

重症急性膵炎の特殊療法の有用性—抗菌薬動注の効果の検証

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（独立行政法人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栄養学科）
古屋智規（秋田赤十字病院外科），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】

急性膵炎の後期合併症である感染対策として，従来は発症早期から強力な抗菌薬を比較的長期にわたって経静脈的に使用することが推奨されてきたが，最近では却って真菌感染を助長することなど，決して感染防止や治療成績の向上に繋がらないことが，報告されている．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．一方，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，抗菌薬投与の動注の有用性に関する検証を行うこととし，実施を準備した．

A. 研究目的

急性膵炎の感染防止策としての抗菌薬の局所動注が有効であるかを検証する目的で，に対する特殊療法として，わが国で開発された蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所動注療法(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証明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

抗菌薬の膵局所動注療法の randomized control trial (RCT)に関する実施可能なプロトコルを作成し，その実施を図った．

C. 研究結果

重症急性膵炎の特殊療法としては，蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所動注療法(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¹⁾．

一方，CRAIは，本邦で開発された治療法であるにもかかわらず，過去にレベルの高い多施設共同RCTは行われておらず，その適応も検証されていない．しかし，そのRCTの施行は，わが国ではすでに普及していること，施行しなかったことで訴訟となる例があることなどから，困難であることが予想され，実際過去の多施設協同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⁾．この中で，症例集積が困難であった理由として，すでに有用性が広く認識されていること，参加施設がすべて急性膵炎に関する専門施設であったためほとんど紹介症例で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おり，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

ている。すなわち、Buchulerらは膵手術症例89例における検討から、膵組織への移行が良好で、なおかつ膵感染に關与する細菌群に対して幅広い有効性を持つものとして、ciprofloxacin, ofloxacin, imipenem を推奨しており³⁾、それ以後、カルバペネム系抗菌薬の投与が広く行われてきた。

さらにこれらの抗菌薬の予防的全身投与の結果に関して、重症急性膵炎を対象に複数のRCTが行われており、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報告されてきた。しかし、最近これらのメタアナリシスが行われ、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⁴⁾。また、抗菌薬の予防投与が意味を持つのは膵壊死がある場合に限るとする報告や⁵⁾、膵壊死範囲が30%の以上に限るとする報告もなされている⁶⁾。さらに、予防的抗菌薬の投与により、MRSAを含む多剤耐性菌や真菌の感染例が報告されるようになってきている。壊死性膵炎患者の52%に耐性菌の出現を認め、またそれらの患者は有意に抗菌薬投与期間が長かったという報告がある⁷⁾。いずれにせよ、膵壊死のある症例に限っても、感染対策としての抗菌薬投

与は有効性の乏しいことが認識されており、何らかの対策を講ずる必要がある。

そこで、急性膵炎における感染対策としての抗菌薬膵局所動注の有効性を検証する目的で、RCTを企画した。そのプルトコールを表に示す。2009年度の急性膵炎全国調査では、CRAIは2158例中89例(4.1%)で施行されており、そのうち75例が結果的に経過中に重症となった症例であった。エントリー症例をできるだけ増やす目的で、参加基準として造影CTにて造影不良域を認める急性膵炎症例を対象とし、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こととした。また、抗菌薬投与は薬物動態を考慮して3回/日とした。主評価項目は、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で、副評価項目として入院期間、手術、ドレナージなどの処置の必要性、抗菌薬総投与量、入院総医療費を設定した。

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

表 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計画(抄)

対象者の選択基準

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症例を対象とし、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3回8時間毎に間欠動注する。その間は、nafamostat mesilate 投与は停止する。

○対照群

IPM/CSを0.5 g/30分で、1日3回8時間毎に静脈内投与する。

動注と抗菌薬投与は5日間とし、投与終了後も定期的に全身状態と血液検査、および必要があれば画像検査を施行する。

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

感染合併は、細径針による吸引細菌培養または、感染徴候とCT上の気泡の存在により診断する。

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

の高い多施設共同 RCT による検証が望まれる。しかし、本邦ではそのためには、現在、改定作業中の急性膵炎の診療ガイドライン(第3版)における CRAI の推奨度をこれ以上上げないこと、RCT を行うことが本邦の医師の責務であることなどを盛り込むなどの配慮が必要であろう。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ろう。しかし、本邦では上述したように CRAI に RCT 実施は困難な状況にある。

そこで、抗菌薬の膵局所動注の意義をまず明らかにすることが、より実際的なアプローチと考えられた。この解析の早急な実施が必要である。

E. 結論

急性膵炎における感染防止策としての抗菌薬膵局所動注療法の有用性に関する施行可能な RCT プロトコールを作成し、実施に向け活動する。

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. 武田和憲, 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. 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. 胆と膵. 28(11): 967-972, 2007.
3. Büchler M, Malferttheiner P, Friess H, Isenmann R, Vanek E, Grimm H, Schlegel P, Friess T, Beger HG.: Human pancreatic tissue concentration of bacterial antibiotics. Gastroenterol 103: 1902-1908, 1992.
4. Mazaki T, Ishii Y, Takayama T.: Meta-analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. Br J Surg 93(6): 674-84, 2006.
5. Xiong GS, Wu SM, Wang ZH.: Role of

prophylactic antibiotic administration in severe acute pancreatitis: a meta-analysis. Med Princ Pract 15(2): 106-10, 2006.

6. De Campos T, Assef JC, Rasslan S.: Questions about the use of antibiotics in acute pancreatitis. World J Emerg Surg 1: 1-6, 2006.
7. De Waele JJ, Vogelaers D, Hoste E, Blot S, Colardyn F.: Emergence of Antibiotic Resistance in Infected Pancreatic Necrosis. Arch. Surg. 139: 1371-1375, 2004.

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（天津市民病院，京都府立医科大学大学院消化器内科学），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】

2006年までの成果から，経腸栄養の治療指針を作成し，それを初期診療ガイドラインなどで発表してきた．2009年度の急性膵炎全国調査のデータの解析では，重症急性膵炎に対する経腸栄養（enteral nutrition: EN）の施行率は10.5%であり，これまでの全国調査に比較して同等であった．しかし，その施行率はいまだに低く，また SDD の施行期間が長く耐性菌の出現が危惧される．一方，EN は推奨度が高いにもかかわらず，わが国では必ずしも施行率が高くない．早期経腸栄養の必要性を啓蒙する必要がある．同時に施行率を高めることを目的として，どのような条件が満たされれば，急性膵炎の経腸栄養療法が施行可能か全国主要施設に調査を行い，施行可能なプロトコルの作成に向けて準備中である．

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，2010年に改定された「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 となっている⁶．さらに immunonutrition, synbiotics や⁷，発症早期の経胃の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い．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

2009年度に行った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，現時点での経腸栄養プロトコルを検討する．

C. 研究結果

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，2158例中299例（13.2%）で，中でも経口投与が225例と多数を占めていた．経口栄養を施行した225例のうちで重症例は75例（33.3%）に施行されていた．ただし，発症後1週以内開始されているものはほとんどなく，経口栄養症例は多くの場合，食事開始前の経口摂食として行われている結果であった．

一方，経管的に胃以遠に栄養剤を投与する経腸栄養（EN）は74例に行われていた．重症例では重症582例中61例（10.5%）に対して施行されていた．投与部位を見ると，胃11例，十二指腸8例，空腸36例，不明6例で，経胃投与の症例の比率が増加する傾向にあった．開始日をみると，19例（31.1%）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，発症2週以降に開始されていた症例も29例（47.5%）

あり、必ずしも発症早期にEN施行が施行されていない結果であった(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ENに関して検討すると、38例で成分栄養剤であるエレンタールが使用されており、エンシュアリキッドやラコールなどの半消化態栄養剤を上回る使用率であった。また免疫能強化製剤は3例に選択されたのみであった。

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⁾、今回の検討におけるENの施行率は10.5%であり、施行率が上昇していた。

これは、急性膵炎診療ガイドラインを含めた啓蒙活動を通じて、急性膵炎治療におけるENの重要性が周知されつつあることを示しているものと考えられた。

D. 考察

今回の全国調査では、EN施行例の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。しかし、7日以内に開始されている症例は31%に過ぎず、早期からの開始は必ずしも行われていな

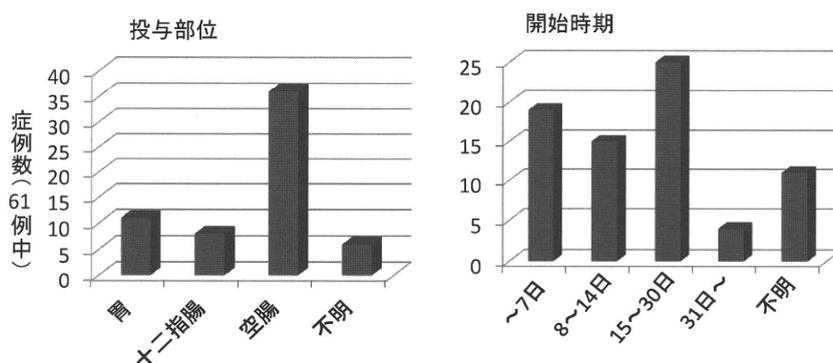


図1 重症急性膵炎 EN 施行例における投与部位と開始時期(2009年度急性膵炎症例全国調査)

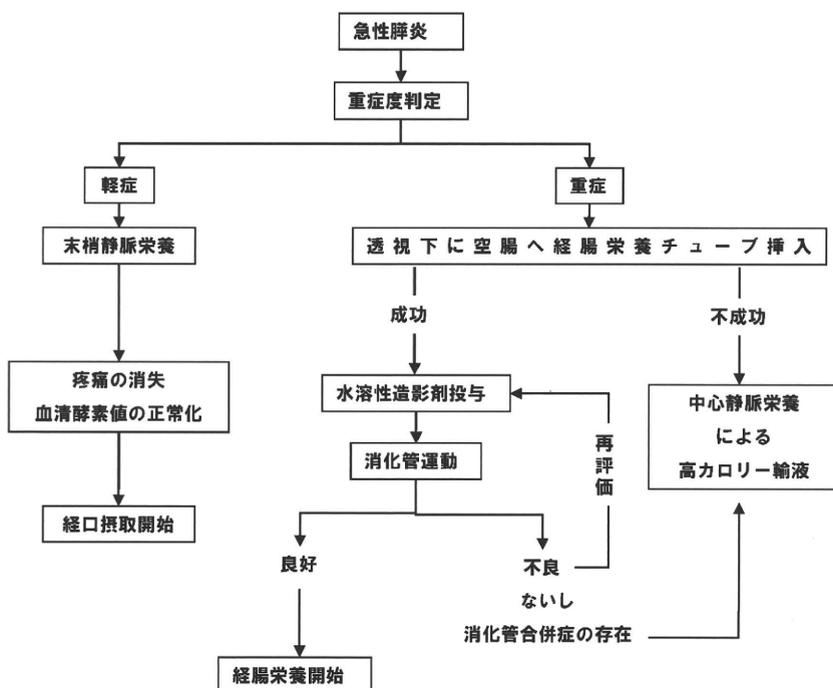


図2 急性膵炎における経腸栄養療法施行プロトコール

表 1 急性膵炎における栄養と経腸栄養の治療指針

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ト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。

い結果であった。

今後は、本研究で作成した急性膵炎における経腸栄養施行指針(表1)と施行プロトコール(図2)をより普及させ、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統一して、EN施行率を向上させる必要があると考えられた。

E. 結論

本邦における急性膵炎治療としてのSDD, ENの問題点を踏まえて、急性膵炎治療における腸管対策の至適プロトコールを改良・普及してゆく必要がある。

F. 参考文献

1. Runkel NS, Moody FG, Smith GS, Rodroguet LF, LaRocco MT, Miller TA. The role of the gut in thEdevelopment of sepsis in acute pancreatitis. J Surg Res 1991; 51: 18-23.
2. Gianotti L, Munda R, Alexander JW, Tchervenkov JI, Babcock GF. Bacterial translocation: a potential source for infection in acute pancreatitis. 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 randomized 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). 2010.
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 nasogastric 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

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（熊本市医師会ヘルスケアセンター）、伊藤鉄英（九州大学病院肝臓・膵臓・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（福島県立医科大学津医療センター準備室）
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消化器内科学）
川口義明（東海大学医学部消化器内科学）、木田光弘（北里大学東病院）
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）
山口武人（千葉県がんセンター）、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年に作成したものでは第1項目にあるように“24時間以上続く腹痛”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の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。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。

表 1 ERCP 後 3 hr 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。

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、翌日のアミラーゼ値を

基に暫定基準を作成した。これが表 1 と表 2 である。更にこれで ERCP 後膵炎の診断については新たに尿中トリプシノーゲン 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。現在、サンプリングしている途中であるこの結果を次回まとめる予定である。

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 Page 275-280, 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 Page 1859-1863

- 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 Page 368 (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 Page 791, 2007
- 10) 峯 徹哉: ERCP 後膵炎の現状と展望: 医事新報: 4467, Page 53-56, 2009
- 11) 峯 徹哉, 下瀬川徹: ERCP 後膵炎の早期診断と予防: Annual Review: Page 241-247 (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巻2号 Page 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巻12号 Page 1859-1863
- 6) 峯 徹哉: ERCP 後膵炎の現状と展望: 医事新報: 4467, Page 53-56, 2009

7) 峯 徹哉, 下瀬川徹: ERCP 後膵炎の早期診断と予防: Annual Review: Page 241-247 (2010)

- 8) Omata F, Deshpande G, Tokuda Y, Takahashi O, Ohde S, Carr-Locke DL, Jacobs JL, Mine T, Fukui T. Meta-analysis: somatostatin or its long-acting analogue, octreotide, for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. J Gastroenterol. 2010; 45(8): P885-95.
- 9) 峯 徹哉, 川口義明, 小俣富美雄, 下瀬川徹. ERCP に対するルネサンス. 消化器内視鏡, 消化器内視鏡22巻12号 Page 1889-1893 (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) 峯 徹哉. ERCP 後膵炎予防の最前線. 第43回神奈川県消化器病医学会総会. 横浜. 2010

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の効果

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），川口義明（東海大学医学部消化器内科学）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

【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。その原因の一つと考えられている ERCP 後の十二指腸主乳頭の浮腫を軽減する為に行う膵管ステント留置術はその一つの対策と考えられる。まず我々の単施設で ERCP 後膵炎予防に対して膵管ステント留置術の RCT を行なった。さらにその結果を組み込んだメタアナリシスを行い報告し、ERCP 後の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主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120症例のう

ち9例であり全例軽症であった。（Table 1, Table 2, Table 3）

2) メタアナリシス

今回、膵管ステント留置群(60例)では1名の患者が ERCP 後膵炎を発症し非留置群(60例)では8名の患者が ERCP 後膵炎を発症し、ERCP 後膵炎の発症頻度において有意な差が出た。これをもとに7つの RCT の論文とともに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)。

Table 1. Characteristics of 120 Patients

	No stent	Stent
No. of patients	60	60
Mean age (range)(years)	68 (27-92)	66 (24-88)
Sex Female/male	25/35	27/33
Reasons of high risk		
Previous post-ERCP pancreatitis	5	5
Sphincter of Oddi dysfunction (SOD)	0	0
A difficult cannulation	5	6
Pre-cut	0	0
Sphincterotomy	29	31
Pancreatic sphincterotomy	5	4
Pancreatic duct biopsy	5	6
IDUS	27	25
Procedure time greater than 30 min	29	33

NOTE. ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; IDUS, intraductal ultrasonography.

Table 2. Final Diagnosis in Both Groups

	No stent	Stent
Biliary disease		
CBD stone	16	15
Cholangitis	2	2
Cholangiocarcinoma	4	3
Cholangiocellular carcinoma	2	1
Benign biliary stricture	1	2
Primary sclerosing cholangitis	2	1
GB stone	1	0
GB polyp	1	1
GB adenomyomatosis	1	1
Cholecystitis	1	1
GB carcinoma	3	3
Pancreatic disease		
IPMN	10	11
MCN	0	1
SCN	1	0
Chronic pancreatitis	3	3
Pancreatic cyst	1	2
Pancreatic carcinoma	11	13

NOTE. CBD, common bile duct; GB, gallbladder; IPMN, intraductal papillary mucinous neoplasm; MCN, mucinous cystic neoplasm; SCN, serous cystic neoplasm.

Table 3. Summary of Stent Placement

No. of patients	60
Success rate in stent placement	100%
Rate of spontaneous stent dislodgement	96.7%
Duration time to dislodgement, days (range)	2.1(2-3)
Complications	
Stent migration	0%
Post-ERCP pancreatitis	1.7%
Hyperamylasemia	30%
Hemorrhage	0%
Perforation	0%
Infection(cholangitis, cholecystitis)	0%
Others	0%
Mean serum amylase level after procedures, U/L(range)	1246

Table 4. Overall Post-ERCP Pancreatitis in No stent Group and Stent Group

	No stent	Stent	P value
No. of patients	60	60	
Hyperamylasemia	23(38.3%)	18(30%)	NS(.862)
Average serum amylase level (IU/l) (range)	842.4 381-2040	746.2 420-1620	NS(.798)
Post-ERCP pancreatitis	8(13.3%)	1(1.7%)	<.05(.0322)
Mild	8	1	NS(.096)
Moderate	0	0	NA
Severe	0	0	NA
Average serum amylase level in pancreatitis cases (IU/l) (range)	1720 820-2040	1240 746-1964	<.05(.04)

NOTE. χ^2 test or the Fisher exact test was used to determine the significance of associations, and $P < 0.05$ was regarded as significant.

NA, not available; NS, not significant.

D. 考察

自らの施設で ERCP 後膵炎の予防に膵管ステントを無作為に留置した。その結果, Table 4 に示す如く有効であるとの結論を得た。また図 1 のようにメタアナリシスを行い, 有効であるとの結果を得た。

E. 結論

今回の予備検討で ERCP 後に膵管ステント

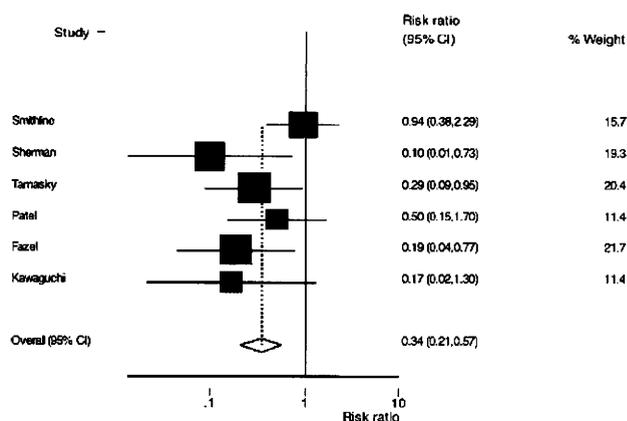


図 1 膵管ステントの効果のメタアナリシス

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。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
- 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 Gastroenterological Endoscopy (0387-1207) 51巻 Suppl. 2 Page 2282
- 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 Page 275-280 (2009.08)
- 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 Page 1859-1863
- 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 後膵炎予防の向き検討(会議録): 胆道21巻 3号 Page 368

(2007.08)

6. 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：Gastroenterological Endoscopy (0387-1207) 49巻 Suppl. 1 Page 791 (2007.04)
7. 峯 徹哉：ERCP 後膵炎：胆と膵：27巻 8号 Page 525-528 (2006.08)
8. 峯 徹哉：ERCP 後膵炎の現状と展望：医事新報：4467, Page 53-56, 2009
9. 峯 徹哉， 下瀬川徹：ERCP 後膵炎の早期診断と予防：Annual Review: Page 241-247 (2010)
10. 峯 徹哉， 川口 義明， 小俣富美雄， 下瀬川徹：ERCP に対するルネサンス：消化器内視鏡：消化器内視鏡：22巻12号 Page 1889-1893 (2010)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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 Gastroenterological Endoscopy (0387-1207) 51巻 Suppl. 2 Page 2282
- 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， 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 Page 275-280 (2009.08)
- 3) 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 Page 1859-1863
- 4) 峯 徹哉：ERCP 後膵炎：胆と膵：27巻 8号 Page 525-528 (2006.08)
- 5) 峯 徹哉：ERCP 後膵炎の現状と展望：

医事新報：4467, Page 53-56, 2009

- 6) 峯 徹哉， 下瀬川徹：ERCP 後膵炎の早期診断と予防：Annual Review: Page 241-247 (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) 峯 徹哉. ERCP 後膵炎予防の最前線. 第43回神奈川県消化器病医学会総会. 横浜. 2010

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 後膵炎の危険因子の検討

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（熊本市医師会ヘルスケアセンター）、伊藤鉄英（九州大学病院肝臓・膵臓・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（福島県立医科大学会津医療センター準備室）
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消化器内科学）
川口義明（東海大学医学部消化器内科学）、木田光弘（北里大学東病院）
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）
山口武人（千葉県がんセンター）、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年に作成したものでは第1項目にあるように“24時間以上続く腹痛”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の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る、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。

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。

C. 研究結果

今年中に結果を出す予定である。前回有意になった因子のデータがすべてそろっている症例だけで、ロジスティック回帰分析をやってみると、有意な因子としては、腺房造影、3時間 AMY 高値、膵管造影、予防ステント、腹痛の

5因子となり、R-square も0.4410となり、ROC 解析の AUC も0.89406となった。

前回の解析では、腹痛は説明変数として入れないで解析したが、腹痛を入れないと、どのような組み合わせにしても膵炎を予測するのは困難だということがわかった。

腹痛を説明変数に加えると、腺房造影、3時間 AMY 高値、膵管造影、予防ステントの値で腺房造影を施行した+3時間 AMY 高値+膵管造影を施行した+予防ステントを使わなかったの組合せに、さらに後で腹痛が出現したら、膵炎が起きたと診断するというのであれば、以下の予測式が臨床的にも使えるかもしれない。

$$y = 3.829 + \text{腺房造影(あり0.836; なし-0.836)} + 3 \text{時間 AMY} \times 0.00159 + \text{膵管造影(あり1.043; なし-1.043)} + \text{予防ステント(あり-1.395; なし1.395)} + \text{腹痛(あり3.140; なし-3.140)}$$

$$P(\text{ERCP 後膵炎}) = 1/[1 + \exp(-y)]$$

たとえば、最初は腹痛なしで膵炎の確率を計算しておいて、腹痛が出た時点で腹痛ありで計算するという使い方も可能であると思われる。

全症例で同じ因子で解析を行ってみると、係数の値が少し変わりますが、基本的には同じ結果であった。

$$y = 1.653 + \text{腺房造影(あり0.814; なし-0.814)} + 3 \text{時間 AMY} \times 0.00152 + \text{膵管造影(あり0.962; なし-0.962)} + \text{予防ステント(あり-0.595; なし0.595)} + \text{腹痛(あり3.126; なし-3.126)}$$

$$P(\text{ERCP 後膵炎}) = 1/[1 + \exp(-y)]$$

ROC 解析でも AUC 0.8805であった。

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 Page 275-280, 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 Page 1859-1863
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 Page 368 (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 Page 791, 2007
10. 峯 徹哉: ERCP 後膵炎の現状と展望: 医事新報: 4467, Page 53-56, 2009
11. 峯 徹哉, 下瀬川徹: ERCP 後膵炎の早期診断と予防: *Annual Review: Page 241-247 (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巻 2号 Page 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巻12号 Page 1859-1863
- 6) 峯 徹哉: ERCP 後膵炎の現状と展望: 医事新報: 4467, Page 53-56, 2009
- 7) 峯 徹哉, 下瀬川徹: ERCP 後膵炎の早期診断と予防: *Annual Review: Page 241-247 (2010)*
- 8) Omata F, Deshpande G, Tokuda Y, Takahashi O, Ohde S, Carr-Locke DL, Jacobs JL, Mine T, Fukui T. Meta-analysis: somatostatin or its long-acting analogue, octreotide, for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 2010; 45(8): P885-95
- 9) 峯 徹哉, 川口義明, 小俣富美雄, 下瀬川徹. ERCP に対するルネサンス. 消化器内視鏡, 消化器内視鏡22巻12号 Page 1889-1893 (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) 峯 徹哉. ERCP 後膵炎予防の最前線. 第43回神奈川県消化器病医学会総会. 横浜. 2010

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

ERCP 後膵炎発症の危険因子と危険因子に伴う膵炎発症の予測確率

研究報告者 明石隆吉 熊本市医師会ヘルスケアセンター 所長

共同研究者

清住雄昭, 上田城久朗, 中原和之, 成田 礼, 堤 英治, 山之内健伯, 陣内克紀, 田村文雄
(熊本地域医療センター)

浜田知久馬 (東京理科大学経営工学科)

【研究要旨】

ERCP 関連手技は偶発症の頻度が最も高く、中でも後膵炎 (post ERCP pancreatitis: PEP) は最も頻度が高く、重症例も存在する。我々は検査時間をできれば15分以内に留め、不要な膵管造影を避けることが、PEP 発症の防止に重要であることを報告している。

今回、対象症例を追加し統計的解析を行うことにより、PEP 発症、重症化の予防策を検討した。対象症例は897例。検討因子は性別、年齢、BMI、内視鏡的乳頭括約筋切開術 (EST) の既往、蛋白分解酵素阻害剤使用の有無、検査時間、カニューレション回数、膵管造影、管腔内超音波、胆管生検、胆汁細胞診、胆管ブラシ細胞診、膵液細胞診、膵管ブラシ細胞診、EST、膵管括約筋切開プレカット術、胆管ドレナージ (EBD)、non-EST/EBD、膵管ステント留置、膵管ガイドワイヤー、術者 (トレイニーかオペレーターか) とした。EST の既往例は膵炎を惹起しにくかった。膵管障害・閉塞をきたすような因子が危険因子であった。検査時間15分以上と15分未満で膵炎の発症率を検討すると、15分以上で4.95%、15分未満1.78%で膵炎発症率に有意差を認めた ($p < 0.05$)。このとき、感度78.1% (25/32)、特異度44.5% (385/865) であった。

検査時間15分以上で膵炎の発症する確率は3% (感度65.6%、特異度65%) であった。特に、non-EST/EBD や膵管造影を施行した場合には、確率は2% (感度87.5%、特異度67.2%) と膵炎の発症する可能性が高くなるために、検査時間にはさらなる注意を要する。

A. 研究目的

ERCP 関連偶発症のなかで、術後膵炎 (post ERCP pancreatitis; PEP) は最も頻度が高く、時に重症例、死亡例も存在する。PEP 発症の危険因子としては、手技に関する因子や患者側の因子が種々報告されている¹⁾。我々は、PEP 発症に関与する手技的危険因子の共通した要因が、十二指腸乳頭及び膵管に対する侵襲によって惹起される膵管内圧上昇にあること、したがって膵管内圧上昇を阻止すれば PEP の発症及び重症化を予防出来る可能性が高いことを報告してきた^{2~4)}。近年、管腔内超音波 (IDUS) や膵管ブラシ細胞診などの普及で、ERCP 関連手技の検査時間も長時間となり、十二指腸乳頭に対する侵襲も増す傾向にある。

我々は検査時間をできれば15分以内に留め、不要な膵管造影を避けることが、PEP 発

症の防止に重要であることを報告している⁵⁾。

今回我々は、PEP 発症の危険因子をより明らかにするために、前回報告のデータに症例を追加し統計的解析することで、PEP の予防策のさらなる検討をする。

B. 研究方法

対象は2008年9月～2010年3月に施行した ERCP 関連手技1167例中、十二指腸乳頭到達不能例や、他院から ERCP のみ依頼された症例等を除外した897例。

検討項目は1) PEP の頻度および重症度、2) PEP の危険因子について、患者背景因子として性別、年齢、BMI、手技因子として内視鏡的乳頭括約筋切開術 (EST) の既往、蛋白分解酵素阻害剤使用の有無 (酵素阻害剤)、検査時間、カニューレション回数、膵管造影、胆管

IDUS, 胆管生検, 胆汁細胞診, 胆管ブラシ細胞診, 膵液細胞診, 膵管ブラシ細胞診, EST, 膵管括約筋切開プレカット術(プレカット), 内視鏡的胆道ドレナージ(EBD), non-EST/EBD, 膵管ステント留置(膵管ステント), 膵管ガイドワイヤー. 以上の各因子と PEP 発症の関連について統計的解析を行った. 膵炎の診断と重症度は厚生労働省の旧基準によった²⁾. 血清アミラーゼ値は検査前と翌朝を原則とした. 膵管ステント留置はプレカットと内視鏡的乳頭切除術施行時を原則とした.

統計学的解析は PEP の有無との関連については Spearman 順位相関係数を計算し, また, ロジスティック回帰分析を施行し ROC 曲線を作成し, 適切な cut off 値を検討した. 統計解析には SAS V.6.12を用いた. $p < 0.05$ の場合を有意差ありと判定した.

C. 研究結果

897例の内訳を以下に示す. 性別: 男性511人, 女性は386人, 平均年齢: 72.44 ± 14.68 歳(最少20歳, 最高105歳, 中央値75歳)BMI: 平均 22.64 ± 3.64 (最小値1, 最大値33.1, 中央値22.4)であった. 施行した ERCP 関連手技の内訳はERCP 170例, EST 182例(プレカット10例), EBD 477例, non-EST/EBD 109例, 切石282例, 胆管 IDUS 20例, 胆管生検20例, 胆汁細胞診17例(胆管生検と重複5例), 胆管ブラシ細胞診4例, 膵液細胞診14例(胆管生検と重複1例), 膵管ブラシ細胞診1例(膵液細胞診と重複1例)であった.

表1の要約統計量をみると, 使用した造影剤の量は平均 8.93 ± 5.76 cc(最少量1cc, 最大量55cc, 中央値7cc), カニキュレーション回数は平均 3.67 ± 2.64 回(最少1回, 最高20回, 中央値3回), 検査時間は平均値 17.44 ± 12.50 分(最短2分, 最長135分, 中央値15分)であった.

PEP の発症率は3.6%(32/897)であった. PEP の発症率を観察期間で分けて検討すると, 2008年9月から2009年8月まででは4.8%(25/526), 2009年9月から2010年3月まででは1.9%(7/371)であり発症率に有意差を認めた($p < 0.05$).

表1 要約統計量

変数	N	平均	標準偏差	中央値	最小値
Y	897	0.03567	0.18558	0	0
sex	892	1.43049	0.49542	1	1
age	893	72.43897	14.6793	75	20
height	724	157.9564	9.77029	159	133
weight	739	57.17537	11.70166	55.5	29.2
bmi	255	22.64118	3.64275	22.4	1
ESTA	893	0.514	0.50008	1	0
Inhibitor	891	0.78788	0.40904	1	0
contrast	877	8.93843	5.76021	7	1
canulation	885	3.67119	2.63661	3	1
time	884	17.43552	12.50102	15	2
suikan	892	0.22646	0.41877	0	0
tankan	881	0.92281	0.26704	1	0
suikangw	870	0.05172	0.2216	0	0
idus	895	0.02123	0.14423	0	0
seiken	895	0.02682	0.16163	0	0
suieki	895	0.02011	0.14046	0	0
tanju	895	0.02346	0.15146	0	0
suisai	895	0.00223	0.04725	0	0
tansai	895	0.00894	0.09417	0	0
EST	895	0.19106	0.39336	0	0
psp	895	0.01117	0.10517	0	0
tanstent	895	0.51397	0.50008	1	0
stentlength	704	4.22898	3.74945	6	0
nonest	897	0.17503	0.3802	0	0
suistent	895	0.03799	0.19128	0	0
eml	895	0.17654	0.38149	0	0
basket	895	0.12626	0.33232	0	0

重症度は軽症25例, 中等症3例, 重症4例であり, 死亡例はなかった.

単変量解析では PEP の発症に関して, 患者背景因子には表2-1のようになぜか有意差を認めなかった. 手技因子を表2-2, 表2-3でみると, 相関係数の低い順に, ESTの既往: 相関係数 -0.12594 ($p = 0.0002$), 胆管造影 -0.08025 ($p = 0.0172$), 酵素阻害剤: 相関係数 0.07064 ($p = 0.035$), 造影剤の量: 相関係数 0.07427 ($p = 0.0278$), 胆管生検 0.07979 ($p = 0.017$), non-EST/EBD: 相関係数 0.0854 ($p = 0.0105$), 膵液細胞診 0.10101 ($p = 0.0025$), カ