

(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 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 後膵炎に対するオクトレオタイドの効果 —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）
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）
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、我々は海外でのソマトスタチンの ERCP 後膵炎に対する予防効果を明らかにした。その後ソマトスタチンのアナログであるオクトレオタイドの効果について、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¹⁻⁶⁾。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。ソマトスタチンの ERCP 後膵炎に対する効果については我々は既にメタアナリシスにより明らかにした⁴⁾。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、乳頭括約筋の圧を低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⁷⁻¹⁰⁾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 の論文をあ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 後膵炎に対して予防効果がなかったことが判明した¹¹⁾。

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。

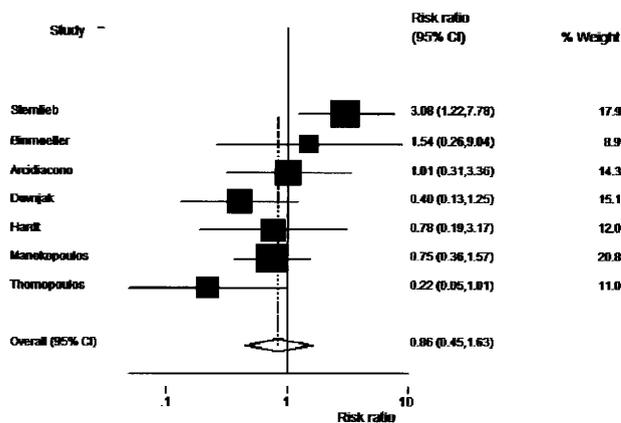


図1 ERCP後膵炎に対するオクトレオタイドの効果

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 J. Gastroenterol 42(3): 265-266, 2007.
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, 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, 吉田 仁, 花田敬士, 下瀬川徹: ERCP後膵炎の診断肝・胆・膵59巻2号 Page 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巻12号 Page1859-1863, 2009
7. Thomopoulos KC, Pagoni NA, Vagenas KA, Margaritis VG, Theocharis GI, Nikolopoulou VN. Twenty-four hour prophylaxis with in-

creased dosage of octreotide reduces the incidence of post-ERCP pancreatitis.

Gastrointest Endosc. 2006 Nov; 64(5): 726-31

8. 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.
9. Duvnjak M, Supanc V, Simicević VN, Hrabar D, Troskot 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:
10. 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.
11. Omata F, Deshpande G, Tokuda Y, Takahashi O, Ohde S, Cars-Locke DL, Jacobs JC, Mine T, Fukui T, J. Gastroenterol 45(8): 885-95, 2010 Meta-analysis.

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.

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ある第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。

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

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。

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

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

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。

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

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

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

- 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. 急性膵炎
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1 cc, 最大量55 cc, 中央値7 cc), 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のようにいずれも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

表 2-1 (患者背景因子)

背景因子	PEPの頻度 (%)	Spearman 相関係数	P値
性	M 17 / 511 (3.3%) F 15 / 386例 (3.9%)	0.0149	0.6567
年齢	55< 28 / 780 (3.6%) ≤55 4 / 117例 (3.4%)	0.01876	0.5755
身長		-0.00874	0.8144
体重		-0.00264	0.943
BMI	<25 24 / 540 (4.4%) 25≤ 6 / 183例 (3.3%)	0.07672	0.2221

Kumamoto Regional Medical Center

表 2-2 (手技内容)

手技内容	Spearman 相関係数	P値	手技内容	Spearman 相関係数	P値
ESTの既往	-0.12594	0.0002 *	胆汁細胞診	0.16892	0.0001*
酵素阻害剤	0.07064	0.035 *	膵管擦過細胞診	0.11833	0.0004*
造影剤	0.07427	0.0278 *	胆管擦過細胞診	-0.01829	0.5848
カニューレーション回数	0.10114	0.0026 *	EST	0.01356	0.6853
検査時間	0.13073	<.0001 *	non-EST/EBD	0.0854	0.0105*
膵管造影	0.21249	<.0001*	PSP	0.15128	<.0001*
胆管造影	-0.08025	0.0172 *	胆管stent	-0.01742	0.6027
膵管GW使用	0.25767	<.0001*	膵管stent	0.1506	<.0001*
IDUS	0.18037	<.0001*	EML	-0.04181	0.2114
胆管生検	0.07979	0.017 *	バスケット	-0.03696	0.2693
膵液細胞診	0.10101	0.0025 *			

* 有意差あり

Kumamoto Regional Medical Center

表 2-3 有意差の順

危険因子	相関係数	P値
1. ESTの既往	- 0.12594	0.0002*
2. 胆管造影	- 0.08025	0.0172*
3. 酵素阻害剤	0.07064	0.035*
4. 造影剤の量	0.07427	0.0278*
5. 胆管生検	0.07979	0.017*
6. non-EST/EBD	0.0854	0.0105*
7. 膵液細胞診	0.10101	0.0025*
8. canulation	0.10114	0.0026*
9. 膵管擦過細胞診	0.11833	0.0004*
10. 検査時間	0.13073	<.0001*
11. 膵管ステント	0.1506	<.0001*
12. Precut (PSP)	0.15128	<.0001*
13. 胆汁細胞診	0.16892	<.0001*
14. IDUS施行	0.18037	<.0001*
15. 膵管造影	0.21249	<.0001*
16. 膵管ガイドワイヤー	0.25767	<.0001*

カニューレーション回数：相関係数0.10114 (p = 0.0026), 膵管擦過細胞診：相関係数0.11833 (p = 0.0004), 検査時間：相関係数0.13073 (p < 0.0001), 膵管ステント：相関係数0.1506 (p

< 0.0001), プレカット：相関係数0.15128 (p < 0.0001), 胆汁細胞診：相関係数0.16892 (p = 0.0001), 胆管 IDUS：相関係数0.18037 (p < 0.0001), 膵管造影：相関係数0.21249 (p < 0.0001), 膵管ガイドワイヤー：相関係数0.25767 (p < 0.0001)の順に、各々16因子に有意差を認めた。

多変量解析の結果を以下に述べる。

まず構造方程式モデルにて上記16因子を胆管関連因子群、膵管関連因子群、胆・膵管共通関連因子群の3因子群に分けて、3因子群それぞれの膵炎発症に対する関与の強さを検討すると、表3のように、胆・膵管共通関連因子群(t値：3.6732), 膵管関連因子群(t値：2.9938), 胆管関連因子群(t値：2.0913)の順に PEP 発症に対する関与が強かった。また胆管関連因子群、膵管関連因子群、胆・膵管共通関連因子群の3因子群の相関をみると、図1のように、胆管関連因子群と膵管関連因子群では r = -0.00912, 胆管関連因子群と胆・膵管共通関連因子群では r = -0.06384と相関を認めなかったが、膵管関連因子群と胆・膵管共通関連因子群では r = 0.01717と有意な相関を認めた。

ロジスティック回帰の結果では、表4-1のように造影剤の量：p = 0.0196(オッズ比の95%信頼区間：1.008-1.097), 表4-2のように検査時間：p < 0.0001(オッズ比の95%信頼区間：1.021-1.058), 表4-3, 表4-4のように検査時間・non-EST/EBD・膵管造影：p = 0.0074・0.0648・p < 0.0001(オッズ比の95%信頼区間：1.007-1.046・0.956-4.593・2.810-13.759)が PEP 発症に対する有意な危険因子であった。

造影剤の量と検査時間の2因子の PEP 発症に対する関与を散布図により調べると、表5-1, 表5-2のようにピアソンの相関係数0.46と正の相関があった。さらに、造影剤の量と検査時間の両方をロジスティックモデルに含めると造影剤の量：p = 0.6932, 検査時間：p = 0.0001であり検査時間にのみ有意差を認めた。

