

床家では、この迅速測定法によって、急性膵炎の診断やその除外が可能となり、急性膵炎患者の早期からの適切な施設への転送や治療が可能となり、急性膵炎患者の重症化の抑制とともに生命予後の改善が期待される。

Trypsinogen activation peptide (TAP)は、trypsinogen が trypsin へ活性化される際に遊離される8個のアミノ酸からなるペプチドで、随時尿中のTAP濃度は膵組織におけるtrypsin 活性化の程度を反映しているため、急性膵炎の重症化を反映するマーカーとして期待されている^{7,8)}。

尿中トリプシノーゲン-2 および TAP 測定に関しては、わが国の保険診療枠内ではまだ正式に許認可されていない中で、本研究班構成メンバーおよびその関連施設における共同プロジェクト「急性膵炎における尿中 trypsinogen2 および尿中 TAP 測定の多施設検討」を企画し、わが国での臨床応用への導線の一助とすることとした。

B. 研究方法

• システムの構築

上記の多施設共同研究遂行に際しては、試薬の導入、各施設での検体収集～保存法、測定に際しての検体回収と一括測定システムの構築が必要となる。同時に保険診療外の検体測定に際しての倫理的配慮が求められる。一方では近年、医学研究における利益相反(当該企業等との利害関係)に関する諸問題の克服が必要となる。「尿中トリプシノーゲン-2 検査試薬」はフィンランド (Medix Biochemica) で開発されたが、わが国での輸入業者はユニチカ㈱である。本研究で使用する検査試薬の提供、それをを用いた尿検体の測定および検査結果報告は、ユニチカ㈱からの無償提供によるものである。本研究の遂行に際しては、企業等との利害関係についての常に公平性を保つ必要がある。この点については、平成20年3月31日施行通知が行われた厚生労働科学研究における利益相反 (Conflict of Interest: COI) の管理に関する指針 (<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html#9>) に準拠して、まず主

任研究者(下瀬川 徹)の所属する東北大学利益相反マネジメント委員会での審査を受け、平成20年9月16日に「急性膵炎の早期診断と重症化予知に関する尿中 trypsinogen-2 測定の有用性に関する多施設共同臨床研究」に対して正式承認を得た。その後、この多施設共同研究に関して主任研究者の東北大学医学部『倫理委員会』の審査に申請して、平成20年12月10日に承認を得た。同時に、COI 委員会の勧告に従い本研究を UMIN への臨床研究登録の上、公開した(試験 ID 番号: UMIN000001622, 平成21年1月7日～)。今後は班研究構成メンバーの各施設および関連施設での『倫理委員会』申請手続について準備中である。本研究班では共同研究プロジェクト「ERCP 後膵炎の新たな診断基準案の検証」(分担研究者: 峯 徹哉)が同時進行するが、尿中トリプシノーゲン-2 による新たな診断基準案の作成についての提案も企画されており、両プロジェクトが円滑に遂行できるように研究デザインと調査表の改訂を予定する。

なお、腹部救急医学会(高田忠敬理事長)を中心として、急性膵炎診断における尿中トリプシノーゲン-2 に関する臨床研究、すなわち「急性膵炎の診断における尿中 trypsinogen-2 の有用性に関する多施設共同臨床研究」が現在、進行形である。本研究班構成メンバーですでに企画されている施設については、上記共同研究期間内は優先してこれを遂行していただくことを確認した。本研究班では、ERCP 膵炎を含めた急性膵炎症例の解析の上、平成20年改訂された新基準での重症度判定との対比から、膵局所および全身性の重症化予知がこの試験で可能かどうか主に主眼を置く方針とした。

さらに、同じく尿検体から測定できる TAP についても、今回の多施設臨床研究に追加して測定できるよう検討を始めた。TAP の測定法は、J. Hermon-Taylor らの開発した方法を導入・改良した、D₄K を特異的に認識する抗体を用いた競合 ELISA 法^{9,10)}、その測定はオリエンタル酵母工業㈱が無償で行う。測定項目の追加に伴い、主任研究者の東北大学の倫理委員会において、尿中 TAP 測定の追加申請が、

