

令和 2 年 4 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10701

研究課題名(和文) 経口放射性薬剤による乳糜胸の重症度・胸管損傷部位の非侵襲的診断法の確立

研究課題名(英文) Establishment of the low invasive test to determine the severity of chylothorax and to localize the leakage site of chyle by three-dimensional thoracic duct scintigraphy

研究代表者

高浪 健太郎 (Kentaro, Takanami)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：90447160

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、放射性薬剤BMIPP経口投与による3次元胸管シンチグラフィーの検査法の改善、健常者を対象とした基礎的検討を行った。全例で胸管が明瞭に描出され、有害事象は認めなかった。胸管描出は遅くとも薬剤投与後100分以内に撮影を開始する必要性が明らかとなった。BMIPP静脈投与での実効線量2.8mSv/111MBqと比較して、胸管シンチに伴う実効線量は4.7mSvとやや高く計測された。甲状腺や腸管の被曝線量が比較的高かったことから検査前のヨードブロックや検査後下剤を使用することで、被曝低減が可能と考えられた。3次元胸管シンチグラフィーの安全性と被曝線量を確認し、被曝低減の可能性が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

食道癌や肺癌、胸部大動脈瘤等に対する手術の際のリンパ管(胸管)損傷に伴う乳糜胸は稀だが重篤な合併症であり、保存的に改善しない場合は手術により損傷した胸管の修復、結紮が必要な場合がある。本研究結果から、放射線薬剤BMIPP経口投与による3次元胸管シンチグラフィーを用いることで、安全、低侵襲に胸管の走行を描出することが可能であることが明らかとなった。この検査を応用することで、乳糜胸症例における胸管損傷部位を術前に同定し、手術時間の短縮、予後の改善に資すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we improved the examination method of three-dimensional (3D) thoracic duct scintigraphy by the oral administration of the radioisotope-labelled BMIPP and conducted a basic study on healthy subjects. In all cases, the thoracic duct was clearly visible and no adverse events were observed. The results of this study demonstrated the necessity to start scanning at less than 100 minutes after the administration. Compared to the effective dose of 2.8mSv / 111MBq for the intravenous administration of BMIPP, the effective dose associated with thoracic duct scintigraphy was slightly higher at 4.7mSv. Since the exposure dose to the thyroid gland and intestinal tract was relatively high, it was considered that exposure could be reduced by using an iodine block before the test or a laxative after the test. The safety and exposure dose of 3D thoracic duct scintigraphy were confirmed, and the possibility of exposure reduction was clarified.

研究分野：放射線診断学

キーワード：乳糜胸 核医学 長鎖脂肪酸 放射線被曝

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 乳糜胸とその原因となる胸管損傷部位の同定の臨床的意義

食道癌や肺癌、胸部大動脈瘤等に対する手術の際のリンパ管損傷に伴う乳糜胸は稀だが重篤な合併症であり、保存的に改善しない場合は手術により損傷したリンパ管の修復、結紮が必要な場合がある。術前に損傷部位がわかれば、同部のみの結紮術ですみ、術後の栄養障害を回避可能と考えられる。

(2) 胸管シンチによる胸管損傷部位の同定

放射性ヨード I-123 で標識した長鎖脂肪酸 15-(4-iodophenyl)-3(R,S)-methylpentadecanoic acid (I-123 BMIPP)は液体の放射性薬剤であり、経口投与にて腸管で吸収され、胸管を上行し体循環に流入する。我々は、食道癌術前症例を対象として、I-123 BMIPP を経口投与し、最新の核医学診断装置である Single Photon Emission Tomography (SPECT)/CT 装置で撮像することで、胸管の3次元的な描出((3次元胸管シンチグラフィー：以下、胸管シンチ)が可能であることを報告した。

(3) 胸管シンチの課題と改善策

放射性薬剤の投与方法、投与後の至適撮像タイミング、被検者の被曝線量、検者の被曝線量等、確立されていない点が多数存在する。特に投与方法に関しては、液体の放射性薬剤を経口投与すると、しばしば口腔内、食道壁に薬剤の残存が見られた。そのため、投与後に飲料水で口腔内や食道内に付着した薬剤を洗い流す必要があり、薬剤が腸管内で希釈され、吸収が遅延する可能性が考えられた。また、投与後しばらくは胃内に高度の集積が生じるため、胸管の描出に影響がでる可能性が考えられた。これらの点を改善するため、経口用カプセルに放射性薬剤を封入方法を考案した。

2. 研究の目的

3次元胸管シンチグラフィーの検査方法の確立、安全性を証明し、乳糜胸の治療方針の決定、予後の改善に貢献することである。

3. 研究の方法

(1) 投与方法に関する基礎的検討

市販の経口用カプセルに放射性薬剤を封入した際の安定性について検討した。カプセルには、ゼラチンカプセル、胃酸耐性カプセル(DRcaps®：カプスゲル社)を用いた。人工胃液を作成し、溶出試験を施行した。

(2) 健常ボランティアを対象とした基礎的検討

健常ボランティアを対象に、少量の放射性薬剤を封入したカプセルを経口投与し、胸管描出までの時間、被曝線量を計測し、有害事象の有無を評価した。

(3) 3次元胸管シンチの漏出部位同定の精度、予後予測能の評価：

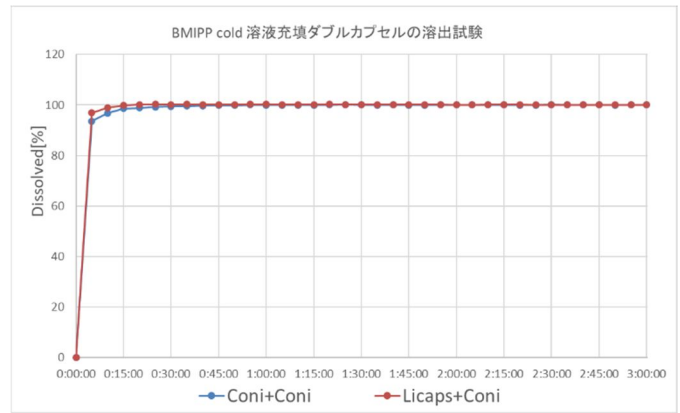
術後の乳糜胸を発症した臨床症例を対象に、3次元胸管シンチグラフィーの胸管損傷部位の同定能を検討する。

4. 研究成果

1. 投与方法に関する基礎的検討：

二重カプセルを用いた溶出試験機内を用いた溶出試験結果

カプセル内容液は青色色素 10%wt 分の青色色素を混入した BMIPP 溶液 500ul。右図は 2 種類のカプセルの組み合わせ（青線：内側 HGC coni-snap 0 号、外側 HGC coni-snap 00 号、赤線：内側 HGC Licaps 0 号、外側 HGC coni-snap 00 号）で二重カプセルを作成し、内溶液を封入してすぐシンカーに入れて試験機に投入した。溶出液薬局方 1 液 (pH1.2) 中で 50rpm で攪拌し、サンプリング間隔 5min で計測した溶出率である。封入後 5 分で速やかに溶出している。



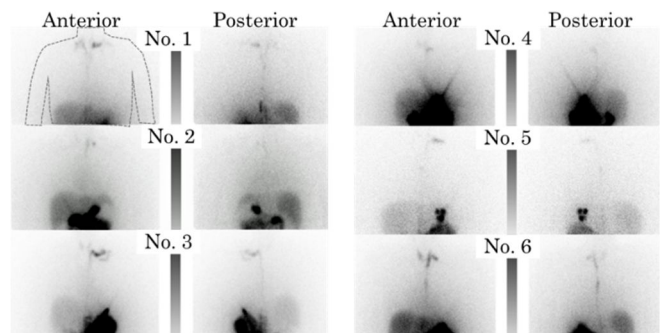
当初、カプセルが胃を通過し、腸内で溶出することを目標とした。しかし、胃酸に耐性のカプセルは液体を封入することができず、液体を封入可能なカプセルは胃酸中で短時間で溶出した。そのため、胃内での溶出に変更することとし、ゼラチンカプセルを二重にして用いることとした。

2. 健常ボランティアを対象とした基礎的検討：

- ・対象は 6 名 (男性 3 名、女性 3 名、年齢 21 - 39 歳 (中央値 24 歳)、体重 43 - 65kg (中央値 53kg)、身長 149-182cm (中央値 167kg))
- ・検査に伴う有害事象は認められなかった。
- ・胸管の描出開始までの時間：80-140 分、最も明瞭に描出された時間：100-220 分

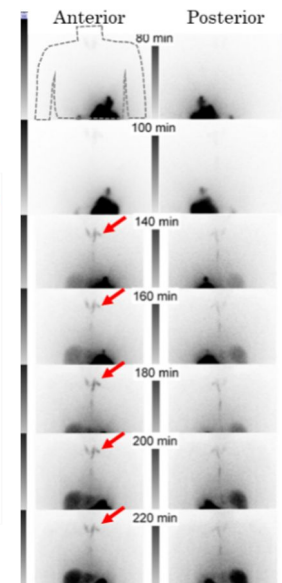
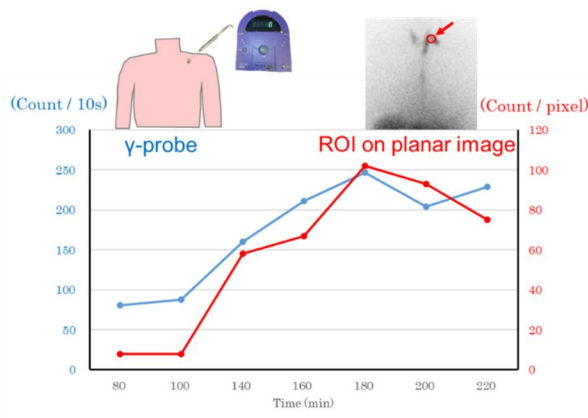
No.	T _{start} (min)	T _{max} (min)
1	100	200
2	140	180
3	80	100
4	160	220
5	100	160
6	140	180

- ・6 例の胸管シンチグラフィーの胸部平面像 (前面像と後面像)
- 全例で胸管の描出と考えられる線状の集積が同定できる。



左鎖骨上窩で計測した Time activity curve

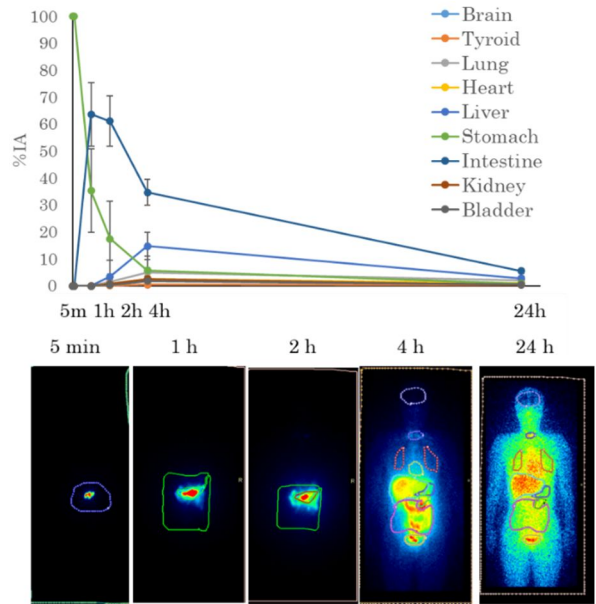
被検者 no 6 における、左鎖骨上窩のガンマプローブのカウンント(青)と、static image での同部の平均カウンント(赤)の推移を示す。両者が非常に近似したパターンを示していることがわかる。



各臓器の投与量に対する減衰補正した%activityの平均値とSDの推移

初期には大部分が消化管の activity であり、4 時間後には肝臓や血液プールが描出されている。

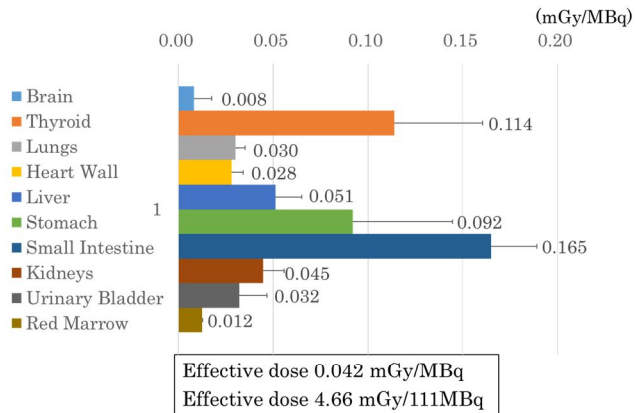
24 時間後では、大部分が排泄されている。



各臓器の平均線量

経口投与のため、胃と腸管に高い線量が見られる。また、甲状腺にも比較的高い線量が見られる。

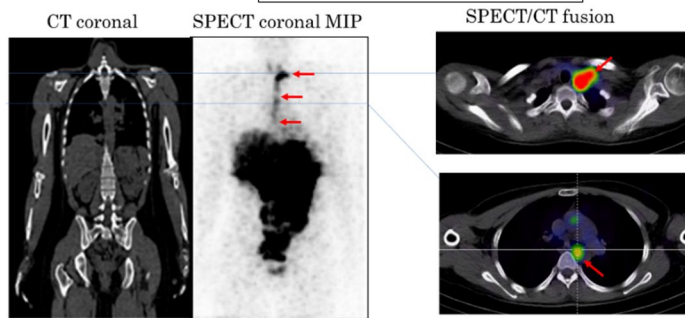
実効線量は 111MBq あたり、4.66mGy と計測された。



SPECT/CT 画像 (症例 4) RI 投与 250 分後

SPECT/CT で下行大動脈内側から左静脈角に連続する集積が認められ、胸管内の RI と考えられる。

胸管の 3 次元的な走行が明瞭である。



3次元胸管シンチの漏出部位同

定の精度、予後予測能の評価:

健常ボランティアを対象とした基礎的検討を行った後の研究機関最終年度で、乳び胸を発症した患者を対象とした臨床研究の施行を予定した。しかし、本研究開始後に当初想定していなかった臨床研究法が施行されることとなり、適応外の医薬品を用いる本研究は特定臨床研究に該当することが判明した。認定臨床研究審査委員会への研究申請の準備に手間取り、研究期間も僅かとなったため、研究を断念せざるを得なかった。

考察

健常ボランティアを対象とした研究結果から、胸管描出は、遅くとも薬剤投与後 100 分より以前に撮影を開始する必要があることがわかった。

static image 上の鎖骨上窩の関心領域の activity と同部のガンマプローブのカウントが近似していたことから、連続的なガンマプローブを用いた計測によるピークの検出が、撮像開始のタイ

ミングに有用であると考えられた。

胸管シンチに伴う被曝線量は、BMIPP 心筋シンチにおける実効線量は 111MBq あたり 2.8mSv と報告されており、それに対して、今回の経口投与での被曝線量は 4.66mSv とやや高く計測された。甲状腺や腸管の被曝線量が比較的高かったことからヨードブロックや下剤を使用することで、被曝を低減する必要性がある。

結語

当初予定していた乳糜胸症例への応用はかなわなかったが、カプセル封入の BMIPP 経口投与による 3 次元胸管シンチグラフィの安全性と被曝線量、被曝低減の可能性が明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Kentaro Takanami,
2. 発表標題 Thoracic duct scintigraphy by orally administered long-chain fatty acid analogue: a validation study with healthy subjects
3. 学会等名 ISL World Congress of Lymphology 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高浪健太郎、小田桐逸人、志田原美保、高瀬圭
2. 発表標題 Thoracic duct scintigraphy by orally administered I-123 BMIPP enclosed in gelatin capsule
3. 学会等名 日本核医学会 第58回学術総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	亀井 尚 (KAMEI TAKASHI) (10436115)	東北大学・大学病院・教授 (11301)	申請時の役職は准教授
連携研究者	熊谷 紀一郎 (KUMAGAI KIICHIRO) (80396564)	東北大学・大学病院・講師 (11301)	申請時の役職は助教

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	松浦 智徳 (MATSUURA TOMONORI) (50623188)	東北医科薬科大学・大学病院・助教 (31305)	申請時の所属研究機関は東北大学(11301)、部局：大学病院、役職：助教