

## DPC データを用いた急性膵炎の治療法の評価

研究報告者 真弓俊彦 産業医科大学医学部救急医学講座 教授

### 共同研究者

染谷一貴（産業医科大学医学部救急医学講座）、  
松田晋哉、村松圭司（産業医科大学医学部公衆衛生学講座）、  
伏見清秀（東京医科歯科大学医療政策情報学）

### 【研究要旨】

急性膵炎受療患者数は2011年の全国調査で約60,000人と増加傾向にあり、特に重症急性膵炎は死亡率が高い疾患群である。しかし、重症急性膵炎の治療法のエビデンスは非常に限られたものであり、本邦における多くの治療法はエビデンスに乏しい状況である。我々は重症急性膵炎における各種治療法の評価および治療法の確立と治療施行時期・薬剤内容などのエビデンスの構築を目的としDPC データを使用し解析を行う。現在、解析途中ではあるが、対象症例は3年間で49,475人、平均年齢61.4歳(±17.7歳)であり、男女比はおよそ2:1の集団であった。今後、これらの対象症例より重症例を同定し解析を行ってゆく予定としている。

### A. 研究目的

本邦において2011年の1年間での急性膵炎受療患者数は、63,080人と推定され、2007年の1年間の受療患者数57,560人と比較して更なる受療者数の増加を認めている状況である<sup>1)</sup>。一方、急性膵炎の重症度判定基準が2008年に改定され、重症度の改定に伴い、急性膵炎全体に占める重症例は減少する見込みであるが、重症例に占める死亡率の上昇が予測される。

本邦では、欧米のガイドラインと異なり、早期からの重症度判定を行い、特に重症診断例においては積極的な治療介入が試みられている。しかし、重症急性膵炎における治療法のエビデンスは非常に限られており、急性膵炎診療ガイドライン2010第3版<sup>2)</sup>においても、抗菌薬予防投与や経腸栄養療法がエビデンスレベル1aもしくは1b、大量補液が2bであるが、膵局所動注療法や血液浄化療法、アルブミン輸液などに関しては、依然としてエビデンスは不足しているのが現状であり、重症急性膵炎における更なるエビデンスの確立が必要であると考えられる。

研究目的は、①重症急性膵炎における各種治療法のエビデンスを確立すること、②重症急性膵炎の治療施行時期や薬剤内容でのエビデンス

の確立であり、DPC 参加病院に入院した急性膵炎患者データを用いて、重症急性膵炎における、下記の項目を検討する。

1. 重症度予後因子スコアと手術介入や入院期間、生死などの予後との相関
2. 重症度と high/low volume センター各々の予後の相関
3. 重症急性膵炎における輸液量と予後との関係
4. 重症急性膵炎における初期アルブミン製剤使用と予後との関係
5. 重症急性膵炎における膵動注療法施行の有無と予後の関係(蛋白分解酵素阻害薬の種類や投与量、抗菌薬の種類、投与回数、投与量などについても検討)
6. 重症急性膵炎における血液浄化療法施行の有無、施行時期、膜の種類、抗凝固薬と予後との関係
7. 重症急性膵炎における抗菌剤予防投与(抗菌薬の種類、投与回数、投与量などについても検討)と予後との関係
8. 重症急性膵炎における経腸栄養、中心静脈栄養と予後との関係(施行の時期、経腸栄養剤の種類についても検討)

## 9. 救急搬送距離による相違，地域での予後

### B. 研究方法

対象は急性膵炎の診断(ICD-10コード：K85)でDPC参加病院に入院した20歳以上の患者を対象とした。DPC参加病院に入院・退院した全症例のDPCデータを使用し，評価観察項目における特定治療群(治療群)および対象群(非治療群)での予後の検討を行う。更に，我々は治療薬剤の有無だけでなく，早期治療の有用性を検討するため，治療施行時期についての検討も行う。また，同時に在院日数，全入院治療費などについても検討を行う。

### C. 研究結果

上記対象患者における急性膵炎の診断での入院患者数は，2010年に12,639人，2011年に18,844人，2012年に17,992人であり，3年間の合計患者数は49,475人であった。平均年齢61.4歳(±17.7歳)であり，男女比はおおよそ2:1であった。現在，解析途中であり，今後具体的な薬剤別治療法の検討や施行時期による検討を行う予定としている。

### D. 考察

重症急性膵炎における確立したエビデンスのある治療法は限られているのが現状である。重症急性膵炎は死亡率が高く，本邦では発症早期からの重症度診断および膵動注療法を含めた特殊治療を積極的に行う傾向にあり，これらの治療法の評価およびエビデンスの確立が必須である。DPCデータの性質上，治療評価法の限界があるが，多くの症例を集積することによりエビデンスの確立が行えるものと考えられる。

### E. 結論

重症急性膵炎の治療法はエビデンスに乏しい状況であり，今後，DPCデータを使用し，重症急性膵炎における治療法の評価および治療法の確立が必要であり，現在，データ解析中である。

## F. 参考文献

1. 下瀬川徹. 厚生労働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，平成24年度総括・分担研究報告書 2013; 7-36.
2. 急性膵炎診療ガイドライン2010. 急性膵炎診療ガイドライン2010改定出版委員会編.

## 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

## DPC データを用いた急性膵炎の臨床指標の評価

研究報告者 真弓俊彦 産業医科大学医学部救急医学講座 教授

共同研究者

横江正道（名古屋第二赤十字病院総合内科），

松田晋哉，村松圭司（産業医科大学医学部公衆衛生学教室），

伏見清秀（東京医科歯科大学医療政策情報学）

### 【研究要旨】

DPC(Diagnostic Procedure Combination)を採用している病院が全国的に増加している。急性膵炎，とくに重症急性膵炎では，特殊療法などを用いることにより，DPC 病院では，収益が悪化することもすでに指摘されている<sup>1,2)</sup>。

### A. 研究目的

今回，DPC 病院における急性膵炎の診療実態を重症度判定基準などを通して時系列で検証し，臨床指標を検証する。

### B. 研究方法

平成24年度の全国のDPC登録病院のデータをretrospectiveに調査する。

### C. 研究結果

- 全国のDPCデータ。18393例の93項目に関して，入院後からの時系列データを収集した。
- 診断基準項目，重症度判定基準項目を調査し，臨床指標と予後の関係などを検討する。
- 時系列での調査を行い，全国的にどのタイミングでどのような治療が勧められているのかなどを明らかにする。

### D. 考察

- これらのデータを時系列で評価し，急性膵炎の治療・検査などのタイミングを集計する。

### E. 結論

- データの抽出作業を終えたところで，今後，解析を進めていく。

### F. 参考文献

1. 横江正道，梅村修一郎，林 克己，折戸悦郎，真弓俊彦．3次救命救急センターにおける急性膵炎の診療とDPC．日本腹部救急医学会雑誌 2013; 33: 39-44.
2. Murata A, Matsuda S, Mayumi T, Yokoe M, Kuwabara K, Ichimiya Y, Fujino Y, Kubo T, Fujimori K, Horiguchi H. Effect of hospital volume on clinical outcome in patients with acute pancreatitis, based on a national administrative database. *Pancreas*. 2011; 40: 1018-23.

### G. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) 横江正道，梅村修一郎，林 克己，折戸悦郎，真弓俊彦．3次救命救急センターにおける急性膵炎の診療とDPC．日本腹部救急医学会雑誌 2013; 33: 39-44.
2. 学会発表
  - 1) 横江正道，真弓俊彦，竹山宜典．急性膵炎における経腸栄養の実態とNSTの重要性．JDDW2013(日本消化器病学会・日本消化器内視鏡学会・日本消化器外科学会合同)．東京．2013年10月

### 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

## 医療資源投入量からみた急性膵炎重症度の再考

研究報告者 伊佐地秀司 三重大学大学院臨床医学系講座肝胆膵・移植外科学 教授

共同研究者

飯澤祐介, 安積良紀, 岸和田昌之, 水野修吾, 臼井正信, 櫻井洋至, 田端正己  
(三重大学大学院臨床医学系講座肝胆膵・移植外科学)

### 【研究要旨】

医療費が高額となることが多い急性膵炎の医療資源投入量について検討した。2006年1月から2013年11月までに三重大学医学部附属病院に入院した急性膵炎患者85例(軽症44例, 重症41例)を対象とし, 重症度別, 集中治療の有無別(ICU治療の有無別)の医療資源投入量の比較, および重症と判定した理由別(予後因子スコアのみ:S群, CT Gradeのみ:C群, 予後因子スコア+CT Grade:SC群)で同様の検討を行った。重症度別にみると, 重症で有意に多くの医療資源の投入を要した。ICU治療を要した患者は, ICU治療を要しなかった患者より, 処方を除く全ての項目において医療資源の投入量が有意に多かった。またICU治療を要した患者の医療資源の投入量は, 重症例のそれと比較して多い傾向にあった。重症と判定した理由別にみると, 処方を除く全ての項目において, S群<C群<SC群の順で, 医療資源の投入量が多い傾向にあった。医療資源投入量からみると, 集中治療を要する症例や予後因子+CT Gradeで重症と判定される症例は、『超重症』として扱う必要があると考えられた。

### A. 研究目的

急性膵炎症例に投入された医療資源の分析を行い, 特に多くの医療資源の投入を要する患者群を調査し, これに基づき重症度分類の再考を行うことを目的とした。

### B. 研究方法

2006年1月から2013年11月までに三重大学医学部附属病院に入院し, 急性膵炎の診断基準を満たし, なおかつDPCが「06350:急性膵炎」で登録され, 出来高算定およびDPCデータが抽出できた85例を対象とした。重症度判定は本研究班基準2008を用いて行った。重症度別, 集中治療の有無別(ICU治療の有無別)に, DPCデータ, 医事データをもとにして医療資源の投入量を比較した。また重症例について, 重症と判定された理由別にS群(予後因子スコアのみ該当), C群(CT Gradeのみ該当), SC群(予後因子スコアとCT Gradeの両方が該当)の3群に分類し, 同様に医療資源の投入量を比較した。

### C. 研究結果

#### ①重症度別の医療資源投入量の比較

85例の重症度判定を行ったところ, 軽症44例, 重症41例であった。軽症と重症で背景データ(平均)を比較すると, 年齢:55.9歳 vs. 59.1歳, 入院日数:26.5日 vs. 53.6日, ICU滞在日数:0.34日 vs. 4.9日で, 出来高算定の入院費:1,023,188円 vs. 2,922,819円と, 入院日数, ICU滞在日数, 入院費のいずれも重症例で有意に高値であった。医療資源投入量(平均値)の内訳を軽症と重症で比較しても, 処方:16,344円 vs. 57,824円, 注射:132,868円 vs. 665,137円, 処置:5,970円 vs. 293,393円, 手術:142,936円 vs. 487,364円, 画像:76,120円 vs. 198,976円, その他:648,949円 vs. 1,195,174円と, 全ての項目において重症例のほうが医療資源の投入量が有意に多かった(図1, 2)。

#### ②集中治療の有無別(ICU治療の有無別)の医療資源投入量の比較

85例中, ICU治療を要した患者は21例(うち

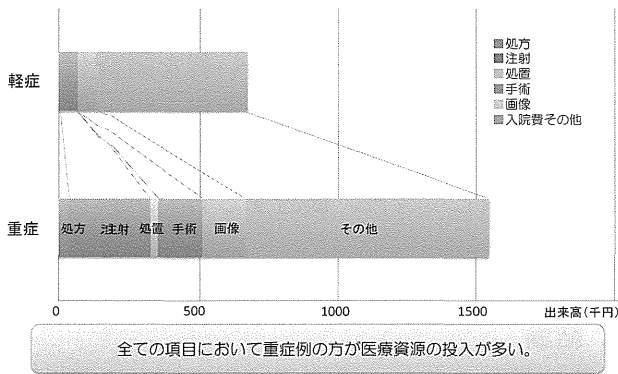


図1 総医療費に対する各医療資源費用(重症度別の比較)

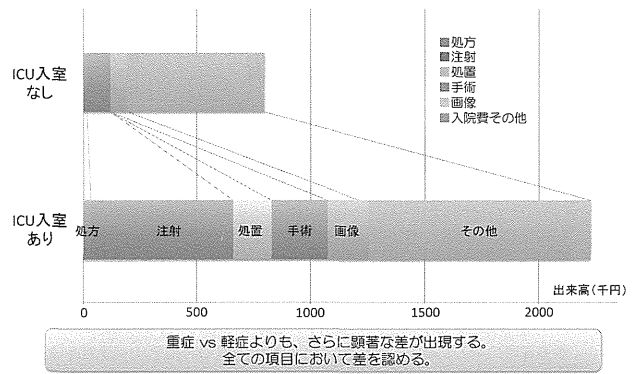


図3 総医療費に対する各医療資源費用(集中治療の有無別の比較)

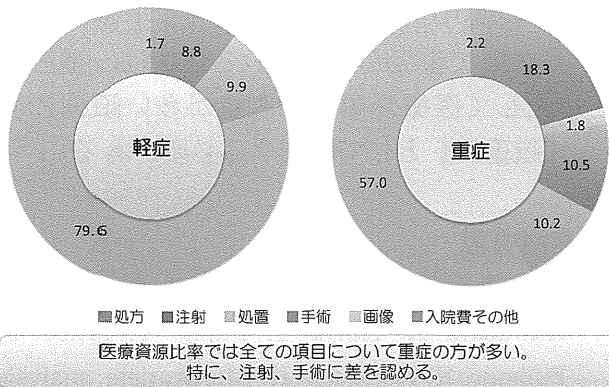


図2 総医療費に対する各医療資源の比率(重症度別の比較)

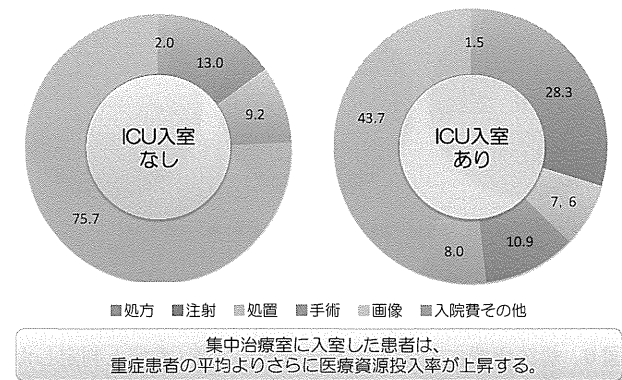


図4 総医療費に対する各医療資源の比率(集中治療の有無別の比較)

重症17例)でICU 滞在日数の平均は10.3日であった。そこで、ICU 非入室例と入室例で比較すると、入院日数：30.6日 vs. 67.0日，出来高算定の入院費：1,254,145円 vs. 4,028,123円であり，医療資源投入量(平均値)の内訳を比較でも，処方：25,491円 vs. 69,451円，注射：213,946円 vs. 924,966円，処置：18,726円 vs. 528,254円，手術：153,633円 vs. 782,789円，画像：101,471円 vs. 238,722円，その他：740,878円 vs. 1,435,225円と，ICU 治療を要した患者は，ICU 治療を要しなかった患者より，処方を除く全ての項目において医療資源の投入量が有意に多かった。またICU 治療を要した患者の医療資源の投入量は，重症例全例のそれより多い傾向にあった(図3，4)。

### ③重症と判定した理由別の医療資源投入量の比較

重症41例を重症と判定した理由別に分類すると，S群7例，C群16例，SC群18例であった。死亡3例は全て重症(C群1例，SC群2例)であった。S群・C群・SC群で比較すると，入院日数：24.6日・59.9日・59.2日，ICU

滞在日数：0.57日・4.7日・6.8日，出来高算定の入院費：1,292,615円・3,301,046円・3,220,585円であった。医療資源投入量の内訳を同様に比較，処方：18,816円・56,494円・74,177円，注射：210,616円・819,498円・704,684円，処置：18,191円・319,044円・377,615円，手術：233,023円・567,201円・515,308円，画像：77,181円・212,639円・234,195円，その他：734,788円・1,326,171円・1,257,771円であった。S群に比べて，C群やSC群で医療資源の投入量が有意に多かった(図5，6)。

### D. 考察

重症急性膵炎は，現代では死に直結する疾患ではなくなりつつある。これまでは死亡率により重症度は分類されていたが，死亡率が低下してきた現状においては，別の重症判定基準が求められる。重症急性膵炎の死亡率が低下する一方で，それを担保するためには大量の医療資源の投入を必要とする。重症急性膵炎は公費負担

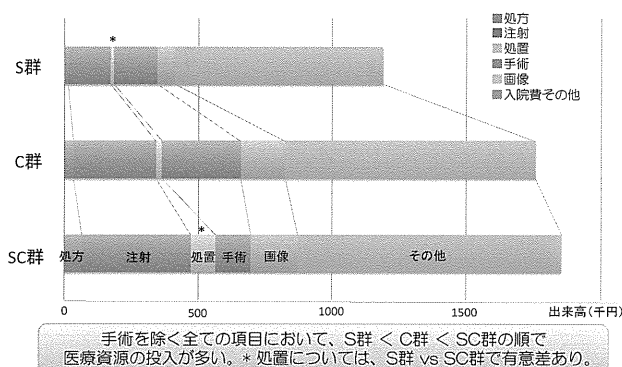


図5 総医療費に対する各医療資源費用(重症と判定した理由別の比較)

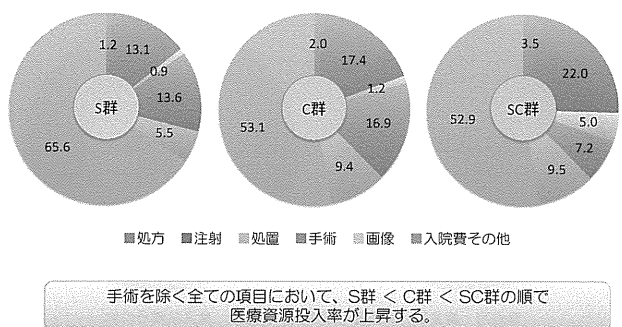


図6 総医療費に対する各医療資源の比率(重症と判定した理由別の比較)

制度の対象疾患でもあり、医療資源投入量により重症度の再考を行うことは重要と考えられる。しかし、急性膵炎に関して治療成績に関する報告は数多く散見されるが、医療コストや医療資源投入量に関する報告は限られている。

今回の研究では、重症例は軽症と比較して、また集中治療を要する症例は要しない患者と比較して、有意に医療資源の投入量が多くなった。加えてこれらの医療資源とは別に、医療費として直接反映されない人的医療資源がある。ICUでの治療を要する重症急性膵炎ともなれば、医師は患者にかかりきりとなり、通常は10~7対1の看護配置も2対1とより重点的となる。投与薬剤の種類が多くなれば薬剤師の関与も多くなるし、持続緩徐式血液濾過、人工腎臓、人工呼吸器の導入となれば臨床工学士の投入も必要となる。しかし、現在の医療保険制度では、集中治療に対し医療報酬が支払われる期間が限定されていて、これは病院収益への足かせとなっている可能性がある。集中治療を要する重症急性膵炎には、『超重症』として区別するための基準を設けて、DPCを見直す必要が

ある。また今回の研究では、重症急性膵炎のなかで特に医療資源投入量の多い群を調査し、予後因子とCT Gradeの両方で重症と判定された患者群で医療資源投入量が多い傾向にあった。症例を蓄積して今後、検討する必要があると考える。

E. 結論

急性膵炎のうち、重症例は軽症例と比較して医療資源の投入量が多いのはもちろんのことであるが、集中治療を要する症例や予後因子+CT Gradeで重症と判定される症例は、他の群と比較して医療資源の投入量が多い傾向にあり、『超重症』として区別する必要がある。

F. 参考文献

1. Murata A, Matsuda S, Mayumi T, Okamoto K, Kuwabara K, Ichiya Y, Fujino Y, Kubo T, Fujimori K, Horiguchi H: Multivariate analysis of factors influencing medical costs of acute pancreatitis hospitalizations based on a national administrative database. Dig Liver Dis 2012; 44 (2): 143-148
2. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS: Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013; 62(1): 102-111
3. 熊本幸司, 安積良紀, 伊佐地秀司:【膵炎の診断基準・診療ガイドライン改訂とValidation】急性膵炎の診断基準・診療ガイドライン改訂のポイント 診断 重症度区分の変更, 中等症消失で致命率は変わったか 造影CTの重症度区分を含めて. 肝・胆・膵 2012; 64(6): 769-776
4. 横江正道, 梅村修一郎, 林 克巳, 折戸悦朗, 真弓俊彦: 3次救命救急センターにおける急性膵炎の診療とDPC. 日腹部救急医学会誌 2013; 33(1): 39-44
5. 飯澤祐介, 山田玲子, 井上宏之, 山門亨一郎, 伊佐地秀司:【知っていますか? 急性膵炎はこう治す!】急性膵炎の外科的アプローチの進

歩, とくに step-up approach 法について. 胆と膵 2013; 34(10): 1085-1090

6. 康永秀生: 医療情報データベースの活用 データベース活用事例の紹介 アカデミアの立場から DPC. 薬剤疫学 2013; 17(2): 163-169

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 飯澤祐介, 山田玲子, 井上宏之, 山門亨一郎, 伊佐地秀司: 【知っていますか? 急性膵炎はこう治す!】急性膵炎の外科的アプローチの進歩, とくに step-up approach 法について. 胆と膵 2013; 34(10): 1085-1090.
- 2) 伊佐地秀司: 【消化器疾患診療のすべて】消化器疾患の診断と治療 胆・膵 急性膵炎 日医師会誌 2012; 141: S302-S305.
- 3) 熊本幸司, 安積良紀, 伊佐地秀司: 【膵炎の診断基準・診療ガイドライン改訂と Validation】急性膵炎の診断基準・診療ガイドライン改訂のポイント 診断 重症度区分の変更, 中等症消失で致命率は変わったか 造影 CT の重症度区分を含めて 肝・胆・膵 2012; 64(6): 769-766.
- 4) 伊佐地秀司: 【外科医が知っておくべき徴候と症候群】膵臓 Sentinel loop sign, colon cut-off sign, 皮膚病変(Grey-Turner 徴候など)と急性膵炎 外科 2011; 73(12): 1413-1419.

### 2. 学会発表

- 1) 伊佐地秀司: 重症急性膵炎の外科的治療. 日本医学放射線学会, 第49回日本医学放射線学会秋季臨床大会, 名古屋国際会議場, 2013年10月12-14日
- 2) 種村彰洋, 飯澤祐介, 安積良紀, 岸和田昌之, 山田玲子, 井上宏之, 伊佐地秀司: 急性膵炎・慢性膵炎に対する内視鏡・腹腔鏡治療の最前線 壊死性膵炎後 WON に対するドレナージと外科的処置による step-up approach 法. 日本膵臓学会. 第44回膵臓学会大会, 仙台国際センター. 2013年7月25-26日
- 3) 飯澤祐介, 安積良紀, 佐藤梨枝, 高橋直

樹, 種村彰洋, 栗山直久, 大澤一郎, 岸和田昌之, 水野修吾, 臼井正信, 櫻井洋至, 田端正己, 伊佐地秀司: 重症急性膵炎の致命率の改善を目指す 急性壊死性膵炎の病態と治療 医療資源の投入と医療コストからみた急性膵炎重症度分類の再評価. 日本膵臓学会, 第44回膵臓学会大会. 仙台国際センター. 2013年7月25-26日

- 4) 飯澤祐介, 高橋直樹, 種村彰洋, 栗山直久, 安積良紀, 大澤一郎, 岸和田昌之, 水野修吾, 臼井正信, 櫻井洋至, 田端正己, 伊佐地秀司: 包括的診療報酬制度における膵炎重症度分類と医療コスト. 日本肝胆膵外科学会, 第25回日本肝胆膵外科学会学術集会. ホテル東日本宇都宮・栃木県総合文化センター. 2013年6月12-14日
- 5) 種村彰洋, 飯澤祐介, 高橋直樹, 安積良紀, 栗山直久, 大澤一郎, 岸和田昌之, 水野修吾, 臼井正信, 櫻井洋至, 田端正己, 伊佐地秀司: アルコール性壊死性膵炎後に発生した WON による主膵管狭窄により膵炎を繰り返し治療に難渋した症例. 日本肝胆膵外科学会, 第25回日本肝胆膵外科学会学術集会. ホテル東日本宇都宮・栃木県総合文化センター. 2013年6月12-14日
- 6) 飯澤祐介, 佐藤梨枝, 高橋直樹, 種村彰洋, 安積良紀, 栗山直久, 大澤一郎, 岸和田昌之, 水野修吾, 臼井正信, 櫻井洋至, 田端正己, 伊佐地秀司: 包括的診療報酬制度(DPC)における膵炎重症度分類と医療コスト. 日本外科学会. 第113回日本外科学会定期学術集会. 福岡国際会議場・福岡サンパレス・マリンメッセ福岡. 2013年4月11-13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 該当なし

## ERCP 後膵炎の重症化のリスク因子に関する前向きコホート研究： 発症に検査時間と膵管関連操作は影響するか？

研究報告者 明石隆吉 熊本地域医療センター・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，山崎 明，中原和之，山之内健伯，陣内克紀，田村文雄  
(熊本地域医療センター・医師会病院)  
浜田知久馬 (東京理科大学経営工学科)

### 【研究要旨】

「背景・目的」ERCP 後膵炎は最も対処に苦慮する内視鏡関連偶発症である。今回、当院における後膵炎例をもとに、後膵炎の発症と重症化因子を比較検討した。

「対象・方法」ERCP 関連手技2,089例に発症した後膵炎の前向きデータを統計学的に解析した。

「結果」構造方程式モデルでは、後膵炎発症のリスクは膵管関連因子群で最も高かった。検査時間に関する後膵炎発症の予測確率は、カットオフ値21分で確率3%であった。後膵炎発症のリスク因子と重症化の検討では、厚生労働省重症度スコアと性、体重、BMI、ESTの既往に、痛みの指標(DPS: Drug Pain Score)と加齢、膵管造影に相関を認めた。DPSによる後膵炎重症化予測確率のカットオフ値はDPS 4.7で確率35%であった。

「結論」膵管関連操作と検査時間には注意を要する。後膵炎発症と重症化には異なった因子が関与している。DPSは後膵炎重症化の予知指標である。

### A. 研究目的

ERCPは1969年癌研究会付属病院の高木国男、東京女子医科大学の大井至により早期膵癌を早期に発見すること、すなわち膵管造影を主目的として開発された。ERCPは以来、胆膵疾患の診断・治療に大きく貢献してきた。一方、ERCP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。さらに、PEPは医原病としての側面を持つために、一旦発症した場合には、その予後の改善は主治医にとっても切実な問題である。我々もPEP発症のリスク因子と重症化予知に関して報告している<sup>1~14)</sup>。今回、当院におけるPEP発症例をもとに、単変量解析によりPEP発症に相関を認めた複数のリスク因子を構造方程式モデル(共分散構造分析)により層別化し、各層群のPEP発症に関する因果関係を検討した。また、多変量解析により有意な相関を認めたりリスク因子に関しては、数値化可能な場合には、それに伴うPEP発症の予測確率を

検討した。さらに、PEP発症例について重症度と腹痛の程度をスコア化し、各スコアと発症のリスク因子の相関を検討することで、発症のリスク因子が重症化のリスク因子となるかを検討した。

### B. 研究方法

厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班、東海大学医学部附属病院消化器内科、峯徹哉教授の「ERCP関連手技による膵炎の発生頻度、臨床症状の調査研究」の依頼により、東海大学医学部附属病院および熊本地域医療センター・医師会病院の治験審査委員会により承認された調査研究のうち、当院におけるデータをもとにした。

対象は2008年9月から2011年12月までの3年4カ月間に施行したERCP関連手技2,089例に発症したPEPとした。

1, PEPと発症リスク因子の検討

1) PEP発症のリスク因子の相関の強さの検討



を、患者背景因子として性別、加齢、BMIの3因子、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(ファーター乳頭に到達し、カニューレーション開始からの時間)、造影剤の量、カニューレーション回数、膵管造影、胆管造影、胆管IDUS(IDUS: intraductal ultrasonography)、胆管生検、胆汁細胞診、胆管擦過細胞診、膵液細胞診、膵管擦過細胞診、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: endoscopic biliary drainage)、胆管ステント径、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、EML、バスケット採石の22因子に分類し、以上、合計25因子についてPEP発症に関する相関を単変量解析した。

PEP発症の診断基準と重症度スコアは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2008年の基準<sup>15)</sup>にもとづいた。

血清アミラーゼ値は原則として、検査前と翌朝に測定した。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。

2) 単変量解析によりPEP発症に正の相関を認めた複数のリスク因子を構造方程式モデルにより層別化し、各層群のPEP発症に関する因果関係を検討した。

3) 多変量解析により有意な相関を認めたりスク因子に関しては、数値化可能な場合は、それに伴うPEP発症の予測確率を検討した。

2, PEP発症例の重症度スコアおよび腹痛の程度と、PEP発症のリスク因子の相関の強さを検討することで、発症のリスク因子が重症化および腹痛の強さと相関するかを検討した。

3, PEP発症例の重症度スコアと腹痛の程度の相関の強さを検討することで、腹痛の程度が重症化予知指標となるかを検討した。

重症度スコアはPEP発症後入院期間中の最大値とした。

腹痛の程度の評価スコアはPEP発症後の疼痛コントロールに必要とされた鎮痛剤投与量をdrug pain score(DPS)として数値化した。鎮痛剤投与開始から1日量で最大を示したDPS

(24時間で加算)とした。具体的にはDPSはペンタゾシン15mgを1とするとフルルビプロフェンアキセチル50mgは1、ジクロフェナクNa25mg、ロキソプロフェン60mgは0.17、ブプレノルフィンHCL0.2mgは2、塩酸モルヒネ10mgは2に相当するとされる<sup>16~21)</sup>。鎮痛剤の投与は以下の原則を順守した。患者自身の自発痛の程度や腹部の理学的所見を鑑み、まず通常使用されるジクロフェナクNaあるいはロキソプロフェンを使用し、それらで鎮痛効果が得られない場合にはフルルビプロフェンアキセチルあるいはペンタゾシンを、それらでも鎮痛効果が得られない場合には、ブプレノルフィンHCLあるいは塩酸モルヒネを投与した。以上の鎮痛剤の投与にて鎮痛効果が認められない場合には硬膜外ブロックの施行を検討した。ジクロフェナクNaあるいはロキソプロフェンの使用に関しては、慢性腎不全患者については原則として使用しなかった。PEPにより腎機能が悪化した症例については、尿量などのバイタルサインを基に投与の可否を決定した。

統計学的解析は各リスク因子とPEP発症の相関についてSpearman順位相関係数を計算し、有意な正の相関を認めた複数のリスク因子を構造方程式モデルにより層別化し、各層群のPEP発症に関する因果関係を検討した。層別化は①膵管関連因子群、②胆・膵管共通関連因子群、③胆管関連因子群の3群とした。

有意な相関を認めた因子で数値化可能な因子についてはロジスティック回帰分析を施行しその結果から感度、特異度を計算しROC曲線を作成し適切なcut off値を検討した。つぎに、PEP発症のリスク因子と重症度スコア、DPS各々に相関があるか、重症度スコア、DPSを各目的変数とし、2次元正規分布を仮定したピアソンの相関係数と、ノンパラメトリックなスピアマンの相関係数を計算した。重症度スコアとDPSの相関については離散的な値をとり、2次元正規分布の前提を満たさないため、分布の仮定を必要としないノンパラメトリックな相関係数を併記した。また、PEPが重症化する確率について、DPSとの関連をロジスティック

ク回帰分析でモデル化し、その結果から感度、特異度を計算し ROC 曲線を作成し、適切なカットオフ値を検討した。統計解析には SAS V.9.3 を用いた。p < 0.05 の場合を有意差ありと判定した。相関係数 +1 ~ +0.7 を強い相関、+0.7 ~ +0.4 を中程度の相関、+0.4 ~ +0.2 を弱い相関、+0.2 ~ 0 は相関を認めないと判定した<sup>22)</sup>。

### C. 研究結果

ERCP2, 089 例に PEP58 例を発症した。PEP 発症率は 2.78% (58/2, 089) であった。

2,089 例の内訳を示す。性別：男性 1,186 人、女性は 903 人、平均年齢：73.06 ± 13.79 歳 (最少 20 歳, 最高 105 歳, 中央値 76 歳), 身長: 157.45 ± 9.94 cm (最少 126, 最高 183, 中央値 158), 体重: 56.2 ± 11.1 Kg (最少 29.2, 最高 103, 中央値 55), BMI: 平均 22.57 ± 3.35 (最小値 12.2, 最大値 39.4, 中央値 22.3) であった。施行した ERCP 関連手技の内訳は EST 368 例 (プレカット 18 例), EBD 1,066 例, non-EST/EBD 407 例, EML 329 例, 膵管ステント 114 例, 胆管 IDUS 59 例, 胆管生検 70 例, 胆汁細胞診 49 例 (胆管生検と重複 18 例), 胆管擦過細胞診 18 例, 膵液細胞診 58 例 (胆管生検と重複 9 例), 膵管擦過細胞診 11 例 (膵液細胞診と重複 6 例) であった。

使用した造影剤の量は平均 9.07 ± 6.47 cc (最少量 1 cc, 最大量 60 cc, 中央値 7 cc), カンジュレーション回数は平均 3.71 ± 2.57 回 (最少 1 回, 最高 20 回, 中央値 3 回), 検査時間は平均値 17.22 ± 12.77 分 (最短 2 分, 最長 135 分, 中央値 15 分) であった。

表 1-1 のように PEP の発症のリスク因子に

関しては、単変量解析では患者背景因子にはいづれも有意差を認めなかった。表 1-2 のように手技因子では 15 因子に有意差を認めた。負の相関をバスケット採石：相関係数 -0.15687 (p = 0.0053), EST の既往：相関係数 -0.11405 (p < 0.0001), 膵管ステント：相関係数 -0.0514 (p < 0.0193), 胆管造影：相関係数 -0.0453 (p = 0.0399) の順に以上の 4 因子であった。表 1-3 のように正の相関をカンジュレーション回数：相関係数 0.06025 (p = 0.0007), 胆管ステント径：相関係数 0.06682 (p = 0.0023), 酵素阻害剤：相関係数 0.08149 (p = 0.0002), 胆汁細胞診：相関係数 0.08677

表 1-2 手技内容

手技内容	Spearman 相関係数	P 値
EST の既往	-0.11405	<.0001*
酵素阻害剤	0.08149	0.0002*
造影剤の量	0.03745	0.0938
カンジュレーション回数	0.06025	0.007*
検査時間	0.10352	<.0001*
膵管造影	0.18536	<.0001*
胆管造影	-0.0453	0.0039*
膵管ガイドワイヤー	0.15324	<.0001*
IDUS	0.10887	<.0001*
胆管生検	0.03143	0.1527
膵液細胞診	0.14518	<.0001*
胆汁細胞診	0.08677	<.0001*
膵管擦過細胞診	0.02699	0.2194
胆管擦過細胞診	0.02826	0.1986
EST	0.10789	<.0001*
プレカット	0.01227	0.5766
胆管ステント	-0.00244	0/921
胆管ステント径	0.06682	0.0023*
non-EST/EBD	0.17398	<.0001*
膵管ステント	-0.0514	0.0193*
EML	-0.03146	0.1523
バスケット採石	-0.15687	0.0053*

\* 有意差あり

EML: 機械的結石破砕術

表 1-1 患者背景因子

背景因子		Spearman 相関係数	P 値
性	男性 29/1,186 PEP の頻度 -2.45%	女性 29/903 -3.20%	0.02952 0.1782
年齢	平均値: 76.06 ± 13.79 (中央値: 76)		-0.00926 0.6728
身長 (cm)	平均値: 157.45 ± 9.94 (中央値: 158)		-0.01196 0.609
体重 (Kg)	平均値: 56.2 ± 11.1 (中央値: 55)		0.00105 0.9641
BMI	平均値: 22.57 ± 3.35 (中央値: 22.3)		0.00685 0.77

表 1-3 有意差の順

危険因子			
負の相関	相関係数	P 値	
1. バスケット採石	-0.15687	0.0053*	
2. EST の既往	-0.11405	<.0001*	
3. 膵管ステント	-0.0514	0.0193*	
4. 胆管造影	-0.0453	0.0039*	
危険因子			
正の相関	相関係数	P 値	
1. カニュレーション回数	0.06025	0.007*	
2. 胆管ステント径	0.06682	0.0023*	
3. 酵素阻害剤	0.08149	0.0002*	
4. non-EST/EBD	0.0854	<.0001*	
5. 胆汁細胞診	0.08677	<.0001*	
6. 検査時間	0.10352	<.0001*	
7. EST	0.10789	<.0001*	
8. IDUS	0.10887	<.0001*	
9. 膵液細胞診	0.14518	<.0001*	
10. 膵管ガイドワイヤー	0.15324	<.0001*	
11. 膵管造影	0.18536	<.0001*	

\* 有意差あり

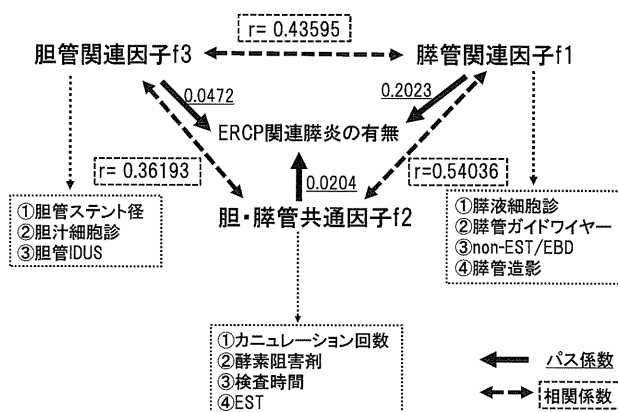


図 1 膵管関連因子群にのみ有意な因果関係を認めた。各群間の PEP 発症に関する因果関係の強さは膵管関連因子群と胆・膵管共通関連因子群で  $r=0.54$  と最も強かった。

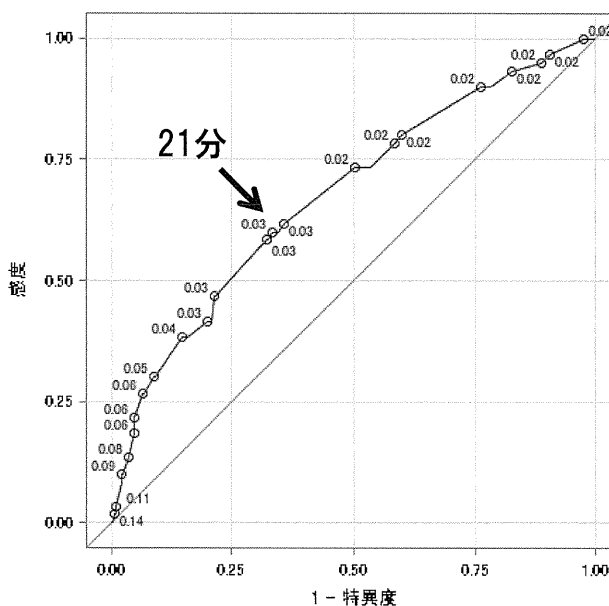
表 2 検査時間 (n=58)

オッズ比の推定			
効果	点推定値	95% Wald 信頼限界	
検査時間	1.034	1.021	1.048

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 > ChiSq
Intercept	1	-4.1903	0.2116	391.9774	<.0001
検査時間	1	0.0337	0.00668	25.5082	<.0001

モデルに対する ROC 曲線  
曲線下面積 = 0.6758



カットオフ値 検査時間15分以上：  
発症確率2.5% (感度0.7333・特異度0.5096)  
カットオフ値検査時間21分：  
発症確率 3% (感度0.47・特異度0.78)

図 2 検査時間15分で PEP 発症の確率2.5%であり、検査時間21分で PEP 発症の確率3%であった。

( $p < 0.0001$ ), 検査時間: 相関係数0.10352 ( $p < 0.0001$ ), EST: 相関係数0.10789 ( $p < 0.0001$ ), 胆管 IDUS: 相関係数0.10887 ( $p < 0.0001$ ), 膵液細胞診: 相関係数0.14518 ( $p < 0.0001$ ), non-EST/EBD: 相関係数0.17398 ( $p < 0.0001$ ), 膵管ガイドワイヤー: 相関係数0.15324 ( $p < 0.0001$ ), 膵管造影: 相関係数0.18536 ( $p < 0.0001$ )の順に以上の11因子に認めた。

単変量解析の結果, 正の相関を認めた11因子を構造方程式モデルの対象とし, 1)膵管関連因子群を膵液細胞診, 膵管ガイドワイヤー, non-EST/EBD, 膵管造影の4因子, 2)胆・膵管共通関連因子群をカニュレーション回数, 酵素阻害剤, 検査時間, ESTの4因子, 3)胆管関連因子群を胆管ステント径, 胆汁細胞診, 胆管 IDUS の3因子の3群に層別化した。

正の相関を認めた11因子を, 図1に示すように1)膵管関連因子群, 2)胆・膵管共通関連因子群 3)胆管関連因子群の3群に層別化し, 構造方程式モデルにより PEP と各群の因果関係を検討した。PEP 発症に関する各群の因子負荷量(パス係数)は膵管関連因子群(パス係数: 0.20), 膵管関連因子群(パス係数: 0.047), 胆・膵管共通関連因子群(パス係数:

0.02)の順で高かった。また、各群間のPEP発症に関する因果関係の強さをみると膵管関連因子群と胆・膵管共通関連因子群で $r=0.54$ と最も強く、膵管関連因子群と胆管関連因子群は $r=0.44$ で、胆管関連因子群と胆・膵管共通関連因子群は $r=0.36$ と弱かった。

多変量解析の結果を以下に述べる。

ロジスティック回帰分析の結果では、表2に示すように検査時間： $p<0.0001$ (オッズ比

の95%信頼区間：1.021-1.048)がPEP発症に関する有意な危険因子であった。

ここで、図2に示すようにROC曲線により、PEPが発症する予測確率の適切なカットオフ値を求めた。検査時間15分では膵炎が発症する確率2.5%(感度73.3%、特異度51%)であり、検査時間21分で膵炎が発症する確率3%(感度47%、特異度78%)であった。

表3にPEP58例の性別、年齢、DPS、重症

表3 PEP発症例の重症度とDPS(n=58)

No	I 受診者					重症度スコア	DPS	No	I 受診者					重症度スコア	DPS
	性別 1, 男性 2, 女性	年齢	身長 cm	体重 kg	BMI Kg/m <sup>2</sup>				性別 1, 男性 2, 女性	年齢	身長 cm	体重 kg	BMI Kg/m <sup>2</sup>		
1	2	80	143.0	37.0	18.9	1	0.17	31	1	72	159.9	45.3	17.7	1	1
2	2	76	149.8	50.2	22.4	1	0.68	32	1	72	150.7	57.4	25.3	1	0.17
3	2	88	154.0	41.4	17.5	1	0.17	33	1	50	163.3	68.7	25.8	1	1.51
4	2	63	157.5	55.0	22.2	0	0.67	34	2	72	150.7	57.3	25.2	3	0.17
5	2	89	146.0	58.0	27.2	1	0.17	35	1	79	169.0	79.0	27.7	1	0
6	1	39	181.6	89.5	27.1	3	2	36	2	67	149.4	37.8	16.9	0	0.34
7	1	85	161.2	65.5	25.2	1	0	37	2	57	162.3	54.0	20.5	2	5.34
8	1	82	155.1	54.5	22.7	1	0	38	1	55	166.0	74.0	23.1	3	4.68
9	1	63	168.5	45.0	15.9	0	0	39	1	76	160.0	57.7	22.5	1	0
10	1	91	152.0	61.0	26.4	1	0	40	2	74	161.3	57.2	22.0	1	3.17
11	2	83	149.7	48.5	21.6	1	0	41	1	91	157.0	59.5	24.1	1	0.085
12	2	85				2	1.34	42	2	64	152.0	44.0	19.0	0	0.17
13	2	70	160.5	58.5	22.7	1	0.17	43	2	69	152.0	47.0	20.3	0	1.34
14	2	40	153.0	50.0	21.4	0	2.34	44	1	70	164.0	50.0	18.6	1	0.17
15	1	69	169.0	68.0	23.8	2	0	45	1	83	153.7	49.3	20.9	1	0.17
16	2	48	155.2	65.8	27.3	0	0	46	1	70	167.5	66.0	23.5	1	1
17	1	86	164.5	50.4	18.6	1	0	47	2	69	151.2	62.9	27.5	1	1
18	1	69	169.0	68.0	23.8	3	3	48	2	85				1	0.34
19	2	69	154.7	48.5	20.3	0	0.34	49	2	49	160.0	55.2	21.6	0	1
20	1	89	158.2	61.1	24.4	1	0.17	50	1	85	157.4	53.0	21.4	7	8.51
21	2	91	133.0	36.0	20.4	1	0.34	51	2	87	151.0	43.7	19.2	1	0
22	1	80	172.5	73.2	24.6	2	0.51	52*	1	65	169.7	84.0	29.2	2	8.34
23	1	68	160.0	60.0	23.4	6	3.17	53	2	68	149.0	57.0	25.7	2	0
24	1	83	160.3	54.0	21.1	1	1.09	54	2	85	155.2	41.1	17.1	1	2.17
25	1	69	169.0	68.0	23.8	0	0.34	55	1	76	163.0	72.4	27.2	2	2.255
26	2	68	139.0	44.0	22.8	0	0.34	56	2	69	151.3	58.6	25.6	1	0
27	2	24	156.5	53.5	21.7	1	0.17	57	2	77	153.0	92.2	39.4	1	1
28	2	82	144.4	69.0	33.1	2	0.34	58	1	83	150.0	37.9	16.8	1	1
29	1	65	166.3	55.0	19.9	1	0.34								
30	1	73	161.1	51.0	19.7	1	0.17								

\* 死亡

度スコアを示す。重症度スコア 7, DPS8.51の男性 1 例が死亡した。

男女比29 : 29, 平均年齢は72.2±13.8歳(中央値72歳)。男女別平均年齢は男73.7±11.98歳(中央値73歳), 女70.6±15.32歳(中央値70歳)であった。対象例には慢性腎不全患者を認めなかった。

表4のように PEP 重症化に PEP 発症のリスク因子が関与するかを検討すると, 重症度スコアを目的変数とした場合には, 重症度スコアと性(女性): 相関係数 -0.305(p<0.02), 体重: 相関係数0.451(p<0.0005), BMI: 相関係数0.356(p=0.007)と EST の既往: 相関係数0.300(p=0.022)に有意に相関を認めた。PEP が重症化する予測確率について, BMI との関連をロジスティック回帰分析により適切な

表4 PEP 発症のリスク因子と肺炎の重症度, DPS の相関関係(n=58)

目的変数: 厚生労働省重症度スコア	
重症度スコア	→ 性: 相関係数 -0.305, p=0.019 体重: 相関係数 0.45, p<0.0005 BMI: 相関係数 0.356, p=0.007 EST の既往: 相関係数 0.300, p=0.022
目的変数: DPS	
DPS	→ 膀胱造影: 相関係数 0.269, p=0.041 加齢: 相関係数 -0.275, p=0.037

カットオフ値を求めると, 図3に示すように, カットオフ値 BMI 22.2 kg/m<sup>2</sup> で重症化する確率10%(感度83.3%, 特異度46%), カットオフ値 BMI 25.3 kg/m<sup>2</sup> で重症化する確率11.9%(感度16.7%, 特異度74%)であった。また, DPS を目的変数とした場合には, DPS と年齢: 相関係数 -0.275(p=0.037), 膀胱造影: 相関係数: 0.269(p=0.041)に有意な相関を認めた。

さらに図4に示すように, PEP58例での重症度スコアと DPS の相関を検討した。重症度スコアと DPS の相関係数は, ピアソンの相関係数 r=0.614, p<0.0001であり, ノンパラメトリックなスピアマンの相関係数でも  $\sigma=0.280$ , p=0.0366といずれにも有意な相関を認めた。PEP が重症化する予測確率について, DPS との関連をロジスティック回帰分析により適切なカットオフ値を求めると, 図5に示すようにカットオフ値 DPS 2 とした場合, 重症化する確率12%, (感度83%, 特異度88%)であり, カットオフ値 DPS 3 とした場合, 重症化する確率18%, (感度67%, 特異度94%)であった。さらに, カットオフ値 DPS 4.7では重症化する確率35%, (感度33%, 特異度96%)であった。

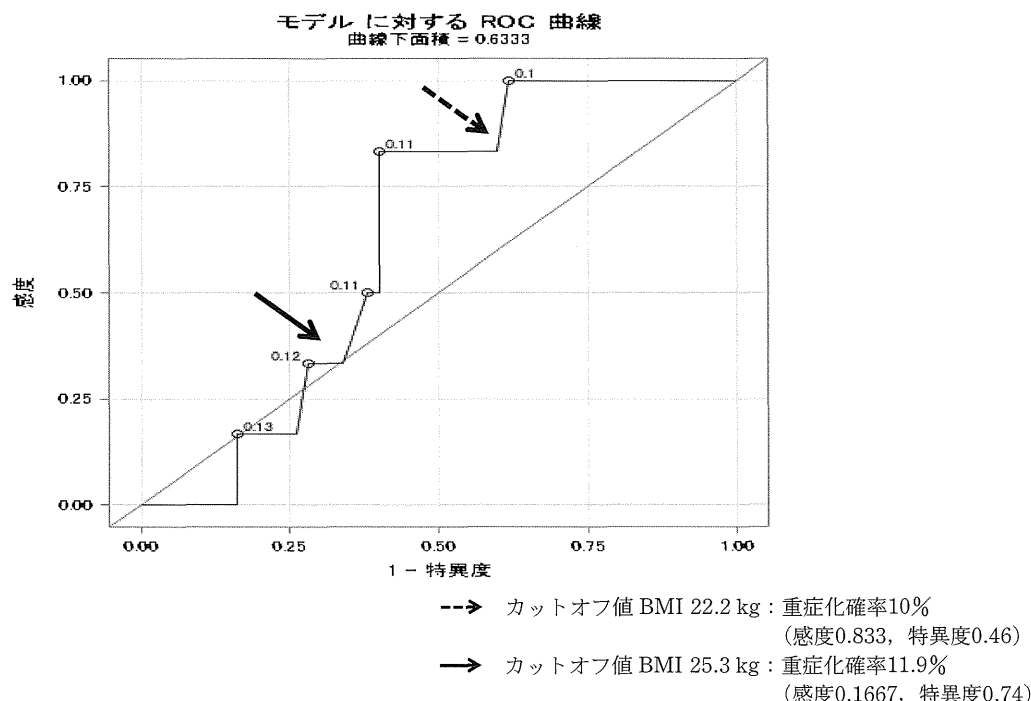


図3 カットオフ値 BMI 22.2 kg/m<sup>2</sup> で重症化確率10%, カットオフ値 BMI 25.3 kg/m<sup>2</sup> で重症化確率11.9%であった。

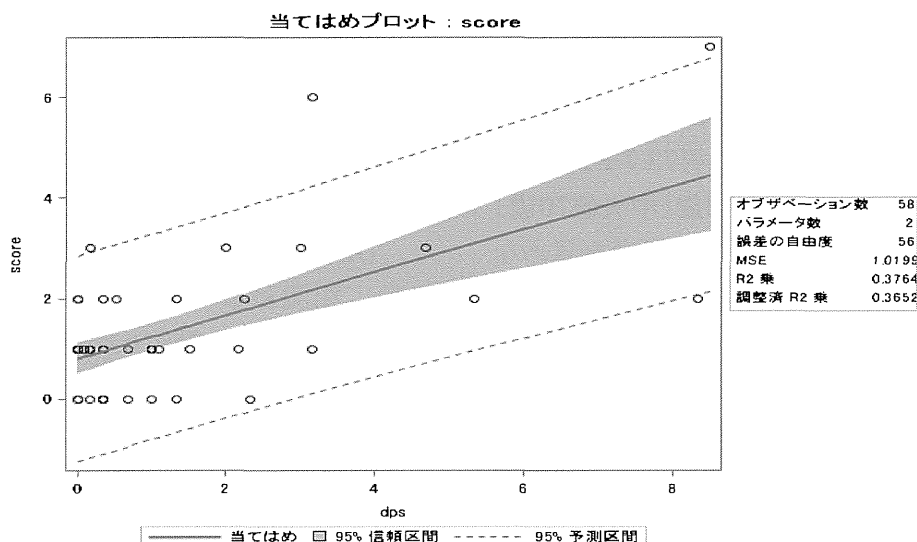
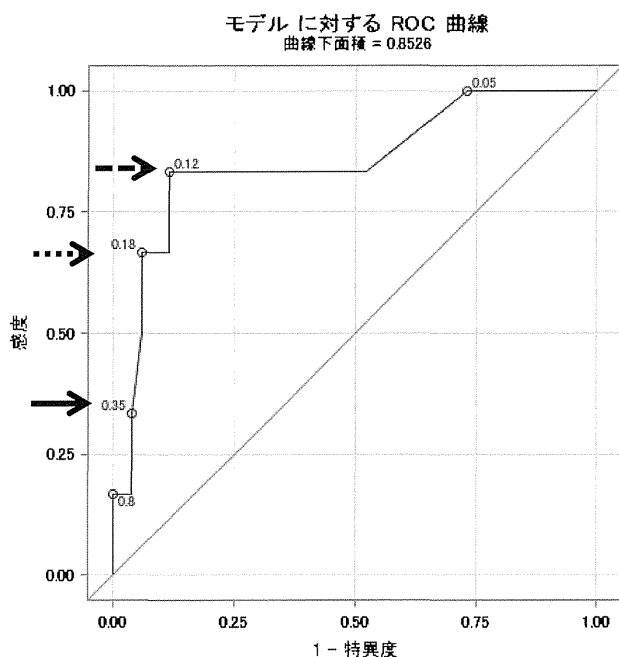


図4 ピアソン・スピアマン相関係数のいずれにも有意な相関を認めた。



→カutoff値 DPS2 : 重症化確率12%(感度0.83・特異度0.88)  
 ...→カutoff値 DPS3 : 重症化確率18%(感度0.67・特異度0.94)  
 →カutoff値 DPS4.7 : 重症化確率35%(感度0.33・特異度0.96)  
 図5 カutoff値 DPS 2 で重症化確率12%, カutoff値 DPS 3 で重症化確率18%であった。

#### D. 考察

ERCP2, 089例に PEP58例を発症した。PEP の発症率は2.78%(58/2, 089)であった。

PEP 発症のリスク因子は、今回の単変量解析の検討の結果では患者関連因子については表1-1のように年齢, 性, 体重, BMI のいずれにも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, 検査時間あるいはガイドワイヤーなどの、膵管上皮障害に直接関与する因子がリスク因子として挙げられている<sup>1~5)</sup>。表1-2のようにバスケット碎石, ESTの既往, 膵管ステント, 胆管造影では PEP は発症しにくかった。一方, 膵液細胞診, 膵管ガイドワイヤー, 膵管造影などの膵管関連因子, カニュレーション回数, 胆管ステント長, 胆汁細胞診, 検査時間, EST, 胆管 IDUS, non-EST/EBD などの胆・膵管共通関連因子が有意な PEP 発症のリスク因子であった。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。さらに, 図1のように構造方程式モデルでも, PEP 発症リスクとの因果関係は膵管関連因子群で最も高かった。実験膵炎の作成においても胆汁やトリプシンを過剰の圧力で注入することによってはじめて壊死性膵炎が作成できることから, 特に膵炎の重症化には膵管内圧上昇が重要と考えられている<sup>23,24)</sup>。

ERCP 時の膵管への造影剤注入量・圧の関与に関する報告としては, 浮田ら<sup>25)</sup>, Masci ら<sup>26)</sup>, Cheng ら<sup>27)</sup>は2回以上の膵管造影, 西野ら<sup>28)</sup>は高度の膵管造影圧, Cheon ら<sup>29)</sup>は膵管造影が頭部から尾部に及ぶに比例してリスクは増加する, Moffat ら<sup>30)</sup>は主膵管造影がリスクであるとし, Haciahmetoglu ら<sup>31)</sup>は膵管造影時の注入圧が重要で, 重症度と発症頻度に関係するとしている。カニュレーション回数に関与については Perney ら<sup>32)</sup>, Williams ら<sup>33)</sup>は2

回以上, Bailey ら<sup>34)</sup>は10~14回のカニュレーションでOR4.3, 15回以上のカニュレーションでOR9.4と報告している.

西野ら<sup>28)</sup>, Sofuni ら<sup>35)</sup>, Wang ら<sup>36)</sup>は膵管擦過がリスクであると報告しているが, 膵管上皮やOddi氏筋に対する直接的侵襲や検査の長時間化が原因と考えられる.

膵炎発症の前後には, 膵管上皮の刺激によりPAR-2が同上皮に出現すること, PAR-2の活性化にともない血清アミラーゼも上昇することが分子生化学的に証明されている<sup>37)</sup>. つまりPEPにおいても, 膵管上皮の障害が膵炎発症のキーポイントと推測される.

ところがERCPでは, 通常まず膵管が造影された後に胆管が造影される. すなわち, 膵管造影を避けることは極めて困難である. したがって, 検査する必要があるからERCPを施行するという適応基準の確立が重要である.

多変量解析では, 検査時間のみがPEP発症に関する有意なリスク因子であった. 図2に示すようにPEPが発症する予測確率のカットオフ値は, 検査時間15分で発症する確率2.5% (感度73.3%, 特異度51%)であった. さらに, 検査時間21分で発症する確率3% (感度47%, 特異度78%)であった. すなわち, 検査時間が長くなると膵管上皮も有意に障害されると推測される.

さらに, PAR-2は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, 膵管から炎症性伝達物質やdebrisを排出しようとする. このような状況下でERCPの影響により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, 膵管からのこれらの物質の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ようとする膵液分泌を促し, 膵管内圧はさらに上昇するという悪循環が生じ, 結果的にPEPは重症化すると考えられる<sup>8)</sup>.

すなわち, 検査時間(膵管の閉塞時間)が長くなれば, 以上のような悪循環が持続すると考えられる. PEP発症と検査時間の関与に関しては諸家の報告をみても, 浮田ら<sup>25)</sup>, Wang ら<sup>36)</sup>はカニュレーション10分以上, Sofuni ら<sup>35)</sup>はカニュレーション15分以上, 検査時間30分以

上とし, Swahn ら<sup>38)</sup>は30から40分は20分以下よりオッズ比2, 40分以上は20分以下よりオッズ比2.5で発症し易いとしている. 我々の結果とはほぼ同等であり, すなわち, 検査時間に留意することはPEP発症の予防のために重要である.

表4のようにPEP重症化にPEP発症のリスク因子が関与するかを, 重症度スコアを目的変数とした結果では, 重症度スコアと性(女性)には負の相関(相関係数-0.305,  $p=0.019$ )を体重(相関係数0.45,  $p<0.0005$ ), BMI(相関係数0.356,  $p=0.007$ )とESTの既往(相関係数0.300,  $p=0.022$ )にはそれぞれ正の相関を認めた.

すなわち, 男性, 肥満(体重), およびESTの既往は, PEP発症のリスク因子ではなかったが, PEP重症化のリスク因子であった.

BMIと急性膵炎重症化の関与については, 欧米ではBMI 30 kg/m<sup>2</sup>以上は重症化のリスク因子とされるが<sup>39)</sup>, 我が国での肥満度と欧米のそれにはかなりの乖離があると考えられる. 今回の検討では図3で示すように, PEP重症化を予測するBMIのカットオフ値はBMI 22.2 kg/m<sup>2</sup>で重症化する確率10% (感度83.3%, 特異度46%), カットオフ値BMI 25.3 kg/m<sup>2</sup>で重症化する確率11.9% (感度16.7%, 特異度74%)であった.

重症化する要因としては, 北村らは急性膵炎例において肥満例は, 内臓脂肪による横隔膜圧排のために呼吸障害を併発しやすいとしている<sup>40)</sup>. また, 急性膵炎重症化には内臓脂肪から産生される炎症性サイトカインが関与しているとの報告もみられる<sup>41,42)</sup>.

男性で肥満例にPEPが発症した場合には重症化に注意する必要がある.

EST施行後の乳頭については, PEP発症に関しては負のリスク因子でありPEPは発症しにくいにも拘わらず, 一旦PEPを発症した場合には, 重症化しやすいという結果であった. EST施行後の乳頭で膵炎が発症する要因としては, 膵管開口部の経年的繊維化による狭窄が考えられる. このような狭窄が存在するような症例ではPEPも発症・重症化ともにしやすい

と考えられる。小野らも外科的乳頭形成術後の症例で晩期合併症として膵炎を発症する例は、必ず膵管開口部の狭窄が存在するとしている<sup>43)</sup>。EST 施行後の乳頭例で膵炎が発症した場合には、重症化に注意を要する。

さらに図4に示すように、PEP 重症化に PEP 発症のリスク因子が関与するかを、DPS を目的変数とした結果では、膵管造影には正の相関(相関係数0.269, p=0.041)を認め、加齢には負の相関(相関係数-0.275, p=0.037)を認めた。すなわち、PEP を発症例では、膵管造影は腹痛増強のリスク因子であるが、加齢は腹痛の強さに相反する要因であった。すなわち、高齢者で腹痛が強い例は重症化する可能性が高いと考えられる。

ここで、図5に示すように PEP 重症化を予測する DPS のカットオフ値を ROC 曲線により求めると、DPS3 とした場合重症化する確率 18% (感度67%, 特異度94%)であり、DPS 4.7 で重症化する確率 35% (感度33%, 特異度96%)であった。すでに我々は、PEP においては DPS すなわち鎮痛剤が投与最多になるまでの時間は、厚生労働省の重症度判定スコアによる

表 5-1 痛みの指標—NSAIDs: DPS (Drug Pain Score)

一般名	製品名	用法	1 回量	DPS
フルルビプロフェン アキセチル	ロビオン	注射	50 mg	1
エトドラク	ハイベン	内服	200 mg	0.17
メロキシカム	モービック	内服	10 mg	0.17
ナブメトン	レリフェン	内服	800 mg	0.17
ロキソプロフェン ナトリウム	ロキソニン	内服	60 mg	0.17
ナプロキセン	ナイキサン	内服	200 mg	0.17
ジクロフェナクナ トリウム	ボルタレン	座薬	25 mg	0.17
スリンダク	クリノリル	内服	150 mg	0.17
モフェゾラク	ジソペイン	内服	75 mg	0.17
インドメタシン	インダシン	座薬	25 mg	0.17
インドメタシンフ アルネシル	インフリー	内服	200 mg	0.17
メフェナム酸	ポンタール	内服	125 mg	0.17
イブプロフェン	ブルフェン	内服	200mg	0.17
アセトアミノフェ ン	ピリナジン	内服	1000 mg	0.17

がん疼痛治療のレシピ 第6刷 執筆・監修 的場元弘  
春秋社 2008 東京, 文献44)参照

重症度決定までの時間より有意に時系列的に早期であることを報告している<sup>11)</sup>。以上より、DPS は PEP 重症化に関して有用な予知指標である。

PEP 発症後、鎮痛剤投与開始から最大 1 日量(24時間で加算)を示した DPS が 4 以上の場合には、30%以上の確率で重症化する可能性があるために、このような例では初期の治療には注意を要する。

最後に DPS 標準化のために、表 5-1, 5-2 に各種鎮痛剤についてもスコア化を試みた。スコア化に際しては、執筆者の了解を得たうえで「的場元弘. がん疼痛のレシピ<sup>44)</sup>」を参考にした。

## E. 結論

PEP の発症を予防するためには膵管関連操作と検査時間に注意する。ERCP では、通常

表 5-2 痛みの指標—オピオイド: DPS (Drug Pain Score)

一般名	製品名	1 回量	DPS
硫酸モルヒネ	MS コンチン(徐放剤)	10 mg	1
	MS ツワイスロン(徐 放性カプセル)	10 mg	1
	カディアン(徐放性製 剤)	20 mg	2
	ビーガード(徐放剤)	20 mg	2
塩酸モルヒネ	塩酸モルヒネ末	10 mg	1
	塩酸モルヒネ錠	10 mg	1
	オプソ	10 mg	1
	アンベック座薬	15 mg	2
	塩酸モルヒネ注	10 mg	2
	プレペノン注射液	10 mg	2
塩酸オキシコンド ン	オキシコンチン(徐放) 錠	20 mg	2
	オキノーム(散)	5 mg	0.4
	パピナール注	8 mg	2
フェンタニル	フェンタニル注	0.2 mg	2
リン酸コデイン	リン酸コデイン原末	10 mg	0.2
リン酸ジヒドロコ デイン	リン酸ジヒドロコデ イン原末	10 mg	0.2
塩酸トラマドール	トラマール注	50 mg	1
ペンタゾシン	ペンタジン注	15 mg	1
塩酸ブプレノルフ イン	レペタン	0.2 mg	2

がん疼痛治療のレシピ 第6刷 執筆・監修 的場元弘  
春秋社 2008 東京, 文献44)参照



まず膵管が造影されるために、ERCP 施行に際してはその適応に留意する。PEP 発症発症と重症化には異なった因子が関与している。鎮痛剤投与量は PEP 重症化の予知指標である。付記) 本研究は消化器内視鏡学会誌に現在投稿中である。

## F. 参考文献

1. 明石隆吉, 清住雄昭, 田中朋史, 他. 腹痛の程度が重症化予知の指標となった ERCP 後膵炎の一例. P189-93 厚生労働省特定疾患対策研究事業 重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班 平成12年度研究報告書, 東京, アークメディア, 2001.
2. 明石隆吉, 田中朋史, 清住雄昭, 他. ERCP 後膵炎の重症化予知としての膵性疼痛. 膵臓 2002; 17: 205-11.
3. 明石隆吉, 清住雄昭, 陣内克紀, 他. ERCP 後膵炎の疼痛と全身性炎症反応症候群(SIRS)項目の有無について. 膵臓 2003; 18: 192-8.
4. 明石隆吉, 田中朋史, 跡見 裕, 他. ERCP 関連手技後膵炎の現況. 膵臓 2003; 18: 199-207.
5. 明石隆吉, 安達善充. ERCP 後膵炎の腹痛と SIRS(高サイトカイン血症)の関連について—痛みのレセプター: PAR-2—. Surgery Frontier 2003; 10: 327-34.
6. 明石隆吉, 浜田知久馬, 永田虔二. Fifth Vital sign としての“痛み”. Surgery Frontier 2004; 11: 94-100.
7. 明石隆吉, 浜田知久馬. 総説: ERCP 後膵炎の膵性疼痛の発生機序とペインコントロール. 膵臓 2005; 20: 1-8.
8. 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: 1079-92.
9. 明石隆吉, 清住雄昭, 上田城久朗, ほか. 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: 179-85.
10. 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.
11. 明石隆吉, 清住雄昭, 上田城久朗, ほか: ERCP 関連手技後膵炎の重症度と鎮痛剤使用量の検討—重症化予知指標としての腹痛の評価—. 膵臓 2011; 26: 709-18.
12. 明石隆吉, 清住雄昭, 上田城久朗, ほか: ERCP 後膵炎の重症化のメカニズム. 胆と膵 2012; 33: 123-9.
13. 明石隆吉, 清住雄昭, 上田城久朗, ほか: ERCP 後膵炎の重症化を防ぐポイントは?. 肝胆膵 2012; 64: 825-34.
14. 明石隆吉, 上田城久朗, 浜田知久馬: 1 施設による ERCP 関連手技後膵炎の重症度と鎮痛剤使用量の前向き検討—重症化予知指標としての膵臓痛(腹痛)の評価—. 厚生労働科学研究費補助金, 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 平成23年度 総括・分担研究報告書. 東京, アークメディア, 2012, 128-36.
15. 武田和憲, 大槻 眞, 須賀俊博, 他. 急性膵炎重症度判定基準最終改訂案の検討. 厚生労働科学研究費補助金, 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 平成19年度 総括・分担研究報告書. 東京, アークメディア, 2008, 29-33.
16. 美馬 昇, 内山節夫, 恩地 裕. Pentazocine の術後疼痛に対する鎮痛薬効果. 医学のあゆみ 1970; 73: 307-12.
17. 西島好章, 三国直二, 酒井 豊. Pentazocine・HCL の経口投与による鎮痛効果の検討. 東京: 三共株式会社(社内資料), 1997; 1-16.
18. 松浦麻里子. モルヒネを使いこなすための知識—①オピオイドの使用—. 薬事新報 1998; 2002: 9-16.
19. 飯塚義夫, 小島高義, 林 里美, 他. 非ステロイド抗炎症剤の薬効表示法の改良とそれを用いたロキソプロフェンナトリウム(Loxoprofen-Na)と他剤との比較. 薬理と治療 1986; 14: 85-103.
20. 青木虎吉, 菅原幸子, 星野 孝, 他. 変形性膝関節症に対する CS-600(Loxoprofen-sodium)の臨床評価. 医学のあゆみ 1986; 136: 983-1001.
21. 古江 尚, 仁井谷久暢, 栗原 稔, 他. LFP83 の癌性疼痛に対する有用性の検討—ペンタゾシンとの封筒法による比較試験—. 臨床と研究

- 1989; 66: 260-77.
22. 田中 敏. 実践 心理データ解析. 新曜社 1996 p257.
  23. 大槻 眞, 谷 聡, 古海勝彦. 実験急性膵炎の作成方法と意義. 肝胆膵 1994; 29: 1015-27.
  24. 足立雅尚, 竹山宜典, 上田 隆, ほか. 急性膵炎の重症化に及ぼす胆膵管閉塞の影響. 日消外会誌 1993; 26: 56-63.
  25. 浮田雄生, 多田知子, 池田真幸, ほか. ERCP後膵炎の危険因子に関する検討. 胆道 2007; 21: 617-22.
  26. Masci E, Mariani A, Curioni S, et al. Risk factors for pancreatitis following Endoscopic Retrograde cholangiopancreatography: A Meta-Analysis. Endoscopy 2003; 35: 830-4.
  27. Cheng CL, Sherman S, Goff J, et al. Risk factors for PEP: a prospective multicenter study. Am J Gastroenterol 2006; 101: 139-47.
  28. 西野隆義, 土岐文武, 大井 至, ほか. ERCP後膵炎の実態と危険因子. 胆と膵 2006; 27: 529-32.
  29. Cheon YK, Cho KB, Watkins JL, et al. Frequency and severity of PEP correlated with extent of pancreatic ductal opacification. Gastrointest Endosc 2007; 65: 385-93.
  30. Moffatt DC, Cote GA, Avula H, et al. Risk factors for ERCP-related complications in patients with pancreas divisum. Gastrointest Endosc 2011; 73: 963-70.
  31. Haciahetoglu T, Ertekin C, Dolay K, et al. How intraductal pressure and contrast agent affect the development of PEP. Langenbecks Arch surg 2008; 393: 367-72.
  32. Perney P, Berthier E, Pageaux G-P, et al. Are drugs a risk factor of post-ERCP pancreatitis?. Gastrointest Endosc 2003; 58: 696-700.
  33. Williams EJ, Taylor S, Fairclough P, et al. Risk factors for complication following ERCP. endoscopy 2007; 39: 793-801.
  34. Bailey AA, Bourke MJ, Kaffes AJ, et al. Needle-knife sphincterotomy: factor predicting its use and the relationship with post-ERCP pancreatitis 8with video)Gastrointest Endosc 2010; 71: 266-71.
  35. Sofuni A, Maguchi H, Mukai T, et al. Endoscopic pancreatic duct stents reduce the incidence of PEP in high-risk patients. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 851-8.
  36. Wang P, Li ZS, Liu F, et al. Risk factors for ERCP-related complications: a prospective multicenter study. Am J Gastroenterol 2009; 104: 31-40.
  37. Kawabata A, Kuroda R, Nishida M, et al. Protease-activated receptor-2 (PAR-2) in the pancreas and parotid gland: Immunolocalization and involvement of nitric oxide in the evoked amylase secretion. Life Science 2002; 71: 2435-46.
  38. Swahn F, Nillsson M, Arnelo U, et al. Rendezvous cannulation technique reduces post-ERCP pancreatitis: a prospective nationwide study of 12,718 ERCP procedures." Am J Gastroenterol 2013; 108: 552-9.
  39. Banks PA, Freeman ML, et al. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. Am J Gastroenterol 2006; 101: 2379-2400.
  40. 北村勝哉, 吉田 仁, 佐藤悦基, ほか. Body mass index からみた重症急性膵炎の予後. 膵臓 2012; 27: 96-101.
  41. Zyromski NJ, Mathur A, Pitt HA, et al. A murine model of obesity implicates the adipokine milieu in the pathogenesis of severe acute pancreatitis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2008; 295: G552-8.
  42. Sennello JA, Fayad R, Pini M, et al. Interleukin-18, together with interleukin-12, induces severe acute pancreatitis in obese but not in nonobese leptin-deficient mice. Proc Natl Acad Sci 2008; 105: 8085-90.
  43. 小野慶一, 嶋野松朗, 丹 英太郎, ほか: 経十二指腸括約筋形成術の基礎ならびに臨床的検討. 日消外会誌 1974; 7: 560-71.
  44. 的場元弘. がん疼痛のレシピ 第6刷 執筆・監修 的場元弘, 春秋社, 東京, 2008.

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

## 急性膵炎初期治療における膵壊死診断の影響

研究報告者 児玉裕三 京都大学医学研究科消化器内科学講座 助教

### 共同研究者

塩川雅広, 上田 樹, 津田喬之, 西川義浩, 山内雄揮, 南 竜城, 栗山勝利,  
佐久間洋二郎, 大田悠司, 田辺 渉, 丸野貴久, 栗田 亮, 澤井勇悟, 辻 喜久,  
宇座徳光, 千葉 勉 (京都大学医学研究科消化器内科学講座)

### 【研究要旨】

正確な壊死予測が発症早期になされた場合の臨床への影響は不明であり、これを調べた。発症3日以内の重症急性膵炎症例(n=78)において Perfusion CT による膵壊死予測(参考文献1)を入院時に行い、ICU トリアージ率に影響したかを後ろ向きに解析した。臓器不全を発症早期に認めなかったものの壊死予測陽性にてICUヘトリアージされたものは、臓器不全および壊死予測陰性でICUヘトリアージされたものよりも有意に多く、正確な壊死予測はトリアージに影響した。

### A. 研究目的

欧米では発症早期の造影CTは壊死予測の精度の低さから否定的で、仮に壊死診断が可能であっても臨床に影響しないとする意見が多い。しかし、正確な壊死予測が発症早期になされた場合の臨床への影響は不明である。

### B. 研究方法

関連施設から登録されたdatabase(2009-12, n=78)(UMIN000001926)を用い、発症3日以内の重症急性膵炎症例において Perfusion CT による膵壊死予測を入院時に行い、ICU トリアージ率に影響したかを後ろ向きに解析した。

### C. 研究結果

臓器不全を発症早期に認めなかった53例のうち、壊死予測陽性例のうちICUヘトリアージされたものは4/10例(40.0%)、予測陰性例のうち、ICUヘトリアージされたものは6/43例(11.3%)で、統計的な有意差を認めた( $P < 0.05$ )。

### D. 考察

救急室にて臓器不全を認めた症例はICUにて加療されることが多いが、臓器不全を認めなくても、壊死予測陽性例は高率にICUにて経

過観察されていた。ICU加療は高額であり、適切に行われるべきだが、発症早期の膵壊死はその導入の判断に影響を及ぼした可能性が示唆された。このような発症早期壊死診断によるICU加療が実際に予後に影響し、これを改善しているかどうかは、前向きの介入試験で確認する必要があると思われた。

### E. 結論

正確な壊死予測はトリアージに影響した。

### F. 参考文献

1. Tsuji Y, Yamamoto H, Yazumi S, Watanabe Y, Matsueda K, Yamamoto H, Chiba T. Perfusion computerized tomography can predict pancreatic necrosis in early stages of severe acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007; 5: 1484-1492.

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Koyasu S, Isoda H, Nakase H, Kodama Y, Chiba T, Togashi K. Bifid tail of the pancreas with localized acute pancreatitis. Magn Reson Med Sci. 2013; 12: 315-318.
- 2) Koyasu S, Tsuji Y. Chapter 3, Technique