

[ガイドライン]

# ERCP 後膵炎ガイドライン 2023

日本膵臓学会  
急性膵炎調査研究委員会 急性膵炎分科会

\*改訂 ERCP 後膵炎ガイドライン作成委員会

委員長：糸井隆夫（東京医科大学消化器内科）

委員：池浦 司（関西医科大学内科学第三講座）

入澤篤志（獨協医科大学消化器内科）

岩崎栄典（慶應義塾大学医学部消化器内科）

潟沼朗生（手稲溪仁会病院消化器病センター）

北村勝哉（東京医科大学八王子医療センター消化器内科）

竹中 完（近畿大学医学部消化器内科）

竹山宜典（大阪暁明館病院消化器外科）

廣田衛久（東北医科薬科大学消化器内科）

正宗 淳（東北大学大学院消化器病態学分野）

真弓俊彦（JCHO 中京病院 ICU）

向井俊太郎（東京医科大学消化器内科）

森實敏夫（日本医療機能評価機構）

安田一朗（富山大学第三内科）

良沢昭銘（埼玉医科大学国際医療センター消化器内科）

外部評価委員：

吉田雅博（国際医療福祉大学市川病院人工透析・一般外科）

伊藤鉄英（福岡山王病院膵臓内科・神経内分泌腫瘍センター）

安田健治朗（京都第二赤十字病院消化器内科）

作成協力委員：

伊藤嵩志（関西医科大学内科学第三講座）

岩野光佑（手稲溪仁会病院消化器病センター）

圓谷俊貴（富山大学第三内科）

鎌田 研（近畿大学医学部消化器内科）

茅島敦人（慶應義塾大学医学部消化器内科）

小岩井明信（東北医科薬科大学消化器内科）

谷坂優樹（埼玉医科大学国際医療センター消化器内科）

豊永啓翔（手稲溪仁会病院消化器病センター）

中丸 洸（関西医科大学内科学第三講座）

永島一憲（獨協医科大学消化器内科）

林 伸彦 (富山大学第三内科)  
堀部昌靖 (慶應義塾大学医学部消化器内科)  
本間俊裕 (戸田中央総合病院消化器内科)  
水出雅文 (埼玉医科大学国際医療センター消化器内科)  
三長孝輔 (近畿大学医学部消化器内科)  
山宮 知 (獨協医科大学消化器内科)

## 1. 改訂の必要性

診療ガイドラインは新たな知見の出現や医療環境改善などによる進歩に伴った改訂が必要とされる。ERCP (endoscopic retrograde cholangiopancreatography : 内視鏡的逆行性胆管膵管造影) 後膵炎診療に対しても、ERCP 手技の進歩や ERCP 後膵炎予防に対する研究の進歩などをはじめとする新たな知見が報告されている。初版である「ERCP 後膵炎ガイドライン 2015」<sup>1)</sup>が発刊されてから8年が経過し、ERCP 後膵炎診療に関しても高田忠敬改訂出版責任者のもとで作成された最新の「急性膵炎診療ガイドライン 2021」<sup>2)</sup>の内容とも齟齬が生じていた。そこで、改訂版 (第2版) を刊行する必要性により本版の作成に至った。

## 2. 本ガイドラインの目的

ERCP 後膵炎は ERCP 後関連手技における最も頻度の高い偶発症であり、その早期診断と効率的かつ適切な対処が必要である。また重症化すると致死的にもなりうる重篤な偶発症であり、臨床その発生予防も重要な課題となっている。『ERCP 後膵炎ガイドライン 2023 (第2版)』の主たる目的は、本邦の ERCP を行う臨床医に実際的な診療指針を提供し、適切な診断と治療が行われること、ERCP 後膵炎の発生機序と危険因子を理解し適切な予防措置が行われることにより ERCP 後膵炎の発生率を低下させ、ERCP 後膵炎の予後を改善することである。同時に患者、家族をはじめとした市民にも ERCP 後膵炎の病態と診療の理解を深めてもらい、医療関係者と治療を受ける立場の方々の共有意思決定 (shared decision making) による相互の納得のもとに、より好ましい医療が行われることが重要である。

## 3. 対象者

対象は様々な疾患あるいは病態で ERCP を受ける可能性のある成人の患者である。なお、本文中の薬剤使用量などは成人を対象としたものであり、小児は対象としていない。

## 4. 想定する利用者

本ガイドラインの対象利用者は、主に ERCP を行う疾患の診療に従事する消化器専門医 (日本消化器病学会消化器病専門医、日本消化器内視鏡学会消化器内視鏡専門医あるいはそれに準ずる専門的知識、技能を有する医師) であるが、消化器病を専門としていない一般臨床医や ERCP を行う疾患の診療にあたる全ての医療関係者、学生、医学教育者および患者自身や患者家族も想定している。そのため、重要臨床課題である CQ の本文内容を分かりやすくするために、模式図や挿絵を盛り込んだ平易な文章で解説がなされた、「やさしい解説」を新設した。担当医師が患者家族に説明する資料として、さらに消化器専門医以外の医師、全ての医療関係者、医学教育者、学生、医療関係者以外の一般市民にもご利用いただきたいと考えている。

## 5. 本ガイドライン利用上の注意点

本ガイドラインは、エビデンスに基づき記載されており、各医療行為のエビデンスを重視するとともに

に日本の医療の実態を考慮し、推奨度を決定した。なお、ガイドラインは、あくまでも作成時点での最も標準的な指針であり、本ガイドラインは実際の診療行為を強制するものではなく、最終的には施設の状態（人員、経験、機器など）や個々の患者の個別性を加味し、患者、家族と診療にあたる医師やその他の医療者などと話し合いで対処法を決定すべきである。また、ガイドラインの記述内容に関しては作成委員会が責任を負うが、診療結果についての責任は直接の治療担当者に帰属するものであり、作成委員会は責任を負わないこと、医療訴訟の際に医療水準を決定する資料として用いることは想定していないことをご理解いただきたい。

## 6. 診療ガイドライン作成方法

本ガイドラインは「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0」<sup>3)</sup>に準じて以下のように作成しており、それに基づいてガイドラインの構成や推奨の強さを決定した。

### 1) 企画（スコープ）作成

ERCP 後膵炎に関する疫学的情報、ERCP の技術、ERCP 後膵炎の診断、治療、予防法など ERCP 後膵炎に関連する領域での臨床課題を検討した。ガイドライン作成委員会で作成基本方針と作成スケジュールを確認し、GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) アプローチ<sup>4)</sup>の考え方を取り入れて作成することとした。

### 2) Clinical Question (CQ) 作成と文献検索

スコープで検討した臨床課題の中でガイドラインにおいて推奨診療を提示すべき重要臨床課題を Clinical Question (CQ) と設定した。CQ の設定に際しては、その構成要素 [PICO (P : patients, problem, population, I : interventions, C : comparisons, controls, comparators, O : outcomes)] を検討し、PICO に基づきそれぞれの CQ に関して包括的な文献検索によりエビデンスを収集して検討した。今回の改訂版では、Clinical Question (CQ) 以外に、Background Question (BQ)、Future Research Question (FRQ) を新たに設けた。BQ は推奨を提示しないが、理解しておくべき事柄、CQ の適切な理解のために知っておくべき事柄、その知識や技術が広く臨床現場に浸透し十分なコンセンサスが確立されていると考えられる事項や概念についてクエスチョン形式で提示したものである。また、FRQ は、現段階では質の高い研究が十分には行われておらず、今後の課題や将来の研究内容とされる事項である。

文献検索の作業としては、CQ からキーワードを抽出し、学術論文を収集した。データベースは、英文論文は PubMed (MEDLINE)、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) を、日本語論文は医学中央雑誌 (医中誌 web) を用いた。検索語は、「ERCP 後膵炎」または「post ERCP pancreatitis」を基本とし、各 CQ で重要なキーワードを追加して検索した (検索期間は 2022 年 9 月まで)。キーワードからの検索外で引用が必要な論文や検索期間外で重要な論文はハンドサーチで追加した。

### 3) システマティックレビュー（エビデンス総体の評価）の方法

CQ に対する推奨文を作成するため、CQ ごとに「益」のアウトカムのみでなく「害」のアウトカムも含めて設定し、各重要度を提示した。CQ ごとに得られた文献集合に対して、一次、二次選択を行い選別し、文献の研究デザインの分類<sup>3)</sup>を含め、論文情報を要約した。次に、個々のランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) や観察研究 (observational study : OS) に対して、エビデンス評価をバイアスリスクと非直接性の観点で行った。バイアスリスクはランダム化の過程、治療企図からの乖離、アウトカムデータ欠損、アウトカム測定、報告結果の選択の 5 つのドメインを評価した。非直接

性は対象, 介入, 対照, アウトカムの4つのドメインを評価した. 益と害のアウトカムごとに評価された個々の論文を総合して評価し, 必要に応じてメタ解析で統合して「エビデンス総体 (body of evidence)」として評価した. エビデンス総体については, GRADE アプローチの考え方を参考にして, バイアスリスク, 非直接性, 研究間の非一貫性や報告 (出版) バイアス, 効果指標が得られる場合は不精確性などを評価し, 推奨作成時点では複数のアウトカムに対する効果のエビデンスの確実性 (質) を考慮し, エビデンスの確実性 (強さ) を A, B, C, D の4段階で評価した. また, エビデンスとして有用性が示されていても, 保険適用外の場合には解説文章の中に明記した.

#### 4) 推奨の強さの決定

システマティックレビュー作業によって得られた結果をもとに, アウトカム全般に関するエビデンスの確実性や益と害のバランスなどを考慮して, それぞれの CQ に対する推奨文章の案を作成した. 推奨の強さを決めるために作成委員による推奨決定会議を開催し, 推奨決定の投票を行った. 推奨の強さは, ①エビデンスの確実性, ②患者の価値観・意向・希望, ③益と害のバランス, ④コスト評価, の4項目を主な評価項目とした. 必要な場合は Evidence-to-Decision (EtD) フレームワークを利用し, 資源利用, 費用対効果なども考慮した. 投票を行う前に, CQ に関連した経済的利益相反 (conflict of interests: COI) または学術的 COI の有無を確認し, 有する委員には投票を棄権していただいた. 推奨決定の方法は, GRADE の推奨決定方法, nominal group technique (NGT) 法に準じて投票を用い, 1つの推奨のタイプに対する 80%以上の賛成をもって決定した. 1回目で結論が集約できないときは結果を公表し, 日本の医療状況を加味して協議のうえ投票を繰り返した. その後集計結果を記録し, 総合して評価し, 推奨の強さを決定した. 推奨の強さの表記方法は, 「強い推奨 (行うことを推奨するもしくは行わないことを推奨する)」「弱い推奨 (行うことを提案するもしくは行わないことを提案する)」「推奨なし (推奨を決定できない)」のいずれかの表記とした.

#### 5) 公聴会と外部評価

草稿の段階において第54回日本膵臓学会大会 (令和5年7月22日) で公聴会を開き, 学会参加者の意見を聞き, 必要と判断したものを反映した. 最終案は日本膵臓学会ホームページ上で最終案を提示し (2023年10月5日~10月31日), 募集したパブリックコメントを考慮して最終案を作成した. その後, 外部委員の先生に AGREE II で評価していただき, その評価とアドバイスを受けて再度修正し, 完成に至った. エビデンスの評価表, 推奨決定のための資料, 外部評価の概要に関しては日本膵臓学会のホームページで公開予定である.

#### 7. 利益相反の取り扱いおよび資金源

本ガイドライン作成作業に先立ち, COI の自己申告 (2年分) を日本膵臓学会の基準に従って行った. Web 会議費用, 挿絵作成費用, その他の事務的費用は日本膵臓学会急性膵炎調査研究委員会急性膵炎分科会の経費より充当したが, ガイドラインの内容は資金源からの影響はなく, 独立したものである. 本ガイドライン作成の過程で, 作成委員および評価委員が何らかの個人あるいは団体よりの依頼・請託などを受けることはなかった.

#### 8. 今後の改訂

今後の医学の進歩や社会の変化とともに ERCP 後膵炎に対する診療内容も変化することが予想されるため, 本ガイドラインも定期的な再検討や再改訂が必要になると考えられた. 本内容について, 定期的に学会などで情報収集解析を行う予定である. そのうえで, 改訂 ERCP 後膵炎ガイドライン作成委員会

を中心として、約5年後の改訂を予定している。また、診療行為を変更するような重要な知見が明らかとなった場合、保険適用の変化、分類定義の改訂にも対応し、必要に応じて予定改訂時期より前に臨時改訂を行う予定である。

## 9. ガイドライン実践の評価

本ガイドラインの普及や有効性の評価のため、診療ガイドラインの重要項目やエビデンスに対応した診療の臨床指標 (quality indicator) をいくつかの側面から設定し、それらをもとにした evidence-practice gap を評価していくことも検討している。そのうえで、診療ガイドラインを実践するうえでの障害を評価し、解決策を検討する予定である。

## 文 献

- 1) 峯 徹哉, 明石隆吉, 伊藤鉄英, 他: 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会. ERCP 後膵炎ガイドライン 2015. 膵臓 2015; 30: 541-84.
- 2) 急性膵炎診療ガイドライン 2021 改訂出版委員会編. 急性膵炎診療ガイドライン 2021 第5版. 東京: 金原出版, 2021.
- 3) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0. [https://minds.jcqh.or.jp/s/manual\\_2020\\_3\\_0](https://minds.jcqh.or.jp/s/manual_2020_3_0)
- 4) Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. J Clin Epidemiol 2013; 66: 726-735.

