様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成　23 年　6 月　10 日現在

機関番号：２０１０１
研究種目：若手研究 B
研究期間：2009～2010
課題番号：21790677
研究課題名（和文）
GST-π を標的とした膵管癌の化学予防
研究課題名（英文）
Chemoprevention of pancreatic ductal carcinoma by targeting for GST-π

研究代表者
林　毅（Tsuyoshi Hayashi）
札幌医科大学・医学部・助教
研究者番号：60381258

研究成果の概要（和文）：二重盲験のための薬剤作製が終わり、Sulindac の intraductal papillary mucinous neoplasms (BD-IPMN) に対する効果をみるための無作為比較試験を開始した。この結果が IPMN に由来する膵癌の化学予防の確立に寄与すると考えている。

研究成果の概要（英文）：As we have finished the preparation of drug for double blinded study, we are now conducting a randomized controlled trial for evaluating of suppressive effect of sulindac on branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms (BD-IPMN). We believe that our future results will contribute to the establishment of the chemoprevention of pancreatic ductal carcinoma derived from BD-IPMN.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
2009 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総　計	3,300,000	990,000	4,290,000

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医療・福祉　②癌

１．研究開始当初の背景

Intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs) は、膵管上皮より発生する腫瘍であり、その粘液産生に起因する膵管の拡張を特徴とする。主膵管に病変の主座がある場合（主膵管型、MD-IPMNs）は生物学的悪性度が高く、発見時に癌化していることが多いため切除することが勧められている。一方、分枝膵管に主座を置く場合（分枝膵管型、BD-IPMNs）は緩徐に増殖し、発見時に良性であることが多いため、症状、画像診断、病理学的検査により切除適応が決定される。しかしながら、実際に切除適応となる BD-IPMNs

は少なく、多くの症例で画像診断による経過観察が行われているのが現状である。

最近になり、良性と診断された BD-IPMNs の経過観察に関する論文が発表された。IPMN 由来浸潤癌が平均 87 ヶ月の経過観察で 2/60 (3.3%)発生し、さらに膵の他部位に膵管癌が 5/60 (8%)発生したと報告された。BD-IPMNs は、IPMN 由来浸潤癌の前癌病変との位置づけのみでなく、膵管癌の高危険群として認識されつつある。膵管癌が IPMN のない部位より併発することに関しては、IPMNs が multifocal に発生する腫瘍で、画像で捉えられない微少病変も切除例の病理組織学的検討で存在していることが報告されていることから、微少 IPMNs から膵管癌発生するものと推測されている。

明確な高危険群の認識がなかったこともあり、膵管癌の予防で確立されたものはない。我々は大腸発癌と IPMNs の発癌過程が類似していることに着目し、大腸発癌の化学予防で使用される NSAIDs が IPMNs にどのような影響を与えるかを検討した。約半年で IPMNs の長径は無投与に比較し有意に縮小する結果が得られ、IPMNs に関連する発癌予防の可能性を示した。

２．研究の目的

膵癌発症の高危険度群である IPMN 症例に対して、NSAIDs を投与することで膵癌発症が抑制されるかどうかを検討する

２．研究の方法

Sulindac の IPMNs に対する抑制効果を実証するため**二重盲検無作為比較試験**を実施する。患者選択基準は以下の適格条件をすべてみたし，除外条件のいずれにも該当しない患者とする。

【適格基準】

1. 分枝膵管がぶどう房状に拡張している。
2. 膵管造影所見または Vater 乳頭の内視鏡所見から粘液が証明されているか、病理学的検査で IPMN に矛盾しない細胞/組織が得られている。
3. 臨床研究参加について十分な説明を受けた後，十分な理解の上，患者本人の自由意志による文書同意が得られている。

【除外基準】

1. 病理学的検査で腺癌と診断されている。
2. 画像所見で浸潤癌を疑う所見がある。
3. 画像所見で膵管癌の併存が疑われる。
4. 画像検査で 10mm を超える mural nodule が存在する。
5. NSAIDs の定期服用をしている。(感冒などによる数日間の内服は除外としない。)
6. NSAIDs による過敏症の既往がある。
7. 活動性の消化性潰瘍がある。
8. 重篤な血液異常、重篤な肝障害、重篤な腎障害、重篤な心機能不全がある。
9. アスピリン喘息又はその既往、非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作又はその既往がある。
10. Cre 値 1.5 以上の腎機能障害を有する。
11. 造影剤アレルギーがあり造影 CT が施行不能である。
12. 体内金属の存在により MR 検査が不能である。
13. 妊娠中である。もしくはその可能性がある。
14. 担癌患者である。
15. 活動性の感染症が存在する。
16. ECOG の Performance Status (PS) Grade 3, 4 である。
17. 意識障害 (Japan Coma Scale I-1 以上) がある。

18. その他，研究分担医師が本研究に不適切と判断した症例。

【登録】

本臨床研究の選択基準に合致し、インフォームドコンセントで本人の文書による同意が得られた症例を登録する。症例登録センターに症例登録用紙をFAXし､振り分けを行う。

【使用する薬剤】

いずれも茶色とバフ色のカプセル３号に各薬剤の粉末を充填するため、外観上これらの薬剤は同一であり、互いに識別することはできない。

● Sulindac（商品名：クリノリル）：１カプセル中に150mgのスリンダクを含有する。

● Placebo（乳糖）： １カプセル中に 200mg の乳糖を含有する。

【投与方法】

無作為割付が済んだ後、適格患者は試験担当医の処方する内服薬を受け取り、指定期間服用するとともに、定期的に外来へ通院する。試験担当医は、事務局の指示に従い、スリンダクまたはプラセボのいずれかを患者に渡す。尚、投薬は登録後２週間以内に開始する。投与期間は２年間とする。

【薬剤の投与量】

● スリンダク製剤投与群：スリンダク150mg を含有するカプセルを１日２回内服する。

● プラセボ投与群：プラセボ１カプセルを１日２回内服する。

【実施する必須検査】

● 登録まで（登録前１ヶ月以内に施行）
  - ✓病歴聴取
  - ✓一般診察
  - ✓血液、尿検査、胸部Xp、心電図
  - ✓Dynamic CT（IPMN の浸潤の有無および膵管癌の併存の有無を確認する。）
  - ✓MRCP（拡張分枝径、主膵管径を測定する。）
  - ✓EUS（mural noduleの計測を行う。IPMNの浸潤の有無および膵管癌併存の有無を判定する。）
  - ✓十二指腸内視鏡（+ERP)または EUS-FNA（粘液の存在を証明するまたは病理学的にIPMNの診断を行う。）

● 投薬開始２週間後、それ以降は最低でも2ヶ月に１回の頻度で投与終了まで
  - ✓自他覚症状の確認、血液検査、尿検査

● 6ヶ月後
  - ✓Dynamic CT

● 12ヶ月後
  - ✓MRCP
  - ✓EUS

● 18ヶ月後
  - ✓Dynamic CT

● 24ヶ月後
  - ✓MRCP
  - ✓EUS

●その他　状況に応じて、診察、血液・尿検査、画像検査・内視鏡検査の追加施行を行い、副作用の見落とし、および癌発生の見落としの無いよう診療にあたる。

【評価項目】

主要評価項目(first endpoint)

・拡張分枝径の変化

副次評価項目(secondary endpoint)

・ mural nodule の変化
・ 主膵管径の変化
・ IPMN由来浸潤癌の発生率
・ 膵管癌併発の発生率
・ 有害事象とその発生率

４．研究成果

二重盲験のための薬剤作製（カプセルへの薬剤充填）が終わり、臨床試験を開始した。preliminary な臨床研究の結果の解析により必要なsample sizeは片群20例であったた

め、試験の完遂は十分に可能と考えている。当科の関連施設の協力を得ながら、本年度中にエントリーを終了し２年後に結果の公表を行う予定である。

５．主な発表論文等）

〔雑誌論文〕（計１件）

①Suppressive effect of sulindac on branch duct-intraductal papillary mucinous neoplasms. Hayashi T, Ishiwatari H, Ihara H, Kawano Y, Takada K, Miyanishi K, Kobune M, Takimoto R, Sonoda T, Takayama T, Kato J, Niitsu Y; Journal of Gastroenterology (査読あり、Volume 44, Number 9, 964-975, 2009 年発行)

〔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）

６．研究組織

(1)研究代表者

林　毅（Tsuyoshi Hayashi）
札幌医科大学・医学部・助教
研究者番号：60381258