

Evaluation of various imaging methods in the differential diagnosis of intraductal papillary-mucinous tumor (IPMT) of the pancreas. *Hepatogastroenterology*, 48 : 962~966, 2001.

- 12) Sugiyama, M., Izumisato, Y., Abe, N., Masaki, T., Mori, T. and Atomi, Y. : Predictive factors for malignancy in intraductal papillary-mucinous tumours of the pancreas. *Br. J. Surg.*, 90 : 1244~1249, 2003.
- 13) Salvia, R., Tonsi, A., Festa, L., et al. : Quality of life after total pancreatectomy. Ten years experience. Abstract, Annual meeting of Pancreas Club 2004.
- 14) Salvia, R., Fernandez-del Castillo, C., Bassi, C., Thayer, S. P., Falconi, M., Mantovani, W., Pederzoli, P. and Warshaw, A. L. : Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas : Clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann. Surg.*, 239 : 678~685, 2004.
- 15) Sohn, T. A., Yeo, C. J., Cameron, J. L., Hruban, R. H., Fukushima, N., Campbell, K. A. and Lillemoe, K. D. : Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas :

An updated experience. *Ann. Surg.*, 239 : 788~797, 2004.

- 16) D'Angelica, M., Brennan, M. F., Suriawinata, A. A., Klimstra, D. and Conlon, K. C. : Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas : An analysis of clinicopathologic features and outcome. *Ann. Surg.*, 239 : 400~408, 2004.
- 17) Yonezawa, S., Horinouchi, M., Osako, M., Kubo, M., Takao, S., Arimura, Y., Nagata, K., Tanaka, S., Sakoda, K., Aikou, T. and Sato, E. : Gene expression of gastric type mucin (MUC5AC) in pancreatic tumors : Its relationship with the biological behavior of the tumor. *Pathol. Int.*, 49 : 45~54, 1999.
- 18) Horinouchi, M., Nagata, K., Nakamura, A., Goto, M., Takao, S., Sakamoto, M., Fukushima, N., Miwa, A., Irimura, T., Imai, K., Sato, E. and Yonezawa, S. : Expression of different glycoforms of membrane mucin (MUC1) and secretory mucin (MUC2, MUC5AC and MUC6) in pancreatic neoplasms. *Acta Histochem. Cytochem.*, 36 : 443~453, 2003.

消化器外科2

胃癌に対する腹腔鏡下手術
—適応と術式アトラス

*Gastroenterological
Surgery*
Vol 27 No 2 February

2月10日発行

定価2,100円
(本体2,000円+税)

1. 胃癌に対する腹腔鏡下手術の現状
2. 胃癌に対する腹腔鏡下手術に必要な基本手技
3. 腹腔鏡下胃癌リンパ節郭清における術野の展開法—助手の役割—
4. 腹腔鏡補助下幽門側胃切除で用いる手術機器と使用法
5. 早期胃癌に対する腹腔鏡下胃局所切除術
 - (1) lesion lifting法
 - (2) 胃内手術
6. 早期胃癌に対する腹腔鏡下sentinel lymph node navigation surgery
7. 早期胃癌に対する腹腔鏡補助下幽門側胃切除術(D1+ α)
8. 進行胃癌に対するハンドアシスト腹腔鏡下幽門側胃切除術(D1+ β , D2)
9. 進行胃癌に対する腹腔鏡(補助)下幽門側胃切除術(D2)
10. 胃癌に対する腹腔鏡手術の術中偶発症予防と対処法

〒164-0001 東京都中野区中野2-2-3 TEL03-3384-8035 振替00180-7-175971

へるす出版

通常型膵管癌（頭部・体尾部）

江 川 新 一 大 石 英 和 佐 藤 明 弘
石 橋 忠 司 森 谷 卓 也 砂 村 眞 琴
武 田 和 憲 松 野 正 紀

「肝胆膵」 第49巻 第5号 別刷

(2004年11月)

アークメディア

通常型膵管癌（頭部・体尾部）

江川新一* 大石英和* 佐藤明弘**
 石橋忠司** 森谷卓也*** 砂村眞琴*
 武田和憲* 松野正紀*

索引用語：膵癌，病理組織診，MDCT，CTAP，SPIO-MRI

1 はじめに

膵癌の治療成績を決定する最大の因子は診断時の腫瘍進展度である¹⁻³⁾。したがって、スクリーニングにより早期に発見すること、ならびに術前の画像診断による正確な進展度診断は治療方針の決定に極めて重要な役割をはたす。一方、通常型膵癌で、同じ腫瘍径であっても切除術後生存率の比較的良好な組織型とそうでない組織型があり、両者で生物学的性質が異なる可能性がある⁴⁾。本論では、自験例をもとに、通常型膵癌の典型例を提示し、病理組織学的所見と対比して画像の臨床的価値を再検討する。特に膵癌では、切除率が30%前後であり、大多数の症例は非切除に終わり、病理組織診断がなされていない場合も多いため、非切除例の画像診断についても述べる。

2 画像診断方法

画像診断法は日進月歩で進歩しており、現時点で膵癌の画像診断に有用な方法を3つ挙げるとするならば、第一に挙げられるのは近年飛躍的な進歩をとげたMulti-detector (MD) CTである。膵疾患に対しては16チャンネル、ピッチ15でダイナミックCTが有用であり、造影剤を秒速4 mlでボラス注入後のdelayは動脈相が30秒、門脈相が50秒、後期相が70秒で撮影し、画像の再構成は1 mmで行っている。

つぎに、術前に高感度の肝転移検出方法として、CT during arterio-portography (CTAP) とSPIO (super-paramagnetic iron oxide) -MRIのいずれか、場合によっては両者を必ず行うようにしている。膵癌の肝転移頻度は極めて高く、また、肝転移の個数と大きさを大腸癌と比較した場合、圧倒的に小さなものが多数発生するケースが多い。

Shinichi EGAWA et al: Histopathology and image diagnosis of pancreatic cancer

*東北大学大学院消化器外科学教室 [〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1]

** 同 量子診断学教室, *** 同 病理部



図1 膵頭部癌 MDCT画像

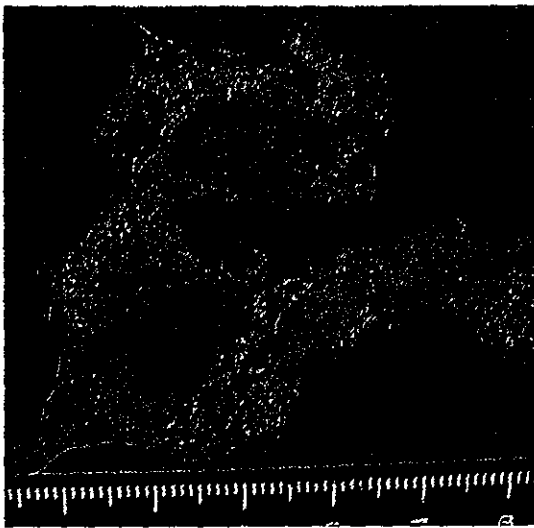


図2 膵頭部癌剖面



図3 中分化型腺癌



図4 神経周囲浸潤

MRIは1.5テスラの磁場で脂肪抑制T1WI, T2WI, MRCP, SPIOによる造影を行っている。また, CTAPは血管造影とCT撮影が同時にできるシステム(Interventional CT)を用いて短時間に施行可能である。

3 切除例の画像診断と病理

膵癌全国登録によれば, 非切除例も含めた9,703例の通常型膵癌に占める割合は, Stage Iが129例(1.3%), Stage IIが197例(2.0%), Stage IIIが1,075例(11.1%), Stage IVaが1,954例(20.1%), Stage IVbが

4,409(45.4%)で, Stageが決定されなかった症例も1,939例(20.0%)存在したり。すなわち, 現時点で典型的な膵癌とはStage III以

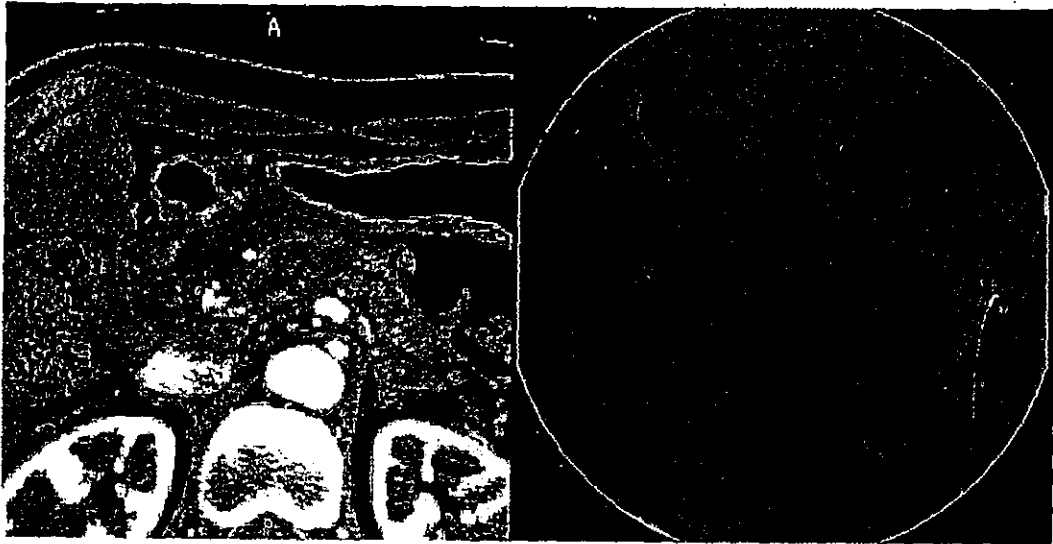


図5 進行膵頭部癌



図6 中分化型腺癌



図7 再発時のCT

上の進行癌ということになる。

1. Stage III 膵頭部癌

図1はMDCTで膵頭部に20mmの腫瘍があり、CTの再構成により、胃十二指腸動脈に浸潤が疑われた。血管造影でも胃十二指腸動脈の encasement が確認されている。術中所見では右肝動脈への浸潤も疑われ、同部の迅速診断を行ったが、陰性であった。膵頭十二指腸切除術を行い術後5-FUによる補助化学療法を施行している。腫瘍の断面は図2のようであり、図3に示すごとく、切除された腫瘍は中分化型腺癌で、膵実質側にはやや膨張性に発育するが、図4のごとき神経周囲浸潤も散見され、浸潤傾向が強いことが

わかる。

2. Stage IVa 膵頭部癌

より浸潤傾向した場合の画像を図5に示す。門脈および十二指腸は狭窄し、胃十二指腸動脈に encasement があるが、上腸間膜動脈および総肝動脈は剥離可能であると判断した。膵頭十二指腸切除、門脈合併切除、術中放射線照射 (IOR) 20 Gy を施行した。組織学的所見は図6に示すごとく中分化型腺癌あるいはさらに分化度の低い腺癌であった。術後にGEMによる化学療法を行ったが、5カ月目に図7のごとく局所再発し、術後6カ月目には癌性腹膜炎と肝転移が出現、術後12カ月で死亡した。

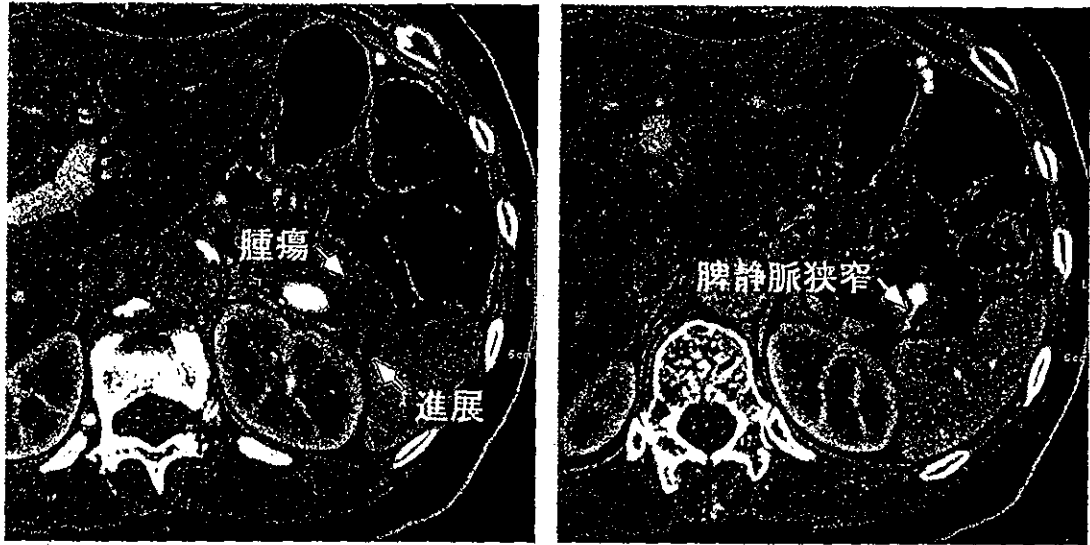


図8 膵尾部癌 MDCT (左腎被膜, 脾静脈浸潤)



図9 膵尾部癌 MRI

3. 膵尾部の高分化型腺癌

左背部痛を主訴とする膵体尾部癌のCTを図8に示す。左腎被膜に浸潤が疑われ、脾静脈も脾門部において狭窄している。脂肪抑制T1WIでlow intensityの腫瘍をMRIでも認める(図9)。手術所見は画像診断どおりであり、膵体尾部切除、左腎被膜合併切除を行った。

原発巣の病理組織所見では、豊富な間質の増生を伴い硬性に浸潤するが、腺管構造と癌細胞上皮の比較的保たれた高分化型腺癌であ



図10 高分化型腺癌の組織像

核の大小不同と核小体の明瞭化を示す円柱状の異型細胞が大小不同な腺管構造をとって浸潤増殖。腫瘍内部に間質の増生が豊富で scirrhous, $INF\ \gamma$ に相当。

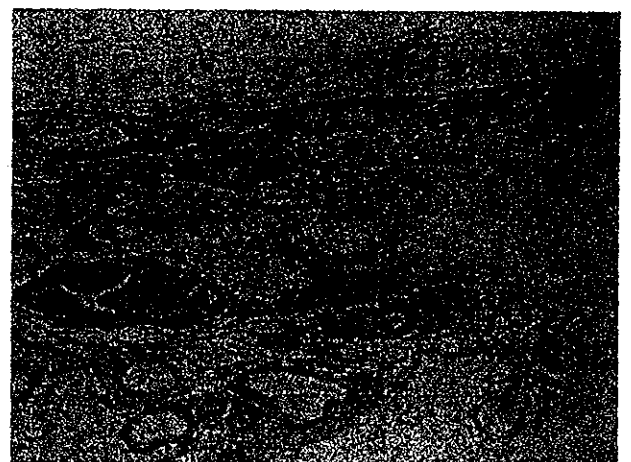


図11 左腎被膜にむかう間質内を浸潤する高分化型腺癌

単層の癌細胞に裏打ちされた大小不同の腺管構造をとりながら、神経、血管束にそって浸潤している。

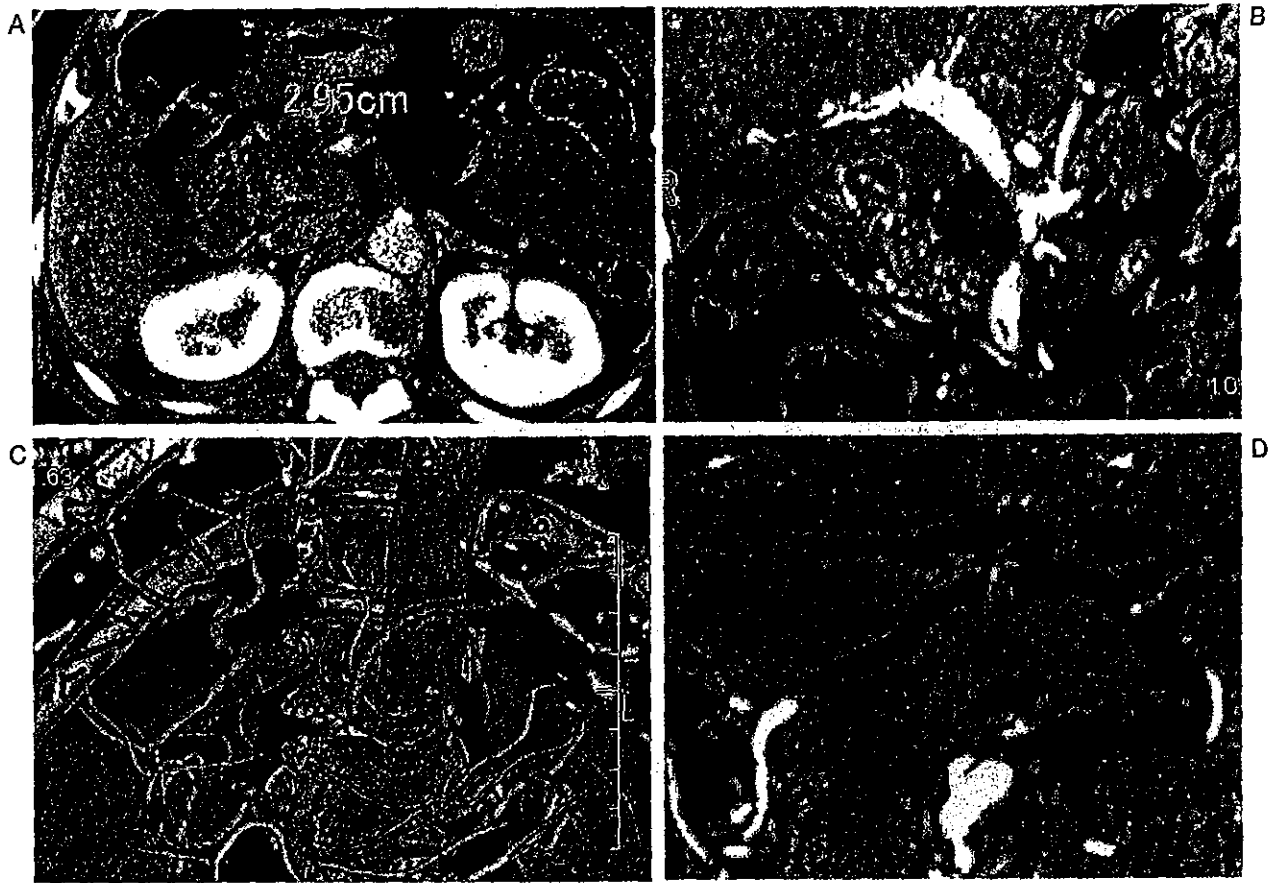


図12 膵全体癌

る(図10)。この腺管構造は、そのまま血管・神経束に沿いながら後腹膜へと浸潤し、左の腎被膜へと続いている(図11)。#11dのリンパ節に転移があり、総合的進行度はT4N1M0でStage IV aである。術後GEMによる補助化学療法を3クール施行。終了後2カ月に腫瘍マーカーの上昇と左背部痛の再出現を認めたため、再発と判断しGEMを再開。GEMは効果的に背部痛を抑制し、腫瘍マーカー高値と左背部痛の存在にもかかわらず、画像診断上はCT、PETのいずれにおいても再発腫瘍は指摘できない。1年6カ月後もGEMを継続しながら元気に外来通院中で、他臓器浸潤を起こす進行度ではあるが、他の分化度の癌に比較して良好な経過をたどっている。膵癌全国登録のデータからも、乳頭腺癌と高分化型腺癌の間には有意差がないが、高分化型腺癌と中分化型腺癌との間には有意

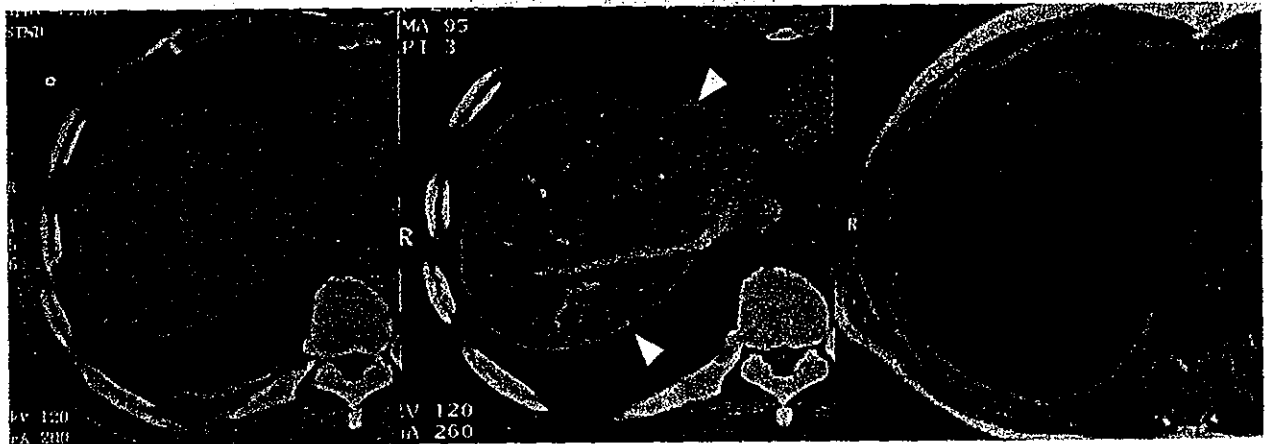
な差があり⁴⁾、高分化型腺癌と確診できれば、より積極的な切除の対象となる。

4. 膵全体癌

図12は術前に膵頭部癌の診断であるが、最終的に膵全摘を行わざるを得なかった症例である。図12Aに示すごとく、膵頭部に病変の主座と思われる約3cmの腫瘍があり、図12Bに示されるごとく、門脈に右背側から浸潤しているが、図12Cで血管を3次元再構築するとSMAや腹腔動脈の根部は保たれており、門脈合併切除により切除可能と判断した。図12Dには膵尾部まで1cm以上に拡張した膵体部の膵管が示されている。術中に門脈より左側で膵を切離したところ断端の癌陽性であり、さらに2cm追加切除しても再度陽性であったため、最終的に膵全摘を行った。病理組織所見では膵体部の拡張した主膵管内の上皮を癌が進展するmpd(+)で、



図13 低分化型腺癌
 拡張した主膵管（下）と分枝内に低分化型腺癌の進展を認める。



	CT	CTAP	F-MRI
感度	低い	高い	高い
特異度	高い	偽陽性あり	高い

図14 CT, CTAP, SPIO-MRIの比較

分枝膵管を主体に腺管構造をとり、強い間質の増殖を伴う中分化から低分化の管状腺癌であった。剥離断端陽性で術後 GEM による化学療法を行っている。膵頭部癌による随伴性膵炎と体尾部までの主膵管内進展の区別は画像上困難であるが、主膵管の拡張程度が強いこと（尾部まで直径 1 cm 以上）や尾部の分枝膵管内にも癌の上皮が進展していることから主膵管型の膵管内乳頭腫瘍に類似した発生過程をとった浸潤癌であった可能性も考えられる。

4 非切除例の画像と病理

診断時に最も多い膵癌は遠隔転移により切除不能なものを含めた Stage IVb である。開

腹して初めてわかる肝転移や腹膜播種も珍しくはない。図 14 に CT, CTAP, SPIO-MRI による肝転移の検出に関する比較を示す。図 14 のごとく、CTAP によってのみ描出される転移巣があり、感度は最も CTAP が高い。一方で、CTAP が偽陽性を示す生理的な肝の領域や、偽陽性を示す場合があり、特異度は SPIO-MRI にやや劣る。MRI は磁場の強さや呼吸による影響を受けやすく、感度がやや CTAP に比較して劣る可能性がある。図 15 左には術前の CTAP で肝転移が診断され、教室で行っている樹状細胞を用いた免疫治療に治療方針を転換した症例を示す。膵癌の組織学的確定診断は治療方針の決定に極めて重要であるが、開腹所見によっても困難な場合

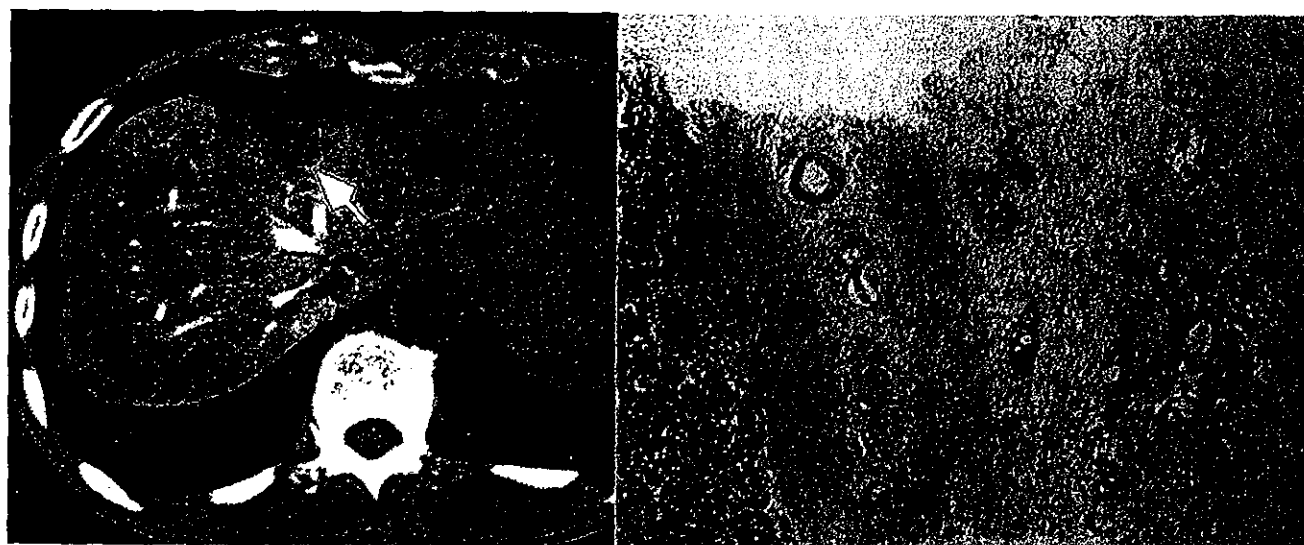


図15 肝転移症例のCTAPと原発巣の針生検

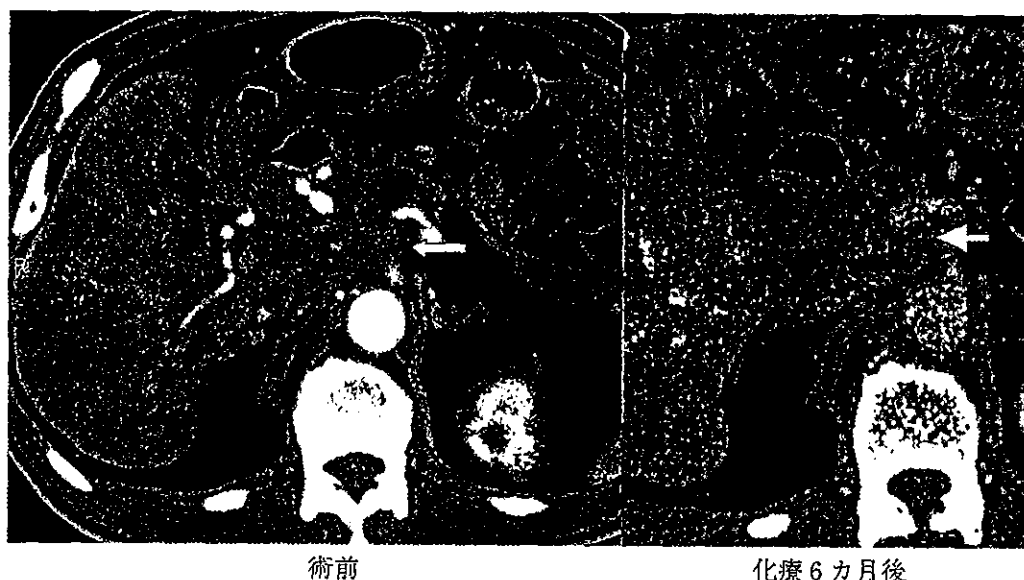


図16

がある。針生検は約2 cmの深さに到達し、随伴性膵炎を起こした実質や、厚い線維性被膜を通して癌の本体に到達し得る。図15右は開腹時に行った原発巣の針生検の標本である。

癌性腹膜炎の術前画像診断は現在でも困難である。図16に術前Stage IVaと診断され、術中所見にて癌性腹膜炎だった症例を示す。腹水はなく、腸間膜の肥厚なども指摘できない。バイパス手術後にGEMによる化学療法を行い、6カ月後も奏功して、原発巣の縮小

が得られている。

5 おわりに

膵癌に対しては正確な画像診断と、生物学的な特徴に基づいた合理的な治療が必要である。診断技術の進歩はよく見えるメガネと同じで、ますます分解能が上がると思われるが、見ている病理組織診断の裏に隠された遺伝子異常を含めた生物学的特徴を明らかにして、造影剤(抗体、RI、蛍光物質など)で生体内で染め分けるような工夫が求められるのでは

ないだろうか。

文 献

- 1) 松野正紀：日本膵臓学会膵癌登録 20 年間の総括. 膵臓 18 : 97-169, 2003
- 2) Matsuno S, Egawa S, Fukuyama S et al : Pancreatic cancer registry in Japan: 20 years of experience. Pancreas 28 : 219-230, 2004
- 3) 江川新一, 武田和憲, 福山尚治, 他：日本における全国登録集計 (20 年間) からみた膵癌手術の変遷. 胆と膵 24 : 887-893, 2003
- 4) 江川新一, 武田和憲, 福山尚治, 他：全国膵癌登録からみた膵癌の臨床病理学的問題点. 病理と臨床 22 : 791-797, 2004

* * *



遺伝子治療 フロンティア

編集：外科遺伝子治療研究会

GENETHERAPY FRONTIER

メテカルレビュー社

2

癌治療における 制限増殖型アデノウイルスの可能性

砂村 眞琴*¹・元井 冬彦・大沼 勝・阿部 永

Makoto Sunamura Fuyuhiko Motoi Masaru Ohnuma Hisashi Abe

斎藤 雄康・乙供 茂・大村 範幸・松野 正紀*²

Yuko Saito Shigeru Ottomo Noriyuki Oomura Seiki Matsuno

(東北大学大学院医学系研究科消化器外科学・同講師*¹・同教授*²)

Replication-selective oncolytic adenovirus for cancer therapy

Summary

癌治療に対する新たな切り札として登場した遺伝子治療だが、いまだ有効なレジンは確立されていない。その原因の一つは腫瘍への遺伝子導入効率の低さである。正常細胞では増殖しないが、癌細胞のみで選択的に増殖して腫瘍を破壊する制限増殖型アデノウイルスの設計が可能となっている。制限増殖型アデノウイルスの一つである ONYX-015 を用い、すでに頭頸部がん、転移性肝腫瘍などで Phase II の臨床試験が施行され、その安全性と劇的な治療効果が証明された。p53異常を標的とした ONYX015 と同様に RB 異常を標的とした制限増殖型ウイルスも作製され、その治療効果も報告されている。筆者らは、制限増殖型アデノウイルスをベクターとして使用する新しい遺伝子治療法を開発した。

はじめに

癌細胞のみで選択的に増殖し、腫瘍を破壊するウイルスの設計が可能となっている。Oncolytic Virus と命名されるこのようなアデノウイルス（制限増殖型アデノウイルス）がすでに臨床試験で使用され、その安全性と劇的な治療効果が証明されている。癌治療の魅力的な治療戦略と考えられていた遺伝子治療に突破口が見い出せない中、制限増殖型アデノウイルスの可能性が注目を浴びている。

I | 制限増殖型アデノウイルスと遺伝子治療

1990年に NIH の Blaese & Anderson により ADA (Adenosine deaminase) 欠損症に対して遺伝子治療がはじめて応用され¹⁾、その治療効果が確認されると、再生医療、癌治療などの分野においても多数の臨床試験が計画された。再生医療の分野では Isner ら²⁾により VEGF を用いた虚血性疾患に対する血管新生療法の有用性が示され、幹細胞を応用した治療とともに新たな治療法として期待が高まっている。一方、癌に対する遺伝子治療は、①抗腫瘍作用を誘導・増強することが可能なサイトカイン、酵素などの遺伝子を用いる治療法、②発癌に関わる

遺伝子を標的とする治療法、が試みられてきたが、特に固形癌に対してはいまだ満足のいく結果が得られていない。その大きな障害は固形癌を形成する個々の癌細胞に対する遺伝子導入効率の低さである。癌の遺伝子治療では非増殖型ウイルスが遺伝子導入用のベクターとして広く用いられてきたが、十分な抗腫瘍効果が誘導できないことが明らかとなってきた。この問題点を克服するための第三の遺伝子治療法として現在注目を浴びているのが、ONYX 社の開発した *p53* 異常を標的とした ONYX-015 制限増殖型アデノウイルスである。

1996年、Kirn と McCormick らは ONYX-015 を用いて頭頸部がんに対する Phase I の臨床試験を開始し、90人以上の患者での経験を報告した³⁾。Phase II の成績が2000年に発表されたが、5-FU、Cisplatin と ONYX-015 を併用した治療群の overall response は63%であり、従来の 5-FU、Cisplatin 療法の35%に比較しきわめて良好な治療成績を示し、ONYX-015 使用患者では27%に complete regression がみられたと報告している⁴⁾。さらに、Reid ら⁵⁾ は消化器癌の肝転移症例27名に対して肝動脈から ONYX-015 を注入する Phase II 試験を行っている。注目すべき点は、①血管内へ直接投与しても重篤な合併症が認められず、②中和抗体価の上昇や抗ウイルスサイトカインの存在にもかかわらず治療効果が得られ、③ウイルス治療と化学療法を併用することにより、化学療法抵抗性の大腸癌に対しても効果が認められた点である。ONYX-015 単独でも治療効果が認められるが、化学療法の効果を劇的に増加する作用があり⁶⁾、各種抗癌剤との併用につき検討する意義があるだろう。筆者らも Gemcitabine との併用療法の有用性をすでに報告している。

II | *p53* 機能異常をターゲットとした制限増殖型アデノウイルス

変異アデノウイルス ONYX-015 は、*p53* 機能に障害を有する癌細胞において特異的に増殖可能であり、*p53* 機能が保たれている正常細胞では感染しても増殖することはないと考えられてきた。二重鎖 DNA のアデノウイルスでは *E1A* や *E1B* などの遺伝子群が早期に発現し、感染細胞での自己複製をコントロールしている (図1)。従来遺伝子治療に用いられていた非増殖型のアデノウイルスベクターは、この *E1* 領域が欠損しているために感染細胞に *p53* などの目的遺伝子を導入することが可能であっても、ウイルス自身は複製することができない (図2)。*E1B* 領域には 19kD の蛋白 (*E1B19K*) と 55kD の蛋白 (*E1B55K*) がコードされている。このうち、*E1B55K* 蛋白は TP53 蛋白に結合してその機能を阻害し、ウイルスが感染した細胞がアポトーシス死することを防ぎウイルス増殖を可能とさせることが知られている。この *E1B55K* 領域のみを欠如した変異アデノウイルスは、*p53* 機能が正常な細胞では増殖しないが、*p53* 機能異常を有する癌細胞内では増殖をくり返し、癌細胞を破壊する replication-selective oncolytic adenovirus であることが明らかとなった⁷⁾ (図2)。筆者らも ONYX-015 と構造が類似した AxE1AdB を作製し (図3)、難治癌である膵癌に対する有用性をすでに報告している⁸⁾。膵癌には *p53*、*p16*、*SMAD4* をはじめとした多彩な遺伝子異常が存在する⁹⁾ にもかかわらず、この AxE1AdB はほとんどすべての膵癌細胞株に対して殺細胞効果を有していた。単一遺伝子病とは異なり癌の発生と進展には多彩な遺伝子異常が関与しているが、単独で幅広い遺伝子異常に対応できる点は大きな魅力である。

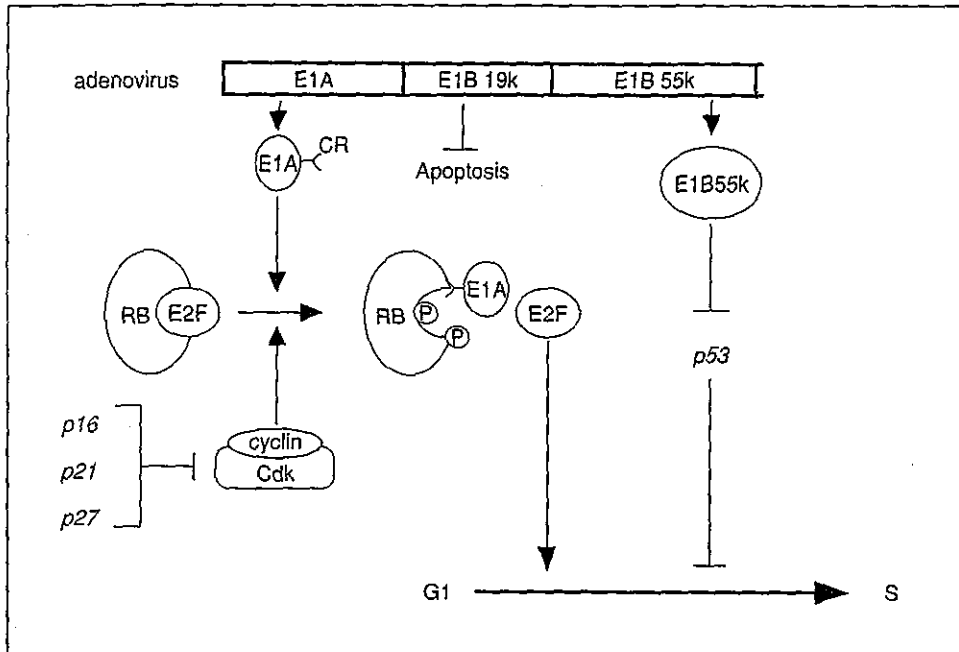


図1 アデノウイルスの早期発現遺伝子領域 E1A と E1B の機能

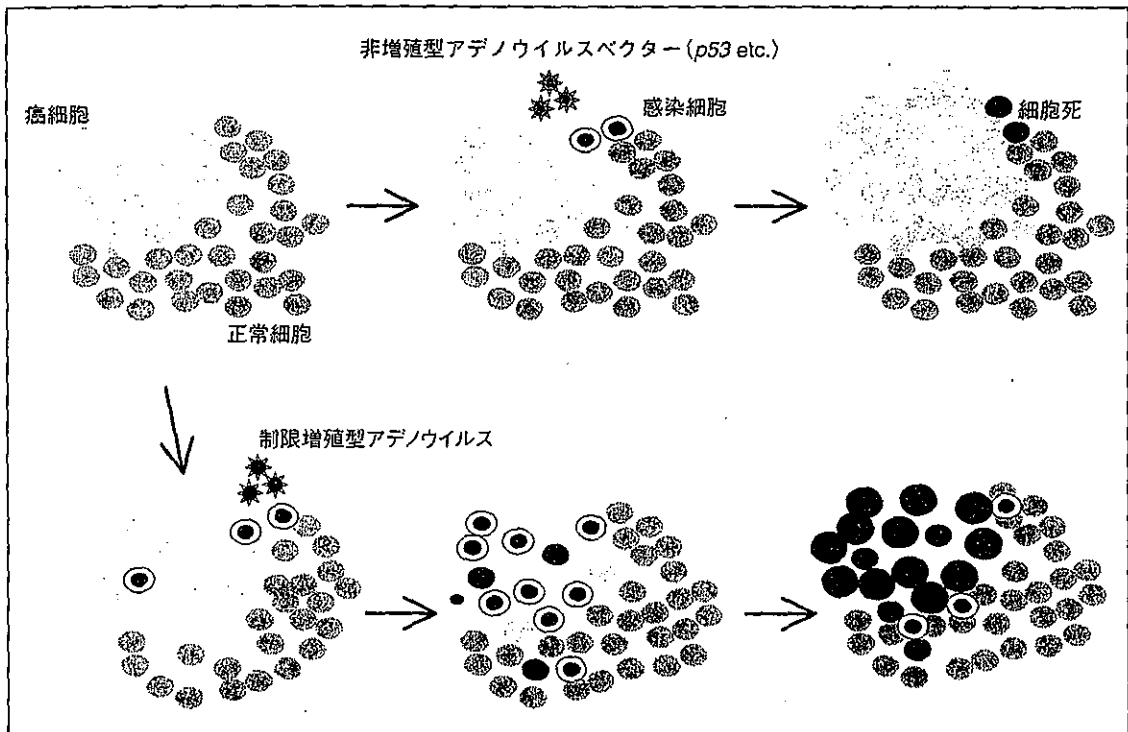
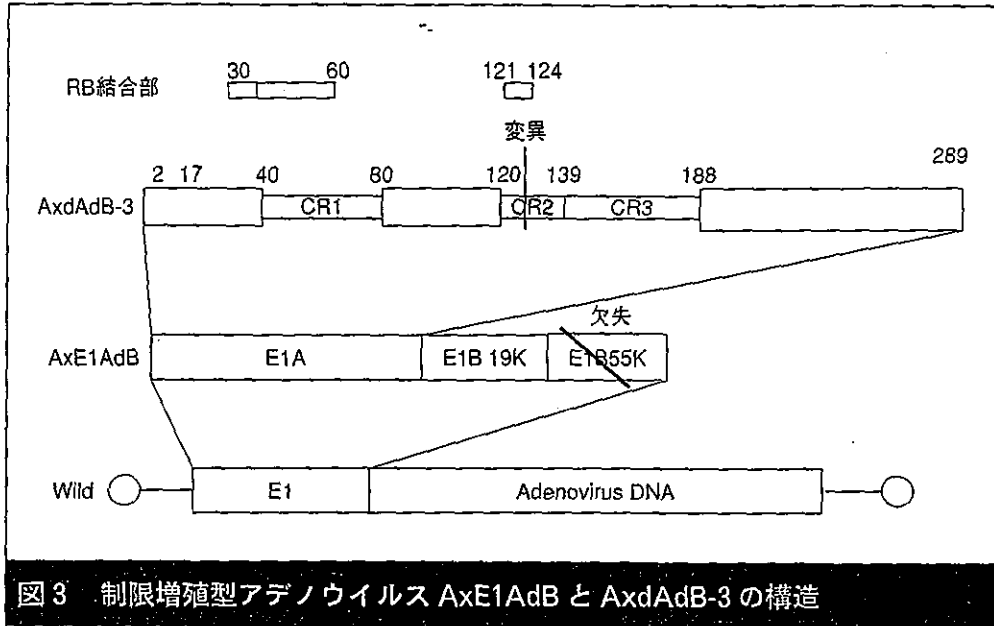


図2 細胞感染後における非増殖型アデノウイルスベクターと制限増殖型アデノウイルスとの殺細胞効果の比較



III | ベクターとしての制限増殖型アデノウイルス

癌治療において、癌細胞のみを標的とする治療方法が開発できれば、飛躍的な抗腫瘍効果の改善が得られ、正常組織に対する副作用も軽減させることが可能となる。制限増殖型アデノウイルスは癌細胞でのみ増殖可能であり、この変異アデノウイルスを遺伝子導入用のベクターとして活用すれば、遺伝子治療の効果をがん局所だけに誘導し、正常組織には傷害を与えない治療法が開発できる。制限増殖型アデノウイルス単独投与では、免疫応答によりウイルスが除去され抗腫瘍効果が弱まり腫瘍の再増殖を許してしまう。筆者らは制限増殖型アデノウイルスに IL-2 遺伝子を組み合わせた基礎実験で、制限増殖型アデノウイルス単独では得られなかった腫瘍の完全退縮を誘導し、制限増殖型アデノウイルスのベクターとしての有用性を報告している⁹⁾。

制限増殖型アデノウイルスをベクターとして用いた Enzyme/Prodrug 遺伝子治療はきわめて魅力的である。5-FU 代謝経路を活性化させる大腸菌由来の pyrimidine salvage enzyme である uracil phosphoribosyltransferase (UPRT) に着目し、これを用いた Enzyme/Prodrug 療法の効果を検討してみた¹⁰⁾。UPRT は uracil と phosphoribosylpyrophosphate (PRPP) から 5-fluorouridine monophosphate (FUMP) を合成し、これにより 5-fluorodeoxyuridine monophosphate (F-dUMP) を増量させ Thymidylate Synthetase (TS) を抑制し 5-FU の抗腫瘍効果を増強させる。SCID マウスを用いたヒト膀胱癌細胞腹膜播種モデルにおいて、UPRT 遺伝子を組み込んだ非増殖型アデノウイルス (AxCA-UPRT) の腹腔内注入と 5-FU 投与を組み合わせることにより、抗腫瘍効果が有意に増強された。しかしながら、AxCA-UPRT を増量投与したところ副作用 (消化器症状) が出現した。これは UPRT 遺伝子導入に従来の非特異的なベクターを用いたため、ウイルスを増量すると消化管などの正常組織にも

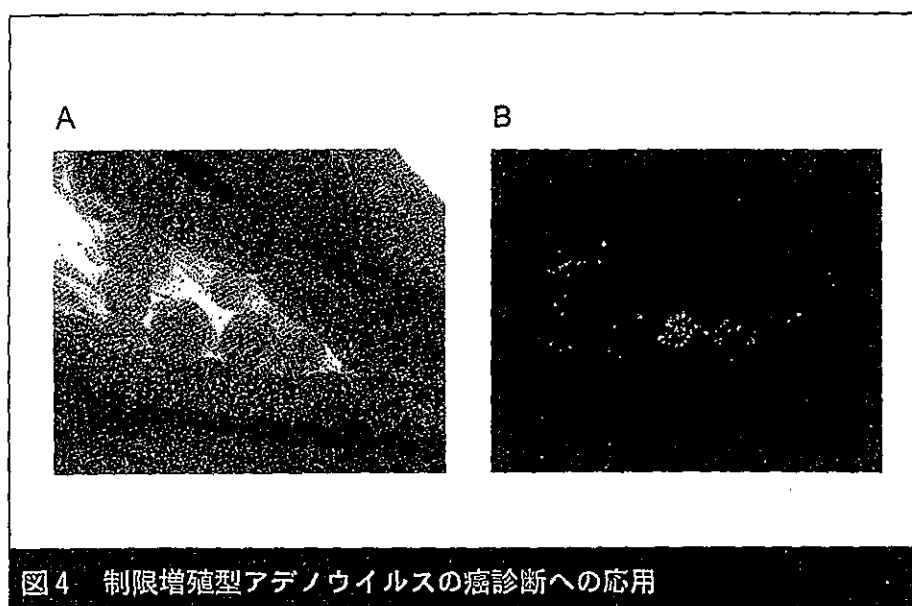


図4 制限増殖型アデノウイルスの癌診断への応用
 A：マウス膀胱癌腹膜播種モデルにおける腹腔内の腫瘍形成。
 B：AxE1AdBとGFP導入用の非増殖型アデノウイルスベクターを共感染させ、同部位を蛍光生体顕微鏡下で観察した像。

UPRT 遺伝子が多量に導入された結果と考えられる。腹膜播種モデルに対して AxE1AdB を少量投与しても選択的に腫瘍部で増殖することが確認できたため、UPRT 遺伝子を組み込んだ AxE1AdB-UPRT を腹腔内に注入し 5-FU 投与を行った。AxCa-UPRT/5-FU 群に比べ、AxE1AdB-UPRT/5-FU 群では抗腫瘍効果が増強し、さらに消化器症状などの副作用は全く認めなかった。これらの結果より、AxE1AdB がベクターとしてきわめて有用であることが確認できた。

この制限増殖型アデノウイルスを治療のみならず癌の診断にも応用することが可能である。図4はマウス膀胱癌腹膜播種モデルの腹腔内に AxE1AdB と GFP 導入用の非増殖型アデノウイルスベクターを共感染させ、蛍光生体顕微鏡下で観察した時の写真である。腫瘍内でのみ GFP の強発現が観察される¹⁴⁾。外科手術ではリンパ節転移の存在や腫瘍の浸潤範囲を知ることが術式を決定する上で重要であり、この制限増殖型アデノウイルスを応用した診断システムを現在開発中である。

IV 制限増殖型アデノウイルスの血管新生抑制作用

アデノウイルス遺伝子 E1 領域は多彩な働きをもつが¹⁵⁾、誘導された E1A 蛋白に血管新生抑制作用が存在することが近年報告されている。転写因子 p300 は低酸素刺激で HIF (hypoxia inducible factor) と結合し、血管新生因子の発現を誘導する。E1A は p300 に結合しその機能を制御するため、E1A が発現した癌細胞では血管新生を制御できる可能性がある。そこで膀胱癌細胞株に E1A 領域を保持している AxE1AdB を感染させ、低酸素負荷時における VEGF 誘導を RT-PCR 法により VEGF mRNA の発現を検討したところ、AxE1AdB を感染させた膀胱癌細胞では mRNA の発現が低下していた。マウスを用いた *in vivo* の検討においても

AxE1AdB 感染癌細胞では、従来の非増殖型アデノウイルス感染癌細胞に比較し有意に血管新生が抑制されることを確認している（投稿中）。この制限増殖型アデノウイルスには血管新生抑制作用が存在し、抗腫瘍効果がさらに高まるものと考えられた。

V | RB 経路の異常を標的とした制限増殖型アデノウイルス

p53 機能異常の存在しない癌にはどのように対処したらよいのであろうか。この問題の解決法として、E1A に変異の存在する変異アデノウイルスが作製され、抗腫瘍効果の検討が開始されている¹³⁾。E1A 遺伝子は宿主細胞の DNA 合成を誘導し、同時に他の初期遺伝子の発現を誘導促進することによって、ウイルス複製に必要な環境を作り上げている（図 1）。E1A 蛋白はサイクリン A や RB 蛋白、その類縁蛋白の p107 などの細胞周期に関与する因子に結合することが知られているが、この E1A の RB 蛋白結合部をコードしている部分に変異が存在すると E1A 蛋白が RB 蛋白に結合できなくなり、E1A に変異をもつアデノウイルスは RB 経路に異常のない細胞では増殖しなくなる。しかしながら、RB 経路に異常のある癌細胞ではこの変異アデノウイルスは増殖可能であり、癌細胞だけを結果的に破壊できることが明らかとなった。

そこで筆者らはこの E1A に変異が存在するアデノウイルスに注目し、先の E1B55K を欠失した AxE1AdB の E1A 部分に改変を加え（図 2）、RB 蛋白結合能も失った第二世代の変異アデノウイルス AxdAdB-3 を作製した。膀胱癌や食道癌細胞株を用いて殺細胞効果を検討しているが、驚いたことに AxdAdB-3 は AxE1AdB と比較し、膀胱癌細胞株に対しより強い殺細胞効果を有していることが判明している¹⁴⁾。また、食道癌細胞株では AxE1AdB に抵抗性を示す細胞株が多くみられたが、AxdAdB-3 はこれらの食道癌細胞株に対しても殺細胞効果を有していた。AxdAdB-3 は 2 ヶ所に変異を有しており、理論的には TP53 経路と RB 経路のどちらかに異常を示す細胞のみに殺細胞効果を示し、正常細胞に対してはより安全性が高いと考えられる。すなわち AxdAdB-3 は正常細胞にはさらに安全となり、癌細胞にはより強く幅広い効果を有していることになる。この変異ウイルスを用いることによってほとんどの癌を治療対象にできるものと考えている。

おわりに

難治癌に対して新しい視点にたった治療戦略の開発が望まれており、遺伝子治療は将来の治療法の一翼を担うと期待されている。抗癌剤の薬物代謝や血管新生、発癌に関わる遺伝子を標的とした遺伝子治療が考えられているが、制限増殖型アデノウイルスをベクターとして用いることにより、臨床効果の期待できる遺伝子治療法が確立できるであろう。さらに、腫瘍集積性を高めるためにファイバーやノブを改変したアデノウイルスの開発にも精力が向けられている。

■ References ■

1. Culver KW, Anderson WF, Blaese RM : Lymphocyte gene therapy. *Hum Gene Ther* 2 : 107-109, 1991
2. Isner JM : Myocardial gene therapy. *Nature* 415 : 234-239, 2002
3. Nemunaitis J, Ganly L, Khuri F, et al : Selective replication and oncolysis in p53 mutant tumors with ONYX-015, an E1B-55kD gene-deleted adenovirus, in patients with advanced head and neck cancer : a phase II trial. *Cancer Res* 60 : 6359-6366, 2000
4. Kirn D, Hermiston T, McCormick F : ONYX-015 : Clinical data are encouraging. *Nat Med* 4 : 1341-1342, 1998
5. Reid T, Galanis E, Abbruzzese J, et al : Hepatic Arterial Infusion of a Replication-selective Oncolytic Adenovirus (*d11520*) Phase II Viral, Immunologic, and Clinical Endpoints. *Cancer Res* 62 : 6070-6079, 2002
6. Heise C, Sampson, Johannes A, et al : ONYX-015, an E1B gene-attenuated adenovirus, causes tumor-specific cytolysis and antitumoral efficacy that can be augmented by standard chemotherapeutic agents. *Nat Med* 3 : 639-645, 1997
7. Bischoff JR, Kirn DH, Williams A, et al : An adenovirus mutant that replicates selectively in p53-deficient human tumor cells. *Science* 274 : 373-376, 1996
8. Motoi F, Sunamura M, Ding L, et al : Effective gene therapy for pancreatic cancer by cytokines mediated by restricted replication-competent adenovirus. *Hum Gene Ther* 11 : 223-235, 2000
9. Sunamura M, Oonuma M, Motoi F, et al : Gene Therapy for Pancreatic Cancer Targeting the Genomic Alterations of Tumor Suppressor Genes using Replication-selective Oncolytic Adenovirus. *Human Cell* 15 : 138-150 : 2002
10. Oonuma M, Sunamura M, Motoi F, et al : Gene therapy for intraperitoneally disseminated pancreatic cancers by *Escherichia coli* uracil phosphoribosyltransferase (UPRT) gene mediated by restricted replication-competent adenoviral vectors. *Int J Cancer* 102 : 51-59, 2002
11. Sunamura M, Hamada H, Motoi F, et al : Oncolytic virotherapy as a novel strategy for pancreatic cancer. *Pancreas* 28. 2004
12. Arany Z, Huang LF, Eckner R, et al : An essential role of p300/CBP in the cellular response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93 : 12969-12973, 1996
13. Heise C, Hermiston T, Johnson L, et al : An adenovirus E1A mutant that demonstrates potent and selective systemic anti-tumoral efficacy. *Nat Med* 6 : 1134-1139, 2000

膵内多発の病態，⑫通常型膵癌の合併，などが挙げられる²⁾。

□ 患者への説明で特に注意すべきこと

- 上記の問題点を十分に理解していただき，適切な治療を選択する。

文献

- 1) Kimura W, et al: Operative indications for cystic lesions of the pancreas with malignant potential; experience. *Hepato-Gastroenterology* 46:483-491, 1999.
- 2) 木村 理: 膵嚢胞性疾患の新展開—IPMT を中心に。膵頭部の局所解剖と各種縮小手術。日外会誌 104:460-470, 2003.
- 3) 大橋計彦, 他: 粘液産生膵癌の 4 例: 特異な十二指腸乳頭所見を中心として。 *Progress of Digestive Endoscopy* 20:348-351, 1982.

膵癌

元井冬彦, 江川新一, 松野正紀

□ 概念・頻度・症候

• 膵癌 (pancreatic cancer) は膵原発の悪性腫瘍で，主に膵管上皮から発生する。進行が早く，早期から転移をきたすため，予後不良である。特異的な症状やスクリーニングに使用できるマーカーに乏しく早期診断は困難である。近年増加が著しく，1960年と1985年の膵癌死亡数を比較すると約8倍に増加している。50～80歳に多く，やや男性に多く発生する。組織学的には，予後不良な浸潤性膵管癌が大部分を占める^{1,2)}。

• 主な自覚症状は，腹痛，黄疸であり，腰背部痛，体重減少，食欲不振，全身倦怠がこれに続く。膵頭部癌では，総胆管への直接浸潤による狭窄や閉塞

が生じ，閉塞性黄疸を呈することが多い。癌が進行し神経浸潤をきたすと，疼痛が激しくなる。体重減少は，癌の悪液質と糖尿病の悪化，経口摂取の低下により起こる¹⁾。

□ 発症機序や原因疾患

膵癌の発症機序・原因は不明である。K-ras, p53, SMAD4, p16 など多彩な遺伝子の異常を高頻度に認めるため，それら遺伝子異常の蓄積が，発生・進展に関与していると考えられる。

□ 診断のポイント (注意すべき点)

• 腹痛や体重減少など非特異的な症状が多く，腹部超音波検査で膵管拡張や嚢胞性病変を認めた場合に，膵癌を念頭に置いて検査を進めることが重要である。

• 膵癌では，腫瘍マーカー CA19-9 値が 80～90% で陽性となるが，胆汁うっ滞では高値を示すこと，日本人に 10%程度に存在する Lewis A 抗原陰性者では陰性となることに留意する。

• 腫瘍形成性膵炎との鑑別は重要である。ERCP, 造影 CT などで鑑別を行うが，膵液細胞診，膵管上皮生検，経皮的針生検などで確定診断する。

• 膵癌と診断した場合，微小肝転移の検出は，治療方針決定のうえで重要である。造影 MRI や CT-AP が検出感度が高い。

□ 鑑別・治療法選択に必要な検査

• 膵癌 (pancreatic cancer) の可能性がある場合，質的診断，臨床病期のステージング (遠隔転移の診断)，局所進展度の診断 (切除の可能性の診断) の順に検査を進めていく (表 3-86)。

• スクリーニング検査として腹部超音波で，膵腫大・腫瘍性病変・膵管拡張などの所見を認めた場合，膵癌を疑い検査を進める。同時に腫瘍マーカー採血を行う。CA19-9, DU-PAN-2 などで陽性率が高い。

• 最初に行う検査として，ダイナミック CT・ヘリカル CT が質的診断・進展度診断に有用である。

表 3-86 膵癌診断に必要な検査

スクリーニング検査	US, CT, 腫瘍マーカー
↓	
質的診断 (鑑別診断)	ヘリカル CT, MRI/MRCP, EUS (+生検), ERCP (細胞診, 生検)
↓	
臨床病期診断 (遠隔転移診断)	胸部 CT, enhanced MRI, CTAP シンチグラム, FDG-PET
↓	
局所進展度診断	ヘリカル CT, アンギオグラフィー, EUS

切除の可能性がある場合、CT 画像を再構築して、膵周囲の血管走行を確認しておく、手術に際して有益である。

- CT で描出が不良な小腫瘤や、質的診断が困難な腫瘤の場合、EUS を施行する。EUS 補助下で針生検を行い、組織学的診断を得ることも可能である。
- 膵管拡張や嚢胞が主たる所見の場合、MRI (MRCP) を行う。膵管の途絶がある場合、途絶部より尾側の膵管の情報が得られ有用である。ERCP より侵襲が少ない。造影 MRI 検査は肝転移の診断精度が高い。
- CT 画像から診断が明らかな場合、ERCP は必ずしも必須ではない。腫瘤が不明瞭な場合や膵管拡張・嚢胞の所見がある場合、ERCP が有用であり、膵液細胞診や膵管上皮からの生検で、組織学的確定診断を得ることもできる。
- 手術 (切除) 可能と考えた場合、血管造影を行い、膵周囲の血管の走行と壁不整の有無を確認しておく。CT-AP は肝転移の検出感度が高く有用であるが、疑陽性が存在することに注意する。

検査手技

- ダイナミック CT、ヘリカル CT では、腫瘍径、造影程度はもとより、腫瘍の周囲組織への浸潤や、大血管浸潤の評価ができる。また、画像再構築により、血管の走行を 3 次元的に認識でき、血管造影検査の代用も可能である。
- MRCP では、膵管途絶部より尾側膵管の情報が

得られ有用である。また、膵管内乳頭粘液性腫瘍や粘液性嚢胞腫瘍などの嚢胞性腫瘍の描出に優れている。

- ERCP では、詳細な膵管壁の異常所見が描出できる。さらに、膵液細胞診や膵管上皮からの生検で、組織学的確定診断を得ることができる。
- ERCP 施行に際しては、術前処置として、抗膵酵素薬と抗生物質を添加した点滴で血管を確保し、咽頭局所麻酔を行ったのち、催眠鎮静薬、麻薬鎮痛薬、鎮痙薬を投与する。造影検査と膵液採取 (細胞診) を行い、必要に応じ膵管上皮生検を行う。術後は、抗膵酵素薬と抗生物質を継続し、急性膵炎の発症を念頭に置き、バイタルサインのチェックと経時的な採血を行う⁹⁾。
- EUS は無症候性に発見された小腫瘤の質的診断とともに、周囲組織、特に血管系 (門脈、上腸間膜動脈) への浸潤の診断に有効であり、切除の可否の決定に重要である。
- 膵癌は乏血性であり、血管造影では腫瘍そのものは描出できないが、血管壁への浸潤は、切除の可否を決定するうえで重要な情報となる。またラ氏島腫瘍や腺房細胞腫瘍など、血管密度の高い腫瘍との鑑別にも有用である。

検査の実際とその危険性

- 膵に腫瘤性病変を認め、良・悪性の鑑別が困難な場合、経皮的あるいは EUS 補助下・内視鏡下膵生検も選択肢に挙げられる。経皮的膵生検は、出血傾向、腹水の存在下では禁忌である。他の画像診断で膵癌の診断がつく場合には、播種の危険性も考慮し、原則として控えるべきである。
- ERCP は膵癌診療では必要な検査の 1 つであるが、消化器内視鏡検査のなかでも手技的に難しく、合併症も発生しうるので、患者に十分説明を行い同意を得て行う。
- ERCP 後の膵炎発症率は、0.08% で欧米に比して低率である。メシル酸ガベキサートは ERCP 後の膵傷害を予防する。しかし、プロテアーゼ阻害薬は半減期が短いので、持続投与する必要がある。