

ールは可能であった。

症例3：62歳男性直腸切断術後、局所再発巣はS1下縁に及ぶためS1仙骨部分切除を伴うTPESを実施。術後中等度の左側跛行を残したが、社会復帰可能であった。術後2年目単発肺転移巣が出現し根治的肺切除を行い、TPES後6年の現在再発なく生存中である。

症例4：低位前方切除術後の再発に対し、約2年間に及ぶ化学療法が他院で行われた。その間抗がん剤のコストは数百万円に達していた。本術式の適応と判断されTPESが実施された。double stomaでのQOLの低下が心配されたが、抗がん剤の副作用（しびれ、手足症候群）に比較すれば許容できQOLは著しく向上した。

4) 再々発様式と術後QOL

64%に再発を来した。うち骨盤内は20%であったが肺転移が56%と高率で治療成績向上のためには肺転移例の対策が不可欠である。また本術式ではdouble stomaでの生活となりQOL低下が危惧される。しかし、再発や拡大手術などを経験したこのpopulationでは必ずしも、double stomaでの生活はQOL低下に結びつかず、長期生存例の多くは職場復帰し、生活は満足と答えている。また神経切除に伴う術後疼痛は一定期間高度で、術後6ヶ月ないし一年間の緩和ケアが必要であった。歩行に関してはS2以下の仙骨神経が両側温存されていれば支障はないが、S1やS2仙骨神経が切除されると歩行補助器が必要となる。

5) 初回手術腹腔鏡下腸切除の症例：ラパロの普及は目覚ましいが最近の連続3症例はいずれも初回手術としてラパロで低位前方切除術が行われた症例であった。再発様式は側方骨盤壁再発ではなく何れも仙骨前面再発の形式をとっていた。側方転移などのリンパ管侵襲ではなく、radial margin, circumferential resection margin 不足が原因と思われる再発であった。

D. 考察

直腸癌局所再発に対する欧米における治療法は術前chemoradiation+切除+術中照射などを組み合わせたmultimodality therapyが標準とされている。集学的治療を行っても要の治療はR0手術ができるかどうかである。また局所再発癌に対し重粒子線治療が有効なことが最近報告されているが、論文発表は調べた限り不明である。5年生存率50%以上が報告されている治療法は仙骨合併骨盤内臓全摘術のシリーズ以外にない。適応拡大を試みた症例の検討をおこなった。効果の得られた症例もあったが合併症を引き金に二次癌を誘発したと思われる症例もあった。この研究の独創的な点は骨盤壁固定浸潤癌に対する手術適応と安全で合理的な手術法の開発を行ったことである。抗がん剤治療に比較し治療コストも低く、QOLが向上した症例も経験された。ラパロ低位前方切除術後の再発を連続3例経験し、radial marginやcircumferential resection margin不足、あるいは肛門側切除断端までの距離不足が原因と思われる症例であり、局所再発癌外科治療を通じてラパロのpitfallを指

摘していく必要がある。

E. 結論

1. 骨盤壁固定浸潤再発癌に対する仙骨合併骨盤内臓全摘術79例に実施し、手術適応の確立と適応の拡大を図った。
2. 抗がん剤治療に比較し治療コストも低く、QOLが向上した症例も経験された。
3. Double stomasでの生活ではあるが長期生存例は職場復帰し、ほぼ満足な生活の質を保っていた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shiomi A, Ito M, Saito N, Ohue M, Hirai T, Kubo Y, Moriya Y. Diverting stoma in rectal cancer surgery. A retrospective study of 329 patients from Japanese cancer centers. Int J Colorectal Dis 2011, 26(1): 79-87.
- 2) Hamaguchi T, Shirao K, Moriya Y, Yoshida S, Kodaira S, Ohashi Y, The NSAS-CC Group. Final results of randomized trials by the National Surgical Adjuvant Study of Colorectal Cancer (NSAS-CC). Cancer Chemother Pharmacol. 2011, 67:587-596.
- 3) Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Inada R, Takawa M, Moriya Y. Short-Term outcomes of laparoscopic intersphincteric resection for lower rectal cancer and comparison with open approach. Digestive Surgery(Dig Surg) 2011, 28: 404-409.
- 4) Matsumoto T, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y. Cecal schwannoma with laparoscopic wedge resection: Report of case. Asian J Endosc Surg 2011, 4: 178-180.
- 5) Moriya Y. Intersphincteric resection for very low rectal cancer. R.Schiessel and P. Metzger (eds), Inters phincteric resection of low rectal tumors, Springer New York, in press

2. 学会発表

- 1) Moriya Y. Lateral lymph node dissection in rectal cancer treatment : myths and eality, Fifth International Conference - Russian School of Colorectal Surgery - , Moscow(Russia), 23-24, June 2011
- 2) Moriya Y. 1. Nerve-sparing surgery with lateral node dissection for low rectal cancer (Lecture) 2. Intersphincteric resection for very low rectal cancer (Lecture). 3. Surgical treatment for local recurrence (Lecture). 4. Intersphincteric resection: Surgical Treatment for Local Recurrence (Videos). The X Congress of the Brazilian Society of Surgical Oncology, Brazil (Rio de Janeiro) 13-14, October 2011
- 3) Moriya Y. Total pelvic exenteration with distal sacrectomy for fixed recurrent rectal cancer, 21st World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists, TOKYO, November 9-12, 2011.
- 4) Moriya Y. Pelvic Node Dissection, 13th congress of APFCP, Thailand, 2-3, December, 2011.

科学的根拠に基づくがん免疫療法の開発に関する研究

研究分担者 中面 哲也 国立がん研究センター東病院 臨床開発センター がん治療開発部 機能再生室長

研究要旨

我々は、進行肝細胞がんを対象として、自ら同定したがん特異的抗原glypican-3(GPC3)を標的抗原としたペプチドワクチン療法の臨床第I相試験を実施して安全性と有効性を検討してきた。GPC3ペプチドワクチン臨床第I相試験において、末梢血単核球50万個中のGPC3ペプチド特異的T細胞の最大頻度50個以上は全生存期間OSに対する有意かつ独立した予後因子となりうることを示すことができた。ワクチン投与後の患者末梢血単核球からHLA-A0201拘束性の肝細胞がん細胞株に対して傷害性を持つGPC3ペプチド特異的CTLクローンを複数樹立した。また最も著明な臨床効果を示した患者からもHLA-A0207拘束性かつGPC3特異的細胞傷害性を示すCTLクローンが樹立できた。

A. 研究目的

我々は、進行肝細胞がんを対象として、自ら同定したがん特異的抗原glypican-3(GPC3)を標的抗原としたペプチドワクチン療法の臨床第I相試験を実施して安全性と有効性を検討してきた。免疫学的有効性と予後との関連を解析し、ワクチン投与患者末梢血単核球からペプチド特異的CTLクローンを樹立し解析することを目的とした。

B. 研究方法

1) GPC3ペプチドワクチン臨床第I相試験においてペプチドワクチンを投与された患者33例の末梢血中GPC3ペプチド特異的CTLの最大頻度と生命予後との関連性を検討した。

2) HLA-A0201拘束性および-0207拘束性の肝細胞がん細胞株に対して傷害性を持つGPC3ペプチド特異的CTLクローンの樹立を試みた。

(倫理面への配慮)

国立がん研究センターでは、教育研究に関わる生命倫理ならびに安全管理に関する問題を審議して、これらが適切に遂行されるように、国立がん研究センター倫理審査委員会が設置され規則が整備されている。本研究において、臨床試験や臨床検体を用いた研究は国立がんセンター倫理審査委員会に申請し承認を得た後に実施する。その際、研究担当者は、ヘルシンキ宣言に従い臨床研究を実施する。患者に対しては説明文書を用いて説明し、自筆の同意書にて同意を確認する。また、患者のプライバシー保護に最大の努力を払う。

さらに動物実験に際しては、各施設の動物実験指針を遵守し、動物愛護にも留意して研究を遂行するよう努めている。

C. 研究結果

1) 全生存期間OSの予後因子は、単変量解析では遠

隔転移無し(p=0.032)、脈管浸潤有り(p=0.04)、AFP 100 ng/ml以上(p=0.003)、RECIST腫瘍径10 cm以上(p=0.003)、肝内病変の長径和10 cm以上(p<0.001)、GPC3ペプチド特異的CTLの最大頻度50未満(p=0.033)であった。また多変量解析では、AFP 100ng/ml以上(p=0.007)、GPC3ペプチド特異的CTL活性50未満(p=0.04)が予後因子であった。全33例のGPC3ペプチド特異的CTL活性とOSの分布図を検討すると、両者に有意な相関(p=0.031)を認めた。さらにOS中央値では、GPC3ペプチド特異的CTL活性50以上群は12.2ヶ月、50未満群は8.4ヶ月と有意な差(p=0.033)を認めた。GPC3ペプチド特異的CTLの最大頻度50以上(N=15)または50未満(N=18)の2群に分けて検討したところ、臨床背景因子に関しては、2群間に有意差を認めるものではなく、ワクチン使用量(≥1 mg vs <1 mg)のみで有意な差(p=0.004)を認めた。

2) ワクチン投与後の患者末梢血単核球からDextramer sort、ex vivo Dextramer sort、がん細胞株をターゲットにしたCD107a sortの3つの方法によりCTLクローンを樹立した。これらのCTLクローンはGPC3ペプチドに対して高親和性であり、GPC3陽性癌細胞株をHLA-class I拘束性かつGPC3特異的に傷害した。また、最も著明な臨床効果を示したHLA-A0207の患者からもCD107a sortによりHLA-A0207拘束性かつGPC3特異的細胞傷害性を示すCTLクローンが樹立できた。

D. 考察

1) GPC3ペプチド特異的T細胞の最大頻度50以上はOSに対する有意かつ独立した予後因子と考えられた。

2) 現在、タカラバイオ社との共同研究でGPC3特異的CTLクローンのTCR遺伝子を単離し、siTCRレトロウイルスベクターに組み込んでおり、TCR遺伝子導入リンパ球を使用した細胞移入療法の開発を進めている。

E. 結論

Glypican-3(GPC3)ペプチドワクチン臨床第 I 相試験において、末梢血単核球50万個中のGPC3ペプチド特異的T細胞の最大頻度50個以上は全生存期間OSに対する有意かつ独立した予後因子となりうることを示すことができた。ワクチン投与後の患者末梢血単核球からHLA-A0201拘束性の肝細胞がん細胞株に対して傷害性を持つGPC3ペプチド特異的CTLクローンを複数樹立した。また最も著明な臨床効果を示した患者からもHLA-A0207拘束性かつGPC3特異的細胞傷害性を示すCTLクローンが樹立できた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nobuoka D, Motomura Y, Shirakawa H, Yoshikawa T, Kuronuma T, Takahashi M, Nakachi K, Ishii H, Furuse J, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kinoshita T, Komori H, Baba H, Fujiwara T, Nakatsura T. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma induces glypican-3 peptide-specific cytotoxic T lymphocytes. *Int. J. Oncol.* 2012, 40(1): 63-70.
- 2) Nakatsugawa M, Horie K, Yoshikawa T, Shimomura M, Kikuchi Y, Sakemura N, Suzuki S, Nobuoka D, Hirohashi Y, Torigoe T, Harada K, Takasu H, Sato N, Nakatsura T. Identification of an HLA-A *0201-restricted cytotoxic T lymphocyte epitope from the lung carcinoma antigen, Lengsin. *Int. J. Oncol.* 2011, 39(4):1041-1049.
- 3) Suzuki S, Yoshikawa T, Hirose T, Shibata K, Kikkawa F, Akatsuka Y, Nakatsura T. Glypican-3 could be an effective target for immunotherapy combined with chemotherapy against ovarian clear cell carcinoma. *Cancer Sci.* 2011, 102(9):1622-1629.
- 4) Yoshikawa T, Nakatsugawa M, Suzuki S, Shirakawa H, Nobuoka D, Sakemura N, Motomura Y, Tanaka Y, Hayashi S, Nakatsura T. HLA-A2-restricted glypican-3 peptide-specific CTL clones induced by peptide vaccine show high avidity and antigen-specific killing activity against tumor cells. *Cancer Sci.* 2011, 102(5):918-925.

2. 学会発表

- 1) Yoshikawa T, Suzuki S, Nakatsugawa M, Shirakawa H, Nobuoka D, Sakemura N, Motomura Y, Nakatsura T. Establishment of high avidity CTL clones induced by HLA-A2 restricted glypican-3 (GPC3) peptide vaccine. AACR 102nd Annual Meeting 2011 (Orlando), April 2-6, 2011
- 2) 澤田雄、信岡大輔、吉川聡明、下村真菜美、水野正一、中面哲也、GPC3 ペプチドワクチンに誘導された末梢血単核球 50 万個中の GPC3 ペプチド特異的 T 細胞の最大頻度 50 以上は有意な生命予後因子である、第 15 回日本がん免疫学会総会 (大阪) 2011 年 6 月 30 日～7 月 1 日
- 3) 吉川聡明、高原将司、富山舞、黒田あゆみ、白川博文、信岡大輔、澤田雄、酒村智子、多田好孝、岩間達章、藤浪紀洋、小林裕太、本吉正、

増田昌子、須貝詩織、齋田美江、前川隆司、中面哲也、ゾレドロン酸を使用したペプチド特異的 CTL の大量培養法の検討、第 15 回日本がん免疫学会総会 (大阪) 2011 年 6 月 30 日～7 月 1 日

- 4) 信岡大輔、吉川聡明、高橋真理、岩間達章、堀江和峰、下村真菜美、鈴木史朗、酒村智子、中津川宗秀、八木孝仁、藤原俊義、中面哲也、抗原特異的免疫療法の効果増強を目指した基礎研究：ペプチド腫瘍内注入、第 15 回日本がん免疫学会総会 (大阪) 2011 年 6 月 30 日～7 月 1 日
- 5) 多田好孝、吉川聡明、下村真菜美、白川博文、信岡大輔、澤田雄、中面哲也、Glypican-3(GPC3)由来ペプチドワクチンにより著明な臨床効果を示した患者由来 PBMC を用いたペプチド特異的細胞傷害性 T 細胞クローンの樹立、第 39 回日本臨床免疫学会総会(東京)、2011 年 9 月 15 日～17 日
- 6) 吉川聡明、高原将司、富山舞、黒田あゆみ、白川博文、信岡大輔、澤田雄、酒村智子、齋田美江、前川隆司、中面哲也、Glypican-3 ペプチド特異的 CTL の大量培養法の検討、第 39 回日本臨床免疫学会総会(東京)、2011 年 9 月 15 日～17 日
- 7) Imoto S, Sakemura N, Ito H, Imi K, Isaka H, Tazaki E, Kamma H, Wada N, Nakatsura T. Immune suppression of regulatory T cell and M2 macrophage in breast cancer patients. 第 6 回国際微量量シンポジウム (大阪) , 2011 年 9 月 21～23 日
- 8) 酒村智子、井本滋、和田徳昭、中面哲也、乳癌患者の末梢血 CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} 制御性 T 細胞は増加し、免疫抑制機能を有する、第 31 回日本分子腫瘍マーカー研究会 (名古屋)、2011 年 10 月 2 日
- 9) 齊藤桂吾、信岡大輔、下村真菜美、吉川聡明、澤田雄、水野正一、中面哲也、プロテオミクス解析による肝細胞がん細胞表面に高頻度に存在するペプチド同定、第 31 回日本分子腫瘍マーカー研究会 (名古屋)、2011 年 10 月 2 日
- 10) 澤田雄、信岡大輔、吉川聡明、下村真菜美、水野正一、中面哲也、進行肝細胞がんにおける Glypican-3 由来ペプチドワクチン療法の予後因子-末梢血中 GPC3 ペプチド特異的 T 細胞頻度-、第 31 回日本分子腫瘍マーカー研究会 (名古屋)、2011 年 10 月 2 日
- 11) 吉川聡明、白川博文、信岡大輔、澤田雄、酒村智子、前川隆司、中面哲也、ゾレドロン酸を使用したペプチド特異的 CTL の大量培養法の検討、第 70 回日本癌学会 (名古屋)、2011 年 10 月 3 日～5 日
- 12) 鈴木史朗、吉川聡明、廣澤友也、柴田清住、吉川史隆、中面哲也、卵巣明細胞腺がんに対する GPC3 由来ペプチドワクチン療法の可能性、第

70 回日本癌学会（名古屋）、2011 年 10 月 3 日～5 日

- 13) 信岡大輔、吉川聡明、高橋真理、岩間達章、堀江和峰、下村真菜美、鈴木史朗、酒村智子、中津川宗秀、八木孝仁、藤原俊義、中面哲也、ペプチド特異的免疫療法の効果増強を目指したペプチド腫瘍内注入、第 70 回日本癌学会（名古屋）、2011 年 10 月 3 日～5 日
- 14) 酒村智子、中津川宗秀、吉川聡明、下村真菜美、伊坂泰嗣、伊東大樹、伊美健太郎、田崎英里、和田徳昭、井本滋、中面哲也、乳癌患者末梢血管中における CD4+ CD25^{high}CD127^{low} 制御性 T 細胞の解析、第 70 回日本癌学会（名古屋）、2011 年 10 月 3 日～5 日
- 15) 井本滋、伊美健太郎、伊東大樹、酒村智子、伊坂泰嗣、菅間博、和田徳昭、中面哲也、乳癌患者における制御性 T 細胞と M2 マイクロファージによる免疫制御、第 70 回日本癌学会（名古屋）、2011 年 10 月 3 日～5 日
- 16) 柴田清住、鈴木史朗、廣澤友也、梶山広明、梅津朋和、中面哲也、吉川史隆、婦人科癌に対する特異的癌免疫療法—明細胞腺癌を対象とした GPC3 特異的ペプチドワクチン療法の第 I, II 相臨床試験、第 70 回日本癌学会（名古屋）、2011 年 10 月 3 日～5 日
- 17) 吉川聡明、高原将司、富山舞、黒田あゆみ、白川博文、信岡大輔、澤田雄、酒村智子、贅田美江、前川隆司、中面哲也、T 細胞移入療法を目指した Glypican-3 ペプチド特異的 CTL の大量培養法の検討、第 40 回日本免疫学会学術集会(千葉) 2011 年 11 月 27 日～29 日
- 18) 多田好孝、吉川聡明、下村真菜美、白川博文、信岡大輔、澤田雄、中面哲也、Glypican-3(GPC3)由来ペプチドワクチンにより著明な臨床効果を示した患者由来 PBMC を用いたペプチド特異的細胞傷害性 T 細胞クローンの樹立、第 40 回日本免疫学会学術集会(千葉) 2011 年 11 月 27 日～29 日
- 19) 酒村智子、中津川宗秀、吉川聡明、下村真菜美、伊坂泰嗣、伊東大樹、伊美健太郎、田崎英里、宮本快介、和田徳昭、井本滋、中面哲也、乳癌患者末梢血中 CD4+CD25^{high}CD127^{low} T 細胞の免疫抑制機能、第 40 回日本免疫学会学術集会(千葉) 2011 年 11 月 27 日～29 日
- 20) 岩間達章、堀江和峰、吉川聡明、信岡大輔、下村真菜美、中面哲也、Identification of H2-K^b or -D^b restricted and glypican-3-derived CTL epitope peptide. 第 40 回日本免疫学会学術集会(千葉) 2011 年 11 月 27 日～29 日
- 21) 中面哲也、吉川聡明、澤田雄、信岡大輔、水野正一、木下平、小西大、高橋進一郎、後藤田直人、光永修一、池田公史、鈴木史朗、柴田清住、吉川史隆、細野亜古、原純一、真部淳、塩田曜子、木下義晶、孝橋賢一、glypican-3 由来がん

ペプチドワクチン療法における多施設共同研究の現状と展望、第 24 回日本バイオセラピー学会（和歌山）2011 年 12 月 1 日～2 日

- 22) 信岡大輔、吉川聡明、高橋真理、岩間達章、堀江和峰、下村真菜美、鈴木史朗、酒村智子、中津川宗秀、八木孝仁、藤原俊義、中面哲也、ペプチド特異的免疫療法の効果増強を目指したペプチド腫瘍内注入、第 24 回日本バイオセラピー学会（和歌山）2011 年 12 月 1 日～2 日
- 23) 吉川聡明、高原将司、富山舞、黒田あゆみ、白川博文、信岡大輔、澤田雄、酒村智子、贅田美江、前川隆司、中面哲也、細胞療法の実現化に向けたゾレドロン酸を使用した Glypican-3(GPC3)ペプチド特異的 CTL の大量培養法の開発、第 24 回日本バイオセラピー学会（和歌山）2011 年 12 月 1 日～2 日
- 24) 澤田雄、信岡大輔、吉川聡明、高橋真理、下村真菜美、水野正一、中面哲也、GPC3 ペプチドワクチン投与後、顕著な抗腫瘍効果とともに急性炎症反応、肝機能障害をきたした肝細胞がんの 1 例、第 24 回日本バイオセラピー学会（和歌山）2011 年 12 月 1 日～2 日
- 25) 鈴木史朗、吉川聡明、柴田清住、吉川史隆、中面哲也、Glypican-3 は卵巣明細胞腺がんに対して有効な免疫療法のターゲットとなりうる ～抗癌剤併用療法の可能性について～、第 24 回日本バイオセラピー学会（和歌山）2011 年 12 月 1 日～2 日

G. 知的財産等の出願・登録状況

なし

科学的・行政的背景をふまえた、細胞免疫療法の臨床開発に関する研究

研究分担者 平家 勇司 国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医長

研究要旨

高い純度と高い抗腫瘍活性を持つNK細胞を効率よく増殖・活性化させる培養法を確立した。培養されたNK細胞は、高いNK活性と同時に、Her2/neu陽性ヒト乳がん細胞細胞に対する、高いハーセプチン依存性細胞傷害活性を有していた。

A. 研究目的

本研究の目的は、Her2/neu 陽性乳がんに対する標準療法となっている Herceptin 療法の効果を高める新たな治療法を確立することである。特に、F型 Fc γ R3A を持っているが故 Herceptin に対して低反応性の患者を対象に、新たな Herceptin 併用細胞免疫療法を、科学的並びに行政的視点を踏まえて開発することである。

B. 研究方法

NK細胞を効率よく増殖させるための培養方法を確立する。その上で、様々なHer2/neu発現状態のヒト乳がん細胞株を用いて、培養NK細胞のHerceptin依存性細胞傷害活性を検討する。さらに、Herceptin低反応性のF型Fc γ Receptor遺伝子を有するNK細胞の、Herceptin依存性細胞傷害活性を増強させるかも検討する。

（倫理面への配慮）

研究実施に際しては、臨床研究倫理指針等の関連指針を踏まえた研究計画を作成し、国立がん研究センター内の倫理審査委員会の承認を受けた上で行った。

C. 研究結果

NK細胞を効率よく培養する培養方法が確立できた。培養NK細胞は、NK感受性のK562細胞に対して高い殺細胞効果を呈すると共に、各種ヒト乳がん細胞に対して、Her2/neu発現依存性に、高いHerceptin依存性細胞障害活性を示した。

D. 考察

培養NK細胞を用いることによって、Her2/neu陽性乳がんにおける標準治療薬Herceptinの低感受性を克服できる可能性がしめされた。今回のNK細胞培養に用いた培養液、培養用具は臨床使用可能なものであることから、臨床応用を視野に入れた、前臨床試験・非臨床試験を実施していく予定である。

E. 結論

培養NK細胞は、Her2/neu陽性乳がんにおける標準治療薬であるHerceptinとの併用によって、高いHerceptin依存性細胞傷害活性を誘導した。今後、Herceptinと培養NK細胞の併用療法の開発が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kida M, Morita-Hoshi Y, Soeda A, Wakeda T, Kojima Y, Ueno H, Kondo S, Morizane C, Ikeda M, Okusaka T, Takaue Y, Heike Y. Phase 1 trial of Wilms tumor 1 (WT1) peptide vaccine and gemcitabine combination therapy in patients with advanced pancreatic or biliary tract cancer. J Immunother. 2011 Jan 34(1):92-9.

2. 学会発表

- 1) Heike Y, Phase-I Trial of cell-Depleted Haplo-Identical Stem Cell Transplantation (Haplo-SC T) Combined with HSV-TK Gene Modified T cell Add-Back, The fifth International Conference on Cell Therapy. November1,2011
- 2) Heike Y. Phase-I trial of T cell-depleted haplo-identical stem cell transplantation (Haplo-SCT) combined with HSV-TK gene modified T cell add-back, The second Asian Cellular Therapy Organization (ACTO),2011
- 3) Heike Y. Phase-I trial of T cell-depleted haplo-identical stem cell transplantation(Haplo-SCT) combined with HSV-TK gene modified T cell add-back, Trend of gene & cell therapy as translational research in USA and JAPAN,2011

G. 知的財産等の出願・登録状況

なし

がん特異的蛍光発現ウイルス製剤による診断研究

研究分担者 藤原 俊義 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器・腫瘍外科学・教授

研究要旨

テロメスキャンは、テロメラーゼ構成成分である*hTERT*遺伝子のプロモーターにより癌細胞で選択的に増殖してGFP遺伝子を発現するアデノウイルス製剤であり、癌細胞のみを緑色蛍光でラベリングすることが可能である。本研究では、このウイルス製剤を用いて、消化器癌患者の腹腔内遊離癌細胞の新たな検出法を確立し、トランスレーショナル・リサーチとしてその有用性を検討する。胃癌患者の手術の際に腹腔洗浄液中の細胞を回収し、テロメスキャンを感染させ、24時間培養後に蛍光顕微鏡にてGFP発現細胞をカウントした。進行胃癌患者23例の腹腔洗浄液において、至適なウイルス濃度を検討し、細胞診との一致、予後との相関を検証した。

A. 研究目的

腹膜播種（癌性腹膜炎）は、消化器癌の死亡原因のなかで大きな割合を占める重大な予後規定因子である。最近では、胃癌などの手術時にも治療方針決定の最重要因子となる術中洗浄細胞診が一般に広く行われているが、その正診率は必ずしも十分ではない。本研究では、がん特異的GFP蛍光発現アデノウイルス製剤であるテロメスキャンを用いて、より簡便かつ再現性を持って生きた癌細胞を可視化できる方法を開発し、臨床応用することを目的とする。

B. 研究方法

腹膜播種（癌性腹膜炎）は、消化器癌の死亡原因のなかで大きな割合を占める重大な予後規定因子である。最近では、胃癌などの手術時にも治療方針決定の最重要因子となる術中洗浄細胞診が一般に広く行われているが、その正診率は必ずしも十分ではない。本研究では、がん特異的GFP蛍光発現アデノウイルス製剤であるテロメスキャンを用いて、より簡便かつ再現性を持って生きた癌細胞を可視化できる方法を開発し、臨床応用することを目的とする。

C. 研究結果

23例の胃癌患者（Stage Ia：1例、Ib：1例、IIa：3例、IIb：1例、IIIa：4例、IIIc：4例、IV：9例）の手術の際に腹腔洗浄液中の細胞を回収し、遠心にてペレットを形成した。細胞のviabilityは31%から99.8%であった。必要に応じて赤血球を溶血にて除去した。初期15例では 1×10^4 plaque forming units (PFU)のテロメスキャンを感染させ、24時間培養後、蛍光顕微鏡にてGFP発現細胞をカウントした。Multiplicity of infection (MOI)は0.00027から0.31であり、細胞診Class Vの1例では39個のGFP発現細胞が検出されたが、2例のClass V、1例のClass IV症例ではGFP細胞陰性であった。16例目では洗浄液中の生細胞数をカウントし

てテロメスキャンを10 MOIに固定して感染させた。細胞診はClass IIであったが、1000個以上のGFP陽性細胞が認められた。17例目から23例目までは1 MOIに固定して検討を行ったが、Class V 4例のうち2例で1000個以上、1例で1個、1例で陰性であった。

予後との相関では、GFP陽性細胞が10個以上みられた症例は4例であり、そのうち1例は死亡、2例は急速な進行あるいは再発にてほぼ末期状態である。1例は細胞診は陰性であったがGFP陽性細胞は1000個以上認められており、術後半年で卵巣転移と腹膜播種を来し、現在は化学療法中である。細胞診がClass IVあるいはVであったにもかかわらずGFP陽性細胞が0あるいは1個であった5症例は、術後補助化学療法を受けながらも進行は見られず生存中である。

D. 考察

生物製剤であるテロメスキャンによる癌細胞の可視化は、免疫染色やPCRによる方法と異なり、生きた癌細胞のみを検出するため、検出結果と予後との相関もより正確な関連性が認められると期待される。また、腹膜播種の引き金となる腹腔内遊離細胞の生物学的特性を解明していくことで、新たな消化器癌治療戦略の開発にもつながると考えられる。

現在までの検討で、GFP陽性細胞が多い症例では予後不良である傾向がみられている。一方、細胞診が陽性であった症例でも、GFP陽性細胞が0あるいは1個であった症例では補助化学療法で評価病変が出現せず、比較的長期に生存が得られている。

今後は解析症例を増やして、細胞診陽性の患者とGFP発現細胞陽性の患者のprogression free survival (PFS)およびoverall survival (OS)を比較検討していく予定である。

E. 結論

テロメスキャンにより進行胃癌腹膜播種患者において、腹腔内浮遊癌細胞を可視化することができ、予後との相関がみられる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. Yamasaki, Y., Tazawa, H., Hashimoto, Y., Kojima, T., Kuroda, S., Yano, S., Yoshida, R., Uno, F., Mizuguchi, H., Ohtsuru, A., Urata, Y., Kagawa, S., Fujiwara, T. A novel apoptotic mechanism of genetically engineered adenovirus-mediated tumor-specific p53 overexpression through E1A-dependent p21 and MDM2 suppression. *Eur. J. Cancer*, (in press), 2012.
2. Sasaki, T., Tazawa, H., Hasei, J., Osaki, S., Kunisada, T., Yoshida, A., Hashimoto, Y., Yano, S., Yoshida, R., Kagawa, S., Uno, F., Urata, Y., Ozaki, T., Fujiwara, T. A simple detection system for adenovirus receptor expression using a telomerase-specific replication-competent adenovirus. *Gene Ther.*, (in press), 2012.
3. Nobuoka, D., Motomura, Y., Shirakawa, H., Yoshikawa, T., Kuronuma, T., Takahashi, M., Nakachi, K., Ishii, H., Furuse, J., Gotohda, N., Takahashi, S., Nakagohri, T., Konishi, M., Kinoshita, T., Komori, H., Baba, H., Fujiwara, T., Nakatsura, T. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma induces glypican-3 peptide-specific cytotoxic T lymphocytes. *Int. J. Oncol.*, 2112, 40: 63-70.
4. Sasaki, T., Tazawa, H., Hasei, J., Kunisada, T., Yoshida, A., Hashimoto, Y., Yano, S., Yoshida, R., Uno, F., Kagawa, S., Morimoto, Y., Urata, Y., Ozaki, T., Fujiwara, T. Preclinical evaluation of telomerase-specific oncolytic virotherapy for human bone and soft tissue sarcomas. *Clin. Cancer Res.*, 2011, 17: 1828-1838.
5. Sugio, K., Sakurai, F., Katayama, K., Tashiro, K., Matsui, H., Kawabata, K., Kawase, A., Iwaki, M., Hayakawa, T., Fujiwara, T., Mizuguchi, H. Enhanced safety profiles of the telomerase-specific replication-competent adenovirus by incorporation of normal cell-specific microRNA-targeted sequences. *Clin. Cancer Res.*, 2011, 17: 2807-2818.
6. Ohara, T., Takaoka, M., Toyooka, S., Tomono, Y., Nishikawa, T., Shirakawa, Y., Yamatsuji, T., Tanaka, N., Fujiwara, T., Naomoto, Y. Inhibition of mTOR by temsirolimus contributes to prolonged survival of mice with pleural dissemination of non-small-cell lung cancer cells. *Cancer Sci.*, 2011, 102: 1344-1349.
7. Kishimoto, H., Aki, R., Urata, Y., Bouvet, M., Moriyama, M., Tanaka, N., Fujiwara, T., Hoffman, R. M. Tumor-selective adenoviral-mediated GFP genetic labeling of human cancer in the live mouse reports future recurrence after resection. *Cell Cycle*, 2011, 10: 2737-2741.
8. Li, G., Kawashima, H., Ogose, A., Ariizumi, T., Xu, Y., Hotta, T., Urata, Y., Fujiwara, T., Endo, N. Efficient virotherapy for osteosarcoma by telomerase-specific oncolytic adenovirus. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2011, 137: 1037-1051.
9. Fujiwara, T., Shirakawa, Y., Kagawa, S. Telomerase-specific oncolytic virotherapy for human gastrointestinal cancer. *Expert Rev. Anticancer Th.*, 2011, 11: 525-532.
10. Tazawa, H., Kagawa, S., Fujiwara, T. MicroRNA as potential target gene in cancer gene therapy of gastrointestinal tumors. *Expert Opin. Biol. Th.*, 2011, 11: 145-155.

WT1ペプチド癌ワクチンの開発に関する研究

研究分担者 杉山 治夫 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

ウィルムス腫瘍遺伝子WT1は、白血病やほとんどすべての種類の固形癌に発現する汎腫瘍抗原である。HLA-A*2402拘束性WT1ペプチドを開発し、このWT1ペプチドを用いたがんの免疫療法の臨床研究を世界に先駆けて行い、その有用性を明らかにした。特に白血病、骨髄異形成症候群、脳腫瘍や肺癌で有効性が高かった。WT1ワクチンの投与部位の発赤、腫脹以外重篤な副作用は見られなかった。

A. 研究目的

ウィルムス腫瘍遺伝子WT1は、白血病やほとんどすべての種類の固形癌に発現する汎腫瘍抗原であることを見出し、HLA-A*2402拘束性WT1ペプチドを開発し、これを用いたがんの免疫療法の第I相臨床研究を世界に先がけて実施し、その安全性と有用性を確立した。本研究目的は癌腫毎の有用性を明確にし、本免疫療法を医療として確立することである（下記の1-3の臨床研究）。

B. 研究方法

WT1ペプチドワクチンとしては、HLA-A*2402拘束性改変型WT1ペプチド3.0 mg/body+モンタナイド・アジュバントのエマルジョンを用いる。

1. 第I相臨床研究の継続

2001年に開始した臨床研究において、3人のAML患者が長期生存（8年7ヶ月～8年8ヶ月）しており、これらの患者に対して継続投与あるいは、経過観察をする（このような例は、世界に例を見ない）。

2. 再発グリオブラストーマに対するII相臨床研究 WT1ペプチドワクチン毎週1回、計12回皮下投与する。

3. 進行性膵癌に対するジェムザール併用した第I相臨床研究

ジェムザールの標準的療法（ジェムザール1000 mg/m²、3投4休）に0,2,4,6週目にWT1ペプチドワクチンを投与する。

4. 骨髄異形成症候群（MDS）に対する少量WT1ペプチドワクチン療法の第I相臨床研究

MDSでは、WT1ペプチド300 μgの投与で急速に顆粒球（大部分が白血病細胞由来）が減少（著効を呈すると言える）し、敗血症の危険性がある。そこで、WT1ペプチドの投与量を減じた第I相臨床試験を開始した。WT1ペプチド5 μg/body、3人 → 15 μg/body、3人とdose-upする。2週間毎に計3回投与する。

（倫理面への配慮）

本臨床研究は、すべて倫理委員会の承認のもとで行なわれており、倫理上問題はない。

C. 研究結果

- 2001年に開始した第I相臨床研究で、分子再発時点でWT1ペプチドワクチンを投与し、有効であったAML 3人に対して、現在で7年10ヶ月～8年8ヶ月間継続投与しており、完全寛解が持続している。投与部位の発赤・腫脹以外、重篤な副作用は見られていない。
- 再発グリオブラストーマ65例（全例が放射線照射済み）に対してWT1ペプチドワクチンを毎週1回、計12回投与。56例のうち、CR 1例、PR 2例、SD 28例、PD 34例であり、overall survival rateは4.6%、disease control rateは47.7%であった。SD 28人のうち5人はlong SDであり、PFSが364週、312週、189週、158週の4人は治癒の可能性が高い。全例において、WT1ペプチドワクチン投与部位の発赤以外、重篤な副作用はみられない。
- 進行性膵癌患者 32例（IVa 6例、IVb 22例、再燃 3例、評価不能 1例）に対して、ジェムザール併用WT1ペプチドワクチン療法を施行したところ、PR 7例（21.9%）、SD 17例（53.1%）、PD 7例（21.9%）、評価不能 1例であった。Response rate 21.9%、disease control rate 75.0%であった。PRの2例は手術可能となり、そのうち1例は手術時摘出標本で残存腫瘍細胞が検出されず、組織学的完全寛解であった。このPR 2例は、無増悪生存が46.8ヶ月、39.9ヶ月で完全寛解が持続している。ジェムザールによると思われる副作用以外特別なものはなかった。WT1ペプチドに対する遅延型アレルギー反応（DTH）が出現した群では長期生存者が存在するが、DTHが出現しなかった群では、長期生存者は皆無であり、DTH反応と予後の相関が見られた。
- MDSに対する少量WT1ペプチド投与の臨床研究では、5 μg投与群では2例に臨床効果が出現し、このうち1例は、現在まで6年7ヶ月にわたり継続投与している。残り1例はNo changeであった。15 μg投与群では1例が白血病細胞が減少し、有効であった。他の2例はNo changeであった。15 μg投与の4人では、1人が有効、1人がPDで、残り2人はNo changeであった。50 μg投与の4人では、1人が

有効、1人がPDで、残り2人は不変であった。

MDSがheterogenousであるため、効果に個人差があり、推奨用量を決定することができなかった。5 μ g/bodyを6年7ヶ月にわたり継続投与している1例においては、WT1ペプチドワクチンの投与部位の発赤、腫脹以外、重篤な副作用は見られていない。予想どおり、WT1ペプチドワクチンの投与により顆粒球の減少が生じたが、G-CSFの投与により回復させることが明らかになり、本療法の安全性が明らかになった。以上のデータをふまえて、初期量を50 μ g/bodyに設定した新第I相臨床研究を開始した。

D. 考察

WT1ペプチド免疫療法は、きわめて予後不良な再発グリオブラストーマや進行性膵癌に対しても臨床効果を出しうることが明らかになった。これらの進行癌に臨床効果が出現した背景として考えられることは、再発グリオブラストーマでは、前治療としてほとんど抗がん剤が投与されておらず、進行性膵癌においても大部分の症例が初発例であり、抗がん剤の前治療は行なわれていない。このように両疾患では、抗がん剤前治療がないか、あっても軽微であるので、患者の免疫能が温存されており、そのため臨床効果が出現しやすいと現時点では考えている。さらに、進行性膵癌の治療で併用しているジェムザールが、免疫抑制性細胞を抑制することで免疫能を上げるとともに、ジェムザールが、膵癌細胞のWT1タンパクの発現を上げ、癌細胞の免疫原性を高めることも明らかになってきた。MDSでは、stem cell leukemiaであるので、WT-CTLがWT1⁺ leukemic stem cellをkillすること及び、MDSでは治療前にWT1-CTLがすでにクローナルな増殖をしていることにより臨床効果が出やすいと考えられる。

E. 結論

1. WT1ペプチドワクチン療法は、重篤な副作用のない安全性の高い治療法である。
2. WT1ペプチドワクチン療法は、白血病、再発グリオブラストーマや進行性膵癌に対して臨床効果が期待しうる治療法である。
3. stem cell leukemia であるMDSでは、G-CSFを併用した少量WT1ペプチドワクチン療法が有効であり、WT1ペプチド50 μ g/bodyは安全量であることが判明した。
4. WT1ペプチドワクチン療法は、抗がん剤が多量に使われるまでの免疫能が残存している時期に使用すべきであると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Morimoto S, Oka Y, Tsuboi A, Tanaka Y, Fujiki F, Nakajima H, Hosen N, Nishida S, Nakata J, Nakae Y, Maruno M, Myoui A, Enomoto T, Izumoto S, Sekimoto M, Kagawa N, Hashimoto N, Yoshimine T, Oji Y, Kumanogoh A, Sugiyama H. Biased usage of T cell receptor β -chain variable region genes of WT1 (Wilms' tumor gene)-specific CD8⁺ T cells in patients with solid tumors and healthy donors. *Cancer Science*, in press.
- 2) Nakajima H, Oka Y, Tsuboi A, Tatsumi N, Yamamoto Y, Fujiki F, Lie Z, Murao A, Morimoto S, Hosen N, Shirakata T, Nishida S, Kawase I, Isaka Y, Oji Y, Sugiyama H. Enhanced tumor immunity of WT1 peptide vaccination by interferon- β administration. *Vaccine*, in press.
- 3) Chiba Y, Kinoshita M, Okita Y, Tsuboi A, Isohashi K, Kagawa N, Fujimoto Y, Oji Y, Oka Y, Shimosegawa E, Morita S, Hatazawa J, Sugiyama H, Hashimoto N, Yoshimine T. Use of (11)C-methionine PET parametric response map for monitoring WT1 immunotherapy response in recurrent malignant glioma. *J Neurosurg*, in press.
- 4) Nishioka M, Tanemura A, Nishida S, Nakano A, Tsuboi A, Oji Y, Oka Y, Azuma I, Sugiyama H, Katayama I. Vaccine therapy with the WT-1 (Wilms' tumor gene-1) peptide and the cell wall skeleton of mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guérin (BCG-CWS) suppressed the growth of metastatic malignant melanoma: A case report. *European Journal of Dermatology*, in press.
- 5) Tsuboi A, Oka Y, Kyo T, Katayama Y, Elisseeva OA, Kawakami M, Nishida S, Morimoto S, Murao A, Nakajima H, Hosen N, Oji Y, Sugiyama H. Long-term WT1 peptide vaccination for patients with acute myeloid leukemia with minimal residual disease. *Leukemia*, doi: 10.1038/leu.2011.343.
- 6) Takahara A, Koido S, Ito M, Nagasaki E, Sagawa Y, Iwamoto T, Komita H, Ochi T, Fujiwara H, Yasukawa M, Mineno J, Shiku H, Nishida S, Sugiyama H, Tajiri H, Homma S. Gemcitabine enhances Wilms' tumor gene WT1 expression and sensitizes human pancreatic cancer cells with WT1-specific T-cell-mediated antitumor immune response. *Cancer Immunol Immunother*. 2011, in press.
- 7) Ohno S, Takano F, Ohta Y, Kyo S, Myojo S, Dohi S, Sugiyama H, Ohta T, Inoue M. Frequency of myeloid dendritic cells can predict the efficacy of wilms' tumor 1 Peptide vaccination. *Anticancer Res*. 31: 2447-52, 2011.
- 8) Hashii Y, Sato-Miyashita E, Matsumura R, Kusuki S, Yoshida H, Ohta H, Hosen N, Tsuboi A, Oji Y, Oka Y, Sugiyama H, Ozono K. WT1 peptide vaccination following allogeneic stem cell transplantation in pediatric leukemic patients with high risk for relapse: successful maintenance of durable remission. *Leukemia*. doi: 10.1038/leu.2011.226, 2011.
- 9) Dohi S, Ohno S, Ohno Y, Takakura M, Kyo S, Soma G, Sugiyama H, Inoue M. WT1 peptide vaccine stabilized intractable ovarian cancer patient

for one year: a case report. Anticancer Res. 31: 2441-5, 2011.

2. 学会発表

- 1) 杉山治夫：WT1ペプチドがん免疫療法、第15回日本がん免疫学会総会、豊中、2011年6月30日
- 2) Nakata J, Hosen N, Okumura A, Shimizu Y, Guo M, Fujioka Y, Kinoshita Y, Oka Y, Kumanogoh A, Sugiyama H: Immuno-editing of leukemic stem cells in MLL/ENL mouse leukemia model, The 15th annual Meeting of Japanese Association of Cancer Immunology, Toyonaka, June 30, 2011.
- 3) Hara K, Nishida S, Morimoto S, Tsuboi A, Koido S, Homma S, Komita H, Fujiki F, Takeda Y, Nagano H, Oka Y, Ohkusa T, Sugiyama H: CD45RA⁺CCR7^{hi} memory WT1-CTLs predicts the favorable clinical outcome; the WT1 cancer vaccine combined with gemcitabine in the pancreatic cancer patients, The 15th annual Meeting of Japanese Association of Cancer Immunology, Toyonaka, June 30, 2011.
- 4) 橋井佳子、松村梨紗、吉田寿雄、宮下恵実子、坪井昭博、尾路祐介、保仙直毅、岡芳弘、杉山治夫、大藪恵一：同種造血幹細胞移植後の難知性小児血液腫瘍患者に対するWT1ペプチドワクチンを用いた免疫療法、第15回日本がん免疫学会総会、豊中、2011年6月30日
- 5) 西岡めぐみ、種村篤、西田純幸、坪井昭博、井上匡美、岡芳弘、杉山治夫、片山一郎：BCG-CWS併用WT1ペプチドワクチン療法によって肺転移巣の増殖抑制を認めた悪性黒色腫の一例、第15回日本がん免疫学会総会、豊中、2011年6月30日
- 6) 保仙直毅、前田哲生、山根孝久、日野雅之、森本創世子、原一真、中田潤、西田純幸、坪井昭博、尾路祐介、岡芳弘、金倉譲、森田智視、坂本純一、杉山治夫：造血幹細胞移植後患者に対するWT1ワクチン免疫療法、第15回日本がん免疫学会総会、豊中、2011年6月30日
- 7) 橋本直哉、坪井昭博、千葉泰良、木嶋教行、岡芳弘、木下学、香川尚己、吉峰俊樹、杉山治夫：悪性グリオーマに対する WT1 免疫療法：Recursive partitioning analysis と予後予測因子、第 70 回日本癌学会学術総会、名古屋、2011 年 10 月 4 日
- 8) 中島博子、岡芳弘、坪井昭博、辰巳直也、藤木文博、森本創世子、保仙直毅、白方俊章、西田純幸、尾路祐介、杉山治夫：IFN- β 併用投与による WT1 ペプチドワクチンの腫瘍拒絶効果の増強、第 70 回日本癌学会学術総会、名古屋、2011 年 10 月 4 日
- 9) 土肥聡、大野智、高倉正博、京哲、石崎純子、宮本謙一、杉源一郎、杉山治夫、井上正樹：WT1 ペプチドワクチン療法により長期間症状安定が得られた抗癌剤治療抵抗性卵巣癌の 1 症例、第 70 回日本癌学会学術総会、名古屋、2011 年 10 月 4 日
- 10) 橋井佳子、坪井昭博、尾路祐介、保仙直毅、岡芳弘、杉山治夫：WT1 ペプチドワクチンを用い

た小児血液腫瘍に対する同種造血幹細胞移植後免疫療法、第 70 回日本癌学会学術総会、名古屋、2011 年 10 月 5 日

- 11) 前田哲生、保仙直毅、佐多弘、中田潤、西田純幸、坪井昭博、尾路祐介、福島健太郎、岡芳弘、水木満佐央、織谷健司、杉山治夫、金倉譲：血液悪性疾患に対する同種造血幹細胞移植後の adjuvant therapy としての WT1 peptide vaccination の検討、第73回日本血液学会学術集会、名古屋、2011年10月14日

G. 知的財産等の出願・登録状況

なし

体幹部定位照射における新しい計画・照射技術の開発に関する研究

研究分担者 永田 靖 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

研究要旨

- ① 強度変調回転放射線治療（VMAT）は照射装置を回転させながら強度変調を行う最新技術で、特に頭頸部癌や胸膜中皮腫では、従来より被曝線量を軽減し、かつ短時間にIMRTを行うことが可能となり、IMRTにおける適応拡大が期待される。
- ② 肝臓癌に対するピンポイント照射は、肺腫瘍に対する体幹部定位照射技術の応用である。現在までに高い局所制御が示され、本照射技術が実用化されれば、従来より照射線量を飛躍的に増加し、かつ正常肝へのダメージを減少させた肝臓癌に対する放射線治療を行うことが可能となる。

A. 研究目的

広島大学では、新しい画像誘導放射線治療装置を用いた早期肺癌や早期肝癌に対する体幹部定位放射線照射および前立腺癌や頭頸部腫瘍、脳腫瘍に対する強度変調放射線治療に積極的に取り組んでいる。今回は、新たに強度変調放射線治療に応用することが可能となった最新照射技術である強度変調回転放射線治療（VMAT）および肝臓癌に対する体幹部定位照射について報告する。

B. 研究方法

①強度変調回転放射線治療（VMAT）： VMATとは従来の固定多門IMRTの進化形で、照射装置を2-3回回転させる間に照射線量率とガントリー回転速度を調整して強度変調を達成する。当院では、頭頸部癌、胸膜中皮腫を中心にVMATを開始し、2011年5月までに21例に施行した。今回は、頭頸部癌に対する従来の固定多門IMRTとVMATの線量分布、モニターユニット（MU）値、治療時間、最適化～線量計算時間の相違について検討した。VMATでは固定具における体位固定、画像誘導放射線治療（IGRT）技術を用いた体位ずれ補正を必須とした。6 or 10Mv-X線を用い、全例2回転照射を施行した。

②肝臓癌に対する体幹部定位照射：2002年より2011年までに体幹部定位放射線照射を施行し6カ月以上経過観察可能であった原発性肝細胞癌51例59病変を解析した。全例に特殊固定具を用いた体位固定とIGRT技術を用いた体位位置合わせを行い、51例中49例では呼吸制御技術を用いた治療を施行した。照射はノンコプラナー固定多門照射にて行い、投与線量は60 Gy/8分割から経時的に1回線量を増加、分割回数を減じ、現在は48 Gy/4分割を使用している。生存率、局所制御、有害事象について解析した。

（倫理面への配慮）

本研究においては、倫理面に十分配慮して行っている。

C. 研究結果

①強度変調回転放射線治療（VMAT）： 2011年5月までに10例の頭頸部癌にVMATを施行した。治療はSIB法（simultaneous integrated boost法）にて標的を標的腫瘍、高危険領域、危険領域にわけ各々に対して70 Gy, 63 Gy, 56 Gyを35分割で投与し、耳下腺、脊髄などのリスク臓器への線量を軽減した計画を作成した。線量分布は固定多門IMRTと比較し同等以上の計画が得られ、MU値は多くの症例で60-70%低減可能であった。照射におけるdelivery timeは固定多門IMRTの20分程度から5分程度に著明に短縮した。一方、治療計画時の最適化時間+線量計算時間は1回の計算あたり5-10分から50分程度に延長した。

②肝臓癌に対する体幹部定位照射：51例中、男/女34/17例、年齢中央値70才、Child-Pugh A/B、39/12例であった。観察期間中央値は11ヶ月（6-45）である。1年局所制御率は100%、全生存率95%、無病生存率66%であった。有意差は認めなかったがChild-Pugh Bの症例はAの症例に比し生存率はやや不良であった。有害事象ではG3の副水を4例（7.8%）、G3のT-Bil上昇を4例（7.8%）に認めた。肝V20が20%以上およびChild-Pugh B（特に8点以上）の症例では適応を慎重に考慮する必要がある。

D. 考察

①頭頸部癌VMATでは、IMRTと同等以上の線量分布作成が可能であった。MU値の大幅な低減は、患者スループット向上に貢献でき、患者の治療待機時間の解消に貢献する。また、低線量被曝の軽減により、二次発癌が危惧される若年者の照射での安全性向上が得られる。治療計画に要する計算時間延長が問題であるが、計画装置の計算時間短縮に向けた改良が現在進行形で行われている。

②肝臓癌に対する体幹部定位照射では、良好な局所制御によりその有用性が示された。ただし、肝内再発や肝硬変進行により死亡に至る症例も多く、今後本治療の生存への寄与の検討が必要である。有害事象ではV20>20%となる症例や、肝機能不良例で重篤となる傾向があるため、より繊細な治療計画と適切な症例選択が重要である。

E. 結論

- ①強度変調回転放射線治療(VMAT)は照射装置を回転させながら強度変調を行う最新技術で、従来より被曝線量を軽減し、かつ短時間にIMRTを行うことが可能となり、IMRTにおける適応拡大が期待される。
- ②肝臓癌に対するピンポイント照射では、高い局所制御が示され、本照射技術が実用化されれば、従来より照射線量を飛躍的に増加し、かつ正常肝へのダメージを減少させた放射線治療を行うことが可能となる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kimura T, Togami T, Takashima H, Nishiyama Y, Ohkawa M, Nagata Y. Radiation pneumonitis in patients with lung and mediastinal tumours: a retrospective study of risk factors focused on pulmonary emphysema. *British Journal of Radiology*, 2011, Epub ahead of print.
- 2) Murakami Y, Nagata Y, Nishibuchi I, Kimura T, Kenjo M, Kaneyasu Y, Okabe T, Hashimoto Y, Akagi Y. Long-term outcomes of intraluminal brachytherapy in combination with external beam radiotherapy for superficial esophageal cancer. *International Journal of Clinical Oncology*, 2011, Epub ahead of print.
- 3) Norihisa Y, Mizowaki T, Takayama K, Miyabe Y, Matsugi K, Matsuo Y, Narabayashi M, Sakanaka K, Nakamura A, Nagata Y, Hiraoka M. Detailed dosimetric evaluation of intensity-modulated radiation therapy plans created for stage C prostate cancer based on a planning protocol. *International Journal of Clinical Oncology*, 2011, Epub ahead of print.
- 4) Kimura T, Nishibuchi I, Murakami Y, Kenjo M, Kaneyasu Y, Nagata Y. Functional image-guided radiotherapy planning in respiratory-gated intensity-modulated radiotherapy for lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2012, inpress.
- 5) Matsuo Y, Shibuya K, Nagata Y, Norihisa Y, Narabayashi M, Sakanaka K, Ueki N, Mizowaki T, Hiraoka M. Preliminary report of late recurrences, at 5 years or more, after stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(2):453-456.
- 6) Nagata Y. Letter to editor. In reply to Drs. Atalar, Caglar, and Ozyar. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2012, 82(2), 521.

2. 学会発表

- 1) Kimura T, Nishibuchi I, Murakami I, Kenjo M, Kaneyasu Y, Nagata Y. Dynamic CT appearance of tumor response and radiation injury of the liver after stereotactic body radiation therapy(SBRT) for hepatocellular carcinoma(HCC). *Proceedings*

of the American Society for Radiation Oncology 53rd annual meeting(ASTRO), 2011.10.2-6, Miami, Florida, America.

- 2) Murakami Y, Nishibuchi I, Kimura T, Kenjo M, Kaneyasu Y, Nagata Y. Treatment results of chemoradiotherapy with a dose of ≥ 60 Gy and an elective nodal irradiation for stage I esophageal squamous cell carcinoma. *Proceedings of the American Society for Radiation Oncology 53rd annual meeting(ASTRO)*, 2011.10.2-6, Miami, Florida, America.
- 3) Nishibuchi I, Tashiro S, Shima H, Kimura T, Murakami Y, Kenjo M, Kaneyasu Y, Nagata Y. The dynamics of histone variant H2A.Z upon DNA damage. *Proceedings of the American Society for Radiation Oncology 53rd annual meeting(ASTRO)*, 2011.10.2-6, Miami, Florida, America.

G. 知的財産等の出願・登録状況

なし

死亡率ゼロを目指した膵頭十二指腸切除の工夫

研究分担者 高橋 進一郎 国立がん研究センター東病院 肝胆膵外科 医長

研究要旨

血流温存を考慮した確実性の高い膵消化管吻合法及び重点的な感染対策により膵液漏は相当程度減少可能である。今年度前期の膵液漏発生率は11%に減少した。一方、soft pancreas等ハイリスク症例では膵液漏発生率が高く術者選択を含め個別のアプローチが必要な可能性が示唆された。今後膵液漏リスクの定量化について検討が必要と考えられる。

A. 研究目的

膵頭十二指腸切除は膵頭部、乳頭部領域癌に対し唯一根治が期待できる治療であるが術後合併症30-50%、死亡率3-5%と手術に伴うリスクが高い。膵頭十二指腸切除後の重篤な合併症の多くは膵液漏に起因するため膵液漏減少は膵頭十二指腸切除の安全性向上に直接的に結びつく。そこで膵頭十二指腸切除患者において、手術・周術期手技の改善により膵液漏減少、死亡率低下、術後残院期間の短縮が得られるか検討することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

1. 膵頭十二指腸切除患者における膵液漏発生率、在院死亡率、術後在院期間の検討：膵液漏減少を目指した以下の方策を膵頭十二指腸切除患者全例に適用し膵液漏発生率、在院死亡率、術後在院期間の調査を行った。また上記アウトカムにつき過去のデータとの比較を行った。

- ①water-tightかつ血流温存を考慮した膵空腸吻合法（柿田式密着吻合に膵管空腸吻合を付加した柿田式変法）
- ②逆行性感染を防ぐためのブレイクドレン使用及びドレンの可及的早期抜去
- ③術中術野汚染に対する50生食による閉創前洗浄
- ④緑膿菌を含むグラム陰性桿菌をターゲットとした抗生剤の使用（PIPC 3日間使用）

2. 膵液漏を見逃さずかつ可及的早期抜去を目指したドレン抜去基準の検討：昨年度の検討結果より『術後1日目ドレン排液アミラーゼ値 < 10,000U/L、術後3日目ドレン排液細菌培養陰性』、『術後3日目ドレン排液アミラーゼ値 < 1,000U/L、術後3日目ドレン排液細菌培養陰性』を現在の抜去基準としている。

抜去基準合致状況、膵液漏発生、ドレン抜去日を検討し現在の抜去基準の妥当性を検証する。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理審査に従って本研究を実施する。

プライバシーの保護と患者識別：本試験研究者は個人情報保護のため最大限の努力を払う。

C. 研究結果

1. 今年度を前期（26例）と後期（11例）に分けて検討した。前期は、膵液漏(ISGPF B/C)発生率11%（3例）、在院死亡率0%、術後平均在院期間16日

と良好な成績であった（平成17-18年膵頭十二指腸切除70例膵液漏発生率54%、治療関連死4.2%）。後期は、膵液漏(ISGPF B/C)発生率55%（6例）と前期と比較し膵液漏を多く認めた。膵液漏の増多に伴い平均在院期間は30日と延長したが在院死亡は認めなかった。前期と後期の患者背景を比較したが、年齢、Body mass index、手術時間、出血量、主膵管径、膵の性状（soft pancreas該当率）、術前減黄処置、術式に有意差を認めなかった。一方膵液漏症例の約90%がsoft pancreasであった。

2. 今年度膵頭十二指腸切除37例の内基準を満たした患者は27例、基準を満たさなかった症例は10例認めた。基準合致状況と実際の膵液漏発生状況を比較検討したところ、現行基準は膵液漏(-)患者を感度89%、特異度78%、positive predictive value 93%、negative predictive value 70%で予測可能であった。膵液漏発生率に変動があった中で1年を通して比較的に正確な予想が可能であった。

D. 考察

研究方法に示す4つの膵液漏減少対策を行った結果今年度前期では昨年度と同じく低頻度な膵液漏発生率、在院死亡無し、比較的短い在院期間が達成された。しかし後期では膵液漏の顕著な上昇とそれに起因する術後在院期間の延長を認めた。後期における成績悪化の原因を考察した。

膵液漏の誘因であるドレン感染については、発生率は低く細菌叢にも変化は認められなかった。一方、膵液漏の強力なリスク因子であるsoft pancreasの占める割合は比較的高頻度であった。また、今年度前期までと比較すると経験値が比較的少ない術者による手術例が多く認められた。以上より後期の高頻度な膵液漏はsoft pancreasにおける膵管空腸吻合の技術的な問題に起因するのではないかと推察される。

現在若手肝胆膵外科医のチャレンジ目標は日本肝胆膵外科学会高度技能専門医の習得であるがそのためには膵頭十二指腸切除を含めた高難度手術の経験数が求められる。今年度後期では、前期までの良好な手術成績を背景に若手外科医に多くの膵頭十二指腸手術経験を提供する意図があったが、結果的にsoft pancreas症例については繊細な吻合技術を要するため膵液漏発生率が上昇した。soft pancreas症例の膵管空腸吻合は熟練した外科医が執刀するべきと思われる。上記に関連する課題としてsoft pancreasの診断を含め

た腓液漏リスクの定量化の必要性があげられる。リスクに応じた適切な術者選択や腓液漏対策の臨床試験に有用であり今後本研究で当該課題につき検討を進める予定である。

E. 結論

複合的な腓液漏の原因を個別に特定し、適切な手術手技、周術期管理方法を明らかにする事により腓液漏発生率減少、治療関連死亡率低下、在院期間の短縮を得ることが可能であった。一方腓液漏が発生しやすいハイリスク症例がありリスクの定量化を含めた個別の対応が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Aizawa M, Gotohda N, Takahashi S, Konishi M, Kinoshita T. Predictive Value of Baseline Neutrophil /Lymphocyte Ratio for T4 Disease in Wall-Penetrating Gastric Cancer. World Journal of Surgery, 2011, 35(12): 2717-22.
- 2) Nakajima K, Takahashi S, Saito N, Kotaka M, Konishi M, Gotohda N, Kato Y, Kinoshita T. Predictive Factors for Anastomotic Leakage after Simultaneous Resection of Synchronous Colorectal Liver Metastasis. J Gastrointest Surg, 2011 Nov 29. [Epub ahead of print].
- 3) Nobuoka D, Gotohda N, Kato Y, Takahashi S, Konishi M, Kinoshita T. Influence of excess body weight on the surgical outcomes of total gastrectomy. Surgery Today, 2011, 41(7): 928-934.
- 4) Kobayashi S, Konishi M, Kato Y, Gotohda N, Takahashi S, Kinoshita T, Kinoshita T, Kojima M. Surgical Outcomes of Multicentric Adenocarcinomas of the Biliary Tract. Jpn J Clin Oncol, 2011, 41(9): 1079-1085.
- 5) Shirakawa H, Kinoshita T, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M. Compliance with and effects of preoperative immunonutrition in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2011, [Epub ahead of print].
- 6) Takahashi S, Kinoshita T, Konishi M, Gotohda N, Kato Y, Kinoshita T, Kobayashi T, Mitsunaga S, Nakachi K, Ikeda M. Borderline resectable pancreatic cancer : rationale for multidisciplinary treatment. J Hepatobiliary Pancreat Sci., 2011, 18(4):567-74.
- 7) Kobayashi S, Takahashi S, Kato Y, Gotohda N, Nakagohri T, Konishi M, Kinoshita T. Surgical treatment of lymph node metastases from hepatocellular carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Sci., 2011,18(4):559-66.
- 8) Kawashima M, Kohno R, Nakachi K, Nishio T, Mitsunaga S, Ikeda M, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Arahira S, Zenda S, Ogino T, Kinoshita T. Dose-volume histogram analysis of the safety of proton beam therapy for unresectable hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 79(5):1479-86.

2. 学会発表

- 1) 高橋進一郎, 木下平, 小西大, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 斉藤典男, 杉藤正典, 伊藤雅昭, 小林昭

広, 西澤雄介, 木下敬弘. 切除不能同時性大腸癌肝転移に対する化学療法奏効後切除の成績と至適治療順序の検討. 第111回日本外科学会定期学術集会2011年5月26-28日, 誌上開催(震災の影響)

- 2) 中郡聡夫, 加藤賢一郎, 矢澤直樹, 郡司久, 古川大輔, 小澤壮治, 貞廣荘太郎, 安田聖栄, 生越喬二, 木下平, 高橋進一郎. IPMN由来浸潤癌の外科治療成績. 第111回日本外科学会定期学術集会 2011年5月26-28日, 誌上開催(震災の影響)
- 3) 杉本元一, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 木下敬弘, 高橋進一郎, 小西大, 木下平. 根治切除不能膵頭部癌における消化管閉塞に対する消化管バイパス術の有効性の検討. 第111回日本外科学会定期学術集会2011年5月26-28日, 誌上開催(震災の影響)
- 4) 加藤祐一郎, 小西大, 高橋進一郎, 後藤田直人, 木下平. IPMNの手術適応について. 第111回日本外科学会定期学術集会2011年5月26-28日, 誌上開催(震災の影響)
- 5) 門田一晃, 高橋進一郎, 加藤祐一郎, 後藤田直人, 木下敬弘, 小西大, 木下平. 残膵癌切除症例におけるK-RAS, TP53遺伝子変異の検討. 第111回日本外科学会定期学術集会2011年5月26-28日, 誌上開催(震災の影響)
- 6) 小林信, 高橋進一郎, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 木下敬之, 小西大, 木下平. 膵頭十二指腸切除術後膵液瘻の危険因子と対策 <感染管理の重要性>. 第23回日本肝胆膵外科学会・学術集会 2011年6月8日 東京
- 7) 戸田孝祐, 小西大, 加藤祐一郎, 後藤田直人, 木下敬弘, 高橋進一郎, 木下平. 膵頭十二指腸切除術における術前減黄の功罪-長期例と短期例との比較検討-.第23回日本肝胆膵外科学会・学術集会 2011年6月10日 東京・京王プラザホテル
- 8) 杉本元一, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 木下敬弘, 高橋進一郎, 小西大, 木下平. 膵体尾部切除術後膵液瘻における危険因子の検討. 第23回日本肝胆膵外科学会・学術集会 2011年6月10日東京
- 9) 高橋進一郎, 木下平, 小西大, 木下敬弘, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 池田公史, 仲地耕平. 局所進行膵がん化学療法後切除例の検討. 第23回日本肝胆膵外科学会・学術集会 2011年6月10日東京
- 10) 日置勝義, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 木下敬弘, 高橋進一郎, 小西大, 木下平. 浸潤性膵管癌肝転移切除症例の検討.第23回日本肝胆膵外科学会・学術集会 2011年6月10日東京
- 11) 門田一晃, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 木下敬弘, 高橋進一郎, 小西大, 木下平. 膵腺扁平上皮癌5例の臨床病理組織学的検討. 第23回日本肝胆膵外科学会・学術集会2011年6月9日 東京
- 12) 杉本元一, 後藤田直人, 小嶋基寛, 加藤祐一郎, 木下敬弘, 高橋進一郎, 小西大, 落合淳志, 木下平. 異所性脾由来膵尾部嚢胞性病変の2例. 第23回日本肝胆膵外科学会・学術集会2011年6月9日東京
- 13) 細川勇一, 加藤祐一郎, 小西大, 高橋進一郎, 木下敬弘, 後藤田直人, 木下平. 主膵管型IPMC術後、5年以上経て発生した異時性多発IPMCの2切除例. 第23回日本肝胆膵外科学会・学術集会

2011年6月10日東京

- 14) 加藤祐一郎, 小西 大, 高橋進一郎, 木下敬弘, 後藤田直人, 木下 平. IPMNの手術適応とその術式決定について. 第23回日本肝胆膵外科学会・学術集会 2011年6月8日東京
- 15) 中郡聡夫, 加藤賢一郎, 郡司久, 矢澤 直樹, 古川大輔, 小澤壯治, 安田聖栄, 貞廣荘太郎, 生越喬二, 飛田浩輔, 小西大, 高橋進一郎, 後藤田直人, 木下平. IPMN由来浸潤癌切除例の生存率と手術適応. 第23回日本肝胆膵外科学会・学術集会 2011年6月9日東京
- 16) 杉本元一, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 木下敬弘, 高橋進一郎, 小西 大, 木下 平. 80歳以上の高齢者に対する膵頭十二指腸切除周術期管理についての検討. 第66回日本消化器外科学会総会 2011年7月14日 名古屋
- 17) 高橋進一郎, 木下 平, 小西 大, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 木下敬弘, 池田公史. 切除可能膵癌と局所進行膵癌の治療成績から検討する浸潤性膵管癌の治療戦略. 第66回日本消化器外科学会総会 2011年7月14日 名古屋
- 18) 海藤章郎, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 木下敬弘, 高橋進一郎, 小西 大, 木下 平. 当院における膵全摘術10例の短期治療成績の検討. 第66回日本消化器外科学会総会第66回日本消化器外科学会総会 2011年7月15日 名古屋
- 19) Sugimoto M, Gotohda N, Kato Y, Kinoshita T, Takahashi S, Konishi M, Kinoshita T. Efficacy of palliative gastrojejunostomy for duodenal obstruction caused by pancreatic head carcinoma. Asia Pacific HPBA Congress 2011. 2011年9月28日 Melbourne, Australia
- 20) 杉本元一, 後藤田直人, 小嶋基寛, 加藤祐一郎, 木下敬弘, 高橋進一郎, 小西 大, 落合淳志, 木下平. 悪性黒色腫膵転移の一切除例. JDDW2011第19回日本消化器関連学会週間 第9回日本消化器外科学会大会2011年10月22日 福岡
- 21) 門田一晃, 高橋進一郎, 加藤祐一郎, 後藤田直人, 木下敬弘, 小西 大, 木下 平. 局所進行膵体尾部癌に対する腹腔動脈合併膵体尾部切除術の検討. JDDW2011第19回日本消化器関連学会週間 第9回日本消化器外科学会大会2011年10月23日 福岡
- 22) Kaito A, Gotohda N, Kato Y, Kinoshita T, Takahashi S, Konishi M, Kinoshita T. Short-term results after Total Pancreatectomy compared with Pancreaticoduodenectomy. IASGO2011, 2011年10日 Tokyo, Japan
- 23) Takahashi S, Konishi M, Kinoshita T, Gotohda N, Kato Y, Kinoshita T. Prognostic value of resection margin status in pancreatic cancer. IASGO2011, 2011年10日 Tokyo, Japan
- 24) Nakagohri T, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Yazawa N, Kato K, Furukawa D, Murakami K, Ozawa S, Sadahiro S, Yasuda S, Ogoshi K. "Surgical outcome of invasive intraductal papillary mucinous neoplasms: Comparison with pancreatic ductal adenocarcinoma". IASGO2011, 2011年11日 Tokyo, Japan
- 25) 加藤祐一郎, 小西 大, 高橋進一郎, 木下敬弘, 後藤田直人, 木下 平. 分枝型IPMNの手術適応と縮小手術の可能性. 第73回日本臨床外科学会総会 2011年11月17日 新宿
- 26) 杉本元一, 高橋進一郎, 加藤祐一郎, 後藤田直人, 木下敬弘, 小西 大, 木下 平. 膵頭十二指腸切除術における膵液瘻防止対策とドレーン早期抜去に向けた検討. 第73回日本臨床外科学会総会 2011年11月17日 新宿
- 27) 後藤田直人, 小西 大, 高橋進一郎, 木下敬弘, 加藤祐一郎, 木下 平. ハーモニックFOCUSを用いた簡便な膵切離と主膵管非拡張例における膵管空腸吻合法の工夫. 第73回日本臨床外科学会総会 2011年11月18日 新宿
- 28) 戸田孝祐, 小西 大, 加藤祐一郎, 後藤田直人, 木下敬弘, 高橋進一郎, 木下 平. 膵頭十二指腸切除術における減黄措置および術前黄疸が周術期合併症に与える影響. 第73回日本臨床外科学会総会 2011年11月18日 新宿
- 29) 杉本元一, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 木下敬弘, 高橋進一郎, 小西 大, 木下 平. 80歳以上の高齢者における膵頭十二指腸切除術後感染症とその対策. 第24回日本外科感染症学会総会 2011年12月1日 三重県志摩市

G. 知的財産等の出願・登録状況

なし

臨床病期Ⅱ/Ⅲ（T4を除く）食道がんに対するS-1+CDDPを同時併用する 化学放射線療法第Ⅰ/Ⅱ相試験に関する研究

研究分担者 大津 敦 国立がん研究センター東病院 臨床開発センター長

研究要旨

食道がんに対するS-1の保険適用承認申請を前提としたS-1+シスプラチン+放射線照射同時併用（CRT）の第Ⅰ/Ⅱ相試験を医師主導治験として実施した。対象例は臨床病期Ⅱ-Ⅲとし、第Ⅱ相試験部分のprimary endpointはCR率と設定。2007年5月から登録開始。第Ⅰ相試験でレベル1を推奨用量と決定し、2009年3月から第Ⅱ相試験の登録を開始したが、本病期の標準治療の変化などでCRT自体の症例数が減少し、症例集積が伸び悩んだため、中間解析をクリアした44例で登録を終了した。主治医判定ではCR率が73%と良好であり、まもなく独立した効果判定委員による最終判定予定である。

A. 研究目的

本研究は、食道がんに対するS-1の保険適用承認申請を前提とした医師主導治験を、S-1+シスプラチン+放射線照射同時併用の第Ⅰ/Ⅱ相試験として計画し実施することを目的とした。対象例は臨床病期Ⅱ-Ⅲとし、第Ⅱ相試験部分のprimary endpointはCR率と設定した。

B. 研究方法

対象は臨床病期Ⅱ-Ⅲの胸部食道がん初回治療例で、75歳以下PS0-1、臓器機能保持症例で書面でのインフォームドコンセントが得られた症例。治療法は、S-1: 40-80mg/m²を2週間内服、2週間休薬、シスプラチンをday 1に75 mg/m²投与を4週毎に繰り返し、放射線照射は1.8Gyを計28回総量50.4Gy照射とした。第Ⅰ相試験部分のprimary endpointは各投与レベルでのDLT発生率。第Ⅱ相部分のPrimary endpointはCR率(独立した効果判定委員会での判定)、secondary endpointは全生存期間、無像悪生存期間、有害事象の頻度とした。第Ⅱ相試験部分の目標症例数75例。参加施設は医師主導治験に対応可能な4施設とした。

本試験デザインをもとに医薬品医療機器総合機構相談を実施、各施設の倫理審査委員会承認後、治験届を提出し、平成19年5月より登録を開始した。

（倫理面への配慮）

本試験は医師主導治験として、GCPに準拠して行われ、各施設の倫理審査委員会での承認を取得している。患者へのインフォームドコンセントは書面での同意を必須としている。

C. 研究結果

第Ⅰ相試験部分のレベル1およびレベル2に各6例、計12例の登録。レベル1を推奨容量に決定し第Ⅱ相試験へと移行し、平成21年3月から登録を開始した。しかし、他の臨床試験結果から本ステージでの治療が術前化学療法が主流となり、CRT自体の症例数が

減少したことで集積が遅れ、平成22年度からは、登録の促進を図るため、新たに1施設を追加し、さらにホームページへの掲載やJCOG食道外科グループへの支援依頼、症例選択基準の年齢を70歳から75歳に引き上げなどを行い、症例の集積促進を図った。しかし、その後も集積が伸び悩み、中間解析の症例数をクリアした合計44例の登録で平成23年9月に関係者で協議の上、登録を終了することとした。

第Ⅱ相試験部分登録32例中現時点までにCRFのデータ回収が行われている29例での安全性評価においては、grade 4の毒性はみられず、治療関連死亡も発生していないなど、本試験全体では安全性に大きな問題が生じていない。担当医の判定では期待CR率に近い73%のCR率が得られており、まもなく独立効果判定委員による最終判定を行う予定である。

また、上記の作業と並行して治験実施体制の整備も行っており、すでに第Ⅰ相試験部分の12例に関しては全例施設モニタリングと監査を行っている。

D. 考察

本試験では、症例集積が遅いことが最大の問題であった。食道がんに対する化学放射線療法はすでに非外科的治療の標準治療として位置づけられており、実臨床で広く用いられている治療法である。しかし、本試験開始から約1年後に同stage症例を対象とした術前 vs 術後補助化学療法の比較試験（JCOG9907）の結果で術前群が有意に良好な生存成績を示したことから、術前化学療法+手術を希望される症例が増加し、逆に化学放射線療法を希望する症例の大幅な減少をみたことから予定の進捗から大きく遅れる結果となる誤算があった。その後も症例集積促進を目指す対応を行ったが進捗は改善せず、中間解析の症例数をクリアした44例の登録を得た平成24年9月で登録を打ち切りとした。今後最終判定結果を踏まえてS-1の保険適用承認取得に向けて公知申請などでの申請を模索したい。

E. 結論

食道がんに対するTS-1の保険適用承認申請を前提としたTS-1+シスプラチン+放射線照射同時併用の第I/II相試験を医師主導治験として実施した。他の臨床試験結果での標準治療の変化から症例集積が遅れ、中間解析の症例数を越えた44例の登録時点で本試験への登録を打ち切りとした。担当医判定ではCR率73%と期待CR率に近い効果を得ており、まもなく最終効果判定を実施する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ikeda E, Kojima T, Kaneko K, Minashi K, Onozawa M, Nihei K, Fuse N, Yano T, Yoshino T, Tahara M, Doi T, Ohtsu A. Efficacy of Concurrent Chemoradiotherapy as a Palliative Treatment in Stage IVB Esophageal Cancer Patients with Dysphagia. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(8):964-72.
- 2) Daiko H, Hayashi R, Sakuraba M, Ebihara M, Miyazaki M, Shinozaki T, Saikawa M, Zenda S, Kawashima M, Tahara M, Doi T, Ohtsu A. A pilot study of post-operative radiotherapy with concurrent chemotherapy for high-risk squamous cell carcinoma of the cervical esophagus. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(4):508-13.
- 3) Yano T, Muto M, Minashi K, Onozawa M, Nihei K, Ishikura S, Kaneko K, Ohtsu A. Long-term results of salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy*, 2011, 43(8):657-663.
- 4) Kaneko K, Nagai M, Murakami Y, Kogo M, Oyama T, Kojima T, Ohtsu A, Imawari M. TS gene tandem repeats in esophageal cancer patients receiving chemoradiotherapy. *Front Biosci*, 2011, 16:1036-43.
- 5) Kato K, Muro K, Minashi K, Ohtsu A, Ishikura S, Boku N, Takiuchi H, Komatsu Y, Miyata Y, Fukuda H; Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). Phase II Study of Chemoradiotherapy with 5-Fluorouracil and Cisplatin for Stage II-III Esophageal Squamous Cell Carcinoma: JCOG Trial (JCOG 9906). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(3):684-90.

G. 知的財産等の出願・登録状況

なし

頭頸部癌に対する革新的診断と治療技術の開発に関する研究

研究分担者 矢野友規 国立がん研究センター東病院 消化管腫瘍科 医長

研究要旨

頭頸部癌が、NBIなどの内視鏡技術の進歩により早期発見が可能になってきた。早期診断された表在癌に対しては、臓器温存治療である内視鏡治療が行われている。内視鏡切除後の病理診断で、転移のリスクがある上皮浸潤癌と判明することがある。現在、上皮浸潤癌の予後は明らかでないため、その長期成績を明らかにする目的で研究した。

A. 研究目的

頭頸部癌は、進行癌で発見されることが多い。狭帯域内視鏡(NBI)が開発され、早期発見が可能になり頭頸部表在癌が見つかるようになってきた。表在癌に対しては、究極の臓器温存治療である内視鏡治療を行い、良好な成績が得られることを報告した。しかしながら、転移のリスクがある上皮下に浸潤した頭頸部表在癌に対する内視鏡治療の成績は、明らかになっていない。今回、内視鏡切除を行って上皮浸潤癌と評価された症例の長期成績を明らかにする目的でretrospectiveな研究を行った。

B. 研究方法

当院にて2002年6月から2010年7月までに内視鏡治療が施行された頭頸部表在癌139例のうち、頭頸部癌に対する前治療歴がなく、病理学的に上皮浸潤癌と診断された39症例39病変をretrospectiveに解析した。内視鏡治療は、全例全身麻酔下に内視鏡医と頭頸部外科医が協力して、EMR-C法または針状ナイフ及びIT knifeを用いたESDで行っている。病理学的な上皮浸潤の定義は、上皮下組織に少なくとも一つの癌細胞巣を認めることとした。治療後に化学放射線療法などの追加治療は行っていない。

(倫理面への配慮)

全ての患者には文書による説明をし、同意書に患者本人から署名をもらって治療をしている。

本研究は当センターの倫理審査委員会の承認を得て行っている。

C. 研究結果

患者背景は、年齢中央値（範囲）：64歳(45-88)、男/女：39/0、30例(77%)で同時性または食道癌の既往を有する。病変の内視鏡的な肉眼型は、0-I/0-IIa/0-IIb/0-IIc: 4/22/11/2。EMR-C/ESD: 26/13。合併症は、誤嚥性肺炎1例、後出血1例、皮下気腫1例、一時的な気管切開術施行8例(20%)。病理結果は、病変の厚さ中央値（範囲）1000 μ m (50-4000)、リンパ管侵襲あり/なし：1/38、静脈侵襲あり/なし：4/35。内視鏡治療からの観察期間中央値45ヶ月で、治療後再発は、局所再発5例認めたが、いずれも救済治療可能であった、リンパ節または遠隔転移は認めなかった。死亡例は7例認めたが、いずれも他病死で3年及び5年全生存率は85%,72%であるが、疾患特異生存率はいずれ

も100%であった。

D. 考察

現在、頭頸部表在癌に対する治療は歴史が浅く、その明確な適応は定まっていないが、上皮内癌はリンパ節転移リスクがないと考えられ、内視鏡治療などの局所治療が可能と考えられている。治療技術の進歩によって、より広範な病変の切除も可能になり、内視鏡切除後に上皮浸潤癌であることが明らかになることも経験されるようになった。食道癌では、リンパ節転移を予防するために放射線治療や外科手術を追加しているが、頭頸部癌ではそのいずれも、侵襲が極めて大きく、最も多い転移部位が比較的診断しやすい頸部リンパ節であることもあって追加治療を行わずに経過観察している。今回の検討では、治療後に転移を認めた症例はなく内視鏡治療単独も根治的な治療になり得るが、今後更に長期間での経過観察データが必要になり、追加治療の可否については更なる検討が必要と考えた。

E. 結論

内視鏡治療は、上皮浸潤を認める頭頸部表在癌に対する根治的な治療の一つになり得る。

F. 研究発表

1. 論文発表

Muto M, Satake H, Yano T, Minashi K, Hayashi R, Fujii S, Ochiai A, Ohtsu A, Morita S, Horimatsu T, Ezoe Y, Miyamoto S, Asato R, Tateya I, Yoshizawa A, Chiba T. Long-term outcome of transoral organ-preserving pharyngeal endoscopic resection for superficial pharyngeal cancer., *Gastrointest Endosc.* 2011 Sep;74(3):477-84.

2. 学会発表

Satake H, Yano T, Minashi K, Kojima T, Yoda Y, Y Oono, H Ikematsu, Kaneko K, S. Fujii, Muto M, Clinical outcome after Endoscopic Resection for superficial pharyngeal squamous cell carcinoma invading the subepithelial layer. UEGW 2011, Stockholm

G. 知的財産等の出願・登録状況

なし

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
西淵いくの, 永田 靖	放射線治療の基本的事項	萩原弘一, 芦澤和人, 大泉聡史, 沖永壮治, 服部登, 星川康	呼吸器研修ノート	診断と治療社	東京都	2011	755-752
西淵いくの, 永田 靖	3.放射線療法	松村 到	白血病診療ポケットブック	中外医学社	東京都	2011	112-119

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Aizawa M, Gotohda N, <u>Takahashi S</u> , Konishi M, <u>Kinoshita T</u> .	Predictive Value of Baseline Neutrophil/Lymphocyte Ratio for T4 Disease in Wall-Penetrating Gastric Cancer.	World Journal of Surgery	35(12)	2717-22	2011
Nobuoka D, Gotohda N, Kato Y, <u>Takahashi S</u> , Konishi M, <u>Kinoshita T</u> .	Influence of excess body weight on the surgical outcomes of total gastrectomy.	Surgery Today	41(7)	928-934	2011
Kobayashi S, Konishi M, Kato Y, Gotohda N, <u>Takahashi S</u> , <u>Kinoshita T</u> , <u>Kinoshita T</u> , Kojima M.	Surgical Outcomes of Multicentric Adenocarcinomas of the Biliary Tract.	Jpn J Clin Oncol	41(9)	1079-1085	2011
<u>Takahashi S</u> , <u>Kinoshita T</u> , Konishi M, Gotohda N, Kato Y, <u>Kinoshita T</u> , Kobayashi T, Mitsunaga S, Nakachi K, Ikeda M.	Borderline resectable pancreatic cancer: rationale for multidisciplinary treatment.	J Hepatobiliary Pancreat Sci	18(4)	567-74	2011
Kobayashi S, <u>Takahashi S</u> , Kato Y, Gotohda N, Nakagohri T, Konishi M, <u>Kinoshita T</u> .	Surgical treatment of lymph node metastases from hepatocellular carcinoma.	J Hepatobiliary Pancreat Sci	18(4)	559-66	2011
Kawashima M, Kohno R, Nakachi K, <u>Nishio T</u> , Mitsunaga S, Ikeda M, Konishi M, <u>Takahashi S</u> , Gotohda N, Arahira S, Zenda S, Ogino T, <u>Kinoshita T</u> .	Dose-volume histogram analysis of the safety of proton beam therapy for unresectable hepatocellular carcinoma.	Int J Radiat Oncol Biol Phys	79(5)	1479-86	2011
Sato Y, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Minami H, Laird Nan M, Katori N, Saito Y, Ohnami S, Sakamoto H, Sawada J, <u>Saijo N</u> , Yoshida T and Tamura T.	Genome-wide Association Study on Overall Survival of Advanced Non- small Cell Lung Cancer Patients Treated with Carboplatin and Paclitaxel.	J. of Thorac. Oncol.	6(1)	132-138	2011
Fujisaka Y, Sugiyama T, Saito H, Nagase S, Kudoh S, Endo M, Sakai H, Ohashi Y and <u>Saijo N</u> .	Randomized, phase III trial of epoetin- β to treat chemotherapy- induced anaemia according to the EU regulation.	British Journal of Cancer	105	1267-1272	2011
Takeda K, Negoro S, Tanaka M, Fukuda H, Nakagawa K, Kawahara M, Semba H, Kudoh S, Sawa T, <u>Saijo N</u> and Fukuoka M.	A phase II study of Cisplatin and Irinotecan as induction chemotherapy followed by concomitant thoracic radiotherapy with weekly low-dose irinotecan in unresectable, stage III, Non- Small Cell Lung Cancer: JCOG9706.	Jpn J Clin Oncol.	41(1)	25-31	2011
<u>Saijo N</u> .	Preface for JCOG review series.	Jpn J Clin Oncol.	41(10)	1155	2011
<u>Saijo N</u>	Advanced in personalized therapy for lung cancer. Future Science Group	Future Medicine2011		2-5	2011