

術前化学放射線療法
S-1 隔日投与 6 週
radiation 50 Gy (2 Gy/日×5 W)
放射線治療終了後 3 週間を経て手術

↓
R0 : 8/10 例 (80.0%)

手術先行 31%

図 162 BR 症例の対策と結果 (DP-CAR 症例)

ともありまして、ありません。R1 になった症例も、局所は再発せずに経過しているということが、今回の術前加療が今までと違いのあるところかなと考えております。

ボーダーラインの膵癌は高率に R1/2 切除になる可能性がありますので、術前治療、どのような術前治療がよいかは今後の課題であります、やはり術前術後の治療法の開発が非常に大事だと考えております。

ディスカッション

伊佐地秀司 (三重大学肝胆膵・移植外科) : 手術手技ですのでちょっと話題が違いますが、ボーダーラインの基準の先生のところの DP-CAR の症例は、NCCN の基準では、あれは本当は unresectable に入れるべき症例だと私は思うのですが。

谷 : NCCN に当てはめると、ボーダーラインの症例もありますけれど unresectable と定義せざるえないという症例もいくつか混じっています。

伊佐地 : 先生の出された症例は、unresectable に入れたほうがいいかなと私は思いました。その後で日本でも基準を作らなければなんてことで、今度肝胆膵外科学会のプロジェクトのほうで提案させていただこうと思ってます。それと、術式についてなのですが、distal のボーダーラインをさきほど見させていただいたのですが、私たちは SMA の下から、もう少し末梢のほうから攻めています。SMA から攻めていったほうがより郭清が十分にできると私は思っています。

谷 : 逆にそここのところが癌陽性になった症例は

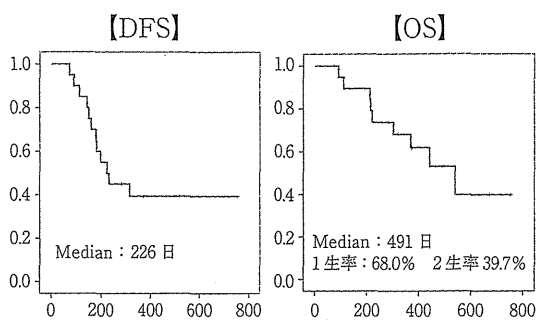


図 163 BR 症例に対する術前化学放射線治療成績

どれくらいの頻度であるのでしょうか。

伊佐地 : あります。かなり SMA 近傍まできているものもありますので、私たちは基本、meso colon の尾側から入りまして、膵頭十二指腸切除と同じようなかたちで行きます。まず腸間膜の根部を開けて、そこからずっと SMA に沿って上に上がって行って、それで切っていくというやり方をしています。

谷 : ひどい症例で膵頭十二指腸切除が必要な症例は、先生のおっしゃるようにメーゼントアプローチで下から入っているのですが、この distal の症例はいちおう今まで SMA の末梢側の神経層の組織学的陽性率がほとんどなかったもので、私たちはあまりメゾコロンの下側から入っていません。

伊佐地 : 私たちとしては膵頭部も体尾部も SMA からアプローチしたほうがいいかなと思っています。

千々岩一男 (宮城大学腫瘍機能外科) : すばらしいビデオをありがとうございました。手技とは少し離れるのですが、R0 が膵癌に重要だというのはよくわかりますし、R0 で今アジュバンドをかませると 5 生率が 40% からそれくらいはいると思っています。先生のオーバーオールデータを見ていますと、相手はボーダーラインではあるのですが、2 生が 30% 弱くらいですよね。まだ今後見ないとわからないのですが、R0 が重要だということはわかるのですが、ボーダーライン自体に対する術前治療の意義はありそうだと先生ご自身はお考えですか。先生のところと同じようにしてボーダーラインではなく R0 の手術ができた

例と比較されるといかがですか。

谷：大分悪いです。

千々岩：そのときに、R1 で終わった手術で、術後のケモテラピーを行った群のカプラン・マイヤーと比べるとどうなのでしょう。R1 だったらあんまり変わらない？

谷：ちゃんと比較したことはないのですが、おそらく変わらないと思います。

千々岩：私がいちばん聞きたかったのは、R0 をするのは非常に重要だとわかるので、ボーダーラインに対してこういうことを一生懸命やっている中で、先生の感触として意義があるとおっしゃるのであれば、われわれも見習わなければと思って聞きしたのですが、いかがでしょうか。

谷：21 例このようにやらせていただいて、1 例を除いてその他の症例は、術後の補助加療もきちり入っているのです。入っていても、あのようなかたちで Disease-Free の再発例があるんです。再発があると、再発というのは局所ではないのです。遠隔転移がやはりボーダーライン症例というのがでてきますので、確かに局所制御はあれだけグラディーションが入ると可能にはなっているのですが、遠隔は制御できていないと。

千々岩：わかりました。では先生はある程度局所は制御できているけれど、やはり肝転移が問題として残っているということですね。ぜひ、症例を増やしていただき、また教えていただければと思います。よろしくお願いいたします。

椰野 正人（座長）：私も同じことを聞きたかったんですね。なかなか厳しいなというのが印象で。先生の抄録に書いてあります、Disease-Free の中央値 170 日というのは、S-1 を始めた日からなのですか。

谷：治療開始から術前加療に入ったところからです。

椰野：そうすると、手術からですともっと悪いですね。

谷：60 日ほどです。

椰野：手術してもバタバタと再発してくるのですよね。ですから、なかなか厳しいかなというのが印象です。ありがとうございました。

I-8. 生体肝移植における技術革新と標準化

副島 雄二（九州大学 消化器・総合外科）

副島：生体肝移植における技術革新と標準化という話題で、お話をさせていただきます。まず背景ですけれども（図 164）、この患者生存率をまず示しますが、これは今年の 3 月までで九州大学の前期 200 例と、後期 222 例を比べて見ました。1 年生存率が 85～90.7%，5 年で見ますと 10% くらい、84% まで改善してきています。明らかに改善してきているというのはいえると思うのですが、この向上の要因として考えて見ますと、右葉、左葉といった適切なグラフト選択や、HCV や HCC、それから SFSS、ABO 不適合など、病態の理解と克服が進んできたこと、それと、術前・術後管理の向上、それからさまざまな手術手技の開発と標準化によって手技が一定になってきたということがあげられると思います。

九州大学でいろいろと新しい生体肝移植、手術手技を開発し、そして標準化してきました（表 18、19）。左葉グラフトにおきましては、静脈形成術や胆管吻合といったこと、右葉グラフトにおきましては、中肝静脈の再建に際するいろいろな手技、それから小児肝移植でシャント術、それから特殊な症例におけるいろいろな手術手技の開発、それから脾摘術を標準化できたと、このことが非常によい成績につながっていると考えております。

これが成人の生体肝移植の成績なのですが（図 165）、九州大学のすべてを物語っているということです。成人の 3 分の 2 は左葉、3 分の 1 は右葉、島田教授の時代から左葉中心にという方針でずっとやってまいりまして、左葉と右葉の成績がまったく変わらないということです。

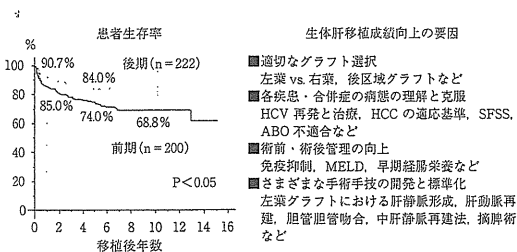


図 164 背景

治療における新展開—切除不能例への治療戦略

ペプチドワクチンを用いた膵癌治療

Strategy by vaccine-immunotherapy for the patients with pancreatic cancer

和歌山県立医科大学第2外科

谷 眞至 山上裕機

【ポイント】

- ◆ ペプチドワクチンは直接癌細胞を傷害しないが、リンパ球などの効果細胞を介して標的とする部位が明らかになっていることから、理論的根拠に基づいたペプチドワクチン療法の開発が可能である。
- ◆ 自然発癌において、腫瘍細胞は宿主免疫監視機構をすり抜けて発育していることから、様々な免疫逃避機構の存在に関する推測ができる。
- ◆ 今後、新しいペプチドの同定ならびにワクチンアジュバントの開発など、解決しなければならない問題が山積しており、さらなる治験などの臨床試験の推進が必要である。

臨外 69(1) : 64~69, 2014

はじめに

膵癌は切除が治癒の可能性を有する唯一の治療法であるが、いまだに切除不能症例が切除可能症例を上回り、その予後は不良である¹⁾。また、切除可能例においても高率に再発をきたし、術後の治療が重要となっている。

ゲムシタビン塩酸塩は5-FUとの比較試験において膵癌化学療法における標準治療となった²⁾。さらなる治療成績の向上を探索する目的で多くの薬剤との比較試験ならびにゲムシタビン塩酸塩との併用が試みられたが、上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor : EGFR) に対する分子標的治療薬であるエルロチニブが唯一、ゲムシタビン塩酸塩単剤と比較して生存において優越性を示した薬剤である³⁾。しかし、その生存期間中央値は併用群 6.2 か月、ゲムシタビン塩酸塩単独群 5.9 か月³⁾とわずかずであり、副作用や費用対効果を考えると新たな標準治療との結論には至らないのが現状である。また、遠隔転移症例を対象に、FOLFIRINOX 療法が無作為化比較試験でゲムシタビン塩酸塩に対し有意に生存期間を延長することが報告

され⁴⁾、アブラキサンも今後の併用療法の有望な候補薬剤となってくると考えられる。FOLFIRINOX 療法はゲムシタビン塩酸塩を含まないレジメンであり、臨床の現場ではその効果に期待がもたれているが、日本人に対する feasibility の検証結果、特に好中球減少などの有害事象の検討が待たれるところである。

一方、免疫療法は、抗癌剤や癌細胞に特有あるいは過剰に発現している特定の分子の機能を抑える分子標的治療薬とは異なり、副作用の点から開発が望まれている治療法である。ペプチドワクチンは直接癌細胞を傷害するのではなく、リンパ球などの効果細胞を介してはいるものの標的とする部位が明らかになっていることから、理論的根拠に基づいたペプチドワクチン療法の開発が可能となり、治験を含む臨床試験が行われている。

癌免疫療法の歴史と
T細胞の癌細胞識別

免疫療法は、OK-432 やレンチナンなどの内因性サイトカイン誘導効果による非特異的免疫療法薬に始ま

り、IL-2などの大量のサイトカイン投与が行われた。悪性黒色腫など一部の疾患には効果が認められ、坦瘍宿主が自己の癌細胞に対する免疫能を有することが明らかとなったが、消化器癌には効果を認めなかった⁵⁻⁷⁾。これらの治療においては非特異的に活性化されたNK細胞やリンパ球が抗腫瘍効果を担っていたと考えることができる。さらに、リンパ球を大量増殖させて生体内に移入する養子免疫療法が試みられたが、その治療効果は限定的なものであった^{8,9)}。

T細胞は異物となる抗原を特異的に認識して排除するが、抗原受容体であるT細胞受容体は直接抗原を認識しないことが抗体とは異なるところである。抗原の分解物質であるペプチドが、主要組織適合性複合体(major histocompatibility complex:MHC)に結合し、免疫応答を誘導する。腫瘍関連抗原においては、細胞傷害性T細胞(cytotoxic T lymphocyte:CTL)が認識できる腫瘍抗原ペプチドが報告され¹⁰⁾、それまでは漠然としていた腫瘍抗原が明らかとなり、理論的根拠に立脚した腫瘍抗原を標的とした癌ワクチン療法が考案されることになった。

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、樹状細胞に取り込まれ、プロテアソームによるプロセシング作用を受けてペプチド断片となり、MHC(ヒトではHLA)class I分子の α_1 , α_2 ドメインに結合する。そしてゴルジ体を介して細胞表面へ表出し、MHC(HLA)-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。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を同定し、それを癌患者に投与することで、樹状細胞に取り込まれ、上述の作用機序により腫瘍特異的CTLが誘導される。腫瘍抗原の同定に伴って特異的T細胞の頻度やサブセットなどが生命予後と関連する¹¹⁾ことから、T細胞が癌細胞の消去を担っていることが推測される。

CTLによる細胞傷害活性を基盤とした癌免疫療法は、その作用機序が化学療法とはまったく異なることから、有害事象の軽減や有効性が期待される。しかし、肺癌には期待されたような臨床効果はみられなかった¹²⁾。その原因として癌細胞の免疫逃避機構の存在が示唆される。

免疫逃避機構

化学発癌モデルやウイルス発癌モデルとは異なり、自然発癌において腫瘍細胞は宿主免疫監視機構をすり抜け発育している。一定以上の腫瘍細胞量にまで成長した腫瘍細胞はヘテロな集団であり、様々な免疫逃避機構が推測される^{13,14)}。腫瘍細胞は遺伝子変異を起こしやすく、腫瘍関連抗原の発現も不安定であり、CTLが認識できない細胞が存在する。腫瘍抗原だけでなくHLA class Iの発現が低下するため、HLA-ペプチド複合体が形成されず、CTLが腫瘍細胞を認識できない。このHLA class Iの発現が低下する現象は多くの癌腫で報告されており¹⁵⁻¹⁷⁾、肺癌でも同様の報告がされている¹⁴⁾。また、HLA class I発現の低下・消失は患者生存率の低下と関連し、再発も多いことが他の癌腫で報告されている^{18,19)}。

さらに癌微小環境における免疫抑制因子の存在が危惧される。腫瘍細胞や周囲の間質細胞から産生されるIL-10に代表される免疫抑制性サイトカインやTGF- β ²⁰⁾、制御性T細胞により²¹⁾、CTLは免疫抑制状態となる。

腫瘍新生血管を標的とした癌ワクチン療法

VEGF-Aはほとんどの腫瘍で発現が上昇しており、VEGFR-1およびVEGFR-2の2つのレセプター型チロシンキナーゼと結合する²²⁾。VEGFR-1およびVEGFR-2を介したシグナル伝達を遮断することで、血管新生の阻害や癌細胞の増殖・転移を抑制することが期待できる²³⁾。また、VEGFR-2はVEGFR-1よりVEGF-Aによる血管内皮細胞の増殖や血管透過性などの主要なシグナル伝達を強く担うレセプターであり、VEGFR-2のシグナル伝達を遮断することは、腫瘍新生血管の阻害ならびに腫瘍細胞の浸潤・転移を抑制できる可能性を示唆している。

当科で施行した医師主導型第I相臨床試験で用いたペプチドはVEGFR-2由来エピトープペプチド(VEGFR2-169, Elpamotide; エルパモチド)であり、VEGFR-2を特異的に認識し、最も強い腫瘍新生血管を傷害するCTLを誘導することができる²⁴⁾。また、担癌患者からも特異的CTLが誘導できることが明らかになっている。VEGFR-1由来ペプチドも同定されており、ペプチドをパルスした細胞に対し細胞傷害活

表 1 VEGFR 2-169 投与による免疫応答と臨床効果

	ペプチド投与量 (mg)		
	0.5 (n=6)	1.0 (n=6)	2.0 (n=6)
免疫応答			
局所皮膚反応 (+)	5	4	6
CTL 反応 (+)	3	4	4
臨床効果			
PR/SD/PD	0/4/2	0/4/2	1/3/2
全生存期間 (日)	233	207	344

(文献 28 から改変)

性を有することが確認され、VEGFR-1 を内因性に発現した細胞においても特異的活性化 CTL の誘導が確認できている²⁵⁾。免疫逃避機構を克服するには、癌細胞自体を標的にするのではなく、腫瘍細胞の増殖や転移に必須で^{26,27)}、かつ HLA class I 発現が安定している腫瘍新生血管を標的とする新しい発想での免疫療法を施行することとした。

■当科で行った第 I 相臨床試験

HLA-A *2402 を有する切除不能肺癌患者を対象に、医師主導型第 I 相臨床試験「切除不能進行再発肺癌に対する腫瘍新生血管を標的とした HLA-A *2402 拘束性エピトープペプチドと gemcitabine 併用による第 I 相臨床試験」(ClinicalTrials.gov ID : NCT00622622) を施行した。種々の理由から drop out した 3 名を除き、評価対象患者は 18 名で、主要評価項目は安全性とした。注射部位反応や CTL 反応解析などの免疫反応、臨床的反応を副次的評価項目とし、推奨投与量を決定することとした。VEGFR2-169 を 0.5 mg, 1.0 mg, 2.0 mg の各コホート 6 名とし、週 1 回の投与とした。ゲムシタビン塩酸塩は 1,000 mg/m² とし、通常投与と同じ 3 週投薬・1 週休薬とした。

免疫学的解析では VEGFR2-169 特異的 CTL が 11 例 (61%) で誘導され、注射部位反応も 15 例 (83%) に認められた (表 1)。副作用は許容範囲内であり、投与量を規定する毒性は認めなかった。臨床的効果は、ペプチド投与部位の局所皮膚反応が陽性であった 15 例のうち 12 例 (80%) が partial response (PR) または stable disease (SD) であったが、陰性であった 3 例すべてが progress disease (PD) であった (表 2)。さらに 2 mg 投与群の生存期間が最も長かった (表 1)。以上の結果から、推奨投与量は 2 mg/body とした²⁸⁾。

表 2 VEGFR 2-169 投与による局所皮膚反応と臨床効果

	局所皮膚反応	
	陽性	陰性
PR+SD	12	0
PD	3	3

(文献 28 から改変)

■第 II/Ⅲ相臨床試験の意義—PEGASUS-PC 試験

この医師主導型第 I 相臨床試験の結果から、pivotal study となる第 II/Ⅲ相臨床試験 (PEGASUS-PC 試験) へと発展し、153 例が登録された。主要評価項目である全生存期間では、実薬群とプラセボ群で統計学的有意差は認められなかった。しかし、注射部位反応によるサブグループ解析を行ったところ、強い皮膚反応が認められた患者については生存期間が延長している傾向があり、注射部位の潰瘍は実薬群においてのみ認められた事象であることから、エルパモチドにより誘導された VEGFR-2 特異的 CTL により引き起こされた特異的な事象と考えられた。以上より、エルパモチド単剤は一部の患者に対して生存期間を延長できる可能性があることが明らかとなった²⁹⁾。今後の詳細な解析結果から VEGFR2-169 の有効な subset が具体的になるが、引き続き臨床応用可能な有望なペプチドが開発されることに期待する。

PEGASUS-PC 試験では生存期間の有意な延長は認めなかったものの、日本で初めてのペプチドワクチンによる肺癌に対する質の高い治験であるだけでなく、従来の抗腫瘍薬とはまったく異なった新しい解析方法で行われた点が、今後の免疫療法の発展の礎になると考えられる²⁹⁾。すなわち、通常、有効性は主に Kaplan-Meier 法により生存割合を算出し、log-rank 検定あるいは Willcoxon 検定によって治療群間の比較検定を行うことで、主要評価項目である生存期間あるいは無病生存期間の差により評価される。しかし、癌ペプチドワクチンにおいては、抗原特異的免疫応答を介した薬理薬効から遅発性の効果発現が想定されている (図 1)。このことを考慮し、観察期間後期に重み付けを置く Harrington-Fleming 法³⁰⁾ による解析が行われ独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) がこれを許可したことは免疫療法の新時代を感じさせるものである。

ペプチドワクチンの効果発現の特性

ペプチドワクチンは生体の免疫反応を介した効果であるため、従来の抗腫瘍薬とは違った観点から評価をしなければならない。米国FDAではすでにガイダンスが発行されているが、日本には癌ワクチン療法のガイダンスはなく、日本バイオセラピー学会が2012年12月に「がん治療用ペプチドワクチンガイダンス」を発行した (<http://jsbt.org/guidance>)。統計検定においても、Harrington-Fleming 法³⁰⁾ のような薬剤の特性に応じたハザード比の変化に対応した検定が必要である。また、腫瘍縮小効果はRECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) での評価が一般的であるが、病勢進行 (PD) の場合、遅延性の効果については評価ができない。そこでPD基準を修飾したirRC (immune-related response criteria) が提唱された^{31,32)}。irRCが生存期間延長効果と相関するかどうかについては、今後のさらなる臨床研究が必要である。

複数のペプチドワクチンによる治療

Stage III 大腸癌では、RNF43 と TOMM34 由来の HLA-A24 拘束性ペプチドと経口抗癌剤である UFT/LV を投与したところ、RNF43 と TOMM34 の双方に対する CTL 反応陽性群の生存期間中央値が 36.1 か月であるのに対し、CTL 反応陰性群の生存期間中央値は 9.5 か月と短かった ($p=0.0079$)³⁰⁾。標準治療不応進行食道癌では TTK, LY6K, IMP3 由来の HLA-A24 拘束性ペプチドを投与したところ、3つの抗原に対する CTL 陰性群に比較して、陽性抗原数が増えるにつれ生存期間が延長し、TTK, LY6K, IMP3 の3抗原すべてに反応を示した群のみに1年以上の長期生存例がみられた³³⁾。今後は、複数のペプチドワクチン投与の方向にある。

