

卒後教育セミナー 4

# 膵癌の集学的治療

山口大学第2外科

岡 正 朗

膵癌の予後は極めて不良であり、新たな治療が必要であり、拡大膵切除後の著しい栄養低下は患者の quality of life (QOL) は低下させる。以上の対策としては新たな集学的治療について検討した。上腸間膜動脈周囲の郭清については、左半周の神経叢を温存し、同部を中心に術中照射を行ったところ、予後を損なうことなく、排便回数の減少や栄養状態の改善を認めた。また、切除不能膵癌13例に lymphokine-activated killer 細胞または cytotoxic T-lymphocyte (CTL) を用いた養子免疫療法を施行したところ、CTL 療法にて PR 3 例を認めた。新たな養子免疫療法として、HLA 非拘束性と報告されている、ムチンコア蛋白 MUC1 を認識する CTL (MUC1-CTL) を誘導し、臨床応用した。高度進行膵癌 1 例で、腫瘍増殖と肝転移の抑制、腫瘍マーカーの増加の抑制が観察された。HLA 非拘束性 MUC1 特異的 CTL 養子免疫療法は、膵癌術後再発防止の新たな治療法として期待される。

**Key words:** pancreatic cancer, multidisciplinary therapy, adoptive immunotherapy

## I. はじめに

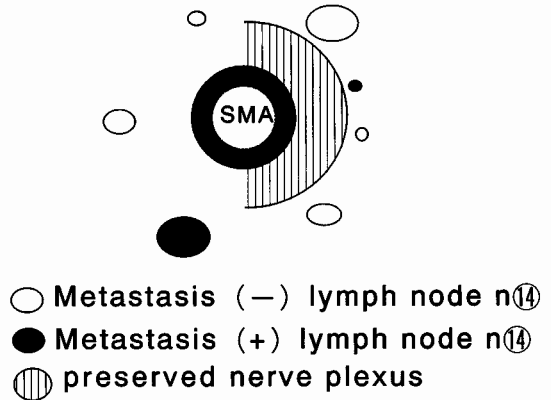
膵癌の予後は極めて不良であり、その対策として手術療法に加え放射線療法や免疫化学療法を併用する集学的治療が行われている。また、拡大郭清に起因する難治性の下痢は、著しい栄養障害を引き起こし、患者の quality of life (QOL) を障害することが問題となっている。

本稿では、われわれの行っている QOL を考慮した膵切除術式、術中照射 (intraoperative radiotherapy; IOR), 術後化学療法による集学的治療の方法と現状を述べると共に、膵癌に対する新しい戦略としての免疫療法について言及する。

## II. 手術療法

当科にて行っている膵頭十二指腸切除について簡単に述べる。進行膵癌に対しては、門脈合併切除を含む拡大切除を原則としている。すなわち、門脈ならびにその周囲組織を一塊として合併切除することにより、その周囲リンパ節を含むリンパ管、神経組織、疎性結合織のより徹底した郭清を図る。さらに上腸間膜動脈周囲については、これの右半周から右3/4周にかけては神経もろとも完全に郭清し、残した左側については、神経叢内にはリンパ節が存在しないとの教室の知見に

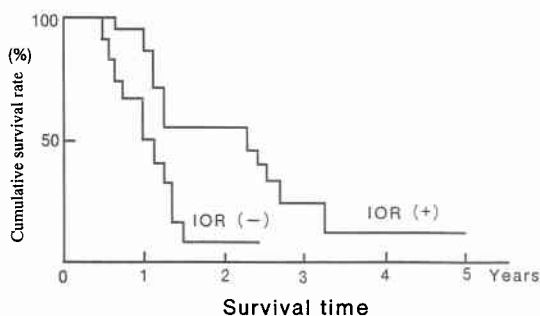
**Fig. 1** Lymphatic and neural tissue dissection around the superior mesenteric artery partially preserving the nerve plexus for pancreatic cancer. : half of the nerve plexus around the superior mesenteric artery was preserved. The lymph nodes around the superior mesenteric artery were dissected completely.



基づき、動脈壁に付着する神経叢を温存しつつ、その外層にある組織とともに近傍リンパ節を郭清する<sup>1)</sup> (Fig. 1)。また、温存した神経叢を中心に25Gyの術中照射を原則として併用している。すなわち、部分神経温存は根治性を損なうことなく、術後のQOL低下を防止する目的で行っている。事実、上腸間膜神経叢部

\* 第28回・膵臓外科の進歩  
 <1996年6月12日受理>別刷請求先：岡 正朗  
 〒755 宇部市小串1144 山口大学医学部第2外科

**Fig. 2** Cumulative survival curve in patients with pancreatic cancer undergone curative resection with or without intraoperative radiotherapy (IOR).



分温存を行った症例の排便回数は、術後3か月目には全ての症例が4回以下となり、栄養状態も良好に保たれ、QOLの改善を認めた。

### III. 術中照射 (IOR)

上腸間膜動脈神経叢半周温存下にD<sub>2</sub>郭清を施行し、相対的治癒切除以上の得られた23例を対象に、IOR (+) 9症例とIOR (-) 14症例について画像診断および剖検にて再発部位を検索した結果および予後は以下のものであった。なお、両群間の進行度を含めた背景因子には差を認めなかった。術後の局所再発は、IOR (+) 9例中2例 (22.2%)、IOR (-) 14例中9例 (64.3%) とIORにより局所再発が減少する傾向を示した。また、リンパ節⑧、⑭、⑯、pl、rpのいずれかが陽性であった症例に限って、後腹膜再発に関連して、IORの有無で比較検討したところ、術後局所再発は、IOR (+) 9例中1例 (14.3%)、IOR (-) 11例中8例 (72.7%) とIORにより局所再発は有意に減少した。IOR (+) の1年、3年、5年生存率は、それぞれ88.9%、22.2%、11.1%であったが、IOR (-) では42.9%、0%、0%とIOR施行により予後の改善が認められた (Fig. 2)。一方、他の再発部位での検討では、肝14例、腹膜9例、肺4例、胸膜4例、および骨2例であり、IORの有無による差を認めなかった。以上より、IORは膵癌術後局所再発にはある程度有効と言えるが、肝転移再発の制御を併せ行うことが必要といえる。

### IV. 免疫化学療法

上記のように、局所再発の制御にはIORが有効と思われるが、他の再発、特に肝転移再発の対策として免疫化学療法が行われている。

化学療法としては5Fu, MMC, adriamycin, cis-

platinなどが単独あるいは併用により、主に全身投与されているが殆ど効果を認めていない<sup>2)</sup>。一方、石川ら<sup>3)</sup>は、拡大膵切除後の肝転移再発防止を目的に、5FU (125mg/day) の肝動注および門注 (double-route chemotherapy) を術直後より開始し約4週間施行しており、その結果、3年生存率が54%、その間の肝転移による死亡が8%と良好な結果を報告している。

### V. 免疫療法—特に養子免疫療法について

#### 1) 手術侵襲と免疫能

手術侵襲や輸血による術後免疫能低下が、腫瘍の増殖や転移に大きく関与していることが注目されている。われわれの検討<sup>4)</sup>でも、手術侵襲が大きいほど、肝非実質細胞のNK活性は強く障害され、肝転移促進に結び付くことが実験的に観察された。かかる術後免疫能低下の事実から、肝再発防止を目的とした免疫療法の必要性が示唆される。

#### 2) 養子免疫療法

免疫療法は非特異的免疫療法と特異的免疫療法に分けられ、前者は、OK-432, PSK, lentinanなどの免疫賦活剤やinterleukin-2 (IL-2) などのサイトカイン、さらにはlymphokine activated killer (LAK) 細胞などを用いるものであり、後者は、癌抗原に対する抗体やcytotoxic T lymphocyte (CTL) による治療が含まれる。

