

201332011A

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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山 上 裕 機

平成26 (2014) 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

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. 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. 膵癌患者における全身性炎症反応と予後との関連に関する研究

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

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

IV. 研究成果の刊行物・印刷

I. 総括研究報告

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年度は、平成25年7月19日に30例の登録を予定通り1年間で完了した。ペプチドワクチンの安全性にも問題はなく、計画通りに治験を実施できた。再発の有無を含む転帰調査は平成27年1月まで行う必要があるため、平成26年度の研究継続申請を行った。

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 1 mL 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る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。臍切除症例は全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、登録を順調にすすめることができた。

【平成 25 年度（3 年目）】

1. 症例登録完了

平成 25 年 4 月以降も、症例集積は順調に経過し、平成 25 年 7 月 19 日に 30 例の登録を予定通り 1 年間で完了した。同意取得者は 63 例のうち HLA-A*24:02 陽性が 33 例(52.4%)であったが、3 例はスクリーニング検査で他の適格基準を満たさず、登録除外となり、30 例が登録となった。コントロールとしてゲムシタビン単剤による術後補助療法を施行する外部比較研究には 16 例を登録した。

2. 安全性評価

平成 25 年 7 月 10 日に開催した平成 25 年度第 1 回班会議では、治験事務局からは初期被験者 6 例に対する安全性評価に関して、効果安全性評価委員会を開催し、治験の継続について問題ない旨の回答であったことを班員に周知した。初期被験者 6 例の初回投与後から 1 コース終了までに治験薬との関連性が否定できない有害事象として Grade 3 以上のものは認めなかった。関連性が明らかかな有害事象としては、治験薬注射部位反応 (Grade 2: 3 件、Grade 1: 2 件) と間欠熱 (Grade 1: 1 件) で、その他は治験薬との関連性が低い、軽微な有害事象であった。平成 26 年 2 月 7 日に開催した平成 25 年度第 2 回班会議では、当該治験で発生した重篤な有害事象 (SAE) について中間報告し、改めて班員で情報共有を徹底した。当局報告をおこなった SAE は 3 件で有害事象名は間質性肺炎、アナフィラキシー、呼吸苦で、重篤性はいずれも入院を要したことであった。いずれも経過観察のみで、短期間の入院で回復していた。当局報告不要であった SAE は 6 件で、重篤性はいずれも入院であったが、すべて治験薬との因果関係がなかった。

3. 転帰調査

本研究では登録後 1 年 6 ヶ月の転帰調査を行う試験デザイン (主要評価項目: DFS) である。最終被験者の登録が平成 25 年 7 月 19 日のため、本研究を完遂するためには転帰調査は平成 27 年 1 月まで必要である。本研究の立案の段階で、6 ヶ

月間の治験開始準備、1 年間での症例登録、1 年 6 ヶ月での転帰調査の 3 年計画 (平成 23・24・25 年度) としていたが、研究助成の確定が平成 23 年 10 月であったため、実質の研究期間は 2 年 6 ヶ月であった。よって本研究の完遂のためには平成 26 年度の研究継続が必須であり、現在継続申請中である。平成 26 年度の研究計画としては、平成 26 年 6 月末に治験薬の最終投与が行われた後、データ固定のため迅速にモニタリング、データマネジメントを実施し、症例検討会を開催、統計解析の準備を進める。免疫学的解析についても同時期に平行して行う。平成 27 年 1 月に全症例の転帰調査が終了すれば、速やかに最終的な統計解析を行い、総括報告書を作成する。

E. 結論

本研究は当初の計画通り順調にすすんでいる。研究完遂のため平成 26 年度の継続申請を行った。

F. 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ないが、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。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1: Okada K, Kawai M, Uesaka K, Kodera Y, Nagano H, Murakami Y, Morita S, Sakamoto J, Yamaue H, The JAPAN-PD Investigators: Effect of Daikenchuto (TJ-100) on Postoperative Bowel Motility and on Prevention of Paralytic Ileus after Pancreaticoduodenectomy: A Multicenter, Randomized, Placebo-controlled Phase II Trial (The JAPAN-PD Study). *Jpn J Clin Oncol*43(4):436-8, 2013
- 2: Shimizu Y, Yamaue H, Maguchi H, Yamao K, Hirono S, Osanai M, Hijioka S, Hosoda W, Nakamura Y, Shinohara T, Yanagisawa A: Predictors of Malignancy in Intraductal

Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas: Analysis of 310 Pancreatic Resection Patients at Multiple High-Volume Centers. *Pancreas* 42(5):883-888, 2013

3: Satoi S Yamaue H, Kato K, Takahashi S, Hirono S, Takeda S, Eguchi H, Sho M, Wada K, Shinchi H, Kwon AH, Hirano S, Kinoshita T, Nakao A, Nagano H, Nakajima Y, Sano K, Miyazaki M, Takada T: Role of adjuvant surgery for patients with initially unresectable pancreatic cancer with a long-term favorable response to non-surgical anti-cancer treatments: results of a project study for pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 20:590-600

