

## 重症急性膵炎発症早期の CHDF は、多臓器不全への進展を防止する可能性がある：推奨度 C1

重症急性膵炎では乏尿／無尿を呈したり、急性腎不全を合併する 경우가多く、これらの症例に対しては、人工腎としての機能をもつ、血液透析 (hemodialysis : HD), 持続的血液濾過 (continuous hemofiltration : CHF), 持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration : CHDF) が用いられてきた (renal indication)。また、膵炎の病態を増悪させる病因物質除去効果を期待して古くから施行されてきた腹膜灌流 (peritoneal lavage : PL) や血漿交換 (plasma exchange : PE) にかわり、今日では CHDF が施行されるようになった (non-renal indication)。臓器不全予防対策としての CHDF はその有効性を示すレベル 4 の研究が集積されており<sup>84)85)</sup>, 保険診療上、重症急性膵炎に対する持続緩徐式血液濾過術として認可されている。しかし、今日までにこれらの有効性を検討した RCT は行われていない。

平成 10 年度の厚労省研究班の重症急性膵炎に対する血液浄化法の施行状況、効果についての調査<sup>86)</sup> (レベル 4) では本邦における血液浄化法は CHDF が最も多く行われおり、急性膵炎発症から 3 日以内に血液浄化法を開始した群では 4 日以降に開始した群に比し、死亡率が有意に低い結果 (15/48, 31.3% vs 23/42, 54.8%,  $p < 0.001$ ) が示された。一方、血液浄化法早期施行例においてもその効果は満足できるものではなく、特に感染性膵壊死例における死亡率は 80% を越えており、血液浄化法が重症感染症を予防するものではないことも述べられている。いずれにせよ、この調査はレトロスペクティブであり、施行された血液浄化法の適応、開始のタイミング、施行期間、使用された血液浄化器の素材、いずれも一定ではなく、その効果の実態を導き出せるものではない。しかし、十分な輸液にもかかわらず、循環動態が不安定で利尿の得られない症例に対しては、CHDF の導入を考慮すべきである。

平成 11 年度厚労省特定疾患対策研究事業における PMMA 膜の血液濾過器を用いた CHDF に関する研究は (レベル 4)<sup>85)</sup>, 重症急性膵炎診断基準を CHDF の開始基準として臓器不全発症以前に CHDF を開始できるタイミングで ICU に入室できた群と (重症急性膵炎の確定診断から CHDF 開始まで  $0.7 \pm 1.0$  日) と ICU 入室時にすでに臓器不全を発症していた群 (CHDF 開始まで  $5.8 \pm 8.7$  日) の 2 群間で多臓器不全発症率、救命率を比較したものである。この結果、救命率に関して有意差はなかったものの (12/12, 100% vs 10/11, 91%, ns), いずれの群も速やかなサイトカインの低下が認められ、臓器不全発症以前に CHDF を開始できた群において有意に多臓器不全の発症率が低かった (1/12, 8% vs 7/11, 64%  $p < 0.01$ )。しかし、この研究もレトロスペクティブな検討であり、比較した 2 群間の重症度が不均一な可能性があるため、CHDF の臓器不全予防効果を示すには今後、プロスペクティブな検討が必要である。従って現在のところ、病因物質除去効果を期待した臓器不全予防対策としての CHDF は重症例におけるオプションとの位置づけである。

PE は他の血液浄化法では除去できない高分子量物質を血漿製剤で置換できるという特徴をもっており、高脂血症を伴う急性膵炎において中性脂肪の速やかな低下と臨床症状の改善が報告 (レベル 4)<sup>87)</sup> されている。しかし、その開始時期や臓器不全予防効果についてはエビデンスはなく、血清 triglyceride  $> 1000$  mg/dL を示す高脂血症を伴う急性膵炎に対して PE を導入する以前の治療法と PE 導入以後の治療法の転帰を比較した検討 (レベル 4)<sup>88)</sup> では臓器障害等の合併症発症率 (6/34, 17.6% vs 11/60, 18.3%) や死亡率 (2/34, 5.9% vs 4/60 6.7%) には有意差は認められなかった。

## 9

## 蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所動注療法

## CQ49 蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所動注療法は急性壊死性膵炎の治療に有用か？

発症早期の蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所動注療法は急性壊死性膵炎の死亡率および感染性膵合併症の頻度を低下させる可能性がある：推奨度 C1

一般的に、膵組織は肝や腎にくらべて薬剤の移行性は低く、特に、急性壊死性膵炎では、発症早期から膵の虚血、膵微小循環障害がみられるため、経静脈的に投与された薬剤は膵組織に到達しにくい。急性壊死性膵炎モデルによる実験的な検討では、経静脈的な投与方法（点滴静注法）に比較して、膵を灌流する動脈から薬剤を直接的に投与する膵局所動注により、蛋白分解酵素阻害薬および抗菌薬の膵組織内濃度は飛躍的に増加し、膵の炎症を抑制し、感染率を低下させることが報告されている<sup>89)90)91)</sup>。また、急性膵炎で膵が壊死に至る機序として膵の虚血、微小循環障害、凝固能の亢進による微小血栓形成の関与が指摘されているが、日本で開発された合成の蛋白分解酵素阻害薬は DIC の治療薬でもあり、薬剤が十分に膵組織に到達することにより重症膵炎における膵局所での過凝固状態を改善し、微小血栓形成に起因する膵壊死を抑制する可能性もある。重症急性膵炎に対する膵局所動注療法は安全量の薬剤を最大限に膵局所に到達させるための drug delivery system である。

急性壊死性膵炎を対象に蛋白分解酵素阻害薬 nafamostat mesilate および抗菌薬 imipenem の膵局所動注、nafamostat mesilate 単独動注（抗菌薬は経静脈的投与）、膵局所動注療法非施行（nafamostat mesilate および抗菌薬は経静脈的投与）の 3 群について検討した報告では、死亡率はそれぞれ 6.7%、13.6%、43.8%、感染性膵壊死の頻度はそれぞれ 0%、22.8%、50%であり、nafamostat mesilate および imipenem の動注群は動注を施行しなかった群に比較して死亡率および膵感染の合併頻度が有意に低かった（レベル 3b）<sup>92)</sup>。また、単一施設において、発症から 7 日以内に入院した急性壊死性膵炎を対象として prospective に nafamostat mesilate および imipenem の膵局所動注療法を施行した症例について、発症から動注開始までの時間と死亡率、合併症発生率を比較した検討では、発症から 48 時間以内の動注療法開始群、48～72 時間での動注開始群、72 時間以降の動注開始群における人工呼吸を必要とする呼吸不全発生率はそれぞれ 28.1%、36.4%、57.9%、死亡率は 3.2%、9.1%、26.3%であり、48 時間以内に動注療法が開始された群で、72 時間以降に開始された群に比較して呼吸不全の発生頻度、死亡率が有意に低かったと報告されている（レベル 3b）<sup>93)</sup>。厚生労働省の研究班による、急性壊死性膵炎に対する膵局所動注療法の全国調査集計では、発症から 48 時間以内に動注が開始された群の死亡率は 11.9%であり、48 時間以降に開始された群の死亡率 23.6%と比較して有意に低く、また、蛋白分解酵素阻害薬および抗菌薬の併用動注群の感染性膵壊死発症率は 7.6%であり、蛋白分解酵素阻害薬の単独動注（抗菌薬は経静脈的投与）群の感染性膵壊死発症率 23.5%に比較して有意に低かったと報告されている。さらに、動注開始から疼痛消失までの時間の検討では、75.8%の症例で動注開始から 48 時間以内に疼痛が消失し、72 時間までには 86.8%の症例で疼痛の消失がみられている（レベル 2c）<sup>94)</sup>。ICU にて集中治療を受けた重症急性膵炎を対象とした臨床研究では、膵局所動注療法が施行された群の累積生存率は、100%（1 カ月後）、100%（6 カ月後）、87.1%（12 カ月後）であったが、非施行群の累積生存率はそれぞれ 77.9%、48.9%、48.9%であり、動注群における累積生存率が有意に高かったと報告されている（レベル 4）<sup>95)</sup>。

また、急性壊死性膵炎を対象に膵局所動注療法後の造影 CT による膵の造影不良域の変化を動注開始時と開始後 2 週間で比較した検討では、発症から 48 時間以内に動注が開始された群において 84%の症例に膵局所動注開始後 2 週間で膵の造影不良域の縮小・改善がみられ、48～72 時間に動注が開始された群では 62.5%に、72 時間以降に動注が開始された群では 53%に改善がみられたとする報告もある（レベル 3b）<sup>96)</sup>。動注療法に

関しては、現在までエビデンスレベルの高い臨床研究が行われていないが、急性壊死性膵炎に対する膵局所動注療法の有用性を否定するまたは有害とする報告はない。動注療法の有用性確立のために、今後の RCT が待たれる。

急性壊死性膵炎発症早期からの蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所動注療法は急性壊死性膵炎の致死率を低下させ、早期の膵感染を予防する可能性があるが、十分なインフォームドコンセントを行った上で、緊急血管造影検査およびカテーテル留置が安全に行われる施設で実施されるべきである。

## 10 ERCP 後膵炎の予防

### CQ50 ERCP 後膵炎の有効な予防法はあるか？

**ERCP 後膵炎高危険群に対する予防的ステント留置は有用な可能性が高い：推奨度 C1**  
**予防的薬剤投与の有益性については明らかではない：推奨度 C2**

内視鏡処置は急性膵炎の重要な成因で（第IV章 疫学 3-3）項参照），1991年にその定義が提唱され汎用されている（表28）<sup>97)</sup>（レベル5）<sup>97)</sup>。その予防については多くの検討がされている。

ERCP 後膵炎高危険群に対しての予防的一時ステント留置については、4つのRCTを含む5つの前向き研究に対するメタ分析（対象症例数481例）がある（レベル1a）<sup>98)</sup>（表29）<sup>99)~103)</sup>（レベル1a~2b）。この5つの研究で対象とされた高危険群とは Sphincter of Oddi dysfunction 確診もしくは疑診例，カニューレシオン困難例，バルーン拡張例，pre-cut sphincterotomy 施行例である。ERCP 後膵炎発症率はステント留置群，非留置群でそれぞれ5.8%，15.5%で，ステント留置は膵炎予防に有用とされた（OR 3.2：95% CI [1.6, 6.4]）。重症度別にみると軽症から中等症のERCP 後膵炎は有意に減少し（12/206 vs. 36/275），発症率に有意差は認めなかったが，留置群には重症例はなかった（0/206 vs. 7/275）。ARR（absolute risk reduction，絶対リスク減少）=0.1，NNT（number needed to treat 治療必要数）=10であり，1例のERCP 後膵炎発症予防のために10例のステント留置を要するという結果であった。

