

図2 2008年重症度別の最終損益(DPC点数と出来高との差額). CREPE;急性膵炎(診断群060350)として入院しているが,腹部症状,膵酵素上昇,画像異常のうち1項目しか満たさず,急性膵炎とは診断できなかった症例. MAP;軽症急性膵炎. SAP;重症急性膵炎

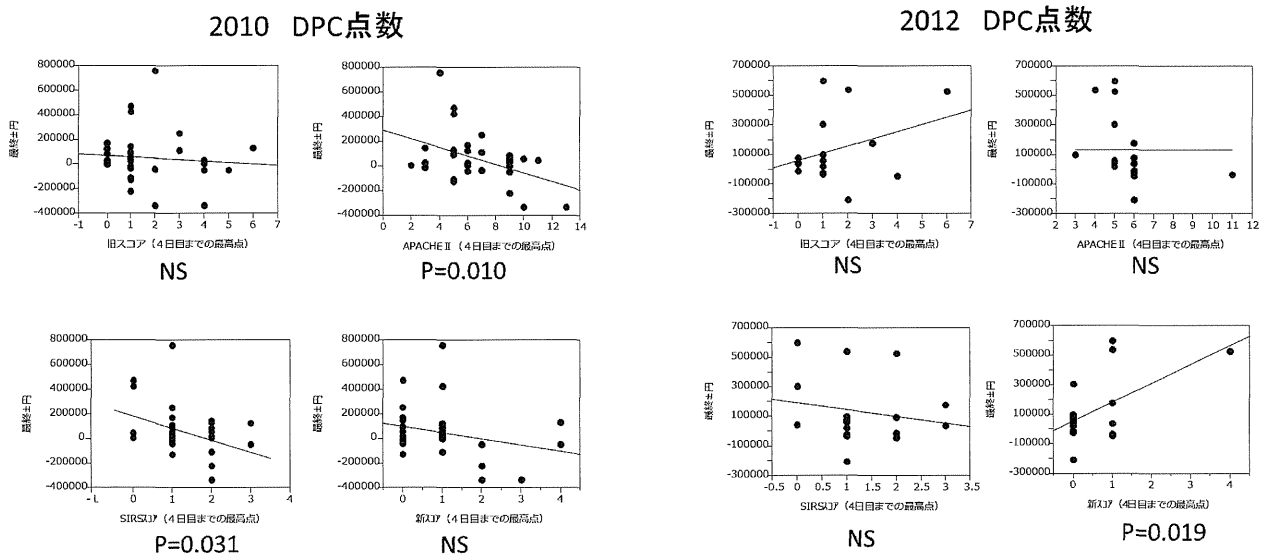


図3 2010 DPC点数, 2012 DPC点数における各種スコア(発症4日目までの最高点)と最終損益(DPC点数と出来高との差額)との関係. 旧スコア;1999年急性膵炎重症度スコア 新スコア;2008年急性膵炎重症度スコア

4日目までの2008年重症度スコア(現行スコア)が高いほどプラス差額となっていた。

D. 考察

本研究は対出来高比較としての検討に留まるため,厳密な収益性の評価ではない.多岐にわたる疾患の診療にあたって固定費と変動費の計算は容易ではなく,急性膵炎診療に対しても,損益分岐点の算出は極めて困難である.しかし,2010 DPC点数では,SAPの収益性がMAPに比して低く,さらに重症度が高いほど低収益になっていた可能性がある.これは,SAPではMAPよりは高額な資源投入がなされるが,

DPC点数は同じであったことに起因することは明らかである.われわれの以前の検討では,蛋白分解酵素阻害薬だけに着眼してもSAPではMAPに比して3.24倍の資源投入がみられた³⁾.熊本ら⁴⁾の検討においても,重症度スコアが高い急性膵炎では1日単価が高額になることを示しており,SAPではMAPに比して資源投入量が高いことは明白である.2008年,2010年の診療報酬制度ではMAPとSAPで同額のDPC点数であった.2012年の診療報酬改定により,急性膵炎の一部の疾患群分類でMAPとSAPが分離されたことで,両者の収益の隔絶が是正されたことが示唆された.これ

