALA-PDDの診断能を検討した。5匹の腹膜播種作成ヌードマウスモデルの検討で、白色光下での観察（21.2%：39個/184個）と比して5-ALA-PDDの観察（100%：184個/184個）で腹膜播種の診断能の向上を示した。

膵癌と膵管内乳頭粘液性腺癌（IPMC）の臨床診断のもと、当院で2013年4月から2016年2月に手術施行された症例のうち、術前に腹膜播種が指摘されなかった症例で、書類で同意を得られた34名に対して検討した。当院の倫理委員会で承認を得た研究である。32人が膵癌の術前診断、2人がIPMCの術前診断であった。

全ての症例で5-ALA-PDDを施行。手術3時間前にアミノレブリン酸塩酸塩（20mg/kg ≤ 1g）を服用し、術中に青色光で励起し赤色の蛍光を選択的に捉えるバンドパスフィルターを用いて観察した。

9例は白色光下の観察でも腹膜播種を疑う結節を認めた。そのうち4例（Case1、15、29、34）は蛍光観察でも陽性であった。蛍光観察陽性の結節は病理学的にも陽性であった。残り5例（Case4、25、26、28、33）では、病理学的に悪性所見は指摘されなかった。

この研究では偽陽性、偽陰性を認めなかった。明らかな有害事象も認めなかった。

5-ALA-PDDの検討課題としては、青色光の透光性が低く厚い組織の観察が出来ないことや、PpIXの蛍光は周囲組織の自家蛍光の影響を受けてしまうことがあげられる。また、アミノレブリン酸塩酸塩は経口投与となり、消化管狭窄を有する症例への応用が難しい。現段階では確認されなかった偽陽性や偽陰性も、今後の症例集積では否定できない。全腹膜を観察しないと偽陰性を証明することができないため、偽陰性の証明は困難で、予後を観察する必要がある。

膵癌の腹膜播種に対して5-アミノレブリン酸を用いた光線力学的診断は診断能の向上に寄与すると考える。