平成21年7月に承認を得られた。

• 倫理面への配慮

本研究遂行に関しては、主任研究者(下瀬川徹)の所属する東北大学において上記のごとく利益相反マネジメント委員会および倫理委員会の承認を受けている。調査は「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日 文部科学省・厚生労働省 平成14年7月1日施行)に従い施行する。患者の同意取得は当然のことであるが、通常の保険診療で認められた急性膵炎診療に加えて、患者の尿約5mlのサンプリングを対象とし、倫理的にみて患者への有害事象や不利益な危険性はない。とくに調査票の患者氏名はイニシャルで記載し、個人情報の保護に努める。

• 測定と解析

今回の臨床研究の目的は、本研究班構成メンバーおよびその関連施設において実施する尿検体を用いた簡便で新たな急性膵炎検査法の検証にある。この「尿中トリプシノーゲン-2 および TAP 測定検査」の有用性はすでに海外で実証されているが、わが国では未だ導入されていない。したがって、検査試薬輸入元との業務提携はもとより、利益相反(COI)委員会での協議と承認手続きが重要であり、平成20年度はこ

の申請と承認、さらには臨床研究実施に向けた倫理委員会の手続き業務が行われた。主任研究者の東北大学における両委員会での正式承認を得ることができたが、同時に本試験の全国展開に向けた業務フローから一括測定システムの確立を目指した。尿中トリプシノーゲン-2は本来、尿テストテープ法による定性反応であるが、重症度予知システムの応用を目的することから、重症度判定基準の予後因子との相関などを検討するには定量とともに希釈による定性の臨床的意義についても検証する必要がある。したがって、定性および定量に関する測定については、施設間格差是正のためには一括測定システムの構築が必要となる。この点に関して、業者との業務提携とともに COI 勧告に基づき、測定はユニチカ(株)メディカル開発部での一括測定とした。研究参加施設からの尿検体についての一括検体回収施設、測定施設への検体配送、検査結果およびそのデータ集計～解析センターを研究分担者片岡慶正の所属する京都府立医科大学消化器内科学内に置くこととした(図1)。さらに、尿中 TAP 測定に関しても、尿中トリプシノーゲン-2 測定と同様に、研究参加施設から尿検体を当施設へ一括回収し、オリエンタル酵母工業(株)へ配送後、一括測定することとし

業務フロー

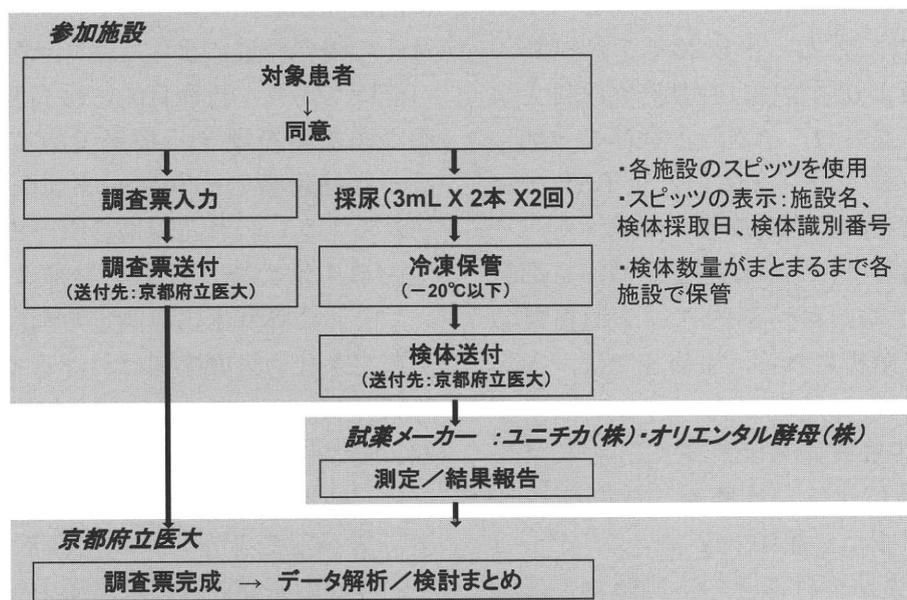


図1 業務フロー

検討項目

- 発症から採尿までの時間
(入院時と初回採尿後48時間以内の2回)
- 確定診断名
- 併存疾患
- 急性膵炎の診断根拠
- 成因
- 血清および尿生化学的検査(尿クレアチニン)
- 重症度判定基準—A 予後因子(9項目)
- 重症度判定基準—B 造影CT Grade
- 特殊治療
- 転帰