4: Kawai M, Tani M, Okada K, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Yamaue H: Stump closure of a thick pancreas using stapler closure increases pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *Am J Surg* 206(3):352-9, 2013

5: Okada K, Kawai M, Tani M, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Yamaue H: Isolated Roux-en-Y anastomosis of the pancreatic stump in a duct-to-mucosa fashion in patients with distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013 Jul 22. doi: 10.1002/jhbp.16. [Epub ahead of print] PMID: 23878017 [PubMed - as supplied by publisher]

6: Yamaue H, Satoi S, Kanbe T, Miyazawa M, Tani M, Kawai M, Hirono S, Okada K, Yanagimoto H, Kwon AH, Mukouyama T, Tsunoda H, Chijiwa K, Ohuchida J, Kato J, Ueda K, Yamaguchi T, Egawa S, Hayashi K, Shirasaka T: Phase II clinical study of alternate-day oral therapy with S-1 as first-line chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *Cancer*

Chemother Pharmacol. 2013 Oct 22. [Epub ahead of print] PMID: 24146260 [PubMed - as supplied by publisher]

7: Kawai M, Tani M, Hirono S, Okada KI, Miyazawa M, Yamaue H: Pylorus-Resecting Pancreaticoduodenectomy Offers Long-Term Outcomes Similar to Those of Pylorus-Preserving Pancreaticoduodenectomy: Results of a Prospective Study. *World J Surg*. 2013 Dec 27. [Epub ahead of print] PMID: 24370543

8: Motoi F, Unno M, Takahashi H, Okada T, Wada K, Sho M, Nagano H, Matsumoto I, Satoi S, Murakami Y, Kishiwada M, Honda G, Kinoshita H, Baba H, Hishinuma S, Kitago M, Tajima H, Shinchi H, Takamori H, Kosuge T, Yamaue H, Takada T: Influence of preoperative anti-cancer therapy on resectability and perioperative outcomes in patients with pancreatic cancer: Project study by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 21:148-58, 2014

9: Yoshimura S, Tsunoda T, Osawa R, Harada M, Watanabe T, Hikichi T, Katsuda M, Miyazawa M, Tani M, Iwahashi M, Takeda K, Katagiri T, Nakamura Y, Yamaue H: Identification of an HLA-A2-Restricted Epitope Peptide Derived from Hypoxia-Inducible Protein 2 (HIG2). *PLoS One* 9(1):e85267, 2014

10: Uenishi T, Ariizumi S, Aoki T, Ebata T, Ohtsuka M, Tanaka E, Yoshida H, Imura S, Ueno M, Kokudo N, Nagino M, Hirano S, Kubo S, Unno M, Shimada M, Yamaue H, Yamamoto M, Miyazaki M, Takada T: Proposal of a new staging system for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter analysis by the Study Group for Hepatic Surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014

Feb 12. doi: 10.1002/jhbp.92. [Epub ahead of print] PMID: 24519806

11: Kitahata Y, Kawai M, Tani M, Hirono S, Okada KI, Miyazawa M, Shimizu A, Yamaue H: Preoperative cholangitis during biliary drainage increases the incidence of postoperative severe complications after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg.* 2014 Jan 17. pii: S0002-9610(14)00023-3. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.10.021. [Epub ahead of print] PMID: 24530042

12: 岡田健一, 山上裕機: 膵臓癌手術の周術期管理と大建中湯 漢方と最新治療 22(2):107-111 2013.5.15号 株式会社 世論時報社

13: 川井学, 山上裕機: 3. 膵頭十二指腸切除術 III. 膵臓手術5月臨時増刊号 最新 肝胆膵脾手術アトラス 67(6):879-884, 2013, 金原出版株式会社

14: 岡田健一, 山上裕機: 特集 肝胆膵外科における再切除と再手術 術後膵液瘻に対する対処 手術 67(7):1105-1108, 2013, 金原出版株式会社

15: 廣野誠子, 山上裕機: 特集 1 解剖・病態・治療法から理解する 消化器疾患患者へのケアの根拠 膵臓がん 現場の今!リアル!がわかる 消化器最新看護 18(2):43-47, 2013 会員制 隔月刊誌 日総研グループ/日総研出版

16: 岡田健一, 山上裕機: 特集 消化器外科における漢方の応用 膵臓外科における漢方の応用 消化器外科 36(9):1341-1345, 2013, 8.10 へるす出版

17: 谷眞至, 山上裕機: 特集 膵・胆道癌薬物療法: 臨床試験を読む!—最新の動向と実地診療へのインパクト— 一切除不能膵癌に対するペプチドワクチン PEGASUS-PC 試験 胆と膵 34(8):631-635, 2013

18: 谷眞至, 山上裕機: 10. 治療法 9) ワクチン療法 P.136-141, 2013 インフォームドコンセントのための図説シリーズ 膵がん 改訂3版 医薬ジャーナル社

19: 岡田健一, 山上裕機: 特集 膵がん治療の新たな展開 Borderline resectable 膵臓がんの定義と

治療戦略 腫瘍内科 12(3): 266-270, 2013, 9.28 科学評論社

20: 川井学, 山上裕機: Current Organ Topics Liver, Pancreas, Biliary Tract Cancer 肝・胆・膵癌—肝胆膵癌の新展開 V. Vater 乳頭部癌における化学療法の実状 40(10)1314-1317, 2013 癌と化学療法 株式会社癌と化学療法社

21: 宮澤基樹, 山上裕機: トピックス 膵臓癌の癌ワクチン IV. 膵臓(各論)/腫瘍性病変 P.640-642, 2013 専門医のための消化器病学 第2版 医学書院

22: 谷眞至, 山上裕機: ペプチドワクチンを用いた膵癌治療 特集 見直される膵癌診療の新展開治療における新展開—切除不能例への治療戦略 臨床外科 69(1): 64-69, 2014

23: 岡田健一, 山上裕機: RCTに基づく膵頭十二指腸切除術の合併症対策 68(2): 177-82, 2014 手術 金原出版株式会社

2. 学会発表

国際学会

1: Yamaue H: Pancreatectomy including DP-CAR following neoadjuvant treatment for borderline resectable pancreatic cancer. The 38th Congress of The Korean Association of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. April 26-27, 2013

2: Yamaue H: The registry system of bile duct cancer and pancreatic cancer in Japan. Korea. June 20, 2013

3: Yamaue H: Current concept and future direction of pancreatic surgery. Korea. June 21, 2013

4: Yamaue H: [Moderators] ISDS Main Session HPB surgery: managing complications. August 26, 2013

5: Yamaue H: Evidence-Based Pancreatic Surgery-Randomized Controlled Trials in Wakayama FIFTH JAPANESE-MONGOLIAN SYMPOSIUM 2013. Ulaanbaatar, MONGOLIA.

September 9, 2013

6: Yamaue H: Distal Pancreatectomy with Celiac Axis Resection(DPCAR) for borderline resectable pancreas body cancer. IHPBA World Congress 2014 (11th World Congress of the International Hepato-Pancreato Biliary Association) March 22-27,2014 Seoul, Korea

全国学会

1: 山上裕機: 膵癌に対する集学的治療の現状と将来展望 第6回西東京胆膵懇話会 2013.4.20

2: 山上裕機: 膵癌の集学的治療の現況－拡大手術からペプチドワクチン療法まで－ 大阪南がん化学療法フォーラム 2013.5.8 大阪

3: 山上裕機: 膵癌集学的治療におけるペプチドワクチン療法の位置づけ 第231回和歌山県医師会内科医会総会 2013.5.25 和歌山

4: 山上裕機: 定型的膵頭十二指腸切除術 第68回日本消化器外科学会 2013.7.19 宮崎

5: 山上裕機: 膵臓外科における臨床試験の現状について 第6回臨床研究セミナー 2013.7.22 和歌山

6: 山上裕機: 膵癌に対するペプチドワクチン療法の開発 第44回日本膵臓学会 2013.7.25 宮崎

7: Yamaue H: Phase II/III clinical trial of postoperative adjuvant therapy with cocktail peptides and gemcitabine for patients with resectable pancreatic cancer. (膵癌術後補助療法としてのペプチドワクチン療法の現状と課題 第11回日本臨床腫瘍学会 August 29-31, 2013

8: 山上裕機: 膵癌に対する新規治療法の開発－癌ペプチドワクチン療法の現況－ 有田医師会学術講演会 2013.9.12 和歌山

9: 山上裕機: 膵癌治療の現況と将来展望 第29回播州肝・胆・膵・消化器癌勉強会 2013.9.14 姫路

10: 山上裕機: 膵癌に対するペプチドワクチン療法の現状と将来展望 第51回日本癌治療学会 2013.10 京都

11: 山上裕機: 膵癌に対するペプチドワクチン療法の現状と将来展望 第51回日本癌治療学会

2013.10.25 京都

12: 山上裕機: 膵癌治療の最前線－がんペプチドワクチン療法の将来展望－ 第7回埼玉免疫化学療法研究会 2013.11.1 埼玉

13: 山上裕機: Borderline resectable 膵癌に対する治療方針 信州肝胆膵外科先端医療研究会 2013.11.9 長野

14: 山上裕機: シンポジウム 膵癌治療の現状と将来展望－本邦と海外の比較から見えてくるもの－ 第75回日本臨床外科学会総会 2013.11.21-23 名古屋