われわれは、LAK細胞あるいはCTLを誘導移入する養子免疫療法 (AIT) を絶対非治癒切除、切除不能あるいは再発膵癌患者に施行しており、その治療結果をTable 1に示す<sup>5)</sup>。CTLは、手術時あるいは癌性胸腹水より得られた患者自己腫瘍と自己リンパ球の混合培養により誘導した。CTL療法を施行した8例では、PR 3例、NC 5例と治療効果を認めたものの、LAK療法の5例では、PD 2例、NC 3例と効果を認めず、CTL療法の有効性が示唆された。これら養子免疫療法施行例の実測生存率をFig. 3に示すが、1年生存率が30%で、最長1年8か月生存した。

以上の結果は、膵癌細胞を認識するCTLを用いた養子免疫療法の有用性を示唆するものといえる。しかし、CTL養子免疫療法は自己腫瘍を必要とするため、術直後に施行できないことや繰り返すことが困難であることから、切除例の術後再発防止にはほとんど使用できないのが現状である。そこで、以下のような新しい養子免疫療法を行った。

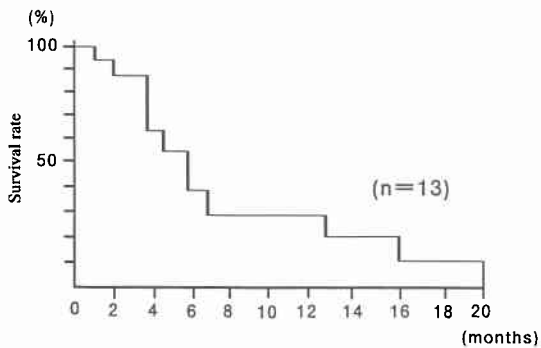
#### 3) MUC1特異的CTLによる養子免疫療法

ムチンは上皮細胞が分泌する粘液の主な成分であ

**Table 1** The effect of adoptive immunotherapy for patients with unresectable pancreatic cancer

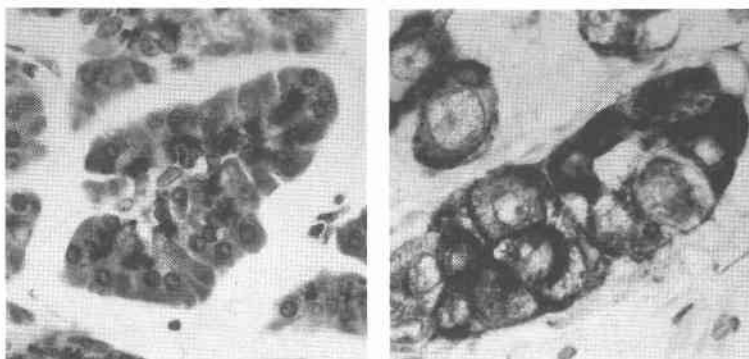
Patients	Age	Sex	source	CTL/LAK	No of cells	Effect	Duration of survival
1	68	F	LN	CTL	$1.0 \times 10^8$	PR	1Y1M
2	58	M	PBC	CTL	$2.6 \times 10^8$	PR	1Y8M
3	53	M	PBC	CTL	$6.3 \times 10^8$	PR	4M
4	49	M	spleen	CTL	$6.0 \times 10^9$	NC	6M
5	76	F	spleen	CTL	$1.0 \times 10^9$	NC	4M
6	68	M	PBC	CTL	$1.9 \times 10^9$	NC	7M
7	76	F	PBC	CTL	$3.9 \times 10^8$	NC	2M
8	66	M	PBC	CTL	$4.0 \times 10^8$	NC	6M
9	62	F	LN	LAK	$5.0 \times 10^8$	PD	1Y4M
10	67	M	LN	LAK	$5.0 \times 10^8$	PD	5M
11	63	M	spleen	LAK	$1.0 \times 10^9$	PD	1M
12	42	M	spleen	LAK	$5.4 \times 10^8$	NC	4M
13	53	M	spleen	LAK	$2.8 \times 10^9$	NC	4M