は、MAPの収益性が低下し、SAPの収益性が増加したことにより達成されたといえる。2010 DPC制度下においては、APACHE II、SIRSスコアが高いほど最終差額が低かった。すなわち、重症度が高いほど低収益になりがちであったといえる。2012年診療報酬改定によって、2008年重症度スコアが高いほど最終差額が高くなるという逆転がみられた。症例数が少ないため結論は共同研究プロジェクトに譲るが、すくなくとも重症度が高いほど低収益であった傾向は改善されていることが示唆された。

E. 結論

重症急性膵炎では軽症例に比して明らかに多額の資源を投入する治療を行っている。2010年DPC制度では重症例・軽症例とも同額の疾患群分類であり、重症度が高いほど低収益となるという問題点があった。2012年診療報酬改定により、急性膵炎の一部の疾患群分類で軽症と重症が区別される改定が実施されて運用されている。これにより、上記の問題点が是正されていた。

F. 参考文献

1. Guda NM, Romagnuolo J, Freeman ML: Chronic of recurrent epigastric pancreatic-type pain with marginal pancreatic hyperenzymemia. CREPE. Curr Gastroenterol Rep 13: 140-149, 2011.
2. 急性膵炎診療ガイドライン2010 [第3版]. 急性膵炎診療ガイドライン2010改訂出版委員会編. 金原出版.
3. 阪上順一, 片岡慶正, 十亀義生, 保田宏明, 吉川敏一. 【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 治療と予後 蛋白分解酵素阻害薬の使用法は 持続大量療法, 動注療法, その開始時期. 肝胆膵. 64: 783-792, 2012.
4. 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. 一造影CTの重症度区分を含めて一. 肝胆膵. 64: 769-776, 2012.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
1) 阪上順一, 十亀義生, 保田宏明, 片岡慶正, 三木恒治: DPC対象病院における急性膵炎の収益性予測. 第43回日本膵臓学会大会. 山形. 2012年6月29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

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(うち重症17例)でICU滞在日数の平均は10.3日あっ

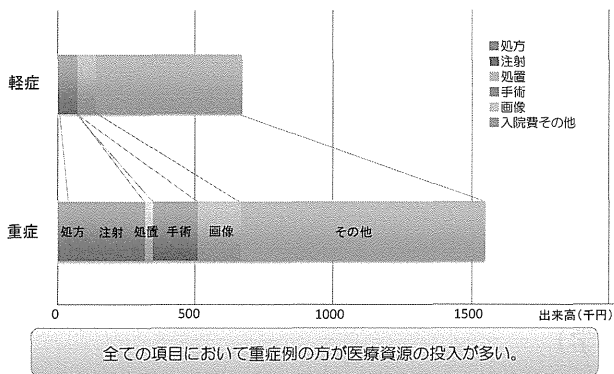


図1 総医療費に対する各医療資源費用(重症度別の比較)

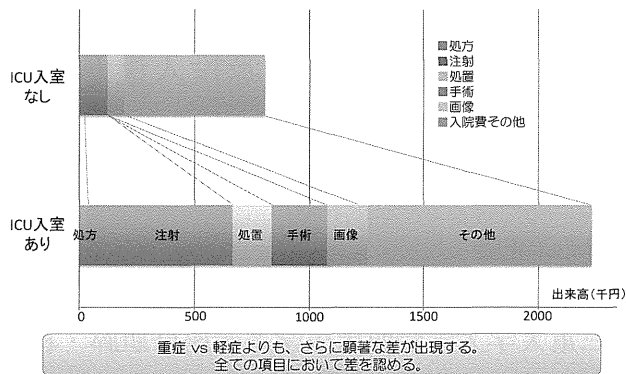


図3 総医療費に対する各医療資源費用(集中治療の有無別の比較)

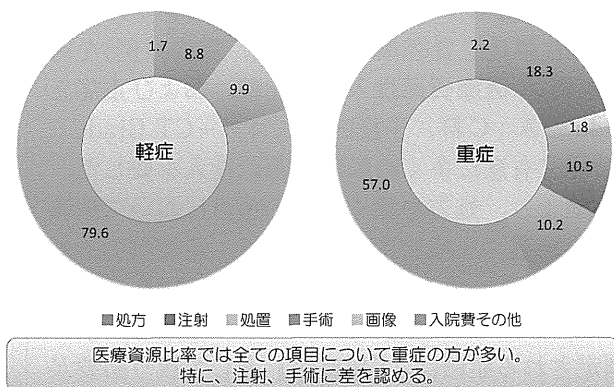


図2 総医療費に対する各医療資源の比率(重症度別の比較)

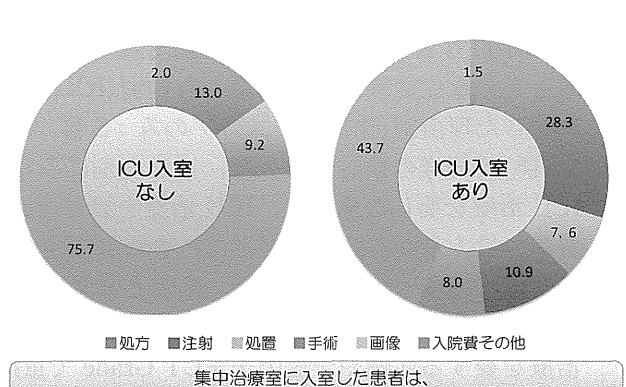


図4 総医療費に対する各医療資源の比率(集中治療の有無別の比較)

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

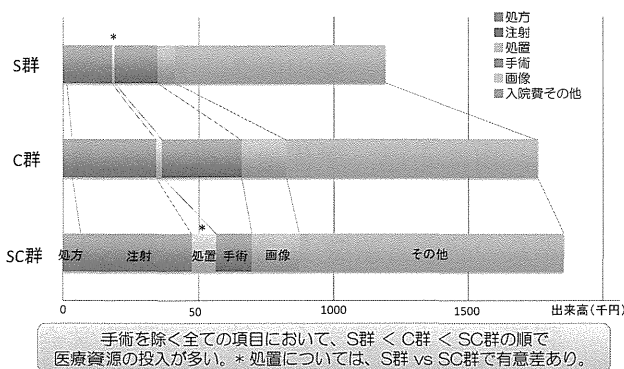


図5 総医療費に対する各医療資源費用(重症と判定した理由別の比較)

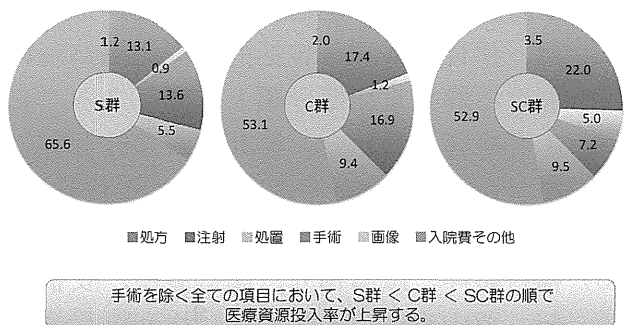


図6 総医療費に対する各医療資源の比率(重症と判定した理由別の比較)

の投入を必要とする。重症急性膵炎は公費負担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られる。

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．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．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．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．宇都宮．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．宇都宮．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．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，生田千尋，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】

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^{1~14)}。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, カニュレーション開始からの時間), 造影剤の量, カニュレーション回数, 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¹⁵⁾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リ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 15 mg を 1 とするとフルルビプロフェンアキセチル 50 mg は 1, ジクロフェナ

ク Na 25 mg, ロキソプロフェン 60 mg は 0.17, プレノルフィン HCL 0.2 mg は 2, 塩酸モルヒネ 10 mg は 2 に相当するとされる^{16~21)}. 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, 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²²⁾。

C. 研究結果

ERCP 2,089例にPEP 58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)，カニュー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ず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ニューレーション回数：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(p<0.0001)，検査時

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
カニューレーション回数	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：機械的結石破碎術
単変量解析で15因手技因子に有意差を認めた。

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

単変量解析では患者背景因子にはいずれも有意差を認めず。

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

PEP の発症のリスク因子の有意差の順

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)，

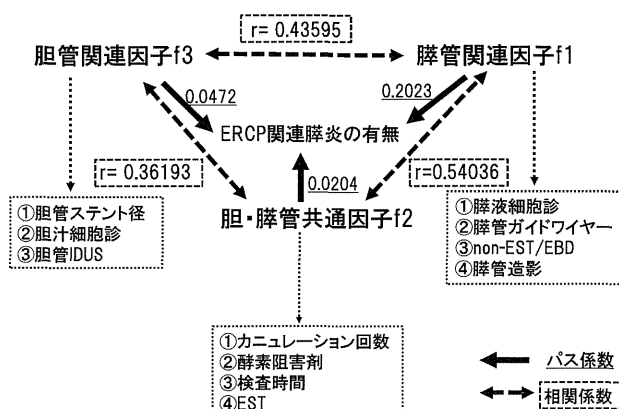


図 1 構造方程式モデル

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。

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 PEP 58例の性別，年齢，DPS，重症度スコアを示す。重症度スコア7，DPS 8.51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。

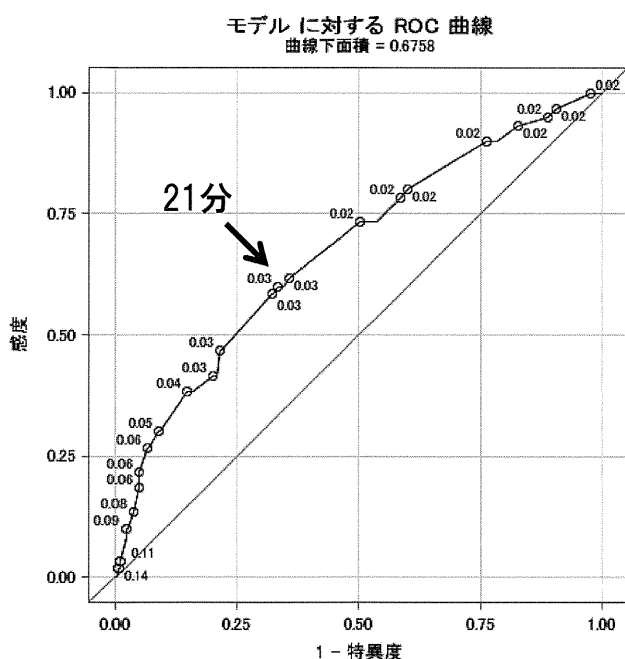
表4のように PEP 重症化に PEP 発症のリスク因子が関与するかを検討すると，重症度スコアを目的変数とした場合には，重症度スコア

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

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。



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 PEP 発症を予測する検査時間のカットオフ値(n=58) 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。

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^2 で重症化する

る確率10%(感度83.3%, 特異度46%), カットオフ値 BMI 25.3 kg/m^2 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 ($p = 0.037$), 膵管造影: 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、PEP 58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 $\rho = 0.280$, $p = 0.0366$ 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。

D. 考察

ERCP 2,089例に PEP 58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¹⁻⁵)。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, カニキュレーション回数, 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

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 ²				性別 1, 男性 2, 女性	年齢	身長 cm	体重 kg	BMI Kg/m ²		
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
PEP 発症58例の性別, 年齢, 身長, 体重, BMI, 重症度スコア, DPS.

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^{23,24}.

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²⁵), Masci ら²⁶), Cheng ら²⁷)は2回以上の膵管造影, 西野ら²⁸)は高度の膵管造影圧, Cheon ら²⁹)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³⁰)は主膵管造影がリスクであるとし, Haciahmetoglu ら³¹)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の関与については Perney ら³²⁾, Williams ら³³⁾は2回以上, Bailey ら³⁴⁾は10~14回のカニュレーションで OR 4.3, 15回以上のカニュレーションで OR 9.4と報告している。

西野ら²⁸⁾, Sofuni ら³⁵⁾, Wang ら³⁶⁾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

表4 PEP発症のリスク因子と膵炎の重症度, 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	→ 膵管造影：相関係数 0.269, p=0.041 加齢：相関係数 -0.275, p=0.037

重症度スコアと性(女性), 体重, BMI, ESTの既往に有意な相関を認めた。DPSと膵管造影, 加齢に有意な相関を認めた。

が分子生化学的に証明されている³⁷⁾。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

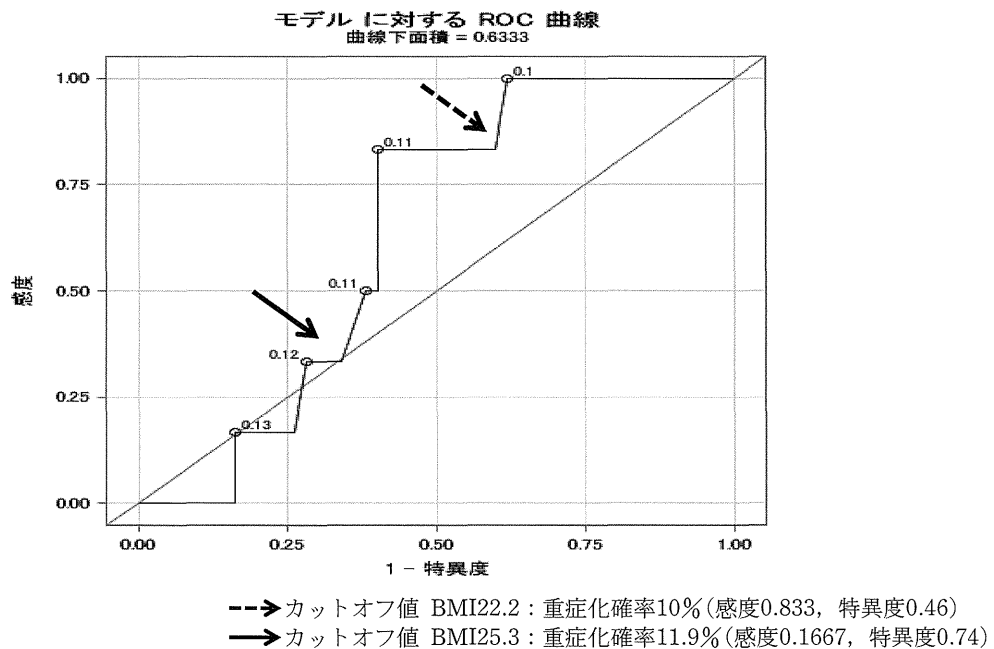


図3 PEP重症化を予測するBMIのカットオフ値(n=58)
カットオフ値 BMI 22.2 kg/m²で重症化確率10%, カットオフ値 BMI 25.3 kg/m²で重症化確率11.9%であった。

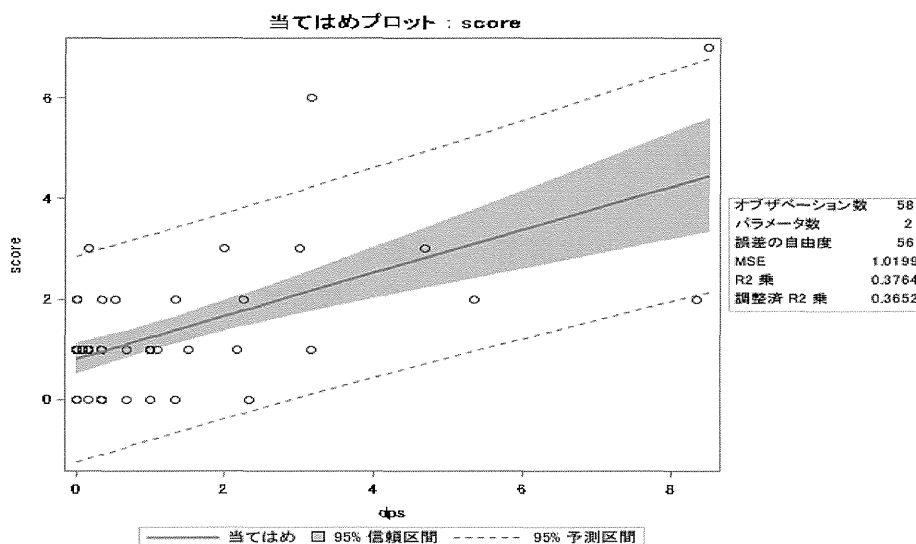
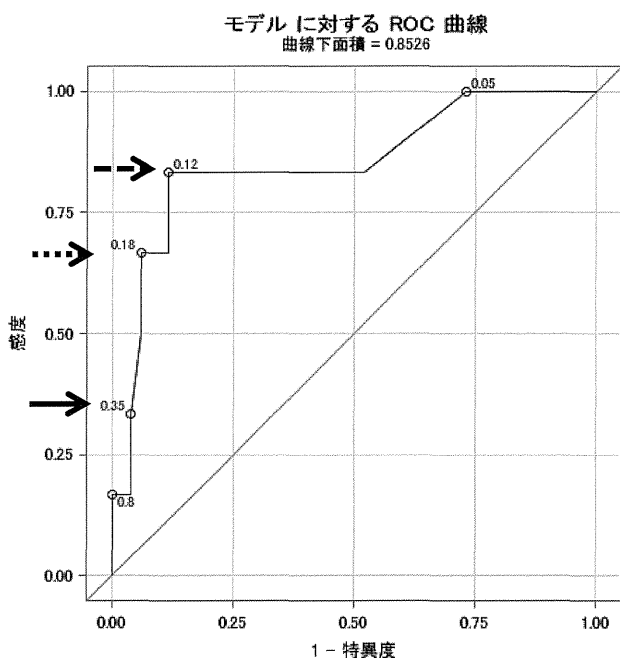


図4 重症度スコアと DPS の相関(n=58)
 ピアソンの相関係数 $r=0.614$ $p<0.0001$
 スペアマンの相関係数 $\rho=0.280$ $p=0.0366$
 ピアソン・スペアマン相関係数のいずれにも有意な相関を認めた。



- カットオフ値 DPS2
: 重症化確率12%(感度0.83・特異度0.88)
- カットオフ値 DPS3
: 重症化確率18%(感度0.67・特異度0.94)
- カットオフ値 DPS4.7
: 重症化確率35%(感度0.33・特異度0.96)

図5 PEP 重症化を予測する DPS のカットオフ値(n=58)
 カットオフ値 DPS 2 で重症化確率12%, カットオフ値 DPS 3 で重症化確率18%であった。

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⁸⁾。

すなわち、検査時間(臍管の閉塞時間)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²⁵⁾、Wang ら³⁶⁾はカニューレシオン10分以上、Sofuni ら³⁵⁾はカニューレシオン15分以上、検査時間30分以上とし、Swahn ら³⁸⁾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^2 以上は重症化のリスク因子とされるが³⁹⁾、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/m²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/m²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⁴⁰⁾。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^{41,42)}。

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⁴³⁾。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、DPS 3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¹¹⁾。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⁴⁴⁾」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、通常まず膵管が造影されるために、ERCP施行に

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	ロピオン	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	200 mg	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
各種鎮痛剤とDPS.

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
	アンパック座薬	15 mg	2
	塩酸モルヒネ注	10 mg	2
	プレベノン注射液	10 mg	2
塩酸オキシコドン	オキシコンチン(徐放錠)	20 mg	2
	オキノーム(散)	5 mg	0.4
	パビナール注	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
塩酸ブプレノルフィン	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
各種鎮痛剤と DPS.

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. P 189-93 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, p 257.
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. Haciahmetoglu 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. KawabataA, KurodaR, 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

傾向スコア解析(propensity score analysis)を用いた 脱落型膵管ステントの ERCP 後膵炎予防効果の検討

研究報告者 増田充弘 神戸大学大学院医学研究科消化器内科学分野 助教

共同研究者

竹中 完, 塩見英之, 藤田 剛, 久津見弘, 早雲孝信, 東 健
(神戸大学大学院医学研究科消化器内科学分野)

【研究要旨】

脱落型膵管ステント(PSDS: Pancreatic spontaneous dislodgement stent)の ERCP 後膵炎(PEP: post ERCP pancreatitis)に対する予防効果に関しては RCT やメタアナリシス解析にて、その有用性が報告されている。欧州内視鏡学会のガイドラインでは high risk 群(Sphincter of Oddi dysfunction 確診もしくは疑診例, ERCP 後膵炎の既往, カニュレーション困難例, バルーン拡張例, precut sphincterotomy 施行例, 乳頭切開例, 膵管挿入(ブラシ細胞診)など)への膵管ステント留置が推奨されている^{1,2)}。その一方で、米国やカナダでは high risk 群に対する PSDS は広く普及されているが、ヨーロッパではその普及率は低いと報告されている^{2,3)}。統計学的に証明された PSDS の有用性と実際の普及率の間に解離が存在する。そこで、今回我々は、実臨床に近い判断での PSDS 留置の有用性を証明するために傾向スコア解析(propensity score analysis)を用いた脱落型膵管ステントの ERCP 後膵炎予防効果の検討を行った。

A. 研究目的

B. 研究方法

propensity score analysis は対象がある群に属する確率を数値化(傾向スコア propensity score)し、数値の近いものをマッチングすることで、ランダム化されていない群間での違いを統計学的に調整するために用いられる解析方法である。この解析法を用いることにより、後ろ向き試験でも、群に属する影響を与えている因子を数値化し、マッチングを行うことにより前向き試験に近い解析が行える。

2006年4月から2009年2月までに当院で行った ERCP 1131例を対象として傾向スコア解析を用いて PSDS 留置の有用性を検討した。乳頭が非生理的な症例である以下の症例は対象から除外した。1) EST/EPBD 既往症例, 2) pancreas divisum 症例, 乳頭部腫瘍症例, 3) ENPD/pancreatic stent(非脱落型)留置症例, 4) PD 施行症例膵炎, 重症度の定義には Cotton criteria を用いた⁴⁾。

C. 研究結果

105例(9.3%)に PSDS が施行され、ステント群、非ステント群の背景因子には年齢、挿管時間、検査時間、膵管造影、膵管 IDUS、膵管ブラシ細胞診、pre cut, EST の各因子でかたよりが認められたが、対象がある群に属する確率を数値化し、ランダム化されていない群間での違いを統計学的に調整するために用いられる傾向スコア解析にて上記のかたよりをなくすことができた。PEP は重症 2 例(0.02%)、中等症 8 例(0.7%)、軽症 85 例(7.5%)の計 95 例(8.4%)に認められ、死亡例は 0 例であった。ステント群での膵炎発生率は 6%(6/105)であり、非ステント群では 9%(89/1026)と両群間に有意差は認められなかったが($p=0.63$)、傾向スコア解析すると、膵炎発生率はステント群 6%(6/105)、非ステント群 18%(19/105)となり、有意にステント群で膵炎発生率は低い結果となり($p<0.05$)、PSDS は有意に PEP を予防していたことが明らかとなった(図 1)。

	全症例	ステント群 (S)	非ステント群 (N)	非ステント 群 (matched)
PEP	8.4% (95/1131)	6% (6/105)	9% (89/1026)	18% (19/105)

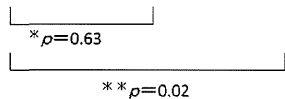


図 1

D. 考察

ERCP 後膵炎の high risk 群(Sphincter of Oddi dysfunction 確診もしくは疑診例, ERCP 後膵炎の既往, カニキュレーション困難例, パルーン拡張例, precut sphincterotomy 施行例, 乳頭切開例, 膵管挿入(ブラシ細胞診)など)には膵管ステント留置が推奨されているが, その普及率は低い. 本邦においてもその適応は明らかでなく, 実臨床においては現場の判断に基づいて留置するかどうか決定されている. いくつかの RCT で PSDS の有用性は証明されているが, ERCP 後膵炎の発症要因にはさまざまな手技因子(人為的な因子)が影響を及ぼしており, RCT をしてもこのような行為に関連するバイアスが発生している可能性がある. そこで, 今回我々は傾向スコア解析にて, 実臨床にて現場の判断で必要と判断されて PSDS を留置された症例とマッチングした PSDS を留置しなかった症例を比較し PSDS の有用性を検討した. この結果, 実臨床の現場での PSDS が必要であるという判断が妥当である可能性が示唆された. 今後は各リスク因子別の PSDS の有用性の解析を進めていくことでどのような症例に PSDS を留置することが妥当であるかどうかを検討していく予定である.

E. 結論

傾向スコア解析にて PSDS の PEP 予防効果を証明しえた.

F. 参考文献

1. Singh, P., et al., *Does prophylactic pancreatic stent placement reduce the risk of post-ERCP acute pancreatitis? A meta-analysis of controlled trials.* Gas-

trointest Endosc, 2004. 60(4): p. 544-50.

2. Dumonceau, J. M., et al., *Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: a practice survey.* Gastrointest Endosc, 2010. 71(6): p. 934-9, 939 e1-2.
3. Brackbill, S., et al., *A survey of physician practices on prophylactic pancreatic stents.* Gastrointest Endosc, 2006. 64(1): p. 45-52.
4. Cotton, P.B., et al., *Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus.* Gastrointest Endosc, 1991. 37(3): p. 383-93.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) 竹中 完. 傾向スコア解析を用いた脱落型膵管ステントの ERCP 後膵炎の予防効果の検討. JDDW 2011. S22-17.

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