図2 検討項目

た。

急性膵炎重症度判定基準が平成20年10月から全面改定されたのを受けて、検討項目は、図2を基本として行う。また、同時進行で行われる「ERCP 後膵炎の暫定基準の検証」(分担研究者: 峯 徹哉)の臨床調査研究プロジェクトにおいても尿中トリプシノーゲン-2 およびTAP 測定を行い、ERCP 後症例の膵炎発症および重症化予知における本検査法の有用性の有無についても検討することとした。

C. 研究結果

症例登録は各研究参加施設で倫理委員会の承認後より開始し、平成22年12月31日までを症例登録期間としている。平成23年1月以降、各研究参加施設より尿検体は京都府立医科大学消化器内科へ配送され、それらの検体を一括して、尿中トリプシノーゲン2 およびTAP 測定のために、それぞれの測定施設へ配送する。それぞれの測定施設で得られた測定値は、京都府立医科大学消化器内科へ集約され、調査票のデータをもとに解析される。本研究では、入院時と初回採尿から48時間以内の計2回採尿するため、入院時尿検体では、主に、トリプシノーゲン2 定性による急性膵炎の診断能について検討する。また、尿中トリプシノーゲン2 およびTAP 定量法では、その実測値および尿中クレアチニン値による補正值、さらには48

時間後の変化量による、重症化予知について検討する。

D. 考察

わが国では、重症急性膵炎が公費負担制度の特定疾患に認定されて以来、本研究班を主体に急性膵炎の診断基準と重症度判定基準が策定、さらには時代に即して改訂が行われてきた¹⁾。その啓蒙・普及と同時に、『エビデンスに基づいた急性膵炎診療ガイドライン』や『急性膵炎の初期診療コンセンサス』により急性膵炎診療が大きく進歩してきた。重症例の致死率が大幅に低下してきたが、今回の新重症度判定基準での重症急性膵炎は従来に比してより重症例に限定される可能性が高く、初期診断と適切な初期治療の遅れは致命的経過の一つの誘因となる可能性もある¹⁾。

腹痛患者の約5%が急性膵炎であったという最新の知見の中で、腹痛患者すべてが血清膵酵素の迅速診断可能でCTをはじめとする膵画像診断の可能な施設を受診している訳ではない。また、医院や診療所はもとより、入院可能な一般病院でも夜間救急などでは急性膵炎診断に必要な上記設備の稼働困難な状況も推定される。この意味からも、いつでも、どこでも実施可能な迅速診断法としての尿中トリプシノーゲン-2 検査法の導入が望まれる。この検査法は、あたかも妊娠反応やインフルエンザ診断法のように簡便な迅速定性法である。まして、急性膵炎はその後の経過によっては、致命的経過を辿る可能性もあり、救命目的には高度先進医療と高額な医療費を要する疾患である。そのためには、腹痛患者の約30%がまず医院や診療所を訪れるともいわれる実地診療の場に、この検査法の導入は大きな威力を発揮する可能性が高い。とくに膵酵素迅速測定や画像診断が即座に実施できない医療機関における本検査法の迅速診断(図3)により、急性膵炎診断が早まり、早期入院から初期治療への導線がよりスムーズとなり、結果として早期からの重症化阻止対策実施に繋がることから、その臨床的意義は大きい。今回の研究計画では、尿中トリプシノーゲン-2 定量とTAP 定量およびそれらの48時間