**Fig. 3** Actual survival curve in patients with unresectable pancreatic cancer treated with adoptive immunotherapy.



り、糖鎖と蛋白からなる巨大分子であり、近年、ムチンコア蛋白の1次構造が明らかにされている。MUC1はコア蛋白の1つであり、膜貫通型蛋白である。ムチン自体は正常細胞でも発現しているが、癌細胞では糖鎖が短くなり、コア蛋白であるMUC1が認識されやすくなる。また、重要なことはMUC1ペプチドエピトープに特異性の高いCTLが乳癌および膀胱癌細胞を用いて誘導され、このCTLの活性はHLAに非拘束性であることが明らかにされた<sup>7)</sup>。すなわち、従来のCTL誘導では、自己腫瘍が必要であったが、このMUC1特異的CTLは自己腫瘍を必要とせず、広く応用できるものといえ、画期的な治療となる可能性があるといえる。

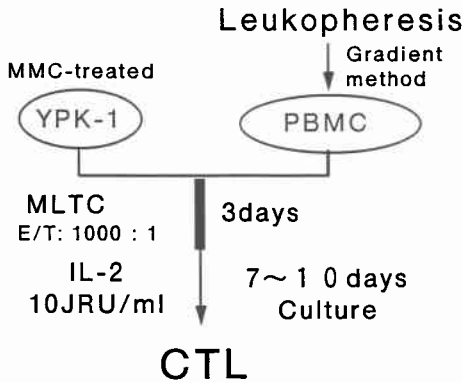
**Fig. 4** Immunohistochemical stain of MUC1 core protein in normal pancreatic cells and tumor cells.



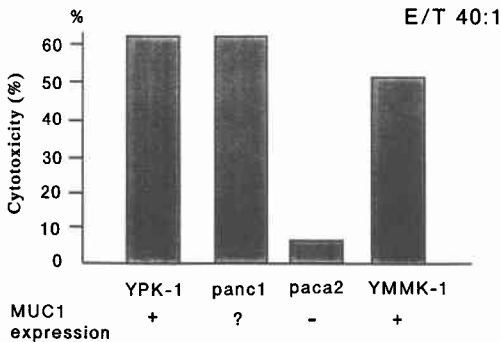
Normal pancreas

Pancreatic cancer

**Fig. 5** Method of induction of MUC1 specific cytotoxic T lymphocytes (CTL).  
PBMC: peripheral mononuclear cell. MLTC: mixed lymphocyte and tumor culture

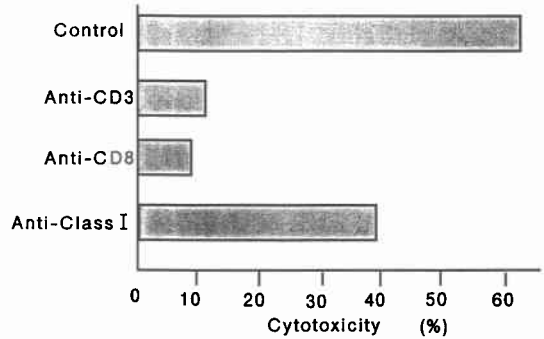


**Fig. 6** Relationship between MUC1 expression of several human cancer cell lines and cytotoxicities of MUC1 specific CTL against these cells.

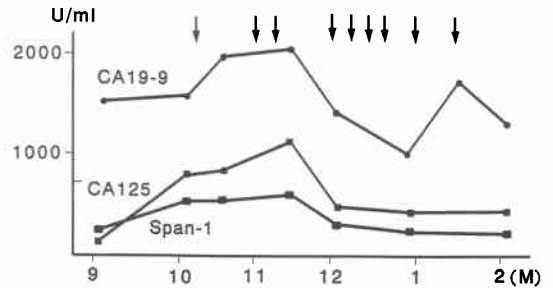


膵癌細胞では抗 MUC1抗体である DF3 を使用し、MUC1 が発現することが報告されている<sup>8)</sup>。われわれも新しい抗 MUC1抗体である MY.1E12 (東京大学薬学部入村達郎教授より供与) を用いて免疫組織染色を行った。正常膵および慢性膵炎では細胞自体が染色されなかったが、54例の膵管癌では48例 (88.9%) が染色された (Fig. 4)。すなわち、膵癌細胞の膜上に MUC1 が発現し、正常細胞ではその発現がないことが確認された。そこで、当科で樹立した MUC1 高発現膵癌細胞株 (YPK-1) と患者自己単核球とを混合培養し、IL-2 刺激下に MUC1 特異的 CTL の誘導を試みた (Fig. 5)。この誘導した CTL が MUC1 を認識しているか、また、HLA に非拘束性か否かを検討した。MUC1 を発現していないヒト膵癌細胞株に paca2 に対

**Fig. 7** Effects of anti-CD3, anti-CD8, and anti-class I antibodies on activities of MUC1 specific CTL.



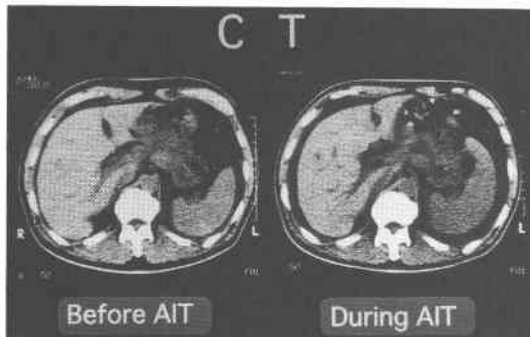
**Fig. 8** Change of tumor marker levels during adoptive immunotherapy using MUC1 specific CTL.



してほとんど細胞障害活性を示さなかったが、MUC1 を発現しているヒト乳癌細胞株 YMMK-1 には強い活性を示した (Fig. 6)。また、CTL 活性は、抗 CD3 および抗 CD8 抗体にて抑制されたが、抗 class I 抗体では抑制されなかった (Fig. 7)。すなわち、われわれが誘導した CTL は MUC1 に特異的であり、HLA にも拘束されないことが示唆された。

以上の結果より、膵癌細胞は極めて高率に MUC1 コア蛋白を発現していることから、MUC1 特異的 CTL 療法は有力な治療法になりうると考えられた。そこで、十分な informed consent を得た後、3 例の切除不能あるいは絶対非治癒切除膵癌患者に MUC1 特異的 CTL 療法を施行した。CTL を  $3 \times 10^{10}$  個移入した症例 1 の結果を以下に示す。症例 1 は、腹膜播種と膵転移を伴う切除不能膵体尾部癌症例であり、CTL 療法を計 9 回行った。その結果、CA19-9、CA125、Span1 は全く上昇せず (Fig. 8)、肝転移や肺転移も発症しなかった (Fig. 9)。この間、患者の QOL は良好であり、当然生

**Fig. 9** CT in patients before and after adoptive immunotherapy using MUC1 specific CTL. No liver metastasis developed during this therapy.



じると予想された黄疸は発症せず、背部痛も極めて軽度で経過した。なお、本症例は、平成7年12月に通過障害のため胃空腸吻合および膵切除を施行したが、それ以外の癌治療は全く行っていない。

極めて予後不良の膵癌に対して、従来の治療法には限界があることは明らかであり、新たな治療法の開発が待たれている。患者のQOLを損なうことなく、さらに予後改善をめざすことがあらゆる疾患で重要視される現在、膵癌といえども特別ではない。上腸間膜神経叢部分温存にIORを組み合わせ、患者のQOLを保つことも選択肢の1つと思われる。また、自己腫瘍を必要せず、HLAに拘束されないMUC1特異的CTL養

子免疫療法は、広く臨床応用が可能であり、膵癌術後再発防止の新たな治療法になるものと期待される。

#### 文 献

- 1) 川端章弘：上腸間膜動脈周囲の解剖学的構築からみた膵頭部領域癌の腸間膜根部進展と郭清に関する研究。山口医 44：241-252, 1995
- 2) 鈴木 敏, 光永 斎, 岡 正朗ほか：膵癌・放射線療法・免疫化学療法。総合臨 39：2831-2837, 1992
- 3) Ishikawa O, Ohigashi H, Sasaki Y et al: Liver perfusion chemotherapy via both the hepatic artery and portal vein to prevent hepatic metastasis after extended pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas. Am J Surg 168: 361-364, 1994
- 4) Oka M, Hazama S, Suzuki M et al: Depression of cytotoxicity of nonparenchymal cells in the liver after surgery. Surgery 116: 877-882, 1994
- 5) Oka M, Suzuki M, Hazama S et al: Adoptive immunotherapy for unresectable or recurrent pancreatic cancer, using lymphokine-activated killer cells or cytotoxic T cells. J Hep Bil Pancr Surg 2: 163-167, 1994
- 6) 鈴木道成, 岡 正朗, 裕 彰一ほか：膵癌に対する養子免疫療法。胆と膵 16: 509-516, 1995
- 7) Jerome KR, Barnd DL, Bendt KM et al: Cytotoxic T-lymphocytes derived from patients with breast adenocarcinoma recognize an epitope present on the protein core of a mucin molecule preferentially expressed by malignant cells. Cancer Res 51: 2908-2916, 1991
- 8) Osako M, Yonezawa S, Siddiki B et al: Immunohistochemical study of mucin carbohydrates and core proteins in human pancreatic tumors. Cancer 71: 2191-2199, 1993

### Multidisciplinary Therapy for Pancreatic Cancer

Masaaki Oka

Department of Surgery II, Yamaguchi University School of Medicine

Multidisciplinary therapy for pancreatic cancer, including surgery, chemotherapy and radiotherapy, has been performed. However, the prognosis remains poor. Extended pancreatectomy frequently impairs the patient's quality of life due to malnutrition. We performed lymphatic and neural tissue dissection around the superior mesenteric artery, partially preserving the nerve plexus, for pancreatic cancer. This procedure decreased the frequency of diarrhea and prevented malnutrition after surgery. Intraoperative radiotherapy (IOR) improved the survival rate in patients with curative resection. We performed adoptive immunotherapy (AIT) using lymphokine-activated killer (LAK) cells or cytotoxic T-cells (CTLs) in patients with unresectable pancreatic cancer. AIT using CTLs was more effective than AIT using LAK cells. This result suggests the efficacy of specific immunotherapy for pancreatic cancer. Recently, it has been reported that MUC1 specific CTL, which recognize the mucin core protein MUC1, killed pancreatic tumor cells in an MHC-unrestricted fashion. We also demonstrated that pancreatic tumor cells expressed MUC1 while normal pancreatic cells did not. We treated three patients with unresectable pancreatic cancer by AIT using MUC1 specific CTLs. One patient who received a total of  $3 \times 10^{10}$  MUC1 specific CTLs showed neither tumor progression nor increases in levels of tumor markers, such as CA19-9, CA125 and Span-1, during therapy. These results suggest that AIT using MUC1 specific CTLs may be a useful therapy for patients with pancreatic cancer.

**Reprint requests:** Masaaki Oka Department of Surgery II, Yamaguchi University School of Medicine 1144 Kogushi, Ube, 755 JAPAN