

## 論文の内容の要旨

### 1 申請者

防衛医科大学校 原田 学

### 2 論文題目

腹腔鏡下温度制御システムを用いた悪性腫瘍に対する光温熱治療技術の開発

### 3 論文内容の要旨（博士：2,000 字程度）

#### 【背景・目的】

癌に対する加温により癌が縮小する現象は古くから知られており、温熱療法（ハイパーサーミア）として現在も臨床応用されている。温熱療法は、正常細胞よりも熱に脆弱な癌の細胞死を誘導させる治療法であり、化学療法や放射線治療に比して、正常細胞への傷害性が少なく、繰り返しの治療が可能という利点がある。

温熱療法において効果的な治療効果をもたらすためには、病変への適正な加温技術とそれをモニタリングする測温技術が必要とされる。両技術には、病変に加温装置もしくは測温装置を穿刺して行う方法と、穿刺を行わず非接触的に加温・測温を行う方法の 2 通りの方法が考えられる。病変を穿刺することで、病変の直接的な加温・測温が可能となるが、穿刺による出血や癌細胞の散布の危険を伴う。我々はこれまで、非接触的な近赤外レーザー光を用いた加温技術、および非接触的なサーモグラフィーカメラを用いた測温技術に関する研究、開発を行ってきた。これは、サーモグラフィーカメラで二次元での腫瘍表面温度情報をリアルタイムに取得し、腫瘍組織の加熱温度が一定となるようにレーザー出力を自動制御できるレーザー温熱治療システムであり、このシステムを用いて非接触的で効率的な温熱治療を可能とした（Nomura, et al. Sci Rep 2020）。

そこで本研究では、上述のように非接触的に治療が可能で、リアルタイムな測温により適切な加温が可能であること、腫瘍を選択的に治療できることの 3 つの要素に加え、低侵襲で体内深部の腫瘍病変に対する新たな温熱療法システムを確立することを目的とした。そのために、超小型サーモカメラを搭載した硬性鏡治療システムを創製し、腹部内臓臓器の悪性腫瘍に対する治療法として、腹腔鏡下に行う温度自動制御式レーザー温熱治療の有効性を評価した。

#### 【材料と方法】

研究 1) 温度制御型腹腔鏡レーザー温熱治療（TC-LTT）システムの開発を行った。市販されている腹腔鏡用外径 15 mm のトロッカーに挿入が可能となるよう

に、外径 14 mm の円筒状の筒体を形成し、その内部に、超小型赤外線サーモグラフィセンサ、硬性鏡、光ファイバー鉗子孔を搭載するサーマル内視鏡を作成した。サーマル内視鏡と、その先端のサーモグラフィセンサで得られた温度情報を処理することでレーザー出力値を算出する制御 PC、およびレーザー照射装置で TC-LTT システムを構成した。TC-LTT システムの温度制御の性能を生体外で検証した後、動物を用いた腹腔鏡による生体内で検証した。

研究 2) TC-LTT システムを用いた治療効果の検証を行った。(研究 2-1) 同所性肝癌モデルラットでの検証。ラット由来の肝癌細胞株を SD ラットの肝左葉に被膜下注射し、同所性肝腫瘍モデルラットを作成した。治療群 (n = 5) は腫瘍移植後 1 週間で TC-TLL システム下での治療 (設定 70 °C、加温時間 5 分) を行い、対照群 (n = 6) は腹腔鏡観察のみを行った。治療介入後 1 週間で治療効果を検証した。(研究 2-2) 転移性大腸癌モデルラットでの検証。ラット由来の大腸癌細胞株を F344 ラットに腹膜下注射し、転移性大腸癌モデルラットを作成した。治療群 (n = 6) は腫瘍移植後 1 週間で TC-TLL システム下での治療 (設定 55 °C、加温時間 5 分) を行い、対照群は腹腔鏡観察のみを行った。治療介入後 2 週間で治療効果を検証した。

## 【結 果】

研究 1) 生体外でファイバー先端-照射対象間の距離を複数回変化させ温度制御能 (設定温度 70 °C) を検証したところ、設定温度に維持可能であった。次に生体内で設定温度 50 °C、維持加温時間 300 秒に設定し、検証を行ったところ、設定温度に到達してからレーザー出力が停止されるまでの間 (277.6 秒) における温度分布は  $50.2 \pm 1.06$  °C (平均  $\pm$  標準偏差) であった。以上から、TC-LTT システムは腹腔内使用においても適切に作動することが確認できた。

研究 2-1) 腫瘍体積は、治療群では対照群と比較して有意に小さかった (治療群の中央値:  $1.0 \times 10^2$  mm<sup>3</sup>、対照群の中央値:  $9.4 \times 10^2$  mm<sup>3</sup>、P = 0.0043)。病理組織学的には、治療群では腫瘍部全域で壊死変性が見られ、腫瘍境界と接する正常な肝組織も中央値 1.4 mm (0.6 - 2.6 mm) で熱変性していた。研究 2-2) 腫瘍体積増大率 (%) は、治療群において有意に小さく (p < 0.001)、治療群の中央値は 43.0 % (対照群の中央値: 141.9 %) であった。以上から、治療群では腫瘍全域の壊死が起こり、腫瘍の増殖は抑制されたことが示唆された。

## 【考 察】

癌に対する低侵襲な腹腔鏡によるハイパーサーミアを行うための新規治療システムの開発に成功し、肝細胞癌モデルと転移性大腸癌のモデル動物で、治療効果を明らかにした。このシステムでは腹腔内のその他の癌腫への治療効果も十分期待

できる。本システムは硬性鏡による 1 方向からの光温熱治療であったが、将来的に軟性鏡や先端可変式硬性鏡に搭載することができれば、さらに効率的な光温熱治療が可能となろう。

#### 【結 論】

温度自動制御可能な腹腔鏡下レーザー温熱治療システムを開発した。また、これにより、同所性肝癌、転移性大腸癌の温熱治療に成功した。

#### 4 キーワード

「悪性腫瘍」、「腹腔鏡下」、「レーザー温熱治療」、「自動温度制御」