表6でROC曲線より、検査時間15分以上により膵炎が発症する予測確率の適切なカットオフ値を求めると3%であった。このとき感度

表 3

膵炎の有無	=	2.1204	*	f1	+	0.9344	*	f2	+	0.4557	*	f3	+	1	誤差
標準誤差		1.0139		t		0.2544		c		0.1522		s			
t 値		2.0913		有意		3.6732		有意		2.9938		有意			
胆管造影	=	-6.2012	*	f1										+	1 誤差
標準誤差		0.6146		t1											
t 値		-10.0902													
胆管生検	=	1.9676	*	f1										+	1 誤差
標準誤差		0.8241		t2											
t 値		2.3876		有意											
胆汁細胞診	=	2.7398	*	f1										+	1 誤差
標準誤差		0.8074		t3											
t 値		3.3933		有意											
IDUS 施行	=	4.675	*	f1										+	1 誤差
標準誤差		0.7297		t4											
t 値		6.4068		有意											
酵素阻害剤	=					0.7611	*	f2						+	1 誤差
標準誤差						0.2228		c1							
t 値						3.4157		有意							
造影剤の量	=					0.401	*	f2						+	1 誤差
標準誤差						0.2281		c2							
t 値						1.7578									
canulation	=					1.3256	*	f2						+	1 誤差
標準誤差						0.2049		c3							
t 値						6.4701		有意							
検査時間	=					1.8144	*	f2						+	1 誤差
標準誤差						0.1732		c4							
t 値						10.479		有意							
EST	=									0.2329	×	f3	s1	+	1 誤差
標準誤差										0.1483					
t 値										-1.571					
non-EST/EBD	=									-0.048	*	f3	s2	+	1 誤差
標準誤差										0.1487					
t 値										-0.323					
膵液細胞診	=									0.2307	*	f3	s3	+	1 誤差
標準誤差										0.1483					
t 値										1.5554					
膵管擦過細胞診	=									0.1893	*	f3	s4	+	1 誤差
標準誤差										0.1484					
t 値										1.275					
膵管ステント	=									0.6418	*	f3	s5	+	1 誤差
標準誤差										0.145					
t 値										4.4272		有意			
Precut (PSP)	=									0.467	*	f3	s6	+	1 誤差
標準誤差										0.1469					
t 値										3.1803		有意			
膵管造影	=									1.4373	*	f3	s7	+	1 誤差
標準誤差										0.1161					
t 値										12.378		有意			
膵管ガイドワイヤー	=									1.1799	*	f3	s8	+	1 誤差
標準誤差										0.131		有意			
t 値										9.0044					

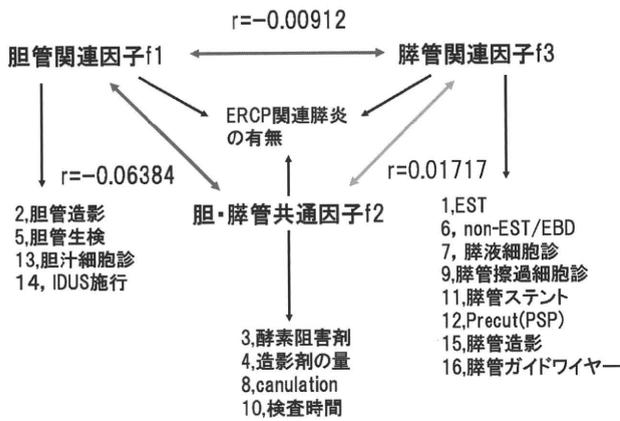


図1 構造方程式モデル

表 4-1 造影剤

オッズ比の推定値			
効果	点推定値	95% Wald	信頼限界
contrast	1.052	1.008	1.097

最尤推定値の分析					
パラメータ	自由度	推定値	標準誤差	Wald カイ2乗	Pr 値 q
Intercept	1	-3.8064	0.3019	158.9316	<.0001
contrast	1	0.0504	0.0216	5.4483	0.0196

表 4-2 検査時間

最尤推定値の分析					
パラメータ	自由度	推定値	標準誤差	Wald カイ2乗	Pr>Chi Sq
Intercept	1	-4.1011	0.2914	198.0953	<.0001
time	1	0.0385	0.00891	18.6979	<.0001

オッズ比の推定値			
効果	点推定値	95% Wald	信頼限界
time	1.039	1.021	1.058

表 4-3 検査時間, non-EST/EBD, 膵管造影の要約統計量

分析変数: time								
suikan	nonest	膵炎発症	オブザベーション数	N (膵炎発症率)	平均	標準偏差	最小値	最大値
0	0	0 なし	577	572	14.94	9.32	2.00	105.00
0	0	1 あり	5	5 (0.9%)	26.00	24.38	5.00	62.00
0	1	0	103	103	17.26	14.04	5.00	90.00
0	1	1	5	5 (4.6%)	12.80	4.97	7.00	20.00
1	0	0	137	135	23.92	16.01	5.00	135.00
1	0	1	16	16 (10.6%)	31.00	16.08	10.00	60.00
1	1	0	43	41	21.88	14.35	5.00	80.00
1	1	1	6	6 (12.8%)	38.33	22.51	15.00	70.00

65.6%, 特異度65%であった。

表 7-1 で検査時間・non-EST/EBD・膵管造影をモデルに含めた場合の膵炎が発症する確率の分布をみると、平均3.6%であった。表 7-2 でROC 曲線より、検査時間・non-EST/EBD・膵管造影を含めたモデルの膵炎が発症する予測確率の適切なカットオフ値を検討すると2%であった。このとき感度87.5%, 特異度67.2%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%(25/505)と15分未満1.78%(7/392)でPEP 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。

表 4-4 検査時間, non-EST/EBD, 膵管造影

最尤推定値の分析					
パラメータ	自由度	推定値	標準誤差	Wald カイ2乗	Pr>Chi Sq
Intercept	1	-4.8235	0.3913	151.9354	<.0001
time	1	0.0258	0.00964	7.1795	0.0074
suikan	1	1.8274	0.4053	20.3331	<.0001
nonest	1	0.7395	0.4005	3.4090	0.0648

オッズ比の推定値			
効果	点推定値	95% Wald	信頼限界
time	1.026	1.007	1.046
suikan	6.218	2.810	13.759
nonest	2.095	0.956	4.593

表 5-1 検査時間と造影剤の散布図
ピアソンの相関係数0.46

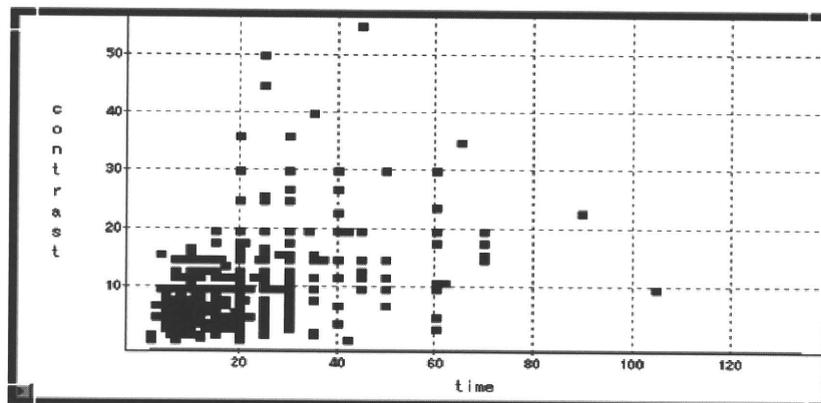
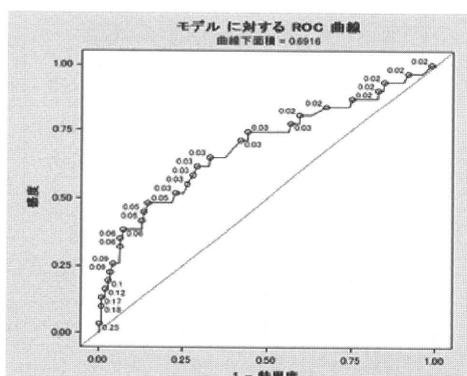


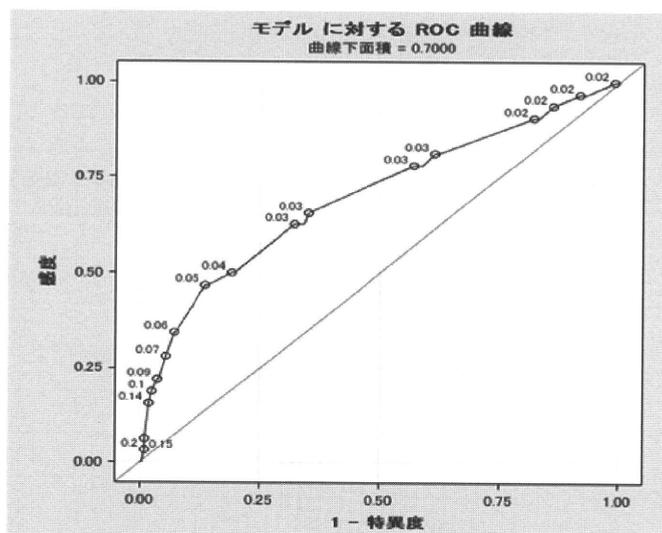
表 5-2 検査時間, 造影剤

最尤推定値の分析					
パラメータ	自由度	推定値	標準誤差	Wald カイ 2 乗	Pr > Chi Sq
Intercept	1	-4.3265	0.3588	145.4370	<.0001
contrast	1	0.0107	0.0271	0.1556	0.6932
time	1	0.0435	0.0112	15.1067	0.0001



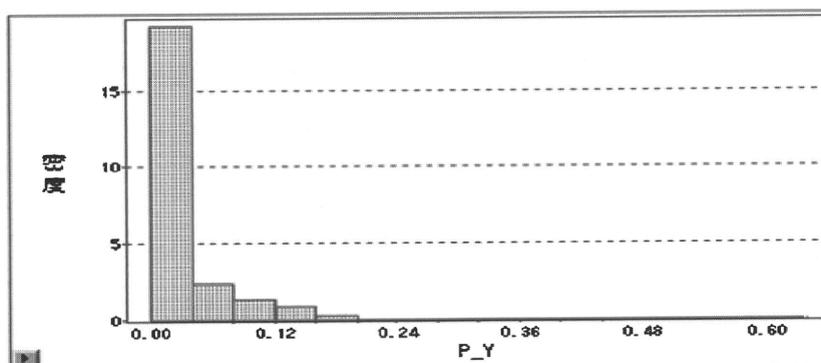
検査時間, 造影剤のROC曲線

表 6 検査時間15分以上により肺炎が発症する確率: 3%



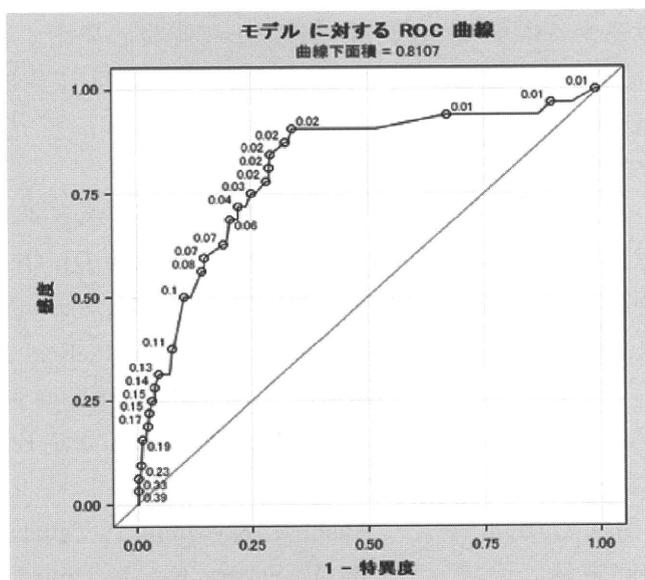
感度0.65625
特異度0.65023

表 7-1 検査時間, non-EST/EBD, 膵管造影の重複による膵炎発症の予測確率の分布



モーメント			
N	883.0000	重みの合計	883.0000
平均	0.0362	合計	32.0000
標準偏差	0.0522	分散	0.0027
歪度	4.0253	尖度	27.4074
無修正平方和	3.5632	修正済平方和	2.4035
変動係数	144.0456	標準誤差	0.0018

表 7-2 検査時間, non-EST/EBD, 膵管造影の重複による膵炎発症の確率：2%



感度0.87500
特異度0.67215

D. 考察

PEP 発症の危険因子としては、患者関連因子と手技因子に大別される^{1~5)}。患者関連因子については今回の検討でも表 2-1 のように年齢、性、BMI のいずれにも PEP の発症頻度に有意差を認めなかった。

手技因子としては、造影剤の注入量や注入圧、あるいはガイドワイヤーなどによる、直接的な膵管上皮障害に関連する因子が危険因子として挙げられている^{1~5)}。

今回の単変量解析でも表 2-2、表 2-3 のよう

に EST の既往がある例では PEP は発症しにくかったことは、従来の報告同様である^{2,4,5)}。一方、胆管生検、胆汁細胞診、胆管 IDUS などの胆管関連因子や non-EST/EBD、膵液細胞診、膵管擦過細胞診、膵管ステント、プレカット、膵管造影、膵管ガイドワイヤーなどの膵管関連因子、造影剤の量、カニューレション回数、検査時間などの胆・膵管共通関連因子も有意な危険因子であった。