## 目 次

ERCP 後膵炎ガイドライン 2023 の目的・使用法・作成方法	79
<b>臨床課題 1 : ERCP の適応</b>	
Q1-01) ERCP によるリスクとベネフィットを考慮して適応を検討するべきか? (BQ)	87
Q1-02) 胆膵疾患の精査において診断的 ERCP を行う前に MRCP を撮影することは有用か? (CQ)	91
Q1-03) 胆管結石を疑う症例に対して EUS を行うことで不要な ERCP を回避できるか? (CQ)	93
<b>臨床課題 2 : ERCP 後膵炎の発生機序</b>	
Q2-01) ERCP 後膵炎の発生機序は何か? (BQ)	96
<b>臨床課題 3 : ERCP 後膵炎の危険因子</b>	
Q3-01) 施設因子が ERCP 後膵炎発生率に影響を与えるか? (BQ)	97
Q3-02) 術者の経験が ERCP 後膵炎発生率に影響を与えるか? (BQ)	98
Q3-03) ERCP 後膵炎の患者側危険因子にはどのようなものがあるか? (BQ)	99
Q3-04) ERCP 後膵炎の手技側危険因子にはどのようなものがあるか? (BQ)	101
Q3-05) ERCP 後膵炎危険因子のスコアリングシステムは ERCP 後膵炎発生予測に有用か? (FRQ)	102
<b>臨床課題 4 : ERCP 後膵炎のインフォームドコンセント</b>	
Q4-01) ERCP 後膵炎の発生率はどのくらいか? (BQ)	104
Q4-02) ERCP に関するインフォームドコンセントにおいて、 ERCP 後膵炎について伝えるべき情報は何か? (BQ)	105
<b>臨床課題 5 : ERCP 後膵炎の早期診断</b>	
Q5-01) ERCP 後膵炎を疑う症状は何か? (BQ)	107
Q5-02) ERCP 後膵炎をどのように診断するか? (BQ)	108
Q5-03) ERCP 後早期に膵酵素を測定することは ERCP 後膵炎の発生予測に有用か? (CQ)	110
Q5-04) ERCP 後膵炎が疑われる患者で早期に CT を施行することは 急性膵炎の診断率の向上につながるか? (BQ)	113
<b>臨床課題 6 : ERCP 後膵炎の重症度判定</b>	
Q6-01) ERCP 後膵炎の重症度はどのように判定するのか? (BQ)	115
<b>臨床課題 7 : ERCP 後膵炎の治療</b>	
Q7-01) ERCP 後膵炎はどのように治療するべきか? (BQ)	118
Q7-02) ERCP 後膵炎に対する膵管ドレナージは有用か? (FRQ)	120

Q7-03) 胆管ステント留置後の ERCP 後膵炎に対して 早急にステントを抜去するべきか? (FRQ) .....	121
--	-----

#### 臨床課題 8 : ERCP 後膵炎の予防

Q8-01) 一時的膵管ステント留置は ERCP 後膵炎の予防に有用か? (CQ) .....	122
Q8-02) Wire-guided cannulation は ERCP 後膵炎を予防するか? (CQ) .....	125
Q8-03) 胆管挿管困難例に対する早期からの膵管ガイドワイヤー法/ ダブルガイドワイヤー法は ERCP 後膵炎発生率に影響を与えるか? (CQ) .....	129
Q8-04) 胆管挿管困難例に対して早期にプレカット法に移行することは ERCP 後膵炎発生率を低下させるか? (CQ) .....	131
Q8-05) 胆管挿管困難例に対して他のドレナージ方法に移行することは ERCP 後膵炎発生率を低下させるか? どのように選択すべきか? (FRQ) .....	134
Q8-06) 胆管プラスチックステント留置の際に EST を行うことは ERCP 後膵炎発生率を低下させるか? (CQ) .....	135
Q8-07) 胆管金属ステント留置の際の EST を行うことは ERCP 後膵炎発生率を低下させるか? (CQ) .....	138
Q8-08) ERCP 後膵炎を予防するために助手が注意すべき点は何か? (BQ) .....	140
Q8-09) ERCP 後膵炎を予防するための膵管内ガイドワイヤー操作, ガイドワイヤーの選択は何か? (BQ) .....	141
Q8-10) 総胆管結石除去のための乳頭処置は何が推奨されるか? (BQ) .....	142
コラム『安全かつ効果的な ERCP 教育～ERCP 後膵炎を起こさない術者を育てるために～』 .....	143
Q8-11) 蛋白分解酵素阻害薬は ERCP 後膵炎の予防に有用か? (CQ) .....	144
Q8-12) 直腸内 NSAIDs 投与は ERCP 後膵炎の予防に有用か? (CQ) .....	148
Q8-13) 直腸内投与以外の NSAIDs の投与方法は ERCP 後膵炎を予防するか? (CQ) .....	152
Q8-14) ソマトスタチン, オクトレオチドは ERCP 後膵炎の予防に有用か? (CQ) .....	154
Q8-15) 硝酸薬は ERCP 後膵炎を予防するか? (FRQ) .....	156
Q8-16) ERCP 前後の急速輸液は ERCP 後膵炎を予防するか? (FRQ) .....	157

## [略語一覧]

AIP	autoimmune pancreatitis (自己免疫性膵炎)
ASGE	American Society for Gastrointestinal Endoscopy (米国消化器内視鏡学会)
AUC	area under the curve
BQ	background question
CI	confidence interval (信頼区間)
COI	conflict of interests (利益相反)
CPG	clinical practice guidelines (診療ガイドライン)
CQ	clinical question
CS	case series study, case study (症例対照研究, 症例報告)
CT	computed tomography (コンピュータ断層撮影)
ENPD	endoscopic nasopancreatic drainage (内視鏡的経鼻膵管ドレナージ)
EO	expert opinion (専門家の意見)
EPBD	endoscopic papillary balloon dilatation (内視鏡的乳頭バルーン拡張術)
EPLBD	endoscopic papillary large balloon dilatation (内視鏡的乳頭ラージバルーン拡張術)
ERCP	endoscopic retrograde cholangiopancreatography (内視鏡的逆行性胆管膵管造影)
EST	endoscopic sphincterotomy (内視鏡的乳頭括約筋切開術)
EUS	endoscopic ultrasound (超音波内視鏡)
EUS-BD	EUS-guided biliary drainage (超音波内視鏡下胆道ドレナージ)
EUS-FNA	EUS-guided fine needle aspiration (超音波内視鏡下穿刺吸引法)
FRQ	future research question
HR	hazard ratio (ハザード比)
IPMN	intraductal papillary mucinous neoplasm (膵管内乳頭粘液性腫瘍)
IQR	interquartile range (四分位範囲)
MA	meta-analysis (メタ解析)
MRCP	magnetic resonance cholangiopancreatography (磁気共鳴胆管膵管造影)
MRI	magnetic resonance imaging (磁気共鳴画像診断)
NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory drugs (非ステロイド性抗炎症薬)
OR	odds ration (オッズ比)
OS	observational study (観察研究)
PTBD	percutaneous transhepatic biliary drainage (経皮経肝胆道ドレナージ)
RCT	randomized controlled trial (ランダム化比較試験)
RRS	rapid response system (院内救急対応システム)
SDM	shared decision making (共有意思決定)
SOD	sphincter of Oddi dysfunction (乳頭括約筋機能障害)
SPACE	serial pancreatic juice aspiration cytologic examination (連続複数回膵液細胞診)
SR	systematic review (システマティックレビュー)
WGC	wire-guided cannulation

## 臨床課題 1 : ERCP の適応

## Q1-01) ERCP によるリスクとベネフィットを考慮して適応を検討するべきか? (BQ)

●ERCP は得られるベネフィットと生じうるリスクを考慮して適応を決定すべきである。

## ＜解説＞

ERCP は膵胆道疾患の診断、治療に中心的な役割を担っており、その適応は多岐にわたる (表 1)。診断におけるベネフィットは、確定診断や鑑別診断、さらには腫瘍の進展度診断が得られることであり、これにより患者の治療方針の決定に寄与できる。治療においてはドレナージやステンティング、結石の除去などにより、患者の病状の改善が期待される。その一方で、ERCP 後膵炎のリスクが報告されており、時に重篤化することが知られている (OS)<sup>12,4)</sup> (SR)<sup>3)</sup> (CQ5-1 参照)。また ERCP 後膵炎のみではなく、出血や穿孔、さらには炎症の増悪などのリスクも知られている (OS)<sup>5)</sup>。このため ERCP の適応の決定にあたっては、得られるベネフィットと生じうるリスクを考慮する必要がある。特に最近の各種画像診断の進歩や EUS-FNA 関連手技など ERCP の代替法が発展してきており、適応の決定はより一層慎重になされるべきである。

膵腫瘍に対する ERCP の有用性が認められているが、近年の論文は少ない (OS)<sup>6,7,9,10)</sup> (SR)<sup>8)</sup>。ERCP 下膵液細胞診や擦過細胞診の検討も数多く認めるが、その診断能は必ずしも高くない (OS)<sup>11-18)</sup> (表 2, 3)。

表 1 ERCP の適応

	胆道	膵管
診断	胆管結石 胆管狭窄 (生検・細胞診) 胆管癌の進展度 胆嚢病変の精査 乳頭部腫瘍 胆道鏡による診断	膵管狭窄 (上皮内癌) 膵癌 IPMN 慢性膵炎・膵石 AIP 膵管鏡による診断
治療	胆管結石除去 胆道ドレナージ・ステンティング 胆嚢ドレナージ 乳頭切除術 胆汁瘻・胆管損傷の治療	膵石の除去 膵管狭窄の治療 膵管ステンティング・ドレナージ 膵液瘻・膵管損傷の治療 仮性嚢胞の治療

表 2 ERCP における膵癌の診断能  
(文献 6 ~ 10) より作成)

Author	症例数	感度 (%)
Gilinsky, et al <sup>6)</sup>	117	80
Bakkevold, et al <sup>7)</sup>	2,082	79
Niederau and Grendell <sup>8)</sup>	565	92
Burtin, et al <sup>9)</sup>	68	92
Rösch, et al <sup>10)</sup>	184	89

表 3 ERCP 下細胞診における膵癌の診断能  
(文献 11, 12, 15 ~ 18) より作成)

Author	症例数	感度 (%)	膵炎の頻度
Goodale, et al <sup>11)</sup>	22	55	記載なし
Ferrari, et al <sup>12)</sup>	19	63.6	なし
Vandervoort, et al <sup>15)</sup>	42	71.4	11%
Nakaizumi, et al <sup>16)</sup>	25	76	なし
Uchida, et al <sup>17)</sup>	38	65.8	5.2%
Yamaguchi, et al <sup>18)</sup>	127	62.2	6.4%

表 4 EUS-FNA による膵腫瘍の meta-analysis による診断能 (文献 19 ~ 22) より作成)

Author	検討された 研究数	感度 (%)
Hewitt, et al <sup>19)</sup>	33	85
Puli, et al <sup>20)</sup>	41	86.8
Chen, et al <sup>22)</sup>	31	89
Affolter, et al <sup>21)</sup>	11	86.7 (19-gauge), 78 (22-gauge), 91 (25-gauge)

これに対し EUS-FNA を用いた膵腫瘍の診断能は高く (表 4), 有用性が多く報告されている (MA)<sup>19~22)</sup>. したがって, 膵腫瘍の組織学的確定診断を得るためには ERCP ではなく EUS-FNA の施行が提案される. しかし EUS-FNA は needle tract seeding のリスクが報告されており (OS)<sup>23~25)</sup>, 注意が必要である. 近年, 本邦を中心に ENPD の留置による膵液細胞診による膵上皮内癌診断の有用性が報告されている (OS)<sup>26,27)</sup>. 特に ENPD チューブを留置した Serial pancreatic juice aspiration cytologic examination : SPACE による Stage 0 を含む腫瘍を形成しない膵癌診断の有用性が報告され, 膵癌診療ガイドライン 2022 (CPG)<sup>28)</sup>においても「腫瘍はみられないが膵管の異常が認められる場合, ERCP を用いた膵液細胞診を行うことを提案する」とされている. このように膵腫瘍を認めない早期の膵癌診断に対する有用性は期待されるが, 適応やデバイス, 膵液細胞診の判定法や膵液細胞診が陰性の場合の対応など, 今後の課題も残されている. また一方で ENPD 留置を行っても ERCP 後膵炎は一定の頻度で発症することが知られている (SR)<sup>29)</sup>. これに対し細径の ENPD チューブにより膵炎発症率が低減されたとの報告もあり (RCT)<sup>30)</sup>, その機序を含めたさらなる解明が望まれる.

自己免疫性膵炎や慢性膵炎に対する ERCP は, 膵管像を最も明瞭に描出できることから慢性膵炎の診断に有用とされている (OS)<sup>31)</sup>. また, 微細な分枝膵管の変化を描出することも可能である. しかし慢性膵炎臨床診断基準 2019 においては, 膵管所見については MRCP または ERCP とされており, 必ずしも ERCP が必須ではない (CPG)<sup>32)</sup>. むしろ慢性膵炎に対しては, 膵管ステントや膵石治療など ERCP を用いた内視鏡治療の方が施行されている (CPG)<sup>33)</sup> (SR)<sup>34)</sup> (OS)<sup>35)</sup>. 自己免疫性膵炎診断においても, 診断的 ERCP が施行される頻度は低下しており, 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 では MRCP 所見や EUS-FNA を組み込むことにより ERCP なしでも診断可能なプロセスが提示されている (CPG)<sup>36)</sup>. ただし, MRCP は機種や撮像条件により画像の質に差を認め, 膵管像を詳細に評価するに耐えうる画像を撮像することが必要であるとされている.

閉塞性黄疸に対する減黄については, 胆道ドレナージの有用性の論文は多数認められる (OS)<sup>37,38)</sup> (RCT)<sup>39)</sup>. EUS-BD は新たな胆道に対するアプローチ法として有用性が高く評価されており, ERCP 不能な症例における胆道ドレナージ法として注目されている (CS)<sup>40,41)</sup>. 最近の報告では ERCP 可能例に対しても, 膵炎をきたさずに安全かつ確実なドレナージ法としての報告も認められる (MA)<sup>42,43)</sup>. しかし, これらは十分な技量を有する術者によって施行されているものが多く, また EUS-BD の専用のデバイスもまだ十分にあるとは言えず注意が必要である.

胆管癌は発生した部位により診断や治療のアプローチが異なること, また水平方向へ進展しやすい性質を有していることから, 良悪性診断のみならず, 病巣の進展範囲診断も極めて重要になる. 胆管癌の診断に関して, ERCP と CT, MRI (MRCP) などの診断能を比較した報告を認める (OS)<sup>44~46)</sup>. しかし, それぞれのモダリティは診断部位により利点・欠点が存在する. このため胆管癌はいくつかのモダリティを総合して診断し治療を行う疾患と考えられ, ERCP は胆管癌診療において目的に応じて施行されるべきである.

膵胆管合流異常や膵 divisum, 輪状膵などの膵管走行異常の診断には膵管像所見が重要である. しか

し MRCP や EUS などの画像診断法が進歩・発展しており, ERP により得られる益と害を慎重に考慮し適応を決定すべきである。

#### 文 献

- 1) Masci E, Toti G, Mariani A, et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 417-23. (OS)
- 2) Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TC, et al. Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 652-6. (OS)
- 3) Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1781-8. (SR)
- 4) Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J, Romagnuolo J. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 80-8. (OS)
- 5) Kim J, Lee SH, Paik WH, et al. Clinical outcomes of patients who experienced perforation associated with endoscopic-retrograde cholangiopancreatography. *Surg Endosc* 2012; 26: 3293-300. (OS)
- 6) Gilinsky NH, Borrmann PC, Girdwood AH, et al. Diagnostic yield of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in carcinoma of the pancreas. *Br J Surg* 1986; 73: 539-43. (OS)
- 7) Bakkevold KE, Arnesjø B, Kambestad B. Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater—assessment of resectability and factors influencing resectability in stage I carcinomas. A prospective multicentre trial in 472 patients. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18: 494-507. (OS)
- 8) Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of pancreatic carcinoma. Imaging techniques and tumor markers. *Pancreas* 1992; 7: 66-86. (SR)
- 9) Burtin P, Palazzo L, Canard JM, et al. Diagnostic strategies for extrahepatic cholestasis of indefinite origin: endoscopic ultrasonography or retrograde cholangiography? Results of a prospective study. *Endoscopy* 1997; 29: 349-55. (OS)
- 10) Rösch T, Schusdziarra V, Born P, et al. Modern imaging methods versus clinical assessment in the evaluation of hospital in-patients with suspected pancreatic disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2261-70. (OS)
- 11) Goodale RL, Gajl-Peczalska K, Dressel T, Samuelson J. Cytologic studies for the diagnosis of pancreatic cancer. *Cancer* 1981; 47: 1652-5. (OS)
- 12) Ferrari Júnior AP, Lichtenstein DR, Slivka A, Chang C, Carr-Locke DL. Brush cytology during ERCP for the diagnosis of biliary and pancreatic malignancies. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 140-5. (OS)
- 13) Liang H, Wu JG, Wang F, et al. Choice of operative method for pancreaticojejunostomy and a multivariable study of pancreatic leakage in pancreaticoduodenectomy. *World J Gastrointest Surg* 2021; 13: 1405-13. (OS)
- 14) Shah DR, Brown E, Russo JE, et al. Negligible effect of perioperative epidural analgesia among patients undergoing elective gastric and pancreatic resections. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 660-7. (OS)
- 15) Vandervoort J, Soetikno RM, Montes H, et al. Accuracy and complication rate of brush cytology from bile duct versus pancreatic duct. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 322-7. (OS)
- 16) Nakaizumi A, Tatsuta M, Uehara H, et al. Cytologic examination of pure pancreatic juice in the diagnosis of pancreatic carcinoma. The endoscopic retrograde intraductal catheter aspiration cytologic technique. *Cancer* 1992; 70: 2610-4. (OS)
- 17) Uchida N, Kamada H, Tsutsui K, et al. Utility of pancreatic duct brushing for diagnosis of pancreatic carcinoma. *J Gastroenterol* 2007; 42: 657-62. (OS)
- 18) Yamaguchi T, Shirai Y, Nakamura N, et al. Usefulness of brush cytology combined with pancreatic juice cytology in the diagnosis of pancreatic cancer: significance of pancreatic juice cytology after brushing. *Pancreas* 2012; 41: 1225-9. (OS)
- 19) Hewitt MJ, McPhail MJ, Possamai L, Dhar A, Vlavianos P, Monahan KJ. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 319-31. (MA)
- 20) Puli SR, Bechtold ML, Buxbaum JL, Eloubeidi MA. How good is endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in diagnosing the correct etiology for a solid pancreatic mass?: A meta-analysis and systematic review. *Pancreas* 2013; 42: 20-6. (MA)
- 21) Affolter KE, Schmidt RL, Matynia AP, Adler DG, Factor RE. Needle size has only a limited effect on outcomes in EUS-guided fine needle aspiration: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1026-34. (MA)
- 22) Chen G, Liu S, Zhao Y, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cancer: a meta-analysis. *Pancreatol* 2013; 13: 298-304. (MA)
- 23) Kitano M, Yoshida M, Ashida R, et al. Committee of Clinical Research, Japan Pancreas Society. Needle tract seeding

- after endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition of pancreatic tumors: A nationwide survey in Japan. *Dig Endosc* 2022; Online ahead of print. (OS)
- 24) Yane K, Kuwatani M, Yoshida M, et al. Non-negligible rate of needle tract seeding after endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for patients undergoing distal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Dig Endosc* 2020; 32: 801-11. (OS)
  - 25) Kanno A, Yasuda I, Irisawa A, et al. Adverse events of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for histologic diagnosis in Japanese tertiary centers: Multicenter retrospective study. *Dig Endosc* 2021; 33: 1146-57. (OS)
  - 26) Kanno A, Masamune A, Hanada K, et al. Japan Study Group on the Early Detection of Pancreatic Cancer (JEDPAC). Multicenter study of early pancreatic cancer in Japan. *Pancreatol* 2018; 18: 61-7. (OS)
  - 27) Iiboshi T, Hanada K, Fukuda T, et al. Value of cytodagnosis using endoscopic nasopancreatic drainage for early diagnosis of pancreatic cancer: establishing a new method for the early detection of pancreatic carcinoma in situ. *Pancreas* 2012; 41: 523-9. (OS)
  - 28) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会編. 膵癌診療ガイドライン 2022年版 第6版. 東京: 金原出版, 2022. (CPG)
  - 29) 南 智之, 花田敬士, 平野巨通, 他. 膵上皮内癌の診断. *膵臓* 2017; 32: 50-5. (SR)
  - 30) Mouri T, Sasaki T, Serikawa M, et al. A comparison of 4-Fr with 5-Fr endoscopic nasopancreatic drainage catheters: A randomized, controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 1783-9. (RCT)
  - 31) Sahai AV, Zimmerman M, Aabakken L, et al. Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 18-25. (OS)
  - 32) 日本膵臓学会. 慢性膵炎臨床診断基準 2019. *膵臓* 2019; 34: 279-81. (CPG)
  - 33) Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2012; 44: 784-800. (CPG)
  - 34) Tringali A, Boskoski I, Costamagna G. The role of endoscopy in the therapy of chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 145-65. (SR)
  - 35) Choi KS, Kim MH. Extracorporeal shock wave lithotripsy for the treatment of pancreatic duct stones. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13: 86-93. (OS)
  - 36) 日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 (自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 改訂版). *膵臓* 2018; 33: 902-13. (CPG)
  - 37) Sarr MG, Cameron JL. Surgical management of unresectable carcinoma of the pancreas. *Surgery* 1982; 91: 123-33. (OS)
  - 38) Ballinger AB, McHugh M, Catnach SM, et al. Symptom relief and quality of life after stenting for malignant bile duct obstruction. *Gut* 1994; 35: 467-70. (OS)
  - 39) Speer AG, Cotton PB, Russell RC, et al. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet* 1987; 2: 57-62. (RCT)
  - 40) Giovannini M, Moutardier V, Pesenti C, et al. Endoscopic ultrasound-guided bilioduodenal anastomosis: A new technique for biliary drainage. *Endoscopy* 2001; 33: 898-900. (CS)
  - 41) Burmester E, Niehaus J, Leineweber T, et al. EUS-cholangio-drainage of the bile duct: Report of 4 cases. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 246-51. (CS)
  - 42) Jin Z, Wei Y, Lin H, et al. Endoscopic ultrasound-guided versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography-guided biliary drainage for primary treatment of distal malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc* 2020; 32: 16-26. (MA)
  - 43) Han SY, Kim SO, So H, et al. EUS-guided biliary drainage versus ERCP for first-line palliation of malignant distal biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2019; 9: 16551. (MA)
  - 44) Rösch T, Meining A, Frühmorgen S, et al. A prospective comparison of the diagnostic accuracy of ERCP, MRCP, CT, and EUS in biliary strictures. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 870-6. (OS)
  - 45) Park MS, Kim TK, Kim KW, et al. Differentiation of extrahepatic bile duct cholangiocarcinoma from benign stricture: findings at MRCP versus ERCP. *Radiology* 2004; 233: 234-40. (OS)
  - 46) Vogl TJ, Schwarz WO, Heller M, et al. Staging of Klatskin tumours (hilar cholangiocarcinomas): comparison of MR cholangiography, MR imaging, and endoscopic retrograde cholangiography. *Eur Radiol* 2006; 16: 2317-25. (OS)

**Q1-02) 胆膵疾患の精査において診断的 ERCP を行う前に MRCP を撮影することは有用か? (CQ)**

## [推奨]

●MRCP は胆膵疾患の評価に有用であり、施行可能な施設においては診断的 ERCP に先行して行うことを提案する。(弱い推奨, エビデンスの確実性: C)

## 投票結果

1 回目: 行うことを推奨する (4/13, 31%), 行うことを提案する (9/13, 69%)

2 回目: 行うことを提案する (12/12, 100%)

## &lt;解説&gt;

ERCP 後膵炎は ERCP における偶発症の中でも重篤となりうるものであり、特に診断的 ERCP についてはその適応を十分検討する必要がある。MRCP は非侵襲的かつ造影剤を用いることなく、胆管・膵管を描出可能な画像診断法であり、診断的 ERCP の代替となる可能性がある検査として注目されている。

その他のモダリティにおける確定診断を有する胆道疾患症例に対して MRCP が行われ、その診断能を検討した OS 67 編 (4,711 例) のメタ解析を行った報告では、MRCP は胆管狭窄の同定において感度 95%、特異度 97% を示し、高い診断能を有していた (MA)<sup>1)</sup>。また胆管結石、胆管病変の良・悪性診断においても感度はそれぞれ 92%、88% であり、ある程度の質的診断能を有していた<sup>1)</sup>。良性胆管閉塞症例 257 例の RCT では、初めに ERCP を施行した群と初めに MRCP を施行した群を比較したところ、原疾患あるいは治療にかかわる合併症の出現頻度および閉塞性黄疸の出現頻度はそれぞれ 14.3%、19.1% および 39.7%、49.6% と、両群で有意差はなかった (RCT)<sup>2)</sup>。しかし、MRCP を最初に施行した群では 50% の症例が診断的 ERCP を回避可能であったと報告されている<sup>2)</sup>。また特に切除可能胆管癌の術前診断において、胆道ドレナージに伴う修飾により術前の範囲診断が困難となることが経験されるため、可能であれば ERCP 施行前に MRCP を行うことが望ましい。

膵疾患では慢性膵炎の診断において、ERCP と MRCP を施行した 24 例の比較で、ERCP の膵管所見をゴールドスタンダードとした際の MRCP の診断能は感度 88%、特異度 98%、正診率 91% と、良好な診断能を有していた (OS)<sup>3)</sup>。また臨床的に膵癌が疑われた 124 例に対し、MRCP と ERCP の診断能を比較した前向き試験では、MRCP、ERCP の膵癌診断における感度、特異度はそれぞれ 84%、97% および 70%、94% であり、両検査に統計学的有意差はなかった (OS)<sup>4)</sup>。また自己免疫性膵炎 (AIP) においても、診療ガイドライン 2020 より主膵管の不整狭細像の評価に MRCP を用いることが可能となり、診断的 ERCP を回避できる可能性がある (CPG)<sup>5)</sup>。

以上の報告から、胆膵疾患の精査における診断的 ERCP のほとんどは MRCP で代替可能と考えられる。また特に胆管癌が疑われる症例においては胆道ドレナージに伴う修飾により術前の範囲診断が困難となることがあるため、診断的 ERCP 施行にあたって、施行可能な施設においては MRCP を先行して行うことを提案する。一方で、胆膵疾患における診断的 ERCP において胆汁、膵液細胞診が行われることがある。特に画像診断のみではほとんど診断不可能な膵上皮内癌の診断において、膵管内にチューブを留置して行う複数回の膵液細胞診にて、膵癌の疑いがある 20 例中 15 例に上皮内癌が発見され (感度 100%、特異度 83.3%、正診率 95%)、高率に診断可能であったと報告されている (OS)<sup>6,7)</sup>。

以上のように、ERCP を用いた病理学的検索を目的とした検査は MRCP では代替不能であり、ERCP の有用性と必要性は認められる。

## 文 献

- 1) Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med* 2003; 139: 547-57. (MA)
- 2) Bhat M, Romagnuolo J, da Silveira E, et al. Randomised clinical trial: MRCP-first vs. ERCP-first approach in patients with suspected biliary obstruction due to bile duct stones. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1045-53. (RCT)
- 3) Tamura R, Ishibashi T, Takahashi S. Chronic pancreatitis: MRCP versus ERCP for quantitative caliber measurement and qualitative evaluation. *Radiology* 2006; 238: 920-8. (OS)
- 4) Adamek HE, Albert J, Breer H, et al. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet* 2000; 356: 190-3. (OS)
- 5) 日本膵臓学会・厚生労働省 IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針を目指す研究班. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2020. *膵臓* 2020 ; 35 : 465-500. (CPG)
- 6) Kanno A, Masamune A, Hanada K, et al. Multicenter study of early pancreatic cancer in Japan. *Pancreatology* 2018; 18: 61-7. (OS)
- 7) Iiboshi T, Hanada K, Fukuda T, et al. Value of cytodiagnosis using endoscopic nasopancreatic drainage for early diagnosis of pancreatic cancer: establishing a new method for the early detection of pancreatic carcinoma in situ. *Pancreas* 2012; 41: 523-9. (OS)

## &lt;やさしい解説&gt;

内視鏡を使って胆管・膵管を造影する検査を ERCP (内視鏡的逆行性胆管膵管造影) (図 1) といいます。口から十二指腸まで内視鏡 (胃カメラ) を入れ、その先端から膵管・胆管の中にカテーテル (細い管) を挿入します。カテーテルから造影剤を入れて、膵管や胆管の X 線写真を撮ります。胆管や膵管の状況を診断するために有用な検査と考えられていますが、通常の胃カメラと違って体への負担も大きく、検査後に膵炎という重い副作用をきたす可能性のある検査です。

MRI 検査は強い磁石と電磁波を使って体内の状態を見るための画像検査ですが、最近では検査の技術が進歩し、先程の ERCP のように造影剤を使わなくても胆管や膵管を綺麗に描出することができる MRCP (図 2) という検査が行われることが多くなっています。MRCP だけでも詳細に胆管や膵管の形を確認することが可能であり、体への負担がかかる ERCP を避けられる場合があり、有用な方法と考えられます。ただし、実際に胆管の中に出来た石を取り除いたり、胆管の中にチューブを留置したりする場合などには MRCP だけでなく ERCP が必要となるため、MRCP のみで全ての胆管や膵臓の病気を診断できるわけではありません。また MRCP を含む MRI 検査にはいくつかの注意点があります。MRI 検

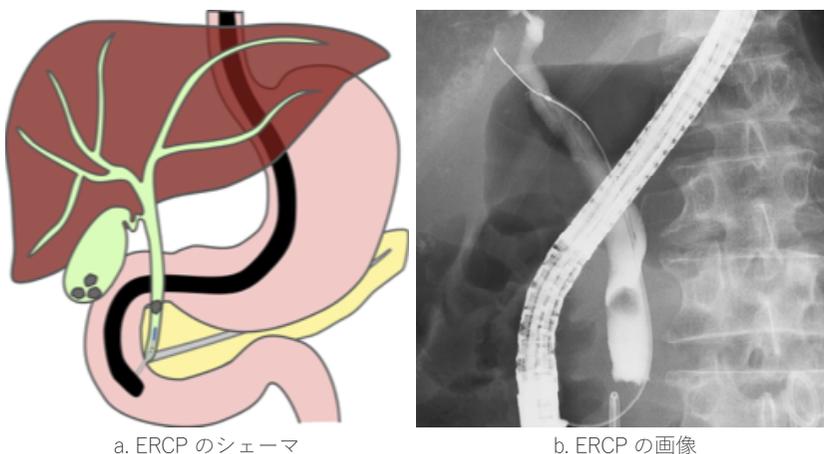


図 1 ERCP (内視鏡的逆行性胆管膵管造影)

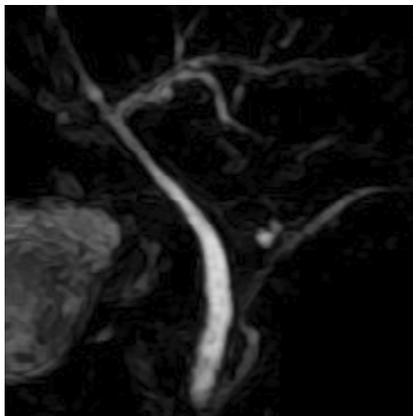


図2 MRCP の画像

査では検査室に高磁場が発生するため、ペースメーカーなどの金属機器の入っている患者さんや入れ墨、骨折などでMRI非対応の金属が体内にある方などでは検査自体ができない場合もあるほか、検査機器の内部が狭いことや検査中に音がなるため、CTに比較して検査自体にストレスを感じられる方や閉所恐怖症のため、検査自体を拒否される方もいます。

#### Q1-03) 胆管結石を疑う症例に対して EUS を行うことで不要な ERCP を回避できるか？ (CQ)

##### [推奨]

●他の画像検査で同定できない胆管結石疑い症例において、EUSが可能な施設ではERCP前にEUSを行うことを提案する。(弱い推奨, エビデンスの確実性: B)

##### 投票結果

1回目: 行うことを推奨する (1/12, 8%), 行うことを提案する (11/12, 92%)

##### <解説>

ERCP 後膵炎は ERCP における偶発症の中でも重篤な転帰となりうるものであり、ERCP の適応判断は重要である。臨床では、すでに十二指腸へと自然排石した胆石性胆管炎や胆石性膵炎の症例をたびたび経験する。桐山らの報告では、膵酵素上昇を伴う胆管結石患者の後向き解析において、62.8% (137例) が自然落下結石 (passed stone) であり、また重症膵炎症例のうち約7割は passed stone 例であった (OS)<sup>1)</sup>。Passed stone 例では不要な ERCP を行わないことが ERCP 後膵炎のリスクを回避することにつながるため、総胆管結石の存在診断が重要となる。腹部超音波検査における総胆管結石の描出率は 20~90% と報告によって差が大きい (OS)<sup>2,3)</sup>。その理由として、腹壁や腸管を介しての胆管描出となることがあり、患者因子および検査担当者の技量により描出能は異なるためと考えられる。CT は胆石のカルシウム含有量が少ない場合には視認されにくく、総胆管結石の描出感度は 40~53% と低い (OS)<sup>4,5)</sup>。MRCP は、Cochrane review の 18 研究 (2,366 症例) を対象としたメタ解析において、結石検出感度は 77~100%、特異度は 73~99% と報告されている (MA)<sup>6)</sup>。しかし、胆管径が太い場合、腹水がある場合や息止め不良の場合には描出率が低いこと、5 mm 未満の小結石は見落とす可能性があることには注意