急性膵炎患者の動向

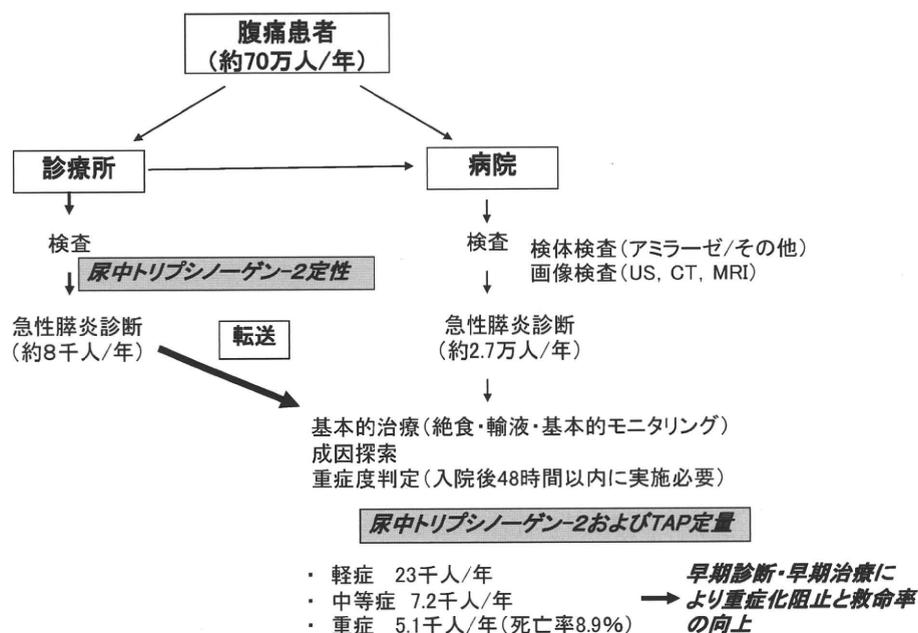


図3 急性膵炎患者の動向

後の変化も検討する。今回改訂された新重症度判定基準での評価項目と上記方法での尿中トリプシノーゲン-2 および TAP 測定結果の照合により、局所的重症度ならびに全身性重症度評価の層別化解析を行い、この検査法が重症化予知の予測システムに应用可能かどうか?について検証する予定である。同時に ERCP 後症例についても同様の検証にて、ERCP 後膵炎の発症から重症化予知への応用を目指す予定である。

E. 結論

重症急性膵炎のさらなる致死率低下には、初期診療のあり方が重要である。急性膵炎診療の基本は早期診断、早期治療が原則で、適切な重症度判定とともに重症化予測システムが重要である。中でも初診する医療機関の実態を踏まえた簡便な迅速検査法の開発が急務でもある。したがって、診断のための医療設備の如何にかかわらず、いつでも、どこでも実施可能な尿テストテープ法による迅速診断法としての「尿中トリプシノーゲン-2 検査法」について検証する必要がある。本研究班においては急性膵炎診断(ERCP 後を含む)と重症化予知の可能性を模索する中で、共同研究プロジェクト『急性膵炎における尿中 trypsinogen2 および尿中 TAP 測

定の多施設検討』を企画し、平成21年度には研究班構成メンバー施設およびその関連施設での倫理委員会承認後の実施がようやく始まり、平成22年度は、症例数の蓄積と検体の一括測定からデータ解析を行う。

F. 参考文献

1. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス改訂委員. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス改訂第2版. 厚生労働省難治性疾患克服事業難治性膵疾患に関する調査研究班(主任研究者大槻 眞)編. アークメディア, 東京, 2008, pp1-42.
2. 大槻 眞, 木原康之. 腹痛患者における急性膵炎の頻度. 厚生労働省難治性疾患克服事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成14年度研究報告書, 2003, pp 21-25.
3. Hedström J, Korvuo A, Kenkimäki P, Tikanoja S, Haapiainen R, Kivilaakso E, Stenman UH. Urinary trypsinogen-2 test strip for acute pancreatitis. Lancet. 1996 16; 347(9003): 729-30.
4. Kempainen E, Puolakkainen P, Hedström J, Haapiainen R, Perhoniemi V, Kivilaakso E, Korvuo A, Stenman U. Reliable screening for acute pancreatitis with rapid urine trypsinogen-

- 2 test strip. *Br J Surg.* 2000; 87(1): 49-52.
5. Kylänpää-Bäck ML, Kempainen E, Puolakkainen P, Hedström J, Haapiainen R, Korvuo A, Stenman UH. Comparison of urine trypsinogen-2 test strip with serum lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1130-1134.
 6. Lempinen M, Kylänpää-Bäck ML, Stenman UH, Puolakkainen P, Haapiainen R, Finne P, Korvuo A, Kempainen E. Predicting the Severity of Acute Pancreatitis by Rapid Measurement of Trypsinogen-2 in Urine. *Clinical Chemistry* 2001; 47(12): 2103-2107.
 7. Neoptolemos JP, Kempainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick JM, Raraty MGT, Slavin J, Beger H-G, Hietaranta AJ, Puolakkainen PA. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *The Lancet* 2000; 355(3): 1955-1960.
 8. Tenner S, Fernandez-del Castillo C, Warshaw A, Steinberg W, Hermon-Taylor J, Valenzuela JE, Hariri M, Hughes M, Banks PA. Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts severity in patients with acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1997; 21(2): 105-110.
 9. Hurley PR, Cook A, Jehanli A, Austen BM, Hermon-Taylor J. Development of radioimmunoassays for free tetra-L-aspartyl-L-lysine trypsinogen activation peptides (TAP). *J Immunol Methods* 1988; 111(2): 195-203.
 10. Karanjia ND, Widdison AL, Jehanli A, Hermon-Taylor J, Reber HA. Assay of trypsinogen activation in the cat experimental model of acute pancreatitis. *Pancreas* 1993; 8(2): 189-95.

3. その他 UMIN 臨床研究登録 (試験 ID 番号 : UMIN000001622)

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

急性膵炎初期診療コンセンサスの改訂報告

研究報告者 伊藤鉄英 九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科 診療准教授

共同研究者

五十嵐久人（九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科），木原康之（産業医科大学医学部第三内科学）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

急性膵炎は重症化するとショック，呼吸不全，腎不全，肝不全，播種性血管内凝固症候群などの多臓器不全を合併し，致命率が高くなる．急性膵炎の死亡例を見ると，発症早期に重症化し死亡する症例が多く，初期治療がその予後を大きく作用すると言える．当研究班では「急性膵炎における初期診療のコンセンサス」（2005年3月31日発刊）を作成し，急性膵炎患者の救命率の向上に貢献してきた．その後急性膵炎重症度判定基準が改訂されたことを受け，2008年に改訂第2版を発行した．更に2009年に「急性膵炎の診療ガイドライン2010 [第3版]」が発刊された．本研究では，「コンセンサス改訂第2版」の改良点・追加点を検討し，ガイドラインとも整合性があり更に一般医・研修医にも使いやすい指針を作成することを目的とし，改訂ワーキング委員会を設置した．委員に改訂点・問題点の提起を行ってもらった後，改訂版 ver. 1を作成した．現在改訂版の編集作業を行っており2011年春に上梓予定である．

A. 研究目的

急性膵炎は重症化するとショック，呼吸不全，腎不全，肝不全，播種性血管内凝固症候群などの多臓器不全を合併し，致命率が高くなる¹⁾．2003年の厚生労働省難治性膵疾患調査研究班（大槻班）の全国調査において重症急性膵炎の致命率は9.0%であった^{1,2)}．近年の診断・治療の進歩により救命率は以前に比べると格段に改善したものの，良性疾患としては未だに致命率は高い³⁾．急性膵炎の死亡例を見ると，発症早期に重症化し死亡する症例が多く，初期治療がその予後を大きく作用すると言える⁴⁾．大槻班は膵臓専門医のみならず一般臨床家を対象とし，「急性膵炎における初期診療のコンセンサス」（2005年3月31日発刊）を作成し，急性膵炎患者の救命率の向上に貢献してきた⁵⁾．発刊後数年が経過し，2008年に急性膵炎重症度判定基準が改訂されたことを受けて，当コンセンサスも改訂の必要性が提案された．同研究班では，急性膵炎初期診療指針改訂ワーキンググループを編成し，数回の会議を行い意見の集約後に改訂を行った．「急性膵炎における初期診

療のコンセンサス（改訂第2版）」は（2008年5月8日発刊）に上梓され⁶⁾，現在の急性膵炎の実地臨床に大きく寄与している．更に「急性膵炎の診療ガイドライン2010 [第3版]」が発刊された⁷⁾．（2009年7月30日発刊）当コンセンサスも改訂版ガイドラインとの整合性を持ち，膵疾患専門医以外の実地医家・研修医にとってもより使い易いものとするべき，と考えられる．そこで本研究ではコンセンサス改訂第2版の改訂・変更点を検討し，急性膵炎の初期のマネジメントに対して更に寄与できるものを作成することが目的である．