一方、多変量解析では、構造方程式モデルによる胆管関連因子群、膵管関連因子群、胆・膵

管共通関連因子群の3因子群のPEP発症に対する関与の強さの検討では、膵管関連因子群、胆・膵管共通関連因子群、膵管関連因子群の順で関与が強かった。また、3因子群間の相関をみると、膵管関連因子群と胆・膵管共通因子群にはPEP発症に関して有意な相関を認めた。PEP発症に関する危険因子としては、検査時間と検査時間・non-EST/EBD・膵管造影が有意な因子であった。

検査時間15分以上と15分未満でPEP発症に有意差を認めたことは前回の報告と同様であったが($p < 0.05$)、感度と特異度は78.1%(25/32)、44.5%(385/865)であり、前回の成績よりそれぞれ高かった⁵⁾。

また、今回の成績では、PEP発症率は3.6%であったが、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月までの4.8%に比べて、検査時間に注意を心掛けるようになった2009年9月から2010年3月まででは1.9%と発症率は有意に低下した。検査時間に留意することの重要性を証明する結果であった。

今回の我々の検討では、カニューレション回数については単多変量解析では有意差を認めたものの、多変量解析では有意差を認めなかったが、Testoniらは多変量解析の結果として、十二指腸乳頭に対する10回以上のカニューレション、主膵管に対するカニューレション、プレカットが手技関連因子に関する危険因子であったとし、とくに、十二指腸乳頭に対する10回以上のカニューレションでは、10回未満に比べてPEP発症率が15倍以上であったとしている⁶⁾。

また、Testoniらは多変量解析の結果として、プレカットは危険因子ではあるが、カニューレションが10回になる以前に施行すればPEP発症に関しては安全な手技であるとしている⁶⁾。

PEP発症初期には、PAR-2が膵管上皮のイオンチャンネルを介して膵腺房細胞からの膵液の分泌を促し、膵管から毒物やdebrisを排出しようとする。我々がかかる状況下で十二指腸ファーター乳頭のオリフィスが閉塞していると、膵管からの膵液排出が困難となるために、PAR-2はさらに膵管の洗浄を試み膵液分泌を

促し、結果的に膵管内圧はさらに上昇するという悪循環が生じ、PEPは重症化する可能性が高いことをすでに報告している⁴⁾。

ここで、各因子による膵炎発症の予測確率をみると、検査時間15分以上では3%であったが、検査時間・non-EST/EBD・膵管造影の3因子を含めた場合では2%と、3因子を含めた場合の予測確率のほうが低かった。しかし、感度、特異度は検査時間15分以上の65.6%、65%に対して検査時間・non-EST/EBD・膵管造影の3因子を含めた場合では87.5%、67.2%と高かった。つまり、膵管障害の危険因子が増えるほど、PEPの発症する危険性も増加した。

E. 結論

PEPの危険因子は多岐におよぶが、膵管障害・閉塞をきたす諸因子が危険因子である。検査時間15分以上で膵炎の発症する確率3%であり、検査時間にはさらなる注意を要する。

F. 参考文献

1. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, Overby CS, Aas J, Ryan ME, Bochna GS, Shaw MJ, Snady HW, Erickson RV, Moore JP, Roel JP. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 425-434.
2. Akashi R, Kiyozumi T, Tanaka T, Sakurai K, Oda Y, Sagara K. Mechanism of pancreatitis caused by ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 50-4.
3. Testoni PA. Preventing post-ERCP pancreatitis: where are we? *J Pncreas* 2003; 4: 22-32.
4. 明石隆吉, 清住雄昭, 上田城久朗, 相良勝郎, 浜田知久馬. ERCP後膵炎の現状と対策. *Gastroenterol Endosc* 2008; 50: 1079-1092.
5. 明石隆吉, 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, 浜田知久馬. 1施設によるERCP関連手技後膵炎の発症に関する危険因子の前向き検討. *胆道* 2010; 24: 179-185.
6. Testoni PA, Mariani A, Giussani A, Vailati C,

Masci E, Macarri G, Ghezzi L, Familiari L, Giardullo N, Mutignani M, Lombardi G, Talamini G, Spadaccini A, Briglia R, Piazzini L; SEIFRED Group. Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high- and low-volume centers and among expert and non-expert operators: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1753-1761.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 明石隆吉, 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, 浜田知久馬 1施設による ERCP 関連手技後膵炎の発症に関する危険因子の前向き検討 *胆道* 2010; 24: 179-185.
- 2) 明石隆吉, 上田城久朗, 菅 偉哉 急性膵炎 *消化器外科 NURSING* 2010; 15: 28-38.
- 3) Sachiyo Nishimura, Hiroyasu Ishikura, Maho Matsunami, Yui Shinozaki, Fumiko Sekiguchi, Mitsuhide Naruse, Taisuke Kitamura, Ryukichi Akashi, Kenji Matsumura, Atsufumi Kawabata The proteinase/proteinase-activated receptor-2/transient receptor potential vanilloid-1 cascade impacts pancreatic pain in mice *Life Science* 2010; 87: 643-650.