15: 山上裕機: 膵癌治療の将来展望－これからの四半世紀に向けて－ 第75回日本臨床外科学会総会 2013.11.21-23 名古屋

16: 山上裕機: 膵がんに対するペプチドワクチン療法の現況－新薬開発に向けた将来展望－ 第45回和歌山県医師会医学会総会 2013.12.1 和歌山

17: 山上裕機: 膵癌治療におけるペプチドワクチン療法の位置づけ 第237回和歌山県医師会内科医会学術講演会 2013.1.25 橋本

18: 山上裕機: 膵癌外科治療の将来展望 第60回佐賀胆膵研究会特別講演会 2013.12.13 佐賀

19: 山上裕機: 膵癌治療の将来展望－ペプチドワクチン療法について 第238回和歌山県医師会内科医会新宮・東牟婁地区学術講演会 2014.2.15 新宮

20: 山上裕機: 膵癌外科治療の現況と将来展望 第5回周術期の管理とセーフティマネジメント研究会 2014.2.28 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
なし

II. 分担研究報告

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1001例のうち、外科切除し得たのは228例(22.8%)であり、最終病理診断にて2cm以下であったTS1膵癌は42例(全体の4.2%)、このうちStage Iは13例(1.3%)であった。これらTS1膵癌に対するMDCTとEUSでの診断能の比較検討を行った結果、腫瘍描出率はMDCTで72.2%、EUSが100%であった。本研究では、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の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とEUSの診断能をretrospectiveに解析し、またStage I膵癌の臨床像について検討を行った。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とEUSの診断能の解析

1997年4月から2013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)1001例中、外科切除は228例(22.8%)であり、病理組織学的検討にてTS1膵癌と診断した42例(4.2%)を対象とした。性別は男性25例、女性17例、年齢は46~88歳(中央値67歳)。MDCTは東芝社製Aquilion16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。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

GF-UE260 AL5またはGF-UM2000(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とEUSにおける腫瘍描出能と質的診断能の比較とした。

2) Stage I 膵癌の臨床像と診断契機、診断法

TS1 膵癌 42 例中、Stage がⅠであったのは 13 例あり、これらの臨床像と診断法について検討した。

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ビ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 と 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、膵頭部では 68.4% (13/19)、膵体尾部では 76.5% (13/17) であり、全体で 72.2% (26/32) であったのに対し、EUS では全例で腫瘍の描出が可能であった。但し、CT では膵管拡張あるいは胆管拡張等の間接所見を含む以上の指摘は 96.9% (31/32) で可能であった。

このことから CT での間接所見を含めた異常を指摘し、EUS を積極的に行う診断アルゴリズムが小膵癌の発見に有効と考えられる。

2. Stage I 膵癌の臨床像と診断契機、診断法

Stage I 膵癌 13 例の男女比は 6:7、平均年齢 66 歳 (57~88 歳)、膵頭部:膵体尾部は 7:5 である。13 例中 9 例 (69.2%) は無症状であり、検診や他疾患による画像検査で発見されたほか、IPMN、慢性膵炎、糖尿病などのハイリスクの経過観察時

に発見されていた。血液データでは有意なものはいなかった。発見契機となった画像検査は EUS が 6 例、CT が 7 例であった。全例 EUS で腫瘍を指摘し、膵癌の診断で外科手術を行った。

これらのことから、Stage I 膵癌の発見には無症状例に対する拾い上げが重要であり、IPMN、慢性膵炎、糖尿病など膵癌の危険因子を有する例に対しては定期的な画像検査を行っていく必要がある。

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（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 6 月 30 日までの膵癌の手術総数は 40 例であり、治験登録は 6 例である。登録できなかった 34 例の内訳は、HLA 不一致が 10 例 (58.8%) あり、一致率が日本人の平均の 60% に比べてかなり低かった。適格基準を満たさない 13 例（術前化学療法施行 9 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 10 例、好中球が登録基準を満たさない症例が 1 例であった。

E. 結論

小膵癌の拾い上げには MDCT が有効であり、積極的に 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。

G. 研究発表

1. 論文発表

1: Tatsumoto S, Kodama Y, Sakurai Y, Shinohara T, Katanuma A, Maguchi H. Pancreatic neuroendocrine neoplasm:

correlation between computed tomography enhancement patterns and prognostic factors of surgical and endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy specimens. *Abdominal Imaging* 2013;38:358-366

2: Matsumoto K, Katanuma A, Maguchi H, Takahashi K, Osanai M, Yane K, Kin T, Takaki R, Matsumori T, Gon K, Tomonari A. Gossypiboma successfully removed by endoscopy after endoscopic ultrasound guided transmural drainage. *Endoscopy*. 2013; 45 Suppl 2 UCTN: E212-3

3: Maguchi H, Tanno S. Natural History and Malignant Transformation of Branch Duct IPMN. *Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas*. 2014:19-26

4: Matsumoto K, Katanuma A, Maguchi H. Endoscopic removal technique of migrated pancreatic plastic stents. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014;17 doi:10.1002

5: 真口 宏介 IPMN/MCN 国際診療ガイドライン 2012 年度版 書評 週刊医学界新聞 2013;3021号:7

6: 金 俊文, 真口 宏介, 高橋 邦幸, 瀧沼 朗生, 小山内 学, 矢根 圭, 高木 亮, 松本 和幸, 松森 友昭, 権 勉成, 友成 暁子 P-NETの画像診断 (EUS,EUS-FNA を中心に) *肝胆膵* 2013;66:795-802

7: 真口 宏介 残された課題—IPMNの経過観察法について— *膵臓* 2013;28:148-155

8: 真口 宏介 IPMNとの関わり *THE GI FOREFRONT* 2013;9:22-24

9: 真口 宏介, 小山内 学, 瀧沼 朗生, 高橋 邦幸 超音波内視鏡検査による胆膵疾患の診断の現況 *最新医学* 2013;68:1705-1712

10: 真口 宏介, 小山内 学, 瀧沼 朗生 膵管内乳頭粘液性腫瘍 *消化器病学 基礎と臨床* 2013:1480-1483

11: 真口 宏介 膵疾患における画像診断の進歩 専門医のための消化器病学第2版

2013:576-581

12: 真口 宏介, 小泉 勝, 多田 稔, 田中 雅夫 IPMN/MCN 診療の転換期—日本の成績が示すものは— *肝胆膵* 2013;67:747-766

13: 児玉 芳尚, 桜井 康雄, 立元将太, 小山内 学, 瀧沼 朗生, 高橋 邦幸, 真口 宏介, 篠原 敏也 膵尾部の膵内副脾に発生した類上皮嚢胞の1例 *臨床放射線* 2013;58:828-833

14: 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, 権 勉成, 松森 友昭, 友成 暁子 膵癌の早期発見をめざして 慢性膵炎と IPMN における経過観察中に発生した膵癌 *消化器内科* 2013;57:80-86

15: 真口 宏介 最新の X 線システムを用いた ERCP 関連手技の進歩 *Rad Fan* 2014;12:2-5

2. 学会発表

1: 真口 宏介 ERCP 関連手技のトラブルシューティング—私の経験から— 第1回神奈川県胆膵エキスパートセミナー 2013.4.27

2: 松本 和幸, 真口 宏介, 高橋 邦幸 慢性膵炎に伴う主膵管狭窄に対する内視鏡的膵管ステントリング(EPS)の有用性 第85回日本消化器内視鏡学会総会 2013.5.10

3: 権 勉成, 真口 宏介, 小山内 学 嚢胞径30mm以上の分枝型 IPMN 経過観察例の検討 第85回日本消化器内視鏡学会総会 2013.5.10

4: 松森 友昭, 瀧沼 朗生, 真口 宏介 EUS 下膵仮性嚢胞ドレナージ術の成績—ドレナージ手技の成否に関する因子の検討を含めて— 第85回日本消化器内視鏡学会総会 2013.5.11

5: Yane K, Maguchi H, Takahashi K, Katanuma A, Osanai M, Kin T, Takaki R, Matsumoto K, Gon K, Matsumori T. Utility of the Short Single-Balloon Enteroscope (Short-SBE) to Perform Therapeutic ERCP in Patients with Surgically Altered Anatomy. *DDW2013*. 2013.5.20

6: Osanai M, Maguchi H, Yane K, Kin T, Takaki R, Matsumoto K, Matsumori T, Gon K,

- Katanuma A, Takahashi K. Long-term follow up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a single center experience. DDW2013. 2013.5.21
- 7: 真口 宏介 IPMN—最近の動向— 第 134 回肝胆膵疾患研究会 2013.5.30
- 8: Yane K, Maguchi H, Takahashi K, Katanuma A, Osanai M, Kin T, Takaki R, Matsumoto K, Gon K, Matsumori T, Tomonari A. Utility of the Short Single-Balloon Enteroscope(Short-SBE) to Perform Therapeutic ERCP in Patients with Surgically Altered Anatomy. T-CAP2013. 2013.6.22
- 9: Gon K, Katanuma A, Maguchi H. Outcomes of Endoscopic ultrasound guided transmural drainage of peripancreatic fluid collections arising after surgical operation and pancreatic trauma — Including successful removal of gossypiboma —. T-CAP2013. 2013.6.22
- 10: 真口 宏介 膵・胆道がん診断の進歩と課題 昭和大学横浜市北部病院消化器センターと都筑区内科医会との連携勉強会 2013.6.24
- 11: 真口 宏介 膵嚢胞性疾患の鑑別診断とマネージメント 第 33 回美作消化器疾患研究会 2013.7.4
- 12: 桜井 康雄, 児玉 芳尚, 松森 友昭, 権 勉成, 松本 和幸, 金 俊文, 高木 亮, 矢根 圭, 小山内 学, 高橋 邦幸, 真口 宏介 膵癌診断における MRI 拡散強調画像 ADC-map の有用性 第 44 回日本膵臓学会大会 2013.7.25
- 13: 小山内 学, 真口 宏介, 高橋 邦幸 分枝型 IPMN 経過観察例の検討 第 44 回日本膵臓学会大会 2013.7.25
- 14: 矢根 圭, 真口 宏介, 高橋 邦幸, 瀧沼 朗生, 小山内 学, 金 俊文, 高木 亮, 松本 和幸, 権 勉成, 松森 友昭 膵癌術後再発例に対する EUS-FNA の成績 第 44 回日本膵臓学会大会 2013.7.25
- 15: 松本 和幸, 真口 宏介, 小山内 学 主膵管狭窄を伴う慢性膵炎に対する内視鏡的膵管ステントニング(EPSt)の有用性と課題 第 44 回日本膵臓学会大会 2013.7.25
- 16: 高木 亮, 真口 宏介, 高橋 邦幸, 瀧沼 朗生, 小山内 学, 矢根 圭, 金 俊文, 松本 和幸, 松森 友昭, 権 勉成 抗腫瘍療法後に切除術を施行した膵癌の 8 例 第 44 回日本膵臓学会大会 2013.7.25
- 17: 真口 宏介 IPMN/MCN 国際診療ガイドラインをどのように臨床に還元していくか—内科的立場から— 第 44 回日本膵臓学会大会 2013.7.26
- 18: 金 俊文, 真口 宏介, 高橋 邦幸, 瀧沼 朗生, 小山内 学, 矢根 圭, 高木 亮, 松本 和幸, 権 勉成, 松森 友昭 膵癌術後補助化学療法における S1 と GEM の検討 第 44 回日本膵臓学会大会 2013.7.26
- 19: 真口 宏介 膵臓がんの診断 難治性がん啓発キャンペーン 2013 ストライド・フォー・ホープ 2013.7.27
- 20: 真口 宏介 膵疾患の超音波診断 日本超音波医学会『超音波診断講習会(消化器)』 2013.8.3
- 21: 真口 宏介 IPMN と IPNB の臨床と病理 第 7 回診断病理サマーフェスト 2013.8.24
- 22: 友成 暁子, 真口 宏介, 瀧沼 朗生, 高橋 邦幸, 小山内 学, 矢根 圭, 高木 亮, 金 俊文, 松本 和幸, 松森 友昭, 権 勉成 自己免疫性膵炎における悪性腫瘍の合併について 第 113 回日本消化器病学会北海道支部例会 2013.8.31
- 23: 金 俊文, 真口 宏介, 小山内 学, 高橋 邦幸, 瀧沼 朗生, 松森 友昭, 友成 暁子 切除例からみた分枝型 IPMN の悪性化に関わる因子 第 113 回日本消化器病学会北海道支部例会 2013.8.31
- 24: 権 勉成, 真口 宏介, 高橋 邦幸, 瀧沼 朗生, 小山内 学, 矢根 圭, 金 俊文, 高木 亮, 松本 和幸, 松森 友昭, 友成 暁子 主膵管型 IPMN の検討 第 113 回日本消化器病学会北海道支部例会 2013.8.31
- 25: 松森 友昭, 真口 宏介, 高橋 邦幸, 瀧沼 朗生, 小山内 学, 矢根 圭, 金 俊文, 高木 亮, 松本 和幸, 権 勉成, 友成 暁子 TS1膵癌 42 例の検討

第 113 回日本消化器病学会北海道支部例会
2013.8.31

26: 矢根 圭, 小山内 学, 真口 宏介, 高橋 邦幸, 瀧沼 朗生, 金 俊文, 高木 亮, 松本 和幸, 権 勉成, 松森 友昭, 友成 暁子 シングルバルーン内視鏡を用いた術後膵管空腸吻合部狭窄の治療成績 第107回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会 2013.8.31

27: 高木 亮, 真口 宏介, 高橋 邦幸, 瀧沼 朗生, 小山内 学, 矢根 圭, 金 俊文, 松本 和幸, 松森 友昭, 権 勉成, 友成 暁子 膵癌術前補助化学療法としての Gemciabine+S-1(GS)療法の検討 第 113 回日本消化器病学会北海道支部例会 2013.8.31

28: 松本 和幸, 真口 宏介, 高橋 邦幸 膵腫瘍のスクリーニングとしての非造影 MRI 検査の有用性 第113回日本消化器病学会北海道支部例会 2013.9.1

29: 権 勉成, 小山内 学, 真口 宏介 膵管ドレナージは ERCP 後膵炎を予防できるか 第 49 回日本胆道学会学術集会 2013.9.19

30: 真口 宏介 膵疾患の超音波診断 日本超音波医学会第 23 回九州地方会学術集会 2013.10.6

31: 小山内 学, 真口 宏介, 高橋 邦幸 IPMN 新ガイドラインの検証—分枝型 IPMN 切除例からみた良悪性診断と手術適応 第 86 回日本消化器内視鏡学会総会 2013.10.10

32: Yane K, Maguchi H, Takahashi K, Katanuma A, Osanai M, Kin T, Takaki R, Matsumoto K, Gon K, Matsumori T, Tomonari A. A case of remnant MPD dilation post pancreaticoduodenectomy for IPMN. Meet the Professor — How do we treat this case —. 2013.10.10

33: 松本 和幸, 真口 宏介, 小山内 学 膵・胆道癌に対する術前胆道ドレナージの現状と問題点 第 55 回日本消化器病学会大会 2013.10.11

34: Gon K, Katanuma A, Maguchi H. Outcomes of Endoscopic ultrasound-guided transmural drainage of peripancreatic fluid collections

arising after surgical operation and pancreatic trauma — Including successful removal of gossypiboma— 第 86 回日本消化器内視鏡学会総会 2013.10.12

35: 高木 亮, 真口 宏介, 高橋 邦幸 胆管・膵管ステント迷入に対する対処法 第 86 回日本消化器内視鏡学会総会 2013.10.12

36: Katanuma A, Kaneko M, Maguchi H, Yane K, Hashigo S, Kin T, Harada R, Osanai M, Takahashi K. A comparative study in the capability of delineation between radial and curved linear arrayed EUS for pancreas and biliary tract: results of a prospective study. UEGW2013. 2013.10.14

37: 松本 和幸, 真口 宏介, 高橋 邦幸, 瀧沼 朗生, 小山内 学, 矢根 圭, 金 俊文, 高木 亮, 松森 友昭, 権 勉成, 友成 暁子, 篠原 敏也 診断困難であった膵管癌の 1 例 第 37 回北海道膵臓研究会 2013.11.2

38: 高橋 邦幸, 真口 宏介, 瀧沼 朗生, 小山内 学, 矢根 圭, 金 俊文, 高木 亮, 松本 和幸, 権 勉成, 松森 友昭, 友成 暁子 Stage, I・II と Stage III 膵癌切除例の比較検討 第 37 回北海道膵臓研究会 2013.11.2

39: 真口 宏介 胆膵内視鏡医が求める X 線室沖縄胆膵カンファレンス 2013.12.13

40: 真口 宏介 IPMN 国際診療ガイドラインの改定と EUS の位置づけ 第 1 回愛媛肝胆膵腫瘍研究会 2014.1.18

41: 真口 宏介 IPMN と膵癌 飯伊消化器研究会 2014.1.24

42: 松本 和幸, 瀧沼 朗生, 真口 宏介, 高橋 邦幸, 小山内 学, 矢根 圭, 金 俊文, 高木 亮, 権 勉成, 松森 友昭, 友成 暁子 膵内分泌腫瘍肝転移例に対する治療成績 第 9 回 NET Work Japan 2014.1.25

43: 高木 亮, 真口 宏介, 高橋 邦幸, 瀧沼 朗生, 小山内 学, 矢根 圭, 金 俊文, 松本 和幸, 松森 友昭, 権 勉成, 友成 暁子 緊急 ERCP 関連手技の現況 第 108 回日本消化器内視鏡学会北海道支

部例会 2014.3.1

44: 金 俊文, 瀧沼 朗生, 真口 宏介, 高橋 邦幸, 小山内 学, 矢根 圭, 高木 亮, 松本 和幸, 権 勉成, 松森 友昭, 友成 暁子 **Slow pull technique** を用いた通常針での膵腫瘤性病変に対する EUS-FNA の診断能に関する前向き研究 第 108 回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会 2014.3.2

45: 松森 友昭, 真口 宏介, 高橋 邦幸, 瀧沼 朗生, 小山内 学, 矢根 圭, 金 俊文, 高木 亮, 松本 和幸, 権 勉成, 友成 暁子 **IPMN 切除後残膵再発例の臨床病理学的検討** 第 114 回日本消化器病学会北海道支部例会 2014.3.2

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

膵癌患者における全身性炎症反応と予後との関連に関する研究

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

単施設 5 年間 465 例の膵癌患者において、全身性炎症マーカー（CRP、NLR、PLR、mGPS）と予後との関連を解析した。予後との関連が強いマーカーは CRP と NLR であり、両者の予後との関連は切除例と比較し非切除例でより強力であった。CRP、NLR 高値例は治療期間が短いことが予想され、効果発現に時間がかかる免疫療法のよい開発対象にはならない。

A. 研究目的

膵癌患者の全身性炎症反応と予後との関連を明らかにする。

B. 研究方法

後ろ向きカルテ調査により膵癌患者の全身性炎症反応と予後との関連を解析した。全身性炎症反応は、CRP（C-reactive protein）、NLR（neutrophil-lymphocyte ratio）、PLR（platelet-lymphocyte ratio）、mGPS（modified Glasgow Prognostic Scale）の四つの全身性炎症マーカーを選択した。症例の選択規準は、2008 年 1 月から 2012 年 12 月までの間に細胞・組織診断にて腺癌が確認された浸潤性膵管癌患者とし、90 日以上経過が不明の生存例は除外した。主要評価項目は生存期間であり、組織診断施行日（手術日もしくは生検日）から死亡日もしくは 2013 年 12 月までの最終生存確認日までの期間と定義した。