B. 研究方法

当コンセンサス改訂第2版の内容は

1. 急性膵炎の初期診療における注意事項（研修医，一般臨床医への注意）
2. 初期治療（発症48時間以内を基本とする）の基本
3. 重症度評価
4. 循環動態の把握
5. モニタリングと輸液

6. 鎮痛剤・抗菌薬・蛋白分解酵素阻害薬使用の指針

7. 高次医療施設における特殊治療法

8. 公費負担制度

から構成されている⁶⁾。2008年の8月末より当研究班の研究分担者や研究協力者の中からワーキンググループ委員を募集し、2008年11月に以下のように構成メンバーが決定された。

改訂ワーキンググループ構成メンバー(順不同・敬称略)

下瀬川 徹	東北大学大学院	消化器病態学分野
伊藤 鉄英	九州大学大学院	病態制御内科学 肝臓・膵臓・胆道内科
乾 和郎	藤田保健衛生大学	坂文種報徳會病院 消化器内科
岡崎 和一	関西医科大学	内科学第三講座 消化器内科
片岡 慶正	大津市民病院	
木原 康之	産業医科大学	消化器・代謝内科 肝臓病学・糖尿病
武田 和	独立行政法人国立病院機構	仙台医療センター 外科
竹山 宜典	近畿大学医学部	外科 肝胆膵外科
成瀬 達	三好町民病院	消化器内科
西森 功		西森内科
廣田 昌彦	熊本医師会	熊本地域医療センター 医師会病院
峯 徹哉	東海大学医学部	消化器内科学
明石 隆吉	熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター	
伊佐地秀司	三重大学大学院医学系研究科	病態修復医学講座 肝胆膵乳腺外科学
神澤 輝実	東京都立駒込病院	内科
川 茂幸	信州大学健康安全センター	
北川 元二	名古屋学芸大学	管理栄養学部栄養学科
白鳥 敬子	東京女子医科大学	消化器内科
古屋 智規	秋田赤十字病院	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
正宗 淳	東北大学病院	消化器内科
五十嵐久人	九州大学大学院	病態制御内科学 肝臓・膵臓・胆道内科

ワーキンググループ委員決定後、各委員に改訂の問題提起の依頼をメールにて行った。その後意見を集約し、改訂版の基本方針を以下のように決定した。

C. 研究結果

1. 基本方針

1) 急性膵炎の救命率を更に上げるためには、診断および初期治療が最も重要である。

2) 本指針の目的は、初期診療の指針を、膵専門医・消化器医・救急医のみならず、研修医を含む一般臨床医に対しても示すことである。

3) 「エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン」の改訂第3版が発刊された。今までの厚労省の業績を踏まえた内容で、改訂ガイドラインと整合性があり、治療内容も具体的に提示する必要がある。

4) 急性膵炎初期診療マニュアルとして具体的な処方例、開始タイミングを提示する。

例：初期輸液、鎮痛剤、蛋白分解酵素阻害薬、動注療法、経腸栄養、食事再開

5) 研修医でも診療漏れが無いようチェックリストを提示する。文章は箇条書きを多くし、図も増やす

2. 改訂案の作成

以上を受け、ワーキンググループ委員により改訂案の作成が進められた。その後、寄せられた改訂案の原稿を元にして2010年に改訂版 ver. 1 が作成された。内容を以下に示す。

はじめに

目的・対象

I. 急性膵炎の初期診療における注意事項(研修医、一般臨床医への注意)

- 基本的診療方針
- 診断
- 治療上の注意点

II. 初期治療(発症48時間以内を基本とする)

- 重症度評価 *新基準の啓発を含めて
- 成因の検索
- 腹部CT検査
- 胆石性膵炎の診断・診療指針
- ERCP 後膵炎の診断・治療指針
- 循環動態の把握、モニタリングと輸液
- モニタリングの指標
- 輸液 輸液ルート 輸液での注意事項
- 鎮痛薬(開始時間、種類、使用量)
- 抗菌薬(開始時間、種類、使用量)
- 蛋白分解酵素阻害薬(開始時間、種類、使用量)
- 経腸栄養 その他の留意事項
- 食事の開始時期、上げ方について

Ⅲ. 他院への転送：

- 高次医療機関への転送時期
- 転送の際の注意事項
- 高次医療機関の定義

Ⅳ. 高次医療施設における特殊治療法

- 蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動注療法
- 持続的血液濾過透析(CHDF)

Ⅴ. 公費負担制度：*啓発及び適切な更新について

Ⅵ. 急性膵炎診療チェックリスト

改訂版 ver. 1 をワーキング委員にメール等にて発送し、意見・修正点を募集したところ、以下の様に意見が寄せられた。

- 1) 複数の内容の重複、用語・薬品名の統一も含めて調整が必要
- 2) モニタリングの指標・輸液ルート：軽症例と重症例に分けて提示する。
- 3) 輸液の実際：
 - 治療開始から数時間後に治療効果による循環動態の変化を評価し、液量を再調節することの重要性を提示
 - 初期輸液後、十分な尿量が確保された場合、されなかった場合の輸液管理の提示
 - 中心静脈栄養の開始時期、リファイリング期の輸液管理の提示

D. 考察

以前から急性膵炎において激烈な経過を取る症例のみならず、急性膵炎発症早期の不適切な治療の結果、軽症・中等症急性膵炎を重症化させている症例が経験されていた。「急性膵炎における初期診療のコンセンサス」は、急性膵炎の初期の具体的な診療指針を示す目的で2005年3月に作成された。

その後重症度判定基準の改訂、「急性膵炎診療ガイドライン2010」の発刊を受けて、当コンセンサスも最新のエビデンスを元に、さらに具体的で使いやすい形での改訂が必要となった。

今回ワーキング委員による第1,2版を踏まえた改訂点や問題提起が行われ、それに基づいて新たに各パート別に原稿を依頼した。それらの集約を行い、改訂版 ver. 1 が作成されたが、内容としては前1,2版と比較して更に充

実したものとなった。しかしボリュームも増量した結果となり、より簡便な提示の方法を模索する必要が出てきた。

現在改訂版 ver. 1 に対する意見の集約を行っており、内容の再検討、編集作業を進めている。平成23年春に上梓予定である。

F. 参考文献

1. 大槻 眞. 難治性膵疾患の克服を目指して—厚生労働省特定疾患重症急性膵炎の現状と課題. 日消誌 2007; 104; 1-9.
2. 武田和憲. 急性膵炎一定義・概念. 疫学. 新しい診断と治療のABC 膵炎・膵癌 下瀬川徹 編 2008; 9-15.
3. 伊藤鉄英, 五十嵐久人, 木原康之, 大槻 眞. 急性膵炎の治療—初期診療指針の改訂案と問題点を中心に. 臨床消化器内科 2008; 23: 1415-1421.
4. 大槻 眞, 伊藤鉄英, 小泉 勝, 下瀬川徹. 急性膵炎の致命率と重症化要因—急性膵炎臨床調査の解析. 膵臓 2005; 20: 17-30.
5. 大槻眞, 真弓俊彦, 荒田慎寿, 他. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班編 アークメディア, 東京, 2005.
6. 大槻眞, 伊藤鉄英, 明石隆吉, 他. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス「改訂第2版」. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班編 アークメディア, 東京, 2008.
7. 急性膵炎の診療ガイドライン2010改訂出版委員会編. 急性膵炎の診療ガイドライン2010「第3版」. 金原出版, 東京, 2009.

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

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、なおかつ膵感染に関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。そのプロトコルを表に示す。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, Malfertheiner 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（大津市民病院，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低い．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を行った．

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

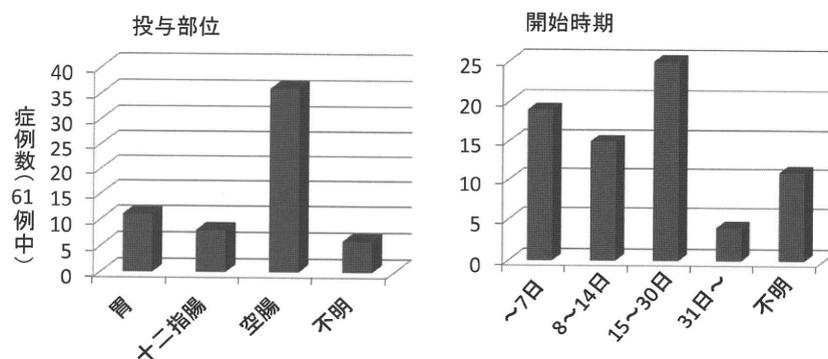


図 1 重症急性膵炎 EN 施行例における投与部位と開始時期(2009年度急性膵炎症例全国調査)

