

める急性膵炎の頻度は約5%²⁾といわれるが、通常では膵酵素測定とCT検査をはじめとする画像診断の組み合わせにより診断が行われる。しかし、腹痛患者が受診する医療機関によっては、上記検査が即座に実施できない場合もしばしばある。

急性膵炎の初期診療の重要性が叫ばれる中で、いつでも、どこでも、施行可能な迅速かつ簡便な検査法の導入はきわめて重要である。フィンランドで開発された尿中 trypsinogen2 測定法は、尿検体のテストテープ法により5-6分で判定しうる検査法である。代表的な膵酵素であるアミラーゼに比して trypsinogen2 は急性膵炎患者での上昇度が高く、また血清よりも尿での上昇が大きいことが知られている^{3~5)}。海外での臨床成績では、感度、特異度、陽性予測値、陰性予測値の検討においても十分に臨床応用が可能であると報告されている。重症化予測の可能性を示唆する報告もある⁶⁾この検査法の診断能はもとより重症化予知の検証は、厚生省特定疾患の一つである重症急性膵炎救命対策の上で重要性が高く、本研究班の研究趣旨に合致するものと考えられる。今まで迅速かつ簡便な診断法が行えなかった実地臨床家では、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 trypsinogen2 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、尿中 trypsinogen2 定性法による急性膵炎の診断能

および尿中 trypsinogen2 および尿中 TAP 定量法の急性膵炎重症度評価における有効性について検討することで、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 trypsinogen2 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、唯一ユニチカ㈱だけである。さらに、同じく尿検体から測定できる TAP については、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)}、その測定可能業者はオリエンタル酵母工業㈱のみである。

平成20-22年度の本研究では、使用する検査試薬の提供、それを用いた尿検体の測定および検査結果報告は、ユニチカ㈱およびオリエンタル酵母工業㈱からの無償提供により行われたが、利益相反の観点から、平成23-25年度の本研究より、実費を負担することに変更した。さらに、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>) 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 trypsinogen2 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～)。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。平成23-25年度の本研究のため、主任研究者の東北大学の倫理委員会に再申請を行い、平成23年11月28日に承認を得た。しかし、尿中trypsinogen2とTAP測定について、無償から有償への変更が生じたため、本共同研究プロジェクト責任者である研究分担者(片岡慶正)の所属する大津市民病院とユニチカ㈱およびオリエンタル酵母工業㈱との間で、それぞれ、尿中trypsinogen2およびTAP測定についての契約を取り交わし、さらに、主任研究者の東北大学の倫理委員会に修正申請を行い、平成24年1月16日に承認を得た。

その後、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』承認を取得し、本研究を推進した。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trypsinogen2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trypsinogen2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trypsinogen2の有用性に関する多施設共同臨床研究」が行われ、尿中trypsinogen2定性法が急性膵炎の診断に有用であることが示されている¹¹⁾。そのため、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の主眼を置く方針とした。

•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trypsinogen2およびTAP測定検査」のうち前者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trypsinogen2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性がある。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㈱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～解析センターを本共同研究プロジェクト責任者(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。さらに、尿中 TAP 測定に関しても、尿中 trypsinogen2 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㈱へ配送後、一括測定することとした。

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、検討項目として、予後因子と CT Grade 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 trypsinogen2 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

平成20-22年度の本研究では、11施設から57症例が登録され、それらを検討した。それらの内訳は、急性膵炎：45症例、急性膵炎以外：12症例であった。尿中 trypsinogen2 定性法の急性膵炎診断についての感度は86.7%、特異度は75.0%。尿中 trypsinogen2 ($\mu\text{g}/\text{L}$) および TAP (ng/mL) 定量法の平均値 \pm 標準誤差は予後因子軽症群で $2,545 \pm 879$ および 4.48 ± 0.86 、予後因子重症群で $4,310 \pm 1,442$ および 6.59 ± 1.44 、造影 CT Grade 軽症群で $1,785 \pm 736$ および 4.05 ± 0.94 、造影 CT Grade 重症群で $3,030 \pm 920$ および 6.80 ± 1.18 で、いずれも、重症群で高い傾向は認められたが、統計学的有意差は認めなかった。

平成23-25年度の本研究では、平成25年1月25日時点で、9施設から38症例が登録された。今後、これらの検体の測定および解析を予定している。

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 trypsinogen2 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 trypsinogen2 定量と TAP 定量およびそれらの48時間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 trypsinogen2 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応用可能かどうか？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 trypsinogen2 検査法」について検証する必要性がある。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 測定の実施検討』を企画し、平成20-22年度の研究では、十分な症例登録が得られなかった。そのため、平成23-25年度の本研究では、症例をさらに蓄積し、尿中 trypsinogen2 および TAP による急性膵炎重症化予知の検討を行う。

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; pp21-25.
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): 729-730.
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): 189-195.
11. Mayumi T, Inui K, Maetani I, Yokoe M, Sakamoto T, Yoshida M, Ko S, Hirata K, Takada T. Validity of the urinary trypsinogen-2 test in the diagnosis of acute pancreatitis. *Pancreas* 2012; 41(6): 869-875.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) 保田宏明, 片岡慶正, 下瀬川徹. 急性膵炎における尿中 trypsinogen2 および尿中

TAP 測定が多施設検討. JDDW2011. 福岡. 平成23年10月20-23日.

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

UMIN 臨床研究登録 (試験ID番号 : UMIN000001622)

ERCP 後膵炎疫学調査

研究報告者 峯 徹哉 東海大学医学部消化器内科 教授

共同研究者

明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター），小俣富美雄（聖路加国際病院）
伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学），五十嵐良典（東邦大学医学部内科学講座消化器内科（大森））
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），木田光弘（北里大学東病院消化器内科）
宮川宏之（札幌厚生病院第2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（日本医療機能評価機構），下瀬川徹（東北大学病院）
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，疫学調査は行われているが，日本消化器内視鏡学会の集計は2007年までしかない．我々は ERCP 後膵炎の予防法について様々な努力をし，また ERCP 自体も主に High volume センターで行われるようになってきた．このような状況であるが ERCP 後膵炎による死亡数は減っているのかどうかを調べる必要があるとおもわれたので，今回，その動向を知る為に疫学調査を行うことにした．

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検査として世界的に普及していった．その後 MRCP（磁気共鳴膵胆管造影）の普及もあり ERCP 件数も低下すると思われたが，逆に High volume センターでは ERCP の件数は増加している．そのひとつは ERCP 検査のみ分枝膵管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治療が同時にできてしまうことがあげられる．しかし，この検査は死に患者を至らしめることもある．表1の如く，診断的 ERCP に関連した偶発症は2003年から2007年まで468件（0.408%）であり，検査総数が114,823件であり，死亡が8件である．また表2の如く，治療的 ERCP に関連した偶発症は901件（0.585%）であった．検査総数が154,099件で死亡数が21件である．表3はその手技別の偶発症数と死亡数を示したものである．我々は以下のアンケート用紙を作成し，全国調査を行う予定で

表1 診断的 ERCP に関連した偶発症

	検査件数	偶発症数	%	死亡数	%
第1回	133,828	143	0.107	14	0.0105
第2回	209,147	245	0.117	14	0.0067
第3回	189,987	197	0.112	12	0.0063
第4回	129,264	261	0.202	3	0.0023
第5回	114,823	468	0.408	8	0.0070

表2 治療的 ERCP に関連した偶発症

	検査件数	偶発症数	%	死亡数	%
第1回	5,983	88	1.471	7	0.117
第2回	15,858	133	0.839	10	0.063
第3回	22,818	155	0.679	11	0.048
第4回	38,202	274	0.717	21	0.052
第5回	154,099	901	0.585	21	0.014

ある．

B. 研究方法

次に示すように全国調査を行う．（表4，表5，表6）

C. 研究結果

それを集計し、ERCPの偶発症を調査する。

D. 考察

該当なし

E. 結論

該当なし

表3 様々な手技に関連した偶発症

	件数	偶発症数	%	死亡数	%
EBD	52,836	211	0.399	5	0.0095
EST	48,182	415	0.861	12	0.0228
ステント留置術	22,532	79	0.351	1	0.0044
EPBD	13,979	80	0.572	3	0.0215

アンケート

ERCP後膵炎の全国調査

表4

I 貴施設について
 <記載に関するお願い>

貴施設名	
科名	
代表者名	
記入者名	

貴施設の所在地

1. 北海道 2. 東北 3. 関東 4. 中部 5. 近畿
 6. 中国 7. 四国 8. 九州・沖縄

貴施設の種類

1. 大病院 2. その他の病院

表6

ケースカード ERCP後膵炎

貴施設名		患者イニシャル		年齢	歳	男・女
------	--	---------	--	----	---	-----

該当する個所を○で囲んでください(複数選択可)

発生年度	1. 2007 2. 2008 3. 2009 4. 2010 5. 2011
原疾患	具体的に：
前処置	咽頭麻酔：有 無 鎮痙剤：有 無 鎮静剤：有 無 鎮痛剤：有 無
偶発症の発生要因	1. 原疾患に関連した要因(具体的に)： 2. 前処置(具体的に)： 3. 検査，処置に関連(具体的に)： 4. 不明
重症度	軽症 重症
偶発症に対する処置	1. 保存的治療 2. 内視鏡的治療(具体的に)： 3. 動注 4. 手術(具体的に)：
転帰	1. 治癒・軽快 2. 後遺症あり(具体的に)： 3. 死亡

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. 2000; 42: 2294-2301.
- 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. 1991; 37: 383-393.
- 峯 徹哉，明石隆吉，伊藤鉄英，他. ERCP後膵炎の前向き検討 難治性膵疾患に関する調査

表5

II ERCP総数および偶発症発生例数
 2007年(平成19年)~2011年(平成23年)の5年間
 手技別

		実施例数	偶発症発生例数
ERCP	造影のみ		
	膵液細胞診		
	EBD*		
	EST		
	EPBD*** **		
	IDUS***		

** 内視鏡的乳頭バルーン拡張術

* 内視鏡的胆道ドレナージ

*** 管腔内超音波断層法

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.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 川口義明, 小川真実, 水上 創, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 再発性膵炎に対する内視鏡的膵管ステント留置法の現状. 胆と膵. 2012; 33: 357-365.
- 2) 川口義明, 小川真実, 鶴谷康太, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 当院における慢性再発性膵炎に対する内視鏡的治療の現状. 日本消化器内視鏡学会雑誌. 2012; 54: 1212.
- 3) 峯 徹哉, 明石隆吉, 伊藤鉄英, 五十嵐良典, 入澤篤志, 大原弘隆, 片岡慶正, 川口義明, 木田光弘, 宮川宏之, 吉田仁, 西森 功, 花田敬士, 山口武人, 森實敏, 下瀬川徹. 新しいERCP後膵炎診断基準案について—Cottonらの診断基準を越えられるか—. 肝胆膵. 2012; 64: 821-824.
- 4) 小嶋清一郎, 丸野敦子, 清水眞二, 川口義明, 峯 徹哉, 渡辺勲史. 膵炎に続発した仮性膵嚢胞が上腸間膜静脈に交通して四肢の骨脂肪壊死を併発した1例. 膵臓. 2012; 27: 529.
- 5) 川口義明, 小川真実, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 再発性慢性膵炎に対する内視鏡的治療の有用性の検討. 膵臓. 2012; 27: 423.
- 6) 上田純二, 田中雅夫, 大塚隆生, 下瀬川徹, 徳永正二, 江川新一, 神澤輝美, 木原康之, 伊藤鉄英, 入澤篤志, 久津見弘, 川 茂幸, 中村光男, 植村正人, 安藤 朗, 佐田尚弘, 峯 徹哉, 羽鳥隆, 片岡慶正, 岡崎和一, 古谷智規. 慢性膵炎は膵癌発症の危険因子であり, 慢性膵炎手術によって膵癌発症率は減少する. 日本外科学会雑誌. 2012; 113: 325.
- 7) 峯 徹哉. ERCP(内視鏡的逆行性膵胆管造影)後膵炎予防の最前線. 神奈川医学会雑誌. 2012; 39: 76.
- 8) 伊藤裕幸, 川口義明, 鶴谷康太, 仁品玲子, 小川真実, 峯 徹哉. 診断に苦慮した慢性膵炎併発膵癌の2症例. 日本消化器病学会雑誌. 2012; 109: A305.
- 9) 川口義明, 小川真実, 鶴谷康太, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 慢性膵炎におけるアミノ酸代謝異常の検討. 日本消化器病学会雑誌. 2012; 109: A241.
- 10) 峯 徹哉, 川口義明, 小川真実, 下瀬川徹, 森實敏夫, 明石隆吉, 伊藤鉄英, 五十嵐良典, 入澤篤志, 大原弘隆, 片岡慶正, 木田光弘, 宮川宏之, 吉田 仁, 西森 功, 花田敬士, 山口武人. ERCP後膵炎の診断とリスクファクター. 胆と膵. 2012; 33: 119-122.
- 11) 矢作榮一郎, 田宮紫穂, 赤坂江美子, 生駒憲弘, 馬淵智生, 松山 孝, 小澤明, 伊藤裕幸, 川口義明, 峯 徹哉. 急性膵炎に伴った皮下結節性脂肪壊死症の1例. 日本皮膚科学会雑誌. 2012; 122: 140-141.
- 12) 峯 徹哉. What's New in protease inhibitor ERCP後膵炎とプロテアーゼインヒビター. Surgery Frontier. 2012; 19: 93-99.
- 13) 峯 徹哉, 下瀬川徹. 治療/最新の治療戦略とその成果 病診連携のためにERCP・乳頭処置後急性膵炎の予防対策. Medical Practice. 2012; 29: 123-126.
- 14) 川口義明, 小川真実, 内田哲史, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 膵疾患(慢性膵炎, 膵癌)患者におけるアミノ酸代謝異常. 日本消化器病学会雑誌. 2012; 108: A902.
- 15) 小川真実, 川口義明, 鶴谷康太, 津田慎吾, 水上 創, 中原史雄, 川寫洋平, 中村 淳, 仁品玲子, 中島貴之, 荒瀬吉孝, 内田哲史, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 高張性イオン性モノマー造影剤と等張性非イオン性ダイマー造影剤の違いによるERCP後偶発症の発症についての検討. 日本消化器内視鏡学会雑誌. 2012; 53: 2775.
- 16) 峯 徹哉. 慢性膵炎 腫瘤形成性膵炎.

- 日本臨牀. 2012 ; 別冊 : 163-165.
- 17) 峯 徹哉. ERCP 後膵炎を予防する基本—造影剤の注入は慎重に. 消化器内視鏡 : 2012; 24: 1515.
 - 18) 峯 徹哉. 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. 日本消化器内視鏡学会雑誌. 2012; 54: 3442-3445.
 - 19) Kawaguchi Y, Ogawa M, Omata F, Itoh H, Shimosegawa T, Mine T. Randomized controlled trial of pancreatic stenting to prevent pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. WJG. 2012; 18: 1635-1641.
 - 20) Kawaguchi Y, Ogawa M, Itoh H, Mine T. Alterations in plasma amino acid levels in alcoholic chronic pancreatitis in Japanese. Digestion. 2012; 155-160.
 - 21) 峯 徹哉, 川口義明, 下瀬川徹, 森實敏夫. 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 その効果と検証. Intensivist. 2011; 3: 728-731.
 - 22) 川口義明, 小川真実, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 再発性膵炎の治療 慢性再発性膵炎に対する ESWL 併用内視鏡的膵管ステント留置術の現状. 膵臓. 2011; 26: 313.
 - 23) Tajima K, Kawaguchi Y, Itoh H, Ogawa M, Toriumi K, Hirabayashi K, Takekoshi S, Mine T. A case of pancreateatic solid-pseudopapillary neoplasm with marked ossification. Clin J Gastroenterol. 2011; 4: 112-117.
 - 24) Ogawa M, Kawaguchi Y, Uchida T, Itoh H, Mine T. A Case of Small Pancreatic Cancer with Intra-pancreatic Metastasis Diagnosed by Endoscopic Ultrasound. Tokai J Exp Clin Med. 2011; 20: 75-78.
 - 25) Omata F, Deshpande G, Mine T. Meta-analysis: Somatostatin or its long-acting analogue, octreotide, for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. J Gastroenterol. 2010; 45: 885-895.
 - 26) 峯 徹哉, 川口義明, 小俣富美雄, 下瀬川徹. 【胆膵内視鏡ルネサンス】 変わりつつある胆膵内視鏡検査 ERCP に対するルネサンス. 消化器内視鏡. 2010; 22: 1889-1893.
 - 27) 小川真実, 川口義明, 中島貴之, 荒瀬吉孝, 伊藤裕幸, 山本 剛, 峯 徹哉. ERCP カンジュレーションの基本と工夫 当科における ERCP カンジュレーションの基本と工夫. 2010; 78: 74.
 - 28) 小川真実, 川口義明, 峯 徹哉. 高齢者の胆道炎・膵炎の特異性と今後の展開 総胆管結石症に対して胆管ステントを長期留置した治療成績の検討. 日本高齢消化器病学会誌. 2010; 13: 97.
 - 29) 下瀬川徹, 伊藤鉄英, 中村太一, 宮川宏之, 中村光男, 丹藤雄介, 廣田衛久, 佐藤晃彦, 神澤輝実, 清水京子, 佐田尚宏, 丸山勝也, 大原弘隆, 成瀬 達, 石黒 洋, 片岡慶正, 保田宏明, 大野隆真, 五十嵐久人, 木原康之, 山口貞子, 村上裕子, 畑迫実葉香, 山雄健次, 乾和郎, 峯 徹哉. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班. 【慢性膵炎の断酒・生活指導指針】. 膵臓. 2010; 25: 617-681.
- ## 2. 学会発表
- 1) 川口義明, 小川真実, 鶴谷康太, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 慢性膵炎におけるアミノ酸代謝異常の検討. 第98回日本消化器病学会総会. 東京. 2012.4.
 - 2) 伊藤裕幸, 川口義明, 鶴谷康太, 仁品玲子, 小川真実, 峯 徹哉. 診療に苦慮した慢性膵炎併発膵癌の2症例. 第98回日本消化器病学会総会. 東京. 2012.4.
 - 3) 川口義明, 小川真実, 鶴谷康太, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 当院における慢性再発性膵炎に対する内視鏡的治療の現状. 第83回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 2012.4.
 - 4) 丸野敦子, 高清水眞二, 川口義明, 渡辺勲史, 峯 徹哉. 膵炎に続発した仮性膵嚢胞が上腸間膜静脈と交通して四肢の骨

脂肪壊死を併発した1例. 第43回日本膵臓学会大会. 東京. 2012.6.

- 5) Kawaguchi Y, Ogawa M, Mine T. Alterations in plasma amino acid levels in alcoholic chronic pancreatitis in Japanese. DDW2012. 米国. 2012.5.

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 後膵炎の診断基準案の検証と重症化因子 —尿中トリプシノーゲンと尿中 TAP—

研究報告者 峯 徹哉 東海大学医学部消化器内科 教授

共同研究者

明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター）、伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）
五十嵐良典（東邦大学医学部内科学講座消化器内科(大森)）、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（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（東海大学消化器内科）、木田光弘（北里大学東病院消化器内科）
宮川宏之（札幌厚生病院第2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（日本医療機能評価機構）
下瀬川徹（東北大学病院）、
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の ERCP 後膵炎の基準案を作成した。今回、この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検査として世界的に普及していった。その後 MRCP（磁気共鳴膵胆管造影）が開発され、その簡便さ、普及・進歩により、広く世界中に広まっていった。そのために ERCP の件数は低下すると当初は考えられた。しかし、必ずしも High volume センターの ERCP の件数は減っていない。そのひとつは ERCP 検査だけが分枝膵管の像の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 ERCP 後膵炎という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 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。胆管炎や穿孔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、ERCP 後膵炎は未だにその

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¹⁾では第1項目にあるように“24時間以上続く”などやや不適切と思われる文章からなっている。更に外国でも Peter Cotton ら²⁾によって1991年に作られた基準が未だに使われている。これはその重症度を入院日数により分類したものであり、現代の医療には既に合わなくなっている。それらの問題点をあげると以下のようなになる。
①上腹部 ERCP 後24時間以上とあるがこれはあまりに判定が遅すぎる。今の時代ではなるべく早く ERCP 後膵炎を診断することが求めら

れている。

②画像的な診断は ERCP 後の早期では殆んど役に立たない。

③臨床急性膵炎の定義とは異なり， ERCP 後膵炎は内視鏡の操作が加わっており，通常の臨床急性膵炎診断基準では全て膵炎になる可能性がある。

これらのことを考えると ERCP 後膵炎の診断基準のみなおし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。

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を対象とし，まとめている所である。アンケート調査用紙に記載し，通常の採血をお願いした。尿中のトリプシノーゲン 2 あるいは TAP について COI の問題でもあるので東海大学で契約を結んだ。

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を基に暫定基準を作成した。これが表 1 である。膵炎を生じた例で， ERCP 後 3 hr の血清アミラーゼ値が正常値の 5 倍以上を示した症例は 10 例あり，膵炎を生じなかった症例は 784 例であった(表 2，表 3)。この基準だと血清アミラーゼ値が正常値の 5 倍未満であればそのうちの 91% は膵炎を発症

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。

しないことになる。 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)を付け加えた。(表 4，表 5)

しかし，この結果では ERCP 後 3 h の尿中トリプシノーゲン 2 と TAP はあまり ERCP 後膵炎との関係はなかったことが判明した。

D. 考察

これらのことより血清アミラーゼ値は ERCP 後 3 h での ERCP 後膵炎の診断に役に立つことが明らかとなった。尿中トリプシノーゲンあるいは TAP は ERCP 後 3 h では診断に寄与しないことが判明した。

表 2 ERCP 後 3 hr 血清アミラーゼ値による尤度比

	陽性尤度比	陰性尤度比
<120 IU/L	0.000	∞
120~239	0.867	1.154
240~359	2.876	0.348
360~479	1.043	0.959
480~599	6.673	0.150
600~	7.583	0.132

表 3 ERCP 後翌朝血清アミラーゼ値による尤度比

	陽性尤度比	陰性尤度比
<120 IU/L	0.000	∞
120~239	0.000	∞
240~359	1.517	0.659
360~479	2.383	0.420
480~599	2.383	0.420
600~	11.121	0.090

表 4 尿中トリプシノーゲン 2(ERCP 後 3 hr)

	件数	平均	標準偏差
全体	256	63.22	327.53
ERCP 後膵炎(+)	13	55.77	144.19
ERCP 後膵炎(-)	243	63.62	334.51

表 5 尿中 TAP(ERCP 後 3 hr)

	件数	平均	標準偏差
全体	256	37.18	30.46
ERCP 後膵炎(+)	13	59.00	49.82
ERCP 後膵炎(-)	243	36.01	28.60

E. 結論

ERCP 後 3 hr で血清アミラーゼ値が 5 倍未満だと、殆んど膵炎を生じないとおもわれる。

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. 2000; 42: 2294-2301.
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.* 1991; 37: 383-393.
3. 峯 徹哉, 明石隆吉, 伊藤鉄英 他 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.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 川口義明, 小川真実, 水上 創, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 再発性膵炎に対する内視鏡的膵管ステント留置法の現状. *胆と膵* 2012; 33: 357-365.
- 2) 川口義明, 小川真実, 鶴谷康太, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 当院における慢性再発性膵炎に対する内視鏡的治療の現状. *日本消化器内視鏡学会雑誌* 2012; 54: 1212.
- 3) 峯 徹哉, 明石隆吉, 伊藤鉄英, 五十嵐良典, 入澤篤志, 大原弘隆, 片岡慶正, 川口義明, 木田光弘, 宮川宏之, 吉田仁, 西森 功, 花田敬士, 山口武人, 森實敏夫, 下瀬川徹. 新しい ERCP 後膵炎診断基準案について—Cotton らの診断基準を越えられるか—. *肝胆膵*. 2012; 64: 821-824.
- 4) 小嶋清一郎, 丸野敦子, 清水眞二, 川口義明, 峯 徹哉, 渡辺勲史. 膵炎に続

発した仮性膵嚢胞が上腸間膜静脈に交通して四肢の骨脂肪壊死を併発した 1 例. *膵臓* 2012; 27: 529.

- 5) 川口義明, 小川真実, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 再発性慢性膵炎に対する内視鏡的治療の有用性の検討. *膵臓*. 2012; 27: 423.
- 6) 上田純二, 田中雅夫, 大塚隆生, 下瀬川徹, 徳永正二, 江川新一, 神澤輝美, 木原康之, 伊藤鉄英, 入澤篤志, 久津見弘, 川 茂幸, 中村光男, 植村正人, 安藤 朗, 佐田尚弘, 峯 徹哉, 羽鳥隆, 片岡慶正, 岡崎和一, 古谷智規. 慢性膵炎は膵癌発症の危険因子であり, 慢性膵炎手術によって膵癌発症率は減少する. *日本外科学会雑誌*. 2012; 113: 325.
- 7) 峯 徹哉. ERCP(内視鏡的逆行性膵胆管造影)後膵炎予防の最前線. *神奈川医学会雑誌*. 2012; 39: 76.
- 8) 伊藤裕幸, 川口義明, 鶴谷康太, 仁品玲子, 小川真実, 峯 徹哉. 診断に苦慮した慢性膵炎併発膵癌の 2 症例. *日本消化器病学会雑誌*. 2012; 109: A305.
- 9) 川口義明, 小川真実, 鶴谷康太, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 慢性膵炎におけるアミノ酸代謝異常の検討. *日本消化器病学会雑誌*. 2012; 109: A241.
- 10) 峯 徹哉, 川口義明, 小川真実, 下瀬川徹, 森實敏夫, 明石隆吉, 伊藤鉄英, 五十嵐良典, 入澤篤志, 大原弘隆, 片岡慶正, 木田光弘, 宮川宏之, 吉田 仁, 西森 功, 花田敬士, 山口武人. ERCP 後膵炎の診断とリスクファクター. *胆と膵*. 2012; 33: 119-122.
- 11) 矢作榮一郎, 田宮紫穂, 赤坂江美子, 生駒憲弘, 馬渕智生, 松山 孝, 小澤明, 伊藤裕幸, 川口義明, 峯 徹哉. 急性膵炎に伴った皮下結節性脂肪壊死症の 1 例. *日本皮膚科学会雑誌*. 2012; 122: 140-141.
- 12) 峯 徹哉. What's New in protease inhibitor ERCP 後膵炎とプロテアーゼインヒビター. *Surgery Frontier*. 2012; 19: 93-

- 99.
- 13) 峯 徹哉, 下瀬川徹. 治療/最新の治療戦略とその成果 病診連携のために ERCP・乳頭処置後急性膵炎の予防対策. *Medical Practice*. 2012; 29: 123-126.
- 14) 川口義明, 小川真実, 内田哲史, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 膵疾患(慢性膵炎, 膵癌)患者におけるアミノ酸代謝異常. *日本消化器病学会雑誌*. 2012; 108: A902.
- 15) 小川真実, 川口義明, 鶴谷康太, 津田慎吾, 水上 創, 中原史雄, 川島洋平, 中村 淳, 仁品玲子, 中島貴之, 荒瀬吉孝, 内田哲史, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 高張性イオン性モノマー造影剤と等張性非イオン性ダイマー造影剤の違いによる ERCP 後偶発症の発症についての検討. *日本消化器内視鏡学会雑誌*. 2012; 53: 2775.
- 16) 峯 徹哉. 慢性膵炎 腫瘤形成性膵炎. *日本臨牀*. 2012; 別冊: 163-165.
- 17) 峯 徹哉. ERCP 後膵炎を予防する基本一造影剤の注入は慎重に. *消化器内視鏡*: 2012; 24: 1515.
- 18) 峯徹哉. 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. *日本消化器内視鏡学会雑誌*. 2012; 54: 3442-3445.
- 19) Kawaguchi Y, Ogawa M, Omata F, Itoh H, Shimosegawa T, Mine T. Randomized controlled trial of pancreatic stenting to prevent pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *WJG*. 2012; 18: 1635-1641.
- 20) Kawaguchi Y, Ogawa M, Itoh H, Mine T. Alterations in plasma amino acid levels in alcoholic chronic pancreatitis in Japanese. *Digestion*. 2012: 155-160.
- 21) 峯 徹哉, 川口義明, 下瀬川徹, 森實敏夫. 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 その効果と検証. *Intensivist*. 2011; 3: 728-731.
- 22) 川口義明, 小川真実, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 再発性膵炎の治療 慢性再発性膵炎に対する ESWL 併用内視鏡的膵管ステント留置術の現状. *膵臓*. 2011; 26: 313.
- 23) Tajima K, Kawaguchi Y, Itoh H, Ogawa M, Toriumi K, Hirabayashi K, Takekoshi S, Mine T. A case of pancreatic solid-pseudopapillary neoplasm with marked ossification. *Clin J Gastroenterol*. 2011; 4: 112-117.
- 24) Ogawa M, Kawaguchi Y, Uchida T, Itoh H, Mine T. A Case of Small Pancreatic Cancer with Intra-pancreatic Metastasis Diagnosed by Endoscopic Ultrasound. *Tokai J Exp Clin Med*. 2011; 20: 75-78.
- 25) Omata F, Deshpande G, Mine T. Meta-analysis: Somatostatin or its long-acting analogue, octreotide, for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2010; 45: 885-895.
- 26) 峯 徹哉, 川口義明, 小俣富美雄, 下瀬川徹. 【胆膵内視鏡ルネサンス】変わりつつある胆膵内視鏡検査 ERCP に対するルネサンス. *消化器内視鏡*. 2010; 22: 1889-1893.
- 27) 小川真実, 川口義明, 中島貴之, 荒瀬吉孝, 伊藤裕幸, 山本 剛, 峯 徹哉. ERCP カニューレーションの基本と工夫 当科における ERCP カニューレーションの基本と工夫. 2010; 78: 74.
- 28) 小川真実, 川口義明, 峯 徹哉. 高齢者の胆道炎・膵炎の特異性と今後の展開 総胆管結石症に対して胆管ステントを長期留置した治療成績の検討. *日本高齢消化器病学会誌*. 2010; 13: 97.
- 29) 下瀬川徹, 伊藤鉄英, 中村太一, 宮川宏之, 中村光男, 丹藤雄介, 廣田衛久, 佐藤晃彦, 神澤輝実, 清水京子, 佐田尚宏, 丸山勝也, 大原弘隆, 成瀬 達, 石黒 洋, 片岡慶正, 保田宏明, 大野隆真, 五十嵐久人, 木原康之, 山口貞子, 村上裕子, 畑迫実葉香, 山雄健次, 乾和郎, 峯 徹哉, 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班. 【慢性膵炎の断

酒・生活指導指針】. 膵臓. 2010; 25: 617-681.

2. 学会発表

- 1) 川口義明, 小川真実, 鶴谷康太, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 慢性膵炎におけるアミノ酸代謝異常の検討. 第98回日本消化器病学会総会. 東京. 2012.4.
- 2) 伊藤裕幸, 川口義明, 鶴谷康太, 仁品玲子, 小川真実, 峯 徹哉. 診療に苦慮した慢性膵炎併発膵癌の2症例. 第98回日本消化器病学会総会. 東京. 2012.4.
- 3) 川口義明, 小川真実, 鶴谷康太, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 当院における慢性再発性膵炎に対する内視鏡的治療の現状. 第83回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 2012.4.
- 4) 丸野敦子, 高清水眞二, 川口義明, 渡辺勲史, 峯 徹哉. 膵炎に続発した仮性膵嚢胞が上腸間膜静脈と交通して四肢の骨脂肪壊死を併発した1例. 第43回日本膵臓学会大会. 東京. 2012.6.
- 5) Kawaguchi Y, Ogawa M, Mine T. Alterations in plasma amino acid levels in alcoholic chronic pancreatitis in Japanese. DDW2012. 米国. 2012.5.

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 後膵炎の薬剤効果について

研究報告者 峯 徹哉 東海大学医学部消化器内科 教授

共同研究者

明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター），五十嵐良典（東邦大学医学部内科学講座消化器内科（大森））
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（東海大学消化器内科），湯原宏樹（東海大学消化器内科）
木田光弘（北里大学東病院消化器内科），吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門）
花田敬士（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）
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），宮川宏之（札幌厚生病院第2消化器科）
下瀬川徹（東北大学病院），森實敏夫（日本医療機能評価機構）
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が効果があることが報告されている。
我々は Somatostatin の ERCP 後膵炎に対する効果については報告したが，今回，蛋白酵素阻害薬と NSAIDs の ERCP 後膵炎に対する効果について meta-analysis を行なった．一部の蛋白酵素阻害薬と NSAIDs について効果があることが明らかとなった．

A. 研究目的

ERCP 後膵炎の使用薬剤としては様々な薬剤が用いられている。

その中には，1)膵炎分泌の調節を行なう，ソマトスタチン（オクトレオタイド），2)オッディ括約筋弛緩を行なうセクレチン，ニトログリセリン，ポツリヌス菌，3)プロテアーゼ阻害薬のウリナスタチン，メシル酸ナファモスタット，メシル酸カモスタット，4)抗菌薬，5)ステロイド，6)NSAIDs，7)抗炎症薬，8)抗酸化薬，9)抗代謝薬などが報告されている。

我々は以前 ERCP 後膵炎にソマトスタチンが有効であることを報告した。

B. 研究方法

今回，ERCP 後膵炎に対して最も用いられているプロテアーゼ阻害薬と NSAIDs に焦点を絞り meta-analysis を行ない有効性を確かめた。

C. 研究結果

メシル酸カモスタットは ERCP 後膵炎に効

果があると思われていたが，当初は有効性についてはでなかったが，その後報告を追加したら有意差がでた(図1)。

ウリナスタチンは有意差はでなかった(図2)．メシル酸ナファモスタットは報告は少ないが，有意に ERCP 後膵炎を減少させた(図3)。

NSAIDs についても検討したがジクロフェナック，インドメサシン，バルテコキシブは共に有意に ERCP 後膵炎を抑制した(図4)。

D. 考察

同じプロテアーゼ阻害薬でも効果があるものとなないものが存在したが，この理由は明らかではない．一つの理由として投薬量，投与時間，薬の半減期，人種の違いなどが考えられるが，日本でも多数例での検討が必要であると思われる。

E. 結論

NSAIDs は全体としても効果が認められたが，その理由も検討する必要があると思われる。

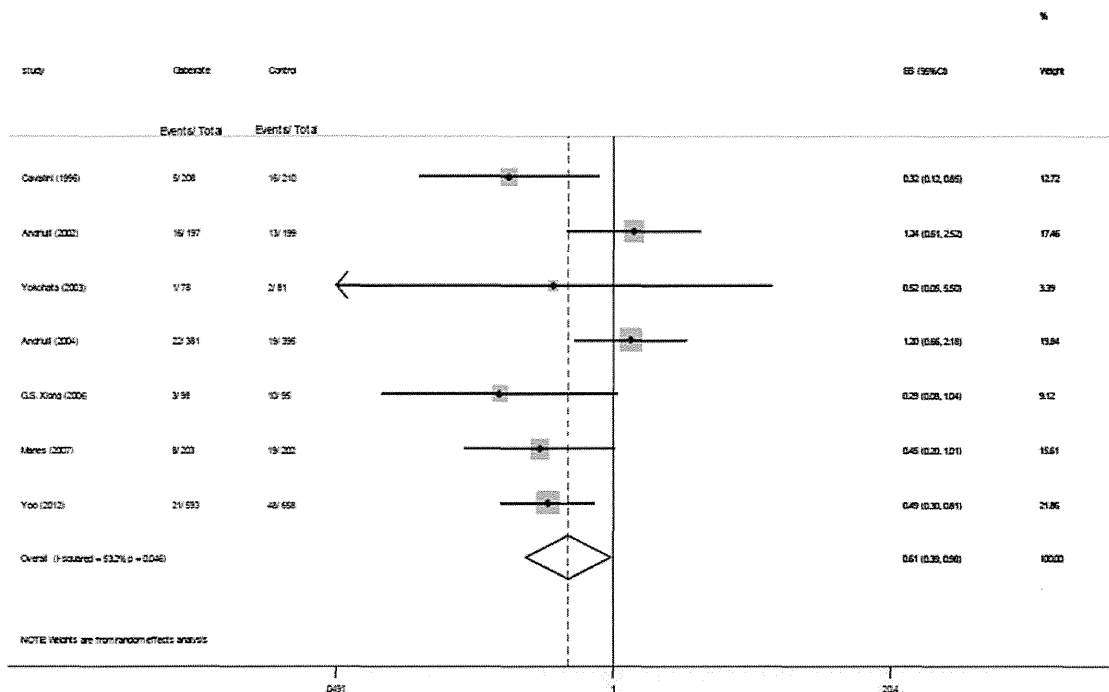


図1 メシル酸カモスタットの ERCP 後膵炎に対する効果

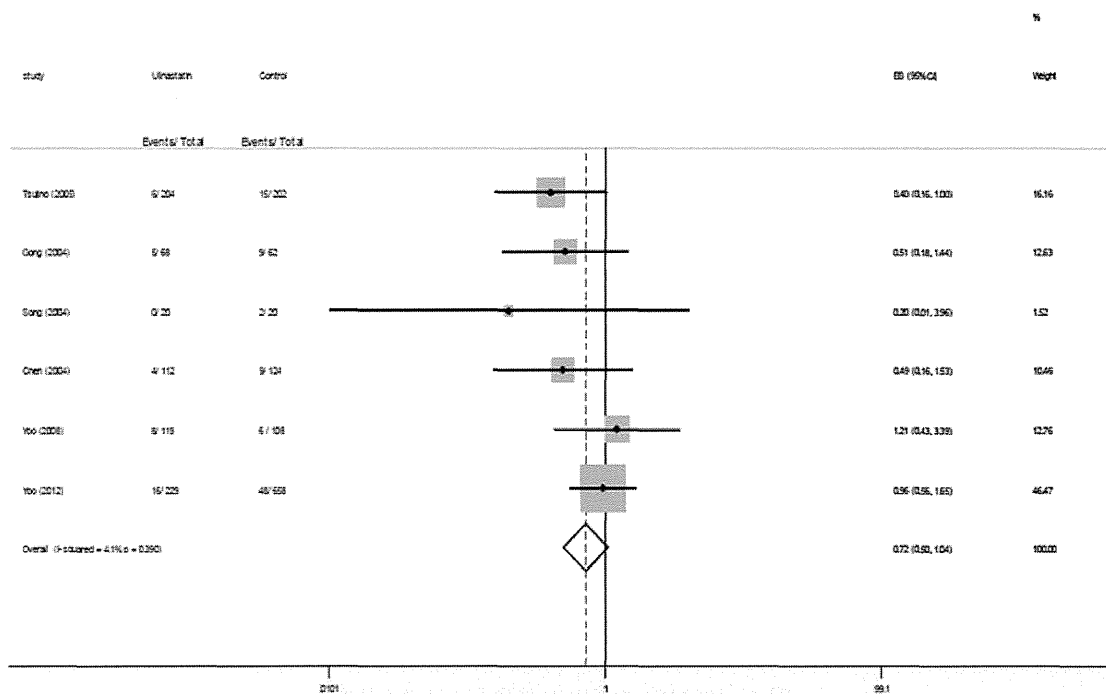


図2 ウリナスタチンの ERCP

プロテアーゼ阻害薬の中で、ERCP 後膵炎に効果のあるものとなないものが存在した。

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.

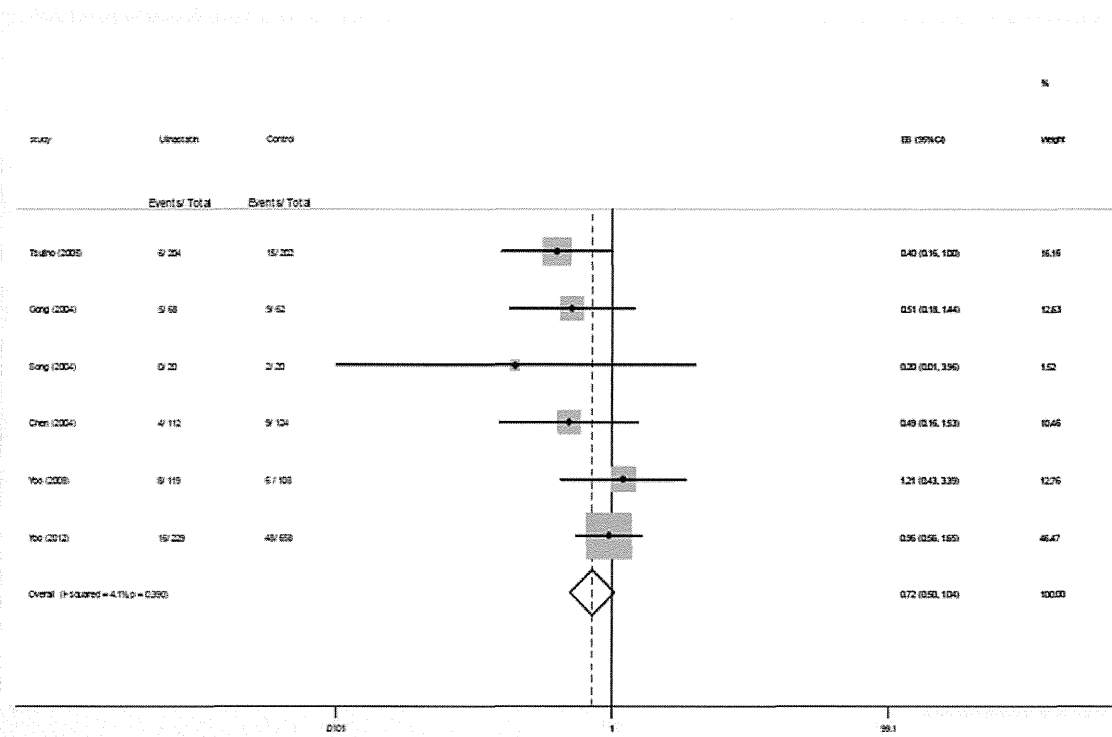


図3 メシル酸ナファモスタットの ERCP 後膵炎に対する効果

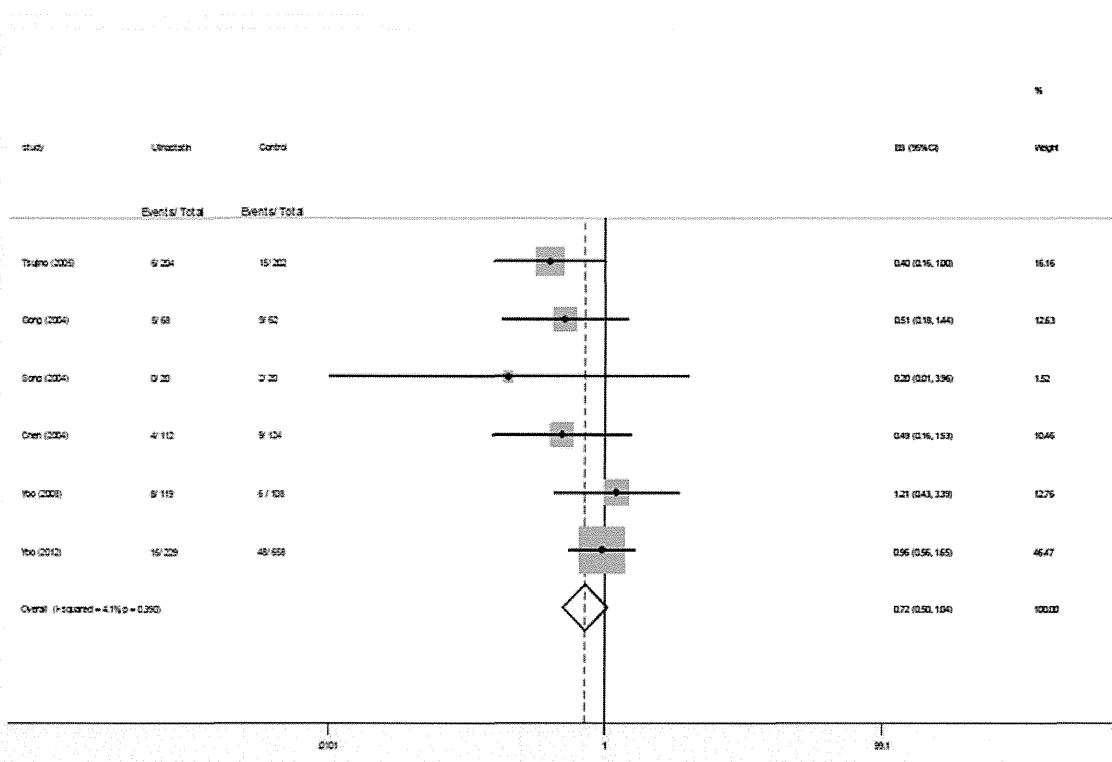


図4 NSAIDsの ERCP 後膵炎に対する効果

2000; 42: 2294-2301.

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. 1991; 37: 383-393.

3. 峯 徹哉, 明石隆吉, 伊藤鉄英 他 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.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 川口義明, 小川真実, 水上 創, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 再発性膵炎に対する内視鏡的膵管ステント留置法の現状. 胆と膵 2012; 33: 357-365.
- 2) 川口義明, 小川真実, 鶴谷康太, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 当院における慢性再発性膵炎に対する内視鏡的治療の現状. 日本消化器内視鏡学会雑誌 2012; 54: 1212.
- 3) 峯 徹哉, 明石隆吉, 伊藤鉄英, 五十嵐良典, 入澤篤志, 大原弘隆, 片岡慶正, 川口義明, 木田光弘, 宮川宏之, 吉田仁, 西森 功, 花田敬士, 山口武人, 森實敏夫, 下瀬川徹. 新しい ERCP 後膵炎診断基準案について—Cotton らの診断基準を越えられるか—. 肝胆膵. 2012; 64: 821-824.
- 4) 小嶋清一郎, 丸野敦子, 清水眞二, 川口義明, 峯 徹哉, 渡辺勲史. 膵炎に続発した仮性膵嚢胞が上腸間膜静脈に交通して四肢の骨脂肪壊死を併発した1例. 膵臓 2012; 27: 529.
- 5) 川口義明, 小川真実, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 再発性慢性膵炎に対する内視鏡的治療の有用性の検討. 膵臓. 2012; 27: 423.
- 6) 上田純二, 田中雅夫, 大塚隆生, 下瀬川徹, 徳永正二, 江川新一, 神澤輝美, 木原康之, 伊藤鉄英, 入澤篤志, 久津見弘, 川 茂幸, 中村光男, 植村正人, 安藤 朗, 佐田尚弘, 峯 徹哉, 羽鳥隆, 片岡慶正, 岡崎和一, 古谷智規. 慢性膵炎は膵癌発症の危険因子であり, 慢性膵炎手術によって膵癌発症率は減少する. 日本外科学会雑誌. 2012; 113: 325.
- 7) 峯 徹哉. ERCP(内視鏡的逆行性膵胆管造影)後膵炎予防の最前線. 神奈川医学会雑誌. 2012; 39: 76.
- 8) 伊藤裕幸, 川口義明, 鶴谷康太, 仁品玲子, 小川真実, 峯 徹哉. 診断に苦慮した慢性膵炎併発膵癌の2症例. 日本消化器病学会雑誌. 2012; 109: A305.
- 9) 川口義明, 小川真実, 鶴谷康太, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 慢性膵炎におけるアミノ酸代謝異常の検討. 日本消化器病学会雑誌. 2012; 109: A241.
- 10) 峯 徹哉, 川口義明, 小川真実, 下瀬川徹, 森實敏夫, 明石隆吉, 伊藤鉄英, 五十嵐良典, 入澤篤志, 大原弘隆, 片岡慶正, 木田光弘, 宮川宏之, 吉田 仁, 西森 功, 花田敬士, 山口武人. ERCP 後膵炎の診断とリスクファクター. 胆と膵. 2012; 33: 119-122.
- 11) 矢作榮一郎, 田宮紫穂, 赤坂江美子, 生駒憲弘, 馬渕智生, 松山 孝, 小澤明, 伊藤裕幸, 川口義明, 峯 徹哉. 急性膵炎に伴った皮下結節性脂肪壊死症の1例. 日本皮膚科学会雑誌. 2012; 122: 140-141.
- 12) 峯 徹哉. What's New in protease inhibitor ERCP 後膵炎とプロテアーゼインヒビター. Surgery Frontier. 2012; 19: 93-99.
- 13) 峯 徹哉, 下瀬川徹. 治療/最新の治療戦略とその成果 病診連携のために ERCP・乳頭処置後急性膵炎の予防対策. Medical Practice. 2012; 29: 123-126.
- 14) 川口義明, 小川真実, 内田哲史, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 膵疾患(慢性膵炎, 膵癌)患者におけるアミノ酸代謝異常. 日本消化器病学会雑誌. 2012; 108: A902.
- 15) 小川真実, 川口義明, 鶴谷康太, 津田慎吾, 水上 創, 中原史雄, 川嶋洋平, 中村 淳, 仁品玲子, 中島貴之, 荒瀬吉孝, 内田哲史, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 高張性イオン性モノマー造影剤と等張性非イオン性ダイマー造影剤の違いによる ERCP 後偶発症の発症についての検討. 日本消化器内視鏡学会雑誌. 2012; 53: 2775.
- 16) 峯 徹哉. 慢性膵炎 腫瘍形成性膵炎. 日本臨牀. 2012 ; 別冊 : 163-165.
- 17) 峯 徹哉. ERCP 後膵炎を予防する基本—造影剤の注入は慎重に. 消化器内視

- 鏡：2012; 24: 1515.
- 18) 峯 徹哉. 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. 日本消化器内視鏡学会雑誌. 2012; 54: 3442-3445.
- 19) Kawaguchi Y, Ogawa M, Omata F, Itoh H, Shimosegawa T, Mine T. Randomized controlled trial of pancreatic stenting to prevent pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *WJG*. 2012; 18: 1635-1641.
- 20) Kawaguchi Y, Ogawa M, Itoh H, Mine T. Alterations in plasma amino acid levels in alcoholic chronic pancreatitis in Japanese. *Digestion*. 2012: 155-160.
- 21) 峯 徹哉, 川口義明, 下瀬川徹, 森實敏夫. 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 その効果と検証. *Intensivist*. 2011; 3: 728-731.
- 22) 川口義明, 小川真実, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 再発性膵炎の治療 慢性再発性膵炎に対する ESWL 併用内視鏡的膵管ステント留置術の現状. *膵臓*. 2011; 26: 313.
- 23) Tajima K, Kawaguchi Y, Itoh H, Ogawa M, Toriumi K, Hirabayashi K, Takekoshi S, Mine T. A case of pancreateatic solid-pseudopapillary neoplasm with marked ossification. *Clin J Gastroenterol*. 2011; 4: 112-117
- 24) Ogawa M, Kawaguchi Y, Uchida T, Itoh H, Mine T. A Case of Small Pancreatic Cancer with Intra-pancreatic Metastasis Diagnosed by Endoscopic Ultrasound. *Tokai J Exp Clin Med*. 2011; 20: 75-78.
- 25) Omata F, Deshpande G, Mine T. Meta-analysis: Somatostatin or its long-acting analogue, octreotide, for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2010; 45: 885-895.
- 26) 峯 徹哉, 川口義明, 小俣富美雄, 下瀬川徹. 【胆膵内視鏡ルネサンス】変わりつつある胆膵内視鏡検査 ERCP に対するルネサンス. *消化器内視鏡*. 2010; 22: 1889-1893.
- 27) 小川真実, 川口義明, 中島貴之, 荒瀬吉孝, 伊藤裕幸, 山本 剛, 峯 徹哉. ERCP カニュレーションの基本と工夫 当科における ERCP カニュレーションの基本と工夫. 2010; 78: 74.
- 28) 小川真実, 川口義明, 峯 徹哉. 高齢者の胆道炎・膵炎の特異性と今後の展開 総胆管結石症に対して胆管ステントを長期留置した治療成績の検討. *日本高齢消化器病学会誌*. 2010; 13: 97.
- 29) 下瀬川徹, 伊藤鉄英, 中村太一, 宮川宏之, 中村光男, 丹藤雄介, 廣田衛久, 佐藤晃彦, 神澤輝実, 清水京子, 佐田尚宏, 丸山勝也, 大原弘隆, 成瀬 達, 石黒 洋, 片岡慶正, 保田宏明, 大野隆真, 五十嵐久人, 木原康之, 山口貞子, 村上裕子, 畑迫実葉香, 山雄健次, 乾和郎, 峯 徹哉, 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班. 【慢性膵炎の断酒・生活指導指針】. *膵臓*. 2010; 25: 617-681.
- ## 2. 学会発表
- 1) 川口義明, 小川真実, 鶴谷康太, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 慢性膵炎におけるアミノ酸代謝異常の検討. 第98回日本消化器病学会総会. 東京. 2012.4.
- 2) 伊藤裕幸, 川口義明, 鶴谷康太, 仁品玲子, 小川真実, 峯 徹哉. 診療に苦慮した慢性膵炎併発膵癌の2症例. 第98回日本消化器病学会総会. 東京. 2012.4.
- 3) 川口義明, 小川真実, 鶴谷康太, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 当院における慢性再発性膵炎に対する内視鏡的治療の現状. 第83回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 2012.4.
- 4) 丸野敦子, 高清水眞二, 川口義明, 渡辺勲史, 峯 徹哉. 膵炎に続発した仮性膵嚢胞が上腸間膜静脈と交通して四肢の骨脂肪壊死を併発した1例. 第43回日本膵臓学会大会. 東京. 2012.6.
- 5) Kawaguchi Y, Ogawa M, Mine T. Altera-