1966年1月から2004年1月までのERCP 後膵炎発症予防についての報告を対象としたレビュー文献（レベル5）<sup>104)</sup>も，先のメタ分析を引用しほぼ同様の意見を述べているが，両報告で著者らは，高次施設以外での一般的な診療内容か否か，ステント留置にかかる抜去を含めたコストやリスクについて言及している。それらに比較される臨床上の利益を考慮して，ERCP 後膵炎発症のリスクなど（p.24，第IV章 疫学 3-3）項参照）の個々の状況を十分に勘案する必要がある。

予防的薬剤投与についても数多くの優れた研究がある。前出のレビュー文献<sup>104)</sup>の検証結果（表30）では，ほとんどの研究が明らかな有用性の証明には失敗し，むしろ否定的な結果が多い（レベル5）。この結果の重要な因子として，多くの研究で高危険群の患者選択がされていないこと，症例，膵炎の定義などがまちまちなことを指摘している。有用性を主張したいいくつかの検討にはコントロール群に高危険群を含むことを指摘し，有用性に疑問を呈するとともに，対象に高危険群を選択する重要性を主張している。最も有用そうなガベキセートやソマトスタチンでも，有用性が期待される投与時間や，コストパフォーマンス（ガベキセートのNNT=35）を問題として指摘し，特に外来患者での実用性を疑問視している（表30）。このレビュー以後も予防的薬剤投与について3つのRCTが追加されている。抗酸化物質として期待されたN-アセチルシステイン投与のRCTでは無効であった（レベル1b）<sup>105)</sup>。アロプリノールのRCTでは投与群で有意に急性膵炎発症が低いと報告されたが（4/125（3.2%）vs. 21/118（17.8%））（レベル1b）<sup>106)</sup>，著者らも指摘するようにES施行率に差があり（43症例 vs. 87症例），前述した患者選択の問題が強調される結果となり，本報告の結果の解釈には熟慮が必要である。

一方、本邦からウリナスタチンの多施設 RCT が報告され、投与群で有意に急性膵炎発症率が低かった (6/204(2.9%) vs. 15/202(7.4%),  $p=0.041$ ) (レベル 1b)<sup>107)</sup>。本研究では、ERCP 後膵炎を ERCP 後 24 時間以上続く腹痛、または、18 時間後の膵酵素 (アミラーゼまたはリパーゼ) の正常上限値の 3 倍以上の上昇と定義しており、腹痛の頻度 (18(8.8%) vs. 29(14.4%)) に有意差はなく、結果は膵酵素の上昇が治療群で有意に低かったことが主に反映されていると考えられる。ただし、両群ともに重症例はなく、臨床的な有益性は

### 5.2.2 Cotton らの ERCP 後膵炎の定義

軽症	中等症	重症
手技 24 時間後のアミラーゼが正常値の 3 倍以上、緊急入院を要すか、2~3 日の入院の延長	4~10 日の入院を要す	10 日以上入院を要すか、壊死や仮性嚢胞を形成、もしくは経皮的ドレナージや手術を要す

(文献 97 より引用、一部改変)

### 5.2.3 ERCP 後膵炎に対する予防的ステント留置

報告者	症例数	年齢 ( $\pm$ SEM)	女性比率 (%)	ステント留置適応理由				膵炎発症例		OR (95%CI)	P 値
				SOD* 疑い	カニキュレーション困難例	Pre-cut	EBD*	留置群	非留置群		
Smithline <sup>99)</sup>	93	47	38	+	+	+	-	6/43	9/50	0.73 (0.25, 2.27)	0.60
Sherman <sup>100)</sup>	104			+	+	+	-	1/46	8/58	0.13 (0.017, 1.15)	0.03
Tarnasky <sup>101)</sup>	80	45.7 $\pm$ 2.2	73	+	+	-	-	3/41	10/39	0.07 (0.01, 0.59)	0.003
Aizawa <sup>102)</sup>	130	68.21 $\pm$ 4	43	-	-	-	+	0/38	6/92	0.17 (0.009, 3.14)	0.18
Fazel <sup>103)</sup>	74	44.6 $\pm$ 2.2	86	+	+	-	-	2/38	10/36	0.14 (0.02, 0.71)	0.009

\*SOD : Sphincter of Oddi dysfunction, EBD : endoscopic balloon dilatation

(文献 98 より引用、一部改変)

### 5.2.4 ERCP 後膵炎に対する薬剤予防投与

薬剤	判定
カルシウム拮抗薬	無効
リドカイン (局所投与)	無効
ニトログリセリン	有効な可能性あり
抗菌薬	有効な可能性あり
非イオン性造影剤	無効
ステロイド	無効
PAF 阻害剤	無効
IL-10	無効
ヘパリン	無効
NSAID	有効な可能性あり
ガベキセート	無効 ( $\leq$ 6 h 持続投与) 有効 (12 h 持続投与)
オクトレオチド	無効
ソマトスタチン	無効 ( $\leq$ 6 h 持続投与) 有効な可能性あり (12~24 h 持続投与)

(文献 104 より引用、一部改変)

今後の議論が必要であろう。

現時点では、適切な患者選択と適応症例へのステント留置がエビデンスが高い。薬剤投与については抗酵素剤が最も期待されるが結論には遠い。

## 11 胆石性膵炎における胆道結石に対する治療

### 1) 内視鏡的治療

#### CQ51 急性胆石性膵炎に緊急 ERCP/ES は施行すべきか？

急性胆石性膵炎のうち、胆道通過障害を疑う症例、胆管炎合併例には緊急 ERCP/ES を施行すべきである：推奨度 B

現時点では、緊急の ERCP with/without endoscopic sphincterotomy (ES) (以下、ERCP/ES と略記) は、胆石性膵炎と診断されるか、あるいは疑われる急性膵炎症例のうち、①黄疸の出現または増悪などの胆道通過障害の遷延を疑う症例、②胆管炎合併例に対してのみ行われるべきである。特に重症急性膵炎例にその有益性が高いと考えられる。急性膵炎を診療する高次医療施設では、ERCP/ES を常時施行できる体制にあることが望ましい。

急性膵炎に対する緊急あるいは早期の ERCP/ES について、これまでに 4 件の RCT (レベル 1b)<sup>108)~111)</sup> が行われており、これらの RCT を解析対象としたメタ分析 (レベル 1a)<sup>112)</sup> が報告されている。合計対象数は 834 例で、ERCP/ES 群 460 例と保存的治療群 374 例となり、分析の結果、合併症発症率、死亡率ともに ERCP/ES 群で良好であると結論している (表 31)。ただし、ERCP 単独施行例と ES 付加例を区別して検討した報告はなく、有益性の根拠が判然としない部分がある。対象の大部分は胆石性膵炎であり、胆石性膵炎に特異的な検査、治療と位置付けてよいと考えられる。

これらの RCT について新たに二つのメタ分析が報告され、いずれも重症度で層別化して検討している。3 報告 (レベル 1b)<sup>108)109)111)</sup> のメタ分析 (レベル 1a)<sup>113)</sup> では、症例全体では死亡率に有意差は認めないものの (7.2% vs 6.4%)、合併症を有意に抑制したとし (41.8% vs 31.3%)、重症度別の分析では、軽症膵炎例は合併症 (14.5% vs 14.7%)、死亡率 (0.7% vs 0.7%) とともに有意差はなく、重症症例では両者に有意差を認めたと報告した (57.1% vs 18.2%, 17.9% vs 3.6%)。別の同じ 3 報告 (レベル 1b)<sup>108)109)111)</sup> のメタ分析 (レベル 1a)<sup>114)</sup> では、死亡率では軽症例、重症例ともに有意差を認めず、重症例においてのみ合併症率に有意差を認めたとし (OR = 0.27, 95%CI = 0.14 to 0.53)、やや異なった結果を導いている。また、無条件の早期内視鏡的処置に否定的な見解を述べた報告 (レベル 1b)<sup>111)</sup> では黄疸例を検討対象から除外しており、検討対象症例中の重症例の比率は対象全体の 19% と少ない。これらのことから、緊急 ERCP/ES の有用性が明らかに認められるのは重症の胆石性膵炎であると考えられる。

これらの重要な RCT 以後、さらに三つの関連した RCT が報告された。急性胆石性膵炎症例に対する、入院 24 時間後の ERCP/ES 群と、保存治療群 (20 例対 25 例) の RCT (レベル 1b)<sup>115)</sup> では、重症例において ERCP/ES 群で合併症率に有意差を認めている (1/7 vs 5/7)。さらに重症例では、入院期間と治療費が ERCP/ES 群で有意に低かったとした。一方、軽症群ではいずれの検討も有意差を認めていない。

成因を限定しない急性膵炎に対して、入院 24 時間後に EST を行う群と行わない群の RCT (レベル 1b)<sup>116)</sup> では、腹痛消失までの日数、血液・尿検査でアミラーゼの正常化までの日数、入院日数が EST 群で有意に短かった。また、CT 所見において急性貯留液の消失率、改善率も有意に EST 群が優れていた。両群の軽症例、重症例数は同じであるが重症度別の検討はない。また具体的な結果数値も記載がない。

急性胆石性膵炎かつ乳頭閉塞を呈する症例を対象に、通過障害の遷延する症例に対しては ERCP/ES を 24～48 時間時点で行う群と、48 時間までは経過をみて 48 時間以上遷延している場合にそれ以降に ERCP/ES を行う群に分けての RCT (レベル 1b)<sup>117)</sup> では、早期治療群で早期合併症発症率 (26% vs 3%) および全体の合併症発症率 (29% vs 7%) が有意に低かった。両群ともに死亡例はなかった。また、48 時間以上閉塞が遷延する症例は早期・後期合併症率が有意に高く、胆嚢摘出術の時期が遅れ、入院期間も長かった。早期治療群においても 24 時間以内に通過障害が解除された症例には ERCP/ES は施行されておらず、本ガイドライン方針を支持する報告である。ただし両群ともに約 10% (3 例ずつ) しか重症例を含んでおらず重症度別の検討はない。

