

図5 腺癌と扁平上皮癌の分布

扁平上皮癌の成分は腫瘍の辺縁に多く、腫瘍全体の約8割を占めた。中心部には線維性間質を伴う腺癌が多く占めた。

病理組織学的所見：層形成を伴い、胞巣中心部に異常角化を伴う中分化型扁平上皮癌と腺管構造を示す中分化型腺癌が混在し、扁平上皮癌部分は腫瘍全体の約8割を占め、膵腺扁平上皮癌と診断した(図4)。腫瘍の辺縁に扁平上皮癌が多く、中心部に線維性間質を伴う腺癌が多い傾向にあった(図5)。リンパ節転移は#14pにのみ認め、腺癌由来であった。膵癌取扱い規約(第6版)上¹⁾、腺扁平上皮癌、pTS2、35×27 mm、浸潤型、ly2、v2、ne2、pS(+), pRP(+), pPV(-), pA(-), pPL(-), pOO(-), pPCM(-), pDCM(-), pT3, pN2, M0, Stage IVa, リンパ節転移 1/28であった。

退院後経過：合併症なく術後13日目に軽快退院したが、術後補助化学療法のため根治確認目的に行った腹部CT(術後26日目)にて大動脈周囲リンパ節腫脹(#16a2~16b1)を認め、直ちに再発と診断した。ゲムシタビン(1,000 mg/m², 3週投与1週休薬)を投与したが1コース終了後に多発肝転移、リンパ節転移増大し、術後114日目に死亡した。

考 察

膵癌取扱い規約(第6版)による膵腺扁平上皮癌の定義は、組織学的に腺癌成分と扁平上皮癌成分が相接あるいは混在してみられ、扁平上皮癌の成分が腫瘍全体の30%以上を占めるものと定義している¹⁾。その頻度は比較的lowく、わが国における膵悪性腫瘍の約2%

と報告されており、比較的稀な疾患である²⁾。

膵腺扁平上皮癌の疫学は、市川ら³⁾がわが国における膵腺扁平上皮癌をまとめた報告によると、平均年齢は63歳(36~78歳)、男女比は2.1:1であった。症状は心窩部痛、季肋部痛を含めた腹痛が最も多くみられ、膵頭部症例では黄疸が多く通常型膵癌と同様であった。

治療は外科切除が第一選択とされている。切除例の術後平均生存期間は約6か月、非切除例でも平均1.5か月と報告され⁴⁾、通常型膵管癌より予後不良である。術後化学放射線療法を受けた症例でも生存中央値が10.9か月であったという報告がある⁵⁾。しかし、本邦報告35例のまとめでは、1年以上の生存が10例にみられ⁶⁾、膵切除術の向上による手術の安全性も考慮すると、現在のところ手術が第一選択であると思われる。

本症例の切除標本の病理検索では#14pにのみ1個のリンパ節転移を認め、転移リンパ節数が少ないにもかかわらず、このような短期間にリンパ節再発をきたしている。最近膵癌では、PCR法を用いたK-ras mutationの検索によって、手術時すでに諸臓器において微小転移が高率に潜在することが指摘されており^{7,8)}、本症例においても手術時に微小転移が存在した可能性があったと考える。このことは、手術による局所のコントロールと術後早期の補助療法の重要性を示すものであると考える。

本症の診断は比較的困難で、術前あるいは剖検前に臨床診断できた報告例は少ないが、腫瘍マーカーでは、CA19-9が通常型膵管癌に比べ低値のものが多くとされている。癌組織におけるCA19-9産生の場合と考えられる腺癌成分の割合が関与している可能性があり⁴⁾、本症例のようにCA19-9値が軽度高値にとどまる症例は、扁平上皮癌の占める割合が多いのではないかと推測される。また、squamous cell carcinoma related antigen(SCC)が診断に有効との報告もみられる⁹⁾。しかし、本症は通常型膵管癌として術前診断されることが多く、SCCが測定される機会は少ないのが現状である。

膵腺扁平上皮癌の画像所見については、造影CTで辺縁部のみがenhanceされる低吸収域として描出されることが特徴として報告されている^{4,10~12)}。本症例も同様に、腫瘍辺縁が不均一にenhanceされ、通常の膵管癌よりhypervascularであった。病理組織学的に腫瘍中心部に線維性間質を伴う腺癌が、腫瘍辺縁に扁平上皮癌が多く占め、腺癌の領域では通常型膵管癌同様enhanceされず、腫瘍辺縁の扁平上皮癌の領域が

表 1 膵腺扁平上皮癌 リンパ節転移症例

報告者	年齢	性別	術式	最大径 (mm)	扁平上皮癌の割合 (%)	リンパ節転移 (組織型)	生死	生存期間 (日)
橋本 ¹⁰⁾	73	女	PD	40	50	Ad	?	?
Ishikawa ¹³⁾	67	男	DP	100	60	Ad	死	120
Ishikawa	61	男	PD	43	80	Ad	死	360
田中 ¹⁴⁾	68	男	PD	70	90	Sq	死	156
鴨下 ¹⁵⁾	45	男	DP	35	40	Ad	生	730
森 ¹⁶⁾	77	女	DP	90	90	Sq	死	84
Motojima ¹⁷⁾	52	男	DP	70	50	Sq, Ad	死	90
Motojima	75	女	PD	60	Sq>>Ad	Sq	死	240
Yamaguchi ¹⁸⁾	60	男	PD	?	40	Ad	死	90
Yamaguchi	52	女	PD	?	40	Ad	死	210
Yamaguchi	56	男	PD	?	50	Sq, Ad	生	150
Yamaguchi	49	男	DP	?	30	Ad	死	150
伊藤 ¹⁹⁾	73	男	TP	48	90	Sq, Ad	死	100
自験例	62	男	SSPPD	35	80	Ad	死	114

PD: pancreaticoduodenectomy, DP: distal pancreatectomy, TP: total pancreatectomy, Ad: adenocarcinoma, Sq: squamous cell carcinoma, ?: 不明

enhance されたことによるものと考えられた。

自験例では原発巣が大きく、扁平上皮癌の成分が多かったにもかかわらず、リンパ節転移は腺癌成分であった。Ishikawa ら¹³⁾は3例の自験例において、リンパ節転移巣は腺癌の組織像が多いことを指摘し、扁平上皮癌より腺癌のほうが転移する potential が高いのではないかと推論している。そこで、原発巣の扁平上皮の占める割合とリンパ節転移の組織型の相関について検討した。膵切除症例を対象とし、医学中央雑誌(期間:1983~2009年10月, Key words「膵癌」「膵扁平上皮癌」), および PubMed (期間:1977~2009年10月, Key words「pancreatic cancer」「adenosquamous carcinoma」)で検索したところ、リンパ節転移に関する病理所見が記載されているものは13例であった(表1)^{10,13~19)}。表1でわかるように、扁平上皮癌成分が多くなるにつれ、転移の主体が扁平上皮癌となる傾向を示しており、必ずしもIshikawa ら¹³⁾の、腺癌のほうが転移しやすいという推論どおりとは言い切れないと思われた。Charbit ら²⁰⁾は扁平上皮癌の doubling time が81日に対し、腺癌の doubling time は166日と扁平上皮癌の増殖速度は腺癌の2倍であると報告している。このことは、本症例のように扁平上皮癌が発生すると、扁平上皮癌は急速に発育し、次第に腺癌を中心部に押しやり病巣の大半を占める形態をとるに至るものと思われた。さらに腫瘍増加速度の相違は、予後不良の原

因として考えられており²⁰⁾、以上の点から、malignant potential を論ずるには、個々の症例における doubling time も十分に考慮される必要があるものと考えられた。

おわりに

膵腺扁平上皮癌に対し根治的切除後、急速な転帰をたどった症例を経験したので報告した。本症例は画像検査にて特徴的な所見に乏しく、術前診断に難渋するが、予後も不良なため、早期の発見と膵腺扁平上皮癌に対する有効な抗腫瘍療法の開発が肝要であると思われた。

文献

- 1) 日本膵癌学会(編):膵癌取扱い規約,第6版.金原出版,2009
- 2) 日本膵臓学会膵臓登録委員会:日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括.膵臓18:101-169,2003
- 3) 市川 剛,上西崇弘,小川雅生,他:膵腺扁平上皮癌の1切除例.日外科系連会誌33:790-794,2008
- 4) 池井 聡,片淵 茂,別府 透,他:膵腺扁平上皮癌の1切除例.膵臓8:545-551,1993
- 5) Voong KR, Davison J, Pawlik TM, et al: Resected pancreatic adenosquamous carcinoma: clinicopathologic review and evaluation of adjuvant chemotherapy and radiation in 38 patients. Hum Pathol 41: 113-122, 2009
- 6) 竹島 薫,山藤和夫,馬場秀雄,他:血清CEA高値を契機に診断された膵腺扁平上皮癌の1例.日臨外会誌69:443-447,2008
- 7) Tamagawa E, Ueda M, Takahashi S, et al: Pancreatic lymph

- nodal and plexus micrometastases detected by enriched polymerase chain reaction and nonradioisotopic single-strand conformation polymorphism analysis: a new predictive factor for recurrent pancreatic carcinoma. Clin Cancer Res 3: 2143-2149, 1997
- 8) Nomoto S, Nakao A, Ando N, et al: Clinical application of K-ras oncogene mutations in pancreatic carcinoma: detection of micrometastases. Semin Surg Oncol 15: 40-46, 1998
 - 9) 西尾美紀, 志摩泰生, 堀見忠司, 他: 膵腺扁平上皮癌の2切除例. 胆と膵 24: 811-814, 2003
 - 10) 橋本直樹, 蒔田富士雄, 岩波弘太郎, 他: 嚢胞性病変を呈した膵腺扁平上皮癌の1切除例 わが国の報告例を含めて. 癌の臨 45: 1409-1413, 1999
 - 11) 前田基一, 竹山 茂, 牧野 博, 他: 急速な発育を示した膵腺扁平上皮癌の1例. 胆と膵 16: 367-372, 1995
 - 12) 石渡裕俊, 真口宏介, 高橋邦幸, 他: 膵腺扁平上皮癌の画像所見の特徴. 膵臓 21: 62-69, 2006
 - 13) Ishikawa O, Matsui Y, Aoki I, et al: Adenosquamous carcinoma of the pancreas: a clinicopathologic study and report of three cases. Cancer 46: 1192-1196, 1980
 - 14) 田中千恵, 野崎英樹, 小林裕幸, 他: 腺癌の扁平上皮化生から発生したと考えられる膵腺扁平上皮癌の1例. 日臨外会誌 65: 1361-1365, 2004
 - 15) 鴨下憲和, 大和田進, 柳沢昭夫, 他: 腺癌と扁平上皮癌で異なる浸潤形式を示した膵腺扁平上皮癌の1例. 日消外会誌 27: 2019-2023, 1994
 - 16) 森 俊治, 安藤幸史, 古田凱亮, 他: 膵腺扁平上皮癌の1切除例. 日臨外医会誌 54: 1328-1332, 1993
 - 17) Motojima K, Tomioka T, Kohara N, et al: Immunohistochemical characteristics of adenosquamous carcinoma of the pancreas. J Surg Oncol 49: 58-62, 1992
 - 18) Yamaguchi K, Enjoji M: Adenosquamous carcinoma of the pancreas: a clinicopathologic study. J Surg Oncol 47: 109-116, 1991
 - 19) 伊藤順造, 小関 祐, 土井孝志, 他: 膵腺扁平上皮癌の1例本邦集計18例の検討. 消外 12: 381-387, 1989
 - 20) Charbit A, Malaise EP, Tubiana M: Relation between the pathological nature and the growth rate of human tumors. Eur J Cancer 7: 307-315, 1971

MONDEN Kazuteru, et al

独立行政法人 国立がん研究センター東病院上腹部外科
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

(2010年7月28日受付, 2010年10月20日受理)

胃癌取り扱い規約の改訂に合わせ, 大幅な変更を行った全面改訂版!!

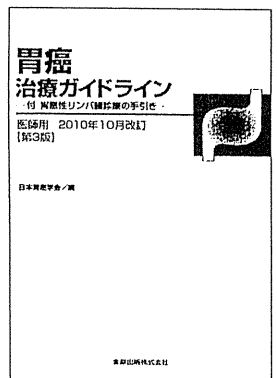
胃癌治療ガイドライン

—付 胃悪性リンパ腫診療の手引き—

医師用 2010年10月改訂【第3版】日本胃癌学会／編

胃癌取り扱い規約に含まれていた治療に関する記載が全面的に移行され, 取り扱い規約との役割分担が明確となった。あらたに治療アルゴリズムを示すとともに, 手術では切除術式選択の原則, 胃切除術式別のリンパ節郭清範囲(D), 内視鏡治療では絶対適応病変と適応拡大病変, 根治性の評価や治療後の方針, 化学療法では補助化学療法を含め, 本邦のRCTを基にした推奨治療を提示するなど, 各項目とも大幅な改訂が加えられている。

◆B5判 72頁 1図 原色8図 ◆定価1,050円(本体1,000円+税5%)



ISBN978-4-307-20281-7

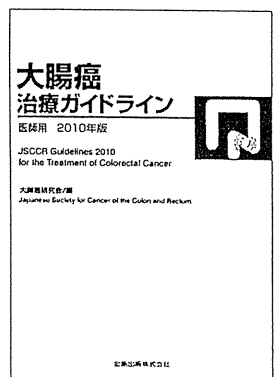
2009年版の刊行後に, 国内承認を受けた化学療法を記載!!

大腸癌治療ガイドライン

医師用 2010年版 大腸癌研究会／編

本書の目的は大腸癌の標準的治療を普及させ, 施設間の格差を解消し, 治療の質と治療成績を向上させることにある。2009年版刊行後, 新たな大腸癌治療薬の保険収載や適応拡大がなされたことから, 化学療法の項を大幅に改訂した2010年版を発行し, 正しい情報と適切な評価を速やかに伝えることとした。

◆B5判 100頁 9図 原色5図 ◆定価1,575円(本体1,500円+税5%)



ISBN978-4-307-20279-4

 **金原出版**

〒113-8687 東京都文京区湯島2-31-14 TEL03-3811-7184 (営業部直通) FAX03-3813-0288
振替 00120-4-151494 ホームページ <http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

[症例報告]

腎細胞癌術後に 17 個の膀胱転移をきたし 膀胱全摘術にて切除しえた 1 例

檜垣 栄治 後藤田直人 小西 大
高橋進一郎 加藤祐一郎 木下 平*

要 旨：症例は 75 歳女性. 2002 年に右腎細胞癌に対して右腎摘出術を施行し, その後左腎転移に対し左腎部分切除術, 甲状腺転移に対して甲状腺全摘術が施行された. 2008 年に近医で多発膀胱転移を指摘され当院紹介となった. 腹部 CT では膀胱全体にわたり大きさ 5~45mm 大の転移巣を多数認めたが, 膀胱外には明らかな転移巣を認めなかった. 転移巣は膀胱全摘術にて全て切除可能と判断し同術式を施行した. 切除標本の肉眼所見では膀胱全体に計 17 個の病変を認め, 病理組織学的所見から病変は全て腎細胞癌の膀胱転移と診断された. 術後 14 カ月目に甲状腺に再発をきたし残葉切除を施行, 術後 24 カ月現在, 他に再発なく元気に外来通院中である. 腎細胞癌の膀胱転移は根治切除が可能であれば長期予後が期待できる. 自験例のような多発例に対しては膀胱全摘も有用な選択肢の一つであると考えられた.

索引用語：腎細胞癌 多発膀胱転移 膀胱全摘

はじめに

腎細胞癌膀胱転移は多発することが多いが, 多発例であっても根治切除が可能であれば長期予後が期待できる. 今回われわれは腎細胞癌術後に膀胱全体に 17 個の転移をきたした症例に対して膀胱全摘術を施行し, 良好な経過を得た 1 例を経験したので文献的考察を加え報告する.

症 例

患者：75 歳, 女性.

主訴：なし.

既往歴：特記すべきことなし.

現病歴：2002 年に右腎細胞癌に対して右腎摘出術を施行. その後 2006 年に左腎転移に対して左腎部分切除, 2007 年に甲状腺転移に対して甲状腺全摘が施行された. 2008 年, 近医での経過観察目的で行われた CT にて多発膀胱転移が疑われ,

IFN 療法を勧められるも second opinion を希望され当科紹介となった.

初診時現症：身長 150.9cm, 体重 51.8kg, 脈拍 77bpm, 血圧 115/74mmHg, 結膜に貧血, 黄染なし, 腹部は平坦軟で, 右上腹部と左側腹部に手術痕を認めた.

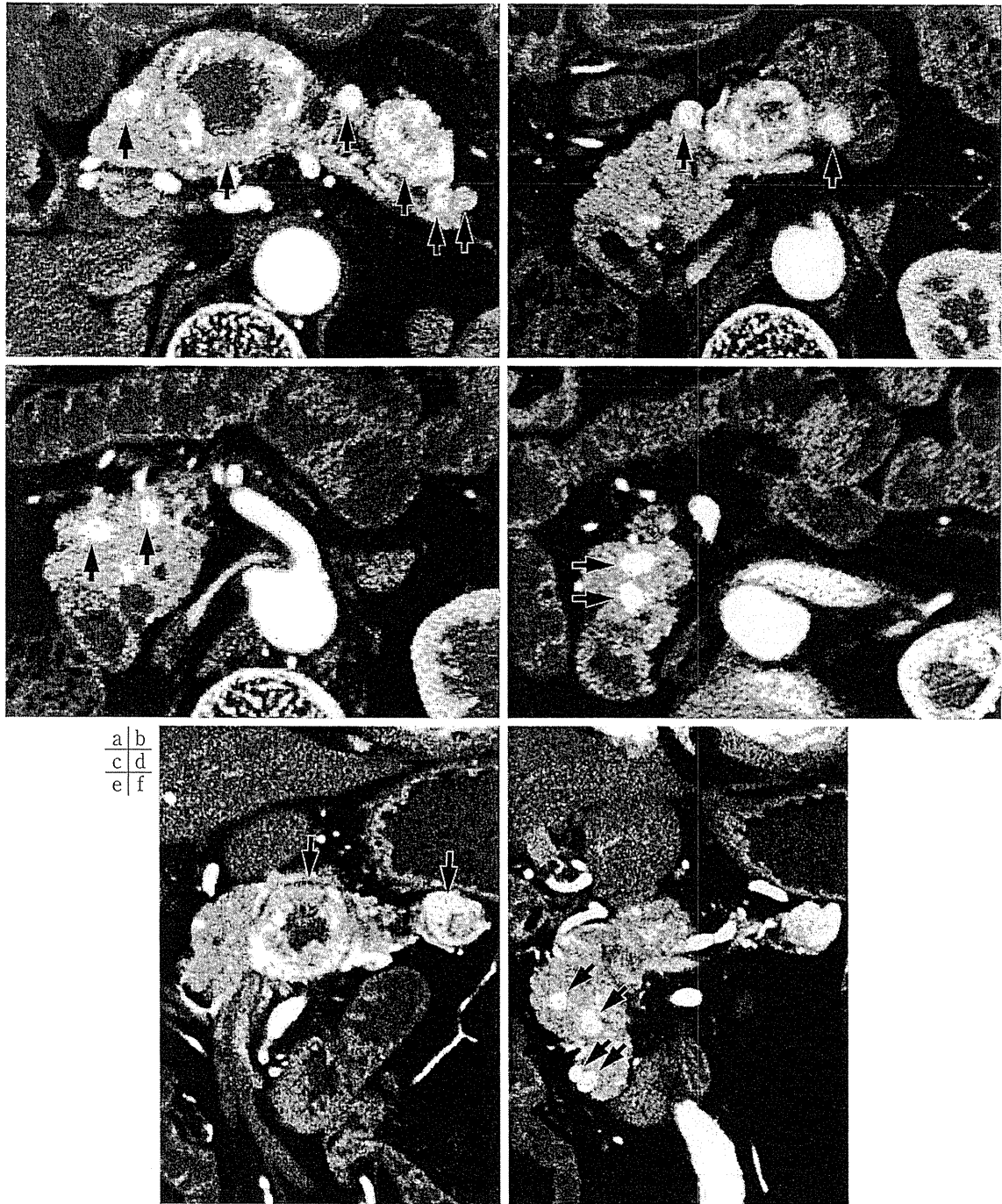
血液生化学検査所見：血液生化学検査では特記すべき異常を認めず, 腫瘍マーカーは CEA 1.6ng/ml, CA19-9 36.9U/ml と正常範囲内であった.

腹部造影 CT 検査(Fig. 1a, b, c, d: 水平断, Fig. 1e, f: 冠状断)：膀胱頭部から膀胱尾部までの膀胱全体に, 5~45mm 大の動脈相で強い造影効果を呈する境界明瞭な類円形腫瘤を 12 個認めた. 膀胱体の 45mm 大の腫瘤は内部に壊死性変化を伴っていた. 周囲臓器や腫瘍血管に明らかな浸潤を認めず, 周囲リンパ節の腫大も認めなかった.

MRI 検査 (Fig. 2a, b)：膀胱体に 45mm, 膀胱尾部に 30mm 大の T1 低信号, T2 高信号, dynamic study にて動脈相から遷延性に造影効果を示す結節を認め, その他 dynamic study では不明瞭で T2 で高信号となる結節を多数認めた.

*国立がん研究センター東病院上腹部外科

<受理日：平成 23 年 2 月 3 日>



a	b
c	d
e	f

Fig. 1 腹部造影 CT (a, b, c, d: 水平断, e, f: 冠状断)

脾頭部から脾尾部までの脾全体に、動脈相で強い造影効果を呈する境界明瞭な類円形腫瘤を12個認める(黒矢印). 脾体部の45mm大の腫瘤は内部に壊死性変化を伴っている.

FDG-PET CT 検査 (Fig. 3): 多発する脾腫瘤のうち脾体部の腫瘤にのみ FDG の集積を認め (SUV max 5.6), 脾以外に明らかな異常集積を認めなかった.

以上より, 腎細胞癌の多発脾転移と診断, 脾以外に明らかな転移巣を認めず脾全摘にて切除可能

と判断し手術を施行した.

手術所見: 上腹部正中切開にて開腹し, 脾以外に明らかな病変がないことを確認したのちに脾全摘, 脾摘術を施行した.

切除標本所見: 肉眼所見では脾体部に 34×32 mm, 脾尾部に 17×13mm の膨張性発育を示す境

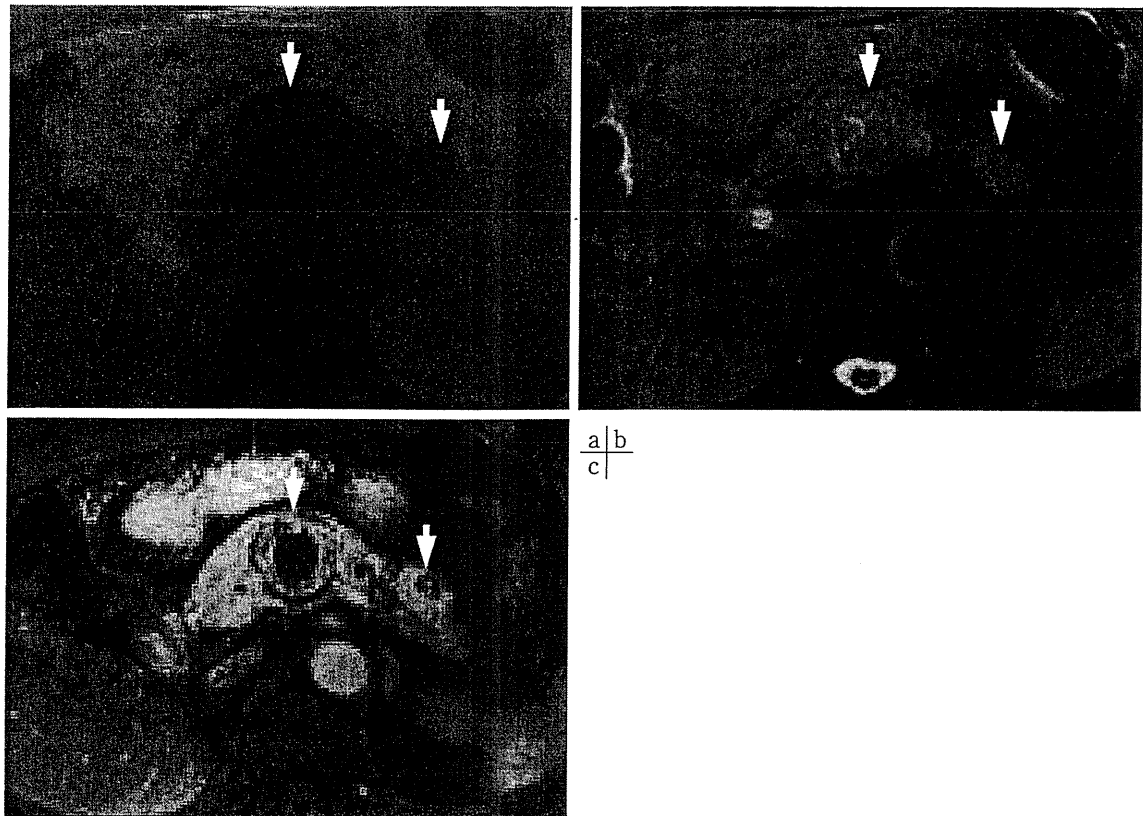


Fig. 2 MRI 検査 (a: T1WI, b: T2WI, c: 動脈相)

膵体部に45mm, 膵尾部に30mm大のT1低信号, T2高信号, dynamic studyにて動脈相から遷延性造影効果を示す結節を認める(白矢印).

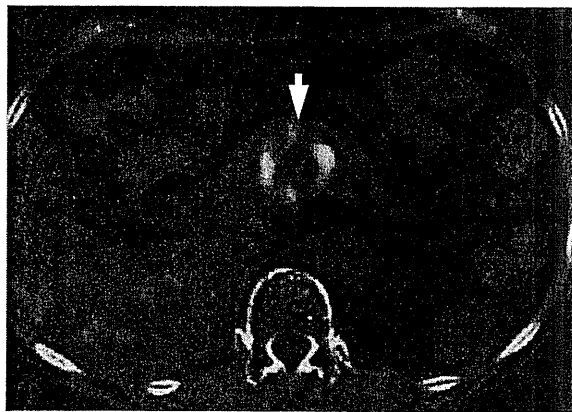


Fig. 3 FDG-PET CT 検査

多発する膵腫瘍のうち膵体部の腫瘍にのみFDGの集積を認める(白矢印).

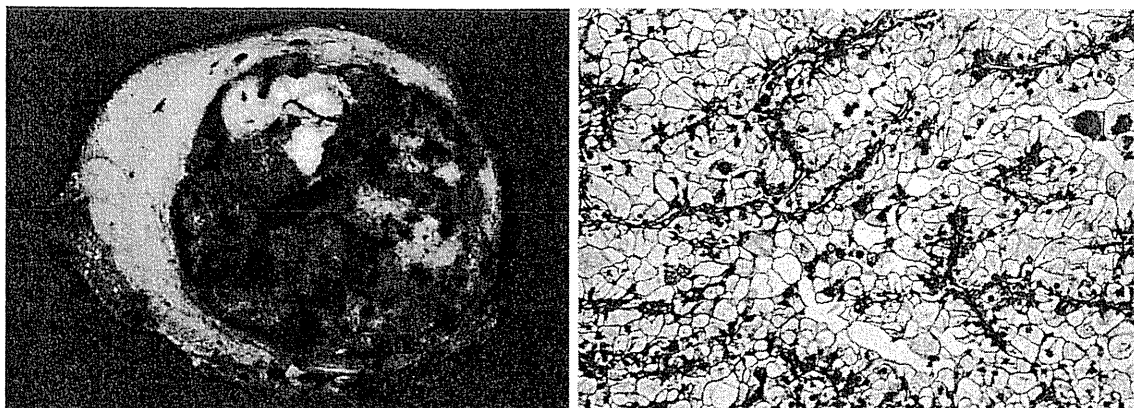
界明瞭, 類円形, 黄色調の腫瘍を認め, 膵体部の腫瘍は内部に壊死を伴っていた(Fig. 4a). 病理組織学的には, 淡明な胞体を有する腫瘍細胞が血管性間質に囲まれた小胞巣を形成し増殖する像を認め(Fig. 4b), 以上より腎細胞癌(clear cell carcinoma)

noma)の多発膵転移と診断した. 切除標本内には, 術前CTにて指摘されていた12個(Fig. 5: 黒印)の膵転移の他, 新たに5個の小転移巣を認め(Fig. 5: 白印), 膵転移は計17個であった. 今回切除した膵臓は5mm間隔で全割し, 肉眼的に病変が疑われる部位を中心にプレパラートを作成し詳細な検討を行ったが, その際, 顕微鏡下でのみ分かる新たな病変は指摘できなかった.

術後経過: 術後経過は順調で術後第24病日に血糖コントロール目的で転院となった. 術後14カ月目に甲状腺に再発をきたし残葉切除を施行, 術後24カ月現在, 他に再発なく元気に外来通院中である.

考 察

転移性膵腫瘍の頻度は少なく膵悪性腫瘍全体の2%以下とされている¹⁾. 転移性膵腫瘍の原発臓器としては腎臓が全体の61.7~70.5%と最も多く, ほかに乳腺, 大腸, 悪性黒色腫, 肺, 胃, 胆嚢,



a|b

Fig. 4 切除標本所見

a : 肉眼的所見 : 脾体部の腫瘍は 34×32mm 大で, 境界明瞭, 類円形, 黄色調で膨張性発育を示し内部に壊死を伴っている. b : 病理組織学的所見 : 淡明な胞体を有する腫瘍細胞が血管性間質に囲まれた小胞巣を形成し増殖する像を認める.

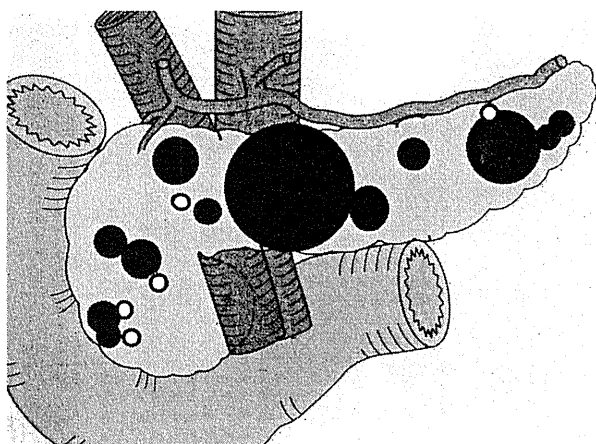


Fig. 5 切除標本のシェーマ

切除標本内には, 術前 CT にて指摘されていた 12 個 (黒丸) の脾転移の他, 新たに 5 個の小転移巣を認め (白丸), 合計で 17 個の脾転移が指摘できる.

軟部肉腫などがある¹²⁾. 多くは診断された時点で腫瘍が広く進展しており切除の適応にはならないが, 孤立性脾転移の場合は積極的切除により予後が改善するとされている. 特に腎細胞癌の孤立性脾転移切除例の 5 年生存率は 65~88% と予後良好であり, 他臓器からの脾転移切除例の 5 年生存率 0~29% と比べて長期予後が期待できる^{1~4)}.

腎細胞癌は, 腎静脈から下大静脈を經由し血行性に広がることで肺, 骨, 肝などに転移をきたしやすいが, 脾転移は 2.8% と比較的まれである⁵⁾. 脾臓への転移形式は, 腎癌と脾臓の間に局所的な血行性, もしくはリンパ行性の進展経路を示唆す

る所見を認めないことから, 全身性の血行性転移と考えられている³⁾. しかし脾内に多発する頻度が高いにもかかわらず, しばしば他臓器には転移を認めないことがある. Sellner ら³⁾は腎細胞癌の腫瘍細胞の中には脾実質との親和性が高く, 脾実質が成長, 成熟するのに適した環境となっているものがあると考察しており, 脾転移が多発する傾向があることや, 切除後の残脾にしばしば再発を認めることもこの親和性で説明することができる. 自験例を検討してみると, 脾の他に腎臓, 甲状腺に再発をきたしており, これは脾転移が全身性の血行性転移であるとの考えを支持しており, 脾に 17 個もの転移巣を認めたことは腫瘍細胞と脾実質との間に高い親和性があったからであると考えることができる.

腎細胞癌脾転移の治療は原発巣がコントロールされ, かつ転移巣が脾臓に限局していれば手術が最も推奨される治療である, 手術以外には IFN 療法や化学療法, 最近では分子標的薬剤である sunitinib が注目されている. しかし奏効率は IFN 療法で 6~20%, sunitinib でも 28~37% と決して高くはない^{6~8)}. 一方で, 手術により根治的脾切除が行われた群の 5 年生存率は 65~88% で, 非手術群の 0~47% と比較し, selection bias がかかるもののその予後は非常に良好である^{1~3,4)}.

腎癌脾転移は多発の頻度が高く, その頻度は 20~50% と報告されている^{9~12)}. 腎癌脾転移 187

例の集計では多発転移の頻度は39%、平均転移数は3.2個で最大転移数は7個であり³⁾、自験例のように17個の転移を認めることは極めてまれと考えられた。多発例に対しては腫瘍が他臓器にも広く転移している可能性を考え手術の適応外とするものもあるが、Sellnerら³⁾は、単発例/多発例に対する膵切除例の5年生存率が64~78%であり、多発例が必ずしも予後不良因子ではないことから根治切除可能であれば手術すべきとしている。多発例に対する術式に関しては、膵機能温存のため非定型的切除を行った報告^{12,13)}や、根治性を追求した膵全摘も考慮すべきとする報告¹⁴⁾もあり一定の見解はない。しかし腎細胞癌膵転移は小さいものであるとCTの造影前後でともに等吸収となることがあり¹⁵⁾、またPET-CTにおいても腎細胞癌膵転移はFDGの集積に乏しく¹⁶⁾、自験例のように小転移巣にはFDGが集積しない場合があり、術前の画像検索で見逃される可能性がある。実際、病理学的検討で多発であった切除例の50~62%が術前に単発と評価されている⁴⁹⁾。このことは術前評価以上に多発の頻度は高いことが示唆される。さらに腎癌膵転移に対して膵切除(膵全摘を除く)を行った症例を長期間follow upした報告では、膵切除時に触診と超音波で残膵をスクリーニングしたにもかかわらず33~42%で残膵再発をきたしている^{9,11)}。自験例でも術前に膵全域に12個の転移を認め膵全摘を選択、病理学的検討で計17個の転移を証明しており、画像上は描出されない小転移巣が少なくとも5個存在したことになる(Fig. 5)。これらのことは腎癌膵転移に対する局所切除には画像上描出されない微小転移巣の遺残のリスクがあることを示唆している。進行腎細胞癌の術後補助療法に有効なものが存在しない現状では⁸⁾、残膵再発を防ぐためには癌遺残のない膵切除が重要である。多発膵転移に対する術式は、腫瘍占拠部位が限局していれば膵頭十二指腸切除術や膵体尾部切除術、あるいはその他の縮小手術も適応となるが、術後に注意深いfollow upが必要であり、残膵への再発が起きた場合は膵の再切除を考慮すべきである。また定型的切除で転移巣を全て切除することが困難であれば、膵機能温存にこだわった切除法に固執せず、微小転移巣の可能性を考慮

し膵全摘も選択肢の一つとすることでさらなる長期無再発期間が期待できると考えられた。

膵全摘術は術後に代謝、吸収障害を引き起こし、糖尿病が必発となる。そのため、かつては血糖コントロールが不安定となり、低血糖発作から致命的になるとされてきた。しかし新しいインスリン療法の開発とともに血糖コントロールは以前と比べ容易になり、それに伴い術後生存率は向上している。近年では原発性膵癌における膵全摘後の合併症率、生存率は、膵頭十二指腸切除後と差がないとの報告が多くなされている^{17~21)}。Crippaら²¹⁾は膵全摘を行った65例の予後を検討し、5年生存率は71%で低血糖に起因する死亡例は1例も認めなかったと報告している。自験例でも術後合併症を認めず、退院後2年間血糖コントロールは良好で元気に社会復帰している。膵全摘は術後インスリン治療が必須であり、消化吸収障害や栄養代謝障害などをきたすため適応には慎重であるべきなのは言うまでもないが、患者背景などを考慮することで一般的に選択可能な術式となってきた。

今回われわれは腎細胞癌多発膵転移に対して膵全摘術を施行し、良好な経過を得た1例を経験した。腎癌膵転移は多発することが多いが、多発例であっても根治切除が可能であれば長期予後が期待できる。現在のところ手術以外に根治的な治療が存在せず、根治切除を得るためには膵全摘も有用な選択肢であると考えられた。

文 献

- 1) Reddy S, Wolfgang CL. The role of surgery in the management of isolated metastases to the pancreas. *Lancet Oncol* 2009; 10: 287-93.
- 2) Sweeney AD, Wu MF, Hilsenbeck SG, Brunicaudi FC, Fisher WE. Value of pancreatic resection for cancer metastatic to the pancreas. *J Surg Res* 2009; 156: 189-98.
- 3) Sellner F, Tykalsky N, De Santis M, Pont J, Klimpfinger M. Solitary and multiple isolated metastases of clear cell renal carcinoma to the pancreas. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 75-85.
- 4) Zerbi A, Ortolano E, Balzano G, Borri A, Beneduce AA, Di Carlo V. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: which patients benefit from surgical resection? *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1161-8.
- 5) Klugo RC, Detmers M, Stiles RE, Talley RW, Cerny

- JC. Aggressive versus conservative management of stage IV renal cell carcinoma. *J Urol* 1977; 118: 244-6.
- 6) Mortzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; 163: 408-17.
 - 7) Medioni J, Choueiri TK, Zinzindohoué F, Cho D, Fournier L, Oudard S. Response of renal cell carcinoma pancreatic metastasis to sunitinib treatment: a retrospective analysis. *J Urol* 2009; 181: 2470-5.
 - 8) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115-24.
 - 9) Bassi C, Butturini G, Falcon M, Sarqenti M, Mantovani W, Pederzoli P. High recurrence rate after atypical resection for pancreatic metastases from renal cell carcinoma. *Br J Surg* 2003; 90: 555-9.
 - 10) Thompson LD, Heffess CS. Renal cell carcinoma to the pancreas in surgical pathology material. *Cancer* 2000; 89: 1076-88.
 - 11) Law CH, Wei AC, Hanna SS, et al. Pancreatic resection for metastatic renal cell carcinoma: presentation, treatment, and outcome. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 922-6.
 - 12) Deguchi Y, Shimada K, Nara S, et al. Pancreaticojejunostomy with invagination of the punched pancreatic remnant after medical pancreatectomy and enucleation for multiple metastases of renal cell carcinoma: report of a case. *Surg Today* 2009; 39: 1086-90.
 - 13) 三橋 登, 木村文夫, 清水宏明, 吉留博之, 大塚将之, 宮崎 勝. 術前の詳細な検査により膵全摘を回避した腎細胞癌多発膵転移の1例. *日臨外会誌* 2009; 70: 2797-802.
 - 14) 松本正成, 草塩公彦, 塚本 剛, 他. 腎癌多発膵転移の2切除例. *日消外会誌* 2007; 40: 1694-9.
 - 15) 浜本哲郎, 高野友爾, 井上雅之, 他. 腎細胞癌術後8年目に膵転移をきたした1例—dynamic CTの有用性を中心に—. *膵臓* 2007; 22: 102-8.
 - 16) 鈴木慶一, 和多田晋, 三井洋子, 他. FDG-PETにて集積不良であった腎細胞癌同時膵転移の1切除例. *膵臓* 2010; 25: 67-72.
 - 17) Schmidt CM, Glant J, Winter JM, et al. Total pancreatectomy (R0 resection) improves survival over subtotal pancreatectomy in isolated neck margin positive pancreatic adenocarcinoma. *Surgery* 2007; 142: 572-8.
 - 18) Müller MW, Friess H, Kleeff J, et al. Is there still a role for total pancreatectomy? *Ann Surg* 2007; 246: 966-75.
 - 19) Nathan H, Wolfgang CL, Edil BH, et al. Peri-operative mortality and long-term survival after total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a population-based perspective. *J Surg Oncol* 2009; 99: 87-92.
 - 20) Reddy S, Wolfgang CL, Cameron JL, et al. Total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: evaluation of morbidity and long-term survival. *Ann Surg* 2009; 250: 282-7.
 - 21) Crippa S, Tamburrino D, Partelli S, et al. Total pancreatectomy: Indications, different timing, and perioperative and long-term outcomes. *Surgery* 2011; 149: 79-86.

A case of seventeen pancreatic metastases from renal cell carcinoma resected by total pancreatectomy

Eiji HIGAKI, Naoto GOTOHDA, Masaru KONISHI,
Shinichiro TAKAHASHI, Yuichiro KATO, and Taira KINOSHITA*

Key words: Renal cell carcinoma, Multiple pancreatic metastases, Total pancreatectomy

The patient is a 75-year-old woman, who underwent a right nephrectomy for right renal cell carcinoma in 2002. Since then, a partial left nephrectomy and subtotal thyroidectomy were performed for metastases from renal cell carcinoma. In 2008, she was diagnosed with multiple pancreatic metastases and referred to our hospital. Abdominal CT revealed multiple metastases measuring 5–45mm in diameter throughout the whole pancreas, and showed no other metastatic sites. Therefore, a total pancreatectomy was performed. Macroscopically, a total of seventeen lesions were found in the resected specimen, and histopathological examination confirmed the entire lesion to be pancreatic metastases from renal cell carcinoma. Fourteen months after total pancreatectomy, a total thyroidectomy was performed for recurrence at the residual thyroid, and she remains alive without recurrence twenty-four months after total pancreatectomy. Long-term survival can be achieved by performing complete resection of pancreatic metastases from renal cell carcinoma, but pancreatic metastases are often multiple, and small metastatic lesions are difficult to detect preoperatively. Therefore, postoperative follow-up of the remnant pancreas is important, and total pancreatectomy is an useful option to accomplish complete resection for multiple metastatic lesions.

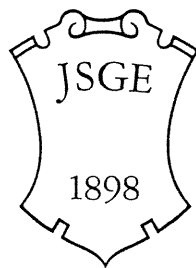
* Department of Surgery, National Cancer Center Hospital East (Chiba)

膵癌治療の新しい展開

—集学的治療におけるがんペプチドワクチン療法の役割—

山 上 裕 機

日本消化器病学会雑誌
第108巻 第10号



The Japanese Society of Gastroenterology
Tokyo Japan

総 説

膵癌治療の新しい展開

—集学的治療におけるがんペプチドワクチン療法の役割—

山 上 裕 機¹⁾

要旨：切除不能膵癌に対する化学療法は、いまだに gemcitabine であるが、新しい治療法の開発を目的にさまざまな基礎的研究がなされている。その1つがペプチドワクチン療法である。われわれが施行した医師主導型第I相臨床試験では、ペプチドワクチン療法は安全に施行でき、免疫学的反応においても、61%と高率に特異的T細胞が誘導できた。また、注射部位の皮膚反応は83%に認め、注射部位反応と臨床効果に相関関係が認められた。以上から大規模第II/III相試験であるPEGASUS-PC試験を全国展開し、ペプチドワクチン療法の臨床効果とともに免疫学的パラメータについて探索的検討項目として解析中である。また、今後は術後補助療法としての位置付けについても検討する予定である。

索引用語：膵癌，リンパ節郭清，補助化学放射線療法，ペプチドワクチン療法

はじめに

膵癌は診断時に進行した症例が多く、予後がきわめて不良な疾患であるが、膵の解剖学的特徴や膵癌が随伴膵炎をとまないやすいことから早期発見は難しい。膵癌に対する外科的切除は根治に至ることが可能な治療法であるが、膵切除術による術死亡率は減少したものの合併症の発生率は高く、high volume center や経験豊富な執刀医による手術が必要である。本稿ではまず、膵癌外科治療、とくにリンパ節郭清に関して施行された無作為割り付け前向き臨床試験(RCT)のエビデンスをまとめて、外科治療の限界を述べる。外科治療の限界を補完するために、術後補助化学療法は生存率の改善だけでなく、術後のQOL維持の観点からも必要である。さらに、術前化学(放射線)療法は切除後の予後を改善する可能性があり、今後の結果に期待したい。切除不能膵癌に対する化学

療法は、いまだに gemcitabine であるが、新しい治療法の開発を目的にさまざまな基礎的研究がなされている。その1つにペプチドワクチンとの併用療法が試みられ、新たな治療法として発展する可能性がある。

本稿では膵癌集学的治療の新しい展開として、外科治療の考え方、分子標的治療の臨床応用およびがんペプチド療法の進捗状況について述べる。

1 膵癌に対する標準リンパ節郭清 vs. 拡大リンパ節郭清

1973年 Fortner により膵癌に対する regional pancreatectomy の概念が *Surgery* に発表されて以来、わが国を中心に拡大リンパ節郭清術が行われてきた。retrospective study では、郭清による生存期間延長効果が示唆されたが、RCTによる質の高い臨床研究ではどうであろうか。現在までにイタリアから1編とアメリカから2編の拡大リ

1) 和歌山県立医科大学外科学第2講座

New strategy for treatment of patients with pancreatic cancer
—Clinical significance of peptide vaccine for pancreatic cancer—
Hiroki YAMAUE¹⁾

1) Second Department of Surgery, Wakayama Medical University
Corresponding author: 山上 裕機 (yamaue-h@wakayama-med.ac.jp)

リンパ節郭清の是非を問う RCT が発表され、本邦においても RCT が実施されたことは衆知である。また、これら 4 編をメタ解析した論文が発表されており、結論的には郭清の生存期間延長効果はないことが判明している¹⁾。まず、イタリアから発表された RCT であるが、症例登録が 1991 年から 1994 年に行われていることから、研究デザインは 1980 年代後半に作成されたものと思われる、endpoint の詳細や統計学的な症例設定根拠の記載がない。また、拡大郭清の範囲が #12h, #16, #9, #14a に限られているなど、他の RCT に比べて精度が落ちる。生存期間に両群で差を認めないが、リンパ節転移陽性例では、拡大郭清群で有意に生存期間が延長したとしている²⁾。アメリカの Johns Hopkins 大学で行われた RCT における拡大郭清範囲は、#3, #4, #5, #6, #12, #14v, #16 であるが、拡大郭清群においても #8, #12a を郭清していないし、#14a も行っていない³⁾。最も新しい RCT である Mayo Clinic の拡大郭清範囲は、#8p, #9, #12a, #12p, #14c, d, v (SMA 全周郭清), #16 であり、本邦で行われている拡大リンパ節郭清とほぼ同等の手技で行われた⁴⁾。術後経過を比較すると、標準郭清群 vs. 拡大郭清群における術後在院日数は、イタリア 22.7 vs. 19.3 日, Johns Hopkins 11.3 vs. 14.3 日, Mayo 11 vs. 10.5 日, 日本 43.8 vs. 42.4 日であり、術後合併症率はイタリア 45 vs. 34%, Johns Hopkins 29 vs. 43% と拡大郭清群で明らかに高率であり、下痢の頻度は Mayo 8 vs. 42%, 日本 0 vs. 48% と拡大郭清群で高いことが示されている。さらに、primary endpoint である生存期間の比較では、4 編の RCT とも標準郭清と拡大郭清で全く差がないことが証明されている。

しかし、膵癌の拡大郭清に関する RCT に対して批判もある。Pisters らは拡大郭清で臨床効果が得られる膵癌症例はわずか 0.3% にすぎず、この差を証明するためには片群 20200 例の症例登録が必要であるので、統計学的にこのような RCT は現実的でないと報告した⁵⁾。確かに医学統計学的では Pisters の理論は同意できるものであり、0.3% の僅差を実証する RCT はナンセンスであ

ろう。しかし、片群 40~80 例の明らかに under-power な RCT であっても、標準郭清群と拡大郭清群で生存曲線に全く差がなく、しかも 4 編とも同じ結論であったことをわれわれは知ることができた。その後、本邦においても合併症の多い拡大郭清から撤退していった施設が多いことから、これら 4 編の RCT により、膵臓外科は大きく前進したといえる。

II 新規治療法の開発

膵癌はいまだに切除不能症例が切除可能症例を上回っており、切除不能症例に対する有効な治療法の確立が急務である。膵癌に対する新規治療の開発のため多くの基礎研究がなされており、マウス・モデルでは hypoxia-inducible factor-1 活性化細胞の apoptosis を誘導する POP33⁶⁾ や oncolytic adenovirus が gemcitabine で誘導される apoptosis を増強する効果⁷⁾、MUC1 DNA ワクチンが MUC1 特異的細胞障害性 T 細胞を誘導する効果⁸⁾、carcinoembryonic cell adhesion molecule (CEACAM) 6 を標的とした薬剤結合モノクローナル抗体治療の可能性⁹⁾ などが報告され、今後の創薬につながることを期待したい。

gemcitabine が膵癌化学療法における標準治療薬となり、日本でも 2001 年に保険適応された。その後、gemcitabine と非常に多くの薬剤の併用療法が試みられたが、ほとんどが gemcitabine 単独を上回ることができなかった。近年報告された進行膵癌に対する第 III 相臨床試験のなかで、上皮成長因子受容体 (epithelial growth factor; EGFR) チロシンキナーゼ阻害剤のエルロチニブと gemcitabine を併用することにより、gemcitabine 単独よりも有意に生存期間を延長する (生存期間中央値: 併用群 6.2 カ月, gemcitabine 単独群 5.9 カ月, $p=0.038$) ことが報告された¹⁰⁾。しかし、その差がわずかであり、新たな標準治療との結論には至っておらず、新規治療法の開発が急務であると考えられる。

すなわち、gemcitabine の奏効率や生存期間に関しては決して満足のいくものではなく、gemcitabine 抵抗性誘導機序は非常に重要であると考えられる。MUC4 は膵癌で overexpression しており、

膵癌細胞の apoptosis を阻害し細胞増殖が認められるが、抗 apoptosis 効果によって gemcitabine に対する抵抗性を増強することが報告された¹¹⁾。今後も、mucin は膵癌に対する診断や治療の標的となる可能性がある。

免疫療法は化学放射線療法に続く新たな治療として期待されたが、ペプチドワクチン療法単独では有効性が証明されていない。しかし、gemcitabine と vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor 2 を標的とした HLA-A2401 拘束性ペプチドの併用療法の第 I 相臨床試験が行われ、皮膚反応陽性率などの免疫学的見地からペプチドの推奨用量は 2mg と決定された。また、gemcitabine 単独と比較して予後を改善する可能性を認め、ペプチド免疫療法剤として日本初の pivotal study として第 II/III 相臨床試験へと進行している。このことから、わが国発の膵癌に対する新規治療法が開発されようとしているので、以下にその詳細について述べる。

III 膵癌に対するがんペプチドワクチン療法

1. 細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の発現機序とがんワクチン療法の問題点

標的となる腫瘍細胞に特異的に発現している内因性抗原である腫瘍関連抗原は樹状細胞に取り込まれ、プロテアソームによるプロセッシング作用を受けてペプチド断片となる。このペプチドは抗原プロセッシング関連トランスポーター (TAP) により小胞体内に運ばれ、主要組織適合抗原 (MHC, ヒトでは HLA) class I 分子の $\alpha 1$, $\alpha 2$ ドメインに結合し、ゴルジ体を介して細胞表面へ表出する。表出した MHC (HLA)-ペプチド複合体によりペプチドが CD8 陽性 T 細胞に提示され、CD8 陽性 T 細胞を活性化することにより抗原特異的な CTL が誘導される。ペプチドワクチン療法では腫瘍特異的 CTL を誘導しうるペプチドを同定し、それを癌患者に投与することで、DC に取り込まれ、上述の作用機序により腫瘍特異的 CTL が誘導される。

CTL による細胞傷害活性を基盤とした癌免疫療法はその作用機序が化学療法とは全く異なることから、有害事象の軽減や有効性が期待されるわ

けであるが、膵癌を含めた固形癌において、期待されたような臨床効果が得られていないのが現状である¹²⁾。その原因としてわれわれは以下の 3 つの免疫逃避機構¹³⁾¹⁴⁾を重視した。第 1 は腫瘍抗原の変異である。癌細胞は遺伝子変異をおこしやすく腫瘍関連抗原の発現も不安定なため、CTL によって認識されない癌細胞が存在する。第 2 は HLA class I の発現低下である。CTL が癌細胞を認識する際には、癌細胞に表出した HLA class I-ペプチド複合体を認識するわけであるが、癌細胞において HLA class I の発現低下が生じるために、CTL が癌細胞を認識できない。第 3 は癌の微小環境における免疫抑制因子の存在である。癌細胞や周囲の間質細胞から産生される TGF- β などのサイトカインや制御性 T 細胞の存在により、癌の微小環境において CTL による抗腫瘍免疫が抑制される。

われわれはこれらの問題点を回避するため、癌細胞自身を標的とせず、膵癌を含めた癌の継続的な増殖や転移に必須^{15)~19)}で、かつ HLA が安定して発現している腫瘍新生血管を標的とした。また、gemcitabine が抗腫瘍免疫の妨げとはならないといった報告²⁰⁾²¹⁾があることからペプチドワクチンとの併用が可能だと考え、「切除不能進行再発膵癌に対する腫瘍新生血管を標的とした HLA-A*2402 拘束性エピトープペプチドと gemcitabine 併用による第 I 相臨床試験」を実施した (ClinicalTrials.gov ID : NCT00622622)²²⁾。

2. VEGFR2 と VEGFR2-169 ペプチド

癌細胞はさまざまな血管新生促進因子を発現・分泌しているが、中心的な役割を果たすとされる VEGF-A は VEGFR1 (VEGF receptor 1) および VEGFR2 の 2 つのレセプター型チロシンキナーゼと結合するが²³⁾、VEGFR1 の自己リン酸化の程度は弱く、VEGFR2 が VEGF-A による血管内皮細胞の増殖、血管透過性の亢進などの主要なシグナル伝達を担うレセプターである。したがって、腫瘍新生血管内皮細胞に発現している VEGFR2 のシグナル伝達を遮断することで、血管新生の阻害および癌細胞の増殖・転移を阻害することが期待される^{24)~26)}。また、VEGFR2 に対する能動免

Table 1. 膵癌に対するペプチド療法/gemcitabine の臨床効果と免疫応答

	ペプチド投与量		
	0.5mg (6例)	1.0mg (6例)	2.0mg (6例)
ペプチド投与回数	8回 (4~12)	8回 (5~11)	8回 (4~34)
局所皮膚反応 (+/-)	5/6	4/6	6/6
(陽性率 %)	83%	67%	100%
CTL 反応 (+/-)	3/6	4/6	4/6
(陽性率 %)	50%	67%	67%
臨床効果			
PR/SD/PD	0/4/2	0/4/2	1/3/2
無増悪生存期間 (日)	102	135	131
全生存期間 (日)	233	207	344

ペプチド投与量別にみた免疫反応では、2.0mg レベルで6例中全例に皮膚反応を認めた。特異的 T 細胞 (CTL) 反応は、1.0mg および 2.0mg で 67% の症例で陽性であった。臨床効果は各投与量で差を認めなかった (引用文献 4 より改変)。

疫により、腫瘍における血管新生および転移が抑制されたとの報告²⁷⁾²⁸⁾があり、VEGFR2 が腫瘍免疫療法の標的となりうると考えられる。

われわれがワクチンとして用いた VEGFR2 由来エピトープペプチド (VEGFR2-169) は、VEGFR2 を特異的に認識し、腫瘍新生血管内皮細胞を特異的に傷害する CTL を誘導しうる数種類の HLA-A*2402 拘束性エピトープペプチドのうち、最も強い CTL 誘導能をもつ VEGFR2-169 (VEGFR-2 蛋白の 169 番目のアミノ酸から 9 つのアミノ酸で構成されるペプチド) である²⁹⁾。本ペプチドによって、癌患者末梢血単核球からも *in vitro* において特異的 CTL が誘導できることが証明されている。

3. われわれの医師主導型第 I 相臨床試験

切除不能再発膵癌患者 HLA-A*2402 を有する 21 名を登録した。21 名中 3 名は原疾患の急激な増悪や社会的理由により drop out し、評価対象は 18 名であった。第 I 相臨床試験であり、主要評価項目は安全性とした。副次的評価項目は免疫反応 (注射部位反応, CTL 反応解析, 制御性 T 細胞の解析), 臨床的反応 (抗腫瘍効果, 生存期間中央値), 推奨投与量の決定とした。治療プロトコルは VEGFR2-169 を 0.5mg, 1.0mg, 2.0mg/body と dose escalation し、各コホート 6 名ずつ

とした。gemcitabine は 1000mg/m² で固定した。ワクチンは毎週 1 回投与で休薬なし、gemcitabine はワクチンと同日に 3 週投与、1 週休薬とし、4 週間を 1 コースとして可能なら 2 コース以上投与継続した。ペプチドは不完全フロイントアジュバントと混合し、エマルジョン化して鼠径部に皮下投与した。

本試験で生じた有害事象はワクチンの注射部位反応を除けばすべて gemcitabine 単独の有害事象として既知のものであった。CTCAE v3.0 の grade 3 の血液学的毒性が出現したが、grade 4 以上は認めず、非血液学的毒性も grade 2 以下で dose limiting toxicity (DLT) は認めなかった。十二指腸からの腫瘍出血を 1 例認めたが、これは膵頭部癌が十二指腸に浸潤していたため、腫瘍増悪により生じた出血であり、本試験との関連性は否定的であった。したがって、プロトコルの変更など臨床試験デザインは変えていない。

免疫学的解析では VEGFR2-169 特異的 CTL が全体の 11 例 (61%) で誘導できた (Table 1)。CTL 反応の得られた症例ではワクチン投与前後で、末梢血中の制御性 T 細胞比率の減少を認めた。注射部位反応は 15 例 (83%) に認めた。注射部位反応が陰性であった 3 例はいずれも PD であり、注射部位反応と臨床効果に相関関係を認め

た (Table 2).

臨床効果については, SD 以上の disease control rate は 12 例 (67%) であった. 2.0mg/body 投与群で 1 例 PR が得られた. 評価対象の 18 例のうち前治療未実施例 15 例の生存曲線を Kaplan-Meier 法を用いて解析したところ, 生存期間中央値は 8.72 カ月であった (Figure 1).

推奨投与量の決定は, いずれの投与群でも DLT は認めず, 有害事象の観点から決定には至らな

かった. 免疫学的反応の観点から CTL 反応と注射部位反応が最も高率に認められた 2.0mg/body を推奨投与量とした. このわれわれの医師主導型臨床研究の結果を経て, 2009 年 1 月から全国 27 施設の参加を得て, 第 II/III 相臨床治験 (PEGASUS-PC 試験) が開始された. すなわち, ペプチド実薬投与群 100 例とプラセボ投与群 50 例の 2:1 割り付けを, 二重盲検法で行う試験である. 統計解析は, 全生存期間について, Kaplan-Meier 法により 2 群の累積生存率を求め, ハザード比が治療後期で変化することを前提にした Harrington-Fleming 法を主たる解析法として検定を行うこととした. また, 2 回の間中解析を行うこととした. すなわち, 1 回目は登録開始から最初の 15 例 (併用群 10 例, プラセボ群 5 例) の 1 コース目の安全性評価項目データが回収された時点とし, 2009 年 6 月 13 日に安全性に関する中間解析を行い, 安全性に問題がないことを確認した. 2010 年 1 月 29 日, 計 153 例の症例登録が終了し, 2010 年 11 月 13 日に第三者機関である効果安全性評価委員会で有効性に関する中間解析を行った. その結果, 試験計画時に想定した本剤の

Table 2. ペプチド投与局所の皮膚反応と臨床効果

	局所皮膚反応	
	陽性	陰性
抗腫瘍効果		
PR または SD	12	0
PD	3	3

抗腫瘍効果が partial response (PR) または stable disease (SD) 症例は全例でペプチド投与局所の皮膚反応 (発赤および硬結) が陽性であったが, progressive disease (PD) 症例では 6 例中 3 例のみで皮膚反応が陽性であった (引用文献 4 より改変).

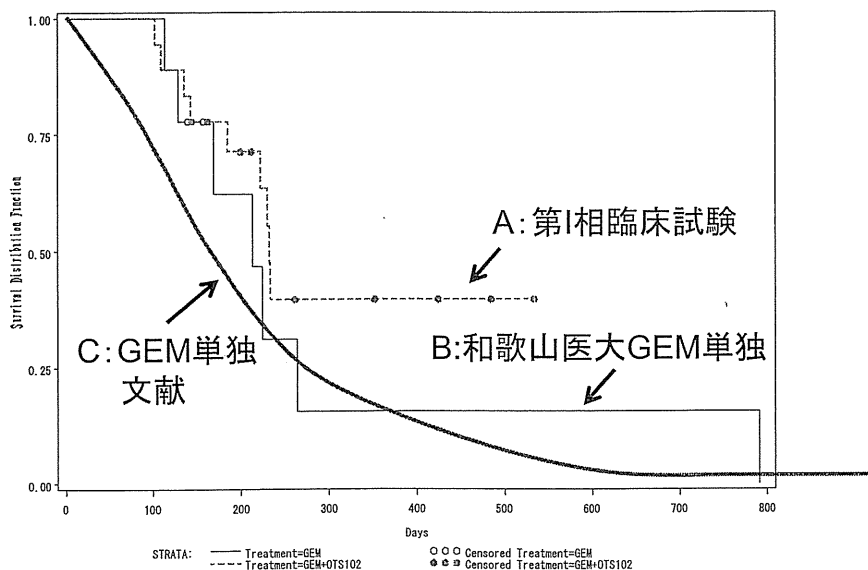


Figure 1. ペプチドワクチン療法/gemcitabine (GEM) による生存期間の延長効果. 前治療のない 15 例の生存曲線 (A) で, MST は 8.72 カ月である (引用文献 4 より改変). 和歌山医大の GEM 単独例ヒストリカルデータ (B) と過去の臨床試験 (C) の成績差は小さいので今回の Phase I 試験データは pivotal study に進むことに有望であると判定できる.

有効性を検証するためには、予定通り、試験を継続する旨の勧告を受けた。今後も安全性に十分留意しつつ、予定通り試験を完遂させ承認申請についての準備を進める予定である。

4. がんペプチドワクチン療法のまとめ

医師主導型第I相臨床試験ではDLTは認めず、本プロトコールは安全に施行できると考えられた。血管新生を阻害する作用があるペプチドワクチンであるため、出血や血栓塞栓の副作用が危惧されたが、消化管出血を1例認めたものの、膵頭部癌の十二指腸浸潤例であり腫瘍の増悪にともなう出血であったことから、本試験との因果関係は否定的であった。ただし、この症例を経験したことから、第II/III相臨床試験（PEGASUS-PC試験）では出血のおそれのある消化管浸潤例は対象から除外した。

免疫学的反応においては、gemcitabine併用にもかかわらず、61%と高率に特異的CTLが誘導可能であった。また、CTL誘導例では投与前後で制御性T細胞比率が減少しており、gemcitabineの免疫反応の増強効果の1つと考えられた。注射部位反応は15例（83%）に認めた。注射部位反応陰性の症例では全例PDであったことから、注射部位反応と臨床効果に相関関係が認められた。一方で、CTL反応と臨床効果や生存期間には本試験では相関関係を認めなかった。われわれの第I相臨床試験は18例であり、以上の免疫学的パラメータと臨床効果の相関については、大規模臨床試験であるPEGASUS-PC試験において探索的検討項目として解析中である。

おわりに

膵癌は、難治性癌の1つであるが、その理由の1つに早期発見が困難なことが挙げられる。今後の診断技術の進歩と、集学的治療の進歩により膵癌の治療成績が向上することに期待するとともに、新たな膵癌治療に関するエビデンスの確立が重要である。その最有力候補の1つがペプチドワクチン療法であり、切除不能膵癌に対する治療のみならず、術後再発予防としての役割についても今後検討していく予定である。

本論文内容に関連する著者の利益相反
： 山上裕機（大鵬薬品工業株式会社）

文 献

- 1) Michalski CW, Kleeff J, Wente MN, et al: Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 94; 265-273: 2007
- 2) Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, et al: Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. *Ann Surg* 228; 508-517: 1998
- 3) Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al: Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 236; 355-366; discussion 366-368: 2002
- 4) Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, et al: A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery* 138; 618-628; discussion 628-630: 2005
- 5) Pawlik TM, Abdalla EK, Barnett CC, et al: Feasibility of a randomized trial of extended lymphadenectomy for pancreatic cancer. *Arch Surg* 140; 584-589; discussion 589-591: 2005
- 6) Leitner S, Sweeney K, Oberg D, et al: Oncolytic adenoviral mutants with E1B19K gene deletions enhance gemcitabine-induced apoptosis in pancreatic carcinoma cells and anti-tumor efficacy in vivo. *Clin Cancer Res* 15; 1730-1740: 2009
- 7) Kizaka-Kondoh S, Itasaka S, Zeng L, et al: Selective killing of hypoxia-inducible factor-1-active cells improves survival in a mouse model of invasive and metastatic pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 15; 3433-3441: 2009
- 8) Rong Y, Jin D, Wu W, et al: Induction of protective and therapeutic anti-pancreatic cancer immunity using a reconstructed MUC1 DNA vaccine. *BMC Cancer* 9; 191: 2009
- 9) Strickland LA, Ross J, Williams S, et al: Preclinical evaluation of carcinoembryonic cell adhesion molecule (CEACAM) 6 as potential therapy target for pancreatic adenocarcinoma. *J Pathol* 218; 380-390: 2009

- 10) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al: Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 25; 1960-1966: 2007
- 11) Bafna S, Kaur S, Momi N, et al: Pancreatic cancer cells resistance to gemcitabine: the role of MUC4 mucin. *Br J Cancer* 101; 1155-1161: 2009
- 12) Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP: Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* 10; 909-915: 2004
- 13) Khong HT, Restifo NP: Natural selection of tumor variants in the generation of "tumor escape" phenotypes. *Nat Immunol* 3; 999-1005: 2002
- 14) Ryschich E, Nötzel T, Hinz U, et al: Control of T-cell-mediated immune response by HLA class I in human pancreatic carcinoma. *Clin Cancer Res* 11; 498-504: 2005
- 15) Itakura J, Ishiwata T, Friess H, et al: Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in human pancreatic cancer correlates with local disease progression. *Clin Cancer Res* 3; 1309-1316: 1997
- 16) Seo Y, Baba H, Fukuda T, et al: High expression of vascular endothelial growth factor is associated with liver metastasis and a poor prognosis for patients with ductal pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 88; 2239-2245: 2000
- 17) Niedergethmann M, Hildenbrand R, Wostbrock B, et al: High expression of vascular endothelial growth factor predicts early recurrence and poor prognosis after curative resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Pancreas* 25; 122-129: 2002
- 18) Fujimoto K, Hosotani R, Wada M, et al: Expression of two angiogenic factors, vascular endothelial growth factor and platelet-derived endothelial cell growth factor in human pancreatic cancer, and its relationship to angiogenesis. *Eur J Cancer* 34; 1439-1447: 1998
- 19) Kerbel RS: Tumor angiogenesis. *N Engl J Med* 358; 2039-2049: 2008
- 20) Suzuki E, Kapoor V, Jassar AS, et al: Gemcitabine selectively eliminates splenic Gr-1+ / CD11b+ myeloid suppressor cells in tumor-bearing animals and enhances antitumor immune activity. *Clin Cancer Res* 11; 6713-6721: 2005
- 21) Plate JM, Plate AE, Shott S, et al: Effect of gemcitabine on immune cells in subjects with adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer Immunol Immunother* 54; 915-925: 2005
- 22) Miyazawa M, Ohsawa R, Tsunoda T, et al: Phase I clinical trial using peptide vaccine for human vascular endothelial growth factor receptor 2 in combination with gemcitabine for patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer Sci* 101; 433-439: 2010
- 23) Hicklin DJ, Ellis LM: Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 23; 1011-1027: 2005
- 24) Folkman J: Addressing tumor blood vessels. *Nat Biotechnol* 15; 510: 1997
- 25) Shibuya M: Role of VEGF-flt receptor system in normal and tumor angiogenesis. *Adv Cancer Res* 67; 281-316: 1995
- 26) Dvorak HF: Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol* 20; 4368-4380: 2002
- 27) Li Y, Wang MN, Li H, et al: Active immunization against the vascular endothelial growth factor receptor flk1 inhibits tumor angiogenesis and metastasis. *J Exp Med* 195; 1575-1584: 2002
- 28) Niethammer AG, Xiang R, Becker JC, et al: A DNA vaccine against VEGF receptor 2 prevents effective angiogenesis and inhibits tumor growth. *Nat Med* 8; 1369-1375: 2002
- 29) Wada S, Tsunoda T, Baba T, et al: Rationale for antiangiogenic cancer therapy with vaccination using epitope peptides derived from human vascular endothelial growth factor receptor 2. *Cancer Res* 65; 4939-4946: 2005

〔論文受領, 平成23年5月16日〕
〔受理, 平成23年6月29日〕

膵癌診療と研究の最先端

粒子線治療を用いた新しい膵癌治療戦略

松本 逸平¹⁾・福本 巧¹⁾・寺嶋 千貴²⁾・白川 幸代¹⁾
 新関 亮¹⁾・外山 博近¹⁾・浅利 貞毅¹⁾・後藤 直大¹⁾
 神垣 隆³⁾・村上 昌雄²⁾・具 英成¹⁾

要約：粒子線は優れた線量分布を有し、近年さまざまな腫瘍に対して良好な治療成績が報告されつつある。われわれは兵庫県立粒子線医療センターと連携し膵癌に対する粒子線（陽子線）治療を段階的に導入してきた。術前粒子線療法併用外科切除の I / II 相試験では 50 GyE までの安全性と、局所効果において線量追加の必要性が示された。そこで局所進行膵体尾部癌に対し腫瘍と腸管の間に 1 cm 以上のセーフティマージンを確保する方策としてスパーサー留置手術を試みた。その結果、根治線量の照射が可能となり、現在まで 7 例を集積した。局所制御効果は PR 3 例、SD 4 例であった。今後は術前化学療法との併用を軸とする新たな集学的治療戦略の確立を目指している。

Key words：膵癌，粒子線治療，陽子線，スパーサー

はじめに

膵癌は最も予後不良の消化器癌で、切除例においても 5 年生存率は 10~25% と低く、生存期間中央値は 10~20 ヶ月に留まる。近年ゲムシタビン (GEM) の局所進行膵癌における有用性は、従来標準治療とされてきた 5-FU 併用放射線療法に匹敵し^{1,2)}、化学療法の重要性が年々高まっている。しかし化学療法による長期予後の改善には限界があり、一層の成績向上には外科切除、放射線治療などを組み合わせた集学的治療の開発が喫緊の課題である。

膵癌では消化管に近接しているなどの解剖学的制約により、根治的な放射線照射が困難であった。粒子線は従来の放射線に比較して優れた線量分布を有し、近年腹部臓器では肝癌をはじめとする諸種の固形腫瘍の

治療において、良好な治療成績が報告されている^{3,4)}。しかし膵癌に関する報告は少なく^{5,6)}、今後の展開が期待されている。

われわれは兵庫県立粒子線医療センターと連携し膵癌に対する陽子線治療を段階的に導入してきたので現時点での成績を報告し、今後の展望と課題について述べる。

I. 外科切除の術前療法として (I / II 相試験)

最初の試みとして、術前陽子線療法併用外科切除の I / II 相試験を行った⁷⁾。対象は前治療のない膵癌取扱い規約第 5 版の Stage IV a までの膵癌とした。登録 18 例のほとんどは門脈や主要動脈・神経叢浸潤の著明な、局所進行切除不能膵癌であった (表 1)。照射量はレベル I を 40 GyE/20 Fr、レベル II を 50 GyE/20-25 Fr と設定した。黄疸コントロール不良の 1 例で照射が中止となったが、残り 17 例 (94%) は照射を完遂した。これらのうち切除可能となったのは 2 例で、非切除と判断した因子は照射後肝転移顕在化 7 例、局所因子 7 例、手術拒否 1 例であった (表 2)。有害事象としては Grade 3 以上の血液毒性は認めず、消化管毒性は Grade 3 以下であった。

Novel Therapeutic Strategy with Particle Radiotherapy for Pancreatic Cancer

Ippei Matsumoto et al

- 1) 神戸大学大学院医学研究科外科学講座肝胆膵外科学分野 (〒 650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-1)
- 2) 兵庫県立粒子線医療センター放射線科
- 3) 瀬田クリニック大阪

表 1 術前陽子線療法併用外科切除の I/II 相試験：対象と患者背景

対象 (n=18)	前治療のない Stage IVa 膵癌*
期間	2005 年 3 月～2007 年 7 月
平均年齢	64
性別 (M/F)	12/6
治療前進行度	
切除可能	1
切除境界	7
切除不能	10
照射線量 (GyE/Fr)	
40/20	8
50/20-25	8
60/30	1
16/8	1**

*膵癌取り扱い規約第 5 版による

**黄疸増悪で治療中止

表 2 術前陽子線療法併用外科切除の I/II 相試験：照射後の経過

	症例数
切除	2
非切除	16
遠隔転移顕在化	7
局所因子で切除不能	7
黄疸コントロール不良で治療中止	1
手術拒否	1

切除を行った 1 例を提示する。症例は 71 歳男性。心窩部不快感を主訴に来院し、精査の結果、門脈浸潤が疑われる膵頭部癌 (T4N0M0 cStage IV a) と診断した。十分なインフォームド Consent のもと、50GyE/20 Fr の陽子線照射を行った。Grade 3 以上の有害事象は認めず、照射前後の CT による抗腫瘍効果判定は PR で (図 1)、照射 8 週間後に手術を施行した。術中所見では膵頭部に 3 cm の腫瘍を認め、十二指腸球部に照射の影響と思われる全周性の壁肥厚を認めた。肉眼所見で門脈浸潤が疑われたため門脈合併切除を伴う膵頭十二指腸切除術を施行した。病理診断では Invasive ductal carcinoma, moderately differentiated type, Ph, pTS2 (3.0 cm), pT3, pCH-, pDU-, pS-, pRp+, pPV-, pA-, pPL-, pOO-, scirrhus type, INF β, ly2, v2, ne0, mpd-, pN0, cM0, pStage III, pPCM-, pBCM-, pDPM-, D2, R0 であった。組織学的な治療効果判定は Oboshi-Shimosato 分類の Grade I, Evans 分類の Grade I であった (図 2)。術後合併症なく経過し、第 15 病日より GEM による術後補助全身化学療法 (1,000 mg/m², 3 週投与 1 週休薬) を 6 ヶ月間行った。術後 4 年 2 ヶ月現在、無再発生存中である。切除を行ったもう 1 例は切除後の病理検査で大動脈周囲リンパ節転移を伴う胆管癌と診

断されたが、術後 5 年以上無再発生存中である。切除例は限られ評価は難しいが、2 例とも長期生存していることは、後に述べる今後の術前陽子線治療の有用性を期待させる結果と考えている。

本試験の結果、①陽子線照射量は 50 GyE までは安全に施行できた、② dose limiting toxicity は消化管毒性であった、③切除不能例において PR に達する腫瘍縮小例はなく、down-staging により切除可能となった症例はなかった。以上より、十分な治療効果を得るためには、照射線量を増量する必要があると考えられた。

II. 切除不能例に対するスぺーサー留置手術との併用療法

腹部固形腫瘍では近接する消化管の耐容線量が低く、照射線量や範囲が限定される。われわれは消化管と標的病巣が近接しているために照射線量が制限される腹腔内腫瘍に対し、あらかじめ外科手術でスぺーサーを留置した上で粒子線照射を行う 2 段階の治療を行っている。本治療ではスぺーサーによって腫瘍と腸管の間に 1 cm 以上のセーフティマージンが確保され、根治線量の照射が可能となる。これまで後腹膜腫瘍、肝癌などに対して本治療を行い、良好な成績を報告してきた^{8,9)}。

局所進行切除不能膵体尾部癌に対しても本治療を試み、安全性と根治線量照射による抗腫瘍効果を評価した。スぺーサーにはゴアテックスシートを使用するが、症例によっては大網も一部スぺーサーとして利用できる。手術は開腹下で行い、照射標的予定部位の腸管を排除するようスぺーサーを留置する。術後 CT で 3 次元的に腫瘍と消化管とのマージンを確認し、陽子