

膵嚢胞性病変に対する超音波内視鏡ガイド下

パクリタキセル注入療法に対する臨床試験

愛知県がんセンター
消化器内科部 医長
奥野 のぞみ

1. 研究の背景・目的

近年の膵疾患に対する画像診断技術の進歩により、無症状で膵嚢胞性病変が発見される機会が増えており、MRIによる健診では、膵嚢胞の頻度は13.7%と報告されている。膵嚢胞患者は膵癌合併の高危険群とされており、その合併率は1-5%、健常人の20倍以上のリスクといわれている。膵癌は固形癌の中でも、最も予後の悪い癌であり、膵癌の早期診断・治療のために高リスク群である膵嚢胞患者に対する適切な時期での治療やサーベイランスが重要となる。膵嚢胞性病変には、先天性嚢胞、腫瘍性嚢胞、固形腫瘍の嚢胞変性、膵炎後の仮性嚢胞など鑑別すべき多くの疾患が含まれており、病理組織学的にも良性から悪性のポテンシャルを有するものまで、さまざま存在する。腫瘍性嚢胞は悪性化ポテンシャルがあるため、その画像所見により手術もしくは経過観察の方針となるが、鑑別が困難である症例が少なからず存在する。現状における膵嚢胞性腫瘍の治療は、高度異形成あるいは癌化した時点での外科的切除が推奨されている。膵嚢胞の診断を適格に行うために、各種画像モダリティを用いて精査を行い、悪性化所見の有無に関して評価するが、ときに鑑別が困難な嚢胞を経験し、実際に膵嚢胞性疾患に対する切除例において、術前診断が正確であった症例は68%であったという報告もある。膵切除は侵襲の高い手術であり、偶発症の頻度は20~40%、致死率は1~2%と報告されており、どちらも決して低くない。

超音波内視鏡下穿刺術(Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration: EUS-FNA)を用いた細胞診や組織診は、胆膵疾患の有用な診断法として手技が確立しているが、近年では単なる細胞や組織採取のみならず、本手技を応用した治療手技が報告されている。EUSガイド下のAblation治療はEUS下に腫瘤を描出し、FNA針で穿刺し、その後に薬剤を注入する治療であり、比較的古くから行われており、米国や韓国を中心に報告されている。

Ablation に使用する薬剤としては、エタノール単独、エタノールとパクリタキセルの併用、ゲムシタビンとパクリタキセルの併用などが報告されている。膵嚢胞性疾患に対する早期治療介入により膵癌の発症を予防することが期待され、本治療が行われている。過去の報告より、膵嚢胞性疾患に対する EUS ガイド下 Ablation の安全性や有効性は示されているが、その報告のほとんどが米国や韓国からのものがほとんどであり、本邦ではほとんど行われていないのが現状である。治療効果に関しては、膵嚢胞の完全消失率が 30-70%程度で報告によりさまざまであるが、最近ではエタノールとパクリタキセルを併用することにより、消失率は 50-70%と治療成績が向上している。また、有害事象は 0-20%で軽微なものが多く、比較的安全に施行可能である。最近のランダム化比較試験の結果では、従来から用いられていたエタノールは治療効果に寄与はせず、有害事象の上昇につながったと報告されている。そこで今回当センターでは膵嚢胞性病変に対する EUS ガイド下パクリタキセル注入療法の安全性と有効性を評価するため試験を計画した。本治療は手術と比べて侵襲性が低く、膵嚢胞性疾患に対する早期介入により将来的な膵癌発症を予防できる可能性がある。その安全性と有効性を評価することにより、新たな治療選択肢の 1 つとなりうるものと期待される。

2. 研究の対象ならびに方法

本試験は、単施設・単群・前向き試験である。試験の手順は、研究に関する説明と同意取得後、適格性判定のため病歴聴取、身体診察、血液・画像検査などによりスクリーニング検査を行う。適格性確認後に登録を行い、入院の上試験治療を実施する。

治療は日常診療として行われている EUS-FNA と同様の手順で処置を行い、EUS で膵嚢胞を描出後に EUS-FNA 用の針で穿刺し、嚢胞液を吸引後、パクリタキセルを注入する。パクリタキセルは 6mg/ml の濃度とし、吸引した嚢胞液と同量注入する。治療の前日に入院し、治療翌日に血液検査、身体診察により退院可能かどうか判断する。治療の 1 週間後、1、6、12 ヶ月後にフォローアップを行い、病歴聴取、身体診察、血液・画像検査により有害事象の有無や嚢胞の縮小率を確認する。

被験者の選択基準は、1)年齢が 20 歳以上、75 歳以下。2)患者本人の自由意思による文書同意が得られている。3)膵嚢胞性病変と診断されている。4)CT もしくは MRI にて嚢胞径が最大径で 10 mm以上 50 mm未満。5)単房性あるいは少房性(4 房以内)の膵嚢胞をもつ。6)Performance status が 0~1。7)外科手術の適応がない、のうち全てを満たしており、除外

基準、1)パクリタキセルに対する過敏症の既往。2)画像上明らかに悪性病変が疑われる。3)画像上明らかに非腫瘍性嚢胞が疑われる。4)血液検査上出血性素因がある。5)抗血栓薬2剤以上の内服。6)妊娠している。7)治療時に5年以上の予後が見込めない、のうち全てに該当しない患者を登録適格例とする。

主要評価項目は膵嚢胞性病変に対する EUS ガイド下パクリタキセル注入療法の安全性を評価すること(内視鏡関連手技、機器、パクリタキセルに伴う有害事象の発現割合)、副次評価項目は有効性を評価すること(治療6・12ヶ月後のCTもしくはMRIにおける嚢胞の縮小率)である。Intention-to-treat の原則に基づいて解析を行う。

予定登録症例数は20例で、予定登録期間は研究承認後5年間である。これまでに報告されている EUS ガイド下 Ablation 療法の有害事象の頻度は0-20%であり、ほとんどが軽微なものである。過去の報告を参考にしても、本治療の安全性については担保されていると考えられるが、本邦での報告例はほとんどないのが現状であり、これらの現状を踏まえて第一段階として少数例(5例)での安全性を評価し、安全性を確認された場合に追加で15例を登録する研究手順とする。

3. 研究結果

本研究の実施に伴い、「Japan Registry of Clinical Trials」に登録し、2023年3月に特定臨床研究として当院で施行できる準備が整い、臨床試験を開始した。

現在、試験は進行中であり、すでに2症例に対し実施、2症例予定している。実施した2症例については有害事象なく経過している。

4. 考察

5年間で20症例登録予定であるが、進捗がやや遅延している。当科での膵嚢胞フォロー症例は1000例以上であり、対象となる症例はあるため、選択基準を部内で再認識し、促進していく必要があると考えられる。

5. 文献

Gan SI, Thompson CC, Lauwers GY, et al. Ethanol lavage of pancreatic cystic lesions: initial pilot study. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 746-52.

Oh HC, Seo DW, Lee TY, et al. New treatment for cystic tumors of the pancreas: EUS-guided ethanol lavage with paclitaxel injection. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 636-42.

Choi JH, Seo DW, Song T J, et al. Long-term outcomes after endoscopic ultrasound-guided ablation of pancreatic cysts. *Endoscopy* 2017; 49: 866-873.

Moyer MT, Sharzehi S, Mathew A, et al. The Safety and Efficacy of an Alcohol-Free Pancreatic Cyst Ablation Protocol. *Gastroenterology* 2017;153: 1295-1303.

DeWitt J, McGreevy K, Schmidt CM, et al. EDS-guided ethanol versus saline solution lavage for pancreatic cysts: a randomized, double-blind study. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 710-23.

DiMaio CJ, DeWitt -JM, Brugge WR. Ablation of pancreatic cystic lesions: the use of multiple endoscopic ultrasound-guided ethanol lavage sessions. *Pancreas* 2011; 40: 664-8.

Oh HC, Seo DW, Song TJ, et al. Endoscopic ultrasonography-guided ethanol lavage with paclitaxel injection treats patients with pancreatic cysts; *Gastroenterology* 2011; 140: 172-9.

DeWitt JM, Al-Haddad M, Sherman S, et al 1, Alterations in cyst fluid genetics following endoscopic ultrasound-guided pancreatic cyst ablation with ethanol and paclitaxel. *Endoscopy* 2014; 46: 457-64.

Park JK, Song BJ, Ryu JK, et al. Clinical Outcomes of Endoscopic Ultrasonography-Guided Pancreatic Cyst Ablation. *Pancreas* 2016; 45: 88-94.

6. 論文発表

試験終了後に、研究結果については、学会及び論文等で発表予定である。