海外での RCT における重症度判定法と、本邦で頻用される厚生労働省の重症度判定基準と照らすと、後者の重症該当症例は前者に比して軽症例を含むと考えられ、厚生労働省の重症度判定基準の重症例に無条件に緊急 ERCP/ES を施行する十分なエビデンスは得られていないと考えられる。本邦においては、現時点では、黄疸の出現または増悪などの胆道通過障害の遷延を疑う症例、胆管炎合併例に適応を限定するのが妥当であると考ええる。

#### 早期 ERCP/ES 施行群と保存的治療群の合併症発生率と死亡率の比較

報告者	合併症発生率 (%)		死亡率 (%)	
	ERCP/ES 施行群	保存的治療群	ERCP/ES 施行群	保存的治療群
Neoptolemos <sup>108)</sup>	16.9	33.9	1.7	8.1
Fan <sup>109)</sup>	17.5	28.6	5.2	9.2
Nowak <sup>110)</sup>	16.9	36.3	2.3	12.8
Folsch <sup>111)</sup>	46.0	50.9	11.1	6.3

(文献 112 より引用、一部改変)

膵炎の急性期における ERCP/ES の安全性については、発症後 48 時間以内の早期施行例と待機的施行例との比較検討で合併症発生率に差がなく (レベル 4)<sup>118)</sup>。さらに、発症後 24～72 時間以内の ERCP/ES 施行報告でも安全性が主張され (レベル 4)<sup>119)</sup>、多数例のレトロスペクティブな研究 (レベル 4)<sup>120)</sup> でも同様の結果が報告されている。また、先の 4 件の RCT (レベル 1b)<sup>108)～111)</sup> では、手技に関わる合併症として主に出血を挙げているが、これも少数でかつ軽度の合併症にとどまったものがほとんどであり、直接の死因となったものはない。さらに追加された三つの RCT (レベル 1b)<sup>115)～117)</sup> でも重篤な合併症は記載がない。

このように欧米の報告からは、ERCP/ES の膵炎急性期における危険性が特に高いとは結論できないが、厚生省 (当時) 研究班が実施した全国調査 (レベル 4)<sup>121)</sup> によれば、検査目的の ERCP と乳頭処置を目的とした ES による偶発症の発生頻度はそれぞれ 0.1%、0.7% で、このうちのそれぞれ 0.006%、0.048% は死亡している。ERCP/ES の適応について熟慮するとともに、ERCP あるいは ES の施行時には偶発症について十分な注意を要する。なお、その実施に際しては、十分に経験を積んだ適切な専門家で構成される高次医療施設とそこでの緊急 ERCP/ES 検査およびその後の出血等の対処を行える専門設備および人員が必要である。

本邦では、胆道ドレナージの手段として ERCP/ES 以外に種々の手法が用いられ、一般的に受け入れられている。現時点では、先述の RCT に匹敵するレベルの高い報告は存在しないが、胆管結石嵌頓に対する緊急治療として、ENBD (endoscopic nasobiliary drainage) の有用性、安全性を主張する報告がある (レベル 4)<sup>122)</sup>。

ERCP/ES のオプションとして、EUS の活用を主張する意見があり、ひとつの RCT (レベル 1b)<sup>123)</sup> が報告されている。胆石性が疑われる急性膵炎 140 例を対象に、入院後 24 時間以内の、ERCP 施行群と、EUS を先行し総胆管結石を認めた場合のみを ERCP/ES 対象とする EUS 先行施行群に分け、入院期間、ICU 入室率、合併症発生率、死亡率を評価している。いずれも有意差を証明できなかったが、成功率や結石検出能力、合併

症発生率 (7.1% vs 14.3%) に注目し有用性を主張している。術者の技量によっては EUS は有用な可能性が高い。

なお、膵仮性嚢胞に対する内視鏡的治療に関しては第Ⅷ章 12. 手術・インターベンション治療を参照のこと。

## 2) 外科的治療

### CQ52 急性胆石性膵炎に対する胆嚢摘出の適切な手術時期は？

#### 胆石性膵炎沈静化後の同一入院期間内の手術が推奨される：推奨度 B

胆石症は急性膵炎の主な成因の一つであり、胆嚢結石を有する急性膵炎例では再発防止のための胆嚢結石に対する処置の適応と考えられており、胆嚢摘出術が第一選択とされてきた。しかしその手術時期については、発症後早期に行うべきとの意見と炎症反応が沈静化してから待機的に行うべきとの意見がある。早期手術を支持する RCT (レベル 1b)<sup>124)</sup> では、入院後 72 時間以内の早期手術例と 3 カ月以降の待機手術例を比較した結果、合併症発生率 (8.3% vs. 10.3%) および死亡率 (2.8% vs. 6.9%) に差を認めず、待機手術群で初回入院期間は約 3 日短縮されたが、再入院期間は約 12 日間であった。急性期においても安全に手術施行しえると結論している。急性膵炎の重症度について詳述はない。一方、待機手術を支持する RCT (レベル 1b)<sup>125)</sup> では、入院後 48 時間以内の早期手術例は 48 時間以後の後期手術例と比較し、合併症発生率 (30.1% vs. 5.1%)、死亡率 (15.1% vs. 2.4%) とともに有意に高率であるとの結果を報告している。Ranson score 4 点以上を重症とし、重症例の合併症発生率、死亡率はそれぞれ 82.6% vs. 17.6%、47.8% vs. 11% で極めて成績が悪い。後期手術群とこれほどの差を生じる原因が判然とせず、12 年間におよぶ長期間の研究であり、この顕著な差異をそのまま受け入れられるか疑問である。

最近では、軽症胆石性膵炎症例に対する早期群 (腹部圧痛とアミラーゼの改善傾向があれば手術する方針で平均入院後 1.8 日の手術) と待機群 (血中アミラーゼが正常化してからの手術で平均入院後 2.3 日の手術) の腹腔鏡下胆嚢摘出において入院期間短縮などの利点を主張する報告 (レトロスペクティブコホート, レベル 4)<sup>126)</sup> と、一方で、中等症から重症症例には合併症率などの点で待機的開腹胆嚢摘出術を主張する報告 (レトロスペクティブコホート, レベル 4)<sup>127)</sup> が追加されている。現在では、適応例には緊急あるいは早期の ERCP/ES が勧められるようになり、あえて急性期に手術を行う必然性は大幅に減少している (前項参照)。

一方、待機手術においては同一入院期間内に行う場合と一度退院して十分な回復期間をおいた後に再入院して行う場合の 2 つの選択肢がある。退院後の待機期間中に 32~61% の頻度で膵炎再発を生じることから (レベル 4)<sup>128)~130)</sup>、合併症のない軽症胆石性膵炎例では症状軽快後すみやかに、また重症例でも可能であれば同一入院期間内に、胆道検索と胆嚢摘出術を行うことが望ましい。

### CQ53 胆石性膵炎に対する胆嚢摘出術に腹腔鏡下胆嚢摘出術は可能か？

#### 合併症のない軽症胆石性膵炎例に対する胆嚢摘出術は、腹腔鏡下胆嚢摘出術を選択することも可能である：推奨度 B

急性胆石性膵炎に対しても腹腔鏡手術が積極的に導入されつつある。これまでに報告されている前向き研究 (レベル 1b~4)<sup>131)~136)</sup> の結果を集計すると、腹腔鏡下胆嚢摘出術 (laparoscopic cholecystectomy ; LC) の完遂率は 94.5% (79~100%)、合併症発生率は 5.5% (0~10%)、死亡率は 0.4% (0~2.5%) であり (表 32)、開腹術と同等もしくはそれ以上の優れた成績が示されている。このことから、軽症胆石性膵炎に対しては LC を選択することも可能である。

表 32 胆石性膵炎に対する腹腔鏡手術によるプロスペクティブなコホート研究

報告者	症例数	手術時期 (日)	成功率 (%)	開腹術への 移行率 (%)	手術時間 (分)	合併症発生 率 (%)	死亡率 (%)	総胆管の 検索 <sup>d</sup>
Rhodes et al <sup>131)</sup>	16	10 (4-34) <sup>a</sup>	100	0	50 (30-120)	0	0	15/1
Tate et al <sup>132)</sup>	24	7 (3-24) <sup>a</sup>	87.5	12.5	76 (NA)	8	0	23/0
Ballestra-Lopez et al <sup>133)</sup>	40	3.4/15 <sup>b,c</sup>	100	0	86 (45-210)	10	2.5	0/40
Ricci et al <sup>134)</sup>	51	NA	100	0	NA	1.9	0	40/47
Uhl et al <sup>135)</sup>	48	10 (4-29) <sup>a</sup>	79	21	80 (30-225)	7.9	0	0/33
Chang et al <sup>136)</sup>	59	NA	100	0	NA	3.4	0	0/58

<sup>a</sup> Median (range) ; <sup>b</sup> Mean ; <sup>c</sup> Mild/sever disease ; <sup>d</sup> preoperative ERC/intraoperative cholangiogram ; NA, not assessed

#### CQ54 腹腔鏡下胆嚢摘出術施行時の胆道検索の方法は何か適切か？

現時点では術者の選択に任されるべきである：推奨度 B

従来は開腹下に胆嚢摘出術と術中胆管造影を行い、総胆管結石を認める場合は総胆管切開術を付加する方法が標準的であったが、LCの導入に伴い、胆道検索と総胆管結石に対する処置には複数のオプションが派生している。代表的なものとして次の4つの方法がある。

- ① 術前に ERCP/ES を行い、総胆管結石の診断・摘出を済ませた後に LC を施行する。
- ② ERCP を行わず、LC を施行する際に術中胆管造影 (intraoperative cholangiography ; IOC) を行い、総胆管結石を認めた場合には開腹術に切り替える。
- ③ IOC にて総胆管結石を認めた場合はそのまま LC を遂行し、術中もしくは術後に ES を行う。
- ④ IOC にて総胆管結石を認めた場合は腹腔鏡下に総胆管切開術を行う。

①の方法については、血液生化学検査や他の画像診断にて総胆管結石の存在が疑われる場合もしくは IOC にて総胆管結石を認めた場合のみ施行すべきとの意見 (レベル 1b)<sup>136)</sup> がある。また、胆石性膵炎急性期には総胆管結石陽性率が高く ERCP の妥当性がありそうだが、同時に軽快後の総胆管結石陽性率は低いことを示した報告もある (レベル 4)<sup>137)</sup>。ERCP が有する潜在的リスクについて急性膵炎例では特に考慮されるべきである (レベル 4)<sup>138)</sup>。軽症から中等症の急性胆石性膵炎に対する、①の方法と③の方法 (術後に ERCP+ES) の RCT (レベル 1b)<sup>136)</sup> では、入院期間やコスト面から③の優越性を主張している。また、軽症胆石性膵炎に対して、④の方法で発症 2 週間以内と、2 週間以降に LC を施行した 2 群のレトロスペクティブなコホートスタディ (レベル 4)<sup>139)</sup> では両群ともに良好な結果であったとしている。術者の技量向上や手技の工夫が進めば腹腔鏡下の処置が標準化していく可能性が高い。もし IOC で総胆管結石が発見された場合に②~④のいずれの方法を選択すべきかは、現時点では各施設の術者の技量に拠らざるを得ない。これらの各方法の安全性、侵襲性、完遂率や、対象症例の適切な選択に関するさらなるデータの蓄積が必要である。

#### CQ55 再発予防に ES のみで胆嚢摘出ししない選択は可能か？

胆嚢摘出術を施行し得ない特段の理由がなければ、ERCP+ES 単独治療は勧められない：推奨度 D

胆嚢内に残存結石を有する急性膵炎症例に対して、胆嚢摘出術は絶対適応と考えられてきた。急性胆石性膵炎症例に ERCP+ES のみで経過をみる是非について関連するいくつかの報告がある。

高齢者や手術リスクの高い急性膵炎症例に対して ES のみで経過観察した 1990 年前半の報告 (レベル 4)<sup>140)141)</sup> では 2 年強から 4 年の観察で再発膵炎を認めず、その有用性が主張された。

対象を急性膵炎症例に限定した RCT はなく、プロスペクティブなコホート研究が 1 件 (レベル 2b)<sup>142)</sup> ある。



117 例の急性胆石性膵炎症例のうち、83 例に胆嚢摘出を行い、残りの 34 例は ERCP+ES 単独で経過観察した。3 年弱の観察で、それぞれ 2 例 (2.4%)、1 例 (2.9%) に再発性膵炎が発症した。胆道系の合併症率は、有意差は認めないものの ERCP+ES 単独治療群で高率であったとしている (3.6% vs. 11.6%)。ERCP+ES のみを施行した症例を前向きに観察した 2 件の報告 (レベル 4)<sup>143)144)</sup> では、急性胆石性膵炎症例合計 197 例の 3~4 年強の経過観察で、再発性膵炎は 3 例 (1.5%) のみであった。しかしながら、他に 65 例 (33.0%) が何らかの胆道系障害を呈し、うち 30 例 (15.2%) が観察期間中に胆嚢摘出を受けている。いずれの報告でも ERCP+ES 単独治療群の多くが、手術リスクが高いとの理由で初期の胆嚢摘出手術を回避した症例で構成されている。

対象を急性膵炎症例に限定しない ERCP+ES 単独治療群と、胆嚢摘出群の RCT は 3 件ある。最初の報告 (レベル 1b)<sup>145)</sup> は 70 歳以上 (平均 80 歳) の症例を対象とし、17 カ月の観察で膵炎発症は両群ともなかったが、胆道系障害発症は ERCP+ES 単独治療群 21%、胆嚢摘出群 6%であった。高齢者にもむしろ胆嚢摘出が望ましいと結論している。次の報告 (レベル 1b)<sup>146)</sup> でも、2 年間の観察で両群に膵炎発症はなかったが、ERCP+ES 単独治療群に高率に胆道系症状の再発を報告している (47% vs. 2%)。最後の報告 (レベル 1b)<sup>147)</sup> は 60 歳以上を対象とし、同様に膵炎発症はなかったが、やはり ERCP+ES 単独治療群に高率に胆道系症状の再発を報告している (24% vs. 7%)。

このような状況から、急性膵炎の再発率は高いとはいえないが、急性胆石性膵炎症例において、胆嚢摘出術を施行し得ない特段の理由がなければ、ERCP+ES 単独で経過をみるべきではないと考えられる。

## 12 手術・インターベンション治療

### 1) 壊死性膵炎

#### CQ56 壊死性膵炎に対して早期手術は必要か？

原則として壊死性膵炎に対する早期手術は推奨されない：推奨度 D

重症急性膵炎では発症早期から重要臓器障害を来すことから、過去には臓器障害の兆候があれば早期の手術が推奨されていたが、その死亡率は65%にまで達しており<sup>148)</sup>、早期手術の意義に対しては疑問が持たれてきた。

重症急性膵炎（壊死性膵炎）に対する手術（ネクロセクトミー：necrosectomy, 膵壊死部摘除術）の時期に関するレトロスペクティブな検討では<sup>149)</sup>、早期手術例では死亡率は39%に対して、後期手術例では12%と有意に低下しており、重症膵炎では可能な限り手術を遅らせることが重要であるとしている。早期手術（発症後72時間以内）と後期手術（12日以降）を比較した唯一のRCT<sup>150)</sup>の成績（術式：膵切除またはネクロセクトミー）では、死亡率はそれぞれ56%と27%であり、統計学的に有意差は得られなかったが、早期手術での死亡率があまりに高いことからこの臨床試験は中止されている。一方、壊死性膵炎手術例56例（術式necrosectomy with local lavage）を発症12日以内（中央値5日）の早期手術22例と発症12日以降（中央値20日）の後期手術34例に分けてレトロスペクティブに予後因子を多変量解析した成績では、死亡率は早期手術54.5%、後期手術29.4%（ $p=0.06$ ）であったが、予後因子として有意なのは年齢、臓器障害の重症度、壊死巣感染の有無であり、手術時期は有意な因子ではなかったと報告されている<sup>151)</sup>。

以上より重症急性膵炎（壊死性膵炎）に対する手術（ネクロセクトミー）は可能な限り後期（発症後3~4週以降）に施行すべきと考えられる<sup>148)152)</sup>。その根拠としては、正常膵と壊死に陥った組織との境界が判別しやすく、ネクロセクトミーに伴う出血の軽減や正常膵の不要な摘出の回避ができるためである。

#### CQ57 壊死性膵炎の手術・インターベンション治療の適応は何か？

敗血症の徴候を伴う感染性膵壊死患者は手術またはIVR(interventional radiology)の適応である：推奨度 B

非感染性膵壊死では保存的治療が原則である：推奨度 B

壊死性膵炎に対する手術やIVRなどのインターベンション治療の適応として現在合意が得られているのは、感染性膵壊死(Infected pancreatic necrosis)を生じた場合である（レベル5）<sup>148)153)155)</sup>。本症に対してインターベンション治療を行わず保存的に治療し得ることは稀である。なお、手術（ネクロセクトミー）以外のインターベンション治療としては、経皮的ネクロセクトミーや内視鏡下経胃的ネクロセクトミー（CQ59：壊死性膵炎に対する適切な術式は何かの項参照）などがある。

感染性膵壊死と診断された場合に、すべての患者に緊急手術が必要かどうかについて最近、異論が唱えられている<sup>156)~158)</sup>。Runziら<sup>157)</sup>は、壊死性膵炎88例に対して発症早期から予防的抗菌薬投与を行い、28例がFNA(fine needle aspiration)にて感染性膵壊死と診断されたが、緊急手術を施行せずに細菌培養結果に従って抗菌薬を変更し保存的治療を継続した成績を報告している。28例中、12例は膵膿瘍などの局所感染症により感染性膵壊死の診断後平均36日で手術が施行され2例(16.6%)が死亡した。残りの16例は抗菌薬投与(最高8週間)による保存的治療を完遂した結果、重要臓器障害を10例に発生したが死亡例は2例(12.5%)で、14例が救命できた。この成績は、感染性膵壊死であっても抗菌薬を適切に選択することにより、手術を回避でき

る症例があり、感染性膵壊死と診断されてもすべての患者に緊急手術が必要ではないことを示している。この点については、いまだ多数例での検討がなく、今後のさらなる症例の蓄積と追試が必要であり、また感染性膵壊死の定義についても見直すべきかどうかの議論が必要である<sup>158)</sup>。

非感染性膵壊死 (sterile pancreatic necrosis) に対する手術適応については未だに議論のあるところである。非感染性膵壊死例の多くは保存的治療により軽快する (レベル 2c~3b)<sup>159)~162)</sup>。しかし、保存的集中治療を継続しても病態の改善を認めない場合 (レベル 2c~3b)<sup>163)~166)</sup> は感染の有無を問わず手術適応とする報告が多い。手術適応を決定するまでにどの程度保存的治療を試みるべきかについては報告者により一定せず、3~5日 で判断を下すものから5週間以上の観察を要するものまで多岐にわたる。この点について検討したレビュー<sup>167)</sup> では、的確な期間を推奨することは困難としながらも、少なくとも3~4週間以上保存的治療を行うことが望ましいとしている。しかし、その根拠となりうる比較研究は今のところ存在しない。

#### **CQ58 感染性膵壊死の確定診断に最も有用な方法は何か？**

**感染性膵壊死が疑われる場合は、CTまたはUSガイド下のFNAを行うべきである：推奨度 A**

急性膵炎は形態的には浮腫性膵炎と壊死性膵炎に分類され、浮腫性膵炎は80~90%を占め、ほとんどの症例は特殊な治療を必要とせず軽快する。壊死性膵炎は10~20%を占め、その死亡率は14~25%と報告されている (p.31, 第IV章, 表9参照)。特に膵壊死組織に細菌感染を合併する感染性膵壊死では死亡率が高く、34~40%<sup>168)169)</sup> に達する。一方、細菌感染を認めない非感染性膵壊死では死亡率は0~11%<sup>159)169)170)</sup> と報告されている。

感染性膵壊死の存在を疑う所見としては、臨床症状や血液検査所見の増悪、血液細菌培養検査陽性、血中エンドトキシン陽性、CTによる膵および膵周囲のガス像の同定などが挙げられる。ただし、これらは感染症全般を示唆する間接的所見に過ぎない。

感染性膵壊死の直接的診断法として確立されているのはCTもしくは超音波 (US) ガイド下に局所の穿刺吸引 (fine needle aspiration : FNA) を行い、細菌学的検査を行う方法である。本法による正診率は89~100%と高い (レベル 2b)<sup>171)172)</sup>。穿刺経路を適切に選択することにより腸管損傷などの合併症を生じることなく安全に施行できる。

#### **CQ59 感染性膵壊死に対する適切な手術術式は？**

**感染性膵壊死に対して手術を行う場合はネクロセクトミーが推奨される：推奨度 A**

重症急性膵炎に対する手術術式として、膵授動兼膵床ドレナージ術、広範囲膵切除術などが過去に行われてきた。本邦では1980年代から1990年代前半にかけて膵床ドレナージ術が標準術式として普及したことがあるが、最近では重症急性膵炎に対する治療原則が保存的集中治療に移行し、さらに画像診断の進歩に伴い単なるドレナージ術では膵壊死組織をほとんど除去しえないことが客観的画像所見として捉えられるようになり、今日では本術式が行われることはほとんどない。

広範囲膵切除術は1970年代から1980年代にかけて欧州諸国を中心に行われたが、術後合併症の発生頻度が高く、最終的な救命率の向上には結びつかず (レベル 1b~3b)<sup>173)174)</sup>、また生存例では耐糖能障害などのQOLの低下<sup>173)</sup> が問題視され、次第に忌避されるようになった。

今日では壊死に陥った膵および周囲組織のみをデブリードマン (debridement) するネクロセクトミーが壊死性膵炎に対する中心的な術式となっており、その優れた治療成績 (レベル 2c)<sup>175)176)</sup> を上回る手術術式は現在のところ見当たらない。なお、膵壊死とは、膵実質および膵周囲脂肪組織を含めた壊死組織 (多くは膵周囲脂肪組織である) を指し、ネクロセクトミーの術式は、通常、上腹部正中切開または横切開にて開腹し、膵周囲

壊死組織を中心に壊死組織を手手的または鈍的に摘除し、壊死に陥っていない膵組織を温存する方法である<sup>177)</sup>。

最近ではより低侵襲なネクロセクトミー手技が試みられている。膵臓は後腹膜腔臓器であることから、後腹膜アプローチ (retroperitoneal approach) のみによるネクロセクトミーを行い、これに局所洗浄法を併用する方法<sup>178)~180)</sup>がある。本法の利点としては、(1) 腹腔内に入らないため、感染物質を腹腔内に散布することがなく、腹膜炎の発生を回避できる、(2) 術後経口摂取が早期に可能である、(3) 消化管瘻発生の危険性が少ない、(4) 創感染やそれに伴う腹壁瘻痕ヘルニアの発生がない、などが挙げられる。欠点としては、膵頭部近傍へのアプローチが問題で、右側からの後腹膜腔アプローチでは十二指腸後面への到達が困難であり、無理な操作は十二指腸壁への損傷や門脈系静脈の損傷による大量出血の危険性もあり、十分な注意が必要である。

さらに、IVR を応用した低侵襲性インターベンション治療として、CT ガイド下に左側腹部から後腹膜腔に経皮的ドレナージチューブを留置した後、手術室でレントゲン透視下にドレナージチューブをガイドとして瘻孔を拡張し、硬性 nephroscope や腹腔鏡を挿入して鏡視下に壊死物質除去と洗浄を行った後に、太い洗浄用チューブを留置する経皮的ネクロセクトミーも行われている<sup>181)~183)</sup>。また内視鏡下経胃的ネクロセクトミー (endoscopic transgastric necrosectomy)<sup>184)185)</sup> など、低侵襲性に配慮した新しいインターベンション治療がなされており、いずれも良好な成績が報告されている。これらの治療法については今後の症例蓄積と追試が必要である。

#### **CQ60** ネクロセクトミー後の適切なドレナージ法は？

**閉鎖式持続洗浄法 (continuous closed lavage) またはオープンドレナージ (open drainage planned necrosectomy) を選択すべきである：推奨度 B**

**閉鎖式持続洗浄法とオープンドレナージのいずれを選択するかは、現時点では術中所見や術者の経験に基づき判断する：推奨度 B**

**単純ドレナージ術は回避すべきである：推奨度 D**

ネクロセクトミーは膵壊死組織を可及的に除去することが目的であるが、出血などにより完全な debridement を遂行することは通常困難であり、残存した壊死組織の除去をいかに徹底し得るかが予後を左右することとなり<sup>175)</sup>、過去に行われてきた単純ドレナージ (conventional drainage) は回避すべきである。

ネクロセクトミー後の残存壊死巣に対するドレナージ法は主に (1) conventional drainage, (2) continuous closed lavage, (3) open drainage の3つ方法に大別される。(1) は局所にドレナージチューブを留置する通常のドレナージ法である。(2) は洗浄用ダブルルーメンチューブを留置し、生理食塩水 6~8 L/day を用いて持続的に局所洗浄を行う方法で、壊死組織の排出を認めなくなるまで継続する<sup>176)</sup>。(3) は necrosectomy 施行後に後腹膜腔 (retroperitoneal space) および網嚢腔 (lesser sac) に gauze packing を行い、腹壁開放創を介して直接ドレナージを行う方法で、壊死組織を認めなくなるまで計画的 (2~3 日毎) に同様の操作を繰り返す<sup>175)</sup>。

過去 20 年間にわたりこれらの外科的管理法のいずれが優れているかについて議論されてきたが、この問題について系統的論文検索に基づき検討した2つのシステムティック・レビューがある。最初のレビュー (レベル 2a)<sup>186)</sup> は 1991 年に発表されたもので、1980 年代に報告された論文を解析対象としている。その結果、感染性膵壊死例の死亡率は conventional drainage 群で 42%, continuous closed lavage 群で 18%, open drainage 群で 21% であり、conventional drainage 施行例の予後が有意に ( $p < 0.05$ ) 不良であったとしている。もう1つのレビュー (レベル 2a)<sup>187)</sup> は 1990 年代に報告された論文を解析対象としたもので、感染性膵壊死例の死亡率は conventional drainage 群 (3 文献) 8.3~46.7%, continuous closed lavage 群 (3 文献) 6.3~19.3%, open drainage 群 (10 文献) 13.0~55.6% であり、このうち平均 APACHE II (AP-II) スコア 17 点以上の重症例を対象とした論文のみに限定して検討すると、死亡率はそれぞれ 44.4~46.7% (2 文献), 6.3% (1 文献),

18.2～30.0% (3 文献) となり、いずれにおいても continuous closed lavage 施行例の予後が最も良好であるとの結果を示している (表 33)。ただし、後者のシステマティック・レビューで解析対象とされた continuous closed lavage 群の一つの論文<sup>190)</sup> は、同一著者がほぼ同時期に発表した他の論文<sup>201)</sup> の記載内容と著しい不整合が認められ、データの信憑性に疑義がもたれる。また、continuous closed lavage 群として分類されたもう一つの論文<sup>191)</sup> は、約半数の症例に対して 2～13 回の再開腹 debridement を行っているため、純粋に continuous closed lavage の効果を反映した成績と判断することはできない。

なお open drainage による過大侵襲を回避すべく zipper technique を用いて開腹創を一時的に閉鎖し、計画的にネクロセクトミーを繰り返す方法 (planned necrosectomy/debridement) (レベル 2c)<sup>202)</sup> もある。最近、continuous closed lavage, planned necrosectomy (zipper technique), open drainage を比較したレビュー<sup>203)</sup> が報告されている。壊死性膵炎例の死亡率は、continuous closed lavage 群で 19%, zipper technique 群で 24%, open drainage 群で 20.1% と 3 群間で差はない。closed lavage 群では瘻孔形成 (膵液瘻, 消化管瘻) や術後出血の頻度が少ないが再手術率が高く、zipper technique や open drainage では瘻孔形成や術後出血の頻度が高いが再手術率は低いという特徴が挙げられる。

以上より、現時点では continuous closed lavage か open drainage (or zipper technique) のどちらが優れているかの結論を得ることは困難である。感染壊死巣の程度に応じ、膵周囲に限局している場合は continuous closed lavage を選択し、結腸間膜根部から左右の傍結腸溝もしくは大動脈周囲に広がっている場合には積極的に open drainage を行うなどの柔軟な対応が推奨されつつある<sup>204)205)</sup>。


#### **CQ61** ネクロセクトミー後の長期フォローアップは必要か？

**ネクロセクトミー後には膵内外分泌機能や胆管・膵管狭窄などの合併症に留意した長期フォローアップが必要である：推奨度 A**

ネクロセクトミー後の長期予後に関しては、膵内外分泌機能の低下や胆管・膵管狭窄などを併発することが少なくないことが指摘されている<sup>206)～209)</sup>。

ネクロセクトミー後生存例 63 例の長期予後 (経過観察期間の中央値 28.9 カ月) を検討した成績<sup>209)</sup> では、39 例 (62%) に膵機能障害以外の合併症を併発し、内 10 例 (16%) が外科的または内視鏡的治療を要している。なお、合併症としては、膵液瘻 8 例、胆道狭窄 4 例、仮性嚢胞 5 例などである。なお、膵外分泌機能不全は 25% に、糖尿病は 33% に発生している。また、ネクロセクトミー後生存例 98 例の検討<sup>208)</sup> では、膵頸部や体部の膵管狭窄が原因で 14 例 (14.3%) に再発性膵炎をきたし、膵切除や膵管空腸吻合、仮性嚢胞空腸吻合が必要であった。重症胆石性壊死性膵炎の生存例を、ネクロセクトミー施行群 12 例と非施行群 15 例に分けて 12 カ月後の膵内外分泌機能を比較した成績<sup>207)</sup> では、脂肪便の発生頻度が 25% vs. 0%, インスリン補充療法施行例の頻度が 33.3% vs. 0% と、ネクロセクトミー施行群で膵機能の有意の低下が示されている。

ネクロセクトミー施行例では、膵内外分泌機能のみならず、膵管狭窄や胆管狭窄の併発に留意して長期にわたる経過観察と合併症に対する適切な治療が必要である。

 感染性膵壊死に対するネクロセクトミー後のドレナージ法別治療成績

Necrosectomy with conventional drainage				Necrosectomy with continuous closed lavage				Necrosectomy with open drainage			
Reference	No.	AP- II	Deaths	Reference	No.	AP- II	Deaths	Reference	No.	AP- II	Deaths
Fernandez- d el Castiro et al <sup>164)</sup>	36	10.6	3 (8.3%)	Farkas et al <sup>190)</sup>	142	18.5	9 (6.3%)	Kriwanek et al <sup>193)</sup>	63	11	16 (25.4%)
Harris et al <sup>188)</sup>	9	18	4 (44.4%)	Branum et al <sup>191)</sup>	42	—	3 (7.0%)	Bradley <sup>194)</sup>	46	14.6	6 (13.0%)
Doglietto et al <sup>189)</sup>	15	18	7 (46.7%)	Chaudhary et al <sup>192)</sup>	83	—	16 (19.3%)	van Goor et al <sup>195)</sup>	10	19	3 (30.0%)
								Margulies et al <sup>196)</sup>	10	—	3 (30.0%)
								Harris et al <sup>188)</sup>	11	18	2 (18.2%)
								Doglietto et al <sup>189)</sup>	13	17	3 (23.1%)
								Orlando et al <sup>197)</sup>	15	—	3 (20.0%)
								Fugger et al <sup>198)</sup>	87	—	34 (39.1%)
								Schein <sup>199)</sup>	9	12	5 (55.6%)
								Stanten et al <sup>200)</sup>	12	—	3 (25.0%)

AP- II : APACHE II score

(文献 187 より引用)

## 2) 膵膿瘍

**CQ62** 膵膿瘍の管理はいかにすべきか？

膵膿瘍に対してはドレナージ治療（経皮的ドレナージ，内視鏡的ドレナージ，外科的ドレナージ）をすべきである：推奨度 B

**CQ63** 膵膿瘍の外科的ドレナージの適応は何か？

経皮的または内視鏡的ドレナージにより臨床所見の改善がみられない場合は，速やかに外科的ドレナージ術を行うべきである：推奨度 B

膵膿瘍は感染性膵壊死とともに手術適応の一つであるが，その大部分が液状の膿汁貯留を本態とすることから，最近では78～86%の症例が経皮的ドレナージのみで治癒可能であると報告（レベル3b）<sup>210)211)</sup> されている。画像誘導下に安全な穿刺経路を確保できる場合は，膵膿瘍に対する根治的治療手段として本法が第一選択となる可能性がある。ただし，これらの良好な治療成績はレトロスペクティブな研究に基づくものであり，すべての膵膿瘍を対象としていない点に留意する必要がある。たとえば，Ranson スコアが5点以上の重症例（レベル2b）<sup>212)</sup> や複数の膿瘍が存在する症例（レベル4）<sup>213)</sup> を対象とした場合，経皮的ドレナージによる一期的治癒率は30～47%と低率である。したがって，ドレナージ後も臨床所見の改善が見られない場合は漫然と経過をみることなく，速やかに開腹ドレナージ術を行う必要がある<sup>214)</sup>。

なお，ドレナージ法には通常経皮的ドレナージ以外に，経皮経胃的穿刺ドレナージ<sup>215)</sup>，内視鏡的経胃的ド

レナージ<sup>185)</sup>、内視鏡的経乳頭のドレナージ<sup>216)</sup>も試みられ、いずれも良好な成績が報告されている。これらの治療法についてはさらなる症例の集積が必要である。

### 3) 脾仮性嚢胞

#### CQ64 脾仮性嚢胞に対するドレナージの適応は何か？

有症状、合併症併発、あるいは嚢胞径の増大を認める脾仮性嚢胞に対してはドレナージ治療（経皮的ドレナージ、内視鏡的ドレナージ、外科的ドレナージ）を施行すべきである：推奨度 A

#### CQ65 脾仮性嚢胞に対する外科的ドレナージの適応は何か？

経皮的または内視鏡的ドレナージを行っても改善傾向を認めない脾仮性嚢胞に対しては外科的ドレナージを施行すべきである：推奨度 A

脾仮性嚢胞に対するドレナージ治療（経皮的ドレナージ、内視鏡的ドレナージ、外科的ドレナージ）の適応として一般的に受け入れられているのは、(1) 腹痛などの症状を伴うもの、(2) 感染や出血などの合併症を生じたもの、(3) 経過観察中に増大するもの、(4) 長径が6 cm以上の大きなもの、(5) 6週間以上経過観察を行っても縮小傾向を認めないもの、などである。このうち(1)～(3)に対して異論を唱える論文は見当たらない。一方、(4)、(5)については“6 cm-6 week criteria”として知られているが、嚢胞径が6 cmを越える場合であっても6週間以上の長期 follow upを行うことにより自然消失する症例もあり、絶対的な治療適応ではない（レベル 3b～4）<sup>217)218)</sup>。

脾仮性嚢胞に対する治療法として、経皮的ドレナージ、内視鏡的ドレナージ、外科的ドレナージ（主に内瘻造設術）の3つがある。経皮的ドレナージは最も低侵襲で、治癒率は80～100%に達することから、外科的ドレナージに替わりうる治療法とする意見（レベル 2c～3b）<sup>219)220)</sup>がある。しかし、経皮的ドレナージにより仮性嚢胞が一時的に消失しても経過観察中に再発する症例が少なくなく（レベル 3b）<sup>221)</sup>、根治率は外科的ドレナージが優るとする意見（レベル 3b）<sup>222)223)</sup>もみられる。この問題に関する唯一のプロスペクティブな比較対照研究（レベル 2b）<sup>212)</sup>では、一期的治癒率は経皮的ドレナージで77%（20/26）、外科的ドレナージで73%（18/26）であり、治癒率および再発率には両者間で差を認めないとの結果が示されている。

経皮的ドレナージを試みる際には、その奏効例におけるカテーテル留置期間が平均16～42日と報告（レベル 2c～3b）<sup>219)220)</sup>されていることから、この期間を過ぎてもなお改善傾向を認めない場合は内瘻造設術などの外科的ドレナージを考慮すべきである。さらに経皮的ドレナージの適応は脾管の形態や脾管と嚢胞との関係を把握することが重要で、脾管の形態が正常なものや、脾管狭窄があっても嚢胞との交通がない場合は経皮的ドレナージが効果的であることが指摘されている<sup>224)</sup>。また、脾実質内に及ぶ仮性嚢胞に対しては経皮的ドレナージが無効なことが多く、脾合併脾尾側切除が効果的であると報告されている<sup>225)</sup>。なお、脾管との交通を認める仮性嚢胞に対しても胃を通す経皮経胃的仮性嚢胞穿刺ドレナージ法は胃内への脾液流出を可能とし、難治性脾皮膚瘻を予防できると報告されている<sup>215)</sup>。

脾仮性嚢胞は内視鏡的治療が可能な場合もある。経胃的穿刺と経十二指腸的穿刺による経消化管的穿刺ドレナージ（レベル 4）や経乳頭のドレナージ（レベル 4）<sup>226)～228)</sup>が可能だが、経消化管的穿刺ドレナージは、嚢胞による腸管壁の圧排像が内視鏡下に明らかに確認できることが前提となる。超音波内視鏡によるガイドがさらに安全性を増す可能性が示唆される（レベル 4）<sup>229)</sup>。経乳頭的ドレナージは経消化管的アプローチが不能で、嚢胞と脾管に交通のある症例が対象となり得る。内視鏡的治療の主な合併症として出血、感染、穿孔が挙げられるが、有効性、安全性に関する外科的治療法との信頼できる比較検討報告はない。

## 引用文献

## 輸液・経鼻胃管・薬物療法・栄養療法

- 1) 北野光秀, 吉井 宏, 奥沢星二郎, 他. 急性膵炎発症早期の循環動態の変動に関する臨床的研究. 日外会誌 1993; 94: 824-831. (治療レベル 3b)
- 2) Levant JA, Secrist DM, Resin H, et al. Nasogastric suction in the treatment of alcoholic pancreatitis. A controlled study. JAMA 1974; 229: 51-52. (治療レベル 1b)
- 3) Naeije R, Salingret E, Clumeck N, et al. Is nasogastric suction necessary in acute pancreatitis? Br Med J 1978; 2: 659-660. (治療レベル 1b)
- 4) Field BE, Hepner GW, Shabot MM, et al. Nasogastric suction in alcoholic pancreatitis. Dig Dis Sci 1979; 24: 339-344. (治療レベル 1b)
- 5) Fuller RK, Loveland JP, Frankel MH. An evaluation of the efficacy of nasogastric suction treatment in alcoholic pancreatitis. Am J Gastroenterol 1981; 75: 349-353. (治療レベル 1b)
- 6) Goff JS, Feinberg LE, Brugge WR. A randomized trial comparing cimetidine to nasogastric suction in acute pancreatitis. Dig Dis Sci 1982; 27: 1085-1088. (治療レベル 1b)
- 7) Lojudice TA, Lang J, Mehta H, et al. Treatment of acute alcoholic pancreatitis: the roles of cimetidine and nasogastric suction. Am J Gastroenterol 1984; 79: 553-558. (治療レベル 1b)
- 8) Navarro S, Ros E, Aused R, et al. Comparison of fasting, nasogastric suction and cimetidine in the treatment of acute pancreatitis. Digestion 1984; 30: 224-230. (治療レベル 1b)
- 9) Sarr MG, Sanfey H, Cameron JL. Prospective, randomized trial of nasogastric suction in patients with acute pancreatitis. Surgery 1986; 100: 500-504. (治療レベル 1b)
- 10) Brownfield E. Pain management. Making Health care safer: A critical analysis of patient safety practices. Agency for healthcare research and quality in 2001 (治療レベル 1a)
- 11) Jakobs R, Adamek MU, von Bubnoff AC, et al. Buprenorphine or procaine for pain relief in acute pancreatitis. A prospective randomized study. Scand J Gastroenterol 2000; 35: 1319-1323. (治療レベル 1b)
- 12) Kahl S, Zimmermann S, Pross M, et al. Procaine hydrochloride fails to relieve pain in patients with acute pancreatitis. Digestion 2004; 69: 5-9. (治療レベル 1b)
- 13) Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, et al. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. Surg Gynecol Obstet 1993; 176: 480-483. (治療レベル 1b)
- 14) Sainio V, Kempainen E, Puolakkainen P, et al. Early antibiotic treatment in acute necrotising pancreatitis. Lancet 1995; 346: 663-667. (治療レベル 1b)
- 15) Delcenserie R, Yzet T, Ducroix JP. Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. Pancreas 1996; 13: 198-201. (治療レベル 1b)
- 16) Schwarz M, Isenmann R, Meyer H, et al. Antibiotic use in necrotizing pancreatitis. Results of a controlled study. Dtsch Med Wochenschr 1997; 122: 356-361. (治療レベル 1b)
- 17) Nordback I, Sand J, Saaristo R, et al. Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis-a single-center randomized study. J Gastrointest Surg 2001; 5: 113-118. (治療レベル 2b)
- 18) Golub R, Siddiqi F, Pohl D. Role of antibiotics in acute pancreatitis: A meta-analysis. J Gastrointest Surg 1998; 2: 496-503. (治療レベル 1a)
- 19) Sharma VK, Howden CW. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. Pancreas 2001; 22: 28-31. (治療レベル 1a)
- 20) Villatoro E, Larvin M, Bassi C. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev 2003; CD002941. (治療レベル 1a)
- 21) Craig RM, Dordal E, Myles L. The use of ampicillin in acute pancreatitis. Ann Intern Med 1975; 83: 831-832. (治療レベル 2b)
- 22) Finch WT, Sawyers JL, Schenker S. A prospective study to determine the efficacy of antibiotics in acute pancreatitis. Ann Surg 1976; 183: 667-671. (治療レベル 1b)
- 23) Howes R, Zuidema GD, Cameron JL. Evaluation of prophylactic antibiotics in acute pancreatitis. J Surg Res 1975; 18: 197-200. (治療レベル 1b)
- 24) Büchler M, Malfertheiner P, Friess H, et al. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. Gastroenterology 1992; 103: 1902-1908. (治療レベル 2b)
- 25) Bertazzoni ME, Benini A, Muner A, et al. Pefloxacin penetration into human necrotic pancreatic tissue. J



- Antimicrob Chemother 1996; 38: 237-243. (治療レベル 2b)
- 26) Manes G, Rabitti PG, Menchise A, et al. Prophylaxis with meropenem of septic complications in acute pancreatitis: a randomized, controlled trial versus imipenem. *Pancreas* 2003; 27: e79-e83. (治療レベル 1b)
- 27) Manes G, Uomo I, Menchise A, et al. Timing of antibiotic prophylaxis in acute pancreatitis: a controlled randomized study with meropenem. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1348-1353. (治療レベル 1b)
- 28) Isenmann R, Runzi M, Kron M, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 126: 997-1004. (治療レベル 1b)
- 29) Garg PK, Khanna S, Bohidar NP, et al. Incidence, spectrum and antibiotic sensitivity pattern of bacterial infections among patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1055-1059. (治療レベル 3b)
- 30) Grewe M, Tsiotos GG, Luque de-Leon E, et al. Fungal infection in acute necrotizing pancreatitis. *J Am Coll Surg* 1999; 188: 408-414. (治療レベル 2b)
- 31) Maravi-Poma E, Gener J, Alvarez-Lerma F, et al. Early antibiotic treatment (prophylaxis) of septic complications in severe acute necrotizing pancreatitis: a prospective, randomized, multicenter study comparing two regimens with imipenem-cilastatin. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1974-1980. (治療レベル 1b)
- 32) Eggimann P, Jamdar S, Siriwardena AK. Pro/con debate: Antifungal prophylaxis is important to prevent fungal infection in patients with acute necrotizing pancreatitis receiving broad-spectrum antibiotics. *Crit Care* 2006; 10: 229. (治療レベル 2a)
- 33) Shanmugam N, Isenmann R, Barkin JS, et al. Pancreatic fungal infection. *Pancreas* 2003; 27: 133-138. (治療レベル 3a)
- 34) He YM, Lv XS, Ai ZL, et al. Prevention and therapy of fungal infection in severe acute pancreatitis: A prospective clinical study. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2619-2621. (治療レベル 2b)
- 35) De Waele JJ, Vogelaers D, Blot S, et al. Fungal infections in patients with severe acute pancreatitis and the use of prophylactic therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 208-213. (治療レベル 4)
- 36) Skyring A, Singer A, Tornya P. Treatment of acute pancreatitis with trasylol: report of a controlled therapeutic trial. *Br Med J* 1965; 5462: 627-629. (治療レベル 1b)
- 37) Baden H, Jordal K, Lund F, et al. A double-blind controlled clinical trial of Trasylol. Preliminary results in acute pancreatitis and in prophylaxis against postoperative pancreatitis. *Acta Chir Scand Suppl* 1967; 378: 97-102. (治療レベル 1b)
- 38) Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC, et al. A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg* 1978; 65: 337-341. (治療レベル 1b)
- 39) Yang CY, Chang-Chien CS, Liaw YF. Controlled trial of protease inhibitor gabexate mesilate (FOY) in the treatment of acute pancreatitis. *Pancreas* 1987; 2: 698-700. (治療レベル 1b)
- 40) Valderrama R, Perez-Mateo M, Navarro S, et al. Multicenter double-blind trial of gabexate mesilate (FOY) in unselected patients with acute pancreatitis. *Digestion* 1992; 51: 65-70. (治療レベル 1b)
- 41) Büchler M, Malfertheiner P, Uhl W, et al. Gabexate mesilate in human acute pancreatitis. German Pancreatitis Study Group. *Gastroenterology* 1993; 104: 1165-1170. (治療レベル 1b)
- 42) Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini Consensus Conference report. *Int J Pancreatol* 1999; 25: 195-210. (治療レベル 1b)
- 43) Chen HM, Chen JC, Hwang TL, et al. Prospective and randomized study of gabexate mesilate for the treatment of severe acute pancreatitis with organ dysfunction. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1147-1150. (治療レベル 1b)
- 44) Freise J, Melzer P, Schmidt FW, et al. Gabexate mesilate in the treatment of acute pancreatitis. Results of a Hannover multicenter double-blind study with 50 patients. *Z Gastroenterol* 1986; 24: 200-211. (治療レベル 1b)
- 45) Pederzoli P, Cavallini G, Falconi M, et al. Gabexate mesilate vs aprotinin in human acute pancreatitis (GA.ME.P.A.). A prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Int J Pancreatol* 1993; 14: 117-124. (治療レベル 1b)
- 46) Andriulli A, Leandro G, Clemente R, et al. Meta-analysis of somatostatin, octreotide and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 237-245. (治療レベル 1a)
- 47) Pezzilli R, Miglioli M. Multicentre comparative study of two schedules of gabexate mesilate in the treatment of acute pancreatitis. Italian Acute Pancreatitis Study Group. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 49-57. (治療レベル 1b)
- 48) 竹内 正, 建部高明, 佐藤寿雄, 他: FUT-175 (メシル酸ナフエムスタット) の膵炎に対する臨床効果—多施設二重盲検法によるメシル酸ガベキサートとの比較. *消化器科* 1984; 1: 255-270. (治療レベル 2b)
- 49) 本庄一夫, 石井兼央, 佐藤寿雄, 他. 膵炎に対する MR-20 の臨床効果—多施設二重盲検法による検討. *医学のあゆみ* 1984; 129: 70-83. (治療レベル 2b)

- 50) Sillero C, Perez-Mateo M, Vazquez N, et al. Controlled trial of cimetidine in acute pancreatitis. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 21: 17-21. (治療レベル 1b)
- 51) Meshkinpour H, Molinari MD, Gardner L, et al. Cimetidine in the treatment of acute alcoholic pancreatitis. A randomized, double-blind study. *Gastroenterology* 1979; 77: 687-690. (治療レベル 1b)
- 52) Broe PJ, Zinner MJ, Cameron JL. A clinical trial of cimetidine in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 154: 13-16. (治療レベル 1b)
- 53) Morimoto T, Noguchi Y, Sakai T, et al. Acute pancreatitis and the role of histamine-2 receptor antagonists: a meta-analysis of randomized controlled trials of cimetidine. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 679-686. (治療レベル 1a)
- 54) McClave SA, Greene LM, Snider HL, et al. Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997; 21: 14-20. (治療レベル 2b)
- 55) Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, et al. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 1997; 84: 1665-1669. (治療レベル 2b)
- 56) Windsor AC, Kanwar S, Li AG, et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42: 431-435. (治療レベル 2b)
- 57) Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe SJ. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2255-2262. (治療レベル 1b)
- 58) Oláh A, Pardavi G, Belagyi T, et al. Early nasojejunal feeding in acute pancreatitis is associated with a lower complication rate. *Nutrition* 2002; 18: 259-262. (治療レベル 2b)
- 59) Gupta R, Patel K, Calder PC, et al. A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis (APACHE II > or =6). *Pancreatol* 2003; 3: 406-413. (治療レベル 2b)
- 60) Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ* 2004; 328: 1407-1412. (治療レベル 1a)
- 61) Al Omran M, Groof A, Wilke D. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD002837. (治療レベル 1a)
- 62) Powell JJ, Murchison JT, Fearon KC, et al. Randomized controlled trial of the effect of early enteral nutrition on markers of the inflammatory response in predicted severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2000; 87: 1375-1381. (治療レベル 2b)
- 63) Sax HC, Warner BW, Talamini MA, et al. Early total parenteral nutrition in acute pancreatitis: lack of beneficial effects. *Am J Surg* 1987; 153: 117-124. (治療レベル 1a)
- 64) Lobo DN, Memon MA, Allison SP, et al. Evolution of nutritional support in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2000; 87: 695-707. (治療レベル 1a)
- 65) 真弓俊彦, 竹澤 純. 急性膵炎における栄養療法とその役割. *日本臨床* 2004; 62: 2079-2085. (治療レベル 1a)
- 66) 竹山宜典, 大槻 眞, 木原康之, 他. 重症急性膵炎における消化管内除菌, 経腸栄養の方法と開始時期の検討と治療指針の作成. 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 平成17年度 総括・分担研究報告書. 2006; 50-53. (治療レベル 4)
- 67) Eatock FC, Chong P, Menezes N, et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 432-439. (治療レベル 1b)
- 68) Oláh A, Belagyi T, Issekutz A, et al. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89: 1103-1107. (治療レベル 2b)
- 69) Lévy P, Heresbach D, Pariente EA, et al. Frequency and risk factors of recurrent pain during refeeding in patients with acute pancreatitis: A multivariate multicentre prospective study of 116 patients. *Gut* 1997; 40: 262-266 (治療レベル 2b)
- 70) Chebli JM, Gaburri PD, De Souza AF, et al. Oral refeeding in patients with mild acute pancreatitis: Prevalence and risk factors of relapsing abdominal pain. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1385-1389. (治療レベル 2b)

#### 選択的消化管除菌・腹腔洗浄・腹膜灌流・持続的血液濾過透析

- 71) Luiten EJ, Hop WC, Endtz HP, Bruining HA. Prognostic importance of gram-negative in testinal colonization preceding pancreatic infection in severe acute pancreatitis. Results of a controlled clinical trial of selective decontamination. *Intensive Care Med* 1998; 24: 438-445. (病態レベル 3b)
- 72) van Saene HKF, Petros AJ, Ramsay G, Baxby D. All great truths are iconoclastic: selective decontamination of the digestive tract moves from heresy to level 1 truth. *Intensive Care Med* 2003; 29: 677-690.

- 73) Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, Bruining HA. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 1995; 222: 57-65. (治療レベル 1b)
- 74) Stone HH, Fabian TC. Peritoneal dialysis in the treatment of acute alcoholic pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 150: 878-882. (治療レベル 1b)
- 75) Ranson JH, Berman RS. Long peritoneal lavage decreases pancreatic sepsis in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1990; 211: 708-716. (治療レベル 1b)
- 76) A.David Mayer, Michael J. McMahon. Continuous clinical trial of peritoneal lavage for the treatment of severe acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1985; 312: 399-404. (治療レベル 1b)
- 77) Ihse I, Evander A, Gustafson I, Holmberg JT. Influence of peritoneal lavage on objective prognostic signs in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1986; 204: 122-127. (治療レベル 1b)
- 78) Cooper MJ, Williamson RC, Pollock AV. The role of peritoneal lavage in the prediction and treatment of severe acute pancreatitis. *Ann R Coll Surg Engl* 1982; 64: 422-7. (治療レベル 1b)
- 79) Kivilaakso E, Lempinen M, Makelainen A, Nikki P, Shroder T. Pancreatic resection versus peritoneal lavation for acute fulminant pancreatitis. A randomized prospective study. *Ann Surg* 1984; 199: 426-431. (治療レベル 1b)
- 80) Teerenhovi O, Nordback I, Eskola J. High, lesser sac lavage in acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 1989; 76: 370-373. (治療レベル 1b)
- 81) Schroder T, Saaino V, Kivisaari L, Puolakkainen P, Kivilaakso E, Lempinen M. Pancreatic resection versus peritoneal lavage in acute necrotizing pancreatitis. A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1991; 214: 663-666. (治療レベル 1b)
- 82) Platell C, Cooper D, Hall JC. Acute pancreatitis: Effect of somatostatin analogs and peritoneal lavage. A meta-analysis of peritoneal lavage for acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 689-693. (治療レベル 1a)
- 83) Berling R, Borgstrom A, Ohlsson K. Peritoneal lavage with aprotinin in patients with severe acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1998; 24: 9-17. (治療レベル 1b)
- 84) Oda S, Hirasawa H, Shiga H, Matsuda K, Nakamura M, Watanabe E, Moriguchi T. Management of intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis with continuous hemodiafiltration using a polymethyl methacrylate membrane hemofilter. *Ther Apher* 2005; 9: 335-361. (治療レベル 4)
- 85) 平澤博之, 北村伸哉, 上野博一. 重症急性膵炎における humoral mediator からみた持続的血液濾過透析 (CHDF) の有効性に関する検討. 小川道雄監. 重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班. 平成 11 年度研究報告書. 熊本. 厚生省特定疾患対策事業. 重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班. 2000: 162-170. (治療レベル 4)
- 86) 松野正紀, 小川道雄, 渡辺伸一郎, 跡見 裕. 重症急性膵炎に対する血液浄化法の施行状況, 効果についての調査. 厚生省特定疾患消化器系疾患調査研究班難治性膵疾患分科会. 平成 10 年度研究報告書. 熊本厚生省特定疾患難治性膵疾患分科会. 2000: 36-41 (治療レベル 4)
- 87) Kyriakidis AV, Karydakis P, Neofytou N, Pyrgioti M, Vasilakakis D, Digenis P, Antsaklis G. Plasmapheresis in the management of acute severe hyperlipidemic pancreatitis. *Pancreatol* 2005; 5: 201-204. (治療レベル 4)
- 88) Chen JH, Yeh JH, Lai HW, Liao CS. Therapeutic plasma exchange in patients with hyperlipidemic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2272-2274 (治療レベル 4)

#### 蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬静注療法

- 89) 角川陽一郎, 武田和憲, 砂村真琴 他. 十二指腸盲管法による実験的急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害剤持続静注療法の効果. *日消誌* 1990; 87: 1444-1450.
- 90) Hayashi J, Kawarada Y, Isaji S, et al. Therapeutic effects of continuous intraarterial antibiotic infusion in preventing pancreatic infection in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 1996; 13: 184-192.
- 91) Mikami Y, Takeda K, Matsuda K, et al. Rat experimental model of continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and its effects on severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30: 248-253.
- 92) Takeda K, Matsuno S, Sunamura M, et al. Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotics in acute necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1996; 171: 394-398. (治療レベル 3b)
- 93) Takeda K, Yamauchi J, Shibuya K, et al. Benefit of continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic in the management of acute necrotizing pancreatitis. *Pancreatol* 2001; 1: 668-673. (治療レベル 3b)
- 94) Takeda K, Matsuno S, Ogawa M, et al. Continuous regional arterial infusion (CRAI) therapy reduces the mortality rate of acute necrotizing pancreatitis: result of a cooperative national survey in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 216-220. (予後レベル 2c)
- 95) Imaizumi H, Kida M, Nishimaki H, et al. Efficacy of continuous regional arterial infusion of a protease inhibitor and antibiotic for severe acute pancreatitis in patients admitted to an intensive care unit. *Pancreas* 2004; 4: 369-373.

(治療レベル 4)

- 96) 福山尚治, 武田和憲, 松田和久, 他. 動注療法は膵 perfusion を改善させるか. 日本腹部救急医学会雑誌 2005; 25: 633-636. (治療レベル 3b)

#### ERCP 後膵炎の予防

- 97) Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 383-393. (治療レベル 5)
- 98) Singh P, Das A, Isenberg G, Wong RC, et al. Does prophylactic pancreatic stent placement reduce the risk of post-ERCP acute pancreatitis? A meta-analysis of controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 544-550. (治療/予防レベル 1a)
- 99) Smithline A, Silverman W, Rogers D, et al. Effect of prophylactic main pancreatic duct stenting on the incidence of biliary endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis in high-risk patients. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 652-657. (治療/予防レベル 1a)
- 100) Sherman S, Bucksot EL, Esber E, et al. Does leaving a main pancreatic duct stent in place reduce the incidence of precut biliary sphincterotomy-induced pancreatitis? Randomized prospective study. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 241. (治療/予防レベル 1b)
- 101) Tarnasky PR, Palesch YY, Cunningham JT, et al. Pancreatic stenting prevents pancreatitis after biliary sphincterotomy in patients with sphincter of Oddi dysfunction. *Gastroenterology* 1998; 115: 1518-1524. (治療/予防レベル 1b)
- 102) Aizawa T, Ueno N. Stent placement in the pancreatic duct prevents pancreatitis after endoscopic sphincter dilation for removal of bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 209-213. (治療/予防レベル 2b)
- 103) Fazel A, Quadri A, Catalano MF, et al. Does a pancreatic duct stent prevent post-ERCP pancreatitis? A prospective randomized study. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 291-294. (治療/予防レベル 1b)
- 104) Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 845-864. (治療/予防レベル 5)
- 105) Katsinelos P, Kountouras J, Paroutoglou G, et al. Intravenous N-acetylcysteine does not prevent post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 105-111. (治療/予防レベル 1b)
- 106) Katsinelos P, Kountouras J, Chatzis J, et al. High-dose allopurinol for prevention of post-ERCP pancreatitis: a prospective randomized double-blind controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 407-415. (治療/予防レベル 1b)
- 107) Tsujino T, Komatsu Y, Isayama H, et al. Ulinastatin for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized, controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 376-383. (治療/予防レベル 1b)

#### 胆石性膵炎における胆道結石に対する治療

- 108) Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, et al. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988; 2: 979-983. (治療/予防レベル 1b)
- 109) Fan ST, Lai EC, Mok FP, et al. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 1993; 328: 228-232. (治療/予防レベル 1b)
- 110) Nowak A, Nowakowska-Dulawa E, Marek TA, et al. Final results of the prospective, randomized, controlled study on endoscopic sphincterotomy versus conventional management in acute biliary pancreatitis. *Gastroenterol* 1995; 108: A380 (abstract). (治療/予防レベル 1b)
- 111) Folsch UR, Nitsche R, Ludtke R, et al. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 237-242. (治療/予防レベル 1b)
- 112) Sharma VK, Howden CW. Metaanalysis of randomized controlled trials of endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic sphincterotomy for the treatment of acute biliary pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3211-3214. (治療/予防レベル 1a)
- 113) Heinrich S, Schafer M, Rousson V, et al. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. *Ann Surg* 2006 Feb; 243(2): 154-168. (治療/予防レベル 1a)
- 114) Ayub K, Imada R, Slavin J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 18: CD003630. (治療/予防レベル 1a)
- 115) Zhou MQ, Li NP, Lu RD. Duodenoscopy in treatment of acute gallstone pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis*