

重症急性膵炎の特殊療法の有用性に関する検証

研究報告者 竹山宜典 近畿大学医学部外科肝胆膵部門 教授

共同研究者

武田和憲（国立病院機構仙台医療センター外科）、廣田昌彦（熊本地域医療センター外科）
伊佐地秀司（三重大学大学院肝胆膵・移植外科学）、北川元二（名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科）
古屋智規（市立秋田総合病院救急科）、羽鳥 隆（東京女子医科大学消化器外科）
真弓俊彦（名古屋大学医学部附属病院救急部・集中治療医学）、下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

重症急性膵炎の特殊療法としての蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動注療法(CRAI)は本邦で考案された急性膵炎に特異的な治療法で、その有効性に関して世界的に関心が高まっているにもかかわらずエビデンスレベルが高い臨床研究が存在しない。昨年改定された急性膵炎診療ガイドライン第3版でも、推奨度はC1に留められており、CRAIの有効性は必ずしも確立していない。その一方で、本邦ではCRAIはすでに広く普及しており、非施行例を含むRCT施行は困難と考えられる。そこで、本研究班が主体となってから多数の施設が参加可能な研究デザインを立案・策定し、実施に向けて稼働中である。

A. 研究目的

重症急性膵炎に対する特殊療法として、わが国で開発されたCRAIは、我が国で広く実施されているにもかかわらず、諸外国ではほとんど実施されていない。それは、その有用性や適応がいまだに明らかにされていないことに起因するものである。そこで、本研究では、その有用性検証の施行可能な条件を確定し、実施に向けて準備を行う。

B. 研究方法

CRAIの多施設共同RCTに関して、施行可能なプロトコールを作成し、研究実施に向けて組織を形成する。

C. 研究結果

重症急性膵炎における特殊療法としては、CRAI、持続的血液濾過透析(CHDF)、腹腔洗浄・腹膜灌流(PL)が上げられるが、CHDFはすでに保険適応が認められており、急性膵炎診療ガイドラインでも推奨度C1となっている。また、PLは、急性膵炎診療ガイドラインで推奨度Dであり、現在ほとんど施行されてい

ない。

それに対して、CRAIは本邦で開発された治療法であるにもかかわらず、単施設からの研究報告はあるものの、過去にレベルの高い多施設共同RCTの結果は存在せず、本邦における過去の多施設協同RCTの試みは、解析必要症例200例に対し11例の集積に終わり、解析不能で終了している²⁾。その報告では、症例集積が困難であった理由として、すでにある程度有用性が認識されていること、ほとんど動注を行うことを前提として搬送されていること、すでにガイドラインに記載されている治療法(推奨度C1)であることなどが考察されている。

一方、重症急性膵炎の感染対策として予防的抗菌薬投与が推奨されてきた。重症例では発症早期から比較的長期間の抗菌薬投与が標準化しており、複数のRCTにて予防的抗菌薬投与により感染性合併症発生率が低下し、死亡率が減少するとの報告が多数を占めていた。しかし、これらのRCTのメタアナリシスの結果では、抗菌薬の予防的投与が必ずしも感染性合併症発生率の低下や、致死率の低下につながらないことが指摘されている。^{3~5)}

つまり、壊死性膵炎に対する発症早期の感染対策として、全身への抗菌薬投与の有効性に関しては疑問が生じている。さらに、抗菌薬の長期全身投与による耐性菌の出現なども問題となっている。それに対する対策として、発症早期の膵局所抗菌薬動注が後期感染対策として有効であることが証明されれば、急性膵炎の治療成績改善への有効な対策となりえるであろう。そこで、施行可能な RCT の条件として、蛋白分解酵素阻害薬を用いた CRAI は全例に行うこととし、抗菌薬の膵局所動注群と静脈内投与群を比較解析することとした。

本年度は、その具体的なプロトコールを協議し、その最終案を作成した(表 1)。その要点としては、発症から72時間以内に造影 CT にて造影不良域を認める急性膵炎患者を対象とし、予後因子スコアによる重症度や造影不良域の範囲や膵外進展の程度は問わないとしたこと、主評価項目を、試験開始から4週以内および入院期間中の膵および膵周囲感染性合併症発生と設定したことである。今後さらに細部を検討

し、早急に研究開始へとつなげる予定である。

D. 考察

わが国で開発された CRAI は重症急性膵炎における有効性がまだ証明されていないが、単施設における検証結果では、有効であるとの複数の結果が報告されており、エビデンスレベルの高い多施設共同 RCT による検証が望まれる。いずれにせよ、CRAI に関する科学的検証を行うことが本研究班の責務であり、本研究計画の早急な実施が望まれる。

E. 結論

重症急性膵炎治療としての CRAI の有用性と適応条件の検証が必要であるとの認識に基づいて、これまでの問題点を踏まえて施行可能な多施設共同 RCT の条件を作成した。今後は、研究組織を編成し早急に研究を実施する予定である。

表 1 抗菌薬膵局所動注療法に関する研究実施研究計画(抄)

研究課題名	急性膵炎に対する抗菌薬膵局所動注療法の有用性に効果に関する無作為化比較対照試験
研究目的	急性膵炎における抗菌薬動注療法の感染防止効果に対する有用性を検討する。
対象者の選択基準	発症から72時間以内の急性壊死性膵炎患者。 造影 CT にて造影不良域を認める患者を対象とし、予後因子スコアによる重症度や造影不良域の範囲や膵外進展の程度は問わない。
臨床試験の方法	抗菌薬動注群および対照群とも、nafamostat mesilate 240 mg/日を膵支配動脈から持続投与する。動注療法は、原則として発症後72時以内に開始する。
抗菌薬動注群	生理食塩水で溶解した Imipenem Hydrate/Cilastatin Sodium(以下、IPM/CS)を0.5 g/30分で、1日2回12時間毎に間歇動注する。
対照群	IPM/CSを0.5 g/30分で、1日2回12時間毎に静脈内投与する。 動注と抗菌薬投与は5日間とする。
主評価項目	試験開始から4週以内および入院期間中の膵および膵周囲感染性合併症発生
副評価項目	入院期間 手術、ドレナージなどの処置の必要性 抗菌薬総投与量 入院総医療費
目標症例数	壊死性膵炎の感染合併率を40%として、動注群で25%と仮定し、 χ^2 検定で有意水準両側5%であるとすれば、1群100例は必要である。

F. 参考文献

1. エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン(第3版) 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会 編. 金原出版株式会社(東京). 2009.
2. 多施設共同研究による急性壊死性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬の膵局所動注療法の有用性に関する検討. 武田和憲(国立病院機構仙台医療センター), 松野正紀, 浦 英樹, 柴田聡, 下瀬川徹, 石橋忠司, 今村幹雄, 望月英隆, 高田忠敬, 白鳥敬子, 跡見 裕, 山口晋, 早川哲夫, 伊佐地秀司, 片岡慶正, 竹山宜典, 坂本照夫, 切田 学, 古屋智規. 胆と膵. 28(11): 967-972, 2007.
3. Mazaki T, et al. Meta-analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. Br J Surg 93(6): 674-84, 2006.
4. Xiong GS, et al. Role of prophylactic antibiotic administration in severe acute pancreatitis: a meta-analysis. Med Princ Pract 15(2): 106-10, 2006.
5. De Campos T, et al. Questions about the use of antibiotics in acute pancreatitis. World J Emerg Surg 1: 1-6, 2006.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

急性膵炎の栄養と腸管対策に関する指針の作成

研究報告者 竹山宜典 近畿大学医学部外科肝胆膵部門 教授

共同研究者

片岡慶正（津市民病院，京都府立医科大学大学院），廣田昌彦（熊本地域医療センター外科）
伊佐地秀司（三重大学大学院肝胆膵・移植外科），北川元二（名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

2003年度の急性膵炎全国調査のデータの解析では，選択的消化管除菌(selective digestive decontamination: SDD)と経腸栄養(enteral nutrition: EN)の施行率はそれぞれ3.9%，4.9%であったが，2009年の全国調査ではそれぞれ，2.8%，2.4%であり，その施行率はかえって減少していた．一方，昨年度改定された急性膵炎の診療ガイドライン第3版の中でも，ENは推奨度B(行うよう勧められる)で推奨度が高いにもかかわらず，かえって施行率の減少が危惧される結果であった．今後は，わかりやすい施行マニュアルの作成など早期経腸栄養の必要性を啓蒙する必要がある．

A. 研究目的

重症急性膵炎の主たる死因となっている後期感染は，腸内細菌のbacterial translocationが原因であることが明らかになっている.^{1~3)}そして，その感染対策として，SDDやENなどの腸管を介した治療法の有用性が報告され，^{4,5)}その結果，2009年7月に改定された「エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン第3版」でも，重症例におけるENとSDDの推奨度はそれぞれB，C2とされている。⁶⁾さらにimmunonutrition, synbioticsや，⁷⁾発症早期の経胃的栄養法も注目を集めている。⁸⁾ENを代表とする腸管対策は，医療経済上も優れており，ENを含めた腸管対策が急性膵炎の栄養療法のみならず感染対策としても治療の軸となることが期待される．しかし，現時点では，わが国では重症急性膵炎治療におけるENの施行率はいまだに低く，医療経済上も大きな問題である．そこで，急性膵炎の経腸栄養療法が施行可能なプロトコルの作成を作成し全国の施設に向けて情報発信する．

B. 研究方法

昨年度に，2006年度に行った前向き急性膵炎全国調査の解析結果から，本邦における重症

急性膵炎に対する腸管対策の問題点を抽出し，それらを克服可能なプロトコルを作成している．それをもとに，本研究班で共同研究として作成する初期治療ガイドラインに栄養療法の指針を盛り込んで，一般医家への啓蒙を図る．

さらに，より一層わかりやすい映像媒体などの作成も視野に入れて啓蒙を進める．

C. 研究結果

2006年度の膵臓専門施設における前向き調査結果からは，食事開始前に何らかの形態で経口，経胃ないし経腸で栄養剤が投与されていた症例は，204例中24例(11.8%)で，経口投与4例，経胃投与2例，経腸投与18例であった．経腸投与例は全例がTreitz靱帯を越えて空腸に挿入した栄養チューブを用いていた．開始日をみると，12例(50%)では急性膵炎発症後7日以内にENが開始されていた．しかし，開始日の中央値は10日(平均値±標準誤差；8.9±5.7日)であった．また，持続期間は平均5.4±3.2日間であった(図1)．また，開始時の投与カロリーを見ると，250~900 kcal/日で，空腸投与症例ではほとんどの症例で1,000~1,250 kcal/日まで増量されていた．

投与された栄養剤の内容を見ると，経口およ

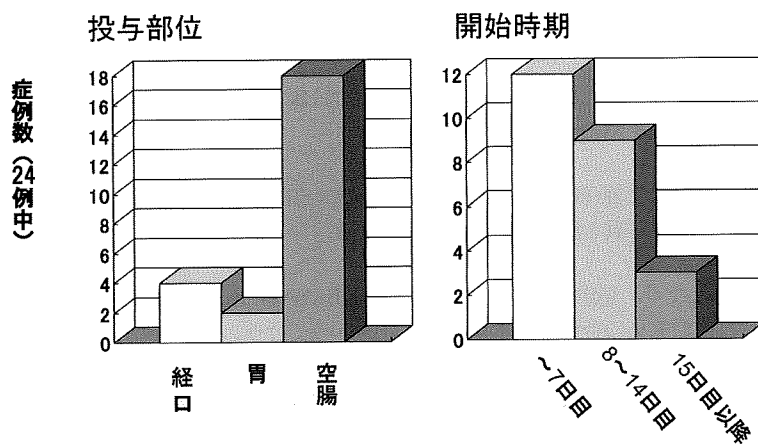


図1 急性膵炎 EN 施行例における投与部位と開始時期 (2006年度急性膵炎症例全国調査)

び経胃投与の6例ではすべてに成分栄養剤であるエレンタールが使用されているのに対して、経腸投与の18例では免疫能強化製剤が10例(12.9%)に選択されており、その他の8例では半消化態栄養剤であるエンシュアリキッドやラコールなどが使用されており、ペプチド栄養剤は使用されていなかった。栄養療法開始の理由としては、16例で疼痛の消失を適応としており、食事への移行の根拠はほとんどの症例で疼痛の再燃がなく、治療後一定期間が経過したことを挙げていた。

平成10年度の本研究班の調査では、重症急性膵炎192例中にENを施行された症例は12例(6%)であり、⁹⁾2003年度の調査では急性膵炎中でEN施行率4.9%であるのに対して、本研究におけるENの施行率は11.8%であり、膵疾患の専門施設では3年で施行率が上昇していた。

また、本調査結果では、SDD、ENともに半数以上の症例に空腸内投与が実施されており、空腸内投与が実施可能であることを示していた。また、SDDでは6日以内、ENでは7日以内に開始されている症例が約半数を占め、比較的早期からの開始も可能であることが示された。

しかし一方で、全国の拠点病院を対象にした調査結果では、急性膵炎症例全体に占めるEN施行率は2003年度の3.9%から2.8%にかえて減少していた。経腸栄養チューブの挿入時期とその手技、ENの開始基準や標準的メニュー、経口栄養への移行の目安などが周知されておら

ず、そのことが一般医療機関のEN施行率の低さの原因となっていると考えられた。

そこで、「急性膵炎における栄養と経腸栄養の治療指針(最終案)(表1)」を作成した。特に、今回の指針において留意した点は以下のごとくである。すなわち、重症膵炎におけるENは、単なる栄養補給ではなく後期感染に対する予防策であること、経胃チューブによる栄養投与も経腸栄養チューブが留置不能の場合の選択肢として選択可能であること、ENの開始基準、禁忌、中止基準、終了基準を明記した点である。

D. 考察

これまでの調査結果では、SDD、ENともに半数以上の症例に空腸内投与が実施されており、空腸内投与が実施可能であることを示していた。また、SDDでは6日以内、ENでは7日以内に開始されている症例が約半数を占め、比較的早期からの空腸内投与も可能であることが示されている。

しかし、いまだに施行率は低く、一線の施設で施行可能なプロトコルの条件として、経腸栄養チューブの挿入時期とその手技、ENの開始基準や標準的メニュー、経口栄養への移行の目安などを明示することが必要と考えられた。また、EN施行率を上昇させる手立てとして、経胃的栄養投与をオプションとして認めることも必要かと考えられた。また、一般医家にもわかりやすい動画などを取り入れた資料など

表 1 急性膵炎における栄養と経腸栄養の治療指針(案)

軽症例

軽症例では特に栄養療法は必要ではない。膵酵素の正常化までは絶食とし、細胞外液による補液を行うが、腹痛が軽快し膵酵素が正常化すれば経口摂取を開始する。

重症例

重症例における早期からの経腸栄養(enteral nutrition : EN)の併用は完全静脈栄養(total parenteral nutrition : TPN)に比べ感染合併率を低下させ、在院日数と医療コストを減少させる。

目的

単なる栄養補給が目的ではなく、発症早期に引き起こされる bacterial translocation 防止と免疫不全を、主として腸管免疫の賦活により改善し、後期感染の合併を防止すること目的として行う。

投与経路

標準的には、栄養チューブを Treitz 靱帯を越えて先端を空腸に留置する。透視下での持続動注療法を行う場合は、開始前に空腸に栄養チューブを留置することが必要となる。空腸への栄養チューブ留置が困難であった場合は、経鼻胃管を挿入し胃内容排泄遅延がない場合は胃内への栄養剤投与も可能である。感染を併発して手術を行った場合には、空腸内に手術的に経皮的に栄養カテーテルを挿入留置してもよい。

投与内容と投与量

経腸栄養剤の種類としては、特殊なものを用いる必要はなく、一般的成分栄養剤で充分であるが、最近では免疫強化栄養剤も使用可能である。初期には栄養源としての意味よりも腸管対策として行う観点から、300 kcal/日程度の少量投与でも出来る限り早期から開始し、腸管運動を観察しつつ、投与総カロリーが安静時必要エネルギーの1.2-1.5倍となることを目安に投与量を増量する。この場合、全カロリーを経腸的に投与する必要はなく、投与水分量にも留意し、経腸栄養と適宜組み合わせる。

経腸栄養の開始基準

腸管運動を蠕動音ないし排ガスで確認すれば経腸栄養を開始する。重症例では、腹部写真や造影 CT を参考にして腸管穿孔や、壊死などの合併病変がないことを確認することも必要である。持続動注療法を施行する症例では、血管造影時に NOMI の所見がないことも確認する。腸管病変が見られない場合は、空腸内に挿入したチューブからラクツロースやブドウ糖液を少量注入して、腸管蠕動を刺激してもよい。

経腸栄養の禁忌

- 腸管穿孔や腸管壊死が疑われる場合。
- 消化管出血を認める場合。
- 虚血性腸炎による下痢が疑われる場合。

経腸栄養の中止基準

- 腹痛が再燃増強する場合。
- 血清膵酵素が再上昇する場合。

経腸栄養の終了基準

全身状態が改善し、経口摂取が可能になったら終了して、経口摂取に切り替える。

の作成も必要であろう。

E. 結論

本邦における急性膵炎治療としての EN の問題点を踏まえて、急性膵炎治療における栄養療法の至適プロトコールを作成したので、これを広く啓蒙してゆく方針である。

F. 参考文献

1. Runkel NS, Moody FG, Smith GS, Rodroguetz LF, LaRocco MT, Miller TA. The role of the gut in the development of sepsis in acute pancreatitis. *J Surg Res* 1991; 51: 18-23.
2. Gianotti L, Munda R, Alexander JW, Tcherwenkov JI, Babcock GF. Bacterial translocation: a potential source for infection in acute pancrea-

titis. *Pancreas* 1993; 8: 551-558.

3. Kazantsev GB, Hecht DW, Rao R, FENorak IJ, Gattuso P, Thompson K, Djuricin G, Prinz RA. Plasmid labeling confirms bacterial translocation in pancreatitis. *Am J Surg* 1994; 167: 201-206.
4. Windsor AC, Kanwar S, Li AG, Barnes E, Guthrie JA, Spark JI, Welsh F, Guillou PJ, Reynolds JV. ComparEN with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42: 431-435.
5. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomizEN prospective trial. *Br J*

Surg 1997; 84: 1665-1669.

6. エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン(第3版) 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会 編. 金原出版株式会社(東京). 2009.
7. Olah A, Belagyi T, Issekutz A, Gamal ME and Bengmark S: Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. Br J Surg 2002; 89: 1103-7.
8. Eckerwall GE, Axelsson JB, Andersson RG. Early nosogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis. Ann Surg 2006; 244: 959-67.
9. 小川道雄, 広田昌彦, 早川哲夫, 松野正紀, 渡辺伸一郎, 跡見 裕, 加嶋 敬, 山本正博. 重症急性膵炎全国調査: 不明例の追跡調査を加えた最終報告. 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. 1999; 23-35.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

ERCP 後膵炎暫定基準案の検証 [共同研究]

研究報告者 峯 徹哉 東海大学医学部消化器内科学 教授

共同研究者

明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター）、伊藤鉄英（九州大学病院肝膵胆道内科）
五十嵐良典（東邦大学医療センター大森病院消化器内科）、入澤篤志（福島県立医科大学消化器・リウマチ膠原病内科）
大原弘隆（名古屋市立大学大学院地域医療教育学）、片岡慶正（大津市民病院，京都府立医科大学大学院）
川口義明（東海大学消化器内科）、木田光弘（北里大学東病院消化器内科）
宮川宏之（札幌厚生病院第二消化器科）、吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門）
西森 功（西 森 医 院）、花田敬士（広島県厚生連尾道総合病院消化器内科）
森實敏夫（国際福祉医療大学）、下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）
難治性膵疾患に関する調査研究研究分担者・研究協力者

【研究要旨】

ERCP 後膵炎の診断基準を改正するために ERCP 後膵炎のアンケート調査の前向き検討をおこなった。その結果，表 1 および表 2 の ERCP 後膵炎の暫定基準案を作成した。今回，この暫定基準案が有効であることを検証することにした。更に重症化因子のひとつとされている尿中トリプシノーゲン 2，尿中 TPA（トリプシンアクチベーション ペプチド）についてもその役割を検討する。

A. 研究目的

1969年から ERCP（内視鏡的逆行性膵胆管造影）が臨床的に行なわれるようになって胆膵疾患の緻密な検査が世界的に普及していった。しかし，必ずしも ERCP の件数は減っていない。そのひとつは ERCP 検査のみ分枝膵管の像が読影に耐えられる画像を提供するためである。さらに ERCP を応用した技術で診断と同時に治療もできてしまうことがあげられる。しかし，この検査は偶発症を生じ死に至らしめることもある。最も重篤な偶発症のひとつは今回の共同研究のテーマである ERCP 後膵炎であり場合によっては前述のごとく死亡事故に至ることもある。他に胆管炎や穿孔もあるがこのような偶発症は対処法が示されており死亡にいたることは少ないと思われる。しかし，膵炎は未だにその機序が解決されていない問題である。しかも，最近，ERCP を応用した手技も多数開発されており，より詳細な情報を得るために ERCP を行なう機会は必ずしも減っておらず，この場合 ERCP 後膵炎によって死に至った場合訴訟に至ることもある。ERCP 後膵炎

については機序を含め様々な問題点があげられるがそのひとつに診断基準が十分に検討されていないことがあげられる。日本消化器内視鏡学会の偶発症対策委員会が2001年に作成したものは第1項目にあるように“24時間以上続くなどやや不適切と思われる文章からなっている。更に外国でも Peter Cotton ら²⁾によって1991年に作られた基準が未だに使われている。これはその重症度を入院日数により分類したものであり，現代の医療には既に合わなくなっている。それらの問題点をあげると以下のようなになる。

- ① 上腹部 ERCP 後24時間以上とあるがこれはあまりに判定が遅すぎる。今の時代ではなるべく早く ERCP 後膵炎を診断することが求められている。
- ② 画像的な診断は ERCP 後の早期では殆んど役に立たない。
- ③ 臨床急性膵炎の定義とは異なり，ERCP 後膵炎は内視鏡の操作が加わっており，通常の臨床急性膵炎診断基準では全て膵炎になる可能性がある。これらのことを考えると ERCP 後膵

炎の診断基準のみなおしが必要があるかと考えられているので今回その検討を行うことにした。^{3~9)}

④ Peter Cotton らの重症度判定基準では現在の医療では十分な基準にはなりえないのではないかと思われる。研究目標として以下のことを挙げた。

B. 研究方法

ERCP の検査が適応であると思われ、同意をとることが可能であると思われる症例1000例を対象とすることにした。尚、研究協力者には100例ずつお願いすることにした。次頁にあるアンケート調査用紙に記載し、通常の採血をお願いした。尿については片岡先生のもとで一括測定することにした。

C. 研究結果

ERCP 後膵炎は、医原性であり、重症化すると死亡する可能性もあることより、早期の診断基準が必要ではないのかと考えている。新しい ERCP 後膵炎の診断基準案について検査3時間後のアミラーゼ値(表1)、翌日のアミラーゼ値を基に暫定基準(表2)を作成した。これが表1と表2である。更にこれで ERCP 後膵炎の診断がについては新たに尿中トリプシノーゲ

表1 ERCP 後3hr 急性膵炎臨床診断暫定基準案

1. 上腹部に ERCP 後3時間以内に自発痛と圧痛が出現。
(以前からある時は疼痛の増強があること.)
 2. 血中膵酵素の上昇を ERCP 後3時間以内に認める。
(上昇は ERCP 前の血中膵酵素値を考慮して判断するが原則として正常値の5倍以上とする。
- 2項目が該当し、穿孔、出血、感染などの他の偶発症の合併を除外できる時。

表2 検査翌日の急性膵炎臨床診断暫定基準案

1. 上腹部に ERCP 後24時間以内に自発痛と圧痛が出現。
(以前からある時は疼痛の増強があること.)
 2. 血中膵酵素の上昇を ERCP 後24時間以内に認める。
(上昇は ERCP 前の血中膵酵素値を考慮して判断するが原則として正常値の2倍以上とする.)
 3. 画像で膵に急性膵炎に伴う異常がある。
(以前から異常の時はさらに増強していること.)
- 3項目中2項目が該当し、穿孔、出血、感染などの他の偶発症の合併を除外できる時。

ン2およびTAP(トリプシンアクティベーションペプチド)を付け加え、その数値の評価も行う予定である。今年中に結果を出す予定である。

E. 結論

このアンケートを行うことによって新たに ERCP 後膵炎の基準が作成できる。

F. 参考文献

1. 金子栄蔵, 小越和栄, 明石隆吉, 赤松泰次, 池田靖洋, 乾 和郎, 大井 至, 大橋計彦, 須賀俊博, 中島正継, 早川哲夫, 原田英雄, 藤田直孝, 藤田力也, 峯 徹哉, 山川達郎, 内視鏡的逆行性膵胆管造影検査(ERCP)の偶発症防止のための指針. 日本消化器内視鏡学会雑誌(0387-1207) 42巻12号2294-2301, 2000
2. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. Gastrointest Endosc. May-Jun; 37(3): 383-93, 1991.
3. 峯 徹哉 ERCP 後膵炎の前向き検討 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 主任研究者 大槻 眞 35-39
4. 峯 徹哉 ERCP 後膵炎 胆と膵 27: 525-528, 2006
5. Tetsuya Mine Is post-ERCP pancreatitis the same as acute clinical pancreatitis? J Gastroenterol 42: 265-266, 2007
6. 峯 徹哉, 明石隆吉, 五十嵐良典, 入澤篤志, 神澤輝実, 川口義明, 須賀俊博, 西森 功, 大槻 眞, 伊藤鉄英, 大原弘隆, 川茂 幸, 木田光広, 田中滋城, 吉田 仁, 花田敬士, 下瀬川徹: ERCP 後急性膵炎を巡る問題: 肝・胆・膵 59巻2号 Page275-280, 2009
7. 峯 徹哉, 明石隆吉, 五十嵐良典, 入澤篤志, 神澤輝実, 川口義明, 須賀俊博, 西森 功, 大槻 眞, 伊藤鉄英, 大原弘隆, 川茂 幸, 木田光広, 田中滋城, 花田敬士, 下瀬川徹: ERCP 後膵炎の取り組み: 消化器内視鏡20巻12号 Page1859-1863

番号の場合：あてはまる番号を○印で囲んで下さい。() はアンダーラインの上に記入して下さい。

(択一回答)：主たるものを1つ選んで下さい。

(複数回答)：該当するものを選んで下さい。

診療施設名 ()

(担当医名) ()

I 受診者

- 1) 氏名 (アルファベット) ()
- 2) 性別 (1) 男 (2) 女
- 3) 年齢 () 才
- 4) 身長 () cm
- 5) 体重 () kg
- 6) BMI = 体重 (kg) / 身長 (m)² → ()

II 胆膵疾患の診断名 (択一回答)

- 1) 慢性膵炎 (膵石を含む)
- 2) 胆道結石
- 3) 膵腫瘍
- 4) 胆道腫瘍
- 5) Vater 乳頭腫瘍

III 施行した検査 (択一回答)

- 1) 通常の ERCP
- 2) 無処置乳頭に対する EST
- 3) 無処置乳頭に対する EPBD
- 4) 無処置乳頭に対する IDUS, ENBD などの処置
- 5) その他

IV ERCP の実際と臨床値

1. ERCP 時のチェック

- 1) 検査時間：() 分
- 2) 膵管造影の有無 (1) なし (2) あり
- 3) 腺房造影の有無 (1) なし (2) あり
- 4) Santrini 管の描出の有無 (1) なし (2) あり
- 5) 膵管癒合不全 (1) なし (2) あり
- 6) 膵管胆管合流異常 (1) なし (2) あり
- 7) 胆管造影の有無 (1) なし (2) あり
- 8) 膵管ガイドワイヤー留置の有無 (1) なし (2) あり
- 9) 併用した診断手技 [施行したものを○で囲んでください] (複数回答)
 - (1) IDUS (①膵管 ②胆管) (2) 生検 (①膵管 ②胆管)
 - (3) 細胞診 (①膵液 ②胆汁) (4) ブラッシング細胞診 (①膵管 ②胆管)
 - (5) その他 ()
- 10) 併用した手術手技 [施行したものを○で囲んでください] (複数回答)
 - (1) EST
 - (2) EPBD
 - (3) EBD (①チューブ () Fr.) (②メタリック)
 - (4) ENBD () Fr.)
 - (5) 治療的ステント留置 () Fr.)
 - (6) 膵炎の予防的膵管ステント留置 () Fr.)
 - (7) その他 ()

ERCP 後膵炎診断基準案の検証②

2. アミラーゼ, リパーゼ, CRP, WBC, 尿中トリプシノーゲン 2, 尿中TAP (尿中トリプシノーゲン アクティベーション ペプチド) (枠内に数値を記入)

	(1) ERCP 前	(2) ERCP 後 3 hr	(3) 腹痛時	(4) 翌朝
アミラーゼ	u/l	u/l	u/l	u/l
リパーゼ	u/l	u/l	u/l	u/l
CRP	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl
WBC	/ μ l	/ μ l	/ μ l	/ μ l
尿中トリプシノーゲン 2		ng/ml		ng/ml
尿中 TAP		nmol/l		nmol/l

V ERCP 後膵炎について

1. ERCP 後膵炎の有無

1) 有 () 2) 無 ()

2. ERCP 後膵炎 3 h 診断基準案をみたしているか

1) 満たしている 2) 満たしていない

3. ERCP 後膵炎 (翌日) 診断基準案をみたしているか

1) 満たしている 2) 満たしていない

4. 膵炎の重症度判定

1) 厚労省基準 (択一回答)

新基準 重症度: (1) 軽症 (2) 重症 (点)

2) ランソンスコア (点)

5. その後の経過

1) 絶食日数 (日)

2) 治療法

蛋白分解酵素阻害剤静注 治療日数 (日)

I) FOY II) フサン III) ミラクリッド IV) その他 ()

投与量 (mg/日) (mg/日) (万/日) (日)

動注療法 (日) I) FOY II) フサン III) ミラクリッド IV) その他 ()

投与量 (mg/日) (mg/日) (万/日) (日)

抗生剤使用 (1) なし (2) あり (種類:) (量: g/日)

3) 偶発症 (複数回答)

(1) 呼吸不全 (2) 腎不全 (3) 消化管出血 (4) DIC (5) 仮性膵嚢胞 (6) 感染性膵壊死

(7) その他 ()

4) 予後

(1) 生存: 後遺症 ①なし ②あり ()

(2) 死亡: () 病日

8. 川口義明, 峯 徹哉: ERCP 後膵炎の対策膵管ステント留置による ERCP 後膵炎予防の前向き検討 (会議録): 胆道 21 巻 3 号 Page368 (2007.08)

9. 川口義明, 峯 徹哉: ERCP 後膵炎の診断・危険因子の考察とその対策 ERCP 後膵炎の危険因子と予防対策: Gastroenterological Endoscopy 49 巻 Suppl. 1 Page791, 2007.

10. 峯 徹哉: ERCP 後膵炎の現状と展望: 医事新

報: 4467, Page53-56, 2009

11. 峯 徹哉, 下瀬川徹: ERCP 後膵炎の早期診断と予防: Annual Review: Page241-247 (2010)

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 峯 徹哉 ERCP 後膵炎の前向き検討 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 主任研究者

大槻 眞 35-39

- 2) 峯 徹哉 ERCP後膵炎 胆と膵 27: 525-528, 2006
- 3) Tetsuya Mine Is post-ERCP pancreatitis the same as acute clinical pancreatitis? J Gastroenterol (in press)
- 4) 峯 徹哉, 明石隆吉, 五十嵐良典, 入澤篤志, 神澤輝実, 川口義明, 須賀俊博, 西森 功, 大槻 眞, 伊藤鉄英, 大原弘隆, 川茂 幸, 木田光広, 田中滋城, 吉田 仁, 花田敬士, 下瀬川徹: ERCP後急性膵炎を巡る問題: 肝・胆・膵 59: 275-280, 2009
- 5) 峯 徹哉, 明石隆吉, 五十嵐良典, 入澤篤志, 神澤輝実, 川口義明, 須賀俊博, 西森 功, 大槻 眞, 伊藤鉄英, 大原弘隆, 川茂 幸, 木田光広, 田中滋城, 花田敬士, 下瀬川徹: ERCP後膵炎の取り組み: 消化器内視鏡 20: 1859-1863, 2009
- 6) 峯 徹哉: ERCP後膵炎の現状と展望: 医事新報: 4467, Page53-56, 2009
- 7) 峯 徹哉, 下瀬川徹: ERCP後膵炎の早期診断と予防: Annual Review: Page241-247, 2010

2. 学会発表

- 1) 川口義明, 峯 徹哉: ERCP後膵炎の対策 膵管ステント留置による ERCP後膵炎予防の前向き検討: 第43回日本胆道学会. 2007.
- 2) 川口義明, 峯 徹哉: ERCP後膵炎の診断・危険因子の考察とその対策 ERCP後膵炎の危険因子と予防対策: 第73回日本消化器内視鏡学会, 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

ERCP 後膵炎のハイリスク患者に対する膵管ステント留置術

研究報告者 峯 徹哉 東海大学医学部消化器内科学 教授

共同研究者

小俣富美雄（聖路加国際病院），明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター）
五十嵐良典（東邦大学医療センター大森病院消化器内科），入澤篤志（福島県立医科大学消化器・リウマチ膠原病内科学）
大原弘隆（名古屋市立大学大学院地域医療教育学），川口義明（東海大学医学部消化器内科）
木田光弘（北里大学東病院），吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門）
花田敬士（尾道総合病院消化器科），山口武人（千葉県がんセンター）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学），森實敏夫（統計国際福祉医療大学）

【研究要旨】

ERCP 後膵炎は未だに原因が明確ではなく、様々な要因が考えられている。その要因については①患者の因子、②術者の因子、③手技自体の因子に大きく分けられると思われる。ERCP 後膵炎を予防するのに①原因である因子をみつけてその因子を排除すること②その因子と思われるものに対し予防的な処置を行うことが挙げられる。ERCP による十二指腸大乳頭の浮腫を軽減する為の ERCP 後の膵管ステント留置術はその一つの対策と考えられる。まず我々の施設で ERCP 後膵炎予防に対して膵管ステント留置術の RCT を行ない、その結果を組み込んだメタアナリシスを行い、膵管ステント留置術が有効であることを述べる。

A. 研究目的

ERCP 後膵炎の原因については未だ明確なものはない¹⁾。しかし ERCP 後膵炎は死亡に至ることもあり、未だに重要な問題と考えられている。では ERCP 後膵炎を予防するためにどうすればいいのか。その要因については①患者の因子、②術者の因子、③手技自体の因子があげられる。いずれにしても ERCP 後膵炎を予防する為に①原因となる因子をみつけて排除すること②原因となる因子と考えられるものに対し治療的な対策をとることがあげられる²⁻⁹⁾。ERCP 後膵炎の原因として術後の十二指腸大乳頭浮腫が挙げられ、それに対し膵管ステント留置術は効果があるとされている。しかし、必ずしも効果があるという報告だけではない。

B. 研究方法

我々は ERCP 後膵炎のハイリスク患者に対して膵管ステント留置術を行い、その予防効果を RCT で検討した。またその結果をもとに 7 つの RCT の論文をまじえメタアナリシスを行

った

C. 研究結果

1) ERCP 後膵炎頻度は全体で 60 症例のうち 7 例であり全例軽症であった。

表 1. 我々の施設での結果

	ステント留置群	非留置群
症例数	30	30
ERCP 後膵炎	1(3.3%)	6(20%) P=0.04
膵炎重症度		
軽 症	1(3.3%)	6(20%)
中等症	0(0%)	0(0%)
重 症	0(0%)	0(0%)
膵炎症例の アミラーゼ値	1240(746-1964)	1720(820-2040) p=0.004
高アミラーゼ血症	9(30%)	11(37%) N.S.
平均アミラーゼ値	746.2(420-1620)	842.4(381-2040)

表 2 膵管ステントの ERCP 後膵炎に対する効果

First author, y	Study design	Patients	n	Pancreatitis rate		p
				without and with pancreatic stent		
Smithline 1993	RCT	Pre-cut biliary ES, SOD, small ducts	93	18%	14%	0.289
	RCT(abstract)	Pre-cut biliary ES	93	21%*	2%	0.036
Sherman 1996	RCT	Biliary ES for SOD	80	26%	7%	0.03
Tamaaky 1998	Retrospective, case control	Pancreatic ES for all indications	194	12.5%	0.7%	<0.003
	RCT(abstract)	Pancreatic ES for SOD	36	33%	11%	>0.05
Elton 1998	Prospective, case control	Pancreatic brush cytology for suspected malignancy	42	28.1%	0%	0.08
Vandervoort 1999	Retrospective, case control	Biliary balloon dilation for stone	40	6%	0%	0.11
Aizawa 2001	Retrospective, case control	Biliary pancreatic ES for SOD	436	28.2%	13.5%	<0.05
Fogal 2002	Retrospective, case control	Endoscopic ampullectomy	28	11.1%	20%	>0.05
Norton 2002	Retrospective, case control	Difficult cannulation, biliary ES, SOD	76	28%	5%	<0.05
Fazel 2003	RCT	All attempted major papilla PD stents in high-risk therapeutic ERCP	223	66.7%	14.4%	0.06
Freeman 2004	Prospective, case control	Endoscopic ampullectomy	103	16.7%	3.3%	0.10
Catalano 2004	Retrospective, case control					

2) メタアナリシス

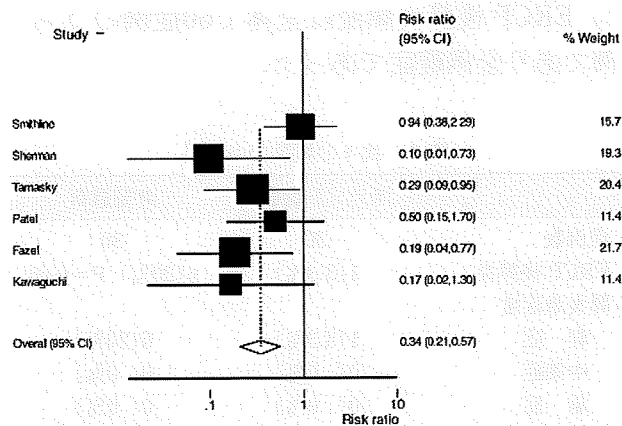


図 1 膵管ステントの効果のメタアナリシス

D. 考察

ERCP 後膵炎の予防に膵管ステントは有効であるとの結論を得るために、今回、東海大学で膵管ステント留置群(30例)と非留置群(30例)で ERCP 後膵炎の発症頻度を検討した所、有意な差が出た。然し、この精度を更に高める

ためには多施設共同研究を行なわなければいけないがその前に7つの ERCP 後膵炎に対するステント留置術の RCT の論文を集め(表 2)メタアナリシスを行った。膵管ステントの留置は ERCP 予防効果があることが明らかとなった(図 1)。

E. 結論

今回の予備検討で ERCP 後に膵管ステントを留置することにより明らかに ERCP 後膵炎の数を減少させることができた。それをふまえたメタアナリシスも同様の結果であった。

F. 参考文献

- Freeman. ML. Pancreatic stents for prevention of post-endoscopic Retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 5: 1354, 2007
- 峯 徹哉, 明石隆吉, 五十嵐良典, 入澤篤志, 神澤輝実, 川口義明, 須賀俊博, 西森 功, 大槻 眞, 伊藤鉄英, 大原弘隆, 川 茂幸, 木田光広, 田中滋城, 吉田 仁, 花田敬士, 下瀬川徹: ERCP 後急性膵炎を巡る問題 ERCP 後膵炎の診断: 肝・胆・膵 59: 275-280, 2009
- 峯 徹哉, 明石隆吉, 五十嵐良典, 入澤篤志, 神澤輝実, 川口義明, 須賀俊博, 西森 功, 大槻 眞, 伊藤鉄英, 大原弘隆, 川 茂幸, 木田光広, 田中滋城, 花田敬士, 下瀬川徹: ERCP の偶発症と対策 ERCP 後膵炎の取り組み: 消化器内視鏡 20: 1859-1863, 2009
- 峯 徹哉: ERCP 後膵炎: 胆と膵 27: 525-528, 2006
- 峯 徹哉: ERCP 後膵炎の現状と展望: 医事新報 4467: 53-56, 2009
- 峯 徹哉, 下瀬川徹: ERCP 後膵炎の早期診断と予防: Annual Review: 241-247, 2010

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 峯 徹哉, 明石隆吉, 五十嵐良典, 入澤篤志, 神澤輝実, 川口義明, 須賀俊博, 西森 功, 大槻 眞, 伊藤鉄英, 大原弘隆, 川 茂幸, 木田光広, 田中滋城, 吉

田 仁, 花田敬士, 下瀬川徹: ERCP 後急性膵炎を巡る問題 ERCP 後膵炎の診断(解説/特集): 肝・胆・膵(0389-4991) 59巻2号 Page275-280 (2009.08)

- 2) 峯 徹哉, 明石隆吉, 五十嵐良典, 入澤篤志, 神澤輝実, 川口義明, 須賀俊博, 西森 功, 大槻 眞, 伊藤鉄英, 大原弘隆, 川 茂幸, 木田光広, 田中滋城, 花田敬士, 下瀬川徹: ERCP の偶発症と対策 ERCP 後膵炎の取り組み: 消化器内視鏡20巻12号 Page1859-1863
- 3) 峯 徹哉: ERCP 後膵炎: 胆と膵: 27巻8号 Page525-528 (2006.08)
- 4) 峯 徹哉: ERCP 後膵炎の現状と展望: 医事新報: 4467, Page53-56, 2009
- 5) 峯 徹哉, 下瀬川徹: ERCP 後膵炎の早期診断と予防: Annual Review: Page241-247 (2010)

2. 学会発表

- 1) 川口義明, 峯 徹哉: ERCP 後膵炎の対策 膵管ステント留置による ERCP 後膵炎予防の前向き検討: 第43回日本胆道学会. 2007.
- 2) 川口義明, 峯 徹哉: ERCP 後膵炎の診断・危険因子の考察とその対策 ERCP 後膵炎の危険因子と予防対策: 第73回日本消化器内視鏡学会. 2007.
- 3) 小俣富美雄, 徳田安春, 高橋 理, 大出幸子, 増田勝紀, 藤田善幸, 峯 徹哉, 福井次矢: ソマトスタチン, オクトレオイドの ERCP 後膵炎の予防効果 メタ解析 第78回日本消化器内視鏡学会
- 4) ERCP 後膵炎の診断・危険因子の考察とその対策 ERCP 後膵炎の危険因子と予防対策: 川口義明, 峯 徹哉: 第76回日本消化器内視鏡学会2008

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

ERCP 後膵炎に対するオクトレオタイドの効果 [共同研究] —メタアナリシス

研究報告者 峯 徹哉 東海大学医学部消化器内科学 教授

共同研究者

小俣富美雄（聖路加国際病院）、明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター）
伊藤鉄英（九州大学病院肝膵胆道内科）、五十嵐良典（東邦大学医療センター大森病院消化器内科）
入澤篤志（福島県立医科大学消化器・リウマチ膠原病内科学）、大原弘隆（名古屋市立大学大学院地域医療教育学）
川口義明（東海大学消化器内科）、木田光弘（北里大学東病院消化器内科）
宮川宏之（札幌厚生病院第二消化器科）、吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門）
西森 功（西森 森 医 院）、花田敬士（広島県厚生連尾道総合病院消化器内科）
森實敏夫（国際福祉医療大学）、下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）
難治性膵疾患に関する調査研究研究分担者・研究協力者

【研究要旨】

ERCP 後膵炎に対して、様々な薬剤の投与が検討されている。日本では蛋白分解酵素阻害剤が一般的に投与されているが、海外ではオクトレオタイド、ソマトスタチンの投与がなされており、我々は海外でのオクトレオタイドの報告を参考とし、メタアナリシスを行い評価をすることにした。

A. 研究目的

1969年から ERCP(内視鏡的逆行性膵胆管造影)が臨床的に行なわれるようになって胆膵疾患の緻密な検査が世界的に普及していった。しかし、必ずしも ERCP の件数は減っていない。そのひとつは ERCP 検査のみ分枝膵管の像が読影に耐えられる画像を提供するためである。さらに ERCP を応用した技術で診断と同時に治療もできてしまうことがあげられる。しかし、この検査は偶発症を生じ死に至らしめることもある。最も重篤な偶発症のひとつは今回の共同研究のテーマである ERCP 後膵炎であり場合によっては前述のごとく死亡事故に至ることもある。我々もそれに対し、様々な検討を行っている^{1~7)}。これに対し今回海外で ERCP 後膵炎の予防薬として用いられているオクトレオタイドの ERCP 後膵炎に対する効果を検討する。オクトレオタイドは、ソマトスタチンの持続型のアナログである。ソマトスタチンは膵液の分泌を減らしたり、乳頭括約筋の圧を降下させたりするので ERCP 後膵炎に効果があることが期待される。今回海外の文献⁹⁻¹¹⁾を集め

て ERCP 後膵炎に対するオクトレオタイドの効果に対するメタアナリシスを行った。

B. 研究方法

7つの ERCP 後膵炎に対するオクトレオタイドの RCT の論文をみつめメタアナリシスを行った

C. 研究結果

今回のメタアナリシスの結果は図1に示すようにオクトレオタイドは ERCP 後膵炎に対

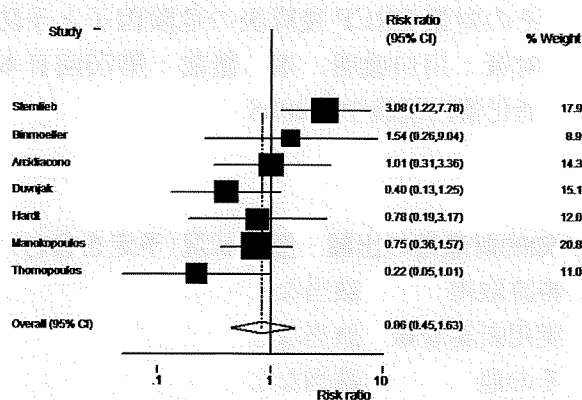


図1 ERCP 後膵炎に対するオクトレオタイドの効果

して予防効果がなかったことが判明した。

E. 結論

オクトレオタイドは ERCP 後膵炎に対して予防効果がなかった

F. 参考文献

1. 峯 徹哉 ERCP 後膵炎の前向き検討 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 主任研究者 大槻 眞 35-39
2. 峯 徹哉 ERCP 後膵炎 胆と膵 27: 525 - 528, 2006
3. Tetsuya Mine Is post-ERCP pancreatitis the same as acute clinical pancreatitis? J Gastroenterol(in press)
4. 小俣富美雄, 徳田安春, 高橋 理, 大出幸子, 増田勝紀, 藤田善幸, 峯 徹哉, 福井次矢: ソマトスタチン, オクトレオタイドの ERCP 後膵炎の予防効果 メタ解析 Gastroenterological Endoscopy (0387 - 1207) 51 巻 Suppl. 2 Page2282
5. 峯 徹哉, 明石隆吉, 五十嵐良典, 入澤篤志, 神澤輝実, 川口義明, 須賀俊博, 西森 功, 大槻 眞, 伊藤鉄英, 大原弘隆, 川 茂幸, 木田光広, 田中滋城, 吉田 仁, 花田敬士, 下瀬川徹: ERCP 後膵炎の診断肝・胆・膵 59: 275-280, 2009.
6. 峯 徹哉, 明石隆吉, 五十嵐良典, 入澤篤志, 神澤輝実, 川口義明, 須賀俊博, 西森 功, 大槻 眞, 伊藤鉄英, 大原弘隆, 川 茂幸, 木田光広, 田中滋城, 花田敬士, 下瀬川徹: ERCP の偶発症と対策 ERCP 後膵炎の取り組み. 消化器内視鏡 20: 1859-1863, 2009
7. 峯 徹哉: ERCP 後膵炎: 胆と膵: 27巻8号 525-528 2006.
8. Thomopoulos KC, Pagoni NA, Vagenas KA, Margaritis VG, Theocharis GI, Nikolopoulou VN. Twenty-four hour prophylaxis with increased dosage of octreotide reduces the incidence of post-ERCP pancreatitis. Gastrointest Endosc. 2006 Nov; 64(5): 726-31
9. Hardt PD, Kress O, Fadgyas T, Doppl W,

Schnell-Kretschmer H, Wüsten O, Klör HU. Octreotide in the prevention of pancreatic damage induced by endoscopic sphincterotomy. Eur J Med Res. 2000 Apr 19; 5(4): 165-70.

10. Duvnjak M, Supanc V, Simicević VN, Hrabar D, Troškot B, Smircić-Duvnjak L, Bekavac-Beslin M. Use of octreotide-acetate in preventing pancreatitis-like changes following therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Acta Med Croatica. 1999; 53(3): 115-8. PMID:
11. Arcidiacono R, Gambitta P, Rossi A, Grosso C, Bini M, Zanasi G. The use of a long-acting somatostatin analogue (octreotide) for prophylaxis of acute pancreatitis after endoscopic sphincterotomy. Endoscopy. 1994 Nov; 26(9): 715-8.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) 川口義明, 峯 徹哉: ERCP 後膵炎の対策 膵管ステント留置による ERCP 後膵炎予防の前向き検討. 第43回日本胆道学会. 2007.
 - 2) 川口義明, 峯 徹哉: ERCP 後膵炎の診断・危険因子の考察とその対策 ERCP 後膵炎の危険因子と予防対策: 第73回日本消化器内視鏡学会2007.
 - 3) 小俣富美雄, 徳田安春, 高橋 理, 大出幸子, 増田勝紀, 藤田善幸, 峯 徹哉: ソマトスタチン, オクトレオタイドの ERCP 後膵炎の予防効果第78回日本消化器内視鏡学会2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

I. 急性膀胱炎
2) 各個研究プロジェクト

摂食，絶食が急性膵炎に及ぼす影響

研究報告者 廣田昌彦 熊本地域医療センター外科 副院長

共同研究者

橋本大輔（熊本地域医療センター外科），大村谷昌樹（熊本大学生命資源研究・支援センター）

【研究要旨】

膵腺房細胞におけるオートファジーの機構が，トリプシノーゲンをはじめとした消化酵素前駆体を活性化し，急性膵炎を惹起する．オートファジーは，膵臓を含む多くの組織において，絶食により誘導されるので，絶食がオートファジーの誘導を介して急性膵炎を増悪させる可能性がある．一方，経口摂取は，膵臓の外分泌を刺激することから，急性膵炎を増悪させると考えられ，従来より，急性膵炎時には絶食が基本治療のひとつとされてきた．以上のように，摂食と絶食のいずれもが急性膵炎を増悪させる可能性があるが，どの程度の影響があるのか，どちらの因子の影響が強いのか，について，マウスのセルレイン急性膵炎で解析した．摂食状態（摂食，絶食のいずれも）は，セルレイン急性膵炎の程度に大きな影響は及ぼさなかった．

A. 研究目的

我々は，細胞内で産生された蛋白質の品質管理機構のひとつであるオートファジーの機構が，膵腺房細胞においては，トリプシノーゲンをはじめとした消化酵素前駆体を活性化し，急性膵炎を発症させることを明らかにし報告した¹⁻⁴．オートファジーは，膵臓を含む多くの組織において，絶食により誘導されることが知られている．したがって，絶食がオートファジーの誘導を介して急性膵炎を増悪させる可能性がある．一方，経口摂取は，膵臓の外分泌を刺激することから，急性膵炎を増悪させると考えられ，従来より，急性膵炎時には絶食が基本治療のひとつとされてきた．以上のように，摂食と絶食のいずれもが急性膵炎を増悪させる可能性があるが，どの程度の影響があるのか，どちらの因子の影響が強いのか，について検討した．

B. 研究方法

マウスのセルレイン急性膵炎において，摂食と絶食の影響を比較した．飢餓状態は GCN2 のリン酸化で，オートファジーは LC3-II（オートファゴソームと呼ばれる二重膜構造体の形成に関与する分子マーカー）の誘導で，急

性膵炎の程度は組織像，膵湿重量，血中アミラーゼ値で評価した．

（倫理面への配慮）

本研究におけるマウスの取扱いに関しては，National Institute of Health (NIH) animal care guidelines に則って行った．

C. 研究結果

1. 摂食は，オートファジーも急性膵炎も惹起しなかった．
2. 絶食は，軽度のオートファジーを惹起したが，急性膵炎の発症には至らなかった．
3. セルレイン投与は，摂食下，絶食下のいずれにおいても，オートファジーを強く誘導し，急性膵炎を惹起した．絶食下の方が，急性膵炎の程度が若干増強したが，有意差は認めなかった．

D. 考察

絶食はオートファジーを誘導し，膵臓の自己消化を促進するので，急性膵炎の治療においては，栄養管理が重要である．治療が長期に及ぶ重症急性膵炎の場合には，経腸栄養か中心静脈栄養の施行が必要と考えられる．

また，摂食が急性膵炎を増悪させるという現

象は認めなかった。したがって、イレウスなど経口摂取ができない状況がなければ、経口摂取は可能かもしれない。しかし、一つの動物実験の結果からの考察であるので、この点に関しては、結論は慎重であるべきと考える。

E. 結論

摂食状態(摂食, 絶食のいずれも)は、セルレイン急性膵炎の程度に大きな影響は及ぼさなかった。

F. 参考文献

1. Hashimoto D, Ohmuraya M, Hirota M, Yamamoto A, Suyama K, Ida S, Okumura Y, Takahashi E, Kido H, Araki K, Baba H, Mizushima N, Yamamura K: Involvement of autophagy in trypsinogen activation within the pancreatic acinar cells. *J Cell Biol* 181: 1065–1072, 2008.
2. 廣田昌彦, 橋本大輔, 大村谷昌樹, 馬場秀夫: 急性膵炎の発症における細胞内イベント. *肝胆膵* 59: 165–171, 2009.
3. 大村谷昌樹, 廣田昌彦, 山村研一: 膵炎発症とオートファジー. *臨床検査* 53: 1585–1589, 2009.
4. 橋本大輔, 大村谷昌樹, 廣田昌彦, 高森啓史, 山村研一, 馬場秀夫: 膵腺房細胞内のトリプシン活性とプロテアーゼインヒビター. *Surgery Frontier* 16: 114–119, 2009.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Imamura Y, Hirota M, Ida S, Hayashi N, Watanabe M, Takamori H, Awai K, Baba H: Significance of renal rim grade on computed tomography in severity evaluation of acute pancreatitis. *Pancreas* 2009 Sep 8. [Epub ahead of print]
- 2) Ozaki N, Ohmuraya M, Hirota M, Ida S, Wang J, Takamori H, Higashiyama S, Baba H, Yamamura K: Serine protease inhibitor Kazal type 1 promotes proliferation of pancreatic cancer cells through the

epidermal growth factor receptor. *Mol Cancer Res* 7: 1572–1581, 2009.

- 3) Hashimoto D, Ohmuraya M, Wang J, Yamamura K, Hirota M, Baba H: Effect of low-molecular weight trypsin inhibitor, nafamostat mesilate, on trypsin activity using the pancreatic acinar cells. *Pancreas* 38: 595–597, 2009.
 - 4) Ida S, Fujimura Y, Hirota M, Imamura Y, Ozaki N, Suyama K, Hashimoto D, Ohmuraya M, Tanaka H, Takamori H, Baba H: Significance of endothelial molecular markers in the evaluation of the severity of acute pancreatitis. *Surg Today* 39: 314–319, 2009.
 - 5) Ohmuraya M, Ozaki N, Hirota M, Baba H, Yamamura K: Serine protease inhibitor Kazal type 1 (SPINK1): Beyond the trypsin inhibitor. *Current Enzyme Inhibition* 5: 110–116, 2009.
 - 6) 橋本大輔, 大村谷昌樹, 廣田昌彦, 高森啓史, 山村研一, 馬場秀夫: 膵腺房細胞内のトリプシン活性とプロテアーゼインヒビター. *Surgery Frontier* 16: 114–119, 2009.
 - 7) 廣田昌彦, 瀧下智恵, 田中洋平, 大村谷昌樹, 馬場秀夫: 急性膵炎の発症に関する遺伝子変異. *侵襲と免疫* 18: 23–28, 2009.
 - 8) 廣田昌彦: 重症急性膵炎に対する膵局所動注療法. *外科治療* 100: 375–379, 2009.
 - 9) 廣田昌彦, 橋本大輔, 大村谷昌樹, 馬場秀夫: 急性膵炎の発症における細胞内イベント. *肝胆膵* 59: 165–171, 2009.
 - 10) 大村谷昌樹, 廣田昌彦, 山村研一: 膵炎発症とオートファジー. *臨床検査* 53: 1585–1589, 2009.
- ### 2. 学会発表
- 1) Hirota M, Ohmuraya M, Hashimoto D, Yamamura K, Baba H: Autophagy process activates trypsinogen and triggers the development of acute pancreatitis. The 41st Meeting of the European Pancreatic Club.