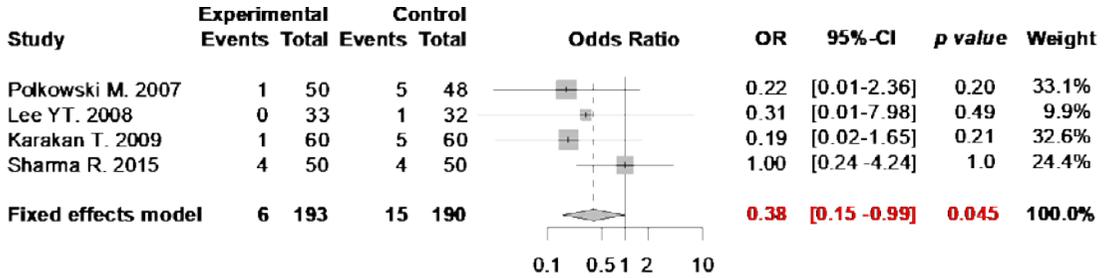


図3 総胆管結石リスクが中等度の患者における、ERCP 先行群と EUS 先行群の ERCP 後膵炎発生率に関するメタ解析

が必要である (OS)<sup>7)</sup>。

EUS は腹壁や消化管を介さずに胆管を描出できること、また空間分解能が高いことから、総胆管結石の描出能に優れているとされている (OS)<sup>8,9)</sup>。EUS の診断能は胆管径や結石径に左右されず (EO)<sup>10)</sup>、感度は 75~100%、特異度は 85~100%と報告されており (MA)<sup>6)</sup>、MRCP など他の画像検査では同定できない小結石に対しても、EUS は有用な可能性がある (CPG)<sup>11)</sup>。ERCP 前に EUS を行うことによる ERCP 後膵炎予防効果について検証するため、メタ解析を行った。総胆管結石リスクが中等度の患者において、事前に EUS を行うことで ERCP の回避率、および ERCP 後膵炎発生率について検証した。なお、「総胆管結石リスク中等度」とは、ASGE ガイドライン (CPG)<sup>12)</sup>で総胆管結石が疑われる症例のうち、「総胆管の拡張>6 mm, 総ビリルビン 1.8~4 mg/dl のいずれか一方」「ビリルビン以外の肝機能異常」「55歳以上」「臨床的に胆石性膵炎が疑われる」のいずれかを満たす場合と定義されている。PubMed, 医中誌 web, Cochrane Central Register of Controlled Trials で「ERCP, EUS, 胆管炎, 胆石性膵炎, 胆管結石」をキーワードに検索を行ったところ、計 230 編の論文が検出された。研究対象や論文要旨, 研究デザインを吟味し、最終的に 4 編の RCT (RCT)<sup>13-16)</sup>を組み入れてメタ解析を行った。総胆管結石リスクが中等度の患者において、事前に EUS を行うことによって不要な ERCP を 59.1%減少させることが可能であった。また EUS 先行群において ERCP 後膵炎率はオッズ比 0.38 (95% CI 0.15~0.99; P=0.045) と減少する結果が得られた (図 3)。

他の画像検査などで同定できない総胆管結石疑い症例において、不要な ERCP を回避し、ERCP 後膵炎発生率を低下させる点で、EUS を先行して行うことは患者にとって有益である。他の画像検査などで総胆管結石の存在が明確でない場合には、ERCP の前に EUS を施行することを提案する。ただし、EUS は術者の技量に依存した検査であるため、EUS 手技の経験が豊富な専門医が必要であり、EUS を施行可能な施設は限られる。患者や施設の状況に応じて適応を考慮する必要がある、必ずしも推奨するものではない。

## 文 献

- 1) 桐山勢生, 熊田 卓, 谷川 誠, 他. 総胆管結石の合併症としての急性膵炎. 膵臓 2005; 20: 79-84. (OS)
- 2) Fogel EL, Sherman S. Acute biliary pancreatitis: when should the endoscopist intervene? Gastroenterology 2003; 125: 229-35. (OS)
- 3) Liu CL, Lo CM, Chan HKF, et al. Detection of choledocholithiasis by EUS in acute pancreatitis: a prospective evaluation in 100 consecutive patients. Gastrointest Endosc 2001; 54: 325-30. (OS)
- 4) Wang SS, Lin XZ, Tsai YT, et al. Clinical significance of ultrasonography, computed tomography, and biochemical tests in the rapid diagnosis of gallstone-related pancreatitis: a prospective study. Pancreas 1988; 3: 153-8. (OS)
- 5) Moon JH, Cho YD, Cha SW, et al. The detection of bile duct stones in suspected biliary pancreatitis: comparison of MRCP, ERCP, and intraductal US. Am J Gastroenterol 2005; 100: 1051-7. (OS)
- 6) Giljaca V, Gurusamy KS, Takwoingi Y, et al. Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancrea-

- tography for common bile duct stones (Review). Cochrane Database of Syst Rev 2015; 2: CD011549. (MA)
- 7) Jendresen MB, Thorbøll JE, Adamsen S, et al. Preoperative routine magnetic resonance cholangiopancreatography before laparoscopic cholecystectomy: a prospective study. Eur J Surg 2002; 168: 690-4. (OS)
  - 8) Liu CL, Lo CM, Chan HKF, et al. Detection of choledocholithiasis by EUS in acute pancreatitis: a prospective evaluation in 100 consecutive patients. Gastrointest Endosc 2001; 54: 325-30. (OS)
  - 9) Chak A, Hawes RH, Cooper GS, et al. Prospective assessment of the utility of EUS in the evaluation of gallstone pancreatitis. Gastrointest Endosc 1999; 49: 599-604. (OS)
  - 10) Palazzo L, O'toole D. EUS in common bile duct stones. Gastrointest Endosc 2002; 56: S49-57. (EO)
  - 11) 日本消化器病学会編. 胆石症診療ガイドライン 2021 改訂第 3 版. 東京 : 南江堂, 2021. (CPG)
  - 12) Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, et al; ASGE Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. Gastrointest Endosc 2010; 71: 1-9. (CPG)
  - 13) Polkowski M, Regula J, Tilszer A, et al. Endoscopic ultrasound versus endoscopic retrograde cholangiography for patients with intermediate probability of bile duct stones: a randomized trial comparing two management strategies. Endoscopy 2007; 39: 296-303. (RCT)
  - 14) Lee YT, Chan FK, Leung WK, et al. Comparison of EUS and ERCP in the investigation with suspected biliary obstruction caused by choledocholithiasis: a randomized study. Gastrointest Endosc 2008; 67: 660-8. (RCT)
  - 15) Karakan T, Cindoruk M, Alagozlu H, et al. EUS versus endoscopic retrograde cholangiography for patients with intermediate probability of bile duct stones: a prospective randomized trial. Gastrointest Endosc 2009; 69: 244-52. (RCT)
  - 16) Sharma R, Menachery J, Choudhary NS, et al. Routine endoscopic ultrasound in moderate and indeterminate risk patients of suspected choledocholithiasis to avoid unwarranted ERCP: A prospective randomized blinded study. Indian J Gastroenterol 2015; 34: 300-4. (RCT)

#### <やさしい解説>

胆嚢結石(胆石)が胆嚢から総胆管に出ると、胆管や膵管の流れを妨げ、胆管炎や膵炎を引き起こすことがあります。そのため総胆管結石があることが判明した場合には、ERCP を行って胆管結石を除去します。しかし、胆管結石が胆管炎・膵炎を起こしたのちに自然に胆管から十二指腸に流れ出ることもあり、その場合には ERCP は必ずしも必要ではありません。また、ERCP を行うことによって膵臓にさらなる負荷をかけて ERCP 後膵炎を引き起こすリスクもあります。そのため ERCP を行う前にまだ胆管炎・膵炎の原因となっている総胆管結石が残留しているのかを確認することが望ましいです。

多くの総胆管結石は CT で視認することができますが、結石の成分によっては CT に映らない場合があります (CT 陰性結石)。MRCP では結石の成分によらず認識できますが、結石が小さい場合には診断が困難なこともあります。超音波内視鏡 (EUS) は先端に超音波 (エコー) が搭載された特殊な胃カメラで、胃や十二指腸から超音波を当てて胆管結石を見つけることができます。口からカメラを挿入する必要がありますが、CT、MRCP では見つけられないような小さな結石も見つけることができる場合があります。

胆管炎や膵炎の原因となった胆管結石が、まだ胆管に残っているのか分からない時、EUS を行うことでより正確に診断することができます。これにより不必要な ERCP を行わずに済み、結果として ERCP 後膵炎のリスクを回避することが期待されています。ただし、EUS は特殊な機器・検査であり、病院・施設によっては行うことができない場合もあるため、ERCP を行う前に必ず EUS を行うことが求められているわけではありません。

## 臨床課題 2 : ERCP 後膵炎の発生機序

### Q2-01) ERCP 後膵炎の発生機序は何か? (BQ)

●ERCP 後膵炎の発生機序は明らかにされていないが、乳頭浮腫