

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 齋藤友隆

本研究は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し明らかにすることを目的として行い、下記の結果を得ている。

1. 研究①では東京大学医学部附属病院において以下の2グループを比較した。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前向きにパンクレリパーゼを投与し、16週間以上継続可能だった46症例のPancrelipase groupと、対照群としてパンクレリパーゼ非導入で非切除膵癌初回化学療法導入し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である。Pancrelipase groupで治療開始前に、同意の得られた36症例に対してPFD試験を行った。PFD試験の中央値は、55.5%（範囲7.1-91.4%）で、34例（94%）の症例でPFD試験基準値下限(71%)を下回っており、非切除膵癌の多くの症例で膵外分泌機能が低下しているものと考えられた。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）も16週後（16週後の値 / 開始時の値）もPancrelipase groupで良好だった(8週後: 1.00 vs 0.97、 $p = 0.042$ 、16週後: 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8週後、16週後共に有意差を認めなかった。膵酵素補充療法によって、非切除膵癌の化学療法症例において、栄養状態を良好に保つことができる可能性が示唆された
2. 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、多施設共同無作為化非盲検比較試験である研究②を2014年5月から2016年5月までの2年間、パンクレリパーゼ製剤内服群と非内服群にわけて行った。主要評価項目は8週間後のBMIの変化率と設定した。88症例のうち、同意が得られた62症例に対してPFD試験による膵外分泌機能の評価を行い結果は中央値41.5%で、90% (56/62)の症例でPFD試験基準値下限(71%)を下回っていた。主要評価項目である8週後のBMI変化率は両群で有意差を認めなかった。また副次評価項目である他の栄養指標の変化率でも両群で有意差を認めなかった。両群でsubgroup解析も行ったがいずれの解析でも有意差を認めなかった。2016年10月時点で全体の観察期間中央値10.0カ月で47例（内服群28例、非内服群19例）が生存中という状態だったが、内服群の全生存期間中央値は21.0ヶ月(95%信頼区間、13.8-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($p = 0.078$)。今後はより長期の結果は今後解析を行っていく予定である。

以上、本論文で切除不能膵癌における膵外分泌機はほぼ全症例で低下を認めることを明らかにした。また切除不能膵癌に対する化学療法におけるパンクレリパーゼ製剤導入による膵酵素補充療法の意義については、前向き試験で有意な違いを認めなかった。ただ既報を参考すれば単純にパンクレリパーゼ製剤の処方を行うのみでなく、栄養指導の導入や並行しての栄養剤の処方、効果の期待できる症例を選ぶ事で効果を示す可能性はあると思われる。本研究は化学療法を導入する切除不能膵癌患者の支持栄養療法に関する発展に貢献をなすと考えられ、学位授与に値するものと考えられる。