

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 5 月 29 日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22790658

研究課題名（和文）

膵臓癌に対する超音波内視鏡を用いた微量放射線源局注療法と化学療法併用の試み

研究課題名（英文）：Endoscopic ultrasound-guided brachytherapy combined with chemotherapy-a technical feasibility study in swine.

研究代表者

高木忠之（TAKAGI TADAYUKI）

公立大学法人 福島県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：00443862

研究成果の概要（和文）：

実際に膵臓癌患者に超音波内視鏡(EUS)を用いて、 I^{125} を局注し、化学療法併用する実臨床への導入は達成できなかった。膵臓癌に対する放射線源は適応外使用であり、EUS ガイド下の局注手技は未だ確立された手技で無いことから、放射線源の臨床試験を行う以前に、安全性確認の為にミニブタを用いた動物実験を施行した。計5匹のミニブタの肝臓・脾臓・膵臓に、 I^{125} に似た金属片を局注した。金属片局注前後でのミニブタの呼吸循環動態に変化は認められず、また解剖時に腹腔内に出血など認めず確実な局注術が施行可能であった。今後、今回の実験も含めて書類を作成し、当院倫理委員会に提出し、臨床試験を開始する予定である。

研究成果の概要（英文）：

We divided this study into Phase I (technical feasibility study) and Phase II (prospective clinical study). Implantation of radioactive materials (brachytherapy) for pancreatic cancer was not approved in Japan and the reports of this therapy utilizing endoscopic ultrasound (EUS) were limited. Therefore, in Phase I, we evaluated technical feasibility of endoscopic ultrasound (EUS)-guided radioactive material implantation (brachytherapy) in swine. We injected metal pieces, mimickers of radioactive materials, into solid organs (e.g. pancreas, liver) of 5 swine under EUS guidance. There were no dramatic cardiorespiratory effects during or after procedure. Autopsy revealed no massive bleeding in abdominal cavity and adjacent organ injury. We can conclude this technique is feasible and safe. We plan to conduct Phase II study after obtaining IRB approval.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合 計
2010 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総 計	2,400,000	720,000	3,120,000

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：超音波内視鏡、膵臓癌、微量放射線療法、局注療法

1. 研究開始当初の背景

超音波内視鏡検査(Endoscopic

Ultrasonography:EUS)は、診断精度の高い検査法であり、膵疾患の診療に於いて必要不可欠な検査手段である。また EUS 画像下に経消化管的な穿刺にて組織を採取する手技(EUS-guided fine needle aspiration:

EUS-FNA)が開発され(Vilmann, et al.

Gastrointest Endosc 38:172-173:1992)、容易に病理診断を得ることが可能となり膵疾患の診断は飛躍的に向上した。現在は欧米のみならず本邦でも種々の消化器疾患の確定診断法として有用性が広く認識されている (*J Gastroenterol* 44:322-8:2009, *Gastrointest Endosc*.69:S134-7:2009., *J Gastroenterol*. 44:562-7:2009.)。近年では EUS 下穿刺を応用した治療も行われてきており、これらの手技は interventional EUS として包括的に理解されている (*Endoscopy* 32:62-71,2000)。

Interventional EUS の利点は、リアルタイムに高解像度の EUS 画像の観察下に、穿刺対象物にアプローチすることが可能であり、US/CT ガイド下などに比べてより簡便かつ安全ということである。

一方、現在でも切除不能膵癌の予後は不良である。本邦では化学療法として S-1 も新たに保険適応に加わった。また欧米を中心に GEM と分子標的薬を合わせた臨床試験が行われているが十分ではない。このような現状を踏まえて進行膵癌に対する Interventional EUS を用いた新たな治療法が模索されている (*Dig Endosc* 21 (Suppl 1):S57-60:2009)。

2008 年米国臨床腫瘍学会 (ASCO) において、局所進行膵臓癌患者に対する GEM 単独と GEM と放射線療法の併用療法の第 3 相臨床試験 (E4201) の結果が発表された。併用療法で全生存期間 (OS) の改善が確認された (*J Clin Oncol* 26:4506: 2008)。OS 中央値は、単独投与群が 9.2 カ月、併用投与群が 11.0 カ月で、ハザード比 0.574 で有意に併用群の延長が認められた。この臨床試験の結果から今後の膵癌治療に放射線療法も積極的に導入されてくるものと考えられる。

組織内照射線源を癌病巣内に留置し治療を行うこと (小線源治療: brachytherapy)

は、体外照射に比較し放射線被曝量が少なく通院の負担の軽減されるという利点があり、以前から頭頸部、肺、乳房、前立腺など各種癌に対して施行されてきた。EUS-FNA の技術を応用した治療としては、始めに食道癌や頭頸部癌に対する治療が報告されている。膵癌に関しては Sun らが切除不能な進行膵癌患者 15 人に対して EUS を利用して微小照射線源を腫瘍内に埋め込みその臨床効果を検討した。治療効果としては、27%で partial response、20%で minimal response、33%で stable disease であったとし、また高い除痛効果も得られている (*Endoscopy* 38:399-403:2006.)。以前試みられた外科的な膵組織内留置に対して低侵襲的に行うことが可能であり今後の発展が期待されるが、本邦において brachytherapy はまだ臨床試験すら行われていない。