おわりに

有効なペプチドワクチンの同定だけでなく、免疫モニタリングとして ELISPOT assay などが広く行われているが、今後も quality assessment や quality control が必要である。また、T細胞反応、Treg・myeloid-derived suppressor 細胞・NK細胞・樹状細胞の解析、腫瘍関連抗原に対する抗体などが検討されているが^{34,35)}、免疫療法において有効性を示唆するバイ

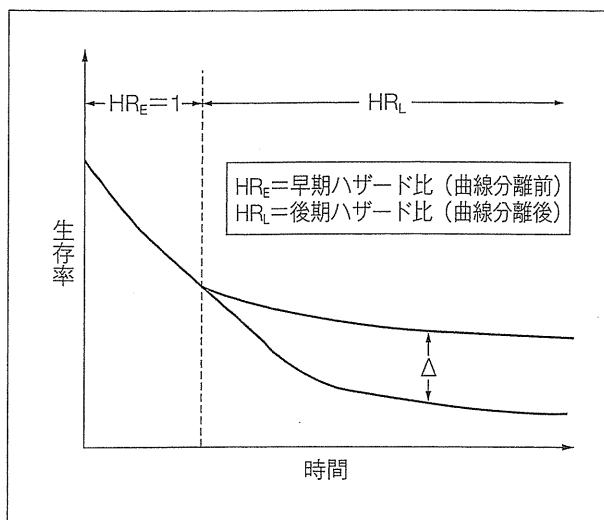


図1 癌ワクチン療法における生存曲線分離の効果遅延
癌ワクチン療法では、生存曲線がある一定の期間においてから分離する separation of curve の現象がみられる。

オマーカーのさらなる開発が必要である。

ペプチド投与において、より有効に強力な CTL が誘導できるワクチンアジュバントの開発も必要である。例えば、CpG-ODN は TLR-9 agonist であるが、CpG は樹状細胞の活性化を介して大量の I 型インターフェロン産生を誘導し、自然免疫とともに獲得免疫を活性化することでペプチドワクチンの効果増強が得られる可能性が報告された³²⁾。さらに、LY6K および TTK 由来のペプチドワクチン療法に CpG-B を併用する第 I 相臨床試験において、CpG-ODN は癌ワクチンにおけるアジュバントとして有用であった³⁶⁾。癌ワクチン療法を推進するためには、多くの解決しなければならないことがあり、いかにトランスレーショナルリサーチへと発展できるかがカギとなるものと考えられる。

2010年に免疫療法治療薬としては sipuleucel-T (Provenge[®]) が、世界初の前立腺癌に有効な癌ワクチン療法として FDA に認可されたが³⁷⁾、膀胱癌に対するペプチドワクチンの分野では承認されたものはいまだないのが現状であり、ペプチドワクチン療法剤が開発されるよう治験などの臨床試験の推進が必要である。

文献

- 1) 日本膀胱学会：膀胱登録報告 2007。膀胱 22：e1-e429, 2007
- 2) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al : Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. J Clin Oncol 15 : 2403-2413, 1997
- 3) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al : Erlotinib plus gem-

- citabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer : a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* **25** : 1960-1966, 2007
- 4) Vaccaro V, Sperduti I, Milella M : Folfirinox versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* **365** : 768-769, 2011
 - 5) Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, et al : Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst* **85** : 622-632, 1993
 - 6) Tani M, Tanimura H, Yamaue H, et al : In vitro generation of activated natural killer cells and cytotoxic macrophages with lentinan. *Eur J Clin Pharmacol* **42** : 623-627, 1992
 - 7) Yamaue H, Tanimura H, Iwahashi M, et al : Role of interleukin-2 and interferon-gamma in induction of activated natural killer cells from mice primed in vivo and subsequently challenged in vitro with the streptococcal preparation OK432. *Cancer Immunol Immunother* **29** : 79-86, 1989
 - 8) Tani M, Tanimura H, Yamaue H, et al : Generation of CD4⁺ cytotoxic T lymphocytes stimulated by immobilized anti-CD3 monoclonal antibody and interleukin-2 in cancer patients. *Int J Cancer* **60** : 802-807, 1995
 - 9) Rosenberg SA, Spiess P, Lafreniere R : A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes. *Science* **233** : 1318-1321, 1986
 - 10) 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
 - 11) Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al : Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* **313** : 1960-1964, 2006
 - 12) Von Hoff DD, Ervin TJ, Arena FP : Randomized phase III study of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas (MPACT). *J Clin Oncol* **31** (suppl) : abstr LBA148, 2013
 - 13) Khong HT, Restifo NP : Natural selection of tumor variants in the generation of "tumor escape" phenotypes. *Nat Immunol* **3** : 999-1005, 2002
 - 14) Ryschich E, Notzel T, Hinz U, et al : Control of T-cell-mediated immune response by HLA class I in human pancreatic carcinoma. *Clin Cancer Res* **11** : 498-504, 2005
 - 15) Marincola FM, Jaffee EM, Hicklin DJ, et al : Escape of human solid tumors from T-cell recognition : molecular mechanisms and functional significance. *Adv Immunol* **74** : 181-273, 2000
 - 16) Garrido F, Algarra I, Garcia-Lora AM : The escape of cancer from T lymphocytes : immunoselection of MHC class I loss variants harboring structural-irreversible "hard" lesions. *Cancer Immunol Immunother* **59** : 1601-1606, 2010
 - 17) Ishigami S, Natsugoe S, Nakajo A, et al : HLA-class I expression in gastric cancer. *J Surg Oncol* **97** : 605-608, 2008
 - 18) Tsukahara T, Kawaguchi S, Torigoe T, et al : Prognostic significance of HLA class I expression in osteosarcoma defined by anti-pan HLA class I monoclonal antibody, EMR8-5. *Cancer Sci* **97** : 1374-1380, 2006
 - 19) Kitamura H, Torigoe T, Asanuma H, et al : Down-regulation of HLA class I antigens in prostate cancer tissues and up-regulation by histone deacetylase inhibition. *J Urol* **178** : 692-696, 2007
 - 20) Teicher BA : Transforming growth factor-beta and the immune response to malignant disease. *Clin Cancer Res* **13** : 6247-6251, 2007
 - 21) Ichihara F, Kono K, Takahashi A, et al : Increased populations of regulatory T cells in peripheral blood and tumor-infiltrating lymphocytes in patients with gastric and esophageal cancers. *Clin Cancer Res* **9** : 4404-4408, 2003
 - 22) Folkman J : Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* **1** : 27-31, 1995
 - 23) Li Y, Wang MN, Li H, et al : Active immunization against the vascular endothelial growth factor receptor flk1 inhibits tumor angiogenesis and metastasis. *J Exp Med* **195** : 1575-1584, 2002
 - 24) Wada S, Tsunoda T, Baba T, et al : Rationale for antiangiogenic cancer therapy with vaccination using epitope peptides derived from human vascular endothelial growth factor receptor 2. *Cancer Res* **65** : 4939-4946, 2005
 - 25) Ishizaki H, Tsunoda T, Wada S, et al : Inhibition of tumor growth with antiangiogenic cancer vaccine using epitope peptides derived from human vascular endothelial growth factor receptor 1. *Clin Cancer Res* **12** : 5841-5849, 2006
 - 26) Itakura J, Ishiwata T, Friess H, et al : Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in human pancreatic cancer correlates with local disease progression. *Clin Cancer Res* **3** : 1309-1316, 1997
 - 27) Seo Y, Baba H, Fukuda T, et al : High expression of vascular endothelial growth factor is associated with liver metastasis and a poor prognosis for patients with ductal pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* **88** : 2239-2245, 2000
 - 28) 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 Sci* **101** : 433-439, 2010
 - 29) Yamaue H, Tani M, Miyazawa M, et al : Phase II/III clinical trial with VEGFR2-epitope peptide and gemcitabine for patients with locally advanced, metastatic, or unresectable pancreatic cancer : Pegasus-PC Study. *J Clin Oncol* **30** (suppl 34) : abstr 223, 2013
 - 30) Zucker DM, Yang S : Inference for a family of survival models encompassing the proportional hazards and proportional odds models. *Stat Med* **25** : 995-1014, 2006
 - 31) O'day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, et al : Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma : a multicenter single-arm phase II study. *Ann Oncol* **21** : 1712-1717, 2010
 - 32) Wolchok JD, Hoos A, O'day S, et al : Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors : immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* **15** : 7412-7420, 2009
 - 33) Kono K, Iinuma H, Akutsu Y, et al : Multicenter, Phase II clinical trial of cancer vaccination for advanced esophageal cancer with three peptides derived from novel cancer-testis antigens. *J Transl Med* **10** : 141, 2012
 - 34) Butterfield LH, Palucka AK, Britten CM, et al : Recommendations from the ISBTc-SITC/FDA/NCI Workshop on Immunotherapy Biomarkers. *Clin Cancer Res* **17** : 3064-3076, 2011
 - 35) Disis ML : Immunologic biomarkers as correlates of clinical response to cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Immun*

nother 60 : 433-442, 2011

- 36) Iwashashi M, Katsuda M, Nakamori M, et al : Vaccination with peptides derived from cancer-testis antigens in combination with CpG-7909 elicits strong specific CD8⁺T cell response in patients with metastatic esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Sci 101 : 2510-2517, 2010

- 37) Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al : Sipuleucel-T

immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 363 : 411-422, 2010

TANI Masaji, et al

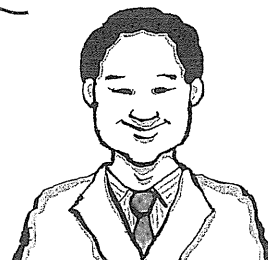
和歌山県立医科大学第2外科

〒641-8510 和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1

1200字 通信

第61回 試験

板野 聡



また冬が来て、受験のシーズンとなりました。わが家では、すでに子供たちの大学受験は済んでおり、気楽といえば気楽なのですが、親として、はたまた己自身のトラウマなのか、この季節は落ち着かない気分になります。東京の友人からは、「もうすぐ、会社のある街全体が入試モードに入ります」との便りがありましたが、張りつめた空気が漂う、この季節独特の雰囲気なのだろうと想像しています。

ところで、センター試験なる制度が導入されてから久しいのですが、毎年雪によるトラブルもあり、1年で最も寒いこの時期にこうした全国規模の試験を行うことへの懸念は議論されなかったのでしょうか。それとも、学力だけでなく、寒さに耐える体力までが試されているのでしょうか。新しい内閣になってから見直しの話も出始めていますが、こうした観点からも検討の余地がありそうです。

さて、わが家での受験は済んだとは申しましたが、その後も大学の卒業試験や資格試験、就活といった問

題があり、親としては気が休まる暇もないのが現実です。いっそ、わが身であるほうが気は楽ということで、子を持って知る親の恩の一つなのかもしれません。

「試験」といえば、私が子供の頃の父親の言葉が忘れられずにいます。それは、中学校の定期試験で、試験勉強の辛さから「大人は試験がなくっていいなあ」と言ったことへの返答でありました。「大人は毎日が試験だ」というただの一言でしたが、当時内科医として開業していた親父の言葉であり、今になって「父上殿、まったく仰せの通りでございました」と頭が下がる思いではあります。

確かに、学生の頃の試験は一定の期日があり、合格点をとることで一段落するのでしょうが、実は、それは次のステップへの始まりにすぎず、また次の試験が待っているということになります。そして、社会人になれば、毎日の一つ一つの仕事そのものが、己の能力を試されていると同時に、その責任を問われ続けていることになりますが、一方で「試験」と意識しないほどに慣らされていく

ものなのかもしれません。実際、われわれ外科では、手術や内視鏡処置では即座に結果が出、その場で合否を突きつけられているということになります。もちろん、内科的な診療でも、自分の経験と知識を総動員した処方の方の合否は、次の診察日に当の患者さんから示され、診断が正しいかどうかは時間とともに判定が下されるということでしょう。先の友人とのやり取りから、人生そのものも「試験」なのかもしれないとの思いに行き着きますが、そこまで突き詰めると興ざめと言われそうではあります。

ところで、毎月、ちょっとした出来事からこうしてエッセイを書き起こしていますが、編集室から「採用し制作に入ります」とのご返事をいただくたびに、プチ「試験」に合格したような嬉しい気分を味わうことになっています。

寺田病院外科

〒518-0441 三重県名張市夏見 3260-1

RCT に基づく膵頭十二指腸切除術の合併症対策

岡田 健一* 山上 裕機*

はじめに

膵頭十二指腸切除術は膵頭部領域の良性および悪性疾患に対して施行される術式であり，消化器手術の中で高難度手術の1つである。近年の手術手技および周術期管理の発達により手術関連死亡率は5%未満となってきたが，術後合併症の発生率は30～65%と他の消化器手術に比較していまだ高率である¹⁾。

膵頭十二指腸切除術後合併症として膵瘻，腹腔内出血，腹腔内膿瘍，胃内容排泄遅延，胆汁漏，胆管炎，消化性潰瘍，消化管出血などがある。術後管理上，もっとも注意すべき合併症は膵瘻および膵液瘻出によって惹起される腹腔内出血や腹腔内膿瘍である。これらは，手術関連死亡率につながる重篤な合併症である。また術後QOLの低下，在院日数の延長の原因となる胃内容排泄遅延は膵頭部切除術後，とくに幽門輪温存膵頭十二指腸切除術後の合併症として頻度が高く，術後早期の補助治療の観点からも近年注目されている。さらに膵頭十二指腸切除術後のドレーン留置は多くの功罪が議論されており，術後合併症の予防・対策からみたドレーンの至適抜去時期についても，

教室で施行したRCTの結果に基づく治療方針について述べる。

I. 膵瘻

2005年にInternational study group of postoperative pancreatic fistula (ISGPF)による膵瘻の定義として，「ドレーン排液量にかかわらず血清アミラーゼ値の3倍以上の排液アミラーゼ値が術後3日以上持続する」と定義した²⁾。この定義にあてはまる症状がなく，臨床症状によって膵瘻をGrade A（臨床症状なし），Grade B（感染徴候はあるが保存的加療が可能），Grade C（腹腔内出血や敗血症を併発するなど重篤な膵瘻であり，ICU管理や再手術を要する）の3つのカテゴリーに分類される。

膵瘻の危険因子として年齢，術前黄疸，正常膵，主膵管径，膵外分泌機能，手術時間，術中出血量，輸血量，ドレーン留置期間などが報告されている¹⁾。再建法では，randomized controlled trial（以下RCT）によって膵胃吻合と膵腸吻合では膵瘻の発生率同等であると報告されているが，近年ベルギーで行われた多施設共同のRCTでは膵胃吻合のほうが少ないと報告している³⁾。本邦では88%の施設で膵空腸吻合が，12%の施設で膵胃吻合が行われている（第39回日本膵切研究会アンケート；2012年杉山政則教授主催）。また，膵腸吻合の方法として，粘膜・粘膜（膵管

* Ken-ichi OKADA et al. 和歌山県立医科大学第2外科

key words

randomized controlled trial, 合併症, 膵頭十二指腸切除術

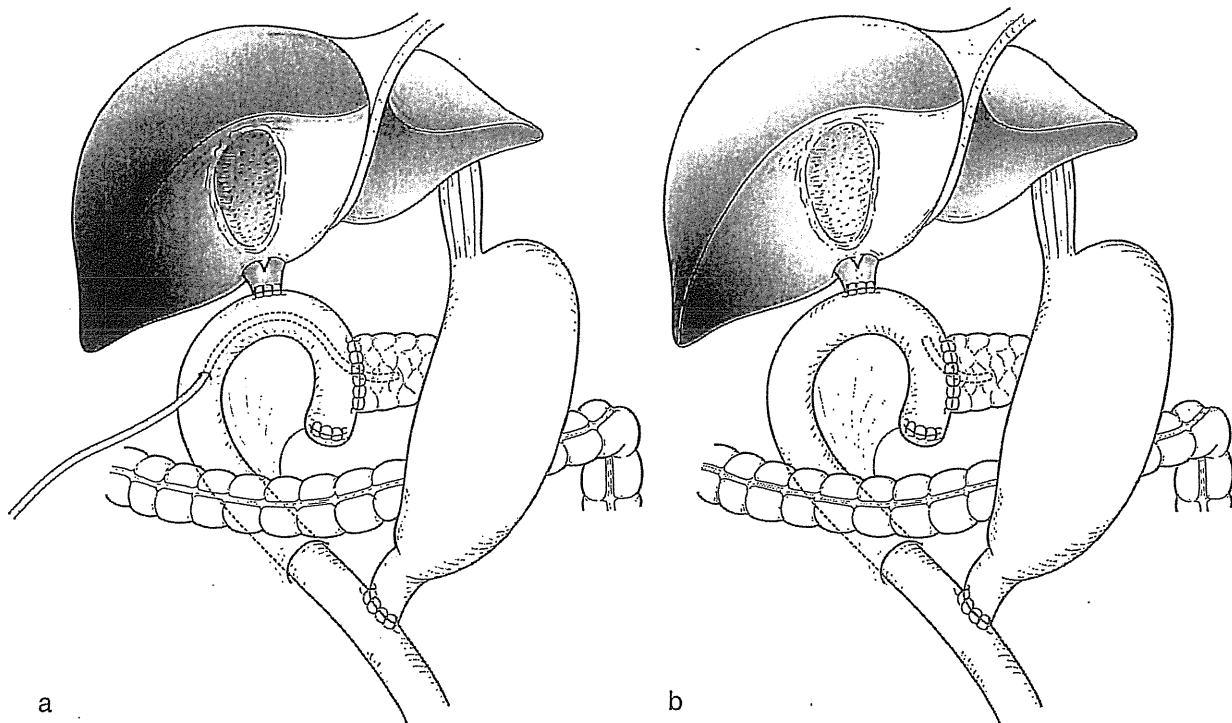


図1 膵頭十二指腸切除術における膵管ステントの留置様式

膵瘻発生率もエンドポイントとした膵空腸吻合部の膵管ステントに関し、外瘻群 (a) と内瘻群 (b) でRCTを施行した。(文献4より引用)

上皮・空腸粘膜) 吻合法 (duct-to-mucosa anastomosis) と陥入法 (invagination or dunking method) がある。以前は陥入法が多く行われていたが、同アンケートで83%の施設で粘膜・粘膜吻合、10%の施設が陥入法で施行している。膵管上皮・空腸粘膜吻合法の特徴として、①縫合不全率が低い、②残膵の膵管の長期にわたる開存性が高いことがあげられる。われわれは一貫して膵管上皮・空腸粘膜吻合術を行い、膵瘻の減少を認めているので、本法が膵瘻の予防として有効と考えられる。しかし厳密なRCTはないので、残膵機能に関してどちらの術式が優れているか不明である。また、われわれは膵瘻発生率もエンドポイントとした膵空腸吻合部の膵管ステントに関し、外瘻群と内瘻群でRCTを施行した結果、膵瘻発生率は外瘻群で20%、内瘻群で26%と有意差を認めなかったが、術後在院日数は内瘻群で有意に短かったので、5Fr. 5 cmの内瘻チューブを使用することとしている⁴⁾ (図1)。

膵瘻とくに膵消化管縫合不全が診断された場合には、もっとも頻繁に行われているⅡ型再建の場合、必ずしも絶食は必要ではないが、適切なドレ

ナージ、抗菌剤投与、プロテアーゼ阻害薬の投与を行い、膵瘻から二次的に腹腔内膿瘍と腹腔内出血が発症しないように注意する。ドレーン管理に関しては後述する。ソマトスタチンやソマトスタチン類似体であるオクトレオチドなどの膵外分泌抑制作用のある薬剤が膵瘻の予防と治療に用いられている場合もあるが、その有効性に関しては多くのRCTによっても意見がわかれており、有用性は明らかでない。今後は、より早期の膵瘻重症化予測因子に基づき、これらの治療を開始した結果、Grade Cの膵瘻が減少させられるかが問題となる。

Ⅱ. 腹腔内膿瘍

膵頭十二指腸切除に伴う腹腔内膿瘍の発生率は1.2~14%と報告され、大部分は膵瘻や胆汁漏が原因である。また術前の胆管ドレナージが術後腹腔内膿瘍の危険因子であるとの報告があり、注意を要する。教室では術前治療を行う閉塞性黄疸症例に対し、内視鏡的チューブステント留置を施行してきたが、術前胆管炎の発生率が高く、現在は

表 1 腹腔内膿瘍の危険因子

	腹腔内膿瘍 (+) (n=24)	腹腔内膿瘍 (-) (n=80)	p-Value
年齢			
≤75	18	56	0.8279
>75	6	24	
糖尿病			
有り	4	17	0.7757
無し	20	63	
術前減黄			
有り	10	36	0.9569
無し	14	44	
血清アルブミン値 (g/dL)			
≤3.8	8	21	0.6751
>3.8	16	59	
病理診断			
良性	4	19	0.6506
悪性	20	61	
手術時間 (min)			
≤420	11	58	0.0253
>420	13	22	
術中出血量 (mL)			
≤1,500	15	67	0.0431
>1,500	9	13	
輸血			
有り	13	50	0.4839
無し	11	30	
主膵管拡張			
有り	10	45	0.2480
無し	14	35	
膵硬度			
Soft	13	38	0.6446
Hard	11	42	
ドレーン挿入期間			
POD4	4	48	0.0003
POD8	20	32	

文献1より改変

胆道メタリックステントの挿入により術前胆管炎の発症率を減少できるか、前向きに検討中である。教室で施行した膵頭十二指腸切除術 104 例の術後に発生した腹腔内膿瘍と諸因子との関連を腹腔内膿瘍合併群 (n=24) と腹腔内膿瘍非合併群 (n=80) で比較した¹⁾。その結果、手術時間 (7 時間未満 vs. 7 時間以上, p=0.025), 術中出血量 (1,500 mL 未満 vs. 1,500 mL 以上, p=0.043), ドレーン挿入期間 (4 日間 vs. 8 日間, p=0.0003) に有意差を認めた (表 1)。

術中出血量を減少させることが腹腔内感染性合併症の予防に成りえるので、われわれは術前に

MD-CT から腹腔動脈を 3D 構築し、下膵十二指腸動脈 (IPDA) の分岐形態を個々の症例で確認している。すなわち、上腸管膜動脈 (SMA) 根部から IPDA 分岐までの距離を術前 CT 画像から測定し、術中にまず IPDA を先行結紮するようにしている (CLIP method: CT-image guided ligation of IPDA)。その手技で 48 例に膵頭十二指腸切除術を行ったところ、手術時間が 386±64 分から 365±80 分に短縮し、術中出血量は 1,210±776 mL から 996±748 mL に減少し、輸血率も 56% から 27% に減少した⁵⁾。とくに、ドレーン挿入期間は多変量解析において腹腔内膿

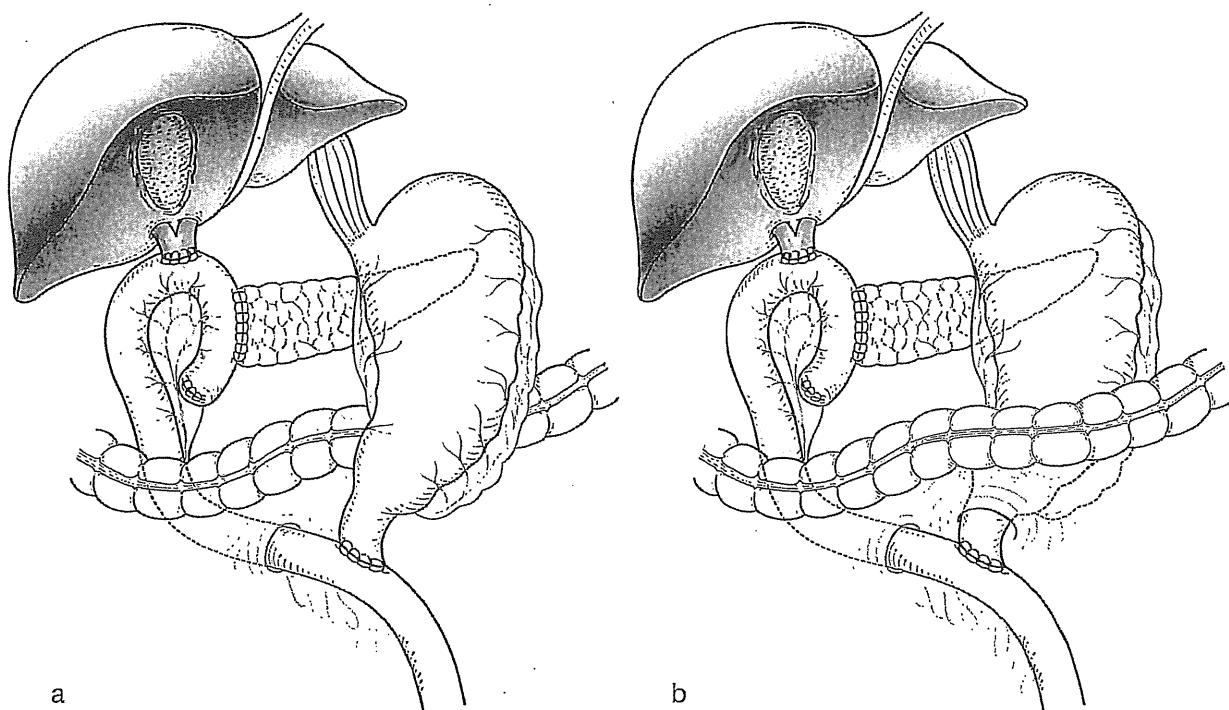


図2 幽門輪温存膵頭十二指腸切除術 (PpPD) における再建ルート
結腸前ルート (a) と結腸後ルート (b) で胃内容排泄遅延に関する RCT を施行した。(文献6より引用)

瘍発生の独立した危険因子であった。

III. 胃内容排泄遅延

術後の胃内容排泄遅延 (DGE) によって、胃管長期留置、経口摂取開始時期の遅延、在院日数の延長などの弊害が生じる。DGE の原因として消化管ホルモンであるモチリンの欠如、胃幽門輪付近の虚血、腹腔内膿瘍などの合併症に付随する二次的な胃運動障害などがある。DGE に関しても、2007 年に International study group of postoperative pancreatic Surgery (ISGPS) により定義が定められたが、ここではその詳細は割愛し、術式の違いによるその発生率の違いについて述べる。①幽門輪温存膵頭十二指腸切除術 (PpPD) の Traverso 法 (PpPD-II) における再建経路として、retrospective study では結腸前の十二指腸空腸吻合で DGE の発生率が低いことが報告されていたが、エビデンスレベルの高い RCT がなかったので、われわれは PpPD の再建を結腸前と結腸後で DGE を含めた合併症に差があるか否かに関する RCT を行った⁶⁾ (図2)。そ

の結果、結腸前での再建における DGE が5%であるのに対し、結腸後では50%といちじるしく高い結果であり、DGE の発生率に大きな差を認めた。以上より、PpPD では結腸後ルートで再建すべきことが明らかとなった。

②さらに PpPD においては胃の貯留能は温存されるが、郭清に伴う迷走神経支配の喪失や血流・神経支配の乏しくなった幽門輪の存在は DGE の危険因子になるのではないかと仮説し、膵頭十二指腸切除術における幽門輪の意義を明らかにするため幽門輪のみを切除するが、ほぼすべての胃を温存する幽門輪切除膵頭十二指腸切除術 (pylorus resecting PD : PrPD) と PpPD との RCT を施行した⁷⁾ (図3)。その結果 DGE の発生頻度は PrPD で4.5%、PpPD で17%であり PrPD で有意に減少した ($p=0.0244$)。また、胃排泄動態評価の ^{13}C 呼気試験 T_{max} は術後1カ月、6カ月で PrPD において有意に短く、胃排泄動態は亢進していた。以上により、教室では DGE の予防として、Traverso 法 (PpPD-II) では PrPD かつ結腸前の再建が有効と考え、施行している。

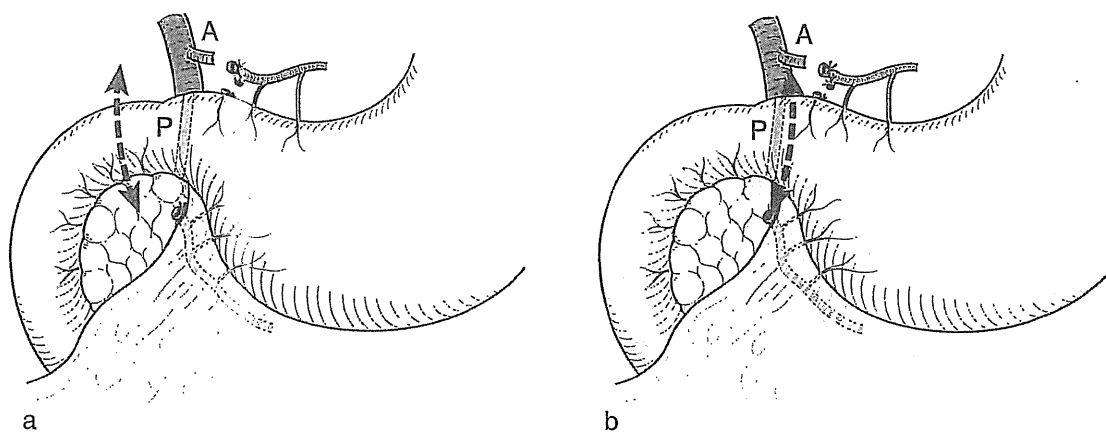


図3 膵頭十二指腸切除術における近位消化管切離部位

幽門輪温存 (a) と幽門輪切除 (b) で胃内容排泄遅延に関する RCT を施行した。(文献7より引用)

IV. ドレーン管理

膵頭十二指腸切除術においては、ドレーンの性状、色調の観察や排液アミラーゼ値・ビリルビン値を測定することにより膵瘻、胆汁漏および腹腔内出血を早期診断することが可能であり、膵頭部切除の合併症が30~65%という高い発生率であることを考えるとドレーンを留置することが現実的と考える。事実、国内外のほとんどの膵臓外科 high volume center でもドレーンを必ず留置している。ドレーン留置の問題点は消化管由来の腸球菌や緑膿菌などがドレーンに付着しバイオフィルムを形成するという内因性感染と、ドレーン長期留置によるドレーンからの逆行性感染という外因性感染がある。つまり術後早期の腹腔内の情報をえるためのドレーンそのものが感染を媒体あるいは助長するということである。われわれは、膵空腸吻合部近傍に閉鎖式ドレーンを1本留置しており、排液の色調、性状と量を毎日観察するとともに、排液アミラーゼ値およびビリルビン値を術後第1, 3, 4日目に測定し、術後4日目に抜去している。これは、ドレーン抜去時期に関して教室で行った膵頭十二指腸切除術104例の prospective study において術後4日目ドレーン抜去群と術後8日目ドレーン抜去群を比較したところ、腹腔内感染の発生頻度は術後8日目抜去群で38%, 術後4日目抜去群で7.7%であり ($p=0.0003$), 膵瘻の発生頻度は術後8日目抜去群で

23%, 術後4日目抜去群で3.6%である ($p=0.0038$) という術後長期 (8日目) のドレーン留置は術後合併症の危険因子であるという結果に基づいている¹⁾。本試験は、イタリアにおいて同様に、術後3日目抜去群と5日目以降抜去群の RCT で再検証され、早期抜去群でやはり膵瘻発生率、腹腔内合併症発生率、肺合併症発生率の有意な低下を認め、多変量解析でもドレーン抜去時期は膵瘻発生の独立した危険因子であった。明らかな膵瘻、胆汁漏、腹腔内膿瘍などの合併症がなければドレーンを不用意に長期留置することは厳に慎まねばならない。

おわりに

膵頭十二指腸切除術の本邦での morbidity や mortality など、近年は NCD などのデータ集積がされているが、科学的には RCT の中で行われた実際の成績や mortality が重要視されるべきである。

文献

- 1) Kawai M et al : Early removal of prophylactic drains reduces the risk of intra-abdominal infections in patients with pancreatic head resection : prospective study for 104 consecutive patients. Ann Surg 244 : 1-7, 2006
- 2) Bassi C et al : Postoperative pancreatic fistula : an international study group (ISGPF) definition. Surgery 138 : 8-13, 2005

- 3) Topal B et al : Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours : a multicentre randomised trial. Lancet Oncol 14 : 655-662, 2013
- 4) Tani M et al : A prospective randomized controlled trial of internal versus external drainage with pancreaticojejunostomy for pancreaticoduodenectomy. Am J Surg 199 : 759-764, 2010
- 5) Kawai M et al : CLIP method (preoperative CT image-assessed ligation of inferior pancreaticoduodenal artery) reduces intraoperative bleeding during pancreaticoduodenectomy. World J Surg 32 : 82-87, 2008
- 6) Tani M et al : Improvement of delayed gastric emptying in pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy : results of a prospective, randomized, controlled trial. Ann Surg 243 : 316-320, 2006
- 7) Kawai M et al : Pylorus ring resection reduces delayed gastric emptying in patients undergoing pancreaticoduodenectomy : a prospective, randomized, controlled trial of pylorus-resecting versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. Ann Surg 253 : 495-501, 2011

■ 会 告

第 68 回手術手技研究会

当番世話人：高山忠利

日本大学医学部消化器外科 教授

開 催 日：2014 年 5 月 16 日（金），17 日（土）

場 所：東京ステーションコンファレンス

〒 100-0005 東京都千代田区丸の内 1 丁目 7-12 サピアタワー 5F

主題

主題Ⅰ：層構造を意識した手術手技と術野展開（開腹・内視鏡）

主題Ⅱ：再発癌に対する外科治療戦略（適応・限界・工夫）

第 68 回手術手技研究会事務局

日本大学医学部消化器外科

〒 173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1

TEL : 03-3972-8111

内線 2471

手術手技研究会では、同時に平成 26 年度「指定研究」「奨励研究」を募集しています。

- ・奨励研究賞：手術手技全般に関するもの。ただし、共通した基本的な手技，または他の専門領域にも応用可能なもの。

- ・指定研究賞：「瘻孔の予防と治療」

演題締切：2014 年 2 月 28 日（金）

手術手技研究会 事務局長 土岐祐一郎

大阪大学大学院 消化器外科

〒 565-0871 吹田市山田丘 2-2-E2

TEL : 06-6879-3251 FAX : 06-6879-3259

E-mail : jsast@gesurg.med.osaka-u.ac.jp

