201411034A

厚生労働科学研究費補助金
がん対策推進総合研究事業
（革新的がん医療実用化研究事業）

# 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26年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　山　上　裕　機

平成27（2015）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. 膵癌に対する術前化学療法の導入と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

医療法人渓仁会　手稲渓仁会病院　消化器病センター　真口 宏介

2. 膵癌患者における予後因子としての各種全身性炎症マーカー

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　山雄 健次

4. 膵癌に対する動脈合併切除による治癒切除率の向上と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

和歌山県立医科大学 外科学第２講座 宮澤 基樹

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

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業（革新的がん医療実用化研究事業））
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
## 多施設共同，探索的，第 II 相臨床試験
## （医師主導治験）

研究代表者　山上 裕機　和歌山県立医科大学　外科学第２講座　教授

研究要旨

膵癌は予後不良で長期生存が期待できる治療方法は切除術であるが，切除術を受けても高率に再発を起こすため術後再発予防のための新規戦略は急務である。われわれは膵癌の術後再発予防のために，膵癌細胞と腫瘍新生血管増殖因子レセプターに対して免疫応答を惹起する２方向性新規がんペプチドワクチン療法を世界に先駆けて開発することを目的とした。膵癌に対する術後補助療法としてのペプチドワクチン療法の有用性を評価する臨床試験は皆無であり，世界に先駆けて GCP に準拠した探索的第 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かつ迅速に倫理的な方法で実施する。

平成 23 年度は治験実施計画書作成，医師主導治験実施体制構築，GMP グレードの治験薬の準備，全 4 施設での IRB での承認を進めた。平成 24 年度は，平成 24 年 5 月 17 日に治験届提出し，平成 24 年 7 月 31 日，第 1 例目を登録した。平成 25 年度は，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。平成 26 年度は最終被験者の転帰調査を平成 27 年 1 月 21 日に完了した。データの最終固定前であるが，現時点（平成 27 年 2 月 20 日）での解析結果から，主要評価項目である無病生存期間（DFS）中央値は 15.8 ヵ月で，本治験の外部比較研究としてゲムシタビン単独治療を行った群と比較して 3.8 ヵ月の延長を認めた。サブグループ解析では KIF20A 特異的 CTL 活性が誘導された群では非誘導群と比較して有意に DFS が延長した（Log-rank $p=0.011$）。原発腫瘍における KIF20A 発現は KIF20A 特異的 CTL 活性と有意に相関関係があり（Pearson $\chi 2$ test　$p=0.039$），原発腫瘍における KIF20A 発現群は病理学的癌遺残のない手術が実施され，プロトコールに準拠した治療が行われた 4 例では，再発を認めず，非発現群と比較して優位に DFS を延長した（Log-rank $p=0.011$）。以上の結果より，原発腫瘍に標的抗原の KIF20A が発現する膵癌切除症例に治験薬を投与することで，抗原特異的 CTL が誘導され，術後の再発が予防されることが示唆された。

### 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第 II 相臨床試験を実施する。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)及び，第 II/III 相臨床試験(PEGASUS-PC 治験)へと進めてきた経験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，HLAテトラマー)

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）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用いず，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)】

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。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。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。

【平成24年度（2年目）】

治験開始

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），手稲渓仁会病院（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。

【平成25年度（3年目）】

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例でうち 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。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。

【平成26年度（4年目）】

1. 治験薬最終投与，転帰調査

治験の実施は予定通り順調に進み，平成26年6月24日治験薬の最終投与を行った。再発の有無など転帰調査は登録日から1年6ヵ月後まで実施するため，最終被験者の転帰調査は平成27年1月21日で終了した。

2. 症例検討会

平成26年12月19日，平成26年度第1回班会議において症例検討会を実施し，解析対象集団として最大の解析対象集団（FAS），治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS），及び安全性解析対象集団について，各症例に違反がないか班員全体で検討した。その結果，30例中3例が PPS 違反となったが，FAS，安全性解析対象集団には30例全例が適格であった。

3. 治験薬の安全性

治験期間を通じて，治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は間質性肺炎とアナフィラキシーであった。いずれも重篤性は入院を要したことであったが，速やかに回復し，退院となった。

4. 治験薬の有効性

現時点（平成27年2月20日）の対象集団を FAS とした解析では，主要評価項目である無病生存期間（DFS）の中央値が15.8カ月と，本治験の外部比較研究として実施したゲムシタビン単独群のデータ:12.0カ月，或は本邦におけるゲムシタビン単独の過去の治験データ：11.4カ月（JSAP-02試験），11.2カ月（JASPAC-01試験）と比較しても約4カ月延長する非常に有望な結果を得た。

5. 免疫学的解析

ペプチド特異的 CTL 活性を ELISPOT assay にて解析した。KIF20A，VEGFR1，VEGFR2 特異的 CTL の誘導率はそれぞれ，51.7%，58.6%，58.6%であった。KIF20A 特異的 CTL 活性が誘導された群(N=15)では非誘導群と比較して有意に DFS が延長した（Median DFS：誘導群 not reached，非誘導群 11.5カ月，Log-rank p=0.011)。

VEGFR1 特異的 CTL 誘導群と非誘導群で DFS に有意差はなかった。VEGFR2 特異的 CTL についても誘導群と非誘導群で DFS に有意差はなかった。

本治験で標的とした抗原 KIF20A 及び HLA-A の膵癌切除標本における発現について，全例で免疫組織化学染色を行った。HLA-A は全症例で強発現していたが，KIF20A の発現は 30 例中 7 例（23.3%）の発現に留まり，強発現例は認めなかった。KIF20A 発現は KIF20A 特異的 CTL 活性と有意に相関関係があり（Pearson $\chi$2 test p=0.039），原発腫瘍において KIF20A が発現し，病理学的癌遺残のない手術が実施され，かつプロトコールに準拠した治療が行われた 4 例では，再発を認めず，非発現群と比較して有意に DFS を延長した（Median DFS：発現群 not reached，非発現群 13.6 カ月，Log-rank p=0.011）。以上の結果より，原発腫瘍に標的抗原の KIF20A が発現する膵癌切除症例に治験薬を投与することで，抗原特異的 CTL が誘導され，術後の再発が予防されることが示唆された。