2. 学会発表

- 1) 中原和之, 明石隆吉, 清住雄昭 79回日本消化器内視鏡学会総会 6 シンポジウム ERCP 関連手技の偶発症とその対策 S6-4 ERCP 後膵炎の現状—危険因子の検討からみた予後策—

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

ビタミンK3による膵炎抑制効果

研究報告者 増田充弘 神戸大学大学院消化器内科学分野 助教

共同研究者

吉田 優, 鎮西 亮, 西海 信, 塩見英之, 藤田 剛, 早雲孝信, 久津見弘, 東 健
(神戸大学大学院消化器内科学分野)

【研究要旨】

〔背景〕近年、膵臓特異的オートファジー欠損マウスにおいてセルレイン膵炎が軽減することが報告された。オートファジーとは細胞内の蛋白分解経路の一つであり、細胞内の品質管理、飢餓応答など様々な機能が報告されているが、膵臓においては、アミラーゼなどの膵酵素の分泌に大きな役割があると推測されている。そこで、今回我々は、Vitamin K3がオートファジー経路を介して膵炎抑制効果があるかどうかを検討した。〔方法、結果〕1) C57BL6マウスを用いて vitamin K3 の前投与がセルレイン膵炎を抑制するかどうかを検討した。セルレイン膵炎誘導30分前の一回投与群とセルレイン膵炎誘導30分前および誘導後2時間後の2回投与群に関して検討し、1回投与群、2回投与群ともに非投与群と比較して、血清アミラーゼ値の低下、および病理組織学的スコアの改善が認められた。2回投与は、1回投与と比較して、より効果が高い結果であった。2)さらに、Vitamin K3が膵炎誘導時に生体内でオートファジーを抑制しているかどうかを検討した。オートファジーが誘導されると蛍光を発する GFP-LC3 マウスを用いてセルレイン膵炎を誘導し、膵炎誘導後9時間でのオートファジーの誘導を免疫染色および Western blotting にて検討した。コントロールマウスにセルレイン膵炎を誘導すると、膵腺房細胞に高度にオートファジーが誘導されたが、Vitamin K3 投与群ではセルレイン膵炎誘導後もオートファジーが誘導されなかった。オートファジーが誘導されていないために膵炎が軽度であった可能性が示唆された。〔結語〕Vitamin K3の投与は、オートファジー経路を介して膵炎抑制効果があると考えられた。今後の検討により、膵炎のより効果的な治療法の開発に寄与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

急性膵炎には比較的軽症の膵炎(浮腫性膵炎)から膵臓や周囲に出血や壊死を起こす重症膵炎(壊死性膵炎)までが含まれる。そのうち重症急性膵炎はしばしば膵血流の破綻による膵壊死を認め、時に局所合併症や多臓器不全を伴う。現在、重傷膵炎に対しては大量輸液、蛋白分解酵素阻害剤、抗菌薬投与などの様々な集学的治療を行うが治療の効果無く不幸な転帰をとることも多い。これらの理由から、重症急性膵炎は難病指定がなされている。そのような状況下、膵炎発生やその進展予防のための新規治療法の開発が切望されている。

一方、ビタミンK(VK)は、ビタミンK1(VK1)・ビタミンK2(VK2)・ビタミンK3(VK3)を含む、脂溶性ビタミンの一種であ

る。自然界に存在するものはVK1とVK2であり、VK1はおもに植物の葉緑体で作られ緑葉野菜や海藻類などに豊富に含まれている。VK2は細菌により作り出されチーズや納豆など発酵食品に多く含まれ、体内でも腸内細菌によって作られている。一方で、VK3は人工合成物でありプロビタミンとして体内で活性型VK2へと変換される。VKは各種タンパク質のグルタミン酸を γ -カルボキシグルタミン酸に変換する時の補酵素として働き、血液凝固や骨代謝への関与がよく知られている。なかでもVK1とVK2には、抗炎症作用があることも知られている¹⁻³⁾。しかし、VK3の抗炎症効果については明らかな知見は示されていない。そこで我々は、ビタミンK3が膵炎に対して抗炎症効果を持ちうるかどうか、また、近年膵炎発

急性膵炎とオートファジーに関しては、急性膵炎の発症において膵腺房細胞内での不適切なトリプシノーゲンからトリプシンへの活性化がその引き金となるとされている^{4~6)}。そして急性膵炎動物モデルにおいて、オートファジー機構がトリプシノーゲンをエンドソームやリソソームへ送り、そこでトリプシンへと活性化されるとの報告があり、オートファジーが膵炎発症に深く関与している可能性が示唆されている⁷⁾。しかし、その詳細なメカニズムについては、未だ解明されていない部分が多い。オートファジー(マクロオートファジー)とは細胞内の大規模分解系の一つである。オートファジーの最もよく知られている役割は飢餓応答であるが、近年、様々な臓器特異的オートファジー欠損マウスの検討から、細胞内に侵入した溶連菌などの感染防御、抗原提示、がん、心疾患など多岐にわたる病態に密接に関与していることが示唆されている^{8~10)}。このように、オートファジーは生命の維持、細胞の分化や成長、ホメオスターシスに不可欠とされ、各種疾患に関与している事が示唆されている。以前からセルレイン刺激がオートファジーを惹起し、それが直接膵炎発症と関与しているとの報告がなされている⁷⁾。まずオートファジーが誘導されると緑色の蛍光を発する GFP-LC3 マウス¹¹⁾を用いて、セルレイン投与による膵炎でオートファジーが誘導されるかどうかを検証した。セルレイン投与後8時間では、組織学的に高度な炎症所見を伴ったが、24時間後には炎症所見は消退していた。その時のオートファジーの推移を膵組織の免疫染色で確認したが、組織学的な炎症所見と並行するようにセルレイン投与8時間後に強いオートファジーの発現を確認できた。またオートファジー誘導のマーカである LC3-II の発現も同様の傾向を示していることがウエスタンブロッティングによっても証明され、セルレイン投与がオートファジーを誘導する事が確認できた。

そこで VK3 がオートファジー経路を抑制することにより急性膵炎の程度を減弱させているのではないかとの仮説を立て、検証してみた。まず VK3 を GFP-LC3 マウスの腹腔内に投与

することにより、急性膵炎によるオートファジー機構の活性化を抑制することができるかを検討した。その結果、免疫染色においてもウエスタンブロッティングにおいても VK3 投与によるオートファジー抑制効果が証明された。次にその抑制効果が膵炎発症のどの時期に関与するかについて検討した。急性膵炎発症初期には、膵分泌顆粒とリソソームの共局在が見られ、そのことが急性膵炎発症を引き起こすと考えられ、その共局在にオートファジーが大きな役割を果たしているとの報告がある⁷⁾。そこでセルレイン膵炎下でのオートファゴソームとリソソームの共局在が存在しているかどうかを GFP-LC3 マウスを用いて、無処置群、セルレイン投与群、セルレイン+VK3 投与群の3群にわけて、免疫染色を用いて GFP-LC(オートファジーの誘導)と LAMP1(リソソームのマーカ)の共局在率について調べてみた。その結果、セルレインのみを投与し急性膵炎が誘発された群においては高い割合でオートファゴソームとリソソームの共局在が観察されたが、VK3 投与を加えた群では共局在は有意に低下していた。この結果は VK3 の急性膵炎抑制効果が膵炎の発症初期の段階で作用していることを示していると思われた。

E. 結論

われわれの検討では、VK3 が急性膵炎を抑制する効果を有していること、また、その効果は膵炎発症の比較的早期の段階でオートファジー経路を介したものであることが示された。本結果は、発症早期におけるオートファジー機構の制御が膵炎の重症化を予防できる可能性を示唆しており、今後、膵炎重症化機序のさらなる解明や従来とは異なる視点からの新しい治療法の開発へと展開していく事を期待したい。

F. 参考文献

1. Lamson DW, Plaza SM. The anticancer effects of vitamin K. *Altern Med Rev.* 2003; 8: 303-318.
2. Hockenbery DM, Oltvai ZN, Yin XM, et al. Bcl-2 functions in an antioxidant pathway to prevent