

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 24 年 6 月 5 日現在

機関番号：20101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22790656

研究課題名（和文）

膵癌に対する超音波内視鏡下薬物局注法及び動注化学療法による新規集学的治療の開発

研究課題名（英文）

The development of newly multidisciplinary treatment of pancreatic cancer.

- Endoscopic ultrasound fine needle injection therapy using phenol mixed with glycerol. -

研究代表者

石渡 裕俊 (ISHIWATARI HIROTOSHI)

札幌医科大学・医学部・助教

研究者番号：90468083

研究成果の概要（和文）：実現可能性を動物実験において検討した。はじめに、薬液の粘性、注入量などから実際に投与しうる注入量、割合を検討し、薬液の混合割合の至適範囲を決定した。その後、膵癌患者を対象とした臨床試験で、超音波内視鏡下に薬液を標的病変に対し注入し、安全性と薬液拡散程度を検討した。具体的には、有害事象発生頻度や CT 検査における薬液の拡散面積を算出した。これらの結果をもとに、ランダム化比較試験にむけての至適濃度を決定した。

研究成果の概要（英文）：

First, we evaluated the feasibility of injection of phenol mixed with glycerol in animal experiment. We examined the total amount of this solution and the proportion of glycerol from the viscosity.

Then, we evaluated the safety and distribution of this solution in pancreatic cancer patients. In concrete terms, we examined the ratio of the adverse effects and distribution of this solution in computed tomography. So, we decided the suitable concentration in randomized trial in human.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2010 年度 | 1,900,000 | 570,000 | 2,470,000 |
| 2011 年度 | 1,200,000 | 360,000 | 1,560,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,100,000 | 930,000 | 4,030,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：①癌 ②膵臓癌 ③超音波内視鏡 ④局注療法 ⑤動注化学療法

1. 研究開始当初の背景

膵癌はわが国で癌が死亡原因の1位を占めるようになって以来癌死亡の5位(6.4%)であ

る。膵癌で根治が期待できる治療法は手術のみであるが、切除例でも5年生存率はおおよそ10%である。局所進行もしくは遠隔転移の

ため 80%以上が初診時すでに切除不能であり、その場合の5年生存率はほぼ0%である。切除適応のない膵癌に対しては全身化学療法(ゲムシタビンやテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル(以下 S-1))や放射線化学療法が行われることが多いが、これらの治療成績は生存期間中央値 5-10 ヶ月程度であり、十分な治療成績とはいえない。

我々の教室では膵癌に対し、膵周囲血行改変術を行った後に5FUとゲムシタビンを用いた動注化学療法を施行し、良好な治療成績(奏効率 33.3%、生存期間中央値 22.7 ヶ月、1年生存率 83%、2年生存率 25%)を報告してきた(K Miyanishi et al, Jap J Clin Oncol 2008)。これらのことは、膵癌は局所制御によりある程度生命予後延長を期待することができることを示唆している。

しかし、膵癌の進展様式は、周囲臓器への直接浸潤、リンパ節転移であることが多く、動注治療を行った際これらの領域が、抗癌剤の直接流入域外になることがあり、同部での効果が乏しいことが予想される。確かに、我々の検討でも 6-7 割の症例は PD の要因がリンパ節転移などの遠隔転移であることや、後方浸潤部や神経叢浸潤部には効果が乏しい事がわかってきた。これらをふまえると動注化学療法の場合、灌流域外に存在するリンパ節転移や、神経叢浸潤部制御が治療の上で重要な役割を持つことになる。

エタノール局注療法は、毒性が少なく迅速な蛋白凝固作用により腫瘍壊死を引き起こし、特に肝細胞癌に対して経皮的に行われその高い有効性と安全性が報告されている。膵癌の腹腔内リンパ節転移や神経叢浸潤部の治療を考慮した場合、体表から離れている部位に生じることが多く、経皮的治療は困難なことが多い。そこで、超音波内視鏡を用いる

と消化管周囲に存在するリンパ節転移や腹腔神経叢から膵頭神経叢が存在する部位を描出することが可能となり局注療法の可能性が生まれる。現在、超音波内視鏡下エタノール局注療法は癌性疼痛に対する腹腔神経叢ブロック術が広く行われ、その高い有効性と安全性が報告されている(Faigel DO, Am J Gastroenterol 1996)。しかし、転移リンパ節や癌浸潤神経叢に直接エタノールを注入する試みは行われていない。癌への局所治療を考慮した場合、標的臓器への確実な集積性が必要で、エタノールだけでは標的部位以外に薬剤が拡散してしまう問題点がある。そこで浸潤する部位を比較的限定するためにエタノールにグリセリンを混合する方法を考案した。実際、神経ブロックでフェノールにグリセリンを混合したものが使用され、その局所への集積性と、緩徐に薬液が浸潤し効果が持続することが報告されている。また本邦では欧米に比して、アルコール不耐の患者が多く、こういった場合にはエタノールの代わりにフェノールが用いられる。そこで、切除不能膵癌の治療として、原発巣の制御を動注化学療法で、動注灌流域外(癌浸潤膵頭神経叢・腹腔神経叢、転移リンパ節)は超音波内視鏡下エタノール(フェノール)グリセリン局注療法を行うことで、局所制御能がさらに改善し、長期生存を得ることができる可能性がある。また神経叢への局注は疼痛緩和にもなるため、同時に緩和医療としての治療も行うことができ新たな集学的治療の可能性が生まれる。

2. 研究の目的

超音波内視鏡下に転移リンパ節あるいは癌浸潤神経叢へのエタノール(フェノール)グリセリン局注療法の効果と安全性を検討し、切除不能膵癌に対する膵周囲血行改変術+動注化学療法と併用することで生存期間延長に寄与するかを検討する。

3. 研究の方法

(1) ブタでの超音波内視鏡下フェノールグリセリン局注療法の安全性と効果の検討

動物実験室で全身麻酔下に経口的にブタに穿刺用超音波内視鏡を挿入し、膵頭神経叢・腹腔神経叢に対し超音波内視鏡下にリアルタイムにフェノールグリセリン(グリセリン濃度を 10%、20%、30%、40%、50%で用意)局注を行う。術後 1 週間後に麻酔下に開腹し、局注部位を取り出し組織学的検索を行う。また術中、術後の合併症(身体所見、術翌日・7 日後の血液検査異常)の検討を行う。ブタ 5 頭に行い、安全性と効果を検討し、至適グリセリン濃度を定める。

(2) 癌浸潤神経叢および転移リンパ節への超音波内視鏡下フェノールグリセリン局注療法の安全性の検討

膵胆道癌の転移リンパ節、癌浸潤神経叢に対する超音波内視鏡下フェノールグリセリン局注療法の安全性を検討するために、膵癌で癌浸潤膵頭神経叢・腹腔神経叢、腹腔内リ

ンパ節転移を有する症例や胆道癌で腹腔内転移リンパ節を有する症例を対象に、超音波内視鏡下フェノールグリセリン局注療法を行い安全性を検討する。評価項目として、治療から 14 日以内に発生した有害事象(1.7 日間を超えて持続する発熱(38.5 度以上)、2. 輸血を必要とする出血、3.7 日間を超える絶食が必要、4. 治療の偶発症のため開腹手術が必要)を検討し、安全性を検証する。

(3) 超音波内視鏡下フェノール局注療法の標的臓器へのフェノールグリセリン集積の検討

(2)の研究と併せて、超音波内視鏡下フェノールグリセリン局注療法の標的臓器へのフェノール集積の検討も行う。フェノールグリセリンに 5%の非イオン性造影剤を含有させておき注入し、注入直後の CT にて標的臓器への集積性を検討する。

(4) 転移リンパ節や癌浸潤神経叢への超音波内視鏡下フェノールグリセリン局注療法の局所効果の検討

膵胆道癌の転移リンパ節転移、癌浸潤神経叢に対する超音波内視鏡下フェノールグリセリン局注療法の局所効果を検討するため

に、癌浸潤膵頭神経叢、腹腔内リンパ節転移を有する膵癌や腹腔内転移リンパ節を有する胆道癌で CT あるいは PET で評価可能病変が存在する症例を対象とし、手術症例では手術標本で局注を行ったリンパ節、神経叢の治療効果を、手術不能例では術後 1 週間後の CT/PET で治療効果を判定する。

(5) 転移リンパ節や癌浸潤神経叢への超音波内視鏡下フェノールグリセリン局注療法/非併用による動注化学療法の生存期間の検討

切除不能膵胆道癌に対し動注化学療法(膵癌では膵周囲血行改変術も行う)を行う症例に対し、転移リンパ節、癌浸潤神経叢へのフェノールグリセリン局注療法を施行した群と非施行群に振り分けて比較試験を行う。

適応規準は手術適応のない転移リンパ節や癌浸潤神経叢浸潤を伴う膵胆道癌症例で、当教室で施行している動注化学療法(or/and膵周囲血行改変術)を行う症例とし、Primary endpoint を生存期間、Secondary endpoint を無増悪生存期間、奏効割合、有害事象発生割合、癌性疼痛緩和効果とし検討を行う。必要症例数や study design は局所効果奏効割合や、資金などから検討することとする。

4. 研究成果

(1) ブタにおける超音波内視鏡下フェノールグリセリン局注による薬液の集積性と安全性の検証

フェノール濃度 7%でグリセリン濃度を 10%, 30%, 60%の溶液を作成し、ブタに超音波内視鏡下にこれらの薬液を注入した。薬液の拡散程度を CT および、術後の解剖にて確認。その結果グリセリン濃度が 60%において、拡散程度が一番少なく、また明らかな偶発症も認めなかった。フェノールグリセリンを局注した周囲に炎症所見は認めなかった。

(2) 切除不能膵癌患者で癌性疼痛を有する患者に対し、超音波内視鏡下腹腔神経叢ブロック術を行った。

グリセリン濃度 0%, 30%, 60%で各々 3 人ずつ、行った。薬液の拡散程度は CT で評価した。60%濃度フェノールグリセリンが神経叢が存在する領域に、一番集積した。いずれの濃度でも鎮痛効果は強く認めた。

(3) 現在切除不能膵癌に対する動注化学療法 +/-超音波内視鏡下フェノールグリセリン局注療法とランダム化比較試験が進行中である。

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 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石渡 裕俊 (ISHIWATARI HIROTOSHI)

札幌医科大学・医学部・助教

研究者番号：90468083