6. 治験完了

平成 27 年 2 月に監査を実施する。最終的な統計解析結果を踏まえて総括報告書を作成する。平成 27 年 3 月末に治験終了届を提出予定である。

7. 研究成果の意義及び今後の発展性

本研究は最も難治な癌の一つである膵癌に対して，膵癌細胞に特異的に発現し，その増殖に必須の分子である KIF20A 及び腫瘍新生血管増殖因子レセプター（VEGFR）に特異的に発現する VEGFR1 及び VEGFR2 由来新規ペプチドワクチン（OCV-C01）をゲムシタビンと併用して使用する術後再発予防に関する研究である。現時点（平成 27 年 1 月 20 日）の解析では，主要評価項目である DFS の中央値が 15.8 カ月と，本治験の外部比較研究として実施したゲムシタビン単独群のデータ:12.0 カ月，或は本邦におけるゲムシタビン単独の過去の治験データ：11.4 カ月（JSAP-02 試験），11.2 カ月（JASPAC-01 試験）と比較しても約 4 カ月延長する非常に有望な結果を得た。KIF20A 特異的 CTL 活性が誘導された群(N=15)では非誘導群と比較して有意に DFS が延長しており，免疫反応と臨床効果の相関が示された。したがって，膵癌の手術後はがんペプチドワクチンが有用性を発揮できる良い対象集団であることが明らかとなった。今後最終的な成果を論文化して国際的に発信する。次のステップとしては，創薬を目指した製薬企業主導の第Ⅲ相治験に進める POC を創出するため，プラセボ対照ランダム化第Ⅱ相試験を医師主導治験として計画したい（平成 27 年度日本医療研究開発機構研究費（革新的がん医療実用化研究事業）に申請中）。ペプチドワクチンの臨床効果の発現には標的とする腫瘍抗原の癌細胞における発現が不可欠であるが，本研究で膵癌細胞の標的抗原とした KIF20A の切除膵癌組織における発現が 23%と低率であることが明らかとなったため，次期臨床研究では膵癌細胞に高率かつ特異的に発現する膵癌細胞の増殖に必須の分子を膵癌免疫療法の標的として選定したい。また，本治験では併用薬としてゲムシタビンを用いたが，次期臨床研究では，JASPAC-01 試験の結果をうけて，本邦における術後再発予防の標準療法薬となっている S-1 を併用薬とする。日本企業が知財を有し，GMP 基準のペプチドが供給され，ICH-GCP に準拠した治験体制で後期第Ⅱ相試験に相当する医師主導治験を次期臨床研究として実施することで，企業主導の第Ⅲ相治験，さらには薬事承認へとつなげる。産官学が一体となったオールジャパン体制により，バイオ医薬品の創薬を通して「日の丸」を世界に掲げることに繋がるものと確信する。

D. 結論

原発腫瘍に標的抗原の KIF20A が発現する膵癌切除症例に治験薬を投与することで，抗原特異的 CTL が誘導され，術後の再発が予防されることが示唆された。

E. 健康危険情報

平成 24 年度においては，報告すべき健康危険

情報はないが，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。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Okada K, Kawai M, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Tani M, Yamaue H: A replaced right hepatic artery adjacent to pancreatic carcinoma should be divided to obtain R0 resection in pancreaticoduodenectomy. *Langenbecks Arch Surg 400:57-65, 2015*

2. Matsuyama M, Ishii H, Furuse J, Ohkawa S, Maguchi H, Mizuno N, Yamaguchi T, Ioka T, Ajiki T, Ikeda M, Hakamada K, Yamamoto M, Yamaue H, Eguchi K, Ichikawa W, Miyazaki M, Ohashi Y, Sasaki Y: Phase II trial of combination therapy of gemcitabine plus anti-angiogenic vaccination of elpamotide in patients with advanced or recurrent biliary tract cancer. *Invest New Drugs DOI 10.1007/s10637-014-0197-z*

3. Hirono S, Yamaue H: Tips and tricks of the surgical technique for borderline resectable pancreatic cancer: mesenteric approach and modified distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2014 Nov 4. doi: 10.1002/jhbp.184. [Epub ahead of print]*

4. Sho M, Murakami Y, Motoi F, Satoi S, Matsumoto I, Kawai M, Honda G, Uemura K, Yanagimoto H, Kurata M, Fukumoto T, Akahori T, Kinoshita S, Nagai M, Nishiwada S, Unno M, Yamaue H, Nakajima Y: Postoperative prognosis of pancreatic cancer with para-aortic lymph node metastasis: a multicenter study on 822 patients. *J Gastroenterol. 2014 Oct 24. [Epub ahead of print]*

5. Satoi S, Murakami Y, Motoi F, Uemura K, Kawai M, Kurata M, Sho M, Matsumoto I, Yanagimoto H, Yamamoto T, Mizuma M, Unno M, Hashimoto Y, Hirono S, Yamaue H, Honda G, Nagai M, Nakajima Y, Shinzeki M, Fukumoto T, Kwon AH: Reappraisal of Peritoneal Washing Cytology in 984 Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Who Underwent Margin-Negative Resection. J *Gastrointest Surg. 2014 Oct 15. [Epub ahead of print]*

6. Okada K, Kawai M, Tani M, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Yamaue H: Preservation of the Left Gastric Artery on the Basis of Anatomical Features in Patients Undergoing Distal Pancreatectomy with Celiac Axis En-bloc Resection (DP-CAR). *World J Surg 38(11):2980-5, 2014*

7. Yamaguchi Y, Yamaue H, Okusaka T, Okuno K, Suzuki H, Fujioka T, Otsu A, Ohashi Y, Shimazawa R, Nishio K, Furuse J, Minami H, Tsunoda T, Hayashi Y, Nakamura Y, Committee of Guidance for Peptide Vaccines for the Treatment of Cancer, The Japanese Society for Biological Therapy: Guidance for peptide vaccines for the treatment of cancer. *Cancer Sci 105(7):924-31, 2014*

8. Okada K, Kawai M, Tani M, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Yamaue H: Predicting factors for unresectability in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci 21(9):648-53, 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. Iida T, Iwahashi M, Katsuda M, Ishida K, Nakamori M, Nakamura M, Naka T, Ojima T, Ueda K, Hayata K, Yasuoka H, Yamaue H: Prognostic significance of IL-17 mRNA expression in peritoneal lavage in gastric cancer patients who underwent curative resection. *Oncol Rep31:605-12, 2014*

11. Yamaue H, Satoi S, Kanbe T, Miyazawa M, Tani M, Kawai M, Hirono S, Okada K, Yanagimoto H, Kwon AH, Mukouyama T, Tsunoda H, Chijiiwa 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 73(1):97-102, 2014*

12. 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*

13. Iwamoto H, Ojima T, Hayata K, Katsuda M, Miyazawa M, Iida T, Nakamura M, Nakamori M, Iwahashi M, Yamaue H: Antitumor immune response of dendritic cells (DCs) expressing tumor-associated antigens derived from induced pluripotent stem cells: In comparison to bone marrow-derived DCs. *Int J Cancer 134(2):332-341, 2014*

14. 勝田将裕, 山上裕機：CHAPTER4 癌ワクチン・細胞治療 1 「がんペプチドワクチン療法開発の現状と展望」分子細胞治療フロンティア 2015 p139-46 (2014.8.20発行) 外科分子治療研究会(出版元)

2. 学会発表

国際学会

1. Yamaue H: The surgical management of the patients with borderline resectable pancreatic cancer. Japan Korea Pancreas Surgery Joint Meeting 2014.4.11 Korea

2. Yamaue H: Surgical Strategy for Pancreatic Cancer. 2014 International Conference of Pancreatic Malignancy 2014.11.22 Taiwan

全国学会

1. 山上裕機：「膵癌ペプチドワクチン療法の将来展望」グランソール奈良 免疫研究会 2014 2014.6.21 奈良

2. 山上裕機：「腹腔動脈浸潤を伴う膵体尾部癌を borderline resectable 膵癌とする治療戦略」第45回日本膵臓学会大会 2014.7.11 福岡県北九州市

3. 山上裕機：「膵癌集学的治療の現況と将来に向けた課題」第19回福岡胆道・膵臓化学療法研究会 2014.9.12 福岡

4. 山上裕機：「膵癌治療の最前線」第25回東京膵臓研究会 2014.11.25 東京

5. 山上裕機：「膵癌に対する集学的治療」第13回大阪消化器外科療法懇話会 2014.11.29 大阪

6. 山上裕機：「腫瘍免疫、サイトカイン」がんプロフェッショナル要請基盤推進プラン講義 平成27年度大学院生講義 共通特論 大阪市立大学大学院医学研究科

G. 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

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業（革新的がん医療実用化研究事業））
分担研究報告書

# 膵癌に対する術前化学療法の導入と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　医療法人渓仁会手稲渓仁会病院　消化器病センター　センター長

研究要旨

膵癌は予後不良な癌腫であり、治療法として外科手術単独では予後改善には限界があり、種々の抗腫瘍療法の併用が必要である。中でも化学療法が注目されており、手術後あるいは切除不能例に対し積極的に行われているが、最近では術前にも施行すべきとの意見も出てきている。そこで、術前化学療法としての GEM と S-1 の併用療法(GS 療法)の有用性について検討するとともに、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研究を行った。

術前 GS 療法を施行した膵癌 50 例では、4 コース以上の GS 療法が可能であったのは 41 例(82%)であり、RECIST 判定では PR 23(56%)、SD 14、PD 4 であった。切除 27 例(54%)での R0 切除率は 93%(25/27)、術後病理診断は StageI 2、III 12、IVa 13 であり、GS 療法により down-staging が得られたと判断したのは 8 例(30%)であった。術前 GS 療法は、有害事象の出現頻度がやや高いものの、臨床的奏功率 56%(23/41)、R0 切除率 93%(25/27)を示し、術前化学療法としての有用性が示唆された。

GEM＋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、登録 6 例の規定投与完了率は 83%(5/6)と高く、現在まで 1 例を除き無再発生存中であることから術後補助化学療法としての有用性が示唆される。

## A. 研究目的

膵癌は予後不良な癌腫であり、予後改善には的確な早期診断が重要であるとともに外科手術前・後の有効な抗腫瘍療法の開発が期待されている。本研究では、術前の化学療法としてゲムシタビン塩酸塩(GEM)と S-1 の併用療法(GS 療法)の有効性について retrospective に検討するとともに、術後の化学療法として 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報告する。

## B. 研究方法

1) 術前化学療法としての GEM と S-1 の併用療法(GS 療法)の有効性に関する検討

平成 24 年 4 月から平成 26 年 2 月までに術前 GS 療法を施行した膵癌 50 例(同期間内に診療した全膵癌 258 例中 19%)を対象とした。GS 療法は GEM1000mg/m2/week + S-1 80mg/m2/day の 2 投 1 休を 1 コースとして 4 コース以上の施行を原則とした。

検討項目は、1.治療前の膵癌進展度、2.GS 療法の実際、3.治療効果、4.有害事象、5.術後病理組織所見、6.切除後経過、とした。

2) 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(GEM)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) 術前化学療法としての GS 療法の有効性に関する検討

1. 病期分類(JPS)は StageIII 7、IVa 43、NCCN 分類では Resectable 15、Borderline resectable 29、Unresectable 6 であった。
2. 4 コース以上の GS 療法が可能であったのは

41 例(82%)であった。施行回数中央値は 4(1-10)コース、meanRDI は GEM 82%(30-100%)、S-1 91%(50-100%)であった。

3. GS 療法 4 コース以上施行 41 例の RECIST 判定は、PR 23(56%)、SD 14(34%)、PD 4(10%)であった。

4. 有害事象は 45/50 例(90%)に認め、うち G3 以上は 33 例(66%、白血球減少 13、好中球減少 25、血小板減少 4、薬疹 4、食欲不振 2)であった。

5. 外科切除施行は 27 例(54%)であった。非切除 23 例の内訳は、GS 中断 9、局所浸潤遺残/増悪 8、開腹時 16 番リンパ節転移 3、手術拒否 3、であった。切除 27 例での R0 切除率は 93%(25/27)、術後病理診断は StageI 2、III 12、Iva13 であり、GS 療法により down-staging が得られたと判断したのは 8 例(30%)であった。病理組織学的に CAP Grade2 以下あるいは Evans GradeIIa 以上と判定したのは 12 例(44%)であった。

6. 再発は 6 例(22%)にみられ全例 1 年以内であり、うち StageIII の 2 例(14%)は 2 ヵ月後に肝転移、7 ヵ月後に SMA 神経叢再発が認められた。

これらのことから、術前 GS 療法は、有害事象の出現頻度がやや高いものの、臨床的奏功率 56%(23/41)を示し、切除 27 例での R0 切除率は 93%(25/27)と高く、術前化学療法としての有用性が示唆された。但し、1 年以内の再発例も認められ長期予後については今後も検討を要する。

2) 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 例であった。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。

治験登録の 6 例中 5 例は GEM およびワクチン投与を規定通りに完了し得たが、1 例のみ GEM による副作用の出現があり投与中止となった。

規定投与完了の 5 例中 4 例は現在まで無再発生存中であり、1 例のみ再発がみられ再手術を施行し生存中である。副作用のため中止した 1 例は再発がみられ現病死した。

D. 結論

術前 GS 療法は、臨床的奏功率が 56%であったが、R0 切除率は高く、有害事象の出現頻度がやや高いものの術前化学療法としての有用性が示唆された。

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、登録例での規定投与完了率は高く、現在まで 1 例を除き無再発生存中であることから術後補助化学療法としての有用性が示唆される。

E. 研究発表

1. 論文発表

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

2. Matsumoto K, Osanai M, Maguchi H. Biliary tumor fragment of hepatocellular carcinoma containing lipiodol mimicking a bile duct stone. Dig Endosc. 2014; 9

3. Matsumoto K, Katanuma A, Maguchi H. Endoscopic removal technique of migrated pancreatic plastic stents. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2014; 17

4. Matsumori T, Katanuma A, Maguchi H,

Takahashi K, Osanai M, Yane K, Kin T, Takaki R, Matsumoto K, Gon K, Tomonari A. A case of late bleeding nine days after endoscopic ultrasound-guided pancreatic pseudocyst drainage. Endoscopy in press

5. Yane K, Katanuma A, Osanai M, Maguchi H, Takahashi K, Kin T, Takaki R, Matsumoto K, Gon K, Matsumori T, Tomonari A. Successful removal of a pancreatic duct stone in a patient with Whipple resection, using a short single-balloon enteroscope with a transparent hood. Endoscopy 2014;46:E86-E87

6. Katanuma A, Maguchi H, Takahashi K, Osanai M, Yane K, Kin T, Matsumoto K, Matsumori T, Takaki R, Gon K, Tomonari A. Endoscopic management of benign biliary stricture:should we treat more aggressively? Digestive Endoscopy 2014;26:536-537

7. Yane K, Maguchi H, Katanuma A, Takahashi K, Osanai M, Kin T, Takaki R, Matsumoto K, Gon K, Matsumori T, Tomonari A, Nojima M. Feasibility,Efficacy,and Predictive Factors for the Technical Success of Endoscopic Nasogallbladder Drainage:A Prospective Study. Gut and Liver,Published online 2014;October 7:1-8

8. 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 (12)1 : 2-5, 2014

9. 潟沼 朗生,真口 宏介,友成 暁子,松森 友昭,権 勉成,松本 和幸,高木 亮,金 俊文,矢根 圭,小山内 学,高橋 邦幸. 胆管カニュレーションーカニューレを用いた造影法を基本とする戦略とアルゴリズム. 消化器内視鏡 2014;26:160-166

10. 矢根 圭,真口 宏介,高橋 邦幸,潟沼 朗生,小山内 学,金 俊文,高木 亮,松本 和幸,権 勉成,松森 友昭,友成 暁子,安保 義恭.胆管空腸吻合例に対する SBE を用いた胆道内視鏡治療. 胆と膵 2014;35(2):163-169

11. 高木 亮,真口 宏介,高橋 邦幸. 急性膵炎. 臨床雑誌「内科」2014;113(6)

12. 松森 友昭, 真口 宏介,高橋 邦幸,潟沼 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. 悪性胆道狭窄の内視鏡診断. 臨床消化器内科 2014;8

13. 矢根 圭, 真口 宏介,小山内 学,高橋 邦幸,潟沼 朗生,金 俊文,高木 亮,松本 和幸,権 勉成,松森友昭,友成 暁子. Short type シングルバルーン内視鏡を用いてバルーン拡張術を施行した IPMN 術後膵管空腸吻合部狭窄の 1 例. 日本消化器内視鏡学会雑誌 2014;56(3)477-483

14. 姜 貞憲. 消化器感染症 2)E 型肝炎. 感染症内科 2014 ; 2 : 117-127

15. 真口 宏介. IPMN up date. 医学のあゆみ 2014 ; 249(2) : 143

16. 真口 宏介. IPMN の経過観察法. 医学のあゆみ 2014 ; 249(2) : 172-176

17. 高橋 邦幸,真口 宏介,小山内 学. 分枝型 IPMN の経過観察成績. 医学のあゆみ 2014 ; 162-167

18. 小山内 学,真口 宏介. 外科的切除の適応の有無を決定する決め手の画像所見は何ですか？ これだけは知っておきたい 膵疾患診療の手引き 2014 : 207-214

19. 高木 亮,真口 宏介,高橋 邦幸. 急性膵炎. 内科(内科疾患最新の治療 明日への指針) 2014;113(6):1107-1110

20. 真口 宏介,小山内 学,潟沼 朗生,矢根 圭,高橋 邦幸. 膵・胆管合流異常の画像診断. 日本消化器病学会雑誌 2014;111:690-698

21. 松森 友昭,真口 宏介,小山内 学,高橋 邦幸,潟沼 朗生,矢根 圭. 悪性胆道狭窄の内視鏡診断. 臨牀消化器内科 2014;29(9):1201-1208

22. 金子 昌史,野村 昌史,三井 慎也,田沼 徳真,村上 佳世,永井 一正,真口 宏介,篠原 敏也. シングルバルーン内視鏡により診断した腎細胞癌小腸転移の 1 例. 日本消化器内視鏡学会雑誌 2014;56(7):2171-2176

23. 真口 宏介. C アーム X 線システムを用いた胆膵内視鏡治療 Update『ERCP 関連手技』. Rad

Fan 2014;12(9):4-7

24. 真口 宏介,小山内 学,潟沼 朗生,高橋 邦幸,矢根 圭,金 俊文,仙譽 学,南 竜城,五十嵐 聡,佐野逸紀,山崎 大. IPMN を診断する -EUS、CT、MRCP との使い分けはこうする-. 胆と膵 2014;35(8):685-692

25. 真口 宏介,潟沼 朗生,高橋 邦幸. 内視鏡的ステント療法-胆道. 消化器病診療(第 2 版) 2014:348-350

26. 真口 宏介,金 俊文,矢根 圭,小山内 学,潟沼朗生,高橋 邦幸. 分枝型 IPMN の自然史. 臨牀消化器内科 2014;29(13):1675-1681

27. 金 俊文,真口 宏介,高橋 邦幸,潟沼 朗生,小山内 学,矢根 圭,高木 亮,松本 和幸,松森 友昭,権勉成,安保 義恭,篠原 敏也. 胆嚢腺筋腫症合併胆嚢癌の特徴. 胆道 2014;28(4):633-640

2. 学会発表

1. 松本 和幸,潟沼 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

2. 永井 一正,辻 邦彦,山崎 大,松居 剛志,姜 貞憲,桜井 康雄,児玉 芳尚,真口 宏介. 当院における Tolvaptan の使用経験. 札幌リバーシンポジウム. 2014.1.25

3. 山崎 大,姜 貞憲. 自己免疫性肝炎急性発症例の検討. 第 12 回札幌肝不全懇話会. 2014.2.12

4. 栗原 弘義,三井 慎也,田沼 徳,浦出 伸治,田中一成,野村 昌史,真口 宏介. ESD 後幽門狭窄に対する予防的ステロイド局注の検討. 第 10 回日本消化管学会総会学術集会. 2014.2.14

5. 浦出 伸治,田沼 徳真,栗原 弘義,田中 一成,野村 昌史. ESD を施行した高齢者の胃癌非治癒切除例の検討. 第 10 回日本消化管学会総会学術集会. 2014.2.14

6. 田中 一成,田沼 徳真. 当院で経験した腸管出血性大腸菌 O157 の検討. 第 10 回日本消化管学会総会学術集会. 2014.2.14

7. 児玉 芳尚,桜井 康雄. 肺 AVF に対する complex shaped GDC を使用した塞栓術. 第 61 回北海道血管造影 IVR 研究会. 2014.2.15

8. 桜井 康雄,児玉 芳尚. 難治性腹水に対する腹腔リザーバーの有用性. 第 61 回北海道血管造影 IVR 研究会. 2014.2.15

9. 辻 邦彦. 肝癌に対する Bipolar RFA system. 第 52 回札幌肝疾患研究会. 2014.2.26

10. 永井 一正,辻 邦彦,山崎 大,松居 剛志,姜 貞憲,桜井 康雄,児玉 芳尚,真口 宏介,瀧山 晃弘,篠原 敏也. 切除 11 年後、異なる組織像で再発を来した肝癌の 1 例. 肝組織をみる会. 2014.2.28

11. 松居 剛志,辻 邦彦,真口 宏介. B モードで同定困難な肝癌に対する RFA の治療支援について—造影超音波か?Navigation か?—. 第 114 回日本消化器病学会北海道支部例会. 2014.3.1

12. 金 俊文,真口 宏介,高橋 邦幸,潟沼 朗生,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. 中下部胆管癌の肝側表層進展に関する検討. 第 114 回日本消化器病学会北海道支部例会. 2014.3.1

13. 高木 亮,真口 宏介,高橋 邦幸,潟沼 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. 胆管ステント迷入に対する対処法. 第 108 回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会. 2014.3.1

14. 高木 亮,真口 宏介,高橋 邦幸,潟沼 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

15. 田中 一成,田沼 徳真,野村 昌史,栗原 弘義,浦出 伸治,木村 有志. H.pylori 陰性早期胃癌の 1 例. 第 108 回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会. 2014.3.1

16. 姜 貞憲,松居 剛志,山崎 大,永井 一正,辻 邦彦,児玉 芳尚,桜井 康雄,真口 宏介. 新たな診断基準に拠る急性肝不全の成因とその変遷. 第 114 回日本消化器病学会北海道支部例会. 2014.3.1

17. 姜 貞憲,松居 剛志,山崎 大,永井 一正,辻 邦彦,児玉 芳尚,桜井 康雄,真口 宏介,茶山 一彰. C

型慢性肝炎に対するProtease Inhibitor (PI) 第1世代の経験. 第114回日本消化器病学会北海道支部例会. 2014.3.1

18. 山崎 大,姜 貞憲,永井 一正,松居 剛志,辻 邦彦,児玉 芳尚,桜井 康雄,常松 泉,髭 修平,狩野 吉康,後藤 了一,青柳 武史,嶋村 剛,真口宏介. 横紋筋融解を合併した劇症型Wilson病の最高齢女性の1例. 第114回日本消化器病学会北海道支部例会. 2014.3.1

19. 山崎 大,姜 貞憲,永井 一正,松居 剛志,辻 邦彦,桜井 康雄,児玉 芳尚,真口 宏介. 脳死肝移植待機中に心原死したWilson病の1例. 第114回日本消化器病学会北海道支部例会. 2014.3.1

20. 松森 友昭,真口 宏介,高橋 邦幸,潟沼 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. 胆嚢癌疑い例に対する経乳頭的胆嚢胆汁細胞診の検討. 第108回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会. 2014.3.1

21. 権 勉成,真口 宏介,高橋 邦幸,潟沼 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,安保 義恭,高田 実,寺村 紘一,篠原 敏也. 脾静脈内から門脈内の広範囲に腫瘍栓を伴った膵尾部腫瘍の1例. 第60回日本消化器画像診断研究会. 2014.3.1

22. 松居 剛志,姜 貞憲,真口 宏介. HBV再活性化関連肝炎の検討. 第114回日本消化器病学会北海道支部例会. 2014.3.2

23. 金 俊文,潟沼 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

24. 浦出 伸治,田沼 徳真,野村 昌史,栗原 弘義,田中 一成,真口 宏介. ESD症例における同時性異時性多発胃癌の検討. 第108回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会. 2014.3.2

25. 松森 友昭,真口 宏介,高橋 邦幸,潟沼 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

26. 永井 一正,姜 貞憲,山崎 大,松居 剛志,辻 邦彦,児玉 芳尚,桜井 康雄,真口 宏介,瀧山 晃宏,篠原 敏也. 急性肝炎様に発症した自己免疫性肝炎急性増悪の3例. 第114回日本消化器病学会北海道支部例会. 2014.3.2

27. 栗原 弘義,田沼 徳真,浦出 伸治,田中 一成,野村 昌史,真口 宏介. Cold polypectomy導入期における安全性の検討. 第114回日本消化器病学会北海道支部例会. 2014.3.2

28. 真口 宏介. 緊急ERCP関連手技を要する病態と診療の現状. 第50回日本腹部救急医学会総会. 2014.3.6

29. 潟沼 朗生. ERCP不能例を乗り越える最新胆管ドレナージ～現状と将来展望～. 第50回日本腹部救急医学会総会. 2014.3.7

30. Matsui T, Kang J.H, Nagai K, Yamazaki H, Tsuji K, Andoh S, Andoh S, Sakai H, Maemori M, Maguchi H, Tanaka Y. Monitoring of Hepatitis B Virus (HBV) DNA Prevents Hepatitis Due to HBV Reactivation in Malignant Lymphoma or Multiple Myeloma. APASL2014. 2014.3.14

31. Nagai K, Kang J.H, Yamazaki H, Matsui T, Tsuji K, Kodama Y, Sakurai Y, Maguchi H. Pre-existing Liver Diseases and Body Mass Index are Predivtive factors for Acute Liver Failure caused by Hepatitis A virus. APASL2014. 2014.3.14

32. Yamazaki H, Tsuboya T, Kang J.H, Shindo N, Doke M, Nagai K, Matsui T, Tsuji K, Kodama Y, Sakurai Y, Maguchi H. DECREASED DEVELOPMENT OF DIABETES MELLITUS WITH IMPROVEMENT OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE:A 10-YEAR JAPANESE COHORT STUDY. EASL2014. 2014.4.10

33. 児玉 芳尚,桜井 康雄,永井 一正,山崎 大,松

居 剛志,姜 貞憲,辻 邦彦,真口 宏介. B-TACE 後の塞栓部分肝体積の検討 Volumetric change of embolized area after balloon-occluded transarterial chemoembolization.第 73 回日本医学放射線学会総会. 2014.4.11

34. 松居 剛志. B 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン療法の治療効果に関連する遺伝要因. 第 100 回日本消化器病学会総会. 2014.4.26

35. 矢根 圭. EUS-FNA による膵・胆道癌術後再発の診断能. 第 100 回日本消化器病学会総会. 2014.4.26

36. Kin T. Diagnostic accuracy of EUS-FNA for pancreatic solid lesion with conventional needle using slow pull technique. DDW2014. 2014.5.5

37. 松居 剛志. B モードのみで抽出困難な管癌に対する RFA-造影超音波下 RFA か？Navigation 下 RFA か？-.日本超音波医学会第 87 回学術集会. 2014.5.9

38. 松本 和幸,真口 宏介,高橋 邦幸. 膵の小腫瘍に対する US 診断能. 日本超音波医学会第 87 回学術集会. 2014.5.11

39. 友成 暁子,潟沼 朗生,真口 宏介. 膵病変に対する EUS-FNA の合併症とリスクファクター. 第 87 回日本消化器内視鏡学会総会. 2014.5.15

40. 金 俊文,真口 宏介,高橋 邦幸. ERCP 後膵炎の予防としての膵管ドレナージの有用性 -Propensity score を用いた疑似ランダム化による比較研究-.第 87 回日本消化器内視鏡学会総会. 2014.5.15

41. 矢根 圭,小山内 学,真口 宏介. シングルバルーン内視鏡を用いた術後膵・胆管空腸吻合部良性狭窄の治療成績. 第 87 回日本消化器内視鏡学会総会. 2014.5.15

42. 田沼 徳真,村上 佳世,清水 晴夫,木村 有志,田中 一成,浦出 伸治,栗原 弘義,野村 昌史,真口 宏介. 早期胃癌の組織型診断における NBI 拡大観察の有用性. 第 87 回日本消化器内視鏡学会総会. 2014.5.15

43. 浦出 伸治,田沼 徳真,野村 昌史,栗原 弘義,田中 一成,真口 宏介. 超高齢早期胃癌患者の臨床経過. 第 87 回日本消化器内視鏡学会総会. 2014.5.15

44. 真口 宏介. ERCP 関連手技. 第 87 回日本消化器内視鏡学会総会. 2014.5.15

45. 高橋 邦幸,真口 宏介,小山内 学. 分枝型 IPMN 経過観察例からみた EUS の必要性. 第 87 回日本消化器内視鏡学会総会. 2014.5.16

46. 権 勉成,真口 宏介,小山内 学. 超高齢者の非切除中下部悪性胆道狭窄に対する EBS.第 87 回日本消化器内視鏡学会総会. 2014.5.16

47. 栗原 弘義,田沼 徳真,浦出 伸治,田中 一成,野村 昌史,真口 宏介. 小ポリープに対する Cold polypectomy 導入期における安全性の検討. 第 87 回日本消化器内視鏡学会総会. 2014.5.16

48. Kodama Y. Portal vein embolization: Comparison PTPE versus TIPE. APCCVIR2014. 2014.5.16

49. 松本 和幸,真口 宏介,小山内 学. 膵・胆道癌に対する術前内視鏡的胆道ドレナージの現状と問題点. 第 87 回日本消化器内視鏡学会総会. 2014.5.17

50. 田中 一成,田沼 徳真,野村 昌史,栗原 弘義,浦出 伸治,真口 宏介. 早期十二指腸癌・十二指腸腺腫の当センターにおける内視鏡治療の現状. 第 87 回日本消化器内視鏡学会総会. 2014.5.17

51. 姜 貞憲. C 型肝硬変に対して広島大学病院にて ABO 不適合生体肝移植を実施した 1 例. 第 13 回札幌肝不全懇話会. 2014.5.21

52. 辻 邦彦. 安全、確実な RFA を目指して～バイポーラによる手技提案～. 第 50 回日本肝臓学会総会. 2014.5.29

53. 辻 邦彦. 肝癌に対する RFA の長期予後と新たな工夫について. 第 50 回日本肝臓学会総会. 2014.5.29

54. 松居 剛志. HBV キャリアにおける急性増悪例の検討. 第 50 回日本肝臓学会総会. 2014.5.29

55. 永井 一正. 肝硬変の成因と実態-16 年間の変遷. 第 50 回日本肝臓学会総会. 2014.5.29

56. 永井 一正. 非代償性肝硬変の肝性浮腫に対

する Tolvaptan の有用性について. 第 50 回日本肝臓学会総会. 2014.5.29

57. 姜 貞憲. ウイルス性急性肝炎が肝疾患既往例に与える臨床的 impact-単一施設における検討-.第 50 回日本肝臓学会総会. 2014.5.30

58. 桜井 康雄. バルーン閉塞下動脈化学塞栓療法(balloon occluded TACE:B-TACE)による動脈障害の評価. 第 43 回日本 IVR 学会総会. 2014.6.5

59. 辻 邦彦. 表在型肝細胞癌に対する腹腔鏡下局所療法の長期予後と有用性について. 第 50 回日本肝癌研究会. 2014.6.6

60. 友成 暁子. 肝癌に対する RFA における virtual needle guide system と Bipolar Needle の有用性について. 第 50 回日本肝癌研究会. 2014.6.6

61. 児玉 芳尚. B-TACE の基本理論と注意点. 第 43 回日本 IVR 学会総会. 2014.6.6

62. 矢根 圭. 術後胆道狭窄・損傷に対する内視鏡治療. 第 15 回北海道消化器画像・MIT 研究会. 2014.6.21

63. Katanuma A. Single Balloon enteroscopic ERCP. T-CAP 2014. 2014.6.28

64. 田沼 徳真. バレット食道表在癌の内視鏡的特徴と治療成績. 第 68 回日本食道学会学術集会. 2014.7.3

65. 永井 一正. 脳死登録後肝移植待機中に内科治療を続け救命した劇症化自己免疫性肝炎の 2 例. 第 32 回日本肝移植研究会. 2014.7.3

66. Maguchi H. Developing the ultimate Guidewire in ERCP. Taiwan Therapeutic Endoscopy Workshop 2014. 2014.7.5

67. 矢根 圭. 膵空腸吻合部狭窄に対する内視鏡治療の成績. 第 45 回日本膵臓学会大会. 2014.7.11

68. 金 俊文. 膵癌に対する術前化学療法としての GS 療法の治療成績. 第 45 回日本膵臓学会大会. 2014.7.12

69. 木村 有志. 上部消化管 ESD における最適な鎮静法とは. 第 14 回 EMR/ESD 研究会. 2014.7.13

70. 真口 宏介. 胆嚢管癌の臨床像. 第 15 回臨床消化器病研究会. 2014.7.26

71. 仙譽 学. 膵管内腫瘍との鑑別を要した AIP の 1 例. 第 15 回臨床消化器病研究会. 2014.7.26

72. 真口 宏介. IPNB とは? IPNB シングルトピックカンファレンス. 2014.8.2

73. 佐野 逸紀,潟沼 朗生,金 俊文,高橋 邦幸,小山内 学,矢根 圭,五十嵐 聡,南 竜城,仙譽 学,山崎 大,真口 宏介. EUS-CDS 後に胆汁誤嚥による肺炎を合併した 1 例. 第 13 回 FNA-Club Japan. 2014.8.23

74. 桜井 康雄. 難治性腹水に対する腹腔リザーバー -留置手技の工夫とトラブル対処法-.第 39 回リザーバー研究会. 2014.9.5

75. 南 竜城,真口 宏介,友成 暁子,金 俊文,高橋 邦幸,潟沼 朗生,小山内 学,矢根 圭,五十嵐 聡,仙譽 学,佐野 逸紀,山崎 大,齋藤 博紀,安保 義恭,篠原 敏也. 膵管内発育を呈した膵悪性腫瘍の 1 例. 第 61 回日本消化器画像診断研究会. 2014.9.6

76. 松居 剛志,姜 貞憲,田中 一成,永井 一正,友成 暁子,山崎 大,辻 邦彦,真口 宏介,小室 智子,工藤 まゆみ,樫村 暢一. 「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」に基づいた HBV スクリーニングの現状. 第 109 回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会. 2014.9.6

77. 姜 貞憲,松居 剛志,永井 一正,田中 一成,友成 暁子,辻 邦彦,児玉 芳尚,桜井 康雄,真口 宏介. 核酸アナログ長期投与を PegIFN 治療に切り替えた B 型慢性肝炎における初期的 HBV 感染動態. 第 109 回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会. 2014.9.6

78. 田中 一成,姜 貞憲,永井 一正,友成 暁子,松居 剛志,辻 邦彦,桜井 康雄,児玉 芳尚,真口 宏介. 急性肝炎期自己免疫性肝炎の 1 例. 第 115 回日本消化器病学会北海道支部例会. 2014.9.6

79. 永井 一正,姜 貞憲,田中 一成,友成 暁子,松居 剛志,辻 邦彦,真口 宏介. 急性肝炎期自己免疫性肝炎の臨床像. 第 115 回日本消化器病学会北海道支部例会. 2014.9.6

80. 永井 一正,辻 邦彦,田中 一成,友成 暁子,松

居 剛志,姜 貞憲,桜井 康雄,児玉 芳尚,真口 宏介. 肝性浮腫に対する Tolvaptan 長期使用例の検討. 第 115 回日本消化器病学会北海道支部例会. 2014.9.6

81. 田中 一成,辻 邦彦,山崎 大,永井 一正,友成 暁子,松居 剛志,姜 貞憲,桜井 康雄,児玉 芳尚,真口 宏介. 転移性肝癌の破裂で発症した甲状腺乳頭癌の 1 例. 第 115 回日本消化器病学会北海道支部例会. 2014.9.6

82. 松居 剛志,姜 貞憲,田中 一成,永井 一正,友成 暁子,辻 邦彦,真口 宏介. B 型慢性肝炎における肝 HBV ccc DNA と PEG IFNα2a 投与初期血中 HBV マーカーの関連性. 第 115 回日本消化器病学会北海道支部例会. 2014.9.6

83. 木村 有志,田沼 徳真,野村 昌史,浦出 伸治,田中 一成,真口 宏介. 上部消化管 ESD における最適な鎮静法とは. 第 109 回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会. 2014.9.6

84. 仙譽 学,潟沼 朗生,真口 宏介,高橋 邦幸,小山内 学,矢根 圭,金 俊文,五十嵐 聡,南 竜城,佐野 逸紀,山崎 大,高田 実,安保 義恭,篠原 敏也. EUS-FNA による needle tract seeding に対し外科切除を施行した膵体部癌の 1 例. 第 109 回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会. 2014.9.6

85. 佐野 逸紀,潟沼 朗生,真口 宏介,高橋 邦幸,小山内 学,矢根 圭,金 俊文,五十嵐 聡,仙譽 学,南 竜城,山崎 大,篠原 敏也. PNET に対する EUS-FNA の診断成績と悪性度評価. 第 109 回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会. 2014.9.6

86. 五十嵐 聡,真口 宏介,高橋 邦幸,潟沼 朗生,小山内 学,矢根 圭,金 俊文,仙譽 学,南 竜城,佐野 逸紀,山崎 大. ENPD 留置下膵液細胞診における牛血清アルブミン添加の有用性についての検討. 第 115 回日本消化器病学会北海道支部例会. 2014.9.6

87. 仙譽 学,真口 宏介,高橋 邦幸,潟沼 朗生,小山内 学,矢根 圭,金 俊文,五十嵐 聡,南 竜城,佐野 逸紀,山崎 大. 膵漿液性嚢胞腫瘍(SCN)の長期経過観察成績. 第 115 回日本消化器病学会北海道支部例会. 2014.9.6

88. 浦出 伸治,田沼 徳真,野村 昌史,原田 拓,古賀 英彬,山本 至,木村 有志,真口 宏介. EVIS LUCELA ELITE 導入後に胃癌の存在診断能は向上したか. 第 109 回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会. 2014.9.6

89. 五十嵐 聡,友成 暁子,真口 宏介,高橋 邦幸,潟沼 朗生,小山内 学,矢根 圭,金 俊文,仙譽 学,南 竜城,佐野 逸紀,山崎 大,寺村 紘一,大森 優子,篠原 敏也. 膵萎縮および主膵管拡張の経過観察 3 年後に切除した膵上皮内癌の 1 例. 第 115 回日本消化器病学会北海道支部例会. 2014.9.6

90. 山崎 大,真口 宏介,高橋 邦幸,潟沼 朗生,小山内 学,矢根 圭,金 俊文,五十嵐 聡,仙譽 学,南 竜城,佐野 逸紀. 膵切除後脂肪肝の臨床像. 第 115 回日本消化器病学会北海道支部例会. 2014.9.6

91. 山崎 大,真口 宏介,高橋 邦幸,潟沼 朗生,小山内 学,矢根 圭,金 俊文,五十嵐 聡,仙譽 学,南 竜城,佐野 逸紀. 膵仮性嚢胞に対する EUS ガイド下ドレナージ術後に遅発性出血を来した 2 例. 第 109 回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会. 2014.9.6

92. 山本 至,田沼 徳真,木村 有志,古賀 英彬,原田 拓,浦出 伸治,野村 昌史,真口 宏介. 当院における Cold polypectomy の治療成績に関する検討. 第 109 回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会. 2014.9.6

93. 原田 拓,野村 昌史,田沼 徳真,浦出 伸治,古賀 英彬,山本 至,木村 有志,真口 宏介. 直腸内分泌細胞癌の 1 例. 第 109 回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会. 2014.9.6

94. 佐野 逸紀,真口 宏介,高橋 邦幸,潟沼 朗生,小山内 学,矢根 圭,金 俊文,五十嵐 聡,仙譽 学,南 竜城,山崎 大,安保 義恭,桜井 康雄,篠原 敏也,瀧山 晃弘. 末梢胆管に発生した胆管内発育型肝内胆管癌の 1 例. 第 115 回日本消化器病学会北海道支部例会. 2014.9.7

95. 山本 恭史,野村 昌史,田沼 徳真,浦出 伸治,原田 拓,古賀 英彬,山本 至,木村 有志,真口 宏介. 潰瘍性大腸炎に対するアダリムマブの有用性. 第

115 回日本消化器病学会北海道支部例会. 2014.9.7

96. 古賀 英彬,野村 昌史,木村 有志,山本 至,原田 拓,浦出 伸治,田沼 徳真,真口 宏介. 潰瘍性大腸炎に対するInfliximabの治療成績. 第115回日本消化器病学会北海道支部例会. 2014.9.7

97. 野村 昌史. 大腸疾患の内視鏡診断. 日本消化器病学会北海道支部第 7 回専門医セミナー. 2014.9.7

98. Maguchi H. Developing the Ultimate Guidewire in ERCP. Gastroenterology Society of Singapore Dinner Symposium. 2014.9.12

99. 矢根 圭. 術後胆汁瘻に対する内視鏡治療. 第50回日本胆道学会学術集会. 2014.9.26

100. 金 俊文. 胆道内視鏡治療におけるX線システム(アンダーチューブ)の活用法. 第50回日本胆道学会学術集会. 2014.9.27

101. 南 竜城. 切除胆嚢管癌 27 例の検討. 第 50 回日本胆道学会学術集会. 2014.9.27

102. 仙譽 学. 胆道再建術後の肝内結石に対するシングルバルーン内視鏡治療. 第 50 回日本胆道学会学術集会. 2014.9.27

103. 姜 貞憲. 自己免疫性肝炎起因急性肝不全の予後改善のための新たな病態理解-AIH 非典型像を中心に-. JDDW2014. 2014.10.23

104. 永井 一正. 肝癌のラジオ波焼灼療法における Dexmedetomidine を用いた鎮静法の有用性. JDDW2014. 2014.10.23

105. 辻 邦彦. 高齢者の肝細胞癌に対する RFA の安全性と有用性について. JDDW2014. 2014.10.24

106. 田中 一成. アルコール性肝硬変の臨床像の変遷. JDDW2014. 2014.10.24

107. 潟沼 朗生. マイスターがここだけで語る胆膵手技の極意. JDDW2014. 2014.10.25

108. 田沼 徳真. 早期胃癌の組織型診断における T 分類の有用性. JDDW2014. 2014.10.25

109. 浦出 伸治. 高齢者の出血性消化性潰瘍に対する内視鏡的止血術の検討. JDDW2014. 2014.10.25

110. 児玉 芳尚. ビーズの基礎知識. 第 4 回緩和 IVR 研究会. 2014.10.25

111. 矢根 圭. 術後再建腸管例の胆管結石に対するシングルバルーン内視鏡治療. JDDW2014. 2014.10.26

112. Yamazaki H, Maguchi H, Takahashi K, Katanuma A, Osanai M, Yane K, Kin T, Ikarashi S, Senyo M, Minami R, Sano I. Clinicopathological Features of Recurrent Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of Remnant Pancreases. 2014 Joint APA/JPS Anniversary Meeting. 2014.11.6

113. Kin T, Magichi H, Takahashi K, Katanuma A, Osanai M, Yane K, Ikarashi S, Sen-yo M, Minami R, Sano I. Neoadjuvant Chemotherapy with Gemcitabine and S-1 for Locally Advanced Pancreatic Cancer. 2014 Joint APA/JPS Anniversary Meeting. 2014.11.7

114. Minami R, Maguchi H, Kin T, Takahashi K, Katanuma A, Osanai M, Yane K, Ikarashi S, Sen-yo M, Sano I. Natural History of Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms With Or Without Mural Nodule. 2014 Joint APA/JPS Anniversary Meeting. 2014.11.7

115. Maguchi H, Ohtsuka T, Tanno S, Kobayashi G, Kimura W, Yamaguchi T, Hatori T, Tada M, Hijioka S, Uehara H, Hanada K, Yamaguchi K, Sugiyama M, Tanaka M. Multicenter Prospective Surveillance Study of BD-IPMN in Japan: Objectives and Registration Status in 2014. 2014 Joint APA/JPS Anniversary Meeting. 2014.11.8

116. Kang J.H. Kinetics of infection markers in the patients with chronic hepatitis B virus(HBV) undergoing conversion of long-standing nucleos(t)ide analogs(NUC). The 11th JSH Single Topic Conference. 2014.11.20

117. Matsui T. Quantified HBV ccc DNA in liver predicts changes in HBV markers during

pegylated interferon α2a treatment for chronic hepatitis B. The 11th JSH Single Topic Conference. 2014.11.20

118. Yane K. Utility Of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration For The Diagnosis Of Pancreatobiliary Cancer Recurrence After Surgical Resection. APDW2014. 2014.11.23

119. Sen-yo M. Clinical Features And Long-Term Follow-Up Outcomes Of Serous Cystic Neoplasms Of The Pancreas. APDW2014. 2014.11.25

120. Sano I. Diagnostic Accuracy Of Eus-Fna For Who-Grading Of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. APDW2014. 2014.11.25

121. 田中 一成. 中等量飲酒を伴う非B非C肝硬変の臨床像. 第 40 回日本肝臓学会東部会. 2014.11.27

122. 松居 剛志. 治療前 HBV cccDNA とペグインターフェロン α2a における治療早期 HBV マーカーとの関連性. 第 40 回日本肝臓学会東部会. 2014.11.27

123. 姜 貞憲. 肝疾患既往がウイルス性急性肝炎の病態に与える影響. 第 40 回日本肝臓学会東部会. 2014.11.28

124. 永井 一正. 非代償性肝硬変の肝性浮腫に対するトルバプタン長期使用の有用性について. 第 40 回日本肝臓学会東部会. 2014.11.28

125. 真口 宏介. ERCP 関連手技のコツとトラブルシューティング. 第 104 回日本消化器病学会九州支部例会/第 98 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会. 2014.12.6

F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし