

201239011A

厚生労働科学研究費補助金
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業
(がん関係研究分野)

膵癌に対する術後再発予防のための 2方向性新規ペプチドワクチン療法の開発

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山 上 裕 機

平成 25(2013)年 4 月

目次

I. 総括研究報告書

膵癌に対する術後再発予防のための2方向性新規ペプチドワクチン療法の開発に関する研究

和歌山県立医科大学 外科学第2講座 山上 裕機

II. 分担研究報告書

1. MDCT、DWI、EUSによる小膵癌の診断能の向上と膵癌に対する術後再発予防のための2方向性新規ペプチドワクチン療法開発

医療法人溪仁会 手稲溪仁会病院 消化器内科 真口 宏介

2. 遠隔転移を有する浸潤性膵癌の予後因子に関する研究

公益財団法人がん研究会有明病院 消化器内科 石井 浩

3. EUS-FNAによる膵癌診断と膵癌に対する術後再発予防のための2方向性新規ペプチドワクチン療法開発に関する研究

愛知県がんセンター中央病院 消化器内科部 山雄 健次

4. 膵癌に対する術後再発予防のための2方向性新規ペプチドワクチン療法の開発に関する研究

和歌山県立医科大学 外科学第2講座 谷 眞至

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

I. 總括研究報告

膵癌に対する術後再発予防のための2方向性新規ペプチドワクチン療法の開発
多施設共同，探索的，第II相臨床試験
（医師主導治験）

研究代表者 山上裕機 和歌山県立医科大学 外科学第2講座 教授

研究要旨

膵癌は予後不良で長期生存が期待できる治療方法は切除術であるが、切除術を受けても高率に再発を起こすため術後再発予防のための新規戦略は急務である。われわれは膵癌の術後再発予防のために、膵癌細胞と腫瘍新生血管増殖因子レセプターに対して免疫応答を惹起する2方向性新規がんペプチドワクチン療法を世界に先駆けて開発することを目的とした。膵癌に対する術後補助療法としてのペプチドワクチン療法の有用性を評価する臨床試験は皆無であり、世界に先駆けてGCPに準拠した探索的II相臨床試験（医師主導治験）を実施することで、第III相臨床試験に進む根拠を創出して早期の薬事承認につなげたいと考えている。本治験では現在標準的に使用されているゲムシタビンを用いた術後補助化学療法に対する本ペプチドワクチンによる上乗せ効果を探索的に検討する。なお、本治験実施にあたっては、医薬品開発業務受託機関(CRO)の協力を得ながら、GCPに準拠した医師主導治験を確実にかつ迅速に倫理的な方法で実施する。

平成23年度は治験実施計画書作成、医師主導治験実施体制構築、GMPグレードの治験薬の準備、全4施設でのIRBでの承認を進めた。平成24年度は、平成24年5月17日に治験届提出し、平成24年7月31日、第1例目を登録した。平成25年3月12日までの登録数は19例（2.5例/月）で、予定通り登録が進んでいる。

A. 研究目的

膵癌の術後補助療法として、膵癌細胞と腫瘍新生血管増殖因子レセプターに対して免疫応答を惹起する2方向性新規がんペプチドワクチン療法を世界に先駆けて開発する。術後補助療法の臨床試験は、(1)長い時間がかかること、(2)必要症例数が多いことから、企業治験として展開することが難しい。そこで膵癌術後の再発予防に関するペプチドワクチン療法の薬事承認につなげるための医師主導治験として探索的II相臨床試験（平成23・24・25年度）を実施する。我々が独自に展開してきた膵癌に対するがんペプチドワクチン探索的臨床研究(Cancer Sci 2010)および、第II/III相臨床試験(PEGASUS-PC治験)へと進めてきた経験・手法を本研究の基盤として活用することで、短期間に結果を出すことが可能である。

B. 研究方法

膵癌細胞及び腫瘍新生血管増殖因子レセプターを標的とした癌治療用ワクチンとして Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR)-2 由来ペプチド、VEGFR-1 由来ペプチド、Kinesin family member 20A (KIF20A)由来ペプチドを含んだ治験薬 (OCV-C01) を使用し、GMPグレードの治験薬を用いGCPに準拠した体制で医師主導型臨床試験を実施する。治験実施体制としてデータの収集にEDC(Electrical Data Capturing)システムを導入することで、簡便に医師主導臨床試験が実施できる体制を構築し、治験の質を保持するため監査は当該治験外の医薬品開発業務受託機関 (CRO) の協力を得ることとした。また、治験コーディネーター(CRC)や生物統計の専門家の協力も確保することにより質の高い治験の遂行を目指す。

以下に治験実施計画書の概要を示す。

1. 試験名

膵癌に対する術後再発予防のための2方向性新規ペプチドワクチン療法の開発多施設共同、探索的、第II相臨床試験(医師主導治験)

2. 目的

本治験は、治癒切除後膵癌の患者を対象として、ゲムシタビン塩酸塩と併用する治験薬 OCV-C01 (OTS102 [VEGFR-2 ペプチド]、OCV-101 [VEGFR-1 ペプチド]、OCV-105 [KIF20A ペプチド]) ペプチドワクチン療法の有効性と安全性を探索的に評価することを目的とする。

【有効性評価項目】

主要評価項目：無病生存期間
(disease-free survival、DFS)

副次評価項目：全生存期間
(overall survival、OS)

【安全性評価項目】

有害事象、副作用

【探索的評価項目】

CTL 解析(ELISPOT 検査、HLA テトラマー検査)

3. 対象

肉眼的治癒切除後膵癌の患者

4. 試験治療

本治験の試験治療は、治験薬(OCV-C01)及び併用薬(ゲムシタビン塩酸塩)の投与とする。試験治療は4週1コースとし、OCV-C01は12コース、ゲムシタビン塩酸塩は6コース投与する。

OCV-C01は1コースから12コースまで投与する。1コース(4週)につきday 1、day 8、day 15、day 22の週1回(計4回)投与する。1回につきOCV-C01を1mL皮下投与する。

ゲムシタビン塩酸塩は1コースから6コースまで併用する。1コース(4週)につきday 1、day 8、day 15の週1回(計3回)投与し、day 22は投与しない。1回

につきゲムシタビンとして1,000 mg/m²を点滴静注する。

(倫理面への配慮)

全ての治験の手順は、ヘルシンキ宣言並びに他の法規を順守することとし、本治験の開始にあたり各施設の治験審査委員会での承認を得た後、文書を用いて本治験の内容を説明後に同意を得たうえで開始することとした。

本研究で得られるすべてのデータやその他保存される資料における被験者の身元情報は、被験者登録番号および被験者識別番号で特定し、被験者個人のプライバシーが侵害されないことがないように厳重に管理する。健康危機管理は、各研究施設できめ細かい体制整備を完備する。また、監査担当者、審査委員会は個人の情報を第三者に漏らさないこととし、登録患者およびその家族・血縁者その他関係者に説明文書にて本研究の概要を十分説明し、本研究に参加することを十分納得・同意の得られた患者にのみ実施する。患者情報の取り扱いの際には、被験者名などの個人情報はいずれも、当該治験特有の番号を用いることとする。

C. 研究結果・考察

【平成23年度(初年度)】

1. 治験実施体制の構築

治験調整事務局を和歌山県立医科大学外科学第2講座内に立ち上げ、治験調整業務は研究代表者である和歌山県立医科大学外科学第2外科教授山上裕機に委託した。平成23年12月、ラフォーレ新大阪において分担研究者を含めた実施医療機関の関係者を集め、「山上班第1回班会議」を開催し、治験実施計画書の概要、治験実施体制及び今後の実施計画について説明した。治験実施体制に関してはGCPに準拠した医師主導治験を行うため、安全性情報、監査、品質管理、モニタリング、データマネジメント、統計解析、総括報告書作成の業務をCROに委託することで合意を得た。安全性

情報に関しては、重篤な有害事象（SAE）の迅速な共有化を図るため、情報を電子化することで各施設の自ら治験を実施する者及び治験調整医師が情報を同時に共有でき、また迅速に評価し適切に被験者へ伝達でき且つ法令に応じた当局報告が可能なシステムを構築した。このシステムについては治験開始前に各治験実施施設で個別に教育訓練を行い詳細について確認するようにした。症例報告書を電子的に収集し管理するEDC(Electrical Data Capturing)システムについても採用した。本システムを導入することで①データ品質向上（オートクエリによる施設入力時の誤記入の防止、DM入力作業の省略による転帰入力ミスの防止、臨床データ管理システム（CDMS）機能によるデータチェックでのデータ品質の向上）、②モニタリング品質の向上（入力直後のデータ閲覧により問題解決の早期発見が可能）、③スピードの向上（DM入力・確認作業の省略化、医療機関訪問時の医師との協議内容の事前想定の実現、電子的なCRF回収、クエリ発行による施設訪問回数への減少）が可能であり、本治験の質とスピードの向上を図ることが可能である。また、治験の実施計画立案から終了手続きまで、GCP管理系業務全般をサポートするためのパッケージソフトウェアを導入し、必須文書の管理を確実にを行うように配慮した。これらのシステムは重要な治験のデータを扱うため、運用開始前にシステムの正確性、信頼性を保証する目的で、コンピュータ化システム適正管理ガイドラインに準拠したバリデーションを実施した。

2. 治験実施計画書の作成

治験実施計画書の初回立案時から第1.0版の完成までメディカルライティング専門のCROによるレビューを受けながら計9回の改訂を行った。平成24年2月、治験実施計画書の細部の検討を目的とした第2回

班会議を品川インターシティにて行った。協議は選択除外基準の詳細並びに評価方法の統一などを主に行い、その結果をうけて治験実施計画書を第2.0版に改訂した。その後、平成24年2月の薬事戦略相談対面助言をうけて、本治験の結果を踏まえた更なる探索的試験の実施の必要性についても検討することとし、また被験者の安全性に対する配慮としての手順を作成した。

【平成24年度（2年目）】

1. 治験開始

平成23年12月の「平成23年度山上班第1回班会議」では各実施施設でIRB承認を得るため、SOPの整備をすすめることを確認した。平成24年2月、治験実施計画書の細部の検討を目的とした第2回班会議を実施し、治験実施計画書を第2.0版に改訂し、全ての治験実施施設において治験審査委員会の承認（和歌山県立医科大学（平成24年1月17日）、手稲溪仁会病院（平成24年3月5日）、愛知県がんセンター中央病院（平成24年4月24日）、がん研究会有明病院（平成24年5月2日））を受けた上で、平成24年5月17日に治験計画届を提出した。その後、平成24年6月1日から治験開始となった。First Patient Inは平成24年7月31日であった。

2. 症例登録

本治験には平成25年3月12日時点で19例が登録された。症例登録の進捗状況について、平成24年11月と平成25年2月に平成24年度山上班第1回および第2回班会議を開催した。

第2回班会議では平成25年1月31日までの全施設の症例登録状況について検討した。膵切除症例は全4施設で121例、うち登録に至ったのは16例（13.2%）であった。適格基準から本研究の候補症例であるが、結果として登録できなかったのは37例でその理由の内訳は遠方で通院できない（18

例)、HLA タイピングが不一致 (17 例)、検査値が基準を満たさず (1 例)、医師の判断 (1 例) であった。非適格症例は 68 例で、その理由の内訳は IPMN 由来浸潤癌など組織型が不一致 (25 例)、術前化学療法 (12 例)、術後合併症のため術後 10 週以上経過 (10 例)、重複癌 (9 例)、ステロイドや抗血小板薬の使用など随伴疾患 (8 例)、遠隔転移 (3 例)、高齢 (1 例) であった。進捗状況に関しては、計画当初より 1 年間で 30 例の登録を予定しており、これは 1 月あたり 2.5 例の登録ペースとなる。第 1 例目が登録されてから平成 25 年 3 月 12 日までの登録数は 19 例 (2.5 例/月) で、予定通り登録が進んでいる。今後、再発の有無を調査するフォローアップ期間を考え、より迅速な症例登録をめざす。

D. 結論

本研究は当初の計画通り順調にすすんでいる。

E. 健康危険情報

平成 24 年度においては、報告すべき健康危険情報は無いが、安全性情報については治験実施計画書に従い、適正に対応している。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tani M, Kawai M, Hirono S, Hatori T, Imaizumi T, Nakao A, Egawa S, Asano T, Nagakawa T, Yamaue H : Use of omentum or falciform ligament does not decrease complications after pancreaticoduodenectomy: nationwide survey of the Japanese Society of Pancreatic Surgery. *Surgery*, 151(2), 183-91, 2012
2. Yamaue H, Tani M, Kawai M, Hirono S, Okada K, Miyazawa M : Pancreatic dissection in the procedure of pancreaticoduodenectomy (with videos). *J HepatobiliaryPancreatSci*, 19(2), 95-9,