今後 ASCO の結果も踏まえ、膵癌に対する治療法の一助として、組織内放射線源の留置と GEM による化学療法の併用の有用性の可能性が示唆され、臨床研究を計画した。

2. 研究の目的

局所進行膵癌患者に対する微量放射線源局注の安全性の確認と GEM 併用による効果の確認(主要評価項目: 臨床的有効性、副次奏功項目: 全生存期間、奏功率、無増悪生存期間)をすること。

3. 研究の方法

Phase I として、EUS ガイド下膵腫瘍内への微量放射線源局注の安全性および GEM 併用による安全性の確認を行う。安全性が確認されたのち、Phase II として GEM 単独群と GEM+放射線局注併用群の 2 群間に於ける臨床試験を計画した。

Phase I:膵臓癌に対する放射線源は適応外使用であり、EUS ガイド下の局注手技は未だ確立された手技で無いことから、放射線源の臨床試験を行う以前に、手技の安全性確認の為にミニブタを用いた動物実験を計画した。

2010 年度に 2 匹、2011 年度に 3 匹の計 5 匹のミニブタを使用し、実験を施行した。

①麻酔及び術前処置を施されたミニブタに EUS を経口的に胃内へ挿入し鉗子口より刺

入針（19G 相当）を出し、胃壁を貫通して隣接臓器に金属片を局注する。

②金属片局注操作の前後において、平均血圧、心拍数、心電図波形の変化を評価する。

③安楽死後、開腹して局注部位を目視確認する。

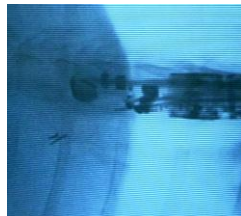
4. 研究成果

2010 年、2011 年と 25kg ほどのミニブタ計 5 匹を用いて予備実験を行った。

①麻酔及び術前処置を施された動物に EUS を経口的に胃内へ挿入し、外科用 X 線テレビ装置にて EUS の位置を確認しながら、鉗子口より刺入針（19G 相当）を出し、胃壁を貫通して隣接臓器に金属片を局注した。



ミニブタの脾臓は、ヒトと比べて薄く、比率から金属片はφ0.8 mm 長さ 3 mm に設定した。



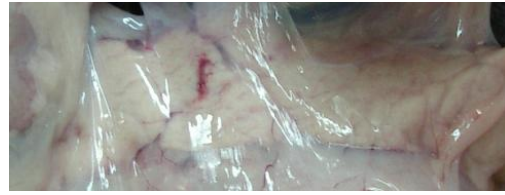
肝臓・脾臓・膵臓に金属片を局注した。

②金属片局注操作の前後において、平均血圧、心拍数、心電図波形の変化を観察した。平均血圧、心拍数については刺入前及び各金属片局注 1 分後の数値をモニターから読み取り、記録した。

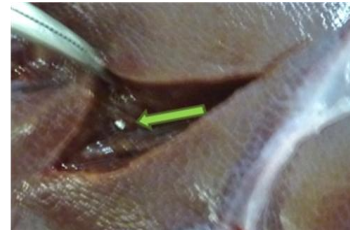
局注前平均血圧は 45-62 mmHg、心拍数は 134-144 beats/min. であった。各計 3 回の局注操作において、平均血圧は 35 ~ 57mmHg、心拍数は 132 ~ 144 beats/min. の間で変動し、心電図波形の変化を含めて大きな変化は認められなかった。

③安楽死後、開腹して局注部位を目視確認し

たが、出血などの所見は認めなかった。

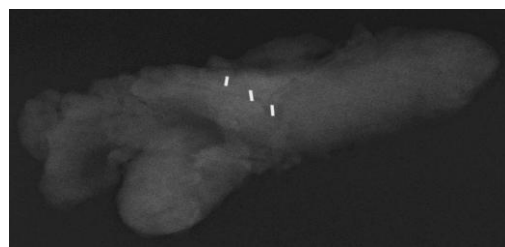
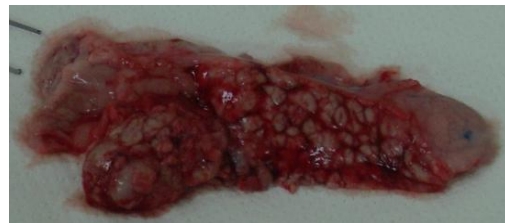


Xpにて指摘臓器に局注されていることを確認し、切開して金属片を確認した。



(左図：肝臓)

脾臓に局注した計 9 本の金属片のうち 8 本は脾臓内に留置されていた。1 本は脾臓外に逸脱していた。



今回の予備的動物実験から、脾臓その他臓器に EUS を用いて局注する手技は可能で、ほぼ確実に安全に施行し得ると思われた。今後は倫理委員会の承認を得て、臨床試験を計画する予定である。

5. 主な発表論文等 なし

〔学会発表〕（計 1 件予定）

2012.10 月 日本消化器内視鏡学会で予定

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高木忠之 (TAKAGI TADAYUKI)

公立大学法人福島県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：00443862

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし