

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

分担研究者 平家 勇司 国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 医長

研究要旨

培養NK細胞を用いた受動免疫療法の実施を目指して、培養法の確立研究を行った。
まずは、健康人末梢血を用いて、CD3細胞の除去並びに培養液、培養バッグ等、培養システムの検討を行い、終了した。現在、臨床応用を目指して、患者検体を用いた培養効率の検討を進めると共に、移植患者に対するドナーNK細胞輸注療法も視野に入れ、臨床応用計画を準備中である。

A. 研究目的

本研究の目的は、治療用 NK 細胞培養法を確立し、それを用いて、NK 細胞療法や、抗体との併用療法を実施することである。

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。まず、健康者末梢血を用いて培養方法を確立し、その後臨床試験を想定し、倫理審査委員会の承認を得たうえで、対象患者の末梢血を用いて増殖並びに活性を検討する。

（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。

閉鎖系の、細胞培養、洗浄、濃縮、回収システムを構築した。今後、同種移植後のドナーNK細胞輸注と乳がん患者に対するHerceptinとの併用療法の臨床応用へ向けた取り組みを加速する。

D. 考察

培養NK細胞を用いることによって、白血病細胞に対する高い殺細胞効果と、Her2/neu陽性乳がんに対する高いADCC効果が確認できた。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り、さらに閉鎖系の培養、洗浄、濃縮システムを確立できたことから、今後臨床応用を視野に入れ、前臨床試験・非臨床試験を実施し、その有効性と安全性を検証していく予定である。

E. 結論

培養NK細胞は、白血病細胞K562に対する高いNK細胞活性と、Her2/neu陽性乳がんにおけるHerceptinによるADCCの増強効果を誘導した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Munakata W, Nomoto J, Takahashi N, Taniguchi H, Maeshima AM, Asamura H, Tanosaki R, Heike Y, Fukuda T, Tobinai K, Kobayashi Y., Carcinoma of donor origin after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. Am J Surg Pathol, 2012. 36(9): p. 1376-84.
- 2) Tada K, Kim SW, Asakura Y, Hiramoto N, Yakushijin K, Kurosawa S, Tajima K, Mori S, Heike Y, Tanosaki R, Maeshima AM, Taniguchi H, Furuta K, Kagami Y, Matsuno Y, Tobinai K, Takaue Y, Fukuda T., Comparison of outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma associated with follicular lymphoma, or de novo diffuse large B-cell lymphoma. Am J Hematol, 2012. 87(8): p. 770-5.
- 3) Tada K, Kurosawa S, Hiramoto N, Okinaka K, Ueno N, Asakura Y, Kim SW, Yamashita T, Mori SI, Heike Y, Maeshima AM, Tanosaki R, Tobinai K, Fukuda T. , Stenotrophomonas maltophilia infection in hematopoietic SCT recipients: high mortality due to pulmonary hemorrhage. Bone Marrow Transplant, 2013. 48(1): p. 74-9.
- 4) Yamazaki T, Aoki K, Heike Y, Kim SW, Ochiya T, Wakeda T, Hoffman RM, Takaue Y, Nakagama H, Ikarashi Y., Real-time in vivo cellular imaging of graft-versus-host disease and its reaction to immunomodulatory reagents. Immunol Lett, 2012. 144(1-2): p. 33-40.
- 5) Okusaka T, Ueno M, Sato T, Heike Y, Possibility of immunotherapy for biliary tract cancer: how do we prove efficacy? Introduction to a current ongoing phase I and randomized phase II study to evaluate the efficacy and safety of adding Wilms tumor 1 peptide vaccine to gemcitabine and cisplatin for the treatment of advanced biliary tract cancer (WT-BT trial). J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2012. 19(4): p. 314-8.

G. 知的財産等の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
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31例の腹腔洗浄液において、1 multiplicity of infection (MOI)のウイルス濃度を使用し、細胞診との一致、予後との相関を検証した。

A. 研究目的

消化器癌の死亡原因として、腹膜播種（癌性腹膜炎）は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。また、予後との相関を検討し、治療方針の決定に寄与することを目指す。

B. 研究方法

1) テロメスキャン (OBP-401) は、「かぜ」症状の原因となるアデノウイルス5型を基本骨格とし、ウイルス増殖に必須の*E1*遺伝子を80%以上のヒト悪性腫瘍でその活性の上昇が認められているテロメラーゼのプロモーターで制御することで、癌細胞のみで増殖し*GFP*遺伝子を発現するように改変された国産のウイルス製剤である。

2) 進行胃癌症例31例において、開腹手術あるいは腹腔鏡補助下手術の際に、同意を得た上で腹腔洗浄液を採取し、テロメスキャンを感染させて*GFP*陽性細胞と細胞診陽性の癌細胞の検出感度を検討した。生細胞数の比率や細胞診陽性の癌細胞の*viability*、さらに予後との相関などを検討した。

（倫理面への配慮）

自立的な増殖力及び感染力を保持しているテロメスキャンを用いた研究は「大臣確認実験」となるため、平成16年8月に「第二種使用等拡散防止措置確認申請書」を作成、学内の担当部署での検討の後に文部科学省に申請し、研究計画実施の承認を得ている。平成24年6月、期間延長のため再度申請し、文部科学省にて拡散防止措置の確認を得ている。

C. 研究結果

昨年度までの症例に8例を追加し、31例の胃癌患者（Stage Ia：2例、Ib：1例、IIa：3例、IIb：1例、IIIa：4例、IIIb：3例、IIIc：5例、IV：12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19.75%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31例目までは1 MOIに固定して検討を行ったが、Class V 7例のうち5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7例であり、そのうち5例は死亡、1例は細胞診が陰性であったが*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た。現在、卵巣切除後に化学療法中である。また、死亡例中1例は細胞診陽性で*GFP*陽性細胞1000個以上みられ、胃切除を行ったが術後3ヶ月で再発し術後8ヶ月目に死亡した。*GFP*陽性細胞が0あるいは1個で細胞診がClass IVあるいはVであった6例中5例は、術後1～2年になるが化学療法を受けながら生存中である。

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。この結果は、細胞診陽性よりも*GFP*陽性細胞数の方が術後の臨床経過を反映している可能性を示唆している。今