2012

3. Wang L, Tsutsumi S, Kawaguchi T, Nagasaki K, Tatsuno K, Yamamoto S, Sang F, Sonoda K, Sugawara M, Saiura A, Hirono S, Yamaue H, Miki Y, Isomura M, Totoki Y, Nagae G, Isagawa T, Ueda H, Murayama-Hosokawa S, Shibata T, Sakamoto H, Kanai Y, Kaneda A, Noda T, Aburatani H : Whole-exome sequencing of human pancreatic cancers and characterization of genomic instability caused by MLH1 haploinsufficiency and complete deficiency. *Genome Res*, 22(2), 208-19, 2012
4. Hirono S, Tani M, Kawai M, Okada K, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Yamaue H : The carcinoembryonic antigen level in pancreatic juice and mural nodule size are predictors of malignancy for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg*, 255(3), 517-22, 2012
5. Shimizu A, Hirono S, Tani M, Kawai M, Okada K, Miyazawa M, Kitahata Y, Nakamura Y, Noda T, Yokoyama S, Yamaue H : Coexpression of MUC16 and mesothelin is related to the invasion process in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Sci*, 103(4), 739-46, 2012
6. Tani M, Yamaue H : [Multidisciplinary therapy for pancreatic cancer -clinical impact for preoperative therapy and peptide vaccine therapy]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 39(3), 364-7, 2012
7. Hirono S, Tani M, Kawai M, Okada K, Miyazawa M, Shimizu A, Uchiyama K, Yamaue H : Identification of the lymphatic drainage pathways from the pancreatic head guided by indocyanine green

- fluorescence imaging during pancreaticoduodenectomy. *Dig Surg*, 29(2), 132-9, 2012
8. Osawa R, Tsunoda T, Yoshimura S, Watanabe T, Miyazawa M, Tani M, Takeda K, Nakagawa H, Nakamura Y, Yamaue H : Identification of HLA-A24-restricted novel T Cell epitope peptides derived from P-cadherin and kinesin family member 20A. *J Biomed Biotechnol*, 2012 848042, 2012.
 9. Cho HS, Hayami S, Toyokawa G, Maejima K, Yamane Y, Suzuki T, Dohmae N, Kogure M, Kang D, Neal DE, Ponder BA, Yamaue H, Nakamura Y, Hamamoto R : RB1 methylation by SMYD2 enhances cell cycle progression through an increase of RB1 phosphorylation. *Neoplasia*, 14(6), 476-86, 2012
 10. Okada K, Kawai M, Tani M, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Yamaue H : Surgical strategy for patients with pancreatic body/tail carcinoma: Who should undergo distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection? *Surgery*, 153(3), 365-72, 2013
 11. 川井 学、山上裕機 : 3章術式別ドレーン管理とケア⑨膵頭十二指腸切除術 (幽門輪温存を含む)・膵体尾部切除術. この一冊でまるごとマスターナースのための消化器外科ドレーン管理 212, 108-114, 2012.
 12. 川井 学、山上裕機 : 3章術式別ドレーン管理とケア⑩膵全摘術. この一冊でまるごとマスターナースのための消化器外科ドレーン管理 212, 115-119, 2012.
 13. 岩橋 誠、山上裕機 : 特集消化器がんにおけるがんワクチン療法—臨床試験と治験の現状—. *G.I.Research* 20(2), 16-24, 2012.
 14. 山上裕機 : 特集 膵頭十二指腸切除術におけるこだわりのデバイス:膵臓スペシャル剥離鉗子, 超音波凝固切開装置. *手術* 66(4), 409-414, 2012.
 15. 川井 学、山上裕機 : 膵頭十二指腸切除術. *消化器外科 術前・術後管理必携* 35(5), 730-735, 2012.
 16. 宮澤基樹、山上裕機 : III. 治療 7.最新の膵癌免疫治療. *臨床雑誌「外科」* 74(5):535-542, 2012.5
 17. 廣野誠子、山上裕機 : 特集 肝胆膵のチューブ管理を極める!⑥膵・空腸吻合部ドレーン *消化器外科 NURSING* メディカル出版 17(7), 37-41, 2012.
 18. 宮澤基樹、山上裕機 : 第2章がん症例とがんペプチドワクチン療法 膵臓がんに対するペプチドワクチン療法 がんペプチドワクチン療法 第4のがん治療法への期待第1集 p136-149, 2012
 19. 瀧藤克也、山上裕機 : 特集 今さら聞けない 消化器外科看護のお悩み解決 Q&A①臓器別に理解!疾患の基礎知識 (ア)消化器外科 NURSING, 17(8), 11-28, 2012.
 20. 川井 学、山上裕機 : 特集 胆膵領域における DPC と電子カルテ時代に対応したクリニカルパス 膵頭十二指腸切除術クリニカルパスの実際とバリエーション要因.胆と膵, Vol.33(9), 765-770, 2012
 21. 谷 眞至、山上裕機 : 特集 外科医のための癌診療データ 臓器別最新データ 8.膵癌膵臓の治療 *臨床外科*, 67(11), 228-232, 2012.
 22. 廣野誠子、山上裕機 : 特集 再び IPMN の切除を考える 膵 IPMN の癌科予測における膵液中 CEA の意義. 胆と膵, 33(11), 1173-1177, 2012.
 23. 谷 眞至、山上裕機 : 特集 1 癌分子標的治療 up to date 膵癌に対するペプチドワクチン療法の現状と課題. *癌の臨床*, 58(6), 329-332, 2012
 24. 岡田健一、山上裕機 : 特集:手術前に必読局所解剖 V.肝・胆・膵・脾の手術 9.膵癌

に対する膵体尾部切除に必要な局所解剖.

外科,74(12), 2012

25. 前佛 均、清谷一馬、宇野智子、木村康利、
蒔田泰誠、光畑直喜、伊奈志乃美、鬼原史、
山上裕機、平田公一、中村祐輔：特集 胆道
癌、膵癌に対する個別化治療の新展開 ゲノ
ムワイド関連解析によるジェムシタビン副
作用関連遺伝子の同定. 胆と膵, 34(2),
143-148, 2013
26. 川井 学、山上裕機：特集 消化器外科手
術のエビデンス 膵臓外科におけるエビデ
ンス. 消化器外科 消化器外科手術のエビデ
ンス, 36(3), 327-334, 2013
27. 岡田健一、山上裕機：第 2 章膵の外科手術
膵尾側切除術 術中写真で見る 胆・膵の外
科手術 p166-175 メジカルビュー社
2013

2. 学会発表

国際学会

1. Yamaue H : Venous or Arterial Resection
for Pancreatic Body Cancer? Is It
Worthwhile? The 36th Congress of The
Korean Association of
Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery 2012. 4,
Degu, Korea
2. Yamaue H : International Symposium on
Pancreas Cancer 2012 in Kyoto
4-6October,2012. Kyoto, Japan.
3. Yamaue H : 【discussion】 Surgical
Oncology for Cancer of Upper Digestive
Organs – A Multidisciplinary Approach.
Winter Symposium of TSSGE .Dec.29,
2012. Shanghai,China.
4. Yamaue H : Phase II/III clinical trial with
VEGFR2-epitope peptide and gemcitabine
for patients with locally
advanced,metastatic,or unresectable
pancreatic cancer : Pegasus-PC study. 2013
Gastrointestinal Cancers Symposium
January 24-26, 2013 in San

Francisco,California.

5. Yamaue H : New surgical strategy for
patients with pancreatic body/tail
carcinoma-The impact of distal
pancreatectomy with en_bloc celiac axis
resection. American
Hepato-Pancreato-Biliary Association
AHPBA Annual Meeting 2013. February
22, Miami Beach, Florida.
 6. Yamaue H : How to accomplish the
prospective study in HBP surgery and
write the scientific paper? 4th Biennial
Congress of the Asian-Pacific
Hepato-Pancreato-Biliary
Association.27th-30th March,
2013.Shanghai,China.
 7. Yamaue H : Researches in HPB surgery.
Biennial Congress of the Asian-Pacific
Hepato-Pancreato-Biliary Association.
2013, March 22-30, Shanghai,China.
- ### 全国学会
1. 山上裕機: Pylorus-resecting
pancreatoduodenectomy(PrPD). 第 67 回日
本消化器外科学会総会 2012.7.20 富山
 2. 山上裕機: A
multicenter,randomized,placebo-controlled
,double-blind trial VEGFR2-epitope
peptide and gemcitabine for patients with
locally advanced,metastatic,or
unresectable pancreatic cancer:
PEGASUS-PC study. 切除不能膵癌に対す
るペプチドワクチン療法—第Ⅱ/第Ⅲ相臨床
試験 : PEGASUS-PC 試験について—第 10
回日本臨床腫瘍学会学術集会 2012.7.26 大阪
 3. 山上裕機: 膵臓に対する新規治療法の開発
—ベッドサイドの問題点を研究テーマに—
第 20 回日本消化器関連学会 2012.10.12 神戸
 4. 山上裕機 : Borderline resectable 膵がんに
対する治療方針 外科治療 vs 化学療法. 第
50 回日本癌治療学会 2012.10.26 横浜

5. 山上裕機：「癌の臨床試験の意義と最新のトピック」 膝がん.第 50 回日本癌治療学会
2012.10.27 横浜

F. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

II. 分担研究報告

MDCT、DWI、EUS による小膵癌の診断能の向上と膵癌に対する
術後再発予防のための 2 方向性新規ペプチドワクチン療法開発

研究分担者 真口 宏介 医療法人溪仁会 手稲溪仁会病院 消化器内科 消化器病センター長

研究要旨

膵癌は予後不良な癌腫であり、早期診断が予後の改善のため極めて重要である。小膵癌の診断能が向上すれば、手術治療および術後補助療法を早期に開始できる。術後再発予防のための 2 方向性新規ペプチドワクチン療法開発研究においても小膵癌の診断能の向上は非常に重要である。近年、各種画像診断の進歩は著しく、multidetector-row CT (MDCT) や MRI 機器の発達、endoscopic ultrasound (EUS) の普及と技術の向上により、小膵癌の発見数は増加している。当センターで経験した通常型膵管癌 693 例のうち、最終病理診断にて 2cm 以下の TS1 膵癌は 32 例 (4.6%) であった。これら TS1 膵癌に対する MDCT、diffusion-weighted imaging (DWI) および EUS での診断能の比較検討を行った結果、腫瘍描出率は MDCT92.3%、DWI77.8%、EUS100%であり、質的診断は MDCT84.6%、DWI77.8%、EUS96.8%であった。さらに、これらの組み合わせによる総合診断では全例に膵癌と診断し得た。本研究では MDCT、DWI、EUS を用いた小膵癌の診断能の解析と当センターにおける術後再発予防のための 2 方向性新規ペプチドワクチン療法開発（多施設共同、探索的、第 II 相臨床試験）状況について述べる。

A. 研究目的

膵癌は予後不良な癌腫であり、膵癌の予後改善には的確な早期診断と迅速な治療開始が極めて重要である。小膵癌の診断能が向上すれば、手術治療および術後補助療法である本研究を早期に開始できる。近年の各種画像診断機器は飛躍的に進歩しており、低侵襲性画像検査にても組織学的腫瘍最大径 2cm 以下の小膵癌 (TS1) の発見および診断も可能となってきた。特に、CT では single helical CT (SHCT) から multidetector-row CT (MDCT) へ変遷し、magnetic resonance imaging (MRI) 機器では diffusion-weighted imaging (DWI) の腹部領域への応用が可能となった。一方、Endoscopic ultrasound (EUS) も広く普及し、施行技術の向上にて、より詳細な診断がなされるようになってきている。本研究では TS1 膵癌に対する MDCT、DWI および EUS の診断能を retrospective に解析した。さらに当センターにおける膵癌に対する術後再発予防のための 2 方向性新規ペプチドワクチン療法開発（多施設共同、探索的、第 II 相臨床

試験）の進捗状況について述べる。

B. 研究方法

1) TS1 膵癌に対する MDCT、DWI および EUS の診断能の解析

1997 年 4 月から 2010 年 3 月までに当センターにて診断した通常型膵管癌（以下、膵癌）693 例中、外科切除は 152 例 (21.9%) であり、病理組織学的検討にて TS1 膵癌と診断した 32 例 (4.6%) を対象とした。性別は男性 19 例、女性 13 例、年齢は 46～80 歳（中央値 66 歳）。腫瘍径 10mm 以下 (TS1a) は 4 例、10mm～20mm (TS1b) は 28 例であった。MDCT は東芝社製 Aquilion 16 列とシーメンス社製 Sensation16 列を使用した。撮像法は、膵実質相・門脈相・平衡相の 3 相を基本とし、スライス厚は 2mm または 1mm とした。MDCT による腫瘍の定義は、膵実質相での低吸収域もしくは遅延相で造影効果を認めた領域（遅延濃染）とした。質的診断としての膵癌の所見は、膵実質相の低吸収域かつ遅延濃染、腫瘍の辺縁不整