（倫理面への配慮）

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」（平成 19 年度文部科学省・厚生労働省告示）における「人体から採取された試料を用いない研究」の「既存資料のみ用いる観察研究の場合」（第 3-1-(2)-2-イ）に属する。本研究は調査対象者に対して最小限の危険を越える危険を含まず、研究対象者の不利益とはならないことから、個別の同意

取得は行っていない。

C. 研究結果

465 例が症例選択規準に該当した。背景は男性 264 例、女性 201 例、年齢中央値（範囲）67（32-88）、膵頭部癌 233 例、体尾部癌 232 例、UICC ステージ I / II / III / IV = 19 / 154 / 137 / 155、切除術 204 例、化学療法 257 例、緩和ケア 4 例。

単変量解析で有意な予後（不良）因子は腫瘍占拠部位（体尾部癌）、UICC ステージ（III/IV）、CRP（ $\geq 1.0\text{mg/dl}$ ）、NLR（ ≥ 2.0 ）、CA19-9（ $\geq 1000\text{U/ml}$ ）であり、PLR 及び mGPS と予後との関連は明らかではなかった。多変量解析による独立予後因子は CRP（ハザード比：1.695、 $P < 0.001$ ）、NLR（ハザード比：1.414、 $P = 0.020$ ）、CA19-9、UICC ステージであった。

CRP、NLR と予後との関連は非切除例において著しく（ハザード比：2.1、 $P < 0.001$ ）、切除例においては CRP でハザード比：1.516、 $P = 0.032$ 、NLR でハザード比：1.471、 $P = 0.075$ と関連性は低下した。

D. 考察

近年、全身性炎症反応が様々な癌腫において予後因子となることが明らかとなり、このような炎症反応マーカーとして CRP の他に NLR、PLR、mGPS などが提唱されている。以前より CRP 高

値である進行膵癌例は予後不良であることが知られていたが、日本人膵癌患者の大規模コホートによる他の炎症反応マーカーとの比較研究の報告はない。

今回の解析は、比較的早期の切除例から遠隔転移を有する進行例までの幅広い膵癌患者集団において実施され、以下の二点が明らかになった。検討した炎症反応マーカーのうち、CRP と NLR は予後と密接な関連を有し、このコホートにおける PLR と mGPS は有意な予後因子とはならなかった。また、CRP と NLR は、切除例に比べ切除不能進行例でより強力な予後因子であった。

全身性炎症反応の高い例は治療期間が短いことが予想され、効果発現に時間がかかる免疫療法に最適な開発対象は、CRP や NLR が低値での切除後補助療法と思われる。

E. 結論

CRP や NLR が高値である日本人膵癌患者は、免疫療法の開発対象から外すべきである。このような集団には、状況が許せばより速やかに強力な化学療法を行うべきである。

G. 研究発表

1. 論文発表：未
2. 学会発表：
第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会(2014 年 7 月福岡) 予定

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：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

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

膵癌は依然として予後不良な疾患であるが、最近では切除可能な段階で発見され手術された後に補助療法を実施された症例では長期生存も可能であることが示されてきた。このような症例では組織学的な根拠は手術検体で診断は可能であるが、非切除進行膵癌で化学療法が行われる症例では、従来は組織学的根拠を得るのは相当に困難であった。我々は以前から手術・非手術に拘らず治療方針の決定には膵癌の組織学的診断が必須と考え、超音波内視鏡を用いて組織採取を行う方法(EUS-FNA)を行ってきた。今回の検討では膵癌の組織学的診断を 90%以上、合併症は 1%以下であり、効率的かつ安全に実施可能であった。また、このような方法で膵癌の診断の得られた症例は腎臓に手術が行われ、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）の適応条件の合った 6 例に試験を実施し経過観察された。

A. 研究目的

膵癌は依然として予後不良な疾患であるが、最近では切除可能な段階で発見され手術された後に補助療法を実施された症例では長期生存も可能であることが示されてきた。このような症例では膵癌の組織学的根拠は手術検体で容易に証明される。しかし、非切除進行膵癌で化学療法が対象となる症例では従来は組織学的根拠を得るのは非常に困難であった。我々は以前から膵癌の組織学的診断を得る方法として超音波内視鏡を用いて組織採取を行う方法(EUS-FNA)を実施してきた。今回は、その方法、成績、診断能に影響する因子の解析を行った。

また、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-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 2010 年度の保険

収載前には約 30 施設でしか行われていなかったものが、現在では 300 施設に増加したことを踏まえ、一施設としては全国でも最も多い症例数を誇る当院での EUS-FNA の方法、成績、偶発症発生率、診断能に影響する因子の解析を行った。

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ビ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、ペプチドワクチン投与後の経過観察を実施した。

C. 研究結果・考察

1) 成績、偶発症、診断能に影響する因子

1997 年から 2010 までに膵腫瘍性病変に対して EUS-FNA を実施した連続 944 例を対象として、retrospective に解析した。検体採取率は 99.3% (989/996)、正診率は 91.8% (918/996) であった。悪性に対する感度は 91.5% (793/867)、特異