後、さらに症例数を増やししながら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) Hasei, J., Sasaki, T., Tazawa, H., Osaki, S., Yamakawa, Y., Kunisada, T., Yoshida, A., Hashimoto, Y., Onishi, T., Uno, F., Kagawa, S., Urata, Y., Ozaki, T., Fujiwara, T. Dual programmed cell death pathways induced by p53 transactivation overcome resistance to oncolytic adenovirus in human osteosarcoma cells. *Mol. Cancer Ther.*, (in press), 2013.
- 2) Hashimoto, Y., Tazawa, H., Teraishi, F., Kojima, T., Watanabe, Y., Uno, F., Yano, S., Urata, Y., Kagawa, S., Fujiwara, T. The hTERT promoter enhances the antitumor activity of an oncolytic adenovirus under a hypoxic microenvironment. *PLoS One*, (in press), 2013.
- 3) Nobuoka, D., Yoshikawa, T., Takahashi, M., Iwama, T., Horie, K., Shimomura, M., Suzuki, S., Sakemura, N., Nakatsugawa, M., Sadamori, H., Yagi, T., Fujiwara, T., Nakatsura, T. Intratumoral peptide injection enhances tumor cell antigenicity recognized by cytotoxic T lymphocytes: a potential option for improvement in antigen-specific cancer immunotherapy. *Cancer Immunol. Immunother.*, (in press), 2013.
- 4) Ohara, T., Noma, K., Urano, S., Watanabe, S., Nishitani, S., Tomono, Y., Kimura, F., Kagawa, S., Shirakawa, Y., Fujiwara, T. A novel synergistic effect of iron depletion on anti-angiogenic cancer therapy. *Int. J. Cancer*, (in press), 2013.
- 5) Shigeyasu, K., Kagawa, S., Uno, F., Nishizaki, M., Kishimoto, H., Gochi, A., Kimura, T., Takahata, T., Nonaka, Y., Ninomiya, M., Fujiwara, T. Multicenter phase II study of S-1 and docetaxel combination chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer patients with peritoneal dissemination. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, (in press), 2013.
- 6) Sadamori, H., Yagi, T., Shinoura, S., Umeda, Y., Yoshida, R., Satoh, D., Nobuoka, D., Utsumi, M., Yoshida, K., Fujiwara, T. Risk factors for organ/space surgical site infection after hepatectomy for hepatocellular carcinoma in 359 recent cases. *J. Hepato-Bil- Panc. Sci.*, (in press), 2013.
- 7) 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.*, 20: 112-118, 2013.
- 8) Sadamori, H., Yagi, T., Shinoura, S., Umeda, Y., Yoshida, R., Satoh, D., Nobuoka, D., Utsumi, M., Fujiwara, T. Risk factor for major morbidity after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Brit. J. Surg.*, 100: 122-129, 2013.
- 9) Sadamori, H., Yagi, T., Shinoura, S., Umeda, Y., Yoshida, R., Satoh, D., Nobuoka, D., Utsumi, M., Fujiwara, T. New surgical approach to large splenorenal shunt in living donor liver transplantation: diversion of SMV and SPV blood flow. *J. Gastrointest. Surg.*, 17: 403-407, 2013.
- 10) Yoshida, R., Yagi, T., Sadamori, H., Matsuda, H., Shinoura, S., Umeda, Y., Sato, D., Utsumi, M., Nagasaka, T., Okazaki, N., Date, A., Noguchi, A., Tanaka, A., Hasegawa, Y., Sakamoto, Y., Fujiwara, T. Branched-chain amino acid-enriched nutrients improve nutritional and metabolic abnormalities in the early post-transplant period after living donor liver transplantation. *J. Hepato-Bil- Panc. Sci.*, 19: 438-448, 2012.
- 11) 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.*, 40: 63-70, 2012.
- 12) 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 tumour-specific p53 overexpression through E1A-dependent p21 and MDM2 suppression. *Eur. J. Cancer*, 48: 2282-2291, 2012.
- 13) Tazawa, H., Yano, S., Yoshida, R., Yamasaki, Y., Sasaki, T., Hashimoto, Y., Kuroda, S., Ouchi, M., Onishi, T., Uno, F., Kagawa, S., Urata, Y., Fujiwara, T. Genetically engineered oncolytic adenovirus induces autophagic cell death through an E2F1-microRNA-7-epidermal growth factor receptor axis. *Int. J. Cancer*, 131, 2939-2950, 2012.
- 14) Yoshida, R., Tazawa, H., Hashimoto, Y., Yano, S., Onishi, T., Sasaki, T., Shirakawa, Y., Kishimoto, H., Uno, F., Nishizaki, M., Kagawa, S., Fujiwara, T. Mechanism of resistance to trastuzumab and molecular sensitization via ADCC activation by exogenous expression of HER2-extracellular domain in human cancer cells. *Cancer Immunol. Immunother.*, 61: 1905-1916, 2012.
- 15) Watanabe, Y., Hashimoto, Y., Kagawa, S., Kawamura, H., Nagai, K., Tanaka, N., Urata, Y., Fujiwara, T. Enhanced antitumor efficacy of telomerase-specific oncolytic adenovirus with valproic acid against human cancer cells. *Cancer Gene Ther.*, 19: 767-772, 2012.
- 16) Sadamori, H., Yagi, T., Matsuda, H., Shinoura, S., Umeda, Y., Fujiwara, T. Intractable bile leakage after hepatectomy for hepatocellular carcinoma in 359 recent cases. *Dig. Surg.*, 29: 149-156, 2012.
- 17) Fujiwara, T., Kagawa, S., Tazawa, H. Synergistic interaction of telomerase-specific oncolytic virotherapy and chemotherapeutic agents for human cancer. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 13: 1809-1816, 2012.
- 18) Kuroda, S., Urata, Y., Fujiwara, T. Ataxia-Telangiectasia Mutated and the Mre11-Rad50-NBS1 Complex: Promising Targets for Radiosensitization. *Acta Med. Okayama*, 66: 83-92, 2012.
- 19) Fujiwara, T. In vivo imaging of human cancer with

telomerase-specific replication-selective adenovirus. In
“In Vivo Vellular Imaging Using Fluorescent Proteins”
(Hoffman, R. B., ed.), pp129-139, Humana Press, c/o
Springer Science + Business Media, LLC, New York,
USA, 2012.

G. 知的財産等の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

WT1ペプチド癌ワクチンの開発に関する研究

分担研究者 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、脳腫瘍や膵癌で有効性が高かった。白血病の3人では7年10ヶ月～9年7ヶ月WT1ワクチンが投与されたが、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ず、WT1ワクチンの安全性が示された。

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（9年7ヶ月～9年9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

1. 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、8年、9年7ヶ月、7年10ヶ月投与

し、それぞれ、9年9ヶ月、9年7ヶ月、9年7ヶ月完全寛解が持続している。これらの3人では分子レベルでの微小残存病変も検出できず、治癒の可能性が高い。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。

2. 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。65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412週、360週、237週の3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。

3. 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58.8ヶ月、51.9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。現在、ジェムザール単独とジェムザール+WT1ワクチンの2群の臨床効果を比較するためのランダム化第II相臨床研究を行っている。

4. 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 μg/bodyを

7年8ヶ月にわたり継続投与している1例においては、寛解が持続しており、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、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が、現時点では、まだ症例数が少なくデータをまとめられる状況でない。

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という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。

今後は、白血病、グリオブラストーマ、肺癌や卵巣がんに対して抗がん剤や手術後の寛解時にWT1ワクチン投与を開始する臨床研究や医師主導治験を進める予定である。

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。今後は、コントロール群とランダムイズド臨床研究を行ない、臨床効果を明確にしたい。
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) Anguille S, Fujiki F, Smits EL, Oji Y, Lion E, Oka Y, Berneman ZN and Sugiyama H. Identification of a

- Wilms' tumor 1-derived immunogenic CD4(+) T-cell epitope that is recognized in the context of common Caucasian HLA-DR haplotypes. *Leukemia*, in press.
- 2) Lin Y, Fujiki F, Katsuhara A, Oka Y, Tsuboi A, Aoyama N, Tani S, Nakajima H, Tatsumi N, Morimoto S, Hosen N, Nishida S, Oji Y, Kumanogoh A and Sugiyama H. HLA-DPB1*05:01-restricted WT1332-specific TCR-transduced CD4(+) T lymphocytes display a helper activity for WT1-specific CTL induction and a cytotoxicity against leukemia cells. *J Immunother*, in press.
- 3) Tachino S, Fujiki F, Oka Y, Tsuboi A, Morimoto S, Lin Y, Tamanaka T, Kondo K, Nakajima H, Nishida S, Hosen N, Oji Y, Kumanogoh A and Sugiyama H. Functional human Th17 clones with WT1-specific helper activity. *Cancer Immunol Immunother*, in press.
- 4) Miyatake T, Ueda Y, Morimoto A, Enomoto T, Oka Y, Nishida S, Tsuboi A, Shirakata T, Oji Y, Hosen N, Aozasa K, Morita S, Sakamoto J, Sugiyama H and Kimura T. WT1 Peptide Immunotherapy for Gynecologic Malignancies Resistant to Conventional Therapies: a Phase II trial. *J Cancer Res Clin Oncol*, in press.
- 5) Tamanaka T, Oka Y, Fujiki F, Tsuboi A, Katsuhara A, Nakajima H, Hosen N, Nishida S, Lin Y, Tachino S, Akatsuka Y, Kuzushima K, Oji Y, Kumanogoh A and Sugiyama H. Recognition of a natural WT1 epitope by a modified WT1 peptide-specific T cell receptor. *Anticancer Res*, 2012, 32(12): 5201-5209.
- 6) Shirakata T, Oka Y, Nishida S, Hosen N, Tsuboi A, Oji Y, Murao A, Tanaka H, Nakatsuka S, Inohara H and Sugiyama H. WT1 Peptide Therapy for a Patient with Chemotherapy-resistant Salivary Gland Cancer. *Anticancer Res*, 2012, 32(3): 1081-1086.
- 7) Hosen N, Matsuoka Y, Kishida S, Nakata J, Mizutani Y, Hasegawa K, Mugitani A, Ichihara H, Aoyama Y, Nishida S, Tsuboi A, Fujiki F, Tatsumi N, Nakajima H, Hino M, Kimura T, Yata K, Abe M, Oka Y, Oji Y, Kumanogoh A and Sugiyama H. CD138-negative clonogenic cells are plasma cells but not B cells in some multiple myeloma patients. *Leukemia*, 2012, 26(9): 2135-2141.
- 8) Ohno S, Okuyama R, Aruga A, Sugiyama H and Yamamoto M. Phase I Trial of Wilms' Tumor 1 (WT1) Peptide Vaccine with GM-CSF or CpG in Patients with Solid Malignancy. *Anticancer Res*, 2012, 32(6): 2263-2269.
- 9) 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 and Sugiyama H. Biased usage of T cell receptor β -chain variable region genes of Wilms' tumor gene (WT1)-specific CD8(+) T cells in patients with solid tumors and healthy donors. *Cancer Sci*, 2012, 103(3): 408-414.
- 10) 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 and Sugiyama H. Enhanced tumor immunity of WT1 peptide vaccination by interferon- β administration. *Vaccine*, 2012, 30(4): 722-729.
- 11) 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 and Yoshimine T. Use of (11)C-methionine PET parametric response map for monitoring WT1 immunotherapy response in recurrent malignant glioma. *J Neurosurg*, 2012, 116(4): 835-842.
- 12) Nishioka M, Tanemura A, Nishida S, Nakano A, Tsuboi A, Oji Y, Oka Y, Azuma I, Sugiyama H and Katayama I. Vaccination with WT-1 (Wilms' Tumor gene-1) peptide and BCG-CWS in melanoma. *Eur J Dermatol*, 2012, 22(2): 258-259.
2. 学会発表
- 1) 杉山治夫：WT1 ペプチドがん免疫療法，第 10 回日本臨床腫瘍学会学術総会，大阪，2012 年 7 月 26 日
- 2) 中島博子、岡芳弘、坪井昭博、杉山治夫：WT1 ペプチドワクチン効果増強を求めて-マウスモデルを基にした検討-，第 16 回日本がん免疫学会総会，北海道，2012 年 7 月 26 日
- 3) 坪井昭博、橋本直哉、香川尚己、千葉泰良、岡芳弘、尾路祐介、保仙直毅、西田純幸、吉峰俊樹、杉山治夫：初発悪性神経膠腫を対象としたテモノロミド併用WT1 ペプチドワクチン第 I 相臨床試験，第 16 回日本がん免疫学会総会，北海道，2012 年 7 月 28 日
- 4) 橋井佳子、坪井昭博、西田純幸、尾路祐介、岡芳弘、杉山治夫：WT1 ペプチドワクチンを用いた小児固形がんに対する免疫療法，第 16 回日本がん免疫学会総会，北海道，2012 年 7 月 28 日
- 5) 保仙直毅、前田哲夫、福島健太郎、近藤忠一、日野雅之、岡芳弘、熊ノ郷淳、金倉謙、杉山治夫：再発ハイリスク同種造血幹細胞移植後患者に対するWT1 ペプチドワクチン第 1 相臨床試験，第 16 回日本がん免疫学会総会，北海道，2012 年 7 月 28 日
- 6) 尾路祐介、岡芳弘、坪井昭博、保仙直毅、西田純幸、中田潤、中江吉希、中島博子、藤木文博、辰巳直也、杉山治夫：慢性期 CML に対するイマチニブ併用 WT1 ペプチドワクチン免疫療法，第 4 回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会，石川，2012 年 8 月 18 日
- 7) 保仙直毅、前田哲生、福島健太郎、近藤忠一、日野雅之、岡芳弘、熊ノ郷敦、金倉謙、杉山治夫：再発ハイリスク同種造血幹細胞移植後患者に対する WT1 ペプチドワクチン第 1 相臨床試験，第 4 回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会，石川，2012 年 8 月 18 日
- 8) 橋井佳子、宮村能子、松村梨紗、吉田寿雄、宮下恵美子、平松英文、谷沢昭彦、坪井昭博、尾路祐介、保仙直毅、岡芳弘、杉山治夫、大園恵一：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 4 回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会，石川，2012 年 8 月 18 日
- 9) 中島博子、岡芳弘、坪井昭博、藤木文博、辰巳直也、尾路祐介、杉山治夫：WT1 ヘルパーペプチド投与による抗腫瘍免疫反応の増強-マウスモデルを用いた検討-，第 4 回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会，石川，2012 年 8 月 18 日
- 10) 坪井昭博、橋本直哉、岡芳弘、香川尚己、木下学、木嶋教行、千葉泰良、尾路祐介、保仙直毅、西田純幸、吉峰俊樹、杉山治夫：初発悪性神経膠腫を対象としたテモノロミド併用WT1 ペプチドワクチン第 I 相臨床試験，第 71 回日本癌学会学術総会，北海道，2012 年 9 月 19 日
- 11) 森本晶子、上田豊、宮武崇、榎本隆之、岡芳弘、西田純幸、坪井昭博、白方俊章、尾路祐介、森田智視、坂本純一、杉山治夫、木村正：治療抵抗性婦人科悪性腫瘍におけるWT1 ペプチドワクチン第 II 相臨床試験，第 71 回日本癌学会学術総会，北海道，2012 年 9 月 19 日
- 12) 矢津田旬二、入江厚、道端弥生、原田久美子、富田雄介、湯野晃、竹田直樹、澁谷功、十河真司、藤木文博、杉山治夫、江藤正俊、西村泰治：CD4+T細胞が認識するがん抗原ペプチドを迅速に同定できるHLA-DR4 トランスジェニックマウスの樹立，第 71 回日本癌学会学術総会，北海道，2012 年 9 月 19 日
- 13) 木嶋教行、保仙直毅、香川尚己、木下学、橋本直哉、杉山治夫、吉峰俊樹：グリオブラストーマにおけるWT1(Wilm's tumor 1)の機能的役割，第 71 回日本癌学会学術総会，北海道，2012 年 9 月 19 日
- 14) 尾路祐介、福田茉莉、森井英一、辰巳直也、北條望、村上由依、斎藤千紗恵、鈴木望友、川田紗世、澄川美穂子、坪井昭博、岡芳弘、杉山治夫：固形癌におけるWT1 発現の免疫組織化学法による評価，第 71 回日本癌学会学術総会，北海道，2012 年 9 月 21 日
- 15) 分田貴子、西田純幸、坪井昭博、保仙直毅、尾路祐介、梅田智恵、種村篤、片山一郎、岡芳弘、杉山治夫、平家勇司：がんワクチン療法と患者QOL接種痕に対するカバーメイクの導入，第 71 回日本癌学会学術総会，北海道，2012 年 9 月 21 日
- 16) 保仙直毅、前田哲生、福島健太郎、森本創世子、中田潤、中江吉希、西田純幸、坪井昭博、近藤忠一、門脇則光、日野雅之、尾路祐介、岡芳弘、熊ノ郷淳、金倉謙、杉山治夫：再発ハイリスク同種造血幹細胞移植後患者に対する WT1 ペプチドワクチン第 1 相臨床試験，第 74 回日本血液学会学術集会，京都，2012 年 10 月 19 日
- 17) Oji Y, Oka Y, Tsuboi A, Hosen N, Nishida S, Nakata J, Nakae Y, Nakajima H, Sugiyama H: Imatinib-combined WT1 peptide vaccine immunotherapy for chronic phase CML, The 74th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Kyoto, Oct. 20, 2012.
- 18) Hashii Y, Mayumura T, Matsumura R, Yoshida H, Miyashita E, Tsuboi A, Oji Y, Hosen N, Oka Y, Sugiyama H, Ozono K: WT1 peptide vaccination following allogeneic stem cell transplantation in pediatric patients, The 74th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Kyoto, Oct. 20, 2012.
- 19) Kobayashi S, Takeuchi J, Ueda Y, Kurokawa M, Tamura H, Ogata K, Dan K, Shibayama H, Kihara R, Emi N, Motoji T, Sasaki k, Usuki K, Ogawa H, Sakura T, Ohyashiki K, Ozawa K, Imai K, Miyazaki Y,

- Morita Y, Matsuda A, Tohyama K, Kakumoto K, Koga D, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F: The usefulness of WT1 mRNA expression levels as a monitoring marker of MDS progression, The 74th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Kyoto, Oct. 21, 2012.
- 20) Kijima N, Hosen N, Kagawa N, Hahimoto N, Chiba Y, Kinoshita M, Oji Y, Sugiyama H, Yoshimine T: The effect of WT1 on tumorigenicity and apoptosis in glioblastoma, The 6th International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, Nov. 22, 2012.
- 21) Oji Y, Berneman N Z, Keilholz U, O'reilly R, Saglio G, Wargner N, Heike Y, Lundin E, Morii E, Pauwels P, Papotti M, Aanguille S, Cilloni D, Lestch A, Ohashi H, Ohno Y, Waelpu W, Duregon E, Hiraoka N, Udaka K, Izumoto S, Ohno S, Iwafuchi M, Fukuda M, Tatsumi N, Kaji M, Utada M, Oka Y, Sugiyama H: International Harmonization on Immunohistochemical Evaluation of WT1 Positivity in Solid Cancers, The 6th International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, Nov. 22, 2012.
- 22) Kobayashi S, Takeuchi J, Ueda Y, Kurokawa M, Ogata K, Dan K, Shibayama H, Emi N, Motoji T, Matsuda A, Tohyama K, Kakumoto K, Koga D, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Tokaku F: Prognostic significance of WT1 mRNA expression level in patients with myelodysplastic syndrome (MDS), The 6th International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, Nov. 23, 2012.
- 23) Lin Y, Fujiki F, Katsuhara A, Oka Y, Tsuboi A, Aoyama N, Tanii S, Nakajima H, Tatumi N, Morimoto S, Tamanaka T, Tachino S, Hosen N, Nishida S, Oji Y, Kumanogoh A, Sugiyama H: HLA class II-restricted WT1 332-specific TCR-transduced CD4+ T Lymphocytes display a helper activity for WT1-specific CTL induction and a cytotoxicity against leukemia cells, The 6th International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, Nov. 23, 2012.
- 24) Anguille S, Fujiki F, Lion E, Smits L E, Oji Y, Oka Y, Berneman N Z, Sugiyama H: Identification of a Wilm's tumor 1 (WT1)-derived immunogenic CD4+ T-cell epitope that is recognized in the context of common Caucasian HLA-DR haplotypes, The 6th International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, Nov. 23, 2012.
- 25) Tachino S, Fujiki F, Oka Y, Tsuboi A, Morimoto S, Lin Y, Tamanaka T, Kondo K, Nakajima H, Nishida S, Hosen N, Oji Y, Kumanogoh A, Sugiyama H: Establishment and characterization of WT-specific Th17 clones, The 6th International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, Nov. 23, 2012.
- 26) Morimoto S, Oka Y, Tsuboi A, Fujiki F, Nakajima H, Hosen N, Nishida S, Nakata J, Nakae Y, Oji Y, Kumanogoh A, Sugiyama H: Biased usage of T cell receptor β -chain variable region genes of cancer antigen WT1-specific CTLs in patients with solid tumors and healthy donors, The 6th International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, Nov. 23, 2012.
- 27) Hosen N, Maeda T, Fukushima K, Morimoto S, Nakata J, Nakae Y, Takashima S, Nakajima H, Fijiki F, Tatsumi N, Nishida S, Tsuboi A, Kondo T, Hino S, Oji Y, Oka Y, Kumanogoh A, Kanakura Y, Sugiyama H: Wilm's tumor 1 (WT1) peptide vaccine as an enhancer of graft versus leukemia effects, The 6th International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, Nov. 23, 2012.
- 28) Sawada A, Inoue M, Kondo O, Koyama-Sato M, Kawae Y, Hishikawa M, Yoneda A, Oji Y, Yasui M, Sugiyama H, Kawa K: WT-peptide vaccination in the context of the treatment of pediatric malignancies, The 6th International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, Nov. 23, 2012.
- 29) Hahii Y, Miyamura T, Matsuura R, Yoshida H, Miyashita E, Tsuboi A, Oji Y, Hosen N, Oka Y, Ozono K, Sugiyama H: WT peptide vaccination following allogeneic stem cell transplantation in pediatric patients, The 6th International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, Nov. 23, 2012.
- 30) Hashimoto N, Tsuboi A, Chiba Y, Kijima N, Oka Y, Hosen N, Oji Y, Kinoshita M, Kagawa N, Yoshimine T, Sugiyama H: WT1 peptide vaccination for newly diagnosed glioblastomas; phase I clinical trial of combination with tomazolomide, The 6th International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, Nov. 23, 2012.
- 31) Egawa S, Okada T, Hayashi H, Sakata N, Nishida S, Oka Y, Sugiyama H, Unno M: Long-term follow up of Wilm's Tumor 1 (WT1) peptide vaccinated patients with chemorefractory advanced pancreatic cancer, The 6th International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, Nov. 23, 2012.
- 32) Chiba Y, Hashimoto N, Kagawa N, Kinoshita M, Kijima N, Hirayama R, Tsuboi A, Oji Y, Oka Y, Sugiyama H, Yoshimine T: Tumor-infiltrating lymphocytes and immune escape in patients with malignant glioma receiving WT1 peptide vaccination, The 6th International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Kyoto, Nov. 23, 2012.

G. 知的財産等の出願・登録状況

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
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

分担研究者 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

胸膜中皮腫に対する胸膜全摘後の強度変調放射線治療において、最新の強度変調回転放射線治療の技術を臨床応用した。健側肺に対する平均線量は全例8Gy未満に制限可能であり、重篤な肺有害事象は回避することが可能であった。しかし局所再発および照射範囲外再発がみられていることより、今後は局所への線量増加ないしは併用抗がん剤の強度増強の必要性が考えられる。

A. 研究目的

我々の本研究班における研究目的は、画像誘導放射線治療装置を用いた最新照射技術の開発である。我々は強度変調放射線治療の進化形である強度変調回転放射線治療（VMAT (volumetric modulated arc therapy)）の臨床応用を、頭頸部癌を中心に開始している。本報告では、このVMATの悪性胸膜中皮腫に対する初期治療経験を報告する。

B. 研究方法

対象は2010年7月から2012年8月までに悪性胸膜中皮腫にて胸膜肺全摘術を施行後にVMATで術後照射を行った9例である。全例が男性で、年齢中央値68才、部位は右側5例、左側4例であった。前治療は全例で化学療法CDDP+PEMを3-4コース施行後、胸膜肺全摘術を行った。病理病期はIMIG分類でIB期1例、II期4例、III期4例であった。放射線治療は、患側胸郭全体を臨床標的体積(CTV)として、これに1-1.5cmのマージンを追加して計画標的体積(PTV)とした。治療計画はEclipse装置（Varian）を用い3 アークのビームを設定し、処方線量はD95処方にて1回1.8Gy、総線量は50.4-54Gy（中央値54Gy）とした。

（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

PTV平均線量は52.9- 57.7Gy（中央値56.1Gy）と良好であった。健側肺の平均線量は5.2- 7.9Gy（中央値6.4Gy）、V5は29.3- 57.3%（中央値49.9%）であった。有害事象として2例において治療後一過性のGrade 3肺臓炎を認めたが、回復した。その他には現在までのところ、重篤な有害事象は認めていない。観察期間中央値7カ月で、2例に照射範囲内局所再発が見られ、3例に照射範囲外再発が見られた。

D. 考察

胸膜中皮腫に対する胸膜全摘後の強度変調放射線治療には重篤な肺有害事象の報告が欧米よりあった。しかし、別施設からは安全に施行可能であったとの報告もある。我々は、最新の強度変調回転放射線治療の技術を既に頭頸部癌において確立している。今回の胸膜中皮腫に対する臨床応用において、残存肺に対する線量制約を厳守することによって、少なく

とも重篤な肺有害事象は回避することが可能であった。しかし2例の局所再発および3例の照射範囲外再発がみられていることより、今後は局所への線量増加ないしは併用抗がん剤の強度増強の必要性が考えられる。

E. 結論

悪性胸膜中皮腫に対して強度変調回転放射線治療を臨床応用した。健側肺への平均線量は前例8Gy未満に制限可能であった。治療成績については今後の長期経過観察が必要である。

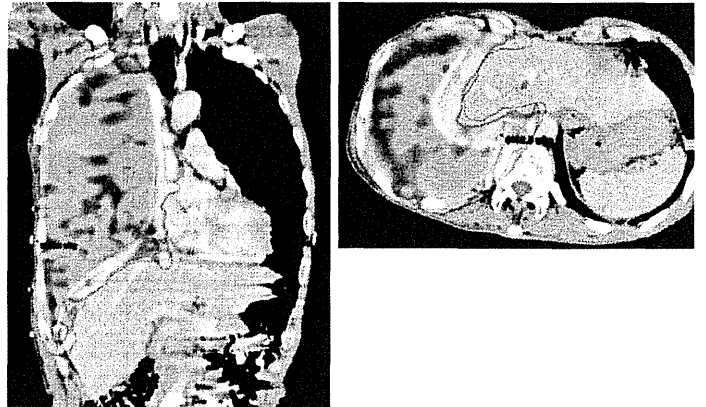


図1. 右胸膜中皮腫強度変調回転放射線治療の1例

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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. *Int J Clin Oncol.*, 2012, 17(3): 263-271.
- 2) Matsuo Y, Shibuya K, Narabayashi M, Sakanaka K, Ueki N, Miyagi K, Norihisa Y, Mizowaki T, Nagata Y, Hiraoka M. Dose-volume metrics associated with radiation pneumonitis after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.*, 2012, 83(4): 545-549.
- 3) Kaneyasu Y, Kita M, Okawa T, Maebayashi K, Kohno M, Sonoda T, Hirabayashi H, Nagata Y, Mitsuhashi N. Treatment outcome of medium dose rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the uterine cervix: comparison with low dose rate

intracavitary brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys., 2012, 84(1): 137-145.

- 4) Nagata Y. In reply to Drs. Atalar, Caglar, and Ozyar. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics., 2012, 82(2): 521-521.
 - 5) Honda Y, Kimura T, Aikata H, Kobayashi T, Fukuhara T, Masaki K, Nakahara T, Naeshiro N, Ono A, Miyaki D, Nagaoki Y, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, Ishikawa M, Kakizawa H, Kenjo M, Takahashi S, Awai K, Nagata Y, Chayama K. Stereotactic body radiation therapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 2012, Epub ahead of print.
 - 6) Fujioka C, Funama Y, Kiguchi M, Ishifuro M, Kihara Y, Nagata Y, Awai K. Coronary artery calcium scoring on different 64-detector scanners using a low-tube voltage (80 kVp). Acad Radiol. 2012, 19(11):1402-1407.
 - 7) 木村智樹, 西淵いくの, 村上祐司, 権丈雅浩, 兼安祐子, 永田 靖. 4次元照射と呼吸同期照射. 肺癌, 2012, 52(2): 174-181.
2. 学会発表
- 1) Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, Shioyama K, Onimaru R, Kunieda E, Ishikura S. Stereotactic body radiation therapy for TINOMO non-small cell lung cancer: first report for inoperable population of a phase II trial by Jaran Clinical Oncology Group(JCOG 0403). Proceedings of the American Society for Radiation Oncology 54th annual meeting(ASTRO), 2012.10.28-31, Boston, USA.
 - 2) Kimura T, Takahashi S, Nishibuchi I, Takahashi I, Takeuchi Y, Doi Y, Kenjo M, Kaneyasu Y, Murakami Y, Nagata Y. The treatment results and dosimetric analysis of stereotactic body radiation therapy (SBRT) with transarterial chemoembolization (TACE) for hepatocellular carcinoma (HCC). Proceedings of the American Society for Radiation Oncology 54th annual meeting(ASTRO), 2012.10.28-31, Boston, USA.
 - 3) 永田 靖, 木村智樹, 村上祐司, 権丈雅浩, 兼安祐子, 西淵いくの, 土井歆子, 高橋重雄, 高橋一平, 竹内有樹. 体幹部定位放射線治療の現状と未来 肺癌. 第71回日本医学放射線学会総会, 2012.4.12-15, 横浜市.
 - 4) 永田 靖. 放射線療法 : IMRT最前線. 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2012.7.26-28, 大阪市.

G. 知的財産等の出願・登録状況

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

死亡率ゼロを目指した膵頭十二指腸切除の工夫

分担研究者 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

包括的膵液漏防止対策により膵頭十二指腸切除後の膵液漏発生率は20%程度に減少可能であった。しかしsoft pancreas症例では依然膵液漏発生率が高く更なる膵液漏対策が必要と思われる。Soft pancreasの診断、術前膵液漏リスクの定量化にCT perfusion imageによる血液通過時間（MTT）が有用な可能性がある。

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発生率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、術後死亡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不可欠である。本研究は手術手技・周術期管理方法の改善により膵頭十二指腸切除患者の膵液漏減少、死亡率低下、術後残院期間の短縮を計ることを目的とした。

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、在院死亡率の調査を行った。
①水密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5L 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. 膵液漏を見落と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：『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』を唯一の抜去基準として抜去基準合致状況、膵液漏発生、ドレン抜去日を検討し基準の妥当性を検証する。
3. Perfusion CTを用いた術前膵液漏リスク診断の検討：膵臓非腫瘍部のtexture（soft pancreas）は膵液漏発生強い予測因子であることは本研究のリスク分析や過去の報告で明らかになっている。明らかなhard pancreasの場合手術手技が適切であれば膵液漏発生割合は極めて低い。膵のtextureは膵臓の線維化と強い相関関係を持っていることからCT perfusion imageを用いた膵線維化定量化、術前膵液漏リスク診断の前向き研究を行った。CT perfusion imageは臓器の単位体積・単位時間あたりに流れる血液量を画像化できるmodalityであり線維化等血流を妨げる因子が存在する場合血液通過時間（Mean transit time=MTT）の延長として認識可能である。Perfusion CTを用いた術前膵液漏リスク診断の可能性について膵頭十二指腸切除16例でpreliminaryな検討を行った。

（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. 今年度施行した膵頭十二指腸切除46例を検討。原疾患は、膵癌24例、胆管癌9例、乳頭部癌3例、その他疾患10例であった。膵臓の性状はsoft pancreasが22例（48%）と高率であった。膵液瘻と関係しないgrade4の合併症を1例に認めたが治療関連死亡は認めなかった。膵液瘻(ISGPF B/C)発生率は22%（前回55%）と前回と比較し改善した。膵液漏発生患者は全例soft pancreas症例であった。術式、周術期管理を現在の方法に変更後（平成21年10月～）膵頭十二指腸切除145例の膵液瘻(ISGPF B/C)発生率を18%と低率に抑えることが可能であった。
2. 今年度膵頭十二指腸切除46例の内、早期抜去基準を満たした患者は32例、基準を満たさなかった症例は14例認めた。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86%、特異度90%、positive predictive value 97%、negative predictive value 64%、正確度87%と比較的正確に膵液漏予測が可能であった。
3. CT perfusion imageは臓器の単位体積・単位時間あたりに流れる血液量を画像化可能であり膵臓の線維化を血液通過時間（MTT）の延長として認識できる可能性がある。膵頭十二指腸切除16例において諸因子とMTTの相関を検討したところ、触感による膵の硬さがMTTと有意な相関を示した（hard pancreas 52.8 ± 20.7 , soft pancreas 16.0 ± 6.8 ）。また、膵液漏発生(-)患者（ 26.6 ± 20.5 ）では膵液漏(+)患者（ 10.8 ± 4.0 ）と比較してMTTが有意に延長していた。以上の結果からMTTの膵液漏リスク診断への応用の可能性が示唆された。

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、膵液漏発生率は膵頭十二指腸切除施行例全体の20%弱まで減少をみた。しかしhard pancreas症例（今回0%）では膵液漏は認められなくなった一方、soft pancreas症例（45%）では未だに高率に膵液漏を認めている。

包括的膵液漏減少対策後は膵液漏を発生した場合でも軽症例が多くなり、再開腹、radiological interventionを要するgrade Cは認めず完治までの期間も短縮しているが、膵液漏の発生が患者に身体的、精神的、経済的負担をかけていることは間違いない。今後はsoft pancreas症例の膵液漏減少に焦点を置き検討を行う予定がある。

今回ドレン抜去基準の見直しを行った。膵液漏の一因であるドレーンからの逆行性感染を防ぐため、膵液漏(-)と予想される患者は速やかにドレーンを抜去することが望ましい。今まで、『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』の基準をそれぞれ抜去基準としてSPODの抜去を行っていたが、基準の適合状況が食い違う場合臨床的に混乱が生じる可能性があった。そこで今回基準を一つに絞って検討を行ったが今までと同様に比較的正確に膵液漏の予想が可能であり今後は『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』のみを基準とすることとした。

膵液漏の臨床研究における問題点として膵texture (soft pancreas or hard pancreas) の再現性のある診断法が欠如していることがあげられる。最も強い予測因子でありその意義は外科医に十分認知されていないながら、soft pancreas, hard pancreasの定義は存在しておらず施設間比較、臨床試験等の足かせになっている。診断法が確立されればリスクに応じた適切な術者選択や膵液漏対策の臨床試験における基礎的データとなり非常に有用である。Perfusion CTは臓器の単位体積・単位時間あたりに流れる血液量を画像化可能であり血液通過時間 (MTT) の測定により膵の線維化を定量化できる可能性がある。今回のpreliminaryな検討ではMTTの延長が触感による膵の硬さ、術後膵液漏(-)と有意に関連しておりその有用性が示された。今後はMTTと病理学的な線維化、脂肪化との関連を検討しMTT延長のメカニズムを確認する予定である。

E. 結論

複合的な膵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膵液漏発生率減少、治療関連死亡率低下を得ることが可能であった。今後はsoft pancreas症例の膵液漏発生率のさらなる改善が必要と考えられる。CT perfusion imageにおける血液通過時間は膵の性状、膵液漏リスクと関連を有すると考えられ、膵臓外科臨床、膵液漏研究への応用が期待される。

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) Hosokawa Y, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Kato Y, Daiko H, Nishimura M, Katsumata K, Sugiyama Y, Kinoshita T. Clinicopathological Features and Prognostic Factors of Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction According to Siewert Classification: Experiences at a Single Institution in Japan. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(2): 677-683.
- 3) Sawada Y, Yoshikawa T, Nobuoka D, Shirakawa H, Kuronuma T, Motomura Y, Mizuno S, Ishii H, Nakachi K, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Gotohda N, Takayama T, Yamao K, Uesaka K, Furuse J, Kinoshita T, Nakatsura T. Phase I trial of a glypican-3-derived peptide vaccine for advanced hepatocellular carcinoma: Immunological evidence and potential for improving overall survival. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(13): 3686-96.
- 4) Fujita T, Gotohda N, Kato Y, Kinoshita T, Takahashi S, Konishi M, Daiko H, Nishimura M, Kuwata T, Ochiai A, Kinoshita T. Clinicopathological features of stomach cancer with invasive micropapillary component. *Gastric Cancer*, 2012, 15(2): 179-87.
- 5) Aizawa M, Kojima M, Gotohda N, Fujii S, Katoh Y, Kinoshita T, Takahashi S, Konishi M, Kinoshita T, Ochiai A. Geminin expression in pancreatic neuroendocrine tumors: possible new marker of malignancy. *Pancreas*, 2012, 41(4): 512-7.
- 6) 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*. 2012, 19(3): 249-58.
- 7) 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*, 2012, 16(4): 821-7.
- 8) Kato Y, Konishi M, Kinoshita T, Takahashi S, Gotohda N, Kinoshita T. Intraductal oncocytic papillary neoplasm of the extrahepatic bile duct: report of a case. *Surg Today*, 2012, 42(12): 1240-3.
- 9) Gotohda N, Konishi M, Takahashi S, Kinoshita T, Kato Y, Kinoshita T. Surgical Outcome of Liver Transection by the Crush-Clamping Technique Combined with Harmonic FOCUS™. *World J Surg*, 2012, 36(9): 2156-60.
- 10) Kinoshita T, Gotohda N, Kato Y, Takahashi S, Konishi M, Okazumi S, Katoh R, Kinoshita T. Laparoscopic transhiatal resection for Siewert type II adenocarcinoma of the esophagogastric junction: operative technique and initial results. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2012, 22(4): e199-203.
- 11) Taniyama TK, Morizane C, Nakachi K, Nara S, Ueno H, Kondo S, Kosuge T, Shimada K, Esaki M, Ikeda M, Mitsunaga S, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Okusaka T. Treatment outcome for systemic chemotherapy for recurrent pancreatic cancer after postoperative adjuvant chemotherapy. *Pancreatol*, 2012, 12(5): 428-33.
- 12) Yoshikawa K, Mitsunaga S, Kinoshita T, Konishi M,

Takahashi S, Gotohda N, Kato Y, Aizawa M, Ochiai A.
Impact of tumor-associated macrophages on invasive ductal carcinoma of the pancreas head. *Cancer Sci*, 2012, 103(11): 2012-20.

2. 学会発表

- 1) 高橋進一郎, 小西 大, 木下敬弘, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 木下 平. BR 膵癌に対するS1 併用放射線療法後切除. 第112回日本外科学会定期学術集会2012年4月12-14日, 幕張
- 2) 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. 膵頭十二指腸切除術後の周術期合併症と遠隔期合併症対策についての検討. 第112回日本外科学会定期学術集会2012年4月12-14日, 幕張
- 3) 小西 大, 木下 平, 高橋進一郎, 木下敬弘, 後藤田直人, 加藤祐一郎. 化学療法症例の成績からみた進行胆道癌の手術適応. 第112回日本外科学会定期学術集会2012年4月12-14日, 幕張
- 4) 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. 肝障害度B の背景肝に対する腹腔鏡下肝部分切除術. 第112回日本外科学会定期学術集会2012年4月12-14日, 幕張
- 5) 戸田孝祐, 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. 消化器外科手術における術後低リン血症の検討. 第112回日本外科学会定期学術集会2012年4月12-14日, 幕張
- 6) 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. 十二指腸乳頭部癌および中下部胆管癌に対する適正な術式とは? 第112回日本外科学会定期学術集会2012年4月12-14日, 幕張
- 7) 酒井健司, 加藤祐一郎, 後藤田直人, 木下敬弘, 高橋進一郎, 小西 大, 木下 平. 胃癌肝転移に対する肝切除の治療成績. 第112回日本外科学会定期学術集会2012年4月12-14日, 幕張
- 8) 高橋進一郎, 小西 大, 木下敬弘, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 木下 平. Borderline resectable膵癌に対する術前S-1併用放射線療法・臨床試験における課題. 第24回日本肝胆膵外科学会 2012年5月30日-6月1日, 大阪
- 9) 杉本元一, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 高橋進一郎, 木下敬弘, 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と対策. 第24回日本肝胆膵外科学会 2012年5月30日-6月1日, 大阪
- 10) 檜垣栄治, 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. 肝臓外科領域におけるSSI対策とサーベイランス効果. 第24回日本肝胆膵外科学会 2012年5月30日-6月1日, 大阪
- 11) 加藤祐一郎, 小西 大, 高橋進一郎, 木下敬弘, 後藤田直人. 肝門部胆管癌と肝門浸潤を伴う肝内胆管癌の比較. 第24回日本肝胆膵外科学会 2012年5月30日-6月1日, 大阪国際会議場
- 12) 金森 淳, 加藤祐一郎, 後藤田直人, 木下敬弘, 高橋進一郎, 小西 大, 木下 平. 十二指腸乳頭部癌の再発因子および再発形式についての検討. 第24回日本肝胆膵外科学会 2012年5月30日-6月1日, 大阪
- 13) 本多正幸, 加藤祐一郎, 後藤田直人, 木下敬弘, 高橋進一郎, 小西 大, 木下 平. 胆道癌術後肝転移再発症例に対する外科切除と予後因子の検討. 第24回日本肝胆膵外科学会 2012年5月30日-6月1日, 大阪
- 14) Naoto Gotohda, Masaru Konishi, Shinichiro Takahashi, Takahiro Kinoshita, Yuichiro Kato, Taira Kinoshita. The styuzed procedure of laparoscopic left lateral sectionectomy. 20th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery(EAES) . 2012年6月20-23日, Brussels, Belgium
- 15) Motokazu Sugimoto, Naoto Gotohda, Yuichiro Kato, Takahiro Kinoshita, Shinichiro Takahashi, Masaru Konishi, Taira Kinoshita. Comparison of laparoscopic versus open partial hepatic resection : a case cotrolled study. 20th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) . 2012年6月20-23日, Brussels, Belgium
- 16) 高橋進一郎, 小西 大, 木下 敬弘, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 門田 一晃, 木下 平. 膵体尾部癌に対する腹腔動脈幹合併膵体尾部切除. 第67回日本消化器外科学会総会 2012年7月18-20日, 富山
- 17) 小西 大, 木下 平, 高橋進一郎, 木下敬弘, 後藤田直人, 加藤祐一郎. 転移再発形式からみた進行胆嚢癌の基準術式. 第67回日本消化器外科学会総会 2012年7月18-20日, 富山
- 18) 海藤 章郎, 加藤祐一郎, 後藤田直人, 木下敬弘, 高橋進一郎, 小西 大, 木下 平. 悪性所見・浸潤癌の予測因子からみたIPMNの手術適応・郭清範囲についての検討. 第67回日本消化器外科学会総会 2012年7月18-20日, 富山
- 19) 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. 多発肝転移病変に対する鏡視下肝部分切除. 第67回日本消化器外科学会総会 2012年7月18-20日, 富山
- 20) 戸田孝祐, 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. 大腸癌肝転移における術前化学療法奏効病変に対する治療戦略—Gd-EOB-DYPA造影MRIの有用性の検討—. 第67回日本消化器外科学会総会 2012年7月18-20日, 富山
- 21) 酒井健司, 加藤祐一郎, 後藤田直人, 木下敬弘, 高橋進一郎, 小西 大, 木下 平. 当院における胃癌治療切除後の肝転移再発における治療の検討. 第67回日本消化器外科学会総会 2012年7月18-20日, 富山
- 22) 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. 胆管癌のboarderline resectable についての検討. 第67回日本消化器外科学会総会 2012年7月18-20日, 富山
- 23) Shinichiro Takahashi, Masaru Konishi, Takahiro Kinoshita, Naoto Gotohda, Yuichiro Kato, Taira Kinoshita. <poster> Pancreatic cancer. 10th World Congress of International Hepato-Pancreato-Biliary Association. 2012年7月1-5日, France/Paris
- 24) Kosuke Toda, Shinichiro Takahashi, Yuichiro Kato,

- Naoto Gotohda, Takahiro Kinoshita, Masaru Konishi, Taira Kinoshita. <poster>Diagnosis of colorectal hepatic metastases after neoadjuvant chemotherapy by gdeob - dtpa enhanced mr imaging. 10th World Congress of International Hepato-Pancreato-Biliary Association. 2012年7月1-5日, France/Paris
- 25) Akio Kaito, Yuichiro Kato, Naoto Gotohda, Takahiro Kinoshita, Shinichiro Takahashi, Masaru Konishi, Taira Kinoshita. <poster>The proper surgical indications and methods for intraductal papillary mucinous Neoplasms of the pancreas. 10th World Congress of International Hepato-Pancreato-Biliary Association. 2012年7月1-5日, France/Paris
- 26) Yuichiro Kato, Masaru Konishi, Shinichiro Takahashi, Takahiro Kinoshita, Naoto Gotohda, Taira Kinoshita. <poster>The radicality and safety of bile duct resection for the treatment to the bile duct cancer. 10th World Congress of International Hepato-Pancreato-Biliary Association. 2012年7月1-5日, France/Paris
- 27) 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. 十二指腸がんにおける適切な術式、リンパ節郭清範囲の検討. JDDW2012第20回日本消化器関連学会週間第10回日本消化器外科学会大会. 2012年10月10-13日, 神戸
- 28) 金森 淳, 加藤祐一郎, 後藤田直人, 木下敬弘, 高橋進一郎, 小西 大, 木下 平. 肝門部胆管癌の肝動脈浸潤に対する術前画像診断の精度についての検討. JDDW2012第20回日本消化器関連学会週間第10回日本消化器外科学会大会. 2012年10月10-13日, 神戸
- 29) 酒井健司, 加藤祐一郎, 後藤田直人, 木下敬弘, 高橋進一郎, 小西 大, 木下 平. 当院における十二指腸カルチノイドの外科治療成績. JDDW2012第20回日本消化器関連学会週間第10回日本消化器外科学会大会. 2012年10月10-13日, 神戸
- 30) 北口和彦, 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. Periapillary Cancerにおける術後膵液瘻と予後及び再発様式に関する検討. JDDW2012第20回日本消化器関連学会週間第10回日本消化器外科学会大会. 2012年10月10-13日, 神戸
- 31) 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. 当院で経験した膵粘液性嚢胞腫瘍の臨床病理学的検討. JDDW2012第20回日本消化器関連学会週間第10回日本消化器外科学会大会. 2012年10月10-13日, 神戸
- 32) Motokazu Sugimoto, Shuichi Mitsunaga, Masafumi Ikeda, Satoshi Shimizu, Izumi Ohno, Yuichiro Kato, Naoto Gotohda, Takahiro Kinoshita, Shinichiro Takahashi, Masaru Konishi, Atsushi Ochiai. Extrapancreatic neural invasion as a predictor of shorter DFS in patients with pancreaticoduodenectomy and adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer. International Symposium on Pancreas Cancer. 2012年10月4-6日, 京都
- 33) 酒井健司, 高橋進一郎, 小嶋基寛, 加藤祐一郎, 後藤田直人, 木下敬弘, 小西 大. Borderline resectable 膵癌に対する術前化学放射線療法後に切除可能となった症例における臨床病理学的検討. Borderline resectable 膵癌に対する術前化学放射線療法後に切除可能となった症例における臨床病理学的検討. 第17回日本外科病理学会各術集会2012年10月4-5日, 仙台
- 34) 高橋進一郎, 小西 大, 木下敬弘, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 齋藤典男, 杉藤正典, 伊藤雅昭, 小林昭広, 西澤雄介, 大津 敦, 吉野孝之. 根治切除不能大腸癌肝転移に対する化学療法後切除の早期再発因子. 第50回日本癌治療学会学術集会. 2012年10月25-27日, 神奈川
- 35) 高橋進一郎, 小西 大, 木下敬弘, 後藤田直人, 加藤祐一郎. 膵液漏減少を目指した膵空腸吻合の工夫. 第74回日本臨床外科学会総会. 2012年11月29日-12月1日, 東京
- 36) 後藤田直人, 加藤祐一郎, 木下敬弘, 高橋進一郎, 小西 大. 腹腔鏡下肝切除術における手技の変遷と現在の工夫について. 第74回日本臨床外科学会総会. 2012年11月29日-12月1日, 東京
- 37) 北口和彦, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 木下敬弘, 高橋進一郎, 小西 大. 浸潤性膵管癌における術後膵液瘻と長期予後及び再発様式に関する検討. 第74回日本臨床外科学会総会. 2012年11月29日-12月1日, 東京
- 38) 西田保則, 加藤祐一郎, 後藤田直人, 木下敬弘, 高橋進一郎, 小西 大. TNM分類 第7版による肝門部胆管癌病期分類の評価. 第74回日本臨床外科学会総会. 2012年11月29日-12月1日, 東京

G. 知的財産等の出願・登録状況

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
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の 第Ⅰ/Ⅱ相試験に関する研究

分担研究者 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66%、3年生存率70%と良好であり、現在独立効果判定委員会でも最終判定中である。

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にて判定)、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66%のCR率が得られ、観察期間中央値2.5年での3年生存率は70%と従来の5FU+シスプラチン+放射線照射（JCOG9906）でのhistorical control 45%と比べて良好である。JCOG9906で5%のみみられた晩期毒性による死亡も現時点まで発生していない。

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。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が、CR率66%、3年生存率70%と従来の成績を上回る効果が期待されており、今後生存追跡を含む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考えたい。

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超えた44例の登録時点で本試験への登録を打ち切りとした。担当医判定のCR率73%と期待CR率に近い効果を得ており、現在最終効果判定中である。

F. 研究発表

1.論文発表

- 1) Yoda Y, Yano T, Kaneko K, Tsuruta S, Oono Y, Kojima T, Minashi K, Ikematsu H, Ohtsu A. Endoscopic balloon dilatation for benign fibrotic strictures after curative nonsurgical treatment for esophageal cancer. Surg Endosc. 26:2877-83, 2012.
- 2) Yano T, Muto M, Minashi K, Iwasaki J, Kojima T, Fuse N, Doi T, Kaneko K, Ohtsu A. Photodynamic therapy as salvage treatment for local failure after chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma: a phase II study. Int J Cancer. 2012 Sep 1, 131(5):1228-34.

2.学会発表

- 1) 宮本 英明,小島 隆嗣, 矢野 友規, 全田 貞幹, 布施 望, 吉野 孝之, 土井 俊彦, 金子 和弘, 秋元 哲夫, 大津 敦 臨床病期 I 期食道癌に対する予防照射を加えた根治的化学放射線療法の治療成績 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会 大阪 2012年.
- 2) 鳩貝 健, 矢野 友規, 小島 隆嗣, 依田 雄介, 柳下 淳, 大野 康寛, 池松 弘朗, 金子 和弘, 大津 敦 当院における食道癌の根治的化学放射線療法後の局所遺残・再発病変に対する光線力学療法の長期予後の検討 第 66 回日本食道学会学術集会 長野 2012 年.

G. 知的所有権の出願・取得状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

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

分担研究者 矢野友規 国立がん研究センター東病院 消化管内視鏡科 医長

研究要旨

内視鏡技術の進歩により、頭頸部領域の早期癌も診断可能になった。当院では、食道癌患者を中心に狭帯域内視鏡(Narrow Band Imaging:NBI)を用いて頭頸部領域のサーベイランスを行い、早期癌が指摘し内視鏡治療を積極的に行っている。NBIを用いた頭頸部領域サーベイランス導入前後での治療成績を比較し、サーベイランスの意義を明らかにした。また、新たな診断機器開発を目指して、アミノレブリン酸を用いた光線力学診断の実施可能性試験に取り組んでいる。

A. 研究目的

内視鏡技術の進歩により、消化管の癌のみならず、頭頸部領域の早期癌も診断可能になった。当院では、食道癌患者を中心に狭帯域内視鏡(Narrow Band Imaging:NBI)を用いて頭頸部領域のサーベイランスを行い、早期癌が指摘し内視鏡治療を積極的に行っている。

- 1) 食道癌患者に対するNBIを用いた頭頸部サーベイランス導入前後で、頭頸部表在癌合併頻度と異時性頭頸部進行癌の頻度を比較し、サーベイランスの意義を検討すること。
- 2) より簡便な内視鏡診断が可能になる方法の開発を目指し、アミノレブリン酸を用いた光線力学診断の実施可能性を明らかにすること。

B. 研究方法

1) 当院にて治療された食道癌(Stage I~III)患者をNBIによる頭頸部サーベイランス導入前(1992年10月~2000年12月)と導入後(2006年1月~2008年12月)に分けて同時性頭頸部表在癌の頻度、異時性頭頸部進行癌の合併頻度、異時性癌による喉頭機能喪失、頭頸部癌死の頻度を比較検討した。導入後では、全例治療前及び食道癌の治療後経過観察内視鏡時に頭頸部領域をNBI内視鏡でサーベイランスしている。指摘された頭頸部表在癌は、基本的には食道癌が治癒したら内視鏡治療を中心とした治療をしている。

2) 頭頸部、食道、胃、大腸の早期癌に対する内視鏡治療を予定している各2症例計8症例を対象に試験を行う。治療3時間前にアミノレブリン酸を服用し、内視鏡切除した標本に対して体外で400nm付近の光を当てて、赤く光って蛍光診断が可能か否かを判定する。Primary endpointは蛍光強度と病理結果の一致割合。

(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。いずれの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

1) 導入前328例、導入後372例で検討した。同時性頭頸部表在癌は、導入前では1例(0.3%)1病変指摘されたのに対して、導入後では14例(3.8%)16病変

が指摘されていた。異時性頭頸部癌は、導入前では9例(3.5%)10病変指摘されたのに対して、導入後では25例(8.1%)43病変指摘されていた。導入前に指摘された10病変中6病変はstageIII又はIVの進行癌で、頭頸部癌によって失声などの喉頭機能喪失した症例は5例(2%)、頭頸部癌による死亡を5例(2%)認めた。一方導入後に指摘された異時性頭頸部癌はいずれも表在癌で、喉頭機能喪失や頭頸部癌による死亡は認めなかった。

2) アミノレブリン酸を用いた光線力学診断の実施可能性試験は平成24年9月に登録開始し、今年度中には登録終了予定。

D. 考察

食道癌患者における頭頸部癌の合併頻度の多さはよく知られている。また、頭頸部癌合併例は頭頸部癌の早期診断が難しいことにより、食道癌治癒後の予後が悪いことが報告されている。食道癌患者を対象として、頭頸部領域のサーベイランスを行い、食道癌治癒後に治療介入することにより、長期的に見て、異時性頭頸部癌による重大なイベントを減らし得ることが示唆された。また、従来、頭頸部癌患者における早期食道癌の合併頻度は15%程度と報告されてきたが、今回の検討で、食道癌患者における頭頸部表在癌の指摘率も同時性異時性を併せると12%であり、同等の頻度とすることが出来る。更なる、診断能向上を目指して、新しい機器開発にも取り組んでおり結果が期待される。体外での診断での有用性が明らかになり、体内で診断可能な機器が開発できれば体内での試験を行う予定である。

E. 結論

食道癌患者における内視鏡を用いた頭頸部領域のサーベイランスを行うことでより多くの表在癌を診断することが出来る。表在癌に対して治療介入を行うことで異時性頭頸部進行癌を減らすことが出来、予後向上に貢献できる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

「咽頭癌に対する内視鏡治療」日本消化器内視鏡学会監修 消化器内視鏡ハンドブック、日本メディカルセンター、173-180、2012

2. 学会発表

Clinical Impact of Screening for Head and Neck Region and Intervention for Early Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Morimoto H, Yano T, Yoda Y, Satake H, Yagishita A, Kojima T, Oono Y, Ikematsu H, Kaneko K. DDW 2012, SanDiego

G. 知的財産等の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

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
加賀美芳和,小川和彦, 早川和重, 永田 靖, 山内智香子, 中山優子,有賀拓郎, 木村智樹 (分担執筆)	胸部	公益社団法人 日本放射線腫瘍 学会	放射線治療計 画ガイドライ ン2012年版	金原 出版	東京	2012	123-147
永田 靖, 木村智樹 (分担執筆)	【照射法・治療 手技】定位放射 線治療	日本放射線腫瘍 学会、日本放射線 腫瘍学研究機構	臨床放射線 腫瘍学	南江堂	東京	2012	142-146
永田 靖 (分担執筆)	放射線腫瘍学	日本臨床腫瘍学 会	新臨床腫瘍学	南江堂	東京	2012	193-199

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
Sekine I, <u>Sumi M</u> , Ito Y, Horinouchi H, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, <u>Ohe Y</u> , Kubota K, Tamura T.	Phase I Study of Concurrent High-Dose Three-Dimensional Conformal Radiotherapy with Chemotherapy Using Cisplatin and Vinorelbine for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer.	Int J Radiat Oncol Biol Phys	82(2)	953-959	2012
Minami-Shimmyo Y, <u>Ohe Y</u> , Yamamoto S, <u>Sumi M</u> , Nokihara H, Horinouchi H, Yamamoto N, Sekine I, Kubota K, Tamura T.	Risk factors for treatment-related death associated with chemotherapy and thoracic radiotherapy for lung cancer.	J Thorac Oncol.	7(1)	177-182	2012
Horinouchi H, Sekine I, <u>Sumi M</u> , Ito Y, Nokihara H, Yamamoto N, <u>Ohe Y</u> , Tamura T.	Brain metastases after definitive concurrent chemoradiotherapy in patients with stage III lung adenocarcinoma: carcinoembryonic antigen as a potential predictive factor.	Cancer Sci.	103 (4)	756-759	2012
Hosokawa Y, Kinoshita T, Konishi M, <u>Takahashi S</u> , Gotohda N, Kato Y, Daiko H, Nishimura M, Katsumata K, Sugiyama Y, <u>Kinoshita T</u> .	Clinicopathological Features and Prognostic Factors of Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction According to Siewert Classification: Experiences at a Single Institution in Japan.	Ann Surg Oncol	19(2)	677-683	2012
Fujita T, Gotohda N, Kato Y, Kinoshita T, <u>Takahashi S</u> , Konishi M, Daiko H, Nishimura M, Kuwata T, Ochiai A, <u>Kinoshita T</u> .	Clinicopathological features of stomach cancer with invasive micropapillary component.	Gastric Cancer	15(2)	179-187	2012
Hojo H, Zenda S, Akimoto T, Kohno R, Kawashima M, Arahira S, <u>Nishio T</u> , Tahara M, Hayashi R, Sasai K.	Impact of early radiological response evaluation on radiotherapeutic outcomes in the patients with nasal cavity and paranasal sinus malignancies	J. Rad. Res.	53	704-709	2012
Egashira Y, <u>Nishio T</u> , Matsuura T, Kameoka S, Uesaka M.	Experimental evaluation of a spatial resampling technique to improve the accuracy of pencil-beam dose calculation in proton therapy	Med. Phys.	39(7)	4104-4114	2012
Kuroda Y, Murakami N, Morota M, Sekii S, Takahashi K, Inaba K, Mayahara H, Ito Y, Yoshimura R, <u>Sumi M</u> , Kagami Y, Katsumata N, Kasamatsu T, Itami J.	Impact of concurrent chemotherapy on definitive radiotherapy for women with FIGO IIIb cervical cancer.	J Radiat Res	53(4)	588-593	2012
Murakami N, Suzuki S, Ito Y, Yoshimura R, Inaba K, Kuroda Y, Morota M, Mayahara H, Sakudo M, Wakita A, Okamoto H, <u>Sumi M</u> , Kagami Y, Nakagawa K, Ohtomo K, Itami J.	¹⁰⁶ Ruthenium plaque therapy (RPT) for retinoblastoma.	Int J Radiat Oncol Biol Phys,	84(1)	59-65	2012