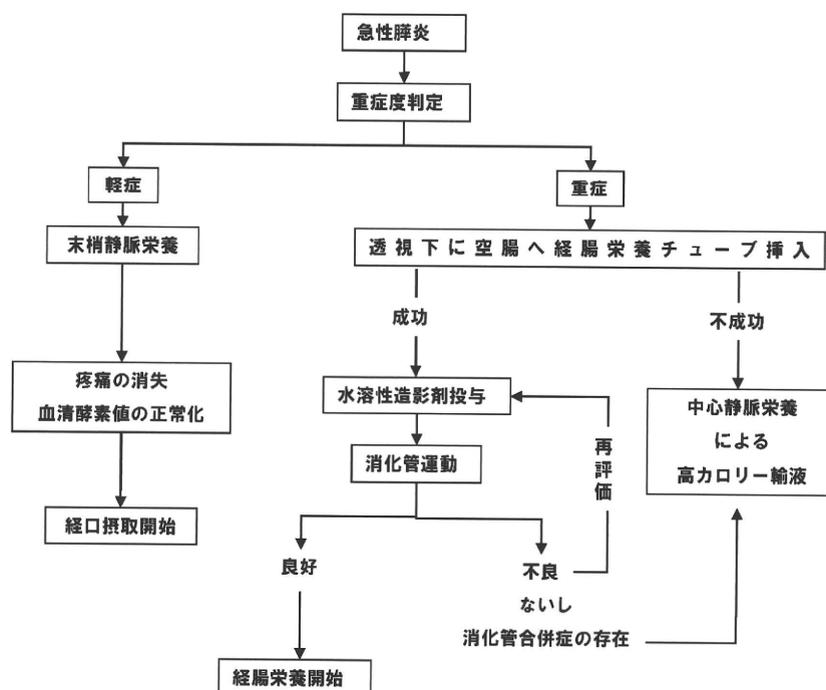


図 2 急性膵炎における経腸栄養療法施行プロトコール

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 thENvelopment of sepsis in acute pancreatitis. J Surg Res 1991; 51: 18-23.
2. Gianotti L, Munda R, Alexander JW, Tcher-venkov 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,

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。

- Guthrie JA, Spark JI, Welsh F, Guillou PJ, Reynolds JV. ComparEN with parenteral nutrition, enteral feENing 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). 2010.
 7. Olah A, Belagyi T, Issekutz A, Gamal ME and Bengmark S: RandomizEN 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

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

- 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
- 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
- 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
- 峯 徹哉 ERCP 後膵炎 胆と膵 27: 525-528, 2006
- Tetsuya Mine Is post-ERCP pancreatitis the same as acute clinical pancreatitis? *J Gastroenterol* 42: 265-266, 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: 肝・胆・膵 59 巻 2 号 Page 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 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

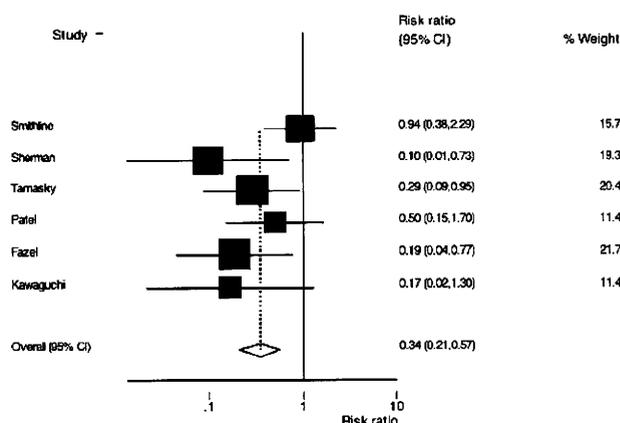


図 1 膵管ステントの効果のメタアナリシス

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