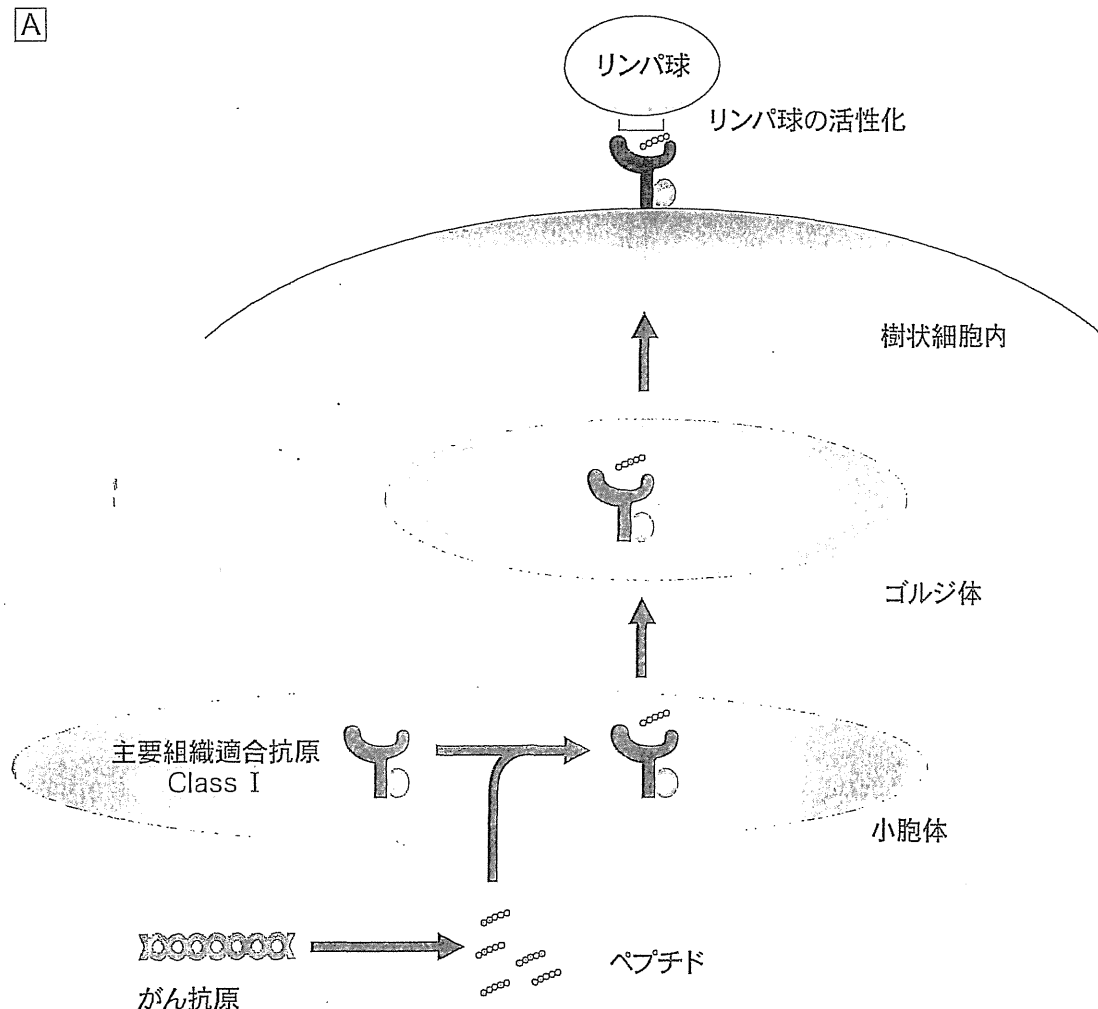


A



がん抗原の樹状細胞内での抗原提示機構

標的となるがん細胞に特異的に発現している内因性抗原であるがん関連抗原は、樹状細胞に取り込まれ、分解を受けてアミノ酸が複数個連なったペプチド断片となります。このペプチドは細胞内の小胞体内に運ばれ、主要組織適合抗原 Class I 分子に結合し、ゴルジ体を介して細胞表面へ表出します。通常 9～10 個のアミノ酸からなるペプチドが主要組織適合抗原 Class I 分子に結合します。表出した MHC (HLA) Class I - ペプチド複合体により、ペプチドが CD8 陽性 T 細胞に提示され、この CD8 陽性 T 細胞を活性化することにより、がん特異的な CTL が誘導されます。

(筆者ら作成)

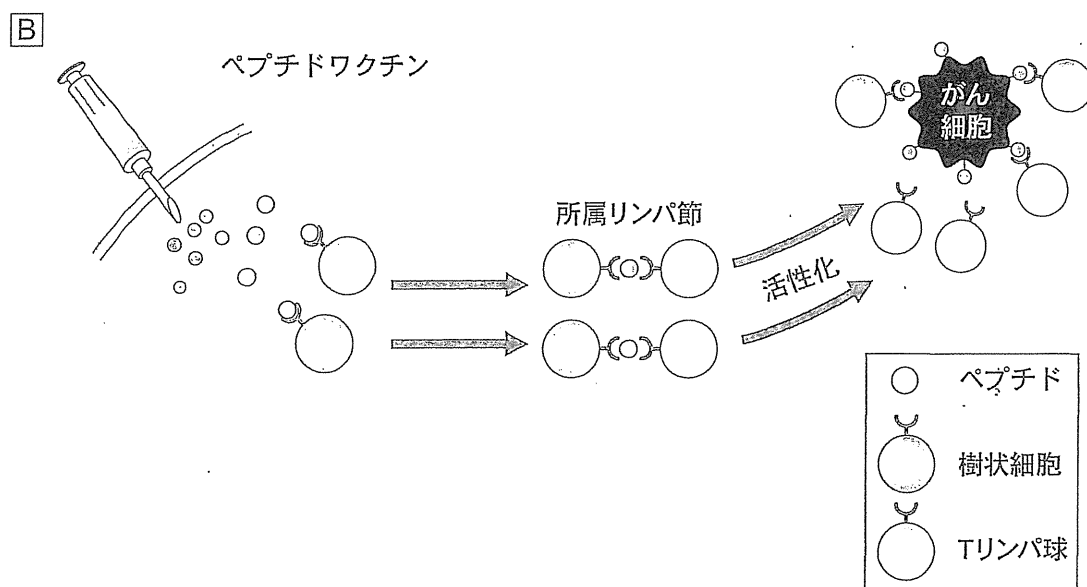
ペプチドワクチン療法

リンパ球ががん細胞を認識するためのがん抗原そのものを、直接同定することは困難でした。しかし、1991年にベルギーの Ludwig 癌研究所の Boon 博士らにより、悪性黒色腫細胞に発現する抗原 (MAGE と呼ばれる抗原) の遺伝子が初めて同定されました。さらに 1994年には、米国国立衛生研究所 (National Institutes of Health : NIH) の Rosenberg 博士らが、腫瘍抗原の遺伝子を悪性黒色腫から同定し (MART-1,

gp100と呼ばれるもの), それ以降, 多くの遺伝子が同定されています。見つかった抗原には, 主要組織適合抗原クラス I に提示されるペプチドエピトープが同定されているものもあり, ペプチドの刺激によって, 生体内で腫瘍細胞を傷害するリンパ球(キラー細胞)を誘導できることも報告されています。

ペプチドワクチン療法では, 一般的に9~10個のアミノ酸からなる人工的に合成したペプチドを用います。がんペプチドワクチンは, がん細胞に特有のペプチドを患者さんに注射し, 患者さん自身の持っている免疫の力を高めて, がんの増大を抑えることを目指して開発されています。すなわち, ペプチドによって活性化された, ペプチドに特異的なリンパ球などの免疫細胞がそれを敵と認識して働き始め, がん細胞を攻撃し排除するだろう, というのが, ペプチドワクチンの基本的な考え方です(図B)。したがって, がんワクチンには, がん細胞に多く発現するが正常細胞には発現していない, もしくは発現が極めて少ない抗原に対するアミノ酸配列を化学的に合成したペプチドを用います。

このようなペプチドにより賦活化されたリンパ球の一種である細胞傷害性T細胞(CTL)は, その抗原を持つがん細胞だけを攻撃し, 正常細胞は傷害しないことから, ペプチドワクチンが, 副作用の少ないがんの治療法として期待されています。



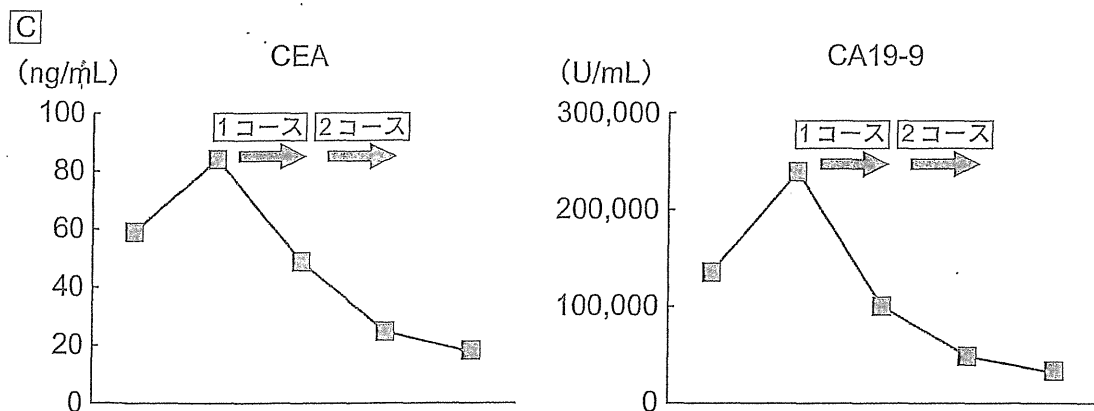
ペプチドワクチンによるTリンパ球の活性化

皮下に投与された合成ペプチドは皮膚・皮下の樹状細胞に取り込まれ, 所属リンパ節内でTリンパ球の活性化を行います。活性化されたCD8陽性T細胞は, キラー細胞としてがん細胞を攻撃します。

(筆者ら作成)

当施設でのペプチドワクチン療法

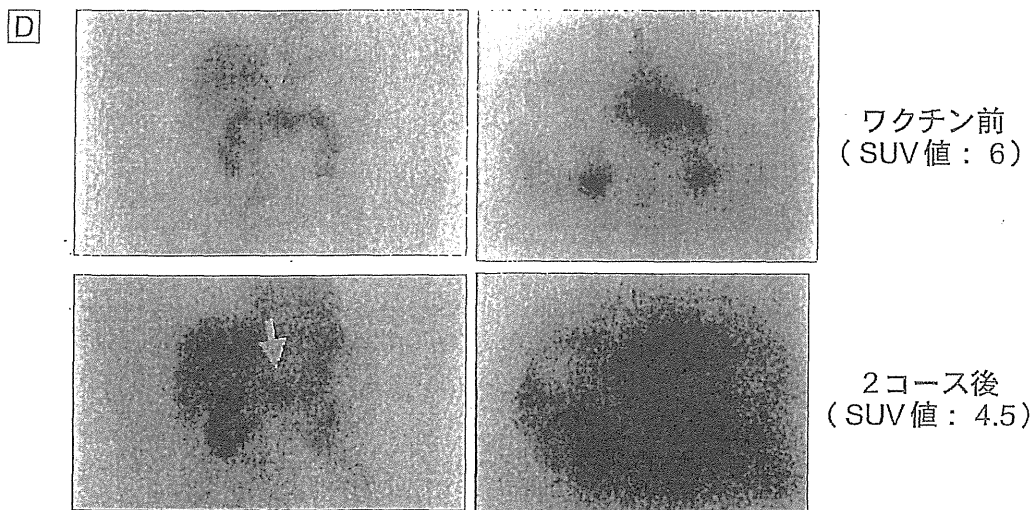
和歌山県立医科大学では、以前から免疫療法の臨床応用に関する研究をしてきました。膵がんに対しては、血管内皮細胞増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF) の受容体に対するペプチドワクチンを用いて、安全性を検証する第 I 相臨床試験を行い、血管内皮細胞増殖因子 2 型受容体に対するペプチドワクチンの至適投与量を明らかにするとともに、私たちのデータを基に速やかに大規模治験へと移行することができました。



腫瘍マーカーの推移

ゲムシタピン塩酸塩とペプチドワクチンを併用する免疫化学療法を切除不能進行膵がんに投与したところ、腫瘍マーカーである CEA, CA19-9 とともに速やかに減少しました。

(筆者ら作成)



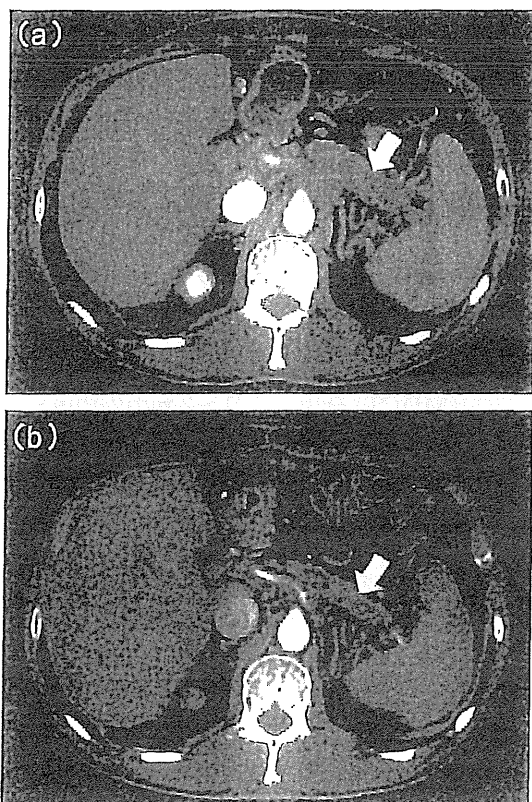
PET 検査の推移

ゲムシタピン塩酸塩とペプチドワクチンを併用する免疫化学療法を切除不能進行膵がんに投与したところ、PET 検査の集積が SUV 値 6 から 4.5 へと減少を認めました。

(筆者ら提供)

その臨床試験での代表的な症例を提示しますが、ペプチドワクチンと抗がん剤のゲムシタビン塩酸塩を併用することで、腫瘍マーカーが低下した症例や、ポジトロン断層撮影(PET)での改善がみられた症例、長期に縮小がみられた症例などを経験しました(図C~E)。

E



現在は、ゲムシタビン塩酸塩が効かなくなった方に対するペプチドワクチン療法の治験と、膵がん切除後の再発予防に対するペプチドワクチン療法の治験が進行中ですが、治験ということで限られた方のみに参加いただけます。

長期間有効症例

膵体尾部がん(a:矢印)は、ゲムシタビン塩酸塩とペプチドワクチンを併用する免疫化学療法により、治療開始7カ月後も45%に縮小したままであり(b:矢印)、元気に日常生活を過ごすことができました。
(筆者ら提供)

今後の展望

現在、より強力な抗腫瘍効果・生存期間の延長のためには、単独のペプチドより複数のペプチドを投与するカクテルワクチンが有利であることが、次第はわかってきました。がんペプチドワクチン療法は副作用の少ない治療法ですが、治験などの高水準の臨床試験を経ることで初めて薬として認められ、日本中どこの病院でも、誰でも治療を受けることが可能となります。まだ、膵がんを対象としたペプチドワクチンで薬剤として認可されたものはなく、治験などの高水準の臨床試験が行われているところです。米国では、前立腺がんに対する Provenge や悪性黒色腫に対する ipilimumab が免疫療法薬として承認され、実際に使用されていますが、難治性がんである膵がんに対する新たな希望として、ペプチドワクチンの1日も早い創薬を急ぐ必要があると考えます。

(谷 真至, 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*岡田 健一**
山上 裕機**

Key Words : pancreatic cancer, R0, resection rate

はじめに

膵臓がんは初回診断時に手術的治療となるのはおよそ15~20%である。他の悪性腫瘍の治療の進歩にもかかわらず、膵臓がんの5年生存率は数十年変わらず5%未満である¹⁾。膵頭十二指腸切除術が施行された切除可能膵臓がん患者の5年生存率はおよそ15~20%であり²⁾、それゆえ外科的根治切除が膵臓がん患者の生存率を向上させる最良の方法である。

一方、他のがんと異なり、局所進行膵臓がんは膵臓周囲の血管浸潤が原因で切除不能になる。局所進行膵臓がんとして発見された患者のおよそ3分の1は根治的に切除できる可能性が限界、あるいは“borderline”である。現在、borderline resectable膵臓がんの定義と取り扱いは依然賛否両論がある。本稿では、膵臓がんのステージング、“borderline resectable”膵臓がんの定義を検討し、切除率向上のための術前治療について考察する。

1. 膵臓がんの進行度(stage)

American Joint Committee on Cancer(AJCC)の膵臓がんのTNM staging systemは2010年に第7版に改定された(表1)³⁾。コンピューター断層撮影装置computed tomography(CT)は膵臓がん

の診断とステージングに最も広く利用され、最も有用な画像検査手段(モダリティ)である⁴⁾。特にmulti detector-row computed tomography(MDCT)を用いた1~2 mmのthin sliceで撮像する動脈早期相、後期相、静脈相の膵臓3相特別プロトコールは、術前に切除可能膵臓がんと切除不能膵臓がんの鑑別を行う手段として最も推奨される⁵⁾。この3相のCTは腹腔動脈、上腸間膜動脈、総肝動脈などの動脈や、上腸間膜静脈、脾静脈、門脈などの門脈系静脈を選択的に可視化でき、それにより腫瘍の血管浸潤の判定が可能となる。しかしながら、CTの画像診断で切除可能と診断されても、実際に切除に至る症例は70~85%とされる⁶⁾。CTの微小肝転移や腹膜転移の感度は低い。PET/CTは正式な膵臓3相プロトコールCTの後に、遠隔転移のハイリスク患者に膵臓外転移を評価する目的で利用されるが、膵臓造影CTの代用にはならない。超音波内視鏡(endoscopic ultrasonography; EUS)は膵臓がんのステージングに有用な画像検査様式で、特に腫瘍の血管浸潤評価に関しCTの補助診断としてステージングに役立つ⁷⁾。またEUSではEUS-FNA(超音波内視鏡下穿刺生検法)が可能で組織診断が可能である。CTガイド下生検よりも腹膜播種リスクが低く、切除可能膵臓がんにも施行されている。

* Borderline resectable pancreatic carcinoma.

** Ken-Ichi OKADA, M.D. & Hiroki YAMAUE, M.D.: 和歌山県立医科大学第2外科(〒641-8510 和歌山県和歌山市紀三井寺811-1); Second Department of Surgery, Wakayama Medical University, School of Medicine, Wakayama 641-8510, JAPAN

表 1 TNM staging

TNM stages	
Primary tumor (T)	
Tis	Carcinoma in situ (includes the “PanIn III” classification)
T1	Tumor limited to the pancreas, 2 cm or less in the greatest dimension
T2	Tumor limited to the pancreas, more than 2 cm in the greatest dimension
T3	Tumor extends beyond the pancreas but without involvement of the celiac axis or the superior mesenteric artery
T4	Tumor involves the celiac axis or the superior mesenteric artery (unresectable primary tumor)
Regional LN (N)	
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
Distant metastasis (M)	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
Stage grouping	
0	Tis N0 M0
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T3 N0 M0
IIB	T1-T3 N1 M0
III	T4 Any N M0
IV	Any T Any N M1

(文献³⁾より引用)

Borderline resectable膵臓がんの定義

膵臓がんは高解像度のCT単独診断や補助的診断としてEUS, MRI, PET/CTに基づき, 切除可能膵臓がん(stage IあるいはII), 局所進行膵臓がん(stage III), 播種(転移)性状態(stage IV)に分類される. 近年の画像診断学の発達にもかかわらず特定の症例では切除可能膵臓がん(stage IあるいはII)と局所進行(stage III)の鑑別は困難である. この切除可能膵臓がんと局所進行膵臓がんの間の不明瞭な境界上にあるとされる腫瘍集団を“borderline resectable”膵臓がんと呼ぶ⁸⁾. Borderline resectable膵臓がんは, 播種(転移)性状態のリスクが高い切除可能腫瘍であり, 治療方針としての切除は推奨度2A[低いエビデンスレベル; National Comprehensive Cancer Network (NCCN)統一コンセンサスに基づく]とされ, 手術により顕微鏡的あるいは肉眼的がん遺残の可能性が高いとされる⁶⁾.

1. 切除可能性(resectability)の定義

Multidetector CTは唯一で最良の膵臓がんの切除可能性を判断しうる検査である. 一般的合意として総肝動脈と上腸間膜動脈周囲が膵臓がんとの間に明瞭な全周性の脂肪レベルのCT値が確

認できるものや, 放射線学上, 上腸間膜静脈や門脈への接触, 門脈系静脈のねじれ, 腫瘍塞栓, 不整狭窄(encasement)を認めないものは, 切除可能(potentially resectable)とされる⁹⁾. 上腸間膜動脈や腹腔動脈あるいは下大静脈にencasementを認めるものは切除不能膵臓がんに分類される. この場合の“encasement”という単語は血管周囲に180度を超えてlow-density tumor(腫瘍の神経叢浸潤)が取り巻くものとされ, “abutment”という単語はそれが血管周囲に180度以下の接触で取り巻くものとされる²⁾¹⁰⁾.

2. Borderline resectable膵臓がんを定義する基準

NCCN基準によると, 放射線学的所見として門脈や上腸間膜静脈への腫瘍のabutmentやこれらの門脈系静脈への限局した長さの(すなわち狭窄あるいは閉塞長が短くその部分を切除しその上端と下端を無理なく縫合再建できる)ものはborderline resectableな腫瘍に分類される⁶⁾. 動脈に波及する“Borderline”放射線学的所見は総肝動脈のencasementは含むが, 腹腔動脈への波及や, 腫瘍の上腸間膜動脈へのabutmentは除外される(表2)⁶⁾. NCCN基準に加えて, M.D. Anderson Cancer Center (MDACC)基準では肝動脈に起始

表2 NCCN criteria : pancreas cancers considered borderline resectable

- ・ No distant metastasis
- ・ Venous involvement of the SMV/portal vein showing tumor abutment with or without impingement and narrowing the lumen, encasement of the SMV/portal vein but without encasement of the nearby arteries, or short segment venous occlusion resulting from either tumor thrombus or encasement but with suitable vessel proximal and distal to the area of vessel involvement, allowing for safe resection and reconstruction
- ・ Gastroduodenal artery encasement up to the hepatic artery with either short segment encasement of direct abutment of the hepatic artery, without extension to the celiac axis
- ・ Tumor abutment of the SMA not to exceed 180° of the circumference of the vessel wall

(文献⁶⁾より引用)

する胃十二指腸動脈の根部までのencasementもborderline resectableとされる。しかしこれらの症例ではいずれも外科的切除断端陽性(R1あるいはR2)となる可能性が高いとされる。

3. Borderline resectable膵体尾部がん

NCCN基準ではborderline resectable膵臓がんの定義は膵頭部、体部、尾部に分けられて明記されていないが、切除不能膵臓がんは部位別に明記されている。よって切除不能膵体尾部がんの定義に基づいて解釈すると、遠隔転移を認めず、上腸間膜動脈あるいは腹腔動脈へのabutmentが180度以下で、安全に門脈系静脈の再建が可能で、大動脈浸潤を認めないものはborderline resectable膵体尾部がんとしてよいと考えられる。しかしながら腹腔動脈にabutmentを認めるような状態は通常systemic diseaseと考えられ、事実R0切除が長期生存に有意に寄与することを示したエビデンスレベルの高い報告はいまだない。外科医は腹腔動脈や総肝動脈にabutmentを認めるような症例には、まず術前治療を施行し、慎重に適応症例を選別することで、外科治療と膵臓がんの生物学的悪性度のバランスを維持する責務がある¹¹⁾。

切除率向上のためのborderline resectable膵臓がんに対する術前治療

1. 術前治療の意義

Borderline resectable膵臓がんの患者に対する術前治療の論理的根拠は⁶⁾¹⁰⁾、

- ①早期進行度における顕微鏡的転移病巣に対する治療ができること。
- ②外科的切除によってより恩恵を受けると考えられる患者を選別するための十分な時間的間隔を提供できること。

③腫瘍サイズを縮小させる潜在力によりR0切除率が向上しうること。

④最も侵襲性の高い治療(手術)の順番が最後であること。

⑤④のために、集学的治療を計画された患者すべてが化学療法を受けることができること、である。

いくつかの臨床試験が切除可能膵臓がんの患者に対する術前化学放射線治療の利用を評価しているが、randomized controlled trialはまだ報告されていない⁹⁾¹²⁾¹³⁾。MDACCグループは連続132例の患者に術前化学放射線治療と膵頭十二指腸切除術を施行し、median survivalが21か月で31%の患者が無再発生存中と報告している¹³⁾。

2. Borderline resectable膵臓がんに対する術前化学放射線療法の原則

化学放射線治療はstage III 膵臓がんの根治的切除に貢献しうる。すなわち上腸間膜動脈や腹腔動脈へのabutmentが限局的な症例において、化学放射線治療によって切除断端陰性となり、潜在的根治切除となりうる。5-FU、カペシタピン、タキサン系薬剤、そして塩酸ゲムシタピンは、局所進行膵臓がんに対する放射線の化学療法増感剤である。カペシタピンよりも毒性が低く、5-FUと同等の効果が期待できるゲムシタピンを基本とした化学放射線療法が経験的によく選ばれている¹⁰⁾。Borderline resectable膵臓がんに対する術前治療は推奨度2Bに分類される⁶⁾(低いエビデンスレベル；NCCNの非統一コンセンサスに基づく)。エルロチニブやベバシズマブ、セツキシマブなどの分子標的治療薬も使用され始めている。

3. M.D. Anderson Cancer Center strategy

Borderline resectable膵臓がん(stage III)の患者に対し、放射線照射に先だってgemcitabine-based combination systemic therapyを数週間施行された¹⁰⁾。治療効果判定のために一連のCT検査とCA19-9値の評価が2か月ごとに施行された。放射線学的に腫瘍の消退を認め、CA19-9値の正常化を認め、performance statusの良好な患者に手術が施行された¹⁰⁾。MDACCは通常50.4Gyを28分割して、腫瘍と1 cm以上に腫大したリンパ節、腹腔動脈、上腸間膜動脈を含めた原体照射法とweekly gemcitabine (400~500 mg/m²)の併用療法を推奨している。

化学放射線療法後のresectabilityに関するコンセンサスと議論

いくつかの臨床試験において術前化学放射線療法は切除不能膵臓がんを切除可能膵臓がんに変えうる^{14)~16)}。言い換えれば、術前治療はR0切除率を向上させると考えられる。しかしながら、それを立証する無作為化臨床試験(RCT)の報告はいまだなく、最適化されたレジメンも確立していない。また他の研究では、術前治療を完遂したあとの再ステージングで原発巣の進行や遠隔転移が発見される患者もいることが報告されている¹⁷⁾¹⁸⁾。またgemcitabine-basedの術前放射線化学療法に関する横断研究では生存期間の向上は認められなかった¹⁸⁾。

おわりに

Borderline resectable膵臓がんは切除可能膵臓がんと局所進行膵臓がんとの間に存在する腫瘍集団であり、その主診断には高解像度CTが、補助診断としてEUSが役割を果たす。術前治療により、切除率の向上やR0切除率の向上が期待されるが、その結果が長期成績に結び付くというエビデンスはない。今後、エビデンスレベルの高い複数の臨床試験の報告に基づく治療ガイドラインの早期確立が期待される。

文 献

- 1) Wray CJ, Ahmad SA, Matthews JB, Lowy AM. Surgery for pancreatic cancer : recent controversies and current practice. *Gastroenterology* 2005 ; 128 : 1626.
- 2) Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. Borderline resectable pancreatic cancer : definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol* 2006 ; 13 : 1035.
- 3) Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer : the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010 ; 17 : 1471.
- 4) Wong JC, Lu DS. Staging of pancreatic adenocarcinoma by imaging studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 ; 6 : 1301.
- 5) Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer : expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009 ; 16 : 1727.
- 6) Tempero MA, Arnoletti JP, Behrman S, et al. Pancreatic adenocarcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2010 ; 8 : 972.
- 7) Rösch T, Braig C, Gain T, et al. Staging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography. Comparison with conventional sonography, computed tomography, and angiography. *Gastroenterology* 1992 ; 102 : 188.
- 8) Varadhachary GR, Tamm EP, Crane C, et al. Borderline resectable pancreatic cancer. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005 ; 8 : 377.
- 9) Talamonti MS, Small W Jr, Mulcahy MF, et al. A multi-institutional phase II trial of preoperative full-dose gemcitabine and concurrent radiation for patients with potentially resectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2006 ; 13 : 150.
- 10) Crane CH, Varadhachary GR, Wolff RA, Fleming JB. Challenges in the study of adjuvant chemoradiation after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol* 2010 ; 17 : 950.
- 11) Okada K, Kawai M, Tani M, et al. Surgical strategy for patients with pancreatic body/tail carcinoma : Who should undergo distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection? *Surgery* 2013 ; 153 : 365.
- 12) Hoffman JP, Lipsitz S, Pisansky T, et al. Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemo-

- therapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas : an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 317.
- 13) Breslin TM, Hess KR, Harbison DB, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas : treatment variables and survival duration. *Ann Surg Oncol* 2001 ; 8 : 123.
- 14) Springett GM, Hoffe SE. Borderline resectable pancreatic cancer : on the edge of survival. *Cancer Control* 2008 ; 15 : 295.
- 15) Quiros RM, Brown KM, Hoffman JP. Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer. *Cancer Invest* 2007 ; 25 : 267.
- 16) White RR, Hurwitz HI, Morse MA, et al. Neoadjuvant chemoradiation for localized adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 2001 ; 8 : 758.
- 17) Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 3496.
- 18) Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 3487.

* * *

別刷

癌と化学療法

VOL.40(2013)

株式会社 癌と化学療法社

Printed in Japan © 禁無断転載・複写複製

Current Organ Topics:	<p>Liver, Pancreas, Biliary Tract Cancer 肝・胆・膵 癌—肝胆膵癌の新展開</p> <p>V. Vater 乳頭部癌における化学療法の現状 川井 学, 山上 裕機 (和歌山県立医科大学 第二外科)</p>
-----------------------	--

[*Jpn J Cancer Chemother* 40(10):1314-1317, October, 2013]

はじめに

Vater 乳頭部癌は取り扱い規約では胆道癌の一部として記載されている¹⁾。わが国の 1998～2004 年までの胆道癌登録集計²⁾によると、外科切除率は胆嚢癌 68.8%、胆管癌 70.2%に対して Vater 乳頭部癌は 89.4%であり手術成績は良好な疾患である。しかし、胆道癌登録集計 5,584 例中 Vater 乳頭部癌は 785 例と胆道癌の 14%程度であり、術後補助化学療法の意義についても症例数が少ないためエビデンスレベルの高い術後補助化学療法の臨床試験の報告はない。しかし、2012 年に胆道癌術後補助化学療法の意義を検証するためのランダム化比較試験として、European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC)-3 が行われた³⁾。また、切除不能 Vater 乳頭部癌に対する化学療法も Vater 乳頭部癌単独での大規模臨床試験はなく、切除不能胆道癌の化学療法のレジメンにて施行されているのが現状である。本稿では Vater 乳頭部癌の手術成績および術後補助化学療法の現状、そして切除不能 Vater 乳頭部癌に対する化学療法について概説する。

1. Vater 乳頭部癌の手術成績

先述の胆道癌登録集計²⁾によると、胆道癌の切除率は胆嚢癌 68.7%、胆管癌 68.1%、Vater 乳頭部癌 93.0%であり、5 年生存率は胆嚢癌 33.1%、胆管癌 41.6%に対して Vater 乳頭部癌は 52.8%と、胆道癌のなかでは手術成績および予後は良好な疾患である。このため、Vater 乳頭部癌に対する治療の第一選択は外科切除である。しかし、Vater 乳頭部癌のリンパ節転移頻度は 35～60%の症例に認められ、いくつかの論文は予後因子としてリンパ節転移の有無を報告している⁴⁻⁷⁾。胆道癌登録における Vater 乳頭部癌のリンパ節転移頻度は 41.1%であり、リンパ節転移陰性の 5 年生存率は 68.7%に対して pN1 34.5%、pN2 30.9%、pN3 は 0%とリンパ節転移を認めた場合、著しく予後不良であった。また、アメリカにおいても Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) による 1998～2003 年の Vater 乳頭部癌 1,301 例の集計では、リンパ節転移率は 57.6%であり、リンパ節転移陰性の 5 年生存率が 59.4%に対してリンパ節転

移陽性の 5 年生存率は 28.4%と予後不良であった⁸⁾。このように、リンパ節転移症例の治療成績は予後不良であり、さらなる予後改善のためには化学療法などの補助療法は必要であると考えられる。

2. 術後補助化学療法の実際

胆道癌において胆嚢癌および胆管癌では根治切除が行われた症例でも早期再発が多く、その予後は不良であり、Vater 乳頭部癌の切除例においてもリンパ節転移症例の治療成績は予後不良である。このため、治療成績向上のために術後補助療法の確立が期待される。

表 1 に Vater 乳頭部癌に対する術後補助療法についてランダム化試験を中心にまとめた。

胆道癌術後補助化学療法の意義を検証するためのランダム化比較試験として、European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) trial⁹⁾と ESPAC-3³⁾がある。EORTC trial は 1999 年に報告され、93 例の乳頭部領域癌（下部胆管癌、Vater 乳頭部癌、十二指腸癌）を対象に術後化学放射線療法（40 Gy+5-FU）群を手術単独群と比較している。乳頭部領域癌における初めての術後補助療法のランダム化試験であったが、手術単独群において MST および 5 年生存率は 12.6 か月、36%に対して術後化学放射線療法群では 17.1 か月、38%であり、ハザード比は 0.91 と術後化学放射線療法の有効性は証明できなかった⁹⁾。その後、2012 年に報告された ESPAC-3 は胆道癌 428 例（Vater 乳頭部癌 297 例、胆管癌 96 例、十二指腸癌 10 例、原発巣不明癌 25 例）を手術単独群、5-FU+ロイコボリン投与群（5-FU 425 mg/m²+ロイコボリン 20 mg/m²を 1～5 日目に bolus 静注/28 日を 1 コースとして 6 コース）、ゲムシタビン投与群（1,000 mg/m²にて 3 週投与 1 週休薬を 6 か月間）の 3 アームにランダム化した比較試験である。それぞれの MST は手術単独群 35.2 か月、5-FU+ロイコボリン投与群 38.9 か月、ゲムシタビン投与群 45.7 か月であったが、3 群間には統計的な有意差は認めず（ $p=0.23$ ）、術後補助化学療法の意義は証明できなかった。Vater 乳頭部癌 297 例のみの層別化解析においても MST は手術単独群 105 例で 40.6 か月、5-FU+ロイコボリン投与群

表1 Vater乳頭部癌に対する術後補助療法

著者 (年)	試験デザイン	治療 (症例数)	全生存期間 中央値(月)	5年生存率 (%)	ハザード比	結論
Klinkenbijnl JH, et al ⁹⁾ (1999)	RCT	手術単独 (n=49) ^a	12.6	36	1 0.91 (p=0.737)	術後化学放射線療法の有効性は認めない
		5-FU+radiation (n=44) ^a	17.1	38		
Takada T, et al ¹⁰⁾ (2002)	RCT	手術単独 (n=24)	NA	34.3	NS	術後化学療法の有効性は認めない
		Mitomycin C+5-FU (n=24)	NA	28.1		
Sikora SS, et al ¹¹⁾ (2005)	Retrospective study	手術単独 (n=55) 5-FU+radiation (n=49)	24.5 34.6	28 38	p=0.3	術後化学放射線療法の有効性は認めない
Noda T, et al ¹²⁾ (2007)	Retrospective study	手術単独 (n=44)	NA	70 (35) [*]	リンパ節転移かつ腓浸潤症例の5年生存率, p<0.05	リンパ節転移かつ腓浸潤症例では術後化学療法は有効
		5-FU (2-channel) ^b (n=28)	NA	74 (70) [*]		
Narang AK, et al ¹³⁾ (2011)	Retrospective study	手術単独 (n=120)	40.1 (15.7) ^{**}	37.2 (5.9) ^{**}	1 0.96 (p=0.839)	リンパ節転移症例では術後化学放射線療法は有効 (p=0.004)
		5-FU+radiation (n=66)	39.9 (32.1) ^{**}	42.1 (27.5) ^{**}		
ESPAC-3 ³⁾ (2012)	RCT	手術単独 (n=144) ^c	35.2 (40.6) ^d	NA	1 0.79 (p=0.13) 0.70 (p=0.03)	術後化学療法の有効性は証明できなかったが、多変量解析にて術後化学療法は予後因子となる
		5-FU+ロイコポリン (n=143) ^c	38.9 (57.8) ^d	NA		
		GEM (n=141) ^c	45.7 (70.8) ^d	NA		

*: リンパ節転移 (+) かつ腓浸潤 (+) 症例, **: リンパ節転移 (+) 症例
^a: periampullary adenocarcinoma (下部胆管癌, Vater乳頭部癌, 十二指腸癌) 症例
^b: 5-FU 125 mg/m²を肝動脈注入と門脈注入にて施行
^c: 胆道癌 (胆嚢癌, 胆管癌, Vater乳頭部癌) 症例
^d: Vater乳頭部癌の全生存期間中央値
 RCT: randomized controlled trial, NA: not available, NS: not significant

100例で57.8か月, ゲムシタピン投与群92例は70.8か月という結果であり, 生存期間延長の統計学的有意差は認められなかった。しかし, 予後因子の多変量解析では, 術後補助化学療法施行群はハザード比0.75 (p=0.03) で手術単独群に比較して独立した予後因子であり, そのなかで5-FU+ロイコポリン投与群の手術単独群に対する有用性は証明できなかったものの, ゲムシタピン投与群はハザード比0.70 (p=0.03) で手術単独群に比較して予後改善に寄与することが証明された。

わが国の胆道癌術後補助化学療法に関する多施設共同ランダム化比較試験が2002年にTakadaらによって報告されている¹⁰⁾。腓癌158例, 胆管癌118例, 胆嚢癌112例, Vater乳頭部癌48例を対象として疾患ごとに解析され, 手術単独群と術後補助化学療法 [5-FU+mitomycin C (MMC)] にランダム化した比較試験である。術後補助化学療法のレジメンは5-FU 310 mg/m²+MMC 6 mg/m²を術後第1週目と3週目に5日間連続静注し, その後, 第5週目から5-FU 100 mg/m²を再発が明らか

になるまで経口投与するというものであった。結果は, 胆嚢癌では化学療法群で5年生存率が有意に良好であったと報告されている。しかし, 胆嚢癌の治癒切除例では有意差を認めておらず, また腓癌, 胆管癌, Vater乳頭部癌では5年生存率に手術単独群と術後補助化学療法群では生存に有意差は認めなかった。Vater乳頭部癌の5年生存率では手術単独群34.3%に対して術後補助化学療法群28.1%であった。

retrospective studyでは, Vater乳頭部癌に対して術後化学放射線療法が有効でない¹¹⁾という報告もあるが, 術後補助療法が有用であったという報告もいくつか散見される^{12,13)}。NodaらはVater乳頭部癌および十二指腸癌で手術をした72例を対象とし手術単独群44例, 術後補助化学療法群28例によって術後補助化学療法の意義を検証した¹²⁾。レジメンは5-FU 125 mg/m²を肝動注と門脈注入による2-channelで術後早期から28日間連続投与するものであった。リンパ節転移かつ腓浸潤症例の層別化で比較した時, 5年生存率は手術単独群で35%で

表 2 切除不能胆道癌に対する化学療法のランダム化比較試験

試験名	試験デザイン	対象	治療 (症例数)	奏効率 (%)	無増悪生存期間中央値 (月)	全生存期間中央値 (月)	1年生存率 (%)	ハザード比	結論
JCOG0805 ^{*16,17)}	ランダム化第II相試験	胆嚢癌 38例 胆管癌 55例 乳頭部癌 8例	S-1 (n=50) GEM+S-1 (n=51)	17.4 36.4	4.2 7.1	9.0 12.5	40.0 52.9	1 0.86 (p=0.52)	GEM+S-1の有用性を証明
BT-22試験 ¹⁵⁾	ランダム化第II相試験	胆嚢癌 32例 胆管癌 47例 乳頭部癌 4例	GEM (n=42) GEM+CDDP (n=41)	11.9 19.5	3.7 5.8	7.7 11.2	31.0 39.0	1 0.69 (p=0.139)	GEM+CDDPの有用性を証明
ABC-02試験 ¹⁴⁾	ランダム化第III相試験	胆嚢癌 149例 胆管癌 241例 乳頭部癌 20例	GEM (n=206) GEM+CDDP (n=204)	15.5 26.1	5.0 8.0	8.1 11.7	NA ^{**} NA ^{**}	1 0.64 (p<0.001)	GEM+CDDPの有用性を証明

*: 切除不能 (n=76)・再発進行 (n=25) 胆道癌によるランダム化試験, **: not available

あるのに対して術後補助化学療法群では70%と有意に予後が改善したと報告している¹²⁾。Mayo Clinic と Johns Hopkins 大学による共同研究の報告では、Vater 乳頭部癌で手術をした186例を対象とし手術単独群120例、術後化学放射線療法群66例によって術後補助化学放射線療法の意義を検証した¹³⁾。MSTは手術単独群では40.1か月に対して術後化学放射線療法群は39.9か月 (p=0.839)と、術後化学放射線療法は生存期間の改善には寄与できなかった。しかし、リンパ節転移症例のみの層別解析では、MSTは手術単独群で15.7か月に対して術後化学放射線療法群では32.1か月 (p=0.004)と術後化学放射線療法の有効性が明らかになった¹³⁾。

しかし、Vater 乳頭部癌単独での術後補助療法ランダム化試験の結果の報告はまだなく、今後のさらなる研究が必要である。

3. 切除不能 Vater 乳頭部癌に対する化学療法

現在、切除不能 Vater 乳頭部癌単独でのレジメンはないが、一般に切除不能胆道癌のレジメンが用いられている。表2に切除不能胆道癌に対する化学療法のランダム化試験をまとめた。

切除不能胆道癌に対する化学療法の臨床試験としてイギリスで第III相ランダム化比較試験 (ABC-02試験) が行われた¹⁴⁾。これは、胆嚢癌149例、胆管癌241例、Vater 乳頭部癌20例の計410例を対象にゲムシタピン単独療法とゲムシタピン+シスプラチン (CDDP) 併用療法によるランダム化比較試験であり、プライマリーエンドポイントは全生存期間とした。ゲムシタピン単独群は1,000 mg/m²にて3週投与1週休薬を1コースとして6コース、ゲムシタピン+CDDP 併用療法群はゲムシタピンを1,000 mg/m²にて2週投与1週休薬の間に

CDDPを第1, 8日目に25 mg/m²を投与することを1コースとして、8コース続けるレジメンであった。全生存期間中央値は、ゲムシタピン単独群206例が8.1か月に対してゲムシタピン+CDDP 併用療法群204例は11.7か月と有意に予後を改善し (p<0.001)、ハザード比は0.64であった。副作用に関しては、ゲムシタピン+CDDP 併用療法群において好中球減少は有意に増加 (25.3% vs 16.6%, p=0.03)したが、それ以外の副作用は両群同等であり、また好中球減少による感染症にも差はなかったと報告している。サブグループ解析による疾患別の解析では Vater 乳頭部癌は410例中20例 (4.9%)しかなく、ゲムシタピン単独群に対するゲムシタピン+CDDP 併用療法群ハザード比は0.62であったが、95%信頼区間が0.21-1.82と広がっていた。しかし、胆嚢癌および胆管癌と同様に Vater 乳頭部癌に対してもゲムシタピン+CDDP 併用療法の有効性に期待できるとしている。

わが国においても切除不能胆道癌に対してABC-02試験と同様のレジメンで、ゲムシタピン+CDDP 併用療法の有効性を検証する第II相ランダム化比較試験 (BT-22試験) が施行された¹⁵⁾。胆嚢癌32例、胆管癌47例、Vater 乳頭部癌4例の計83例を対象に、プライマリーエンドポイントは1年生存率とした。結果、1年生存率はゲムシタピン単独群31%に対してゲムシタピン+CDDP 併用療法群は39.0%、全生存期間中央値に関してもゲムシタピン単独群7.7か月に対して、ゲムシタピン+CDDP 併用療法群は11.2か月と統計学的な有意差は認めなかったものの予後の改善を認めた。副作用として、G3/4の好中球減少はゲムシタピン単独群17%に対してゲムシタピン+CDDP 併用療法群56%、G3/4の白

血球減少はゲムシタビン単独群 19%に対してゲムシタビン+CDDP 併用療法群 29%, および悪心・嘔吐が副作用の全グレードでゲムシタビン+CDDP 併用療法群で有意に増加したが忍容性は十分であり, わが国での切除不能胆道癌の標準治療と位置付けられることが示唆された。

また, Japan Clinical Oncology Group (JCOG) は切除不能・再発胆道癌に対してフッ化ピリミジン系薬である S-1 とゲムシタビンの併用療法の有効性も報告している (JCOG0805)^{16,17)}。胆嚢癌 38 例, 胆管癌 55 例, Vater 乳頭部癌 8 例の計 101 例を対象に, プライマリーエンドポイントは 1 年生存率とした。ゲムシタビン+S-1 併用療法のレジメンは 3 週を 1 コースとして第 1, 8 日目にゲムシタビン 1,000 mg/m²を投与し, S-1 60, 80, 100 mg/body/day を第 1~14 日に服用し, S-1 単独群は 6 週を 1 コースとし S-1 80, 100, 120 mg/body/day を第 1~28 日に服用というものであった。結果, 1 年生存率は S-1 単独群 40%に対してゲムシタビン+S-1 併用療法群は 52.9%, 全生存期間中央値に関しても S-1 単独群 9.0 か月に対してゲムシタビン+S-1 併用療法群は 12.5 か月 (ハザード比: 0.86, p=0.52) と統計学的な有意差は認めなかったものの, 予後の改善を認めた。切除不能・再発胆道癌を対象としたゲムシタビン+CDDP 併用療法とゲムシタビン+S-1 併用療法の第 III 相比較試験 (JCOG1113) が標準治療であるゲムシタビン+CDDP 併用療法に対して, 試験治療であるゲムシタビン+S-1 併用療法が生存期間において非劣性であることを検証するために進行中である。

おわりに

Vater 乳頭部癌の治療第一選択は外科切除である。しかし, リンパ節転移症例は予後が不良であり, 補助療法の確立は必須である。術後化学療法の意義は, ESPAC-3 の結果から証明されたが標準治療としてのレジメンは確立していない。また切除不能 Vater 乳頭部癌に対する化学療法は ABC-02 試験および BT-22 試験によりゲムシタビン+CDDP 併用療法が標準療法である。しかし, 術後化学療法および切除不能癌に対するこの二つの試験は Vater 乳頭部癌を含む胆道癌における臨床試験の結果である。今後は, 多剤併用化学療法や分子標的治療薬の開発とともに Vater 乳頭部癌単独でのランダム化臨床試験による, さらなる検証が必要である。

文 献

- 1) 日本胆道外科学会/編:胆道癌取扱い規約. 第5版, 金原出版, 東京, 2003.
- 2) Miyakawa S, Ishihara S, Horiguchi A, *et al*: Biliary tract cancer treatment: 5,584 results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry from 1998 to 2004 in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 16(1): 1-7, 2009.
- 3) Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, *et al*: Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA* 308(2): 147-156, 2012.
- 4) Terasawa H, Uchiyama K, Tani M, *et al*: Impact of lymph node metastasis on survival in patients with pathological T1 carcinoma of the ampulla of Vater. *J Gastrointest Surg* 10(6): 823-828, 2006.
- 5) Qiao QL, Zhao YG, Ye ML, *et al*: Carcinoma of the ampulla of Vater: factors influencing long-term survival of 127 patients with resection. *World J Surg* 31(1): 137-143, 2007.
- 6) Brown KM, Tompkins AJ, Yong S, *et al*: Pancreaticoduodenectomy is curative in the majority of patients with node-negative ampullary cancer. *Arch Surg* 140(6): 529-532, 2005.
- 7) Todoroki T, Koike N, Morishita Y, *et al*: Patterns and predictors of failure after curative resections of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg Oncol* 10(10): 1176-1183, 2003.
- 8) O'Connell JB, Maggard MA, Manunga J Jr, *et al*: Survival after resection of ampullary carcinoma: a national population-based study. *Ann Surg Oncol* 15(7): 1820-1827, 2008.
- 9) Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahnoud T, *et al*: Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 230(6): 776-782, 1999.
- 10) Takada T, Amano H, Yasuda H, *et al*: Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 95(8): 1685-1695, 2002.
- 11) Sikora SS, Balachandran P, Dimri K, *et al*: Adjuvant chemoradiotherapy in ampullary cancers. *Eur J Surg Oncol* 31(2): 158-163, 2005.
- 12) Noda T, Ohigashi H, Ishikawa O, *et al*: Liver perfusion chemotherapy for selected patients at a high-risk of liver metastasis after resection of duodenal and ampullary cancers. *Ann Surg* 246(5): 799-805, 2007.
- 13) Narang AK, Miller RC, Hsu CC, *et al*: Evaluation of adjuvant chemoradiation therapy for ampullary adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. *Radiat Oncol* 6: 126, 2011.
- 14) Valle J, Wasan H, Palmer DH, *et al*: Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 362(14): 1273-1281, 2010.
- 15) Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, *et al*: Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* 103(4): 469-474, 2010.
- 16) Takashima A, Morizane C, Ishii H, *et al*: Randomized phase II study of gemcitabine plus S-1 combination therapy vs. S-1 in advanced biliary tract cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0805). *Jpn J Clin Oncol* 40(12): 1189-1191, 2010.
- 17) Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, *et al*: Randomized phase II study of gemcitabine plus S-1 versus S-1 in advanced biliary tract cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0805). *Cancer Sci*: 2013. [Epub ahead of print]

専門医のための 消化器病学

第2版

監修 小俣政男 千葉 勉

編集 下瀬川徹 渡辺 守 木下芳一 金子周一 櫻田博史

各論

炎症

急性膵炎	竹山宜典	585
トピックス 酸化ストレスと膵炎	五十嵐久人	591
トピックス pancreatitis bundle	吉田雅博, 高田忠敬	592
慢性膵炎	正宗 淳, 下瀬川徹	593
トピックス 膵炎の遺伝子異常	桑 潔, 下瀬川徹	601
トピックス 膵星細胞をめぐる最近の話題	清水京子	603

免疫異常

自己免疫性膵炎	岡崎和一	606
トピックス 自己免疫性膵炎の国際基準と日本の改訂基準	神澤輝実, 下瀬川徹	610

嚢胞性疾患

非腫瘍性膵嚢胞	佐田尚宏	613
IPMN, MCN	田中雅夫	617
その他の腫瘍性膵嚢胞	廣岡芳樹, 後藤秀実	622

腫瘍性病変

膵臓癌	伊佐地秀司	628
トピックス 膵発癌, 浸潤, 転移の分子機序	佐藤賢一	637
トピックス 膵臓癌の癌ワクチン	宮澤基樹, 山上裕機	640
トピックス 膵腫瘍におけるムチンコア蛋白(MUC)の分子病理	米澤 傑, 東 美智代	642
膵内分泌腫瘍	伊藤鉄英, 五十嵐久人	646
トピックス 膵癌化学療法の進歩	古瀬純司	650

形成異常

輪状膵	五十嵐久人	655
膵管非癒合	北野雅之	658

さまざまな原因による病態

薬剤性膵炎	阪上順一	661
代謝異常による膵炎	石黒 洋, 山本明子	665
トピックス 肥満, 糖尿病と膵疾患	洪 繁	667

索引	671
----	-----

EMTを促進していることも想定されている(図VI-45)。

最近、遺伝子改変膵癌マウスの発癌過程において、マウスのPanIN(mPanIN)細胞にEMTが生じ、血流中にもそのEMT化したmPanIN細胞が検出されることが報告された⁹⁾。つまり、癌形成以前に転移過程が開始しているということである。一方、ヒトの膵癌転移巣と原発巣のゲノム解析から、膵の正常細胞が癌化するまで最低10年程度(平均11.7年)、転移能獲得にさらに5年以上(平均6.8年)という長い年月が必要であることが示されている¹⁰⁾。膵癌転移のメカニズムに関してはいまだ不明な点も多く、今後の研究によって明らかにされていくものと思われる。

◎文献

- 1) Hruban RH, Goggins M, Parsons J, et al : Progression model for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 6 : 2969-2972, 2000
- 2) Hansel DE, Kern S, Hruban RH : Molecular pathogenesis of pancreatic cancer. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 4 : 237-256, 2003
- 3) Kanda M, Matthaei H, Wu J, et al : Presence of somatic mutations in most early-stage pancreatic intraepithelial neoplasia. *Gastroenterology* 142 : 730-733, 2012
- 4) Biankin AV, Waddell N, Kassahn KS, et al : Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes. *Nature* 491 : 399-405, 2012
- 5) Yu J, Li A, Hong SM, et al : MicroRNA alternations of pancreatic intraepithelial neoplasms. *Clin Cancer Res* 18 : 981-992, 2011
- 6) Bachem MG, Schünemann M, Ramadani M, et al : Pancreatic carcinoma cells induce fibrosis by stimulating proliferation and matrix synthesis of stellate cells. *Gastroenterology* 128 : 907-921, 2005
- 7) Provenzano PP, Cuevas C, Chang AE, et al : Enzymatic targeting of the stroma ablates physical barriers to treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell* 21 : 418-429, 2012
- 8) Thiery JP : Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2 : 442-454, 2002
- 9) Rhim AD, Mirek ET, Aiello NM, et al : EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation. *Cell* 148 : 349-361, 2012
- 10) Yachida S, Jones S, Bozic I, et al : Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature* 467 : 1114-1117, 2010

(佐藤賢一)

トピックス

膵臓癌の癌ワクチン

近年、米国ではホルモン療法抵抗性前立腺癌の患者に対して樹状細胞ワクチンとして作用する sipuleucel-T が米国食品医薬品局(FDA)で承認され、その後、抗CTLA-4抗体である ipilimumab が転移性悪性黒色腫の患者に対して承認された。このように癌免疫関連の創薬化の動きが強まっている。難治癌である膵癌でも新規治療薬の開発は急務である。本項では膵癌に対する癌治療用ワクチンの動向について概説する。

▶ 癌ワクチン療法の原理

免疫には自然免疫と獲得免疫があり、抗腫瘍免疫応答においては特に後者は重要である。獲得免疫において中心的役割を果たすのはT細胞で、標的となる癌細胞を直接破壊するのは cytotoxic T lymphocyte(CTL)である。CTLの誘導には樹状細胞(DC)が深く関与しており、CTL発現のメカニズムの概要は次の通りである。

まず、標的となる腫瘍細胞に特異的に発現している内因性抗原である腫瘍関連抗原はDCに取り込まれ、プロテアソームによるプロセッシング作用を受けてペプチド断片となる。このペプチドは抗原プロセッシング関連トランスポーター(transporters associated with antigen processing : TAP)により小胞体内に運ばれ、主要組織適合抗原(MHC, ヒトではHLA)Class I分子に結合し、ゴルジ体を介して細胞表面へ表出する。表出したMHC(HLA)Class I-ペプチド複合体によりペプチドがCD8陽性T細胞に提示され、CD8陽性T細胞を活性化することにより抗原特異的なCTLが誘導される。

▶ 膵癌に対する主な開発中の治療用ワクチン

1) ペプチドワクチン

ペプチドワクチン療法では腫瘍特異的CTLを

誘導しうるペプチド(9-10merのアミノ酸)を腫瘍に比較的限定して発現する腫瘍関連抗原から同定し、癌患者に投与することで、上述の作用機序により腫瘍特異的 CTL が誘導される。歴史的には、1991年にベルギーの Ludwig 癌研究所の Boon らにより、悪性黒色腫細胞に発現する抗原 MAGE をコードしている遺伝子が同定された¹⁾ことを端緒として、腫瘍関連抗原が次々と同定された。膵癌では K-ras, MUC-1, CEA, survivin, telomerase などが腫瘍関連抗原として注目され、それらの抗原由来のペプチドが臨床研究で用いられてきた。しかし、これらのペプチドはいずれも期待されたような臨床的有効性を実証するには至っていない。そこで近年、東京大学医科学研究所の中村祐輔教授(現シカゴ大学教授)のグループを中心に、腫瘍に特異的で正常細胞にはきわめて発現の少ない、かつ、癌細胞の増殖に必須の抗原(oncoantigen)を DNA マイクロアレイの手法を用いて同定し、それらを由来とする免疫原性の高いペプチドワクチンを用いた臨床試験が行われている。使用するペプチドワクチンに関しては単剤から複数のカクテルワクチンを用いる傾向にあり、複数のペプチド特異的 CTL を誘導することで単剤よりも強力な抗腫瘍効果が得られることが、臨床試験の結果から明らかになりつつある。その他、同一の HLA であっても、免疫応答を誘導し得るペプチドが異なる点に注目し、特異的免疫応答を誘導できる複数種類のペプチドの中から、個々に免疫応答が誘導できるかどうかを診断して最適なペプチドを選定する(テーラーメイド型)ペプチドワクチン²⁾も膵癌を対象として開発段階にある。

2» 樹状細胞ワクチン

エピトープペプチドがより効率的に DC で HLA Class I と結合して抗原提示されるように、① *ex vivo* で樹状細胞を拡大培養し、ペプチドを樹状細胞にパルスして投与する、②腫瘍抗原遺伝子をコードした cDNA または RNA を遺伝子導入した樹状細胞を投与する、といった試みがなされている。DC ワクチンは GMP グレードでの樹状細胞の調整が必要であるが、理想的な戦略といえる。膵癌での樹状細胞ワクチンの臨床応用はま

だまだ少ないが、本邦では WT1 ペプチドパルス樹状細胞ワクチンの早期臨床試験が開始されている。

3» whole tumor cell vaccine

米国の Johns Hopkins 大学を中心に開発されている GM-CSF 遺伝子導入同種膵癌細胞ワクチンが報告されている³⁾。増殖能を制御した膵癌細胞そのまま投与するため、特定の腫瘍関連遺伝子を同定する必要なく、理論上、一定の腫瘍抗原ペプチドを投与したことになる。GM-CSF は樹状細胞のリクルートや増殖、分化において重要であると考えられる。

4» 遺伝子改変のウイルスや細菌を応用した癌ワクチン

腫瘍抗原遺伝子を発現するよう遺伝子改変されたウイルスあるいは細菌は樹状細胞などの抗原提示細胞内に取り込まれ、癌抗原を遺伝子発現することで、抗原提示を増強し、細胞性免疫を惹起する。Listeria monocytogenes は自然免疫と獲得免疫を惹起するため、癌ワクチンとして応用されている。膵癌の腫瘍関連抗原として注目される Mesothelin を発現する Listeria が開発されており、膵癌を対象とする早期臨床試験が行われている。

▣ 癌ワクチン療法の課題と展望

膵癌だけでなく、種々の癌腫に対して癌免疫療法が試みられているが、共通の課題として癌の免疫逃避機構⁴⁾が挙げられる。すなわち、癌細胞の heterogeneity による腫瘍関連抗原および HLA Class I の発現低下、癌の微小環境における免疫抑制因子(interleukin-10, transforming growth factor(TGF)- β などの免疫抑制性サイトカインや制御性 T 細胞)による抗腫瘍免疫の抑制がある。癌免疫療法の臨床応用を考えるうえで、癌の免疫逃避の克服は必須である。膵癌に対するペプチドワクチンの臨床試験では HLA Class I の安定した発現が期待できる腫瘍周囲の新生血管を標的とするペプチド⁵⁾を用いるとともに oncoantigen 由来のペプチドを用いることで、癌の heterogeneity による免疫逃避を回避することが試

みられている。また、対象患者はこれまで癌の免疫逃避を避けることができない進行膵癌の患者であったが、今後はその影響がきわめて少ない切除後膵癌の再発予防におけるペプチドワクチンの有効性についての臨床研究を進めていく必要がある。その他、すでに米国 FDA で承認された ipilimumab が CTLA-4 を標的としたように、PD-1 (programmed cell death-1) といった腫瘍免疫において抑制的に働く補助刺激分子を標的とした治療が開発段階にあり、癌ワクチンとの併用の可能性もあり有望である。一方、癌細胞の中に、高い造腫瘍性、自己複製能および多分化能を有する癌幹細胞が同定され、化学療法や放射線療法に抵抗性であることから、癌幹細胞を標的とした癌ワクチンも魅力的な治療戦略である。まずは癌幹細胞に特異的な抗原を同定することが肝要である。

◎文献

- 1) van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, et al : A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 254 : 1643-1647, 1991
- 2) Yanagimoto H, Shiomi H, Satoi S, et al : A phase II study of personalized peptide vaccination combined with gemcitabine for non-resectable pancreatic cancer patients. *Oncol Rep* 24 : 795-801, 2010
- 3) Lutz E, Yeo CJ, Lillemoe KD, et al : A lethally irradiated allogeneic granulocyte-macrophage colony stimulating factor-secreting tumor vaccine for pancreatic adenocarcinoma. A Phase II trial of safety, efficacy, and immune activation. *Ann Surg* 253 : 328-335, 2011
- 4) Khong HT, Restifo NP : Natural selection of tumor variants in the generation of "tumor escape" phenotypes. *Nature immunology* 3 : 999-1005, 2002
- 5) Miyazawa M, Ohsawa R, Tsunoda T, et al : Phase I clinical trial using peptide vaccine for human vascular endothelial growth factor receptor 2 in combination with gemcitabine for patients with advanced pancreatic cancer *Cancer science* 101 : 433-439, 2010

(宮澤基樹, 山上裕機)

トピックス

膵腫瘍におけるムチンコア蛋白 (MUC) の分子病理

▶▶ ムチンについての概要

ムチン(MUC)については、英文では“Mucins in human neoplasms : Clinical pathology, gene expression and diagnostic application”という総説論文で¹⁾、和文では『病理と臨床』の臨時増刊号 (Vol.29, 2011)²⁾「病理診断に役立つ分子生物学」のなかで詳細に述べられている。

厳しい環境の外界に直接接する上皮細胞の表面を覆い、体内のホメオスターシスを保つ最前線に存在しているのがムチンである。ムチンは、その骨格に、セリン、スレオニン、プロリンを多く含み、「MUC」というニックネームで呼ばれるコア蛋白を有し、クローニングされた順に番号が付いている。ムチンには、細胞膜に結合して、外界の情報を細胞に伝え、細胞の増殖、分化、アポトーシス等にも関連している「膜結合ムチン(MUC1, MUC4 など)」と、消化管や気道などの粘膜の表面を保護し、食物や便の通りや気道の分泌を良くする粘液の主成分である「分泌型ムチン(MUC2, MUC5AC など)」とがある(図VI-46)。そのコア蛋白のセリンとスレオニン残基にO-グリコシド結合する糖鎖を多数有し、それが分子量の半分以上を占め、その糖鎖抗原には、腫瘍マーカーとして有名な CA19-9(sialyl Le^a)、STN(sialyl-Tn)、SLX(sialyl Le^{x-i})などが知られている。

▶▶ 膵腫瘍におけるムチン発現の意義

筆者らは、膵腫瘍における MUC の発現状況が、膵腫瘍の組織分類に非常に有用であり、しかも予後を含む臨床病理学的所見とよく一致し、手術か、経過観察かというような、具体的な治療法の選択に役立つことを提唱してきた。その後の他施設での研究でも筆者らの提案が追認され、国際的なコンセンサスが得られるようになってきた。

浸潤性に増殖して非常に予後の悪い膵癌におけるムチン発現は、MUC1(汎上皮性膜結合ムチン)

P-NETの画像診断 (EUS, EUS-FNAを中心に)

金 俊 文* 真 口 宏 介* 高 橋 邦 幸*
 渦 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*

索引用語：膵内分泌腫瘍, 画像診断, EUS, EUS-FNA

1 はじめに

内分泌腫瘍(Neuroendocrine tumor: NET)は神経内分泌細胞由来の腫瘍の総称であり, 膵内分泌腫瘍(Pancreatic NET: P-NET)は膵腫瘍全体の1~2%を占めると報告されている¹⁾.

P-NETの特徴は, 線維性被膜を伴う境界明瞭な類円形の腫瘤を呈し, 組織学的には類円形で小型の核を有する腫瘍細胞が索状に配列する。しかしながら, 小さなP-NETでは線維性被膜を欠くことがあり, 腫瘍内に嚢胞変性や石灰化を伴うこともある。また, 多発することも少なくない。このような組織学的多様性により多彩な画像所見を呈するためP-NETの診断には注意を要する。

P-NETに対する画像診断としてはUS, CT, MRIなどの低侵襲性検査法が中心となるが, 小さな腫瘍ではこれらの画像診断法

での指摘が困難であったり, 非典型例では鑑別診断が問題となる。このため, 超音波内視鏡検査(Endoscopic ultrasonography: EUS)あるいは超音波内視鏡下穿刺吸引術(Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspirataion: EUS-FNA)による組織採取が必要となる。

本稿では, P-NETの画像診断についてEUS, EUS-FNAを中心に述べる。

2 P-NETのUS, CT, MRI所見

P-NETの典型的な画像所見として, USでは周囲膵と比較し等~低エコーを呈する境界明瞭な類円形の充実性腫瘤像として描出される。Dynamic CT/MRIでは造影早期から濃染を示し, T2WIで高信号, DWIで拡散低下を示すことが多い(図1)^{2,3)}。嚢胞変性を伴う場合には腫瘤辺縁あるいは隔壁様部分に充実部が存在するため, dynamic studyにて充実部

Toshifumi KIN et al: Imaging diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors by EUS and EUS-FNA

*手稲溪仁会病院消化器病センター [〒006-8555 北海道札幌市手稲区前田1条12丁目1-40]