

論文の内容の要旨

論文題目 膵癌に伴う膵外分泌機能低下へのパンクレリパーゼ投与に関する検討

氏名 齋藤 友隆

膵外分泌機能不全は、慢性膵炎、膵嚢胞線維症、膵切除後等において生じる病態であり、慢性下痢、脂肪便、腹部膨満感、体重減少等の様々な消化器症状を呈しやすく、血液検査ではアルブミン、総コレステロール等の栄養指標の低下が認められやすい。本邦では非代償期の膵外分泌機能不全の治療として、脂肪制限食を推奨してきた以前と異なり、現在では高力価の膵酵素製剤による膵酵素補充治療のもとに、通常量の脂肪量の摂取が推奨されている。

膵外分泌機能不全は主膵管の閉塞、狭窄をきたす膵腫瘍においても生じることが知られており、膵癌で認める消化器症状の多くは膵外分泌機能不全の関与が示唆されているが、その実態は明らかにされていない。

慢性膵炎に対する膵酵素補充療法の既報はそれほど珍しくないが、切除不能膵癌症例に対する膵酵素補充治療の有用性を検討した報告は多くない。1998年に無作為化比較試験において膵酵素補充療法で脂肪吸収率、便回数、体重減少が有意に改善したと報告されているが、20年前の少数例での検討であり、その後化学療法の発展した現状とは異なる可能性がある。

本邦で2011年4月に保険承認されたパンクレリパーゼは、従来の膵酵素補充療法に用いられるパンクレアチン製剤と比較して数倍もの酵素活性を示す高力価製剤で、その有効性が期待されている。

切除不能膵癌における膵外分泌機能不全とそれに対する膵酵素補充療法の意義については、明らかになっていない点が多いが、近年の切除不能膵癌の予後の改善により、長期の治療が行われること考慮すると、栄養療法はこれまで以上に重要になることが予想される。今回切除不能膵癌に対する化学療法における膵外分泌機能不全の評価と、それに対するパンクレリパーゼ製剤による膵酵素補充療法の意義について検討する目的で本研究を行った。

研究①は「パンクレリパーゼ製剤を投与した非切除膵癌化学療法初回導入症例における栄養状態に関するコホート観察研究」。本研究は東京大学消化器内科で行われた前向きコホート研究で非切除膵癌化学療法初回導入症例に対するパンクレリパーゼ製剤の効果を検討するための探索的研究である (UMIN-CTR: 000011378)。

2012年4月～2014年2月に東京大学医学部附属病院において、非切除膵癌の化学療法初回導入症例に化学療法開始時にパンクレリパーゼを毎食後600mg投与した (Pancrelipase group)。対照群として、パンクレリパーゼ導入前、2010年から2011年に東京大学医学部附属病院において、非切除膵癌の化学療法初回導入症例で16週間以上化学

療法治療を継続可能だった 45 症例の臨床データを後方的に調査した (Historical cohort)。治療開始 16 週後の評価を行うために、両群ともに 16 週以上の抗癌剤治療やパンクレリパーゼの内服治療が継続不能であった症例は検討から除外した。両群の化学療法開始前および治療開始 8、16 週後のデータとして、BMI や各種栄養指標を収集した。また腫瘍部位や遠隔転移の有無などの患者背景の情報も収集した。化学療法に関して、治療レジメン・抗腫瘍効果・全生存期間を評価した。

時代背景が異なる影響で、両群で使用されている化学療法のレジメンは有意に違いを認めた。栄養指標の変化率の比較では BMI の値は 8 週後 (8 週後の値 / 開始時の値)、16 週後 (16 週後の値 / 開始時の値) で Pancrelipase group で良好だった(8 週: 1.00 vs 0.97、 $p = 0.042$ 、16 週: 1.01 vs 0.95、 $p < 0.001$)。血清 albumin や血清 total cholesterol 値は両群共に減少傾向で有意差も認めなかった。全生存期間の比較では Pancrelipase group の全生存期間中央値は 15.0 ヶ月 (95%信頼区間、12.3-26.3 ヶ月)、Historical cohort の全生存期間中央値は 13.6 ヶ月 (95%信頼区間、9.2-16.4 ヶ月) と、Pancrelipase group で有意に長い生存期間を認めた($p = 0.006$)。両群の全生存期間の違いは、化学療法のレジメンの違いによる影響が大きいと考え、全生存期間に影響を与える予後因子について検討した。単変量解析でパンクレリパーゼ内服などの 6 項目が、 $p < 0.1$ であり、これら因子を用いて多変量解析を行い ECOG PS 0 (ハザード比 0.58、95%信頼区間 0.34-0.99、 $p = 0.049$) と遠隔転移 (ハザード比 2.62、95%信頼区間 1.46-4.92、 $p = 0.001$) が有意な予後因子であった。パンクレリパーゼ内服は、多変量解析ではハザード比 0.73 ($p = 0.367$) と有意な予後因子とは言えなかった。

研究②は「非切除膵癌症例の化学療法開始時におけるパンクレリパーゼ製剤導入の栄養状態改善効果を検討する多施設共同無作為化非盲検比較試験」で、研究①で示唆された、パンクレリパーゼ製剤による非切除膵癌症例の化学療法中の栄養状態の改善効果を検証する目的で、東京大学医学部附属病院および関連 6 施設の計 7 施設で行われた。本研究は東京大学医学部臨床試験審査委員会および参加各施設の承認のもと、UMIN 臨床試験登録システムに登録し (UMIN-CTR: 000016542)、施行した。

前向きに非切除膵癌初回化学療法導入症例をパンクレリパーゼ製剤内服群と非内服群に割付けを行い、主要評価項目を 8 週間後の BMI とした。副次的評価項目として 8 週間後の他の栄養項目の評価、長期の栄養状態、全生存期間などとした。適格基準は非切除膵癌症例、初回化学療法導入例など、除外基準は膵切除後症例、経口摂取困難症例、内服困難症例等とした。パンクレリパーゼ投与期間は最低 8 週間とし、内服群ではパンクレリパーゼを毎食後 600mg に内服とした。

2014 年 5 月から 2016 年 5 月までに当該 7 施設で適格基準を満たし、試験参加に同意が得られた 88 症例を登録した。8 週間以内に 5 症例 (内服群 1 例、非内服群 4 症例) が化学療法およびパンクレリパーゼ製剤の内服が中止となった。

患者背景の比較では、非内服群でやや全身状態の悪い症例が多く含まれていた($p = 0.044$)。

またそのためか化学療法のレジメンは非内服群で単剤投与が多かった($p=0.529$)。

化学療法開始 8 週後の栄養指標の変化率 (8 週後の値 / 開始時の値) は両群間の各種栄養指標において有意差を認めなかった。2016 年 10 月 (観察期間中央値 10.0 カ月) の時点で両群の全生存期間の比較では、内服群の全生存期間中央値は 21.0 ヶ月 (95%信頼区間、13.8-27.1 ヶ月)、非内服群の全生存期間中央値は 14.5 ヶ月 (95%信頼区間、8.6-21.0 ヶ月) と、内服群で良好な傾向を認めたが統計学的な有意差を認めなかった($p=0.078$)。生存期間に影響を与える予後因子に関する多変量解析では、CA19-9 ≥ 1004 IU/L (ハザード比 2.64、95%信頼区間 1.21-5.97) ($p=0.014$) と新規併用療法レジメン (ハザード比 0.26、95%信頼区間 0.13-0.53) ($p<0.001$) が有意な因子であったが、パングレリパーゼ内服は多変量解析ではハザード比 0.77 ($p=0.481$) と有意な予後因子とは言えなかった。しかし、観察期間も 10.0 ヶ月と長くないため、生存例が半数以上あることから、予後についての検討はさらに長期の経過観察が必要であると考えられた。

非切除膵癌における膵酵素補充療法が推奨されているものの、膵外分泌機能低下の頻度についての研究は多くない。本研究では研究①、②いずれにおいても同意を得られた症例において PFD 試験による膵外分泌機能試験を施行した。研究①では 94%、研究②では 90% の症例で膵外分泌機能低下を認め、非切除膵癌における膵酵素補充療法は妥当なものであると考えられた。膵頭部癌においては膵体尾部の実質の萎縮が高度であるため、より膵外分泌機能低下が高度であると予想されたが、今回の検討では原発巣の部位にかかわらず膵外分泌機能低下を認めており、膵実質の萎縮だけでなく、膵癌自体によって正常膵組織が置換されることで、膵外分泌機能が低下しているものと考えられた。

研究①では治療開始後 16 週間後の栄養指標の改善を認めたものの、研究②の無作為化比較試験では 8 週間後の栄養指標の改善は得られなかった。研究②において改善が得られなかった理由としては、観察期間が短いこと、膵酵素補充療法に加えて適切な栄養摂取がされていない可能性が考えられた。慢性膵炎による膵外分泌機能不全に対する膵酵素補充療法では 6 カ月あるいは 12 カ月後の栄養状態の改善が報告されており、非切除膵癌においてもより長期の投与によって栄養指標の改善が得られる可能性がある。また膵癌において栄養状態の改善が有意差を認めた既報では、4 週間毎の栄養指導が行われており、膵酵素補充療法だけでなく、適切な栄養摂取を指導することが重要な可能性が示唆された。

非切除膵癌における近年の新規化学療法レジメンの導入によって、治療期間は長くなりつつあり、長期の膵酵素補助療法投与も可能となっており、とくに長期生存例における有効性はこれまで以上に期待される。同時に栄養指導など食事内容に関する介入についても同時に行うことが重要と考える。

以上研究①、②の結果から非切除膵癌化学療法初回導入症例に対しパングレリパーゼ製剤を用いた膵酵素補充療法による、短期的な栄養状態の改善は証明されなかった。長期投与例における栄養状態あるいは予後への影響については、今後のさらなる検討が必要である。