

膵癌に対する新規局所治療の開発 -超音波内視鏡下温熱治療の基礎実験-

大阪医科薬科大学 第二内科

奥田 篤

1. 諸言

膵臓は進行癌で発見されることが多く、その予後は不良である。その5年生存率は Stage IVの場合、5%以下とされている。近年の化学療法の進歩はめざましいものの、膵癌予後改善の観点からは、まだまだ満足いく結果ではなく、さらなる治療の開発が急務である。

局所治療として、ラジオ波腫瘍焼却術が行われているが、その偶発症の頻度は決して低くなく、時として重篤である。一方で温熱療法は、腫瘍に熱変性を生じさせることで、腫瘍内にマクロファージなどの免疫細胞を誘導し、縮小効果を計る治療法である。多種の癌腫で行われており、その安全性は証明されており、その有用性も報告されている^{1),2)}。

しかし、膵癌は深部臓器であり、患者の体格によりその効果は不十分となる。以上のような背景から、超音波内視鏡下温熱療法の発案に至った。

本手技の安全性と腫瘍縮小効果が確認されれば、膵癌に対する局所治療として新たな選択肢ができるものと考えられる。加えて膵癌による胆管浸潤で閉塞性黄疸をきたす症例には、腫瘍縮小効果により閉塞性黄疸の解除が期待される。あるいは神経叢浸潤による癌性疼痛をきたす症例では、腫瘍縮小により癌性疼痛が消失あるいは減弱することが期待される。さらには、遠隔転移を伴う進行膵癌では、全身化学療法と併用することで、生存期間の延長が得られるものと期待される³⁾。

2. 方法

ヒト膵臓癌 MIA-PaCa-2 細胞の同移植モデルマウスにおける温熱療法による抗腫瘍効果の検討をまず行なった。膵癌株を移植後、36匹を飼育した(図1)。

14日後に、腫瘍体積(短径(mm)²×長径(mm)/2)を測定し記録した。その後、腫瘍に対し穿刺を行い、1) 対照群、2) 65°C加温群、3) 85°C加温群の3群に分けて温熱療法を行なった。44日後、安楽死させ解剖を行うまで連日、腫瘍体積の計測をおこなった。最終、対照群、65°C加温群が6匹、85°C加温群が5匹となった(図2)。

3.結果

病理結果では、対照群では全例に組織断面の大部分を占める腫瘍細胞巣がみられ、腫瘍組織中の変性・壊死は2/6例にみられた。低温加熱群では腫瘍細胞巣は5/6例にみられたが、腫瘍組織中の変性・壊死はみられなかった。また、皮膚組織の変性・壊死および皮下組織の線維芽細胞増生はそれぞれ4/6および3/6例にみられた。高温加熱群では腫瘍細胞は2/6例にみられたが、腫瘍組織中の変性・壊死はみられなかった。また、皮膚組織の変性・壊死および線維芽細胞増生はいずれも軽度なものが全例にみられた。以上から、85°C加温群が最も抗腫瘍効果があり、腫瘍内部に変性・壊死がなく周囲組織への影響も少ないことから85°Cを至適加温温度と判断した(図3)。

また、温熱加療群(高温加熱群、低温加熱群)と対照群で腫瘍体積を測定したところ、温熱加療群で腫瘍体積の減少を認めた(表1)。



図1：ヒト腓癌株移植後



図2：EUS下温熱療法後44日

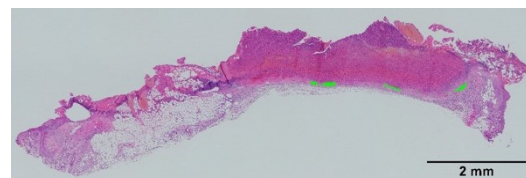
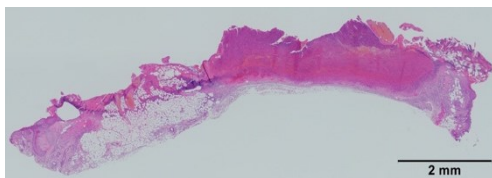


図3：85°C加温群での腫瘍体積縮小の様子。ほぼ腫瘍が消失している。

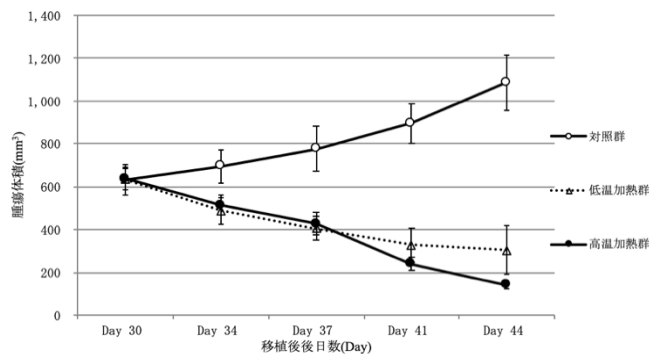


表1：腫瘍体積の推移

4.考察

膵癌に対する温熱療法の至適加温温度は 85°Cとの結論に至ったが、温熱療法施行後の腫瘍体積の推移を見てみると、加温後も腫瘍体積が減少しているのがわかる。温熱療法では、熱変性を加え、マクロファージなどの免疫細胞を誘導し、抗腫瘍効果を持続することが知られており、本結果もこの現象を反映しているものと考えられる。

つまり超音波内視鏡下で膵癌への温熱療法を行うことで腫瘍縮小効果が期待でき、胆管浸潤による閉塞性黄疸や、神経浸潤による癌性疼痛など、膵癌による症状を予防することができる可能性が示唆された。

5.結語

われわれは、膵癌細胞株を移植したヌードマウスに温熱療法を行うことで、腫瘍の消失を肉眼的にも、組織学的にも確認でき、温熱療法の抗腫瘍効果を明らかにした。

今後はさらに多数の実験を行うことで、ヒトへの臨床試験を行うべく準備を進めていきたいと考えている。

6.文献

- 1) van der Horst A, Eva Versteijne, Marc G H Besselink, Joost G Daams, Esther B Bulle, Maarten F Bijlsma et al. The clinical benefit of hyperthermia in pancreatic cancer: a systematic review. *Int J Hyperthermia*. 2018 Nov;34(7):969-979.
- 2) Mehmet Salih Iyikesici. Long-Term Survival Outcomes of Metabolically Supported Chemotherapy with Gemcitabine-Based or FOLFIRINOX Regimen Combined with Ketogenic Diet, Hyperthermia, and Hyperbaric Oxygen Therapy in Metastatic Pancreatic Cancer. *Complementary Medicine Reserch*. 2020;27(1):31-39.
- 3) Hanqbin Jin, Yanyan Zhao, Jianfeng Yang, Xiaofeng Zhang, Shenglin Ma. Hyperthermia enhances the sensitivity of pancreatic cancer SW1990 cells to gemcitabine through ROS/JNK signaling. *Oncol Lett*. 2018 Nov;16(5):6742-6748.

7.成果発表

今後、国内消化器領域主要学会で発表予定。

また現在論文化に向けて推考中。