

8.3 その他の事項

8.3.1 適応について

米国で承認された Hot AXIOS システムの使用目的は、「Hot AXIOS システムは、胃壁または腸壁に密着している径 6cm 以上の症候性の膵仮性嚢胞（PPC）、及び 70%以上の液体成分を認める径 6cm 以上の症候性の被包化壊死（WON）に対して、経胃または経十二指腸内視鏡的にドレナージを行う目的で使用される。留置後、補綴材は内視鏡挿入が可能なアクセスポートとして機能し、壊死組織除去、嚢胞内洗浄及び観察を行うことができる。補綴材は 60 日以内の留置を目的としており、PPC または WON が消失した際には抜去する。」である。

弊社は、米国での申請に使用した本試験（Hot AXIOS 臨床試験）の試験成績に基づいて国内治験を行わずに承認申請を行うことから、米国での適応に基づいて「消化管壁に密着している径 6cm 以上の症候性の膵仮性嚢胞（PPC）または 70%以上の液体成分を認める径 6cm 以上の症候性の被包化壊死（WON）を有する EUS 下消化管的インターベンションの適応となる患者」が適応対象と考えている。

8.3.1.1 膵局所合併症に関するアトランタ分類の改訂

1992 年のアトランタ国際急性膵炎シンポジウムで提唱されたアトランタ分類¹⁴⁾（以下、「旧アトランタ分類」という。）では、膵局所合併症は、膵炎後の早期合併症（膵炎発症後 4 週以内）として、急性液体貯留（acute fluid collection）と膵壊死・感染性膵壊死（pancreatic necrosis/infected necrosis）、後期合併症（膵炎発症後 4 週以降）として膵仮性嚢胞（pancreatic pseudocyst）と膵膿瘍（pancreatic abscess）に定義されていた。しかし、壊死性膵炎後の液状壊死組織を含む被包化された壊死膵組織あるいは膵周囲壊死組織は単なる液体成分のみの膵仮性嚢胞とは異なり、同様な治療を行っても治療効果に差があることが報告され^{15,16)}、この被包化された液状化壊死膵組織あるいは膵周囲組織は WON（walled-off necrosis：被包化壊死）と呼称されるようになった¹⁵⁾。一方、旧アトランタ分類における膵膿瘍は分類上、他の疾患とオーバーラップする点が多く、混乱をきたしやすいとして取り扱われなくなった。こうした背景のもとに世界各国のエキスパートを集めた急性膵炎分類のワーキンググループ（Acute pancreatitis classification working group：APCWG）により、臨床病期に基づいた画像診断を中心とした局所合併症の分類、いわゆる改訂版アトランタ分類の作成が試みられ、2013 年に改訂アトランタ分類が発表された^{17,18)}。改訂アトランタ分類では急性膵炎の局所合併症としてみられる限局した液体貯留は、壊死の有無と発症からの経過時間（4 週間）により、急性膵周囲液体貯留（acute peripancreatic fluid collection：APFC）、急性壊死性貯留（acute necrotic collection：ANC）、膵仮性嚢胞（pancreatic pseudocyst：PPC）、被包化壊死（walled-off necrosis：WON）の 4 カテゴリーに分類された。この 4 カテゴリーは感染の有無（infected, sterile）によりさらに 2 分割され、合計 8 つの診断 entity に定義された。図 8.3.1.1 に改訂アトランタ分類を示す¹⁹⁾。

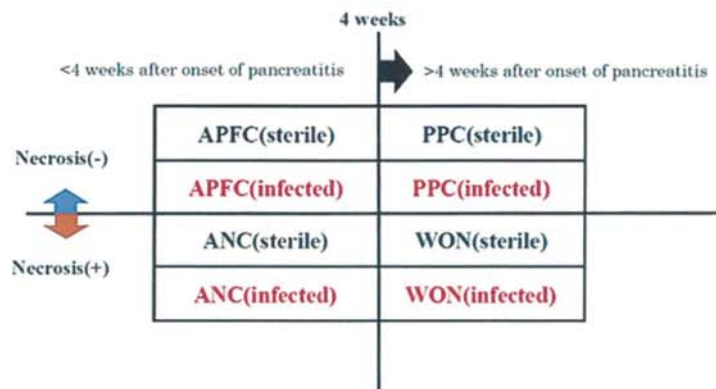


図 8.3.1.1 改訂アトランタ分類における急性膵炎局所合併症

- APFC (acute peripancreatic fluid collection)：急性膵周囲液体貯留
膵周囲壊死に関連しない浮腫性膵炎後に発生する膵周囲の液体貯留を指し、通常浮腫性膵炎発症後4週以内に膵周囲に局限してみられ、PPCのような被包化した形態を呈さない。造影CTでは液体成分は均一なdensityを呈し、膵に隣接するのみで膵実質には及ばない。
- PPC (pancreatic pseudocyst)：膵仮性嚢胞
膵外に存在し、成熟した明瞭な炎症性の壁により被包化された液体貯留で、内部に壊死は伴わない、もしくは少量のみ含まれる。造影CTでは周囲との境界明瞭で円形あるいは卵円形で、液体成分は均一なdensityを呈し、完全に被包化されている。通常浮腫性膵炎発症後4週以降に形成される。従来頻繁に用いられてきた「膵仮性嚢胞」の大部分はこの分類では被包化壊死(WON)に分類される。膵仮性嚢胞は通常、慢性膵炎における主膵管や分枝膵管の破綻により起こるものであり、急性膵炎後に起こることは極めて稀である¹⁷⁾。
- ANC (acute necrotic collection)：急性壊死性貯留
壊死性膵炎後にみられ、様々な割合で液体成分と壊死物質を含んだ貯留物で壊死は膵実質や膵周囲組織に及ぶ。造影CTでは被包化されておらず貯留成分は不均一で様々な程度の固形成分を含有するdensityを呈し、膵実質または膵周囲に及ぶ。
- WON (walled-off necrosis)：被包化壊死
成熟した炎症性の壁により被包化された境界明瞭な膵及び膵周囲壊死の貯留物で通常壊死性膵炎発症後4週以降に形成される。造影CTでは膵実質あるいは膵周囲に完全に被包化された不均一な液体成分と非液体成分のdensityを呈する貯留物としてみられる(一部は均一な成分として認識されることもある)。内容物は、ある程度の固形成分を含有するdensityを呈し、膵実質または膵周囲に及ぶ。

8.3.1.2 アトランタ分類改訂による国内外の診療ガイドラインの改訂

急性膵炎に伴う膵局所合併症の分類が国際的なコンセンサスのもとに2013年に改訂アトランタ分類として発表され、新たにWONの概念が定義された。さらに壊死性膵炎に対する内視鏡的アプローチや低侵襲的手術の普及により、壊死性膵炎に対しては低侵襲的なアプローチから段階的に侵襲度を上げて治療を行う方法(step-up approach)が推奨されたことを受け、国内外で急性膵炎の診療ガイドラインが改訂された。

欧米では2002年に作成された国際膵臓学会(International Association of Pancreatology; IAP)の急性膵炎診療ガイドラインが改訂アトランタ分類を踏まえ刷新され、「IAP/APA Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Pancreatitis」²⁰⁾(以下、「IAP/APA GUIDELINE 2013」という。)として2013年に公開された。

本邦でもエビデンスに基づく急性膵炎診療ガイドラインとして、日本腹部救急医学会、日本膵臓学会、日本医学放射線学会、日本肝胆膵外科学会などの委員からなる委員会によって、2003年に第1版の「急性膵炎診療ガイドライン」が作成され、何度かの改訂後、改訂アトランタ分類を踏まえ第4版の「急性膵炎診療ガイドライン 2015」²¹⁾（以下、「ガイドライン 2015」という。）が作成された。また、「厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班」も、改訂アトランタ分類を踏まえ、膵局所合併症の診断・治療における現時点でのベストプラクティスをまとめた「膵炎局所合併症（膵仮性嚢胞、感染性被包化壊死等）に対する診断・治療コンセンサス」¹⁹⁾（以下、「コンセンサス 2014」という。）が 2014年に発表された。本邦ではこれらの指針が膵局所合併症に対する診断、治療に活用されている。

「ガイドライン 2015」と「IAP/APA GUIDELINE 2013」における膵局所合併症に対する治療、とりわけ壊死性膵炎に対するインターベンション治療の適応、時期、選択方法の比較を表8.3.1.2に示す。国内外で作成されたこれらの診療指針は、いずれも「改訂アトランタ分類」の内容に基づいており、急性膵炎に関連して起こる局所合併症の分類と定義についての共通認識となっている。また、膵局所合併症に対する治療、特に壊死性膵炎に対するインターベンション治療の適応、時期、選択方法は、ほぼ類似した内容で示されている²²⁾。

表 8.3.1.2 膵局所合併症に対するインターベンション治療に関する比較

	ガイドライン 2015	IAP/APA GUIDELINE 2013
膵局所合併症に対するインターベンション治療の適応	壊死性膵炎では、まず保存的治療が原則である。感染が疑われるか、感染が確認される、全身状態の悪化を伴う感染性膵壊死が最も多い適応である。まれな適応としては膵局所合併症による胃排泄路の閉塞(PPCなどによる)、膵管狭窄・閉塞、胆道狭窄・閉塞、腸管閉塞等である。 (推奨度:1、エビデンスレベル:C)	Common indications for intervention in necrotizing pancreatitis are: 1) Clinical suspicion of, or documented infected necrotizing pancreatitis with clinical deterioration, preferably when the necrosis has become walled-off, 2) In the absence of documented infected necrotizing pancreatitis, ongoing organ failure for several weeks after the onset of acute pancreatitis, preferably when the necrosis has become walled-off. (GRADE 1C, strong agreement) 壊死性膵炎へのインターベンション治療の一般的な適応: 1) 臨床的衰弱を伴う臨床的疑惑、または感染した壊死性膵炎が確認される、できれば壊死が被包化したとき 2) 感染した壊死性膵炎はないが、急性膵炎の発症後数週間にわたり進行している臓器不全で、できれば壊死が被包化したとき。 (グレード 1C、強力な合意)

感染性壊死の診断	臨床症状や血液検査所見の憎悪などがあれば感染性膵壊死を疑う。診断にはルーチンのFNAは不要であり、臨床徴候とCTで総合的に判断し、全身状態の悪化があれば診断と治療を兼ねて経皮的ドレナージあるいは内視鏡的ドレナージを行う。 (推奨度:1、エビデンスレベル:C)	Routine percutaneous fine needle aspiration of peripancreatic collections to detect bacteria is not indicated, because clinical signs and imaging signs are accurate predictors of infected necrosis in the majority of patients. Although the diagnosis of infection can be confirmed by fine needle aspiration (FNA), there is a risk of false-negative results. (GRADE 1C, strong agreement) 臨床徴候及び画像による診断は、大多数の患者の感染性壊死の正確な予測因子であるため、ルーチンの細菌学的検査のための穿刺吸引(FNA)は示されていない。感染の診断はFNAによって確認することができるが、偽陰性のリスクがある。 (グレード1C、強力な合意)
感染性膵壊死に対するインターベンション治療の時期	できれば発症4週以降まで待機し、壊死巣が十分に被包化されたWONの時期にインターベンション治療を行う。 (推奨度:2、エビデンスレベル:C)	For patients with proven or suspected infected necrotizing pancreatitis, invasive intervention (i.e. percutaneous catheter drainage, endoscopic transluminal drainage/necrosectomy, minimally invasive or open necrosectomy) should be delayed where possible until at least 4 weeks after initial presentation to allow the collection to become 'walled-off'. (GRADE 1C, strong agreement) 可能であれば、壊死巣が被包化される発症から少なくとも4週間後まで、侵襲的インターベンション治療(経皮的カテーテルドレナージ、内視鏡的経消化管的ドレナージ/ネクロセクトミー、侵襲性の少ないまたは外科的壊死切除術)を遅らせるべきである。 (グレード1C、強力な合意)
感染性壊死に対するインターベンション治療の選択	経皮的(後腹膜経路)もしくは内視鏡的経消化管的ドレナージをまず行い、改善が得られない場合はネクロセクトミーを行う。内視鏡的または、後腹膜のアプローチによるネクロセクトミーが望ましい。 (推奨度:2、エビデンスレベル:B)	The optimal interventional strategy for patients with suspected or confirmed infected necrotizing pancreatitis is initial image-guided percutaneous (retroperitoneal) catheter drainage or endoscopic transluminal drainage, followed, if necessary, by endoscopic or surgical necrosectomy. (GRADE 1A, strong agreement) 感染性膵壊死またはその疑いがある患者のための最適なインターベンション戦略は、経皮的(後腹膜)または内視鏡的経消化管的ドレナージであり、必要に応じて内視鏡または外科的ネクロセクトミーを行う。(グレード1A、強力な合意)

8.3.1.3 本試験で対象とした「腓仮性嚢胞」患者の定義について

本試験では、対象被験者を「消化管壁に密着している長径が6cm以上、70%以上の液体成分を認める症候性腓仮性嚢胞を有し、腓仮性嚢胞に対する内視鏡的ドレナージの適応となる患者」としていた。本試験の「腓仮性嚢胞」は、旧アトランタ分類での定義に基づく腓仮性嚢胞であり、2013年のアトランタ分類の改訂により、本試験で対象とした「腓仮性嚢胞」のほとんどは、改訂アトランタ分類ではWON(被包化壊死)に分類されていることから、本試験で登録された被験者は、改訂アトランタ分類上の「腓仮性嚢胞(PPC)」ないし、「WON」のカテゴリーに該当すると考えられる。

また、米国でHot AXIOSシステムが初回承認された際の適応は、旧アトランタ分類の「腓仮性嚢胞」のみであったが、弊社米国本社(BSC)は医療現場の混乱を避けるため、改訂アトランタ分類による腓仮性嚢胞(PPC)及びWONの定義に適合するようにHot AXIOSシステムの適応にWONを記載して明確にした変更申請を行い、FDAに受理された(510k)。それにより旧アトランタ分類の「腓仮性嚢胞」の定義に従い実施した本試験の対象は、改訂アトランタ分類の「腓仮性嚢胞(PPC)」ないし、「WON」のカテゴリーに該当することが確認された。

なお、本邦においても厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班により報告された「コンセンサス 2014」、及び「ガイドライン 2015」において、従来頻用されていた「腓仮性嚢胞」が、改訂アトランタ分類により壊死を含まない限定した定義で使用される用語になった。また、「感染性膵壊死」で表現されていた病態に対する新たな用語として「感染性被包化壊死(WON)」が定義されたことによって、「腓仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン 2009」²³⁾が想定していた対象の多くは「腓仮性嚢胞」ではなく「WON(被包化壊死)」であるとされた^{3,19,24)}。そのことから、本邦においても本試験で対象とした「腓仮性嚢胞」は、改訂アトランタ分類上の「腓仮性嚢胞(PPC)」ないし、「WON」のカテゴリーに該当すると考える。

以上のことから、本邦においても米国と同様にWON(被包化壊死)を含めた「胃壁または腸壁に密着している、径 6cm以上の症候性の腓仮性嚢胞(PPC)または 70%以上の液体成分を認める径 6cm以上の症候性のWON(被包化壊死)を有する、EUS下消化管的インターベンションの適応となる患者」をHot AXIOSシステムの適応対象と考えている。

8.3.2 適応集団に関する診断方法・治療方法

Hot AXIOSシステムの適応と想定している「膵仮性嚢胞(PPC)」及び「WON」は、膵局所合併症であり、日米欧とも 2013年の改訂アトランタ分類で示された膵局所合併症の分類に沿って明確に区別され、治療されている。改訂アトランタ分類後で示された膵炎の形態分類と膵炎発症後の経過からみた膵・膵周囲貯留の定義と造影CT診断を表8.3.2に示す。

表 8.3.2 急性膵炎の形態分類と膵炎発症後の経過からみた膵・膵周囲貯留の定義と
造影 CT 診断 「ガイドライン 2015」表Ⅶより抜粋

急性膵炎の種類と定義 Types of acute pancreatitis	発症後の経過と膵・膵周囲貯留 Pancreatic and peripancreatic collections	
	発症後 4 週まで	発症 4 週以降
間質性浮腫性膵炎 Interstitial oedematous pancreatitis 定義：膵・膵周囲組織の急性炎症で、組織壊死はない。造影 CT 診断：膵実質が造影。膵周囲組織の壊死所見なし。	急性膵周囲液体貯留 Acute peripancreatic fluid collection (APFC) 定義：間質性浮腫性膵炎に関連した膵周囲液体貯留で、膵周囲組織壊死を伴わないもの。発症後 4 週以内にみられる液体貯留に限定したもので、仮性嚢胞の特徴はない。造影 CT 診断：間質性浮腫性膵炎に伴う。均一な液体密度を示す。正常な膵周囲筋膜層に限局。液周囲の明確な被膜がない。膵に近接（膵内には進展しない）。	膵仮性嚢胞 Pancreatic pseudocyst (PPC) 定義：境界明瞭な炎症性被膜を有する液貯留で、通常膵外に存在し、壊死を伴わないか、あってもごく少量。通常、間質性浮腫性膵炎発症後 4 週以降にみられる。造影 CT 診断：周囲との境界が明瞭で、通常は円形か卵形。均一な液体密度を示す。非液状成分を含まない。成熟するには発症後 4 週以上が必要。
	急性壊死性貯留 Acute necrotic collection (ANC) 定義：液体と壊死物質が様々な割合で混在した貯留で、壊死性膵炎を伴うもの。壊死は膵実質および/あるいは膵周囲組織に及ぶ。造影 CT 診断：壊死性膵炎に限定したものの。異なった部位に不均一で様々な程度の非液体密度を示す貯留（早期には均一を呈することもある）。明瞭な被膜はない。膵内および/あるいは膵外に存在する。	被包化壊死 Walled-off necrosis (WON) 定義：成熟した被膜を有する膵内および/あるいは膵外の壊死性貯留で、境界明瞭な炎症性被膜を有するもの。通常、壊死性膵炎発症後 4 週以降にみられる。造影 CT 診断：液体および非液体密度を示す不均一な貯留で、様々な程度の多房性を示す。境界明瞭な壁をもち、完全に被包化されている。膵内および/あるいは膵外に存在する。通常、成熟には 4 週間を要する。
壊死性膵炎 Necrotizing pancreatitis 定義：膵実質および/あるいは膵周囲組織壊死を伴った炎症。造影 CT 診断：膵実質の造影効果なし。膵周囲組織壊死の所見あり。		

改訂アトランタ分類では、間質性浮腫性膵炎後に発生する「液体貯留」を発症後4週以内の急性膵周囲液体貯留(acute peripancreatic fluid collection:APFC)と4週以降の膵仮性嚢胞(pancreatic pseudocyst:PPC)に分類し、壊死性膵炎後に発生する「壊死性貯留」を発症後4週以内の急性壊死性貯留(acute necrotic collection:ANC)と 4週以降の被包化壊死(walled-off necrosis:WON)に分類している。感染性壊死(infected pancreatic necrosis)とは、ANCあるいはWONに細菌・真菌の感染が加わったものを指し、非感染性壊死(sterile pancreatic necrosis)よりも死亡率が高い。

このように改訂アトランタ分類により膵局所合併症の分類が改訂され、壊死を伴わない急性膵周囲液体貯留(APFC)が時間の経過とともに約 4週で膵仮性嚢胞(PPC)へ変化し、壊死を伴う急性壊死性貯留(ANC)が同様に約4週での被包化壊死(WON)に変化すると定義された。

これにより、従来(改訂アトランタ分類以前)は、急性膵炎後の仮性嚢胞(膵仮性嚢胞)と包括され診断、治療されてきたものが、改訂アトランタ分類では、間質性浮腫性膵炎発症後4週以降の液体貯留を「PPC*」と壊死性膵炎による液状化した壊死組織を内包する「WON」に分類され、それぞれ別途診断、治療されている^{19,24,25)}。なお、これまで「膵仮性嚢胞」として治療されてきた合併症のほとんどはWONであると考えられている^{21,26)}。この新しい分類に則った診断治療指針として、「コンセンサス 2014」が作成されている。

*注:従来の膵仮性嚢胞と区別し、以下「PPC」とする。

8.3.2.1 適応集団に関する診断方法

本邦では改訂アトランタ分類の下、「ガイドライン 2015」や「コンセンサス 2014」の指針が示され、膵局所合併症の診断(図 8.3.2.1)、治療に活用されている。

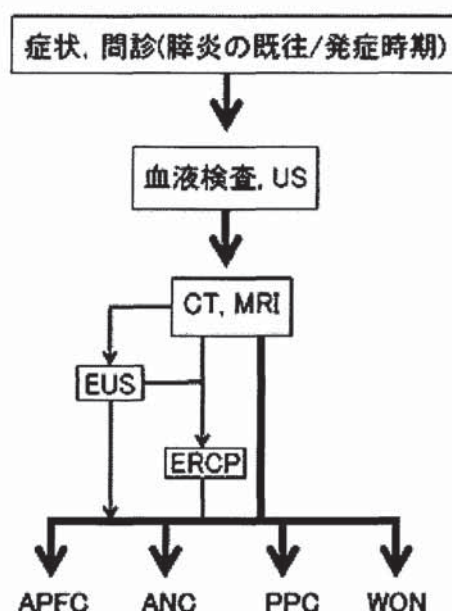


図8.3.2.1 急性膵炎の膵局所合併症診断フローチャート
「コンセンサス 2014」図2より抜粋

膵局所合併症の診断

- 発熱、腹痛、腹部膨満感等の症状の有無に加え、膵炎（慢性及び急性膵炎）の既往やその発症時期についての問診を行う。
- 血液・生化学検査や体外式超音波検査（US）とあわせて適宜CTやMRIで膵及び膵周囲の炎症の程度を把握する。

多くの場合、これらの検査で膵局所合併症の診断が可能となるが、必要に応じて鑑別診断を目的として膵管との交通の有無の確認や病理診断の検体採取のためにEUS（EUS—FNA）やERCPを行う。

8.3.2.2 適応集団に関する治療方法

膵局所合併症の治療方針

急性膵炎の治療方針は重症度によって異なるが、急性膵炎の治療については改訂アトランタ分類で定義された病期分類（early phase, late phase）に沿って区分されており、改訂アトランタ分類の発表後、急性膵炎の治療方針については欧米では国際膵臓学会が作成したガイドライン（IAP/APA GUIDELINE 2013）、米国消化器病学会が作成したガイドライン（ACG2013）等示され、本邦では「ガイドライン 2015」に示されている。これらは膵局所合併症の治療、特に壊死性膵炎に対するインターベンション治療の適応、時期、選択方法については、表8.3.1.2に示したようにほぼ類似した内容で示されている³⁰⁾。

「ガイドライン 2015」に示された本邦における急性膵炎の基本的診療方針を図8.3.2.2.1に示す。

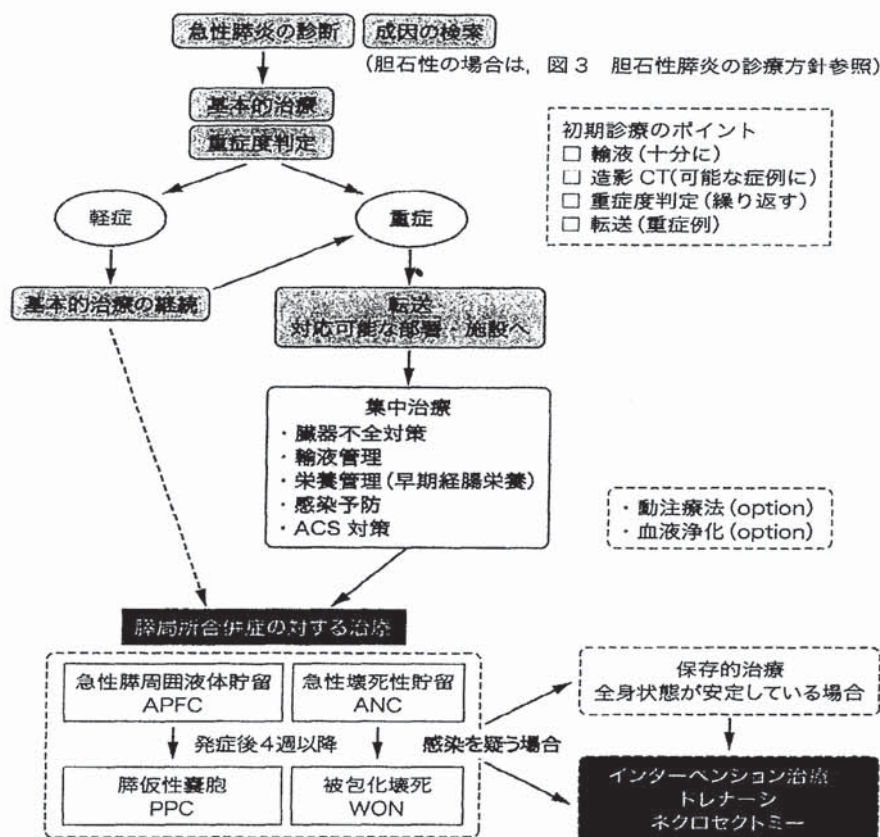


図2 急性膵炎の基本的診療方針（急性膵炎診療ガイドライン2015改訂出版委員会. 急性膵炎診療ガイドライン2015 [第4版]. 東京: 金原出版; 2015)²⁾
APFC; acute peripancreatic fluid collection, ANC; acute necrotic collection, PPC; pancreatic pseudocyst, WON; walled-off necrosis, ACS; abdominal compartment syndrome

注) インターベンション治療（ドレナージ/ネクロセクトミー）は、できれば発症4週以降まで待機し、壊死巣が十分に被包化されたWONの時期に行うことが望ましい。

図8.3.2.2.1 急性膵炎の基本的診療方針 「ガイドライン2015」図2より

図8.3.2.2.1に示した膵所合併症に対する治療は、膵所合併症の種類を問わず、感染が疑われているどうかや全身状態の安定性の有無によって、保存的治療か、インターベンション治療（経皮的・内視鏡的ドレナージ、外科的ドレナージ、開腹手術）が選択される^{21,22)}。

膵局所合併症に対するインターベンション治療の治療フローチャート

膵局所合併症（膵仮性嚢胞、感染性被包化壊死等）に対するインターベンション治療の治療フローチャートが「コンセンサス 2014」に示されている。インターベンション治療の適応となる膵局所合併症を図8.3.2.2.2に示す。

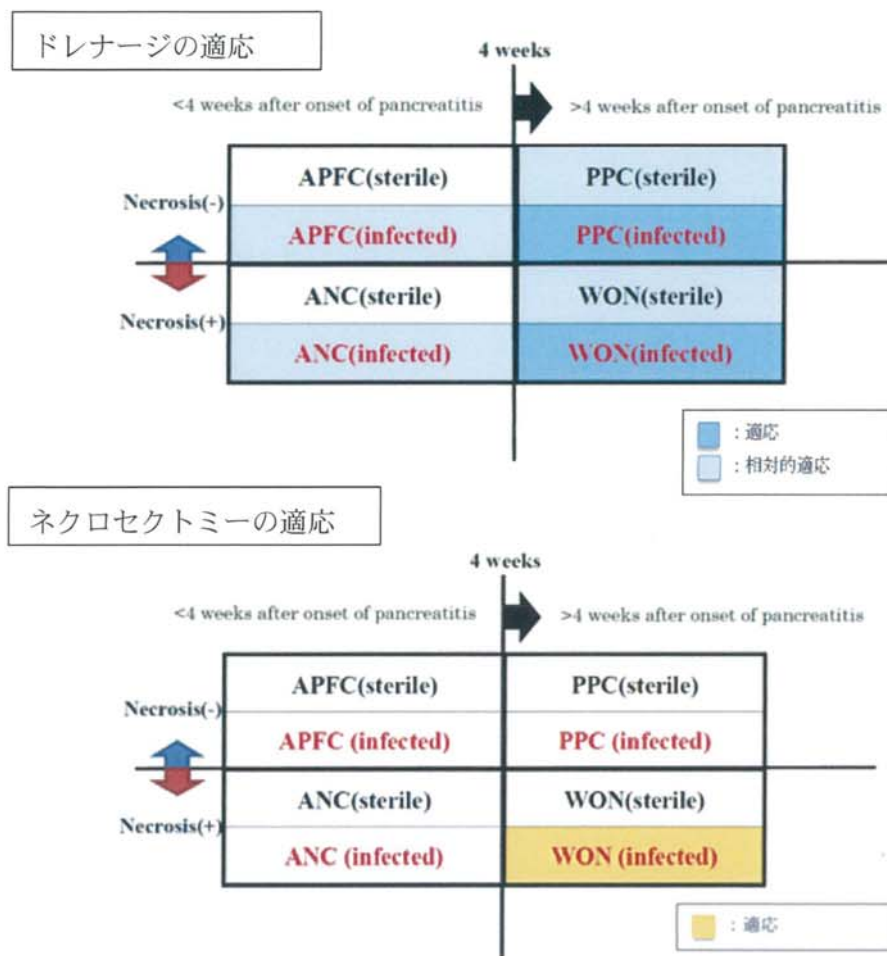


図8.3.2.2.2 膵局所合併症のインターベンション治療適応

「コンセンサス 2014」図7より

膵局所合併症は前述のとおり、感染があれば（infected）治療対象となり、非感染の場合でも出血などの偶発症・合併症発症例、強い腹痛などの有症状例も治療の対象になる。

従来、ドレナージとネクロセクトミーは、明確に区別されていなかったが、現在はその治療対象は改訂アトランタ分類に沿って明確に区別されている。

ドレナージ：経皮的、経消化管的、経乳頭的、経腹腔鏡的もしくは開腹手術により貯留している液状物質を嚢胞外に誘導する手技で、術中・術後の洗浄を含む。

ネクロセクトミー：経皮的、経消化管的、経腹腔鏡的もしくは開腹手術により積極的に壊死物質・貯留物質を搔破・除去する手技。

実際の膵局所合併症治療では、APFCとANCは積極的なインターベンション治療の対象

ではないが、感染のあるPPC及びWONはインターベンション治療の対象である。治療法の選択基準は、壊死性急性膵炎に由来するWONと壊死を伴わない膵炎（その多くは慢性膵炎の急性増悪）に由来するPPCでは大きく異なる。

壊死性膵炎に対するネクロセクトミーは、壊死巣が十分に被包化する急性膵炎発症後4週以降に実施することが「ガイドライン 2015」で推奨されており、「IAP/APA GUIDELINE 2013」でも表8.3.1.2に示したように同様の内容である²²⁾。

膵局所合併症に対するインターベンション治療の選択

膵局所合併症に対するインターベンション治療は、経皮的・内視鏡的ドレナージ、外科的ドレナージ、開腹手術の中から選択される。最近では技術的な進歩と経験の蓄積により、膵局所合併症の種類にかかわらず経皮的・内視鏡的治療が第一選択となっている²¹⁾。

内視鏡的治療には、経乳頭的に膵管を通じて嚢胞内にアプローチしてドレナージを行う経乳頭的治療と、経消化管的に嚢胞に直接穿刺してドレナージを行う経消化管的治療がある。経乳頭的ドレナージはERCPの延長線上にある手技である。しかし、ERCPは乳頭から膵管への交通がなければ効果が得られず、また、ERCPを基本とする手技であるため、膵への手技的負荷による膵炎再燃や増悪が危惧される。一方、経消化管的ドレナージは嚢胞が消化管壁と接していれば、嚢胞腔内への直接的な穿刺アプローチとなるため、膵実質への負荷がなく確実なドレナージ効果が得られる。近年、EUSを使用したEUSガイド下穿刺吸引生検（EUS-FNA）の手技を応用したEUSガイド下の経消化管的ドレナージが開発され、従来のブラインド穿刺による経消化管的ドレナージに比して治療成績が向上し、偶発症発現率は大幅に低下している²⁶⁾。

EUSガイド下ドレナージ法では、胃または十二指腸と嚢胞（PPC及びWON）との間に経壁瘻孔を造設し、ガイドワイヤーを介して1本以上のステントを留置する。最近の内視鏡及び内視鏡処置具の開発や術者の技術的進歩及び経験により、EUSガイド下ドレナージは現在広く受け入れられ、海外のみならず本邦においても膵局所合併症（PPC及びWON）の治療にEUSガイド下ドレナージが広く使用されている²⁴⁾。

図8.3.2.2.3に、「ガイドライン 2015」の膵局所合併症に対するインターベンション治療のクリニカルクエスチョン（CQ）を抜粋する。

CQ43 膵局所合併症に対するインターベンション治療の適応は何か？

壊死性膵炎では、まず保存的治療が原則である。感染が疑われるか、感染が確認され、全身状態の悪化を伴う感染性膵壊死が最も多い適応であり、稀な適応としては、膵局所合併症による胃排出路の閉塞（PPC などによる）、膵管狭窄・閉塞、胆道狭窄・閉塞、腸管閉塞等である。

推奨度 1, エビデンスレベル C

CQ44 感染性膵壊死はどのように診断するか？

臨床症状や血液検査所見の増悪などがあれば感染性膵壊死を疑う。その診断にはルーチンのFNA は不要であり、臨床徴候や CT で総合的に判断し、全身状態の悪化があれば診断と治療を兼ねて経皮的ドレナージあるいは内視鏡的ドレナージを行う。

推奨度 1, エビデンスレベル C

CQ45 感染性膵壊死に対するインターベンション治療はどの時期に行うか？

できれば発症 4 週以降まで待機し、壊死巣が十分に被包化された WON の時期にインターベンション治療を行う。

推奨度 2, エビデンスレベル C

CQ46 感染性膵壊死に対するインターベンション治療はどのように選択するか？

経皮的（後腹膜経路）もしくは内視鏡的経消化管的ドレナージをまず行い、改善が得られない場合はネクロセクトミーを行う。内視鏡的または、後腹膜のアプローチによるネクロセクトミーが望ましい。

推奨度 2, エビデンスレベル B

図8.3.2.2.3 膵局所合併症に対するインターベンション治療のクリニカルクエスト (CQ)

(ガイドライン 2015より抜粋)

以上のように本邦の「ガイドライン 2015」と欧米の「IAP/APA GUIDELINE 2013」は、いずれも改訂アトランタ分類を踏襲しており、重症度には多少の違いはあるものの、膵局所合併症（PPC及びWON）の診断基準は日米欧で差がないと考えられる²⁷⁾。また、膵局所合併症の治療、特に壊死性膵炎に対するインターベンション治療の適応、時期、選択方法についてはほぼ類似した内容である²²⁾ことから、本試験成績を本邦に外挿する際に加味すべき影響は無いものと判断した。

8.3.3 海外臨床試験を用いて申請可能と判断した理由

以下の理由より、国内臨床試験は実施せず、海外臨床試験の結果により Hot AXIOS システムの臨床上の有効性及び安全性を評価することが可能と判断した。

8.3.3.1 海外臨床試験（本試験）データを本邦へ外挿入することの妥当性について

➤ 医療環境の違い

- 本邦におけるHot AXIOSシステムの類似機器によるフィージビリティ試験の実施

「8.2.1.1 AXIOSフィージビリティ試験」の項に記載したとおり、AXIOSフィージビリティ試験は、Hot AXIOSシステムの類似機器である通電切開機能のないCold AXIOSシステムを使用したパイロット試験として、本邦において日本人の症候性腓膵性嚢胞患者を対象に実施された¹⁰⁾。このフィージビリティ試験は、Cold AXIOSシステムの製造元であるXlumena社（現BSC）が、本試験機器を含むAXIOSシステムのIDE試験実施前に消化管領域における内視鏡手技で世界をリードしている本邦の医療機関、医師に試験の実施を依頼したものであり、膵炎後の合併症に関する世界共通の認識、及び本邦の内視鏡手技が欧米レベル以上であることを示していると思われる。この試験の目的は、Cold AXIOSシステムの症候性腓膵性嚢胞に対するEUSガイド下ドレナージにおける安全性及び実用性の評価であった。対象は旧アトランタ分類に従った症候性腓膵性嚢胞であり、膵膵性嚢胞の疾患概念と病態は欧米と同様であった。また、被験者選択基準や有効性・安全性評価項目は、本試験とほぼ同様の内容であり、結論としてCold AXIOSシステムの安全性及び実用性が確認された¹⁰⁾。

このことから、本試験におけるEUSガイド下ドレナージの手技は、本邦の消化管領域における内視鏡技術と大差はないと考えられた。

- 膵局所合併症（PPC及びWON）の治療

「8.3.2 適応集団に関する診断方法・治療方法」の項に記載したように、治療概念に関しては「旧アトランタ分類」の時と同様、「改訂アトランタ分類」のカテゴリーに従って8つの診断カテゴリーが定義されており、日米欧で共通の認識となっている²²⁾。

また、本邦の診断治療指針である「ガイドライン 2015」、及び欧米の「IAP/APA GUIDELINE 2013」は、いずれも改訂アトランタ分類を踏襲しており、重症度には多少の違いはあるものの、膵局所合併症（PPC及びWON）の診断基準は日米欧で差がないと考えられる²⁷⁾。また、表8.3.1.2に示したように膵局所合併症の治療、特に壊死性膵炎に対するインターベンション治療の適応、時期、選択方法についてはほぼ類似した内容である²²⁾ことから、本試験成績を本邦に外挿する際に加味すべき影響は無いものと判断した。

また、本試験に登録された被験者の平均年齢及び嚢胞サイズの大きさについて、本邦で報告されている3文献と比較した（表8.3.2.1参照）。

表 8.3.2.1 本邦で腓膵性嚢胞及び WON の EUS ガイド下ドレナージを受けた
文献報告（患者背景）（平均年齢及び平均嚢胞サイズ）

参考文献	著者	治療手技	年	消化管ドレナージに使用されたデバイス	例数	患者平均年齢	嚢胞最大長径平均(mm)
10	糸井ら	EUS 下経消化管ドレナージ	2012	Cold AXIOS	15	55.4	98.3
13	加藤ら		2013	各種カテーテル	67	56	72
12	向井ら		2015	プラスチックステント	27	55.9	77.1
				Biflanged metal stent (BFMS) *	43	54.4	105.6
Hot AXIOS 臨床試験				Hot AXIOS	30	52.0	99.0

*:AXIOS補綴材, Hanaro stent, Niti-S stentが使用された

被験者の平均年齢は本試験で52歳、本邦の文献報告では54~56歳と本試験の方が若干若かったが、ほぼ類似していた。また、嚢胞最大長径平均は本試験で99.0mm、本邦の文献報告では加藤ら及び向井らの各種カテーテルないしプラスチックステントを使用した報告では72~77.1mmであり、比較的小さな嚢胞が治療されていたが、糸井ら及び向井らの Hot AXIOS システムの類似機器及びBFMSを使用した報告では嚢胞最大長径平均が98.3~105.6mmと本試験とほぼ同様の嚢胞が治療されていた。Hot AXIOS システムは「消化管壁に密着している、径6cm以上の症候性のPPC及び 70%以上の液体成分を認める径6cm以上の症候性WONを有する、EUS下消化管的インターベンションの適応となる患者」を適応対象としており、国内外で同様の患者が治療対象になると考えられる。

さらに本邦で腓膵性嚢胞及び WON の EUS ガイド下ドレナージを行った上記の文献報告の治療成績において、向井ら¹²⁾の報告の臨床的成功率は、各種カテーテルないしプラスチックステントの使用例で92.6% (25/27 例)、BFMS 使用例で97.7% (42/43 例)であり、加藤ら¹³⁾の報告の臨床的成功率は78.9% (15/19)であった。また、糸井ら¹⁰⁾が実施した Cold AXIOS システムのフィージビリティ試験の臨床的成功率は100% (15/15)であった。これらの文献報告と本試験及び海外で公表されている研究文献の臨床的成功率の比較を表 8.3.2.2 に示す。

表 8.3.2.2 本試験と国内外の臨床的成功率に関する比較

有効性の評価項目	本試験成績 % (n/N)	海外公表されている臨床的成功率	本邦で公表されている臨床的成功率
臨床的成功	83.3 % (25/30 例)	86 ¹ ~97 ² %	78.9 ³ ~100 ⁴ %

1: Trevino JM, et. al. 2010⁸⁾、2: Park DH, et. al. 2009¹⁾、3:加藤ら. 2013¹³⁾、4: 糸井ら. 2012¹⁰⁾

本試験の臨床的成功率は、海外及び本邦で公表されている研究文献の成功率 (78.9~100%の範囲) に匹敵していると考えられた。また、本邦のコンセンサス 2014

には腓仮性嚢胞に対する EUS ガイド下ドレナージの短期奏効率は 94~100%、WON では 75%以上の奏効率であるとされている。

以上のことから本邦においても本試験成績と同程度以上の治療成績が得られると考える。

- 本邦での EUS ガイド下経消化管的治療の普及

本邦では、2012 年に「K682-4 超音波内視鏡下瘻孔形成術（腹腔内膿瘍に対するもの）」に対する診療点数が新設され、コンベックス型超音波内視鏡を用いて瘻孔形成術を行った場合についても本区分で算定できることとなった。

また、EUS ガイド下経消化管的治療は、超音波画像上で穿刺から瘻孔形成用デバイスの留置までの一連の手技をリアルタイムで観察可能であるため、低侵襲的で安全かつ確実な治療法として EUS ガイド下経消化管的治療が推奨されている¹⁹⁾。それらのことから、経消化管的治療を行うための専用の治療デバイスがないものの欧米と同様腓局所合併症（PPC 及び WON）へのインターベンション治療目的で、EUS ガイド下経消化管的治療の普及が進んでいる。その背景には、内視鏡的アプローチの普及により、低侵襲的アプローチから段階的に侵襲度を上げて治療する step-up approach が一般的になったこと、及び外科的治療と比較して合併症や死亡率が低いこと等が理由として挙げられる。

➤ 人種差

本邦の急性膵炎の発生頻度について、海外の文献報告と比較した。2000年以降の報告による海外における急性膵炎の発生頻度は 5~80例/10万人/年であり、2014年の厚生労働省の難治性膵疾患に関する調査研究班（2011年の全国調査）の報告によると本邦の発現頻度は 49.4例/10万人/年であった。各地域の調査方法は若干の相違はあるものの本邦の発生頻度は平均的であると考えられる。なお、近年文献報告された米国の2文献での急性膵炎の発生頻度は、57例/10万人/年、49.2例/10万人/年であり、日本の発生頻度と類似していた²¹⁾。

➤ 体格による違い

厚生労働省「国民健康・栄養調査（平成27年）」²⁸⁾によると、我が国の20歳以上の男性の平均身長は：167.5 cm 女性：154.2 cmであった。本試験に登録された被験者の平均身長は、男性 178.0 cm、女性 161.9 cm（最少 144cm、最大 178cm、標準偏差 7.0cm）であり、20歳以上の日本人の平均身長より高かった。しかし、Hot AXIOSシステムの補綴材のサイズ（内腔径 ×サドル長）は、インターベンション治療を行う際に、治療目的や嚢胞の大きさに合わせてサイズを選定することから、本試験成績の本邦への外挿性において体格が及ぼす影響は無いと考えた。

以上のことから、本試験の結果に関して本邦へ外挿するにあたり、特に問題となるような差異はなく、本試験の結果を本邦に外挿することは可能と考えた。

8.3.3.2 GCP 適合性について

本試験は、FDA に治験医療機器の適用免除に登録され（IDE 登録番号：G130264）、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）で定められた医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）、ヘルシンキ宣言、並びに該当するすべての米国連邦規則及び地方規則に従って実施されたため、本邦における医療機器の臨床試験の実施の基準と同等の基準に従ったものであり、「医療機器に関する臨床試験の試験成績のうち外国で実施したものの取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食機発第 0331006 号）」にて求められる要件に適合するものと判断した。なお、本試験の結果は、米国で市販前届出（510(k)）申請として FDA に提出され、2015 年 8 月 5 日に受理された（K150692）。

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02146352

以上より、本試験成績を以って、Hot AXIOS システムの日本における有効性及び安全性を評価することが可能であると考えた。

8.3.4 症例一覧表

Hot AXIOS 臨床試験の症例一覧を表 8.3.4.1～4 に示す。

表 8.3.4-1 被験者背景、標的仮性嚢胞の特性及び試験手技情報一覧

表 8.3.4-2 安全性及び有効性評価結果一覧

表 8.3.4-3 DSMC 判定による重篤な有害事象一覧

表 8.3.4-4 有害事象（非重篤）一覧

表 8.3.4-1 被験者背景、標的仮性嚢胞の特性及び試験手技情報一覧

被験者 ID	年齢 (歳)	性別	留置した 補綴材の サイズ (内腔径 x 補綴材 長)(mm)	ベースライン時の 嚢反性嚢胞による 臨床症状	併存疾患	嚢炎の 既往の 有無	嚢反性嚢 胞の病因	標的仮性嚢胞の特性			試験手技情報	
								嚢胞の 最大長 径 (cm)	消化管 壁との 密着	70%以上 が液体 成分	全手技 時間 (分)	全麻酔 (鎮静)時 間 (分)
	5	Male	15x10	Abdominal pain; Abdominal distention; Nausea after eating; Vomiting after eating	Hypertension; Coronary artery disease; Cholelithiasis status post cholecystectomy; C. Difficile colitis; Intermittent GERD; Diabetes; Pancreatitis; Hyperlipidemia	No	Gallstone	10	Yes	Yes	35	78
	4	Male	15x10	Abdominal pain; Abdominal distention; Nausea after eating; Vomiting after eating	Gallstone Pancreatitis; Pancreatic Pseudocyst; Right Shoulder Pain; Hyperlipidemia disorder; Transgender reassignment female to male; Double mastectomy (elective)	No	Gallstone	15.47	Yes	Yes	22	127
	4	Male	15x10	Abdominal pain; Abdominal distention	Hypertension; Myocardial Infarction; Coronary Artery Disease; Chronic Pancreatitis; Pancreatic Pseudocyst; GERD; Diabetes Mellitus; Depression	Yes	Alcohol abuse	10.6	Yes	Yes	14	53
	5	Male	15x10	Enlargement; Obscuration IVC	BLE - Edema; Type B Aortic dissection; Hx of HTN; Ascites; Constipation; Hyponatremia; Coagulopathy; Macrocytic anemia; Thrombocytopenia; Alcohol dependence	No	Alcohol abuse	7.9	Yes	Yes	33	71
	3	Female	10x10	Abdominal pain; Abdominal distention; Nausea after eating; Vomiting after eating	Asthma; DVT; Cholecystectomy; Migraines; Depression	Yes	Gallstone	7	Yes	Yes	27	68
	7	Male	15x10	Abdominal pain	Hypertension; Pancreatitis; GERD; Benign prostatic hypertrophy; Neuropathy; Headaches; Depression; Insomnia	No	Post surgery	7.42	Yes	Yes	63	97

被験者 ID	年齢 (歳)	性別	留置した 補綴材の サイズ (内腔径 x 補綴材 長さ)(mm)	ベースライン時の 膵反性嚢胞による 臨床症状	併存疾患	膵炎の 既往の 有無	膵反性嚢 胞の病因	標的仮性嚢胞の特性			試験手技情報	
								嚢胞の 最大長 径 (cm)	消化管 壁との 密着	70%以上 が液体 成分	全手技 時間 (分)	全麻酔 (鎮静)時 間 (分)
■	3	Female	15x10	Abdominal pain; Abdominal distention; Nausea after eating; Vomiting after eating	Hypertension; GERD; Back pain; Thyroid disease; Anemia; Anxiety/panic attacks; Depression; Alopecia; Morbid obesity	Yes	Idiopathic	8.2	Yes	Yes	53	84
■	4	Male	15x10	Abdominal pain	None	No	Alcohol abuse	15	Yes	Yes	44	83
■	3	Male	10x10	Abdominal pain	HTN; Aneurysm arterial portal fistula; Chronic Pancreatitis; Gardners Syndrome; Desmoid tumors	Yes	Alcohol abuse	12.5	Yes	Yes	39	45
■	6	Male	15x10	Abdominal pain; Abdominal distention; Nausea after eating	Hypertension; Hx Chronic Pancreatitis; Hepatitis C; Barrett's Esophagus; Seizures; Thrombocytopenia; Tobacco Abuse; Alcohol Abuse	No	Alcohol abuse	12.9	Yes	Yes	36	51
■	2	Male	15x10	Abdominal pain; Abdominal distention; Fever; Chills	HTN; Cardiomegaly; Chronic pancreatitis; Chronic anemia; Renal Disease	No	Idiopathic	8.7	Yes	Yes	34	33
■	4	Male	15x10	Abdominal pain; Abdominal distention; Nausea after eating; Vomiting after eating	Metastatic neuroendocrine tumor; Open reduction and internal fixation (ORIF) of rt forearm; Anemia	No	Medication induced	7.4	Yes	Yes	14	.
■	4	Male	15x10	Abdominal pain & distention; Nausea & vomiting after eating	Atrial Fibrillation; Cardiac Arrest; Gallstone Pancreatitis w/multi organ failure; Peptic Ulcer Disease; Partial Colectomy (MVA); Renal Failure; Type 2 Diabetes Mellitus; Hypokalemia; Anemia	No	Gallstone disease	11	Yes	Yes	26	.

被験者 ID	年齢 (歳)	性別	留置した 補綴材の サイズ (内腔径 x 補綴材 長)(mm)	ペーシング時の 膵反性嚢胞による 臨床症状	併存疾患	膵炎の 既往の 有無	膵反性嚢 胞の病因	標的仮性嚢胞の特性			試験手技情報	
								嚢胞の 最大長 径 (cm)	消化管 壁との 密着	70%以上 が液体 成分	全手技 時間 (分)	全麻酔 (鎮静)時 間 (分)
	4	Female	15x10	Abdominal pain; Abdominal distention; Nausea after eating	COPD; Hypertension; Intermittent abdominal pain and tenderness; Hiatal hernia; Cholecystectomy; Reflux/gastroparesis; Constipation; Tubal ligation; Anemia; Rheumatoid Arthritis	Yes	Idiopathic	8.1	Yes	Yes	24	57
	7	Male	15x10	Abdominal pain; Vomiting after eating	COPD; Sleep Apnea; Abdominal Aortic Aneurysm; Hyperlipidemia; Hypertension; Atherosclerosis; CABGx6; Coronary Artery disease; Cholelithiasis; Chronic Kidney Disease - Stage II; Renal Cyst; Diabetes Mellitus	No	Gallstone	14.7	Yes	Yes	32	73
	6	Male	15x10	Abdominal pain; Vomiting after eating; Fever; Chills	Bilateral pleural effusion/ atelectasis; Hepatitis C; Ascites; Pancreatitis; Significant Alcohol Abuse	No	Alcohol abuse	12.2	Yes	Yes	14	55
	5	Male	10x10	Abdominal pain; Abdominal distention; Nausea after eating	Bilateral pleural effusions; Hypertension; Dyslipidemia; Recurrent rectal adenocarcinoma with mets to the pelvis status post pelvic exenteration; Chronic Kidney Disease status post right renal transplant; Neurogenic bladder; Diabetes; Splenectomy (due to avulsion injury to splenic vessels during mobilization of omental flap); Anemia	No	Idiopathic	13.3	Yes	Yes	22	31
	2	Female	15x10	Abdominal pain; Nausea after eating	Post partum cardiomyopathy; Recurrent pancreatitis; Systemic lupus erythematosus	Yes	Post surgery	7.7	Yes	No	22	68
	2	Female	15x10	Abdominal pain	Necrotizing gallstone pancreatitis	Yes	Gallstone disease	14	Yes	Yes	41	45
	7	Female	15x10	Abdominal pain	Smoker; DVT; HTN; Hyperlipidemia; Pancreatitis; Rheumatoid Arthritis	No	Alcohol abuse	8	Yes	Yes	17	78

被験者 ID	年齢 (歳)	性別	留置した 補綴材の サイズ (内腔径 x 補綴材 長)(mm)	ペースライン時の 膵反性嚢胞による 臨床症状	併存疾患	膵炎の 既往の 有無	膵反性嚢 胞の病因	標的仮性嚢胞の特性			試験手技情報	
								嚢胞の 最大長 径 (cm)	消化管 壁との 密着	70%以上 が液体 成分	全手技 時間 (分)	全麻酔 (鎮静)時 間 (分)
	5	Female	15x10	Abdominal pain; Abdominal distention; Fever; Chills	Smoker; Left side pleural effusion; Murmur; Abd pain; Pancreatic pseudocyst; Chronic pancreatitis; Kidney infection; L5-S1 Ruptured disk(spine); Neuropathy; Depression/anxiety	No	Alcohol abuse	6.7	Yes	Yes	26	70
	5	Female	15x10	Abdominal pain; Abdominal distention; Nausea after eating; Chills	Smoker; Pancreatitis; Alcoholic Hepatitis; Alcohol abuse; Anxiety Disorder	No	Alcohol abuse	6.1	Yes	Yes	41	168
	3	Female	15x10	Abdominal pain; Abdominal distention; Vomiting after eating; Fever; Chills	Tonsillectomy; Smoker; Pancreatitis; Obesity; Lipoma-benign	Yes	Gallstone	9.61	Yes	Yes	25	62
	6	Male	15x10	Fever; Chills	Cataract surgery; Respiratory failure; Hypertension; Hyperlipidemia; Deep vein thrombosis; Pancreatitis; C. diff; Acute renal injury; Nephrolithiasis; Degenerative joint disease; Spinal stenosis; Diabetes; MRSA; Alcohol w/drawal; Sepsis	Yes	Alcohol abuse	17	Yes	Yes	35	59
	5	Female	15x10	Abdominal pain; Nausea after eating; Fever; Chills	Emphysema; Congestive heart failure; Mitral Valvuloplasty; Pacemaker; Hypertension; Reflux esophagitis; Hiatal hernia; Cholecystectomy; Total hysterectomy; Acute renal injury; Iodine Allergy	Yes	Gallstone	7.1	Yes	Yes	13	41
	7	Male	10x10	Abdominal pain	Glaucoma OU; Hypertension; Pancreatitis; Cholecystectomy; GERD; Medial tear right knee; Diabetes; Depression	Yes	Gallstone	6	Yes	Yes	15	28

被験者 ID	年齢 (歳)	性別	留置した 補綴材の サイズ (内腔径 x 補綴材 長)(mm)	ペースライン時の 膵反性膵炎による 臨床症状	併存疾患	膵炎の 既往の 有無	膵反性膵 炎の病因	標的膵反性膵炎の特性			試験手技情報	
								膵炎の 最大長 径 (cm)	消化管 壁との 密着	70%以上 が液体 成分	全手技 時間 (分)	全麻酔 (鎮静時 間 (分))
	5	Female	15x10	Nausea after eating; Fever	Emphysema; Congestive Heart Failure; Mitral Valvuloplasty; Pacemaker; Hypertension;; Reflux esophagitis; Hiatal hernia; Cholecystectomy; Total hysterectomy; Acute renal injury; Iodine Allergy	Yes	Gallstone	6.1	Yes	Yes	13	41
	5	Female	15x10	Abdominal pain; Nausea after eating	Hypertension; Hepatic Steatosis; Hiatal Hernia; Essential Tremors	No	Alcohol abuse; Medication induced	8.7	Yes	Yes	20	20
	7	Female	15x10	Abdominal pain; Abdominal distention; Nausea after eating; Fever	Hypertension; Hyperlipidemia; Cholecystectomy; Gallstones; Postmenopausal; Right hip replacement; 2 right knee surgeries; Lt leg nerve sciatica; Type 2 Diabetes	No	Gallstone	10.3	Yes	Yes	30	44
	7	Male	15x10	Abdominal pain; Nausea after eating	Hypertension; DVT; Cholecystectomy; GI bleeding/gastric ulcer; Benign prostatic hypertrophy; Renal cell carcinoma; Right nephrectomy; Cerebral hemorrhage; Craniotomy (cerebral aneurysm); Type 2 Diabetes; Gout	No	Gallstone	8	Yes	Yes	13	38

表 8.3.4-2 安全性及び有効性評価結果一覧

被験者 ID	安全性評価			補綴材の留置		補綴材内腔の開 存性		技術的成功			嚢胞の最大長径 (cm)		臨床的成功	
	重大な合併症	重篤な有 害事象*	有害事象 **	30-day Visit	60-day Visit	30-day Visit	60-day Visit	総合 評価	補綴材 の留置	補綴材 の抜去	30-day Visit	60-day Visit	30-day Visit	60-day Visit
	--	Yes	Yes	Yes	--	Yes	--	Yes	Yes	Yes	15	--	No	--
	--	Yes	Yes	Yes	--	Yes	--	Yes	Yes	Yes	27.4	--	No	--
	--	Yes	Yes	Yes	--	Yes	--	Yes	Yes	Yes	3	--	Yes	--
	--	No	Yes	Yes	--	Yes	--	Yes	Yes	Yes	0	--	Yes	--
	--	No	Yes	Yes	--	No	--	Yes	Yes	Yes	2	--	Yes	--
	--	Yes	Yes	Yes	--	Yes	--	Yes	Yes	Yes	0	--	Yes	--
	--	No	Yes	Yes	--	No	--	Yes	Yes	Yes	0	--	Yes	--
	--	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	7.5	0	--	Yes
	--	No	Yes	--	Yes	--	Yes	Yes	Yes	Yes	--	4.5	--	Yes
	--	No	No	Yes	--	Yes	--	Yes	Yes	Yes	2.5	--	Yes	--
	--	Yes	Yes	--	Yes	--	Yes	Yes	Yes	Yes	--	0	--	Yes
	--	No	No	N/A	--	N/A	--	No	Yes	No	0	--	Yes	--
	--	Yes	Yes	N/A	--	N/A	--	No	Yes	No	16.9	--	No	--
	Bleeding post AXIOS stent removal	Yes	Yes	Yes	--	Yes	--	Yes	Yes	Yes	0	--	Yes	--

被験者 ID	安全性評価			補綴材の留置		補綴材内腔の開 存性		技術的成功			嚢胞の最大長径 (cm)		臨床的成功	
	重大な合併症	重篤な有害 事象*	有害事象 **	30-day Visit	60-day Visit	30-day Visit	60-day Visit	総合 評価	補綴材 の留置	補綴材 の抜去	30-day Visit	60-day Visit	30-day Visit	60-day Visit
	--	Yes	Yes	Yes	--	Yes	--	Yes	Yes	Yes	10.5	--	No	--
	Spontaneous migration of the AXIOS stent.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	0	--	--	Yes
	--	Yes	Yes	N/A	Yes	N/A	Yes	Yes	Yes	Yes	5	0	--	No
	--	No	No	Yes	--	Yes	--	Yes	Yes	Yes	0	--	Yes	--
	--	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	0	0	--	Yes
	Cellulitis right hand	Yes	Yes	N/A	Yes	N/A	Yes	Yes	Yes	Yes	4	0	--	Yes
	--	No	No	N/A	Yes	N/A	Yes	Yes	Yes	Yes	0	0	--	Yes
	--	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	0	--	--	Yes
	--	No	No	N/A	Yes	N/A	Yes	Yes	Yes	Yes	0	0	--	Yes
	--	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	11	2.1	--	Yes
	--	No	No	Yes	--	Yes	--	Yes	Yes	Yes	0	--	Yes	--
	--	No	No	Yes	--	Yes	--	Yes	Yes	Yes	0	--	Yes	--
	--	No	Yes	Yes	--	Yes	--	Yes	Yes	Yes	0	--	Yes	--
	--	No	No	Yes	--	Yes	--	Yes	Yes	Yes	0	--	Yes	--
	--	No	No	Yes	--	Yes	--	Yes	Yes	Yes	0	--	Yes	--
	--	No	No	Yes	--	Yes	--	Yes	Yes	Yes	2	--	Yes	--

被験者 ID	安全性評価			補綴材の留置		補綴材内腔の開 存性		技術的成功			嚢胞の最大長径 (cm)		臨床的成功	
	重大な合併症	重篤な有 害事象*	有害事象 **	30-day Visit	60-day Visit	30-day Visit	60-day Visit	総合 評価	補綴材 の留置	補綴材 の除去	30-day Visit	60-day Visit	30-day Visit	60-day Visit
	--	No	No	Yes	--	Yes	--	Yes	Yes	Yes	0.5	--	Yes	--

*：被験者の重篤な有害事象一覧は、表 8.3.4.3 参照

**：被験者の有害事象（非重篤）一覧は、表 8.3.4.4 参照

注：・被験者 ID [REDACTED] は、30 日目に来院しなかったため、30 日間の評価はすべて、AXIOS 留置後 49 日目の予定外の訪問来院のデータを使用した。
・30 日目及び 60 日目における嚢胞の最大長径は、EUS 及び/または CT スキャンによって測定されたが、それらが利用可能であった場合、臨床的成功の評価に使用した。
・臨床的成功の評価は補綴材が除去された時、または補綴材が内視鏡的に除去されなかった被験者については、最終来院時の評価を臨床的成功の評価日とした。
・被験者 ID [REDACTED] 及び [REDACTED] は、30 日目の評価時点で仮性嚢胞が完全に消失していたが（径 0 cm）、60 日目の来院時まで補綴材を留置したままであった。60 日目の来院では嚢胞の最大長径が未測定であったため、30 日目のデータを使用し、60 日目の臨床的成功を評価した。
・被験者 ID [REDACTED] は、60 日目の評価時点で仮性嚢胞が完全に消失していたが（径 0 cm）、補綴材留置後に同じ仮性嚢胞に経皮的ドレーンを留置していたため、失敗例とした。

表 8.3.4-3 DSMC 判定による重篤な有害事象一覧

被験者 ID	AE #	事象名	発現日	発現期間 (日)	程度	重篤度	処置	転帰	試験機器との関連性*	試験手技との関連性*	POD
■	1	Nausea after eating; Fever	■-■-20■	8	Severe	Serious	Endoscopic procedure, drug therapy	Resolved w/o sequelae	Not Related	Not Related	25
■	1	Abdominal pain; Fever; Nausea; Vomiting	■-■-20■	27	Severe	Serious	Endoscopic procedure	Resolved with sequelae	Not Related	Not Related	24
■	1	Abdominal pain; Abdominal distention; Nausea after eating; Vomiting after eating; Pneumonia; Septic shock	■-■-20■	6	Life-threatening	Serious	Endoscopic procedure, drug therapy	Death due to Septic Shock	Not Related	Not Related	39
■	1	Pancreatitis	■-■-20■	3	Severe	Serious	Other: Medical management	Resolved w/o sequelae	Not Related	Not Related	7
■	1	Infection: Bronchitis	■-■-20■	3	Severe	Serious	Drug therapy	Resolved w/o sequelae	Not Related	Not Related	61
■	2	Pancreatitis	■-■-20■		Severe	Serious	Plan to make NPO, continue dialysis, check stool C. diff	Ongoing at study exit	Not Related	Not Related	87
■	1	Sepsis	■-■-20■	6	Severe	Serious	Drug therapy	Resolved w/o sequelae	Not Related	Not Related	8
■	2	Sepsis	■-■-20■		Severe	Serious	Surgical procedure	Ongoing at study exit	Not Related	Not Related	22
■	2	Bleeding post AXIOS stent removal	■-■-20■	1	Mild	Serious	Placed clips and injected with epinephrine.	Resolved w/o sequelae	Probably Related	Unknown	37
■	1	Vomiting after eating; Fever; Infection - WOPN	■-■-20■	8	Severe	Serious	Endoscopic procedure; Drug therapy	Resolved w/o sequelae	Not Related	Not Related	14
■	1	Abdominal pain; Fever; Chills; Nausea; Vomiting	■-■-20■	8	Severe	Serious	Endoscopic procedure	Resolved w/o sequelae	Not Related	Not Related	15

被験者 ID	AE #	事象名	発現日	発現期間 (日)	程度	重篤度	処置	転帰	試験機器と の関連性*	試験手技と の関連性*	POD
	1	Fever	■■-■■-20■■	9	Severe	Serious	Percutaneous drain placed - pigtail stent placed in stomach	Resolved w/o sequelae	Not Related	Not Related	13
	2	Pleural effusion with thoracentesis	■■-■■-20■■	11	Severe	Serious	Thoracentesis	Resolved w/o sequelae	Not Related	Not Related	45
	1	Chest pain and shortness of breath	■■-■■-20■■	3	Severe	Serious	Drug therapy	Resolved w/o sequelae	Not Related	Not Related	5
	1	Pancreatitis - exacerbation	■■-■■-20■■	4	Severe	Serious	None	Resolved w/o sequelae	Not Related	Not Related	15
	2	Cellulitis right hand	■■-■■-20■■	Unknown	Mild	Serious	None	Resolved w/o sequelae	Not Related	Possibly Related	Unknown
	3	Pancreatitis	■■-■■-20■■	10	Severe	Serious	Drug therapy	Resolved w/o sequelae	Not Related	Not Related	67
	2	Biliary stricture	■■-■■-20■■	5	Mild	Serious	ERCP w/ biliary stent	Resolved w/o sequelae	Not Related	Not Related	30

* : DSMC の評価

POD : 試験手技から重篤な有害事象発現までの日数

表 8.3.4-4 有害事象（非重篤）一覧

被験者 ID	AE #	事象名	発現日	持続期間 (日)	程度	重篤性	処置	転帰	試験機器と の関連性*	試験手技と の関連性*	POD
	1	Increasing ascites	■-■■-20■		Moderate	Non-Serious	None	Ongoing at study exit	Not Related	Not Related	27
	1	Abdominal pain; Lightheadedness/dizziness	■-■■-20■	3	Moderate	Non-Serious	None	Resolved w/o sequelae	Not Related	Not Related	31
	1	Concussion	■-■■-20■	3	Mild	Non-Serious	None	Resolved w/o sequelae	Not Related	Not Related	38
	1	Pseudocyst and AXIOS site bleeding requiring intervention.	■-■■-20■	1	Mild	Non-Serious	Edoscopic procedure	Resolved w/o sequelae	Possibly Related	Not Related	72
	2	Rash on forearms and legs	■-■■-20■	Unknown	Mild	Non-Serious	None	Resolved w/o sequelae	Possibly Related	Not Related	Unknown
	3	Weight loss	■-■■-20■	58	Moderate	Non-Serious	None	Resolved w/o sequelae	Not Related	Not Related	15
	4	Abdominal pain	■-■■-20■	65	Moderate	Non-Serious	Drug therapy	Resolved w/o sequelae	Not Related	Not Related	15
	1	Blood in urine (recurrent)	■-■■-20■		Severe	Non-Serious	Unknown (ER visit; not admitted)	Ongoing at study exit	Not Related	Not Related	76
	1	Ulceration involving submucosa at the AXIOS site	■-■■-20■	8	Mild	Non-Serious	None	Resolved w/o sequelae	Probably Related	Not Related	37
	2	Pancreatic leak	■-■■-20■	86	Severe	Non-Serious	Pancreatic stent placed through the duct.	Resolved w/o sequelae	Not Related	Not Related	54
	4	Spontaneous migration of the AXIOS stent.	■-■■-20■	1	Mild	Non-Serious	None	Resolved w/o sequelae	Probably Related	Not Related	139
	2	Abdominal pain; Chest pain	■-■■-20■	1	Severe	Non-Serious	Drain removed (the percutaneous one)	Resolved w/o sequelae	Not Related	Not Related	13
	3	Pancreatic duct leak	■-■■-20■		Mild	Non-Serious	Endoscopic procedure	Ongoing at study exit	Not Related	Not Related	34

被験者 ID	AE #	事象名	発現日	持続期間 (日)	程度	重篤性	処置	転帰	試験機器と の関連性*	試験手技と の関連性*	POD
■	1	Fever	■-20■	8	Mild	Non-Serious	Drug therapy	Resolved w/o sequelae	Not Related	Not Related	21
■	1	Nausea	■-20■	28	Mild	Non-Serious	Drug therapy	Resolved w/o sequelae	Not Related	Not Related	16

* : DSMC の評価

POD : 試験手技から AE 発現までの日数

引用文献

- 1 Park DH, Lee SS, Moon SH, et. al. : Endoscopic ultrasound-guided versus conventional transmural drainage for pancreatic pseudocysts: a prospective randomized trial. *Endoscopy* 2009;41:842-848.
- 2 Johnson MD, Walsh M, Henderson JM, et. al. : Surgical versus nonsurgical management of pancreatic pseudocysts. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2009;43(6):586-590.
- 3 Varadarajulu S, Tamhane A, Blakely J. : Graded dilation technique for EUS-guided drainage of peripancreatic fluid collections: an assessment of outcomes and complications and technical proficiency. *Gastrointestinal Endoscopy* 2008;68(4):656-666.
- 4 Habashi S, Draganov PV. : Pancreatic pseudocyst. *WJG* 2009;15(1):38-47.
- 5 Ardengh JC, et. al. : Single-step EUS-guided endoscopic treatment for sterile pancreatic collections: a single-center experience. *Dig Dis* 2008;26:370-376.
- 6 Barthet M, et. al. : Clinical usefulness of a treatment algorithm for pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 2008;67:245-52.
- 7 Lopes CV, et. al. : Endoscopic ultrasound-guided endoscopic transmural drainage of pancreatic pseudocysts. *2008Arq Gastroenterol* 45 -1: 17-21.
- 8 Trevino JM, et. al. : Successful stenting in ductal disruption favorably impacts treatment outcomes in patients undergoing transmural drainage of peripancreatic fluid collections. *JGH* 2010;25:526-531.
- 9 Varadarajulu S, Christein J, et. al. : Frequency of complications during EUS-guided drainage of pancreatic fluid collections in 148 consecutive patients. *JGH* 2011;26:1504-1508.
- 10 Itoi T, Binmoeller KB. : Clinical evaluation of a novel lumen-apposing metal stent for endosonography-guided pancreatic pseudocyst and gallbladder drainage *Gastrointestinal Endoscopy* 2012;75(4):870-6.
- 11 Shah RJ, Shah JN, Waxman I, Kowalski, Sanchez-Yague A, Nieto J, Brauer BC, Gaidhane M, Kahalel M. : Safety and efficacy of endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections with lumen-apposing covered self-expanding metal stents. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015;13:747-52.
- 12 Mukai S, et al. : Endoscopic ultrasound-guided placement of plastic vs. flanged metal stents for therapy of walled-off necrosis: a retrospective single center series. *Endoscopy* 2015;47:47-55.
- 13 Kato S, et al. : Efficacy, Safety, and Long-Term Follow-Up Results of EUS-Guided Transmural Drainage for Pancreatic Pseudocyst. *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy*. vol. 2013, article ID 924291:6.
- 14 Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of

- the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. Arch Surg 1993;128:586-90.
- 15 Baron TH, Thaggard WG, Morgan DE, et. al. : Endoscopic therapy of organized pancreatic necrosis. Gastroenterology 1996;111:755-64.
 - 16 Baron TH, Morgan DE. : Current concepts: acute necrotizing pancreatitis. N Engl J Med 1999;340:1412-7.
 - 17 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. : Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013;62:102-11.
 - 18 Sarr MG, Banks PA, Bollen TL, et al. : The new revised classification of acute pancreatitis 2012. Surg Clin North Am 2013; 93: 549-62.
 - 19 川瀬川徹, 糸井隆夫, 佐田尚宏, 他. 膵炎局所合併症（膵仮性嚢胞, 感染性被包化壊死等）に対する診断・治療コンセンサス. 膵臓 2014 ; 29(5) : 777-818.
 - 20 Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines: IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Pancreatology. 2013;13: e1-e15
 - 21 急性膵炎診療ガイドライン 2015 改訂出版委員会. 急性膵炎診療ガイドライン 2015 第4 版. 第 II 章, 12-19. 東京: 金原出版, 2015.
<<http://plaza.umin.ac.jp/jaem/pdf/suienguideline2015.pdf>>
 - 22 伊佐地秀司. ガイドラインの主な改訂点(急性膵炎診療ガイドライン 2015) I-4. 急性膵炎の膵局所合併症に対するインターベンション治療. 膵臓 2015;30 : 755-760.
 - 23 乾和郎, 入澤篤志, 大原弘隆, 他. 膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン 2009. 膵臓 2009 ; 24 : 571-93.
 - 24 入澤 篤志, 澁川 悟朗, 星 恒輝, 他. 膵・膵周囲液体貯留に対する EUS 下ドレナージ（含むネクロセクトミー）.膵臓 2015;30:173-182
 - 25 向井俊太郎, 糸井隆夫, 祖父尼淳, 他. 急性膵炎後の pancreatic pseudocyst/walled-off necrosis に対する経消化管的治療: 胆と膵 2014;35(5) 413-420.
 - 26 入澤 敦, 澁川 悟朗, 他. 膵仮性嚢胞/walled-off necrosis に対する超音波内視鏡ガイド下治療ードレナージ, ネクロセクトミー. 日消誌 2013;110:575-584.
 - 27 佐田 尚宏.【膵炎に対する低侵襲的治療の進歩】 急性膵炎の治療方針. 胆と膵 2014: 35(5):399-404.
 - 28 厚生労働省, 厚生労働省「平成 27 年国民健康・栄養調査報告」 <<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoudl/h27-houkoku-05.pdf>>; 第 12 表の 1.