周囲の脂肪織濃度上昇、脈管浸潤所見を認めた場合とした。MRI 機器は GE 社製 SignaHDxt 1.5T、SignaDx 1.5T を用い、MRCP、T1、T2、DWI を同時に撮像している。DWI での腫瘍は、正常膵実質と比較して拡散低下している領域を認める場合とした。質的診断に際しては、ADC (apparent diffusion coefficient) および LSR (lesion spine ratio) を算出し、拡散信号の定量化を行い、ADC 値 $1.5 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ 未満もしくは LSR 0.5 以上を膵癌の陽性所見とした。ADC 値は腫瘍の輪郭を同定し、ADC マップから ROI (region of interest) を設定した上で計測し、LSR については病変部の信号と同一画面内にある脊髄の信号との比を算出した。EUS の観測装置は EU-ME1 または EU-M2000 (Olympus) であり、スコープは Radial type の GFUE260AL5 または GFUM2000 (Olympus) を使用している。EUS での腫瘍は低エコーを示す腫瘍性病変と定義し、辺縁が結節状または不整、内部不整中心高エコー所見を認めた場合に膵癌と診断した。検討項目は、MDCT、DWI、EUS における腫瘍描出能と質的診断能の比較とした。さらに、DWI による拡散定量化値と質的診断有効例について検討を加えた。

2) 膵癌に対する術後再発予防のための 2 方向性新規ペプチドワクチン療法開発

膵癌切除後の患者を対象にゲムシタピン塩酸塩とペプチドワクチン投与による再発予防効果を探索的に検討する多施設共同、探索的、第 II 相臨床試験 (医師主導治験) を開始し、症例集積をおこなった。HLA タイピング以外の適格条件を満たした候補患者のうち、HLA-A*24:02 を有する患者を登録した。

C. 研究結果・考察

1) TS1 膵癌に対する MDCT、DWI および EUS の診断能の解析

1. 腫瘍描出能の比較

まず、CT の腫瘍描出率に関しては、膵実

質相にて低吸収域を示したのは 80.8%

(21/26) であった。遅延濃染を示したのは 76.9% (20/26) であり、両者のいずれかを認めた腫瘍描出率は 92.3% (24/26) であった。さらに、腫瘍描出が困難であった 2 例では、尾側膵管拡張、胆管拡張の間接所見の指摘が可能であり、異常指摘率は 100% であった。次に、DWI と EUS の腫瘍描出率に関しては、DWI での腫瘍描出率は 77.8% (7/9) であり、EUS では全例で腫瘍の描出が可能であった。

2. 質的診断能の比較

MDCT、DWI、EUS による膵癌の質的診断能に関しては、膵癌と診断可能であったのは、MDCT 84.6% (22/26)、DWI 77.8% (7/9)、EUS 96.8% (31/32) であった。さらに 3 つの画像検査を組み合わせることで評価することにより全例で膵癌の診断が可能であった。

3. DWI の拡散定量化値

DWI での ADC 値と LSR に関しては、ADC 値 $1.5 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ 未満を呈したのが 44.4% (4/9) であり、 $1.2 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ 未満の例はなかった。LSR0.5 以上は 77.8% (7/9) であり、1.0 以上を示したのは 33.3% (3/9) であった。また、ADC 陽性例は全例 LSR が 0.5 以上であり、LSR が ADC より感度が高い指標であることが示唆された。

以上のように、これら 3 種類の modality 単独での小膵癌に対する腫瘍描出率および質的診断率とも良好な成績が得られているが、さらに組み合わせることにより自験例全例に膵癌の正診が得られている。しかしながら、これら総合的な診断を行っても確診が得られない例も存在することが推測され、組織診断の必要性が出てくる。病理組織学的確証を得る方法としては、EUS-fine needle aspiration (EUS-FNA) と ERCP 下の細胞診、組織診がある。特に、最近では EUS-FNA の有用性が多数報告されて

おり、ERCP 後膵炎の危険性からも EUS-FNA がさらに普及していくことが予測される。但し、上皮内癌に関しては、EUS での病変の描出および組織診は困難であり、ERCP による造影と細胞診・組織診等が必要となる。

2) 膵癌に対する術後再発予防のための 2 方向性新規ペプチドワクチン療法開発 (医師主導治験)

当センターで治験を開始した平成 24 年 6 月 6 日から平成 25 年 2 月 14 日までの膵癌の手術総数は 30 例で、治験登録は 5 例、HLA 結果待ちが 1 例である。登録できなかった 24 例の内訳は、HLA 不一致が 8 例 (53.3%) で、一致率が日本人の平均の 60% に比べて低かった。適格基準を満たさない 9 例 (術前放射線化学療法施行 5 例、大腸癌重複 1 例、ステロイド内服 1 例、高齢 1 例、認知症 1 例)、遠方であるなどの理由で同意が得られない 6 例、好中球が登録基準を満たさない症例が 1 例であった。

D. 結論

小膵癌の拾い上げには MDCT が有効であり、これに DWI を加えることで膵癌の質的診断がある程度可能となってきた。さらに EUS を施行することで、より早期の膵癌診断に迫ることが可能であり、現時点での有効な診断アルゴリズムと考える。ペプチドワクチンを用いた術後補助療法の研究においては、HLA タイピング検査での不一致により登録できない症例がやや多かったが、術後合併症等で登録できない症例はなく、手術治療の後本研究へ円滑に移行できている。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Egawa S, Toma H, Ohigashi H, Okusaka T, Nakao A, Hatori T, Maguchi H, Yanagisawa A, Tanaka M. Japan

Pancreatic Cancer Registry; 30th year anniversary: Japan Pancreas Society. *Pancreas*. 2012;41:985-92.

2. Katanuma A, Maguchi H, Osanai M, Takahashi K. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage performed for refractory bile duct stenosis due to chronic pancreatitis: a case report. *Dig Endosc*. 2012;24:34-7.
3. Isayama H, Mukai T, Itoi T, Maetani I, Nakai Y, Kawakami H, Yasuda I, Maguchi H, Ryozaawa S, Hanada K, Hasebe O, Ito K, Kawamoto H, Mochizuki H, Igarashi Y, Irisawa A, Sasaki T, Togawa O, Hara T, Kamada H, Toda N, Kogure H. Comparison of partially covered nitinol stents with partially covered stainless stents as ahistorical control in a multicenter study of distal malignant biliary obstruction: the WATCH study. *Gastrointest Endosc*. 2012;76:84-92.
4. Kimura W, Moriya T, Hirai I, Hanada K, Abe H, Yanagisawa A, Fukushima N, Ohike N, Shimizu M, Hatori T, Fujita N, Maguchi H, Shimizu Y, Yamao K, Sasaki T, Naito Y, Tanno S, Tobita K, Tanaka M. Multicenter study of serous cystic neoplasm of the Japan pancreas society. *Pancreas*. 2012;41:380-7.
5. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, Nio Y, Schulick RS, Bassi C, Kluijdt I, Levy MJ, Chak A, Fockens P, Goggins M, Bruno M, Arcidiacono PG, Bartsch D, Biermann K, Brentnall T, Chak A, Dite P, Donahue T, Early D, Farrell J, Fernandez-Del Castillo C, Frucht H, Fukushima N, Geurts J, Hamell P, Iglesias-Garcia J, Klein A, Kloepfel G, Lachter J, Langer P, Lee J, Levy M, Maguchi H, Margolis D, Ohtsuka

- T, Olson S, Petersen G, Savides T, Syngal S, Tamm E, Tanaka M, Vasen H, Wagner A, Wang H, Williams D, Yamao K; International Cancer of Pancreas Screening (CAPS) Consortium. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. Gut. 2013;62:339-47.
6. 真口宏介 IPMN の治療方針について クリニシアン 2012;59:1089-1094
 7. 小山内学, 真口宏介, 高橋邦幸, 瀧沼朗生, 矢根圭, 金俊文, 高木亮, 松本和幸, 松森友昭, 権勉成 IPMN/MCN 国際診療ガイドライン(2006 年版)手術適応例の経過観察の結末 胆と膵 2012;33:1187-1194
 8. 木村理, 森谷敏幸, 花田敬士, 阿部秀樹, 柳澤昭夫, 福嶋敬宜, 大池信之, 清水道生, 羽鳥隆, 藤田直孝, 真口宏介, 清水泰博, 山雄健次, 佐々木民人, 内藤嘉紀, 丹野誠志, 飛田浩輔, 田中雅夫 膵漿液性嚢胞腫瘍 (Serous cystic neoplasm) の全国症例調査 日本膵臓学会膵嚢胞性腫瘍委員会 膵臓 2012;27:572-583
 9. 山口幸二, 金光秀一, 羽鳥隆, 真口宏介, 清水泰博, 多田稔, 中郡聡夫, 花田敬士, 小山内学, 野田裕, 中泉明彦, 古川徹, 伴慎一, 信川文誠, 加藤洋, 田中雅夫 IPMN 由来浸潤癌と IPMN 併存膵癌 膵臓 2012;27:563-571
 10. 瀧沼朗生, 真口宏介, 権勉成, 松森友昭, 松本和幸, 高木亮, 金俊文, 矢根圭, 小山内学, 高橋邦幸 ラジアル EUS による胆膵標準描出法 胆と膵 2012;33:1045-1050
 11. 金子真紀, 真口宏介, 小山内学, 高橋邦幸, 瀧沼朗生, 矢根圭, 金俊文, 加藤新, 高木亮, 松本和幸, 権勉成, 松森友昭慢性膵炎と IPMN の経過観察中に発生した膵癌 消化器内科 2012;55:96-101
 12. 丹野誠志, 真口宏介, 小山内学, 小泉一也, 久居弘幸, 河上洋, 林毅, 宮川宏之, 平野聡, 由崎直人, 高橋稔, 松本学也, 佐々木茂, 佐野秀一, 蒲池浩文, 木村康利, 向谷充宏分枝型 IPMN 症例における膵管癌の危険因子 北海道多施設調査 1,181 例の検討 消化器内科 2012;55:86-90
 13. 加藤隆佑, 真口宏介 ENBD チューブ 消化器外科 Nursing 2012;17:708-711
 14. 小山内学, 真口宏介, 高橋邦幸 膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)の画像診断 消化器内視鏡 2012;24:638-644
 15. 原田亮, 真口宏介, 高橋邦幸, 瀧沼朗生, 小山内学, 矢根圭, 階子俊平, 金子真紀, 加藤隆佑, 加藤新, 安保義恭, 篠原敏也, 瀧山晃弘 膵管癌と内分泌腫瘍合併・併存例の検討 膵臓 2012;27:175-184
 16. 有井滋樹, 真口宏介, 糸井隆夫, 中沼安二 胆膵癌の早期診断 肝・胆・膵 2013;66:351-371
 17. 櫻井康雄, 児玉芳尚, 真口宏介 画像による早期診断の進歩 CT・MRI 肝・胆・膵 2013;66:315-325
 18. 高木亮, 真口宏介, 小山内学, 高橋邦幸, 瀧沼朗生, 矢根圭, 金俊文, 松本和幸, 松森友昭, 権勉成 IPMN の最新の画像診断 外科 2013;75:135-140
 19. 真口宏介 誌上ディベート IPMN の手術適応をめぐって 両論文に対するコメント Frontiers in Gastroenterology 2013;18:40
2. 学会発表
 1. 真口宏介. 膵嚢胞性疾患の超音波診断. 日本超音波医学会第 11 回教育セッション 2012.5.25
 2. 真口宏介. 早期膵・胆道癌診断の現状. 第 51 回日本消化器がん検診学会総会 2012.6.2
 3. 真口宏介, 丹野誠志, 水野伸匡, 花田敬士, 小林剛, 羽鳥隆, 貞苺良彦, 山口武人, 飛田浩輔, 土井隆一郎, 柳澤昭夫, 田中雅夫. 分枝型 IPMN の自然史-日本における多施設共

同研究・ 第 43 回日本膵臓学会大会
2012.6.28

4. 真口宏介. 膵・胆道腫瘍の診断の進歩と課題.
第 10 回神戸消化器クラスター研究会
2012.6.23
5. 真口宏介. 粘液産生膵腫瘍から IPMN へ.
第 9 回樹影の会 2012.6.30
6. Maguchi H. Radial EUS:Pancreatobiliary
Region. EUS2012 2012.9.8
7. 真口宏介. 膵疾患における内視鏡検査の役
割. 長野県消化器内視鏡懇談会 2012
2012.9.29
8. 真口宏介. 膵腫瘍の画像診断. 第 4 回
Kyoto Pancreatobiliary Meeting
2012.9.15
9. 真口宏介. 膵・胆道がん診断の進歩と課題.
超音波部会研究会 2012 2012.10.13
10. 真口宏介. 胆膵領域の EUS 診断. 第 24 回日
本消化器内視鏡学会甲信越支部セミナー
2013.1.27
11. 真口宏介. 胆・膵内視鏡診断と治療の進歩.
横浜消化器内視鏡医会 第 153 回集
2013.2.13
12. 真口宏介. 膵嚢胞性疾患の鑑別診断とマネー
ジメント 平成 24 年度第 3 回平成消化器懇話
会 2013.2.22
13. 真口宏介. 術前胆道ドレナージを考える. 第
58 回日本消化器画像診断研究会 2013.3.2
14. 真口宏介. 手稲溪仁会病院における膵癌診療
の現状. 平成 24 年度厚労科研【難病・がん等
の疾患分野の医療の実用化研究事業】山上班
第 2 回班会議 2013.2.15
15. 真口宏介. ラジアル EUS の基本的描出法.
第 5 回尾道 EUS ライブ 2013.3.9

F. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

遠隔転移を有する浸潤性膵管癌の予後因子に関する研究

研究分担者 石井 浩 公益財団法人がん研究会有明病院
消化器内科 ペプチドワクチン療法担当副部長

研究要旨

進行膵癌化学療法の実用化試験における予後因子を明らかにする目的で、生存時間解析を後ろ向きに検討した。臨床試験では、全身状態（PS）良好、腹水なし（あるいは僅少）が概ね組み入れ規準となるため、実臨床で予後因子となる PS や腹膜播種等は有意ではなく、肝転移、WBC、CRP の 3 項目が有意な予後規定因子であった。腫瘍性炎症を反映する WBC、CRP は、従来の臨床試験においては組み入れ規準項目ではないため、全生存時間が評価項目である試験では、WBC・CRP 高値例の症例割合により成績が大きく変わることが予想される。腫瘍性炎症所見を有する進行例では、全身状態が良好でも予後は不良であり、WBC・CRP 値は臨床試験の計画立案や結果解釈に有用な情報である。

A. 研究目的

検証的なランダム化試験における治療効果の主要評価項目として生存時間が採用されるとき、標準治療と試験治療の比較可能性を担保するために、予後に強く関わる因子（予後因子）が事前に層別化される必要がある。切除不能進行浸潤性膵管癌（膵癌）に対する非手術療法は、近年、局所進行例（UICC stage 3）と遠隔転移例（UICC stage 4）とに分別して治療開発が行われている。膵癌遠隔転移例の予後因子として、全身状態（PS）、腹水、CEA、CA19-9、CRP などが知られている。しかし、これらの予後因子は実地診療でのケースシリーズから導き出されたものであり、全身状態不良（PS2/3）例や腹水（>+）例は極めて予後不良であることから実際の臨床試験では最初から組み入れは不可であり、ランダム化試験の前層別因子として採用されるのは施設と切除歴（初回進行例か切除後再発例か）であることが多い。

今回の研究は、実地診療ケースシリーズの中から、実際の臨床試験に組み入れ可能な症例のみを集積し、その予後因子を明らかにすることを目的とした。研究結果は、検証的ランダム化試験の前層別因子に考慮される可能性がある。また、全生存期間が評価項目となる探索的試験の計画立案や結果解釈に有用な情報になると考えられる。

B. 研究方法

2007年9月から2011年6月までの間に、公益財団法人がん研究会有明病院肝胆膵内科に照会のあった進行再発膵癌 265 例のうち、以下の症例選択規準に該当する 123 例を対象とした。1. 臨床・画像上明かな遠隔転移を有する。2. 原発巣もしくは転移巣からの生検で膵腺癌確認。3. 全身状態良好（PS 0 or 1）。4. 膵癌に対する初回化学療法導入（直近半年以内の切除後補助化学療法例は除外）。5. 化学療法開始から 30 日間以上の生存もしくは死亡転帰が確認可能。診療科のデータベースから該当例を抽出し、診療録を後ろ向きに調査し、予後因子候補となる治療前背景と全生存時間との関連について、単変量・多変量解析を行った。

（倫理面への配慮）

後ろ向き診療録調査であり、研究対象者に対する不利益、危険性は想定されず、本研究に関する説明同意は行っていない。学会・論文発表を前提としているため、当施設 IRB に研究計画書の審査を申請し、承認を受けている。

C. 研究結果

123 例が症例選択規準に該当した。その背景は

以下のとおり。男女比、70 : 53。年齢中央値 : 65 才 (41~86 才)。PS 0 : 1 = 101 : 22。遠隔転移 : 切除後再発 = 97 : 26。遠隔転移 97 例の主腫瘍占拠部位、頭部 : 体尾部 = 31 : 66。遠隔転移部位 (複数回答あり) 肝転移有り : 76、腹膜播種有り : 31、肺転移有り : 15、PALN 有り : 10、その他 : 5。CEA 中央値 : 4.9 ng/ml (0.8~1743)。CA19-9 中央値 : 1474.7 U/ml (2.0~50,000<)。化学療法レジメン、Gem 単独 : Gem 併用療法、S1 単独、S1 併用療法 = 85 : 25 : 11 : 2、うち、臨床試験 (第 III 相 3 本、第 II 相 2 本) : 実地診療 (Gem 単独) = 34 : 89。生存追跡は 2012 年 6 月末で固定、打ち切り (生存) : 非打ち切り (死亡) = 45 : 78 (63%)。

123 例の推定生存期間中央値 : 289 日 (9.56 ヶ月、95% C.I. : 8.08-11.0)。生存時間単変量解析 : 検討したカテゴリー変数 (連続変数は中央値で二分) は以下の 14 因子。性別、年齢、PS、臨床病期 (遠隔転移 : 再発)、肝転移 (無 : 有)、腹膜播種 (無 : 有)、肺転移 (無 : 有)、WBC、Hb、Alb、CRP、CEA、CA19-9、レジメン (実地診療 : 臨床試験)。logrank 検定で有意差のあったカテゴリー変数は以下の 6 因子 : PS、臨床病期 (遠隔転移 : 再発)、肝転移 (無 : 有)、WBC、CRP、CEA。この 6 因子で Cox 回帰を施行、変数増加法 (尤度比) 最終モデルに残った因子は以下の 3 因子 : 肝転移、WBC、CRP。変数減少法 (尤度比) 最終モデルに残った因子は以下の 4 因子 : 肝転移、WBC、CRP、CEA。いずれの最終モデルでも有意な独立予後因子だったのは、肝転移、WBC、CRP の 3 項目。

とくに、WBC : 10,000 以上 (11/123 例 : 9%) の推定生存期間中央値 : 4.44 ヶ月、95% C.I. : 3.66-5.21。CRP : 2.0 以上 (19/123 例 : 15%) の推定生存期間中央値 : 4.44 ヶ月、95% C.I. : 3.95-4.92。

D. 考察

臨床試験の対象となる PS 良好 (0、1)、腹水なしあるいは僅少である膵癌遠隔転移例では、一般的に進行膵癌の予後因子と云われる PS (0 vs. 1)、

腹膜播種 (癌性腹水有無)、臨床病期 (遠隔転移 : 再発)、CEA、CA19-9 は強い予後因子ではなかった。膵癌の好発転移部位である肝転移は、その増悪により膵癌の直接死因になる肝不全を惹起することから、本研究結果は妥当と考えられる。本研究の新しい発見は、代表的な炎症所見である WBC・CRP 高値が膵癌遠隔転移例の強い予後因子であったことである。WBC・CRP 高値はすなわち感染兆候であり、閉塞性黄疸から胆管炎を惹起している症例の予後が悪いという解釈がありえる。しかし、本研究の対象例は閉塞性黄疸例はすべて減黄処置され、化学療法可能なビリルビン値に復している。また、全例が WBC・CRP 高値以外の発熱その他の活動性感染兆候がないと判断され、実地診療として全身性化学療法が 1 コース以上施行されている。化学療法が無効となり、腫瘍増悪を来す過程で、WBC・CRP が徐々に高値となる事象は、膵癌の実臨床においてはよく経験するところであり、本研究における WBC・CRP 高値は、感染兆候ではなく、腫瘍由来の生体反応、腫瘍性炎症の結果と考える。

然るに、現在までに行われてきた膵癌化学療法の臨床試験の組み入れ規準として、WBC・CRP を取り入れている試験は極めて少ない。僅かに、術後補助療法の試験で、WBC 高値を術後膿瘍の除外目的に取り入れている程度である。全身状態が良好で腹水のない、臨床試験に問題なく組み入れ可能な集団の約一割に、WBC 高値もしくは CRP 高値の症例が存在し、彼らの予後は極めて不良である。ランダム化試験において、これらの腫瘍性炎症因子を前層別せず、参照治療群、試験治療群に WBC・CRP 高値が偏って組み入れられた場合、試験結果は真実を反映しない可能性が相応にある。また、探索的な単アーム試験で、全生存時間が評価項目である場合は、WBC・CRP 高値例がどれほど組み入れられるかで結果は大きく変わる可能性が高い。

本研究は後ろ向き研究であり、未だ十分な妥当性の検討が行われていない。今後、別のコホートから WBC・CRP 値の予後因子としての重みを検

討する必要がある。

E. 結論

腫瘍性炎症所見を有する進行例では、PS 良好でも予後不良であり、WBC・CRP 値は臨床試験の計画立案や結果解釈に有用な情報と考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

尾阪将人, 石井 浩 膵がん 膵がん期待される新規薬剤 腫瘍内科 2012;9:703-707

2. 学会発表

尾阪将人、石井 浩、他 腫瘍性炎症所見は全身状態良好な転移性膵癌の予後不良因子である。第10回日本臨床腫瘍学会、2012年7月27日、大阪。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

EUS-FNA による膵癌診断と膵癌に対する術後再発予防のための 2 方向性新規ペプチドワクチン療法開発に関する研究

研究分担者 山雄 健次 愛知県がんセンター中央病院 消化器内科部 消化器内科部長

研究要旨

膵癌が予後不良である要因の一つは、早期診断が困難なことである。切除率は約 40%といわれており、診断時に既に遠隔転移を有するあるいは局所進行で切除不能である場合が多い。したがって、早期の段階すなわち膵内にとどまる小膵癌の診断が重要である。そのため、multidetector-row CT (MDCT) や腹部超音波検査で、小膵癌を拾い上げ、endoscopic ultrasound (EUS) と EUS-FNA を追加して、質的診断、進展度診断を正確に行う必要がある。本研究では膵癌診断における EUS および EUS-FNA の役割と当センターにおける術後再発予防のための 2 方向性新規ペプチドワクチン療法開発（多施設共同、探索的、第 II 相臨床試験）の進捗状況について述べる。

A. 研究目的

膵癌はもっとも予後不良な難治癌の一つとされ、切除例であっても 5 年生存率は 15%程度である。完全治癒が期待できるのは、早期発見され切除された症例に限られる。たとえ腫瘍径 20mm 以下の膵癌 (TS1) であっても膵外に進展した状態では根治が得がたいことから、いかに膵内に限局する小膵癌 (TS1 膵癌でかつ T1 膵癌) を診断できるかが予後改善の道である。小膵癌の診断能が向上すれば、手術治療および補助療法である本研究を早期に開始できる。しかし、このような小膵癌 Stage I および II の症例はわずか 4%にすぎないのが現状である。本研究では小膵癌診断における Endoscopic ultrasound (EUS) および EUS-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) の役割と当センターにおける膵癌に対する術後再発予防のための 2 方向性新規ペプチドワクチン療法開発（多施設共同、探索的、第 II 相臨床試験）の進捗状況について述べる。

B. 研究方法

1) 膵癌診断における EUS の役割

EUS は空間分解能が高く、膵に極めて近接して観察できることから、局所の観察にはもっとも診断精度の高い検査法の一つと評価されてい

る。膵癌診断において画像診断の進歩した現在、腹部超音波検査 (US)、CT 検査、特に MDCT 検査を用いれば、膵癌の診断自体は困難なものではない。しかし、2cm 以下の小膵癌は MDCT をもってしても描出は困難な場合があり、EUS を行うことで初めてその存在が指摘されることも多い。また、局所の進展度 (T 因子)、リンパ節転移 (N 因子)、遠隔転移 (M 因子) など膵癌の進展度診断を正確に評価することが手術を含めた治療方針の決定に重要であるが、MDCT と EUS はその高い診断能が報告されている。ここでは EUS による膵癌の診断手順、進展度診断について述べる。

2) 膵癌診断における EUS-FNA の役割

EUS-FNA は 1992 年に Vilmann らによって初めて膵癌に臨床応用された。以降、欧米を中心に普及してきた。本邦においてはようやく 2010 年度より保険収載され、今後さらに普及していくものと思われる。ここでは、EUS-FNA の成績、適応、禁忌、偶発症と EUS-FNA の果たす役割について述べる。

3) 膵癌に対する術後再発予防のための 2 方向性新規ペプチドワクチン療法開発

膵癌切除後の患者を対象にゲムシタピン塩酸塩とペプチドワクチン投与による再発予防効果を探索的に検討する多施設共同、探索的、