

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 24 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591521

研究課題名（和文）肝門部胆管癌に対する吸収性スペーサーを用いた手術と粒子線による2段階治療

研究課題名（英文） Particle Beam Radiotherapy with a Surgical Spacer Placement for Hilar cholangiocarcinoma

研究代表者 福本 巧（FUKUMOTO TAKUMI）

神戸大学・医学研究科・准教授

研究者番号：70379402

研究成果の概要（和文）：非吸収材料であるゴアテックを用いて肝門部胆管癌の患者8例に手術と粒子線による2段階治療を行い、肝門部にスペーサーを留置し、粒子線を照射する際の基礎的なデータを収集するとともにその課題を明らかにした。臨床研究と並行してポリ乳酸(PGA)による吸収性スペーサーの開発を進めた。PGAスペーサーは粒子線の遮断効果等の物理特性の測定を行うと共に動物に埋植し吸収実験を施行した。カニクイザルを用いた吸収実験では、体内に埋植したPGAスペーサーの主要臓器との癒着は軽度で2ヶ月で80%の厚みとなり、3ヵ月後にはほぼ吸収されることが明らかとなった。以上の結果をからPGAスペーサーの医療機器認可に向けた薬事戦略としてPMDA開発前相談を実施した。これらの結果を基に平成24年度の経済産業省の課題解決型医療機器開発事業に申請し、採択された。

研究成果の概要（英文）：We have performed particle beam radiotherapy with a surgical spacer placement for hilar cholangiocarcinoma using gortex sheet as spacer. In addition, we have developed new bioabsorbable spacer for this purpose.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：胆道外科学

1. 研究開始当初の背景

肝門部胆管癌に対しては肝切除のみが根治性をもつ治療である。しかし切除可能例は全体の10-35%にとどまりゲムシタビン

を中心とした化学療法が施行されているがその効果は限定的である。放射線治療も切除不能例に施行されているが姑息的治療を目的としている。粒子線は、従来のX線などに

比較し、癌の部分でのみエネルギーが吸収されるように線量をコントロールすることが可能で癌治療に最適な放射線とされている。しかし腹部悪性腫瘍の治療では近接した消化管の障害が大きな問題となり適応は限定的であった。

2. 研究の目的

我々はこのような優れた物理特性と抗腫瘍効果を持つ粒子線を腹部腫瘍の治療に応用するためスペーサー手術と粒子線による2段階治療を考案した。2段階治療では、第1治療として手術的にスペーサーを腫瘍と腸管の間に挿入し、第2治療として粒子線照射を行なう。2006年9月からゴアテックスシートをスペーサーとして臨床試験を開始したが肝門部のような複雑な形状の部位にはゴアテックスシートの留置は困難なことが判明した。また非吸収性物質を腹腔内に留置することの影響や粒子線遮蔽力の不足等の問題が明らかとなった。そのため我々は医療機器メーカーと共同で吸収性の新規スペーサーを開発した。この新規スペーサーはポリ乳酸の吸収糸を不織布状に加工したもので適度な弾性を持ち、十分に含水するため粒子線を高率に遮蔽可能で、2段階治療に用いるスペーサーに必要な全ての条件を備えている。今回の研究では切除不能肝門部胆管癌に対して肝門部に非吸収材料のスペーサーを留置し、粒子線を照射する際の基礎的なデータを収集するとともに吸収性スペーサーの大動物での基礎的検討を実施した。

3. 研究の方法

本研究では臨床研究として非吸収材料であるゴアテックを用いて肝門部胆管癌の患者に治療を行い、肝門部にスペーサーを留置し、粒子線を照射する際の基礎的なデータを

収集するとともにその課題を明らかにする。さらに基礎研究として吸収性の新規スペーサーを作成し、その物理学的特性や生物学的特性を評価する。次にカニクイザルの肝門部にこの新規スペーサーを留置し、2段階治療の技術的な課題やスペーサーの効果を検証する。

4. 研究成果

臨床研究としては非吸収材料であるゴアテックを用いて肝門部胆管癌の患者8名に2段階治療を行い、肝門部にスペーサーを留置し、粒子線を照射する際の基礎的なデータを収集するとともにその課題を明らかにする事が出来た。さらに基礎研究として吸収性スペーサーの開発を進めた。ポリ乳酸(PGA)スペーサーに関しては、織り方等を変化させ、弾性を持たせて改良もした新規PGAスペーサーの吸収率、遮断効果の性能検証を行うと共に、さらにポリ乳酸縫合糸(PLA)とポリカプロラクトン縫合糸(PCL)を融合させて作製した新たなPLA/PCLスペーサーについても性能調査を行い、体内吸収性スペーサーに関して最適仕様を決定した。陽子線照射によるPGAおよびPLA/PCLスペーサーの一次構造の安定性を¹H-NMR測定及びFT-IR則知恵により検討し、分子量の変化をGPC測定によって検討した。その結果、陽子線照射によるスペーサーの構造に変化が認められず、スペーサーの化学的安全性が確認された。新規PGAスペーサーを用いて炭素線及び陽子線の遮断効果を測定した。その結果、浸潤状態のスペーサーを留置することで、そのスペーサーの厚みの距離だけビーム方向の飛程が短縮することが確認され、スペーサーの物理的精度を検証した。

カニクイザルを用いた動物実験では、体内に埋植下PGAスペーサーの主要臓器(腸管等)

の癒着および吸収時間を調査した。PGA スペーサーの主要臓器との癒着は軽度で2ヶ月で80%の厚みとなり、3ヵ月後にはほぼ吸収され、PGA スペーサーの安全性が確認された。以上の結果を比較検討し、PGA スペーサーの最適使用を決定した。このPGA スペーサーの薬事戦略としてPMDA 開発前相談を実施した。これらの結果を基に平成 24 年度の経済産業省の課題解決型医療機器開発事業に採択された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計0件)

[学会発表] (計3件)

1. 福本巧 他 外科と放射線治療の融合：スペーサー手術と粒子線による腹部・骨盤部悪性腫瘍の治療限界の拡大 第113回日本外科学会定期学術集会 2013. 4. 11-2013. 4. 13 福岡

2. 佐々木良平 福本巧 他 大型動物を用いた体内吸収性スペーサーの長期安全性の検討 日本放射線腫瘍学会第25回学術大会 2012. 11. 23-2013. 11. 25 東京

3. 佐々木良平 福本巧 他 Surgically Implanted Flexible Spacer in Particle Therapy: Making Temporal Space between Tumor and Adjacent Organs! The 6th S. Takahashi Memorial Symposium & The 6th Japan-US Cancer Therapy International Joint Symposium 2012. 7. 19-2012. 7. 20 広島

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称：電離放射線治療用スペーサー
発明者：福本巧他
権利者：神戸大学他
種類：特許
番号：9-11321722 GP10-1025PCT

出願年月日：2009年11月5日
国内外の別：国内外

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福本 巧 (FUKUMOTO TAKUMI)
神戸大学・医学研究科・准教授
研究者番号：70379402

(2) 研究分担者

木戸 正浩 (KIDO MASAHIRO)
神戸大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：00403246
楠 信也 (KUSUNOKI NOBUYA)
神戸大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号：10379406
具 英成 (KU EISEI)
神戸大学・医学研究科・教授
研究者番号：40195615
味木 徹夫 (AJIKI TETSUO)
神戸大学・医学研究科・教授
研究者番号：80379403

(3) 連携研究者

()

研究者番号：