

## 〔特集〕生活習慣と膵疾患

## 膵癌のリスクファクターとしての糖尿病

—効率的な膵癌スクリーニングを目指して—

土岐 真朗<sup>1)</sup> 古瀬 純司<sup>2)</sup> 倉田 勇 内田 康仁  
 田部井弘一 畑 英行 蓮江 智彦<sup>1)</sup> 平野 和彦<sup>4)</sup>  
 中村 健二<sup>1)</sup> 鈴木 裕<sup>3)</sup> 山口 康晴<sup>1)</sup> 阿部 展次<sup>3)</sup>  
 大倉 康男<sup>4)</sup> 杉山 政則<sup>3)</sup> 石田 均 高橋 信一<sup>1)</sup>

**要旨**：【目的】糖尿病患者における，膵癌の効率的なスクリーニング法の確立を目指し，糖尿病合併膵癌患者の臨床的背景を retrospective に検討した。【方法】膵癌（IPMC は除く）466 例のうち発見時すでに糖尿病を合併していた 68 例を対象とした。糖尿病関連発見群：糖尿病の増悪を契機に発見された症例，糖尿病非関連発見群：糖尿病関連以外で発見された症例，の 2 群に分け，膵癌診断時の症状，HbA1c，各種腫瘍マーカー，外科的切除率について比較検討した。【結果】糖尿病関連発見群では 32.4%，糖尿病非関連発見群では 100% で有症状であった。各種腫瘍マーカーは両群で有意差はなかったがいずれも高値で，HbA1c ( $10.0 \pm 1.9\%$  vs  $8.6 \pm 2.1\%$ ,  $p=0.006$ )，外科的切除率は糖尿病関連発見群で有意に高かった。【結論】糖尿病症例において，症状が軽度であっても HbA1c 値が 10% 以上，腫瘍マーカーが高値の場合には各種画像検査を行うことで，より早期での膵癌の診断が可能となると考えられた。

索引用語：膵癌 糖尿病 リスクファクター スクリーニング法 HbA1c

## はじめに

わが国の膵癌の年間死亡数は年々増加してきており，2009 年度は 26791 人と 2 万人を超えている<sup>1)</sup>。膵癌は 5 年生存率が 5% 以下と他の癌腫と比べても極めて低い<sup>2)</sup>。これは，初期に自覚症状がほとんどないため，発見時，すでに周囲組織への浸潤，あるいはリンパ節や遠隔臓器への転移によって局所的な外科手術では治療できない状態となっていることが予後不良の原因のひとつである<sup>3)</sup>。このため，膵癌は，早期発見と早期治療の重要性が

他の癌腫と比べても極めて高い癌種である。

「膵癌診療ガイドライン」では，膵癌発症の危険因子として，膵癌の家族歴，遺伝性膵癌症候群，慢性膵炎，遺伝性膵炎，分枝型 IPMN，喫煙歴そして糖尿病が挙げられており<sup>4)</sup>，これらの危険因子に注目することが，無症状の小膵癌を発見していくことの近道と考えられる。わが国の膵癌登録報告によると，膵癌患者の既往歴では糖尿病が 25.9% と最も頻度が高い<sup>5)</sup>。わが国での糖尿病とすべての癌に関する大規模疫学調査でも，糖尿病歴のある男性での癌発症の危険率が 1.85 倍と高い。また，多くの報告で糖尿病が膵癌の危険率を高めることが示されており，その危険率はおおよそ 1.8~2.1 倍であるとされている<sup>4)</sup>。窪川らは，膵癌の長期生存例の臨床的因子を検討し，糖尿病は腹痛とともに長期生存例の発見にも重要であると報告してい

<sup>1)</sup> 杏林大学医学部第三内科

<sup>2)</sup> 同 腫瘍内科

<sup>3)</sup> 同 消化器外科

<sup>4)</sup> 同 病理学教室

Table 1 患者背景および診断時の症状

	糖尿病関連発見群	糖尿病非関連発見群	p 値
症例数：例	34	34	—
平均年齢 (歳)	69.2±9.7	71.2±9.8	NS
性別 男：女	15：19	18：16	NS
有症状：例 (%)	11 (32.4)	34 (100)	<0.01
上腹部痛：例 (%)	4 (11.8)	11 (32.4)	<0.01
腹部膨満感：例 (%)	4 (11.8)	1 (2.9)	NS
皮膚黄染：例 (%)	0 (0.0)	21 (61.8)	<0.01
発熱：例 (%)	0 (0.0)	5 (14.7)	<0.01
体重減少：例 (%)	3 (8.8)	2 (5.9)	NS

る。特に、小膵癌の半数および、長期生存例の 53.3% に耐糖能異常がみられたと報告している<sup>6)</sup>。このような背景から、今回、我々は膵癌の早期発見に関する因子として糖尿病に着目した。しかし、その対象数は膨大であり、糖尿病患者の中からさらなる膵癌リスク患者の絞り込みが必要であると考えられた。そこで、膵癌の効率的なスクリーニング法の確立を目指し、糖尿病合併膵癌患者の臨床的背景を retrospective に検討した。

## 方 法

2006 年 1 月から 2011 年 3 月までに当院における膵癌 (IPMC は除く) 466 例のうち膵癌発見時すでに糖尿病を合併していた 68 例を対象とした。この 68 例について、糖尿病関連発見群：糖尿病の新規発症あるいは増悪を契機に画像検索がなされ、膵癌が発見された症例、糖尿病非関連発見群：急激な症状の変化がみられたなど、糖尿病関連以外で膵癌が発見された症例に分け、膵癌診断時における症状、空腹時血糖、HbA1c、血清アミラーゼ、血清リパーゼ、腫瘍マーカー (CA19-9, DUPAN-2, Span-1, CEA)、腫瘍径 (長径、短径)、cStage、外科的切除率、予後について比較検討した。尚、画像診断は全例造影 CT でなされ、組織学的検査にて腺癌の確定診断を得た。統計的解析は統計ソフトウェア JMP<sup>®</sup> 8.0.1 を用いて行った。

## 結 果

### 1. 患者背景

糖尿病はすべて 2 型糖尿病であった。症例の背景 (症例数、平均年齢、性別、症状、腫瘍存在部

位) を Table 1 に示す。平均年齢は、糖尿病関連発見群で 69±10 歳、糖尿病非関連発見群で 71±10 歳で有意差は認められなかった。また、糖尿病関連発見群で男性：女性=15：19、糖尿病非関連発見群で男性：女性=18：16 と両群とも性差はみられなかった。膵癌診断時、糖尿病関連発見群では上腹部痛 4 例 (11.8%)、腹部膨満感 4 例 (11.8%)、体重減少 3 例 (8.8%) と 11 例 (32.4%) で有症状であったが、精査を行う前 2 ヶ月間で大きな症状の変化はみられなかった。糖尿病非関連発見群では皮膚黄染、発熱、上腹部痛など全例有症状であり、急激な症状の変化がみられた。両群間で症状を比較すると、閉塞性黄疸、急性胆管炎の症例は全例糖尿病非関連発見群に分類されたため、上腹部痛、皮膚黄染、発熱は有意差をもって糖尿病非関連発見群に多かった。また、体重減少は両群間で有意差を認めなかった。

### 2. 腫瘍の存在部位との関連

腫瘍の存在部位は、糖尿病関連発見群では膵頭部 16 例 (47.1%)、膵体部 10 例 (29.4%)、膵尾部 8 例 (23.5%) であり、糖尿病非関連発見群では、膵頭部 25 例 (73.5%)、膵体部 6 例 (17.7%)、膵尾部 3 例 (8.8%) と糖尿病非関連発見群において膵頭部の割合が高かった。

### 3. 膵酵素および腫瘍マーカーとの関連

糖尿病関連発見群における血清アミラーゼ値は 54.0±38.8IU/l、血清リパーゼ値は 43.7±37.4IU/l、腫瘍マーカーとして CA19-9 5399±12289U/ml、DUPAN-2 2052±6686U/ml、Span-1 2127±5189U/ml、CEA 77±191ng/ml であった。また、糖尿病非関連発見群における血清アミラーゼ値は

Table 2 膵酵素および腫瘍マーカー

	糖尿病関連発見群	糖尿病非関連発見群	p 値
血清アミラーゼ (IU/l)	54.0 ± 38.8	56.6 ± 65.6	0.85
血清リパーゼ (IU/l)	43.7 ± 37.4	96.5 ± 116.1	0.12
CA19-9 (U/ml)	5399 ± 12289	13990 ± 47207	0.34
DUPAN-2 (U/ml)	2052 ± 6686	1377 ± 1112	0.62
Span-1 (U/ml)	2127 ± 5189	1259 ± 2598	0.57
CEA (ng/ml)	77 ± 191	48 ± 167	0.52

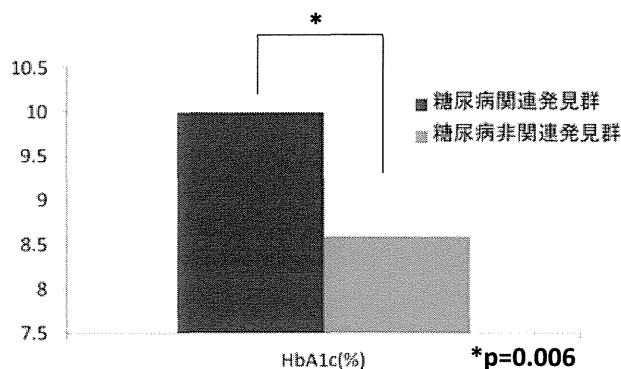


Fig. 1 HbA1c 値 (平均)

56.6 ± 65.6IU/l, 血清リパーゼ値は 96.5 ± 116.1IU/l, 腫瘍マーカーとして CA19-9 13990 ± 47207U/ml, DUPAN-2 1377 ± 1112U/ml, Span-1 1259 ± 2598U/ml, CEA 48 ± 167ng/ml であった. 腫瘍マーカーは統計学的な有意差は認めないものの, いずれも糖尿病非関連発見群で高値であった (Table 2).

#### 4. 糖尿病の状態との関連

糖尿病関連発見群における空腹時血糖値は 201.2 ± 98.4mg/dl, 糖尿病非関連発見群においては 200.0 ± 86.0mg/dl であり, 有意差は認めなかったが, 両群とも高値であった. HbA1c は糖尿病関連発見群で 10.0 ± 1.9%, 糖尿病非関連発見群で 8.6 ± 2.1% (p = 0.006) と有意差をもって糖尿病関連発見群において高値であった (Fig. 1). 腫瘍径の平均は (長径 × 短径), 糖尿病関連発見群で 3.2 × 1.3cm, 糖尿病非関連発見群で 3.3 × 1.2cm と両群間で有意差は認めなかった (p = 0.69). cStage は, 糖尿病関連発見群 : Stage I 1 例, Stage II 6 例, Stage III 3 例, Stage IVa 8 例, Stage IVb 16 例, 糖尿病非関連発見群 : Stage I 2 例, Stage II 2 例, Stage III 2 例, Stage IVa 10 例, Stage IVb 18 例で

あり, いずれも統計学的有意差を認めなかった. しかし, 外科的切除率を比較すると, 糖尿病関連発見群の 15 例 (44.1%) に対して, 糖尿病非関連発見群では 6 例 (17.6%) と有意差をもって糖尿病関連発見群で外科的切除率が高かった (Fig. 2, p = 0.02).

予後については両群に統計学的有意差を認めなかったが, 糖尿病関連発見群で生存期間に長い傾向がみられた (糖尿病関連発見群 : 490 ± 72 日 vs 糖尿病非関連発見群 342 ± 47 日, p = 0.09) (Fig. 3).

#### 考 察

Ogawa らは<sup>7)</sup>糖尿病患者約 8000 人に対して, 次の条件に合致する症例に積極的に ERCP 検査を行った. すなわち, ①肥満・多量飲酒・糖尿病家族歴が無く 55 歳以上で発症した症例, ②糖代謝障害が悪化した症例, ③ダイエットやインスリン治療でも 3 ヶ月以内に 5kg 以上の体重減少がみられた症例, ④一過性, あるいは持続的に 200IU/l 以上の血中アミラーゼ高値がみられた症例, ⑤ CA19-9 が 300U/ml 以上の症例, ⑥ルーチンの腹部超音波検査で何らかの膵胆道系に異常所見があった症例である. 実際に ERCP が行われたのは 86 例で, ERP の結果, 膵癌が確認されたのは 6 例 (7.0%) であった. この報告により, 上記①から⑥が膵癌の早期発見に重要な因子と考えられた.

膵癌の臨床症状は腹痛が最も多く, 次いで黄疸, 腰背部痛, 体重減少などがみられる. しかし, わが国の膵癌集計によると 18.1% が無症状との報告がある<sup>8)</sup>. 本研究では, 68 例中 23 例 (33.8%) が無症状であった. さらに, 糖尿病関連発見群に限っ

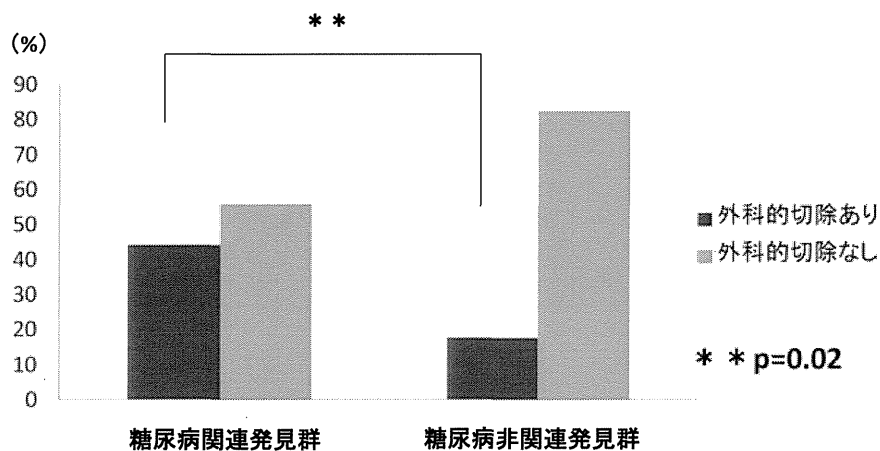


Fig. 2 外科的切除率

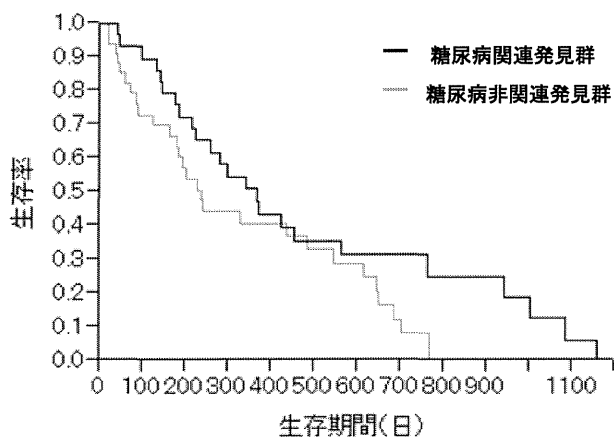


Fig. 3 生存率と生存期間

ては、34 例中 23 例 (67.6%) が無症状であり、有症状症例でも症状は軽度で、症状が契機となって精査には至っていない。よって、症状からのみでは膵癌の発見契機に至るのは困難と考えられた。

膵癌検出のための腫瘍マーカーには、CA19-9, Span-1, CA50, CA242, DUPAN-2, CEA などがある。しかし、感度は良いが、特異度は低く、偽陽性も 20~30% と報告されている<sup>9)</sup>。すなわち、各腫瘍マーカーの膵癌検出感度は、CA19-9, Span-1 が 70~80%, DUPAN-2 で 50~60%, CEA では 30~60% と報告されている<sup>10)</sup>。また、2cm 以下の膵癌でも CA19-9 の陽性率は 52% と低く、早期膵癌の検出には有用ではないとされている<sup>8)</sup>。しかし、我々の検討では、CA19-9, DUPAN-2, Span-1, CEA はいずれも高値であり、外科的切除が可能であった症例に限ってもすべての腫瘍マーカーが正

常値であった症例は 22 例のうち 3 例 (13.6%) と少なく、腫瘍マーカーも早期診断の一つの指標になると考えられた。

また、空腹時血糖値は、糖尿病関連発見群と糖尿病非関連発見群で有意差は認められなかったが、いずれも高値であり、膵癌の早期発見に寄与すると考えられた。HbA1c は糖尿病関連発見群で  $10.0 \pm 1.9\%$ 、糖尿病非関連発見群で  $8.6 \pm 2.1\%$  ( $p=0.006$ ) と有意差をもって糖尿病関連発見群において高値であったことから、無症状あるいは症状が軽度であっても、HbA1c 値が 10% 以上となった場合、膵癌の精査を行う必要があると考えられた。しかし、症例数が少なく、ベースの HbA1c 値、どれぐらいの期間での上昇であるかの詳細な検討はできておらず、今後、大規模な前向き臨床試験が必要であると考えられた。

#### ま と め

糖尿病患者において、症状のみから早期膵癌を拾い上げることは困難である。無症状あるいは症状が軽度であっても、HbA1c 値が 10% 以上となった場合、腫瘍マーカー (CA19-9, DUPAN-2, Span-1, CEA) が高値である症例は、膵癌スクリーニングを積極的に行うことで、早期発見、外科的切除率の向上および予後の延長が期待できると考えられた。

#### 文 献

- 1) 白鳥敬子. 膵癌のハイリスク—糖尿病に注目し

- て一. *Frontiers in Gastroenterology* 2008 ; 13 : 10-6.
- 2) Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
  - 3) Rosty C, Goggins M. Early detection of pancreatic carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 16: 37-52.
  - 4) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会. 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン, 2009年版. 東京: 金原出版, 2009 : 47-57.
  - 5) 日本膵臓学会膵癌登録委員会. 膵癌登録報告 2007. *膵臓* 2007 ; 22 : 94.
  - 6) 窪川良廣, 須山正文, 大牟田繁文, 他. 長期生存膵管癌の背景因子—内科の立場から. *消化器画像* 2006 ; 8 : 441-4.
  - 7) Ogawa Y, Tanaka M, Inoue K, et al. A prospective pancreatographic study of the prevalence of pancreatic carcinoma in patients with diabetes mellitus. *Cancer* 2002; 94: 2344-9.
  - 8) 江川新一, 砂村真琴, 松野正紀, 他. 小膵癌の全国集計の解析. *膵臓* 2004 ; 19 : 558-66.
  - 9) Sawabu N, Watanabe H, Motoo Y, et al. Serum tumor markers and molecular biological diagnosis in pancreatic cancer. *Pancreas* 2004; 28: 263-7.
  - 10) Bloomston M, Bekaii-Saab TS, Muscarella P, et al. Preoperative carbohydrate antigen 19-9 is most predictive of malignancy in older jaundiced patients undergoing pancreatic resection. *Pancreas* 2006; 33: 246-9.

## Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer

—For the realization of efficient screening of pancreatic cancer in patients with diabetes mellitus—

Masao TOKI<sup>1)</sup>, Junji FURUSE<sup>2)</sup>, Isamu KURATA, Yasuhito UCHIDA, Kouichi TABEL, Hideyuki HATA, Tomohiko HASUE<sup>1)</sup>, Kazuhiko HIRANO<sup>4)</sup>, Kenji NAKAMURA<sup>1)</sup>, Yutaka SUZUKI<sup>3)</sup>, Yasuharu YAMAGUCHI<sup>1)</sup>, Nobutsugu ABE<sup>3)</sup>, Yasuo OHKURA<sup>4)</sup>, Masanori SUGIYAMA<sup>3)</sup>, Hitoshi ISHIDA, and Shin'ichi TAKAHASHI<sup>1)</sup>

**Key words:** Pancreatic cancer, Diabetes mellitus, Risk factor, Screening method, HbA1c

**OBJECTIVE:** We conducted a retrospective investigation to establish efficient screening for pancreatic cancer in patients with diabetes.

**METHOD:** Of 287 pancreatic cancer patients, 68 patients who already had underlying diabetes at the time of diagnosis of the pancreatic cancer were included in this study. These 68 patients were divided into two groups: Diabetes-related diagnosed group (Group 1), in which the pancreatic cancer was detected by diagnostic imaging at the time of worsening of diabetes, and the Diabetes-non-related diagnosed group (Group 2), in which the pancreatic cancer was diagnosed independently from diabetes. Clinical factors were compared between in the two groups.

**RESULTS:** There were 34 cases in the Group 1 and 34 cases in the Group 2. There were no significant differences in the levels of symptoms, tumor markers, or tumor size between two groups. Mean HbA1c was significantly higher in the Group 1 ( $10.0 \pm 1.9\%$  vs.  $8.6 \pm 2.1\%$ ,  $p = 0.006$ ). The surgical resection rate was also significantly higher in the Group 1 (41.1% vs. 18.0%,  $p = 0.02$ ).

**CONCLUSION:** Intensive examination such as diagnostic imaging might be effective for early detection of pancreatic cancer in diabetic patients with elevated HbA1c greater than 10%.

<sup>1)</sup> The Third Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine (Tokyo)

<sup>2)</sup> Department of Medical Oncology, Kyorin University School of Medicine (Tokyo)

<sup>3)</sup> Department of Surgery, Kyorin University School of Medicine (Tokyo)

<sup>4)</sup> Department of Pathology, Kyorin University School of Medicine (Tokyo)

## ドレナージ大全

胆道ドレナージ術：悪性中下部胆道閉塞

非切除・化学療法施行例に対するステント治療  
—抗腫瘍療法を前提とした進行膵癌に対する  
胆管ステンティング—原 太郎<sup>1)</sup>・山口 武人<sup>2)</sup>・須藤研太郎<sup>2)</sup>・中村 和貴<sup>2)</sup>・杉田 統<sup>2)</sup>  
辻本 彰子<sup>2)</sup>・新井 裕之<sup>2)</sup>・喜多絵美里<sup>2)</sup>・中村 奈海<sup>2)</sup>・相馬 寧<sup>2)</sup>  
鈴木 拓人<sup>1)</sup>・三梨 桂子<sup>2)</sup>・廣中 秀一<sup>2)</sup>・傳田 忠道<sup>2)</sup>・石原 武<sup>3)</sup>

要約：中下部悪性胆道狭窄に対するステント治療は covered metallic stent：CMS が推奨され、CMS を第一選択としている施設も多い。しかし近年、中下部悪性胆道狭窄に対する CMS と uncovered metallic stent：UMS の複数のランダム化比較試験の結果が報告され、両ステントの開存期間に有意差は認められないことが示されている。一方、進行膵癌の治療成績は gemcitabine (GEM), S-1 (TS-1), エルロチニブなどの登場により向上し、有効な治療とともに UMS の主な閉塞原因である tumor ingrowth は制御することが可能となりつつある。それに伴い UMS の開存期間は延長し、化学療法奏功例では良好な開存期間が得られている。さらに UMS は CMS と比較してステント留置に伴う合併症が早期、晩期ともに低率であるという利点を有している。したがって進行膵癌の抗腫瘍療法施行例におけるステント治療では合併症が低率で閉塞時の re-intervention も容易な UMS を first stent として用い閉塞時のセカンドステントに CMS を用いるなど、各病態や疾患に応じて UMS と CMS を使い分けることが重要である。

Key words：uncovered metallic stent, covered metallic stent, pancreatic cancer, obstructive jaundice, chemotherapy

## はじめに

中下部胆道閉塞の約 8 割を占める進行膵癌の治療成績は化学療法の進歩により向上し、それに伴い胆管ス

テント治療の背景は大きく変化している。すなわち減黄のみを目的とした緩和的治療から、抗腫瘍療法を確実かつ安全に行うための治療へと変化しつつある。したがって進行膵癌のステント治療においては、胆道ステント治療と化学療法の両面からの長期的な治療戦略が重要である。本稿では近年、発展の目覚ましい進行膵癌における抗腫瘍療法と胆管ステント (UMS) の治療成績を供覧し考察を行う。

Chemotherapy and Biliary Stenting in Patients with Advanced Pancreatic Cancer Treated by Chemotherapy

Taro Hara et al

- 1) 千葉県がんセンター内視鏡科 (〒 260-8717 千葉市中央区仁戸名町 666-2)
- 2) 同 消化器内科
- 3) 千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学

## I. ステント選択：UMS か CMS か？

中下部胆道閉塞に対する胆道ドレナージは plastic stent：PS に比べ開存期間の長い self-expandable

metallic stent (SEMS) が第一選択とされる。SEMS にはステント表面がシリコンなどで被覆された CMS と被覆されていない UMS があり、2004 年 Isayama らの行った中下部悪性胆道狭窄に対する UMS と CMS を比較した randomized control study において、累積開存率は CMS が有意に優れていたとの報告がなされた<sup>1)</sup>。しかし近年、UMS と CMS の開存期間を比較した複数の RCT の結果では、いずれにおいても開存期間の有意差は示されていない<sup>2~4)</sup>。さらに CMS は逸脱 (migration) や胆嚢炎などの欠点も指摘されており<sup>5)</sup>、現在、開存期間、ステント留置に伴う短期、長期合併症などを含め、CMS に優位性は示されていないと言える<sup>6)</sup>。

一方、UMS の主な閉塞原因である tumor ingrowth は、近年の化学療法の向上に伴い制御されつつあり、治療奏功例では UMS ステントの開存期間の延長が認められている。また UMS は胆嚢管や膵管を閉塞することが少ないため CMS に比べ胆嚢炎、膵炎などの留置時合併症は一般に少ないとされる。以上のように進行膵癌に対するステント治療においては開存期間のほか、合併症や閉塞時の対応を含めた長期的な治療戦略を考慮したうえでステント選択を行う必要がある。

## II. 進行膵癌治療成績の進歩

近年、gemcitabine (GEM), S-1 (TS-1), エルロチニブ, FOLFIRINOX などの新たな治療法の有効性が報告され、進行膵癌の治療成績は向上している。切除不能進行膵癌を対象とした臨床試験では生存期間中央値 15 ヶ月を超えるものも複数報告され、現在も治療成績の向上のために多くの臨床試験が行われている。図 1 に当センターにおける非切除進行膵癌 328 例の治療成績を示した。GEM 単剤の MST 8 ヶ月、GEM/S-1 の併用療法 MST 10 ヶ月、奏効率 48% と GEM 単剤と比べ極めて良好な成績が示されている<sup>7)</sup>。また局所進行膵癌に対する S-1 + 放射線療法では奏効率 41%、MST 17 ヶ月と、さらに良好な成績が示されている<sup>8)</sup>。以上のように進行膵癌に対する治療成績の向上から、UMS の閉塞原因である tumor ingrowth は有効な抗腫瘍療法により、抑制することが可能となりつつある。以下、われわれの施設における進行膵癌における抗腫瘍療法と胆管ステント (UMS) の治療成績を供覧し考察を行う。

治療	n	MST
S-1+RT	37	523日 (17 Mo)
GEM/S1併用	106	299日 (10 Mo)
GEM	185	231日 (8 Mo)

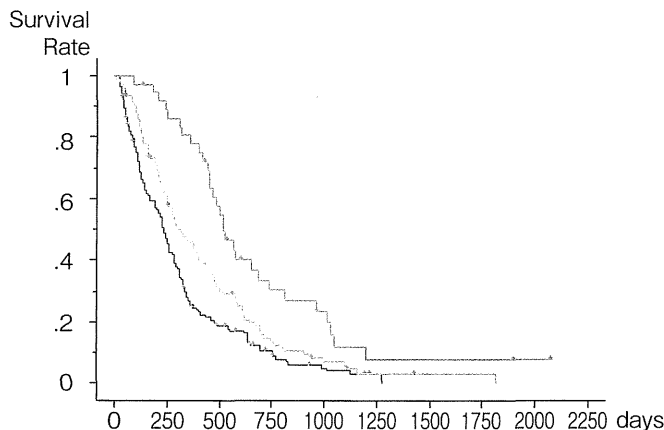


図 1 千葉県がんセンターにおける非切除進行膵癌の治療成績 (N=328)

表 1 治療の内訳 (n=109)

化学放射線療法 : S-1 + Radiation	13 例
CDDP + Radiation	4 例
GEM + Radiation	2 例
Radiation 単独	3 例
合計	22 例
全身化学療法 : S-1 + GEM	32 例
GEM	42 例
GEM + タルセバ	4 例
S-1	5 例
5FU + CDDP	4 例
合計	87 例

## III. 抗腫瘍療法と UMS 開存期間の関連 (自験例での検討)

### 1. 対象と方法

対象は 1998 年から 2013 年までに千葉県がんセンターおよび千葉大学医学部附属病院において UMS 留置を行い、抗腫瘍療法として化学療法あるいは放射線 + 化学療法を行った非切除進行膵癌 109 例、平均年齢 : 65.6 歳、男性 66 例、女性 43 例。Stage IV a 41 例、IV b 68 例。ステント留置は全例内視鏡的留置 (経乳頭的留置) を行い、メタリックステントは全例 UMS を用いた。使用したステントはレーザーカット (laser cut type) のステントを 44 例に使用し、編みこみ式ステント (braided type) を 65 例に使用した。膵癌に対する抗腫瘍療法の内訳を (表 1) に示した。化学放射線療法は 22 例 (20%) に施行し、そのうち約半数 (13

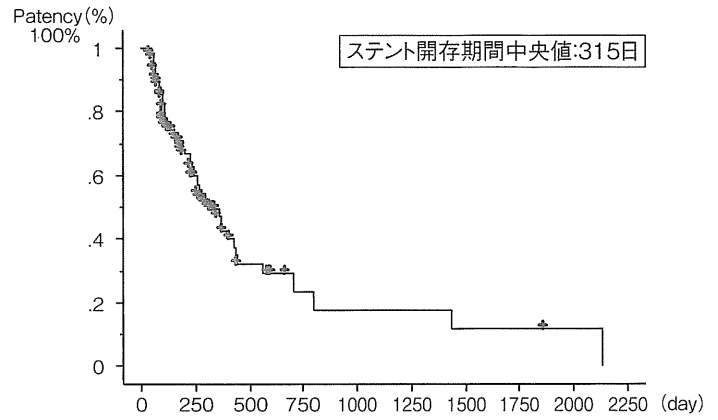
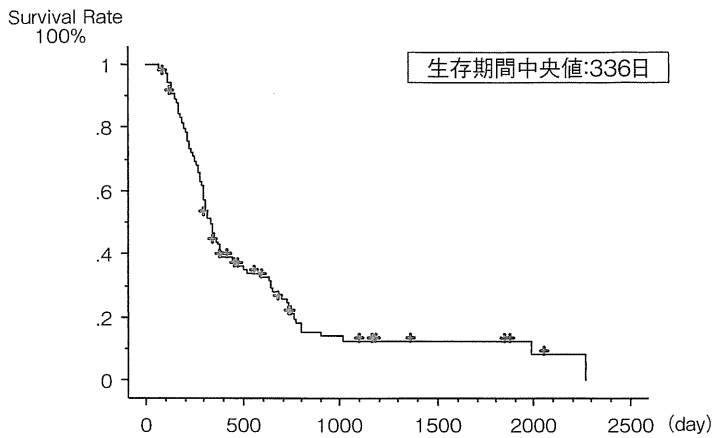


図2 全症例の生存期間とステント開存期間 (n=109)

例)の症例に対してS-1+放射線療法を施行した。また全身化学療法は全例に対して行われ、93% (101/109例)の症例に対してGEMあるいはS-1が使用された。ステント開存期間の定義はステント留置から閉塞までとし、ステント閉塞なく生存している症例は打ち切りとしKaplan-Meier法を用いて解析検討した。

## 2. 結果

### ①全症例の平均生存期間とステント開存期間

全症例の生存期間中央値 (MST) は336日 (11ヵ月) (図2a)。全症例のステントの開存期間中央値は315日 (10ヵ月)であった (図2b)。

### ②治療奏功度別のステント開存期間

図3に治療奏功度別のステント開存期間を示した。ステント開存期間中央値はCR, PR群445日 (14.8ヵ月), SD群245日 (8.1ヵ月), PD群230日 (7.6ヵ月)と治療奏功例では有意に開存期間の延長が認められた (CR, PR vs SD or PD) (Log-rank test;  $P < 0.0001$ )。

### ③放射線治療の有無とステント開存期間

図4に放射線治療の有無によるステント開存期間の結果を示した。放射線治療群のステント開存期間中央値は370日、化学療法単独群で268日であり、化学療法に加え局所治療を行った放射線治療群では開存期間が延長する傾向が認められた (Log-rank test;  $P = 0.0493$ )。

### ④治療別のステント開存期間

図5に治療別のステント開存期間の結果を示した。ステント開存期間中央値はCRT群370日、GEM/S1などの多剤併用群392日、GEM/or S-1などの単剤群246日であり、CRT群、多剤併用群では単剤群に比べステント開存期間が有意に延長していた。 (Log-rank test;  $P = 0.021$ )

### ⑤開存期間に影響を与える因子の検討

—	CR,PR : 445日 (40例)
- - -	SD : 245日 (38例)
— · —	PD : 230日 (31例)

CR,PR vs SD or PD  
(Log-rank test;  $P < 0.0001$ )  
治療奏功例では有意に開存期間が延長。

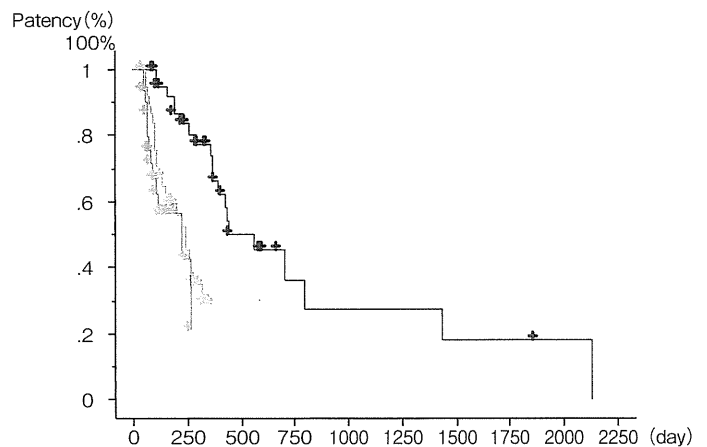


図3 治療奏功度とステント開存期間

開存期間に影響を与える因子の検討の結果、単変量解析では放射線療法、多剤併用療法に有意差を認めたが、多変量解析では治療奏功度のみが有意な因子であった (表2) ( $P = 0.0002$  HR 0.228)。

### ⑥ステント留置に伴う合併症

ステント留置に伴う合併症は、胆嚢炎2例 (1.8%), 軽度の急性膵炎2例 (1.8%)と低率であり、治療に影響を及ぼす合併症は認めなかった。後期合併症としては逸脱が1例 (0.9%)放射線治療群で消化管出血が2例 (1.8%)と後期合併症も低率であった。



— 放射線治療 (+) : 370日 (22例)  
 - 放射線治療 (-) : 268日 (87例)

(Log-rank test ;  $P=0.0493$ )  
 放射線治療群では開存期間が延長。

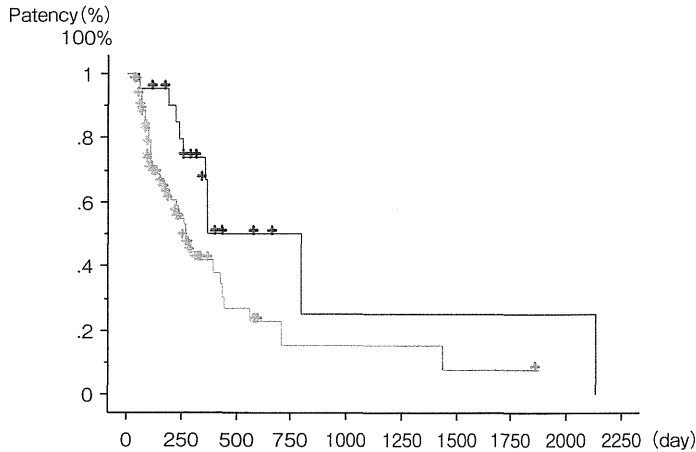


図 4 放射線治療の有無とステント開存期間

— CRT群 : 370日 : 22例  
 - 多剤併用群 (Gem+S-1併用) : 392日 : 39例  
 - 単剤群 (GEM, S-1) : 246日 : 48例

(Log-rank test ;  $P=0.021$ )  
 CRT群, 多剤併用群では開存期間が延長

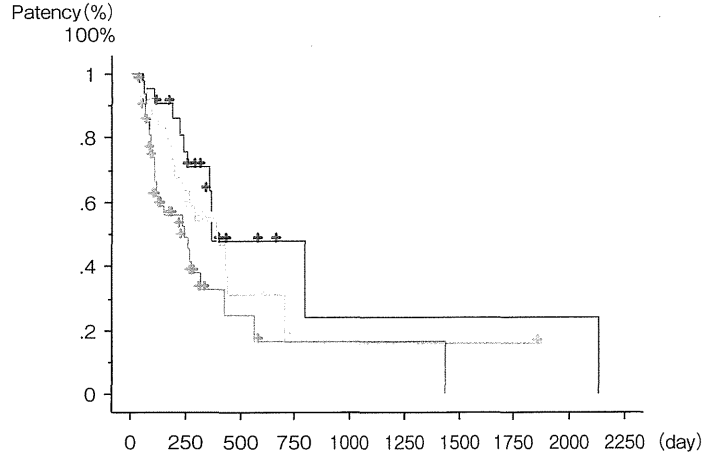


図 5 治療別のステント開存期間

表 2 開存期間に影響を与える因子 (単変量/多変量)

		開存期間中央値 (days)	開存期間中央値 (days)	単変量 $P$ -value	多変量 $P$ -value
年齢	70歳以上/70歳以下	392	262	0.069	N.S
性別	男性・女性	392	315	N.S	N.S
進行度	stage IVa/IVb	369	276	N.S	N.S
ステント種類 (Braided/Lasercut)		431	315	N.S (0.14)	N.S
放射線療法の有無	有/無	370	268	0.0493	N.S
多剤併用療法	有/無	392	246	0.0021	N.S
治療奏功度	CR.PR/SD.PD	445	239	<0.0001	0.0002 HR 0.228

#### IV. 考 察

##### 1. 抗腫瘍療法の進歩とステント治療

前述のとおり本邦においては中下部悪性胆道狭窄に対するステント治療は tumor ingrowth 予防の観点から CMS が推奨され、第一選択としている施設も多い。しかし抗腫瘍療法の向上による生存期間の延長に伴い、CMS 閉塞も多く経験されるようになり閉塞時の対応を含めた長期的なステント治療戦略が必要となっている。また CMS は UMS と比較して早期、晩期合併症が多く、閉塞時の re-intervention が困難であるなど新たな問題点も指摘されている。したがって抗腫瘍療法を前提とした切除不能腺癌に対するステント治療においては主に、①ステント開存期間、②ステント留置

に伴う合併症、③閉塞時の re-intervention の 3 点を十分に考慮した上で長期的ステント治療戦略を立てることが重要である。

①ステント開存期間：CMS vs UMS：世界のエビデンス

ステント開存期間に関しては、CMS は UMS と比較して閉塞率が低いとされてきたが、最近欧米で行われた三つの RCT の結果ではいずれも UMS と比べ有意な開存期間の延長は示されていない<sup>2-4)</sup>。表 3 にこれまでに論文化された CMS と UMS の開存期間に関するすべての比較試験の結果を示した (2013 年 7 月現在)。開存期間において CMS 優位な結果が示されている論文はこれまで 3 編報告されている。一つは内視鏡ルートからの報告で<sup>1)</sup>、二つは PTCD ルートを用いた RCT である<sup>9,10)</sup>。PTCD ルートを用いた二つの RCT は、い

表 3 CMS VS UMS : Randomized Control Trial (Fully published data)

	Reference	症例数	ステント	有意差
Isayama	GUT 2004 Japan	112	Diamond (自作)	CMS>UMS
Krokidis	Cardiovasc Int Rad 2010 Greece	60	Viabil/Wall (PTCD)	CMS>UMS
Krokidis	Cardiovasc Int Rad 2011 Greece	80	Viabil/Luminexx (PTCD)	CMS>UMS
Telford	GIE 2010 Canada	129	Wallstent	CMS = UMS
Kullman	GIE 2010 Sweden	400	Nitinella	CMS = UMS
Kjell	Scandinavian JOG 2013 Sweden	68	Hanaro	CMS = UMS

(2013年7月現在)

ずれも CMS (Viabil) と UMS (Wall/Luminexx) では異なった種類のステントが使用されており、純粋な covered vs uncovered の比較試験ではない点に注意を要する。またステント留置ルートも現在一般的とされている内視鏡ルートを用いていないなどエビデンスとしての質に疑問が持たれる内容である。

一方、両ステントの開存期間に有意差なしとされた論文も3編報告されている<sup>2~4)</sup>。これらはすべて2010年以降に報告された内視鏡ルートからの論文で、いずれにおいてもステント開存期間に有意差は示されていない。それぞれの症例数は CMS 優位とされた論文が252例に対して有意差なしが597例と症例数、留置ルート、臨床試験の行われた年代等を総合的に評価した場合、エビデンスとしては CMS と UMS のステント開存期間に有意差は認められないと判断される。また1,000例以上の RCT のデータを解析した最新の meta analysis の結果においても同様の結果であり、現時点において開存期間を根拠とした CMS の優位性は示されていない<sup>6)</sup>。実際、昨年刊行された米国の膵癌 NCCN ガイドライン2012、ヨーロッパガイドライン2012においても胆道ステントに関する指針が示されているが CMS の推奨は記されていない<sup>11,12)</sup>。

## 2. 化学療法とステント開存期間

前述のように GEM, S-1 などの登場により切除不能進行膵癌の治療成績は向上し、膵癌の治療背景は大きく変貌している。2011年に ASCO で報告された大規模な RCT (GEST study) の治療成績は、GEM/S-1 併用群の MST は 10.1 ヶ月と良好な成績が示されている<sup>13)</sup>。このような近年の進行膵癌の治療成績の向上から UMS の閉塞原因の多くを占める tumor ingrowth は有効な抗腫瘍療法により抑制可能となりつつあり、それに伴い UMS ステントの開存期間の延長が認められ

ている。われわれの検討においては治療奏功度とステント開存期間に相関関係が認められ、治療奏功群 (CR, PR 群) の開存期間 445 日に対して非奏功群では PD 群 230 日, SD 群 245 日と奏功群において有意に開存期間の延長が認められた。また治療別の検討においても初回治療で強力な抗腫瘍療法を行った多剤併用群や化学放射線治療群で開存期間の延長が示されており、これらの結果からも抗腫瘍療法により UMS の in-growth が抑制されていることが推測される。一方、非奏功群 (PD 群) では開存期間が短い傾向であり、無治療群や非奏功群 (PD 群) に対する UMS の選択は tumor ingrowth による早期閉塞の可能性が高いことが示された。したがって実臨床では BSC など抗腫瘍療法を行わない症例や抗腫瘍療法の効果が期待できない症例では CMS を選択するなど、各疾患や病態に応じて UMS と CMS を使い分けることが重要である。

### ①ステント留置に伴う合併症

ステント留置に伴う合併症は CMS では胆嚢炎 (5~10%), migration (2~17%), 合併症全体で 15~30% と報告されている<sup>1~3,14~16)</sup>。一方、UMS はステント留置そのものに伴う合併症が低率であり、自験例での検討でもステント留置に伴う合併症は、胆嚢炎 1.2%, 軽度の急性膵炎 2.4%, migration が 1.2% と早期、晩期合併症とともにきわめて低率であった。胆嚢炎などの早期合併症に関しては UMS, CMS との比較において両者に有意差を認めなかったとの報告もあるが<sup>15)</sup>, migration などの晩期合併症を含めた全体での合併症は UMS 15.7% に対して CMS 37.4% と UMS に比較して CMS では 2 倍以上の合併症が報告されている<sup>16)</sup>。以上のようにステント留置に伴う早期、晩期合併症に関しては UMS が CMS に比べ明らかに低率であり UMS に優位性が認められる。膵癌症例は全身状態不

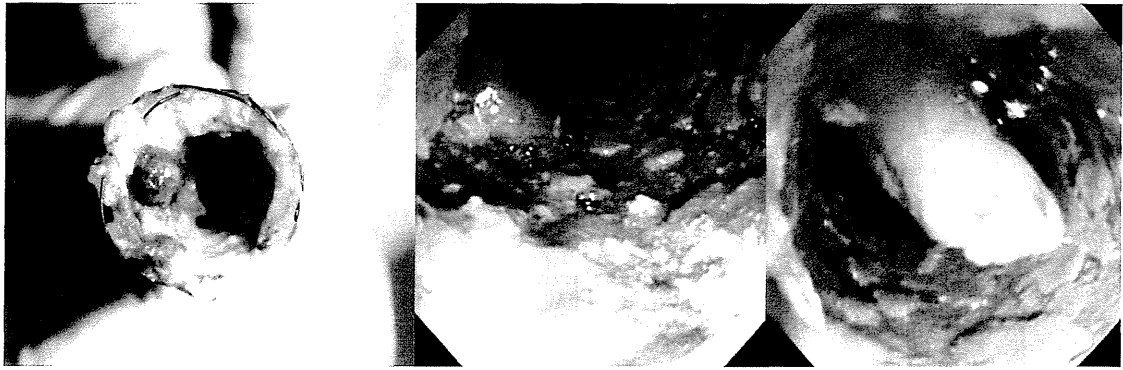


図 6 CMS 閉塞：胆泥閉塞（ステント留置後10ヵ月）

主な閉塞原因は胆泥閉塞→クリーニング，チューブステント留置のみでは早期再閉塞となる（抜去交換が必要な厄介な閉塞）。

良な場合も多いため、治療前や治療中の合併症は極力回避した上で、可能な限り早急に治療を開始し継続する必要がある。そのような観点から化学療法を前提とした膵癌症例では初回ステント時には合併症の低率な UMS を用い、抗腫瘍療法無効例の tumor ingrowth 閉塞時は CMS を再挿入するという方針が実臨床では安全かつ効果的なステンティング戦略と考えられる。

#### ②ステント閉塞時の re-intervention

ステント閉塞時の re-intervention に際しては CMS と UMS では主な閉塞原因が異なるため、その違いを認識したうえで対応する必要がある。まず CMS の主な閉塞原因は胆泥閉塞である。CMS は胆管粘膜が人工膜で覆われているためステント特性としては大口径のチューブステントに近い構造といえる。したがってチューブステントと同様に時間の経過とともにステント内に胆泥が形成され、留置後6ヵ月程度から胆泥閉塞が高率に発生する。鋳形状の胆泥によって閉塞したステント（図6）は stent cleaning や stent in stent のみの対応ではその効果は不十分であり、早期に胆泥による再閉塞がみられる。Kida ら<sup>17)</sup>は CMS 閉塞時の対応として抜去交換を行った症例では開存期間中央値 263 日と良好なデータを報告しているが、一方で洗浄のみ行った場合にはステント開存期間 50 日、セカンドステントとして PS を使用した場合には開存期間 37 日と、CMS 閉塞後、抜去交換が困難であった症例では早期再閉塞の可能性が高いことが示されている<sup>18)</sup>。このような状況から、CMS 閉塞時はステント自体を抜去し再留置する方法をすすめる報告がみられる。しかし留置後の SEMS (UMS, CMS) の抜去は原則として禁忌とされており、本来抜去を目的として作られたステントではない。また生存期間の延長に伴い、長期留置されたステントは cover の破損や出血などの合併症も

懸念される。剖検例の検討では1年以上留置された CMS の tumor ingrowth の合併率は約 90% 以上とも報告されており<sup>19)</sup>、安全性や、成功率の面からも CMS 抜去は標準的な対処法とはいえない。

一方、UMS の閉塞原因のほとんどはメッシュ構造に起因する tumor ingrowth である。すなわち UMS 閉塞は腫瘍閉塞であり、初回閉塞時と類似した病態背景であるため re-intervention は stent in stent により容易に対応可能である（図7）。われわれは生命予後が2ヵ月未満と思われる症例では TS を用い、2ヵ月以上の生命予後が期待される症例では CMS による stent in stent を行っている。腫瘍自体のコントロールが困難となった症例に対する re-intervention では ingrowth 予防として効果を有する CMS の有効性は明らかであり、UMS 閉塞に対するセカンドステントには CMS の使用が望ましい。Togawa ら<sup>20)</sup>は UMS 閉塞後の CMS を用いたセカンドステントの成績を報告しており、それによると平均開存期間 220 日と前述した Kida らの CMS 抜去交換後のステント開存期間と同等の良好なデータが示されている。したがって現在の膵癌の治療成績であれば UMS を first stent として用い閉塞時の second stent として CMS を使用することにより多くの症例では再閉塞をきたすことなく、安定した治療継続が可能であると考えられる。以上のようにエビデンスレベルにおいて CMS は開存期間の延長は認められず、合併症や閉塞時の対応などの問題点も依然として残っている。したがって CMS は抗腫瘍療法の効果が期待できない高度進行癌症例や BSC など早期 ingrowth が予想される症例に対して使用するなど疾患や病態によって UMS と CMS を使い分ける必要があると考えられる（図8）。

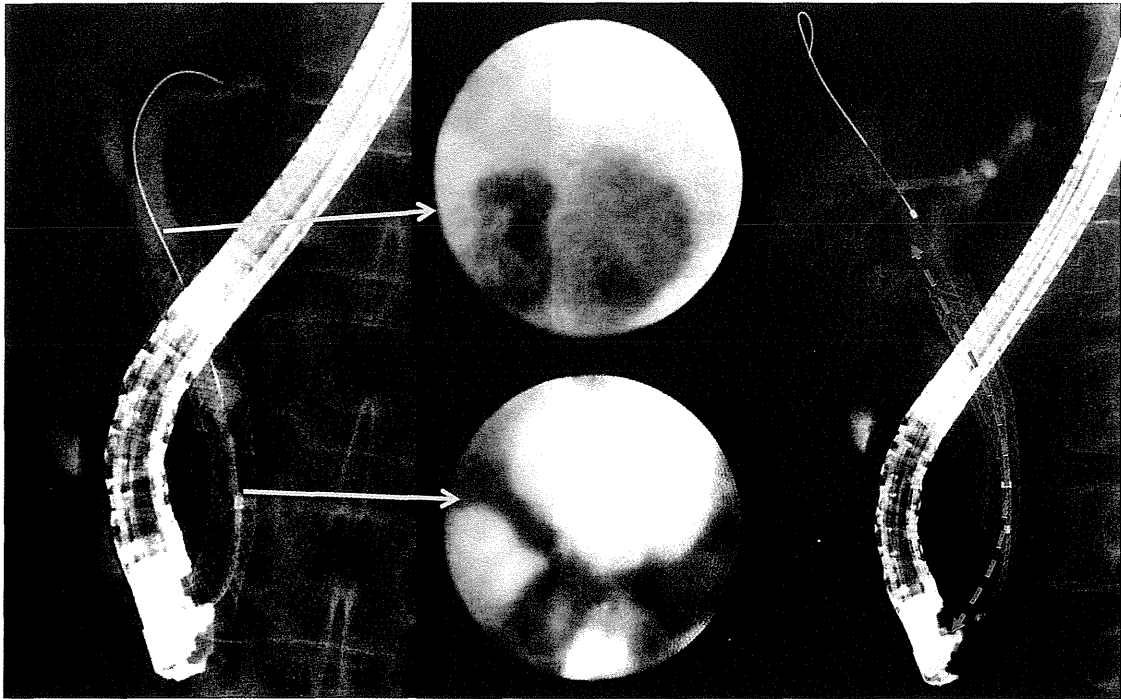


図 7 UMS 閉塞：Ingrowth（ステント留置後 9 ヶ月）

主な閉塞原因は tumor ingrowth：ステント内面は自浄作用を有する胆管粘膜が存在するため Sludge 形成は少ない。→初回治療時と同様の胆管であるため対応は容易（CMS による stent in stent で対応）。

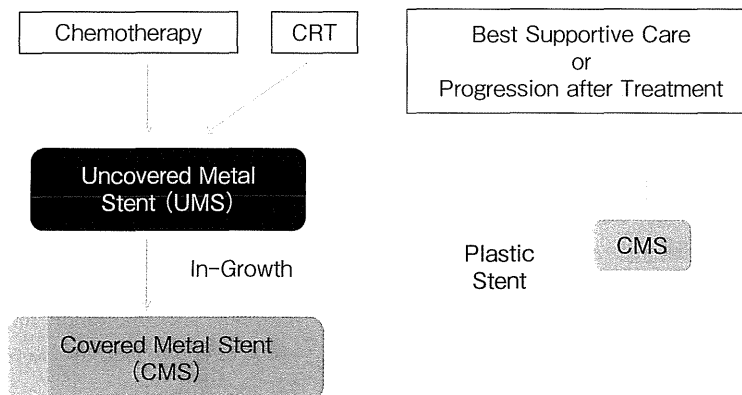


図 8 非切除進行膵癌に対する stenting strategy

## V. まとめと今後の展望

進行膵癌による中下部胆道狭窄に対する UMS ステントの有効性を評価した結果、化学療法の治療奏功度が開存期間と相関していることが示された。化学療法奏功例では良好な開存期間が得られることから、現時点では初回胆管ステントでは合併症の低率な UMS を行い、閉塞時に CMS や PS を再挿入するという治療戦略を考慮すべきである。今後、化学療法施行例におけるセカンドステントを含めた前向きな臨床試験によるデータ集積が期待される。

## 参考文献

- 1) Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, et al. : A prospective randomised study of “covered” versus “uncovered” diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gut* **53** : 729-734, 2004.
- 2) Kullman E, Frozanpor F, Söderlund C, et al. : Covered versus uncovered self-expandable nitinol stents in the palliative treatment of malignant distal biliary obstruction : results from a randomized, multicenter study. *Gastrointest Endosc* **72** : 915-923, 2010.
- 3) Telford JJ, Carr-Locke DL, Baron TH, et al. : A randomized trial comparing uncovered and partially covered self-expandable metal stents in the palliation

- of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* **72** : 907-914, 2010.
- 4) Ung KA, Stotzer PO, Nilsson A, et al. : Covered and uncovered self-expandable metallic Hanarostents are equally efficacious in the drainage of extrahepatic malignant strictures. Results of a double-blind randomized study. *Scand J Gastroenterol* **48** : 459-465, 2013.
  - 5) Isayama H, Kawabe T, Nakai Y, et al. : Management of distal malignant biliary obstruction with the Com Vi stent, a new covered metallic stent. *Surg Endosc* **24** : 131-137, 2010.
  - 6) Almadi MA, Barkun AN, Martel M : No benefit of covered vs uncovered self-expandable metal stents in patients with malignant distal biliary obstruction : a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* **11** : 27-37, 2013.
  - 7) Nakamura K, Yamaguchi T, Ishihara T, et al. : Phase II trial of oral S-1 combined with gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* **94** : 1575-1579, 2006.
  - 8) Sudo K, Yamaguchi T, Nakamura K, et al. : Phase II study of S-1 in patients with gemcitabine-resistant advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* : 2010 (Epub ahead of print).
  - 9) Krokidis M, Fanelli F, Orgera G, et al. : Percutaneous treatment of malignant jaundice due to extrahepatic cholangiocarcinoma : covered Viabil stent versus uncovered Wallstents. *Cardiovasc Intervent Radiol* **33** : 97-106, 2010.
  - 10) Krokidis M, Fanelli F, Orgera G, et al. : Percutaneous palliation of pancreatic head cancer : randomized comparison of ePTFE/FEP-covered versus uncovered nitinol biliary stents. *Cardiovasc Intervent Radiol* **34** : 352-361, 2011.
  - 11) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) 膵腺癌. 第1版. MS9-10, 2012.
  - 12) Dumonceau JM, Tringali A, Blero D, et al. : Biliary stenting : indications, choice of stents and results : European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy* **44** : 277-298, 2012.
  - 13) Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. : Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan : GEST study. *J Clin Oncol* **31** : 1640-1648, 2013.
  - 14) Takasawa O, Fujita N, Kobayashi G, et al. : Endoscopic biliary drainage for patients with unresectable pancreatic cancer with obstructive jaundice who are to undergo gemcitabine chemotherapy. *World Gastroenterol* **12** : 7299-7303, 2006.
  - 15) Isayama H, Kawabe T, Nakai Y, et al. : Cholecystitis after metallic stent placement in patients with malignant distal biliary obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol* **4** : 1148-1153, 2006.
  - 16) 中井陽介, 伊佐山浩通, 小俣政男 : 閉塞性黄疸を伴う進行膵癌に対する Interventional Oncology. *消化器科* **48** : 625-629, 2009.
  - 17) Kida M, Miyazawa S, Iwai T, et al. : Endoscopic management of malignant biliary obstruction by means of covered metallic stents : primary stent placement vs. re-intervention. *Endoscopy* **43** : 1039-1044, 2011.
  - 18) 木田光広, 岩井知久, 宮澤志朗, ほか : 膵癌 Chemotherapy 症例に対する胆道ドレナージ. *胆と膵* **29** : 439-443, 2008.
  - 19) 花田敬士, 飯星知博, 平野巨通 : 切除不能中下部胆道閉塞に対する Stenting Strategy-UMS と CMS の使い分け. *胆と膵* **31** : 947-954, 2010.
  - 20) Togawa O, Kawabe T, Isayama H, et al. : Management of occluded uncovered metallic stents in patients with malignant distal biliary obstructions using covered metallic stents. *J Clin Gastroenterol* **42** : 546-549, 2008.

\* \* \*

## 胆道癌, 膵癌に対する個別化治療の新展開

### 切除不能膵癌における EUS-FNA 検体を用いた網羅的ゲノム解析による個別化治療確立の試み

須藤研太郎<sup>1)</sup>・横井 左奈<sup>2)</sup>・大平 美紀<sup>2)</sup>・中村 和貴<sup>1)</sup>  
原 太郎<sup>1)</sup>・瀬座 勝志<sup>1)</sup>・傳田 忠道<sup>1)</sup>・広中 秀一<sup>1)</sup>  
三梨 桂子<sup>1)</sup>・鈴木 拓人<sup>1)</sup>・相馬 寧<sup>1)</sup>・北川 善康<sup>1)</sup>  
喜多絵美里<sup>1)</sup>・中村 奈美<sup>1)</sup>・稲垣 千晶<sup>1)</sup>・山口 武人<sup>1)</sup>

**要約**：近年、遺伝子解析技術の進歩により癌細胞ゲノムの網羅的分子情報解析が可能となっている。また、超音波内視鏡下生検 (EUS-FNA) の普及により切除不能膵癌においても癌細胞を採取することが可能となっており、個々の分子生物学的特性に応じた個別化治療への期待が高まっている。われわれは切除不能膵癌症例を対象として EUS-FNA 検体を用いたアレイ CGH 法 (array-based comparative genomic hybridization) によるゲノムコピー数の網羅的解析を行っている。本研究により切除不能症例のゲノム分子情報の集積を行うとともに、最終的には膵癌組織のゲノム情報と化学療法の治療効果との関連を検討し、バイオマーカーの確立を目指す。本稿では EUS-FNA 検体を用いた遺伝子解析の現状と問題点、およびわれわれの行っているアレイ CGH 法によるゲノムコピー数解析につき概説し、今後の展望について考察を行う。

**Key words**：膵癌, EUS-FNA, アレイ CGH, 個別化治療

#### はじめに

従来、切除不能膵癌の標準的治療はゲムシタピンによる化学療法とされるが、近年 TS-1 やゲムシタピン+エルロチニブ, FOLFIRINOX などの新たな治療法の有効性が報告され、治療の選択肢は増えつつある。一方、いずれの治療法においても効果予測因子となるバイオマーカーは確立されておらず、目前の患者にどの治療を行うかについて、明確な指標がないのが現状である。

これまで進行癌に対する化学療法は無作為化比較試

験に基づく標準的治療により画一的に行われてきたが、同一臓器に由来する癌種であってもその生物学的特性は多様であり、個々の病態に応じた個別化治療法の確立が重要であることは論を俟たない。

また最近のトピックとして、一部の癌種において癌化のプロセスに重要な役割を担う driver mutation が同定され、これを阻害する分子標的薬が劇的な効果をもたらすことが明らかとなっている。慢性骨髄性白血病における bcr-abl 融合遺伝子とイマチニブ<sup>1)</sup>、非小細胞肺癌における EGFR 変異とゲフィニチブ<sup>2)</sup>、EML4-ALK 融合遺伝子とクリゾチニブ<sup>3)</sup>などがその好例である。

膵癌治療においてもさらなる成績向上には分子生物学的な病態解明が重要と考えられる。近年、遺伝子解析技術の進歩により癌細胞ゲノムの網羅的分子情報解析が可能となっており、ゲノムコピー数解析やエピゲノム解析、次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析などが行われ、癌の分子生物学的特性の解明に向けた取り組みは大きく加速している。同時に、超音波

Comprehensive Genomic Analysis of Unresectable Pancreatic Cancer Using EUS-FNA Samples  
Kentaro Sudo et al

1) 千葉県がんセンター消化器内科 (〒260-8717 千葉市中央区仁戸名町 666-2)

2) 同 がんゲノムセンター

内視鏡下生検 (EUS-FNA) の普及により、切除不能膵癌症例においても癌組織を採取することが可能となっており、腫瘍の分子生物学的特性に応じた個別化治療への期待が高まっている。

本稿では EUS-FNA 検体を用いた遺伝子解析の現状に加え、われわれの行っている EUS-FNA 検体を用いた網羅的ゲノムコピー数解析につき概説し、今後の展望につき考察を行う。

## I. EUS-FNA 検体を用いた解析の重要性と問題点

切除不能膵癌において、EUS-FNA は治療前に癌細胞を採取できる最も簡便な方法である。また、個々の腫瘍における分子生物学的特性と治療薬の反応性を直接比較する場合、生検検体以外で行うことは困難である。実臨床において膵癌の 80~90% の症例が切除不能の状態で見られることを考慮すると、EUS-FNA 検体を用いた分子生物学的解析法の確立の重要性は明らかである。

しかし、一般に膵癌組織は腫瘍成分が少なく自己融解を起こしやすいため、遺伝子解析の難しい腫瘍の一つと考えられている。さらに EUS-FNA 検体を用いた場合、検体が微小であり、血液や炎症細胞などの正常細胞混入もみられ、腫瘍細胞の含有率が問題となる。マイクロダイセクションの有用性を示す報告もあるが<sup>45)</sup>、一般に抽出できる核酸量は少なく、微小な EUS-FNA 検体で全例に行うことは必ずしも容易ではない。また、ホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いた場合、核酸の劣化をきたしやすく、解析精度の問題が残る。以上のような理由から、膵癌治療における遺伝子解析の報告は細胞株や外科切除標本が主体であり、切除不能症例を対象とした検討は少ない。

膵癌の治療効果との関連において、これまで最も検討が進んでいるのは human equilibrative nucleoside transporter 1 (hENT1), deoxycytidine kinase (dCK), ribonucleotide reductase (RR) などのゲムシタピン代謝関連タンパクである。

Ashida ら<sup>6)</sup> は 35 例の切除不能膵癌症例を対象として、ゲムシタピン治療前の EUS-FNA 検体を用い、hENT1, dCK, ribonucleotide reductase subunit M1 (RRM1), ribonucleotide reductase subunit M2 (RRM2) などの mRNA 発現レベルと治療効果を検討し、dCK 発現と治療効果の関連性を報告している。また、Itoi ら<sup>7)</sup> も 35 例の切除不能膵癌を対象として EUS-FNA 検体により RRM2 mRNA の発現解析を行い、

ゲムシタピンの効果予測因子となる可能性を報告している。

なお、hENT1 については切除標本を用いた大規模な検討において、ゲムシタピンによる術後補助療法の効果予測因子としての役割が報告される<sup>8,9)</sup>。一方、切除不能例における報告は少なく、今後のデータ集積に期待される。

## II. 網羅的ゲノムコピー数解析

体細胞は通常、相同染色体上の二つの遺伝子コピーを有するが、特定の遺伝子の増幅や欠失などのコピー数異常により、疾患感受性や薬剤応答性が変化することが知られている。種々の癌腫において、コピー数異常は発癌の重要な因子であり、HER2 (17q12), MYC (8q24) などの癌遺伝子増幅, p16 (9p21), p53 (17p13), PTEN (10q23), Rb (13q14) などの癌抑制遺伝子の欠失が報告される。アレイ CGH 法 (array-based comparative genomic hybridization) は染色体上の微細な領域 (数 K~数十 K ベース) のコピー数変化をゲノム全体にわたり網羅的に解析する技術であり、未知の遺伝子異常についても検出可能である。膵癌治療との関連で言えば、前述のゲムシタピン代謝経路など既知の遺伝子異常のみならず、薬剤応答性に関わる未知の遺伝子の変化についても拾い上げることができる。

アレイ CGH 法の具体的な手順を図 1 に示す。まず、癌細胞および健常コントロールより抽出したゲノム DNA を断片化し、おのおの赤・緑の蛍光色素にてラベル化する。次いでマイクロアレイ上のプローブと競合的にハイブリダイゼーションさせ、蛍光シグナル強度を測定することで染色体上の各部位におけるコピー数の増減を推定する。癌細胞とコントロールのコピー数が同じであればアレイ上のスポットは黄色となる。癌細胞でコピー数が増加していれば赤色、減少していれば緑色に近づく。なお最近ではプローブ解像度が数 K ベースという高精度なマイクロアレイも入手可能となっている。

図 2 に膵癌 EUS-FNA 検体を用いて行ったアレイ CGH 解析の一例を示す。染色体上の各部位におけるコピー数の増減が赤線で示されており、変化のない場合は中央の 0 のラインに重なる。gain の場合はプラス側に、loss の場合はマイナス側に変位する。本例では KRAS (12p12.1) の gain および p16 (9p21.3), p53 (17p13.1), SMAD4 (18q21.2) の loss を認めている。

これまで膵癌の領域では細胞株や切除標本を中心に検討が行われ、SMURF1<sup>10)</sup>, SKAP2/SCAP2<sup>11)</sup>,

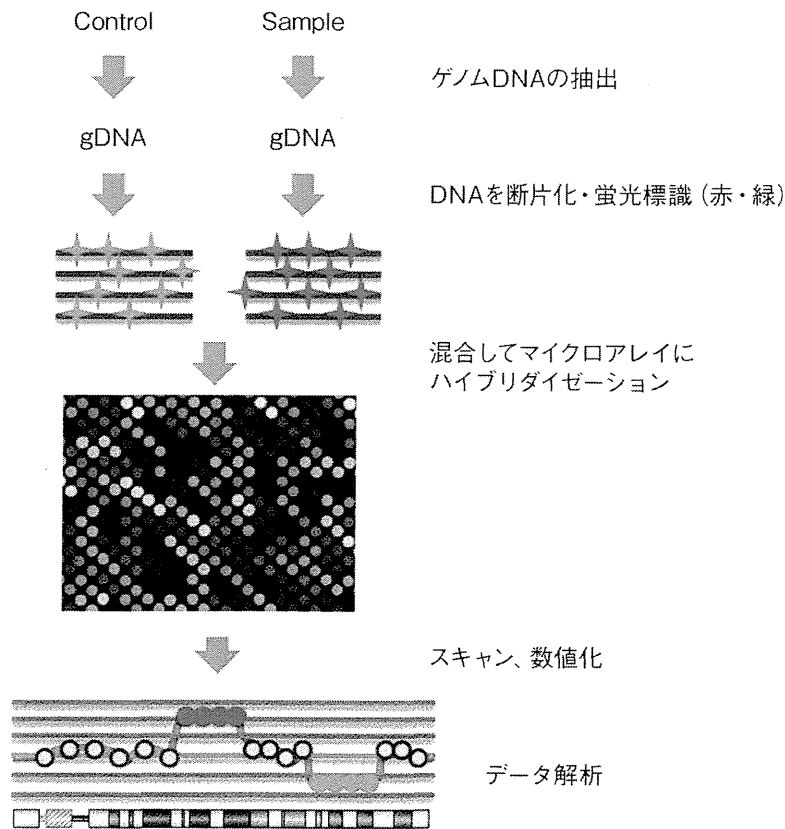


図1 アレイCGHの手順 (アジレント・テクノロジー株式会社より提供。一部改変。)

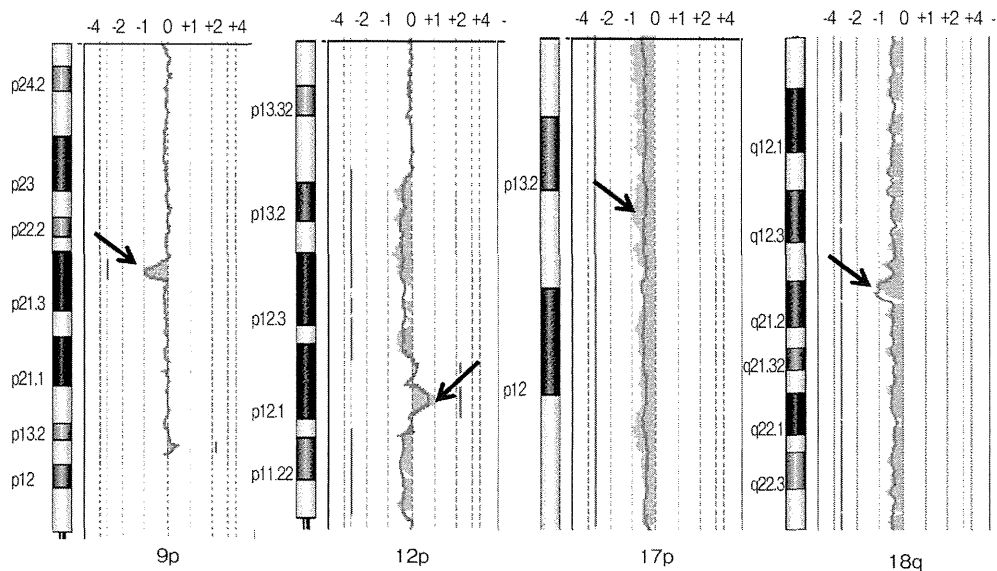


図2 EUS-FNA 検体を用いたアレイCGH解析の一例

縦軸の染色体各部位における遺伝子コピー数の増減が赤線で示される。変化のない場合は横軸中央の0のラインに重なり、gainの場合はプラス側に、lossの場合はマイナス側に変位する。*KRAS* (12p12.1) のgainおよび*p16* (9p21.3), *p53* (17p13.1), *SMAD4* (18q21.2) のlossを認めている (矢印)。

PAK4<sup>12)</sup>などの遺伝子増幅が報告される。また、臨床的因子との関連も少数ながら報告があり、Loukopoulosら<sup>13)</sup>は切除標本33検体とxenograft11検体を用いたアレイCGH解析により、20q11におけるLUNX、

HCK, E2F1, DNMT3b 遺伝子のgain, 1p36における*p73* 遺伝子のloss, 17q23におけるPPM1D 遺伝子のgainが予後予測因子となる可能性を報告している。また、Leeら<sup>14)</sup>は44例の切除検体についてアレイCGH



解析を行い、CPGL 遺伝子欠失が予後不良マーカーとなりうると報告している。

なお、これまで EUS-FNA 検体を用いたアレイ CGH 解析の報告は少ない。Birnbbaum ら<sup>15)</sup>は 39 例の EUS-FNA 検体および 8 例の細胞株を用いたアレイ CGH 解析により GATA6 遺伝子の増幅を報告しているが、化学療法の有効性などの臨床的因子との関連については今後の課題である。

### III. EUS-FNA 検体を用いたアレイ CGH 解析によるゲノムバイオマーカー探索

われわれは現在、切除不能膵癌症例を対象として EUS-FNA 検体を用い、アレイ CGH 法によるゲノムコピー数異常の網羅的解析を行っている。本研究により切除不能症例のゲノム分子情報の集積を行うとともに、最終的には膵癌組織のゲノム情報と化学療法の治療効果との関連を検討し、バイオマーカーの確立を目指す。

これまで 160 例の切除不能膵癌症例に対し EUS-FNA により膵癌組織の採取・凍結保存を行っているが、本稿では初期の 35 例に対して行ったアレイ CGH 解析結果について概説する。以下、preliminary なデータだが、EUS-FNA による微小検体であっても平均 2 μg を越える DNA 抽出が可能であった。DNA 採取量は検体によりばらつきが大きく、WGA 法 (whole genome amplification) による増幅を行い全例でアレイ CGH 解析を施行し得た。ゲノムコピー数解析の結果、膵癌における代表的な癌抑制遺伝子である p16 や SMAD4 の loss を約 6 割の症例に認め、p53 の loss を約 1/4 の症例で認めた。これらの頻度は過去の手術標本や細胞株を用いた検討と同等の成績であり、微小な EUS-FNA 検体であってもアレイ CGH によるゲノムコピー数解析は可能であった。今後、症例を集積し、膵癌ゲノムコピー数異常と治療効果の関連について検討を進めていく予定である。

### おわりに

本稿では EUS-FNA 検体を用いた遺伝子解析の現状と問題点、およびわれわれの行っているアレイ CGH 法によるゲノムコピー数解析につき概説した。

切除不能膵癌において、個々の分子生物学的な病態把握と個別化治療の実現には EUS-FNA 検体に基づく分子情報解析法の確立が重要であり、今後さらに解析精度を高める工夫を行っていく必要がある。

### 参考文献

- 1) O' Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. : Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* **348** : 994-1004, 2003.
- 2) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. : Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* **361** : 947-957, 2009.
- 3) Kwak EL, Bang Y-J, Camidge DR, et al. : Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* **363** : 1693-1703, 2010.
- 4) Fujita H, Ohuchida K, Mizumoto K, et al. : Gene expression levels as predictive markers of outcome in pancreatic cancer after gemcitabine-based adjuvant chemotherapy. *Neoplasia* **12** : 807-817, 2010.
- 5) Fujita H, Ohuchida K, Mizumoto K, et al. : High EGFR mRNA expression is a prognostic factor for reduced survival in pancreatic cancer after gemcitabine-based adjuvant chemotherapy. *Int J Oncol* **38** : 629-641, 2011.
- 6) Ashida R, Nakata B, Shigekawa M, et al. : Gemcitabine sensitivity-related mRNA expression in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of unresectable pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res* **28** : 83, 2009.
- 7) Itoi T, Sofuni A, Fukushima N, et al. : Ribonucleotide reductase subunit M2 mRNA expression in pretreatment biopsies obtained from unresectable pancreatic carcinomas. *J Gastroenterol* **42** : 389-394, 2007.
- 8) Farrell JJ, Elsaleh H, Garcia M, et al. : Human equilibrative nucleoside transporter 1 levels predict response to gemcitabine in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology* **136** : 187-195, 2009.
- 9) Maréchal R, Bachet JB, Mackey JR, et al. : I. Levels of gemcitabine transport and metabolism proteins predict survival times of patients treated with gemcitabine for pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology* **143** : 664-674, 2012.
- 10) Suzuki A, Shibata T, Shimada Y, et al. : Identification of SMURF1 as a possible target for 7q21.3-22.1 amplification detected in a pancreatic cancer cell line by in-house array-based comparative genomic hybridization. *Cancer Sci* **99** : 986-994, 2008.
- 11) Harada T, Chelala C, Bhakta V, et al. : Genome-wide DNA copy number analysis in pancreatic cancer using high-density single nucleotide polymorphism arrays. *Oncogene* **27** : 1951-1960, 2008.
- 12) Chen S, Auletta T, Dovirak O, et al. : Copy number alterations in pancreatic cancer identify recurrent PAK4 amplification. *Cancer Biol Ther* **7** : 1793-1802, 2008.
- 13) Loukopoulos P, Shibata T, Katoh H, et al. : Genome-

wide array-based comparative genomic hybridization analysis of pancreatic adenocarcinoma : Identification of genetic indicators that predict patient outcome. *Cancer Sci* **98** : 392-400, 2007.

14) Lee JH, Giovannetti E, Hwang JH, et al. : Loss of 18q22.3 Involving the Carboxypeptidase of Gluta-

mate-like Gene Is Associated with Poor Prognosis in Resected Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res* **18** : 524-533, 2012.

15) Birnbaum DJ, Adélaïde J, Mamessier E, et al. : Genome Profiling of Pancreatic Adenocarcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* **50** : 456-465, 2011.

\* \* \*

〔特集〕膵機能維持と長期生存の両立をめざした膵がん治療

## 局所進行膵癌に対する非切除治療の意義

須藤研太郎	山口 武人	中村 和貴	原 太郎
瀬座 勝志	廣中 秀一	傳田 忠道	三梨 桂子
鈴木 拓人	相馬 寧	中村 奈海	北川 善康
喜多絵美里	稲垣 千晶 <sup>1)</sup>	貝沼 修	趙 明浩
山本 宏 <sup>2)</sup>	幡野 和男 <sup>3)</sup>	宇野 隆 <sup>4)</sup>	多田 素久
三方林太郎	石原 武	横須賀 收 <sup>5)</sup>	

要 旨：近年，化学療法および化学放射線療法の進歩により局所進行膵癌の治療成績は向上している。切除不能症例を対象とした臨床試験で生存期間中央値 15 ヶ月を超えるものも報告される。また，非切除治療が奏効し根治切除可能となった局所進行例も報告され，conversion therapy としての役割も注目される。一方，局所進行膵癌に対する治療はエビデンスの乏しい領域であり，化学放射線療法の意義についても未だ controversial である。今回，われわれは化学放射線療法 82 例（S-1 併用 56 例，その他 26 例）の成績を供覧し，非切除治療の現状と意義について考察を行う。全 82 例の生存期間中央値 15.4 ヶ月，3 年生存率 17.5%，5 年生存率 6.7% と化学放射線療法のみでの長期生存例も経験された。さらなる成績向上のためには外科切除との連携に期待されるが，本稿ではわれわれの経験を供覧し，今後の展望について考察を行う。

索引用語：局所進行膵癌    ゲムシタピン    S-1    化学放射線療法    長期生存

### はじめに

近年，化学療法および化学放射線療法の進歩により局所進行膵癌の治療成績は向上している。切除不能症例を対象とした臨床試験で生存期間中央値 15 ヶ月を超えるものも複数報告される<sup>1-5)</sup>。これらの成績は門脈高度浸潤例などに対する外科切除の成績に匹敵するものであり<sup>6-9)</sup>，膵機能維持・QOL の点からもインパクトは大きい。

また近年，化学療法や化学放射線療法が奏効し，根治切除可能となった局所進行例が報告され，

conversion therapy としての役割も注目されている<sup>10-12)</sup>。

本稿では近年，発展の目覚ましい局所進行膵癌における非切除治療の現状および意義について，われわれの治療成績を供覧し，考察を行う。

### 当施設における化学放射線療法の治療成績

今回，われわれは 1997 年より治療を行った局所進行膵癌 82 例に対する化学放射線療法の治療成績につき検討を行った (Table 1)。切除不能局所進行膵癌の定義は①腹腔動脈，上腸間膜動脈などへの浸潤，②門脈・上腸間膜静脈への高度浸潤としており，病理組織学的または細胞診にて腺癌と判断された症例を解析の対象とした。

化学放射線療法として，1997 年開始当初は CDDP ± 5-FU を使用していたが，最近の 56 例は S-1 を併用している。S-1 はフッ化ピリミジン系

<sup>1)</sup> 千葉県がんセンター消化器内科

<sup>2)</sup> 同 消化器外科

<sup>3)</sup> 同 放射線治療部

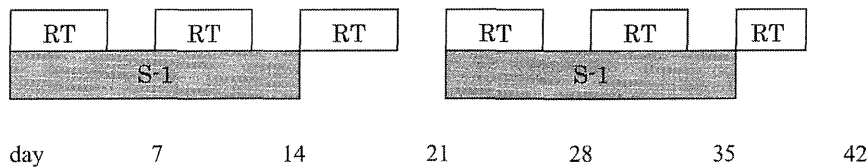
<sup>4)</sup> 千葉大学大学院医学研究院放射線医学

<sup>5)</sup> 同 腫瘍内科学

Table 1 化学放射線施行例の患者背景

症例数	82
性別 男/女	49/33
年齢 中央値 (範囲)	64 (42 ~ 83)
PS (ECOG) 0 ~ 1/2	76/6
腫瘍部位 頭部/体尾部	42/40
長径 中央値 (範囲)	4.2cm (2.3 ~ 7.9)
CA19-9 中央値 (範囲)	431U/mL (0.9 ~ 34870)
併用化学療法 S-1/その他	56/26

化学放射線療法



放射線治療 : 1.8Gy/日×28回、計 50.4Gy

S-1 : 80mg/m<sup>2</sup>/日、day1-14 22-35

維持化学療法



Fig. 1 S-1 併用放射線療法

の経口薬であり、大規模第 III 相試験 (GEST 試験) において GEM に対する非劣性が証明された薬剤である<sup>13)</sup>。われわれは当初より S-1 併用放射線療法の開発に取り組んでおり、第 I 相、第 II 相試験による検討を行ってきた<sup>1)</sup>。Fig. 1 に具体的な治療スケジュールを示すが、S-1 併用放射線療法では S-1 の全身化学療法における 1 日投与量が 50.4Gy の放射線線量と併用可能であり、S-1 の全身化学療法としての効果も期待される。また、放射線終了後も S-1 を維持療法として継続し、増悪後にはゲムシタピン (GEM) に変更可能であり、全身化学療法を重視した治療体系となっている。なお、放射線治療の毒性軽減と治療コンプライアンス向上のため放射線照射野は予防的リンパ節照射を省略し、従来よりも縮小させ治療を行って

る。

化学放射線療法を行った全 82 例の生存曲線を Fig. 2 に示す。生存期間中央値は 15.4 ヶ月と良好であり、3 年生存率 17.5%、4 年生存率 8.9%、5 年生存率 6.7% と化学放射線療法のみでの長期生存例もみられている。なお、このうち 1 例は 10 年間の無増悪生存例であり、治療前の生検では中分化管状腺癌の病理診断であった。

背景因子が異なるため比較は困難だが、S-1 併用放射線療法の生存期間中央値は 16 ヶ月と CDDP ± 5-FU 併用放射線療法の生存期間中央値 11.9 ヶ月と比較し良好な傾向にあった。

化学放射線療法の現状

従来、局所進行膵癌に対する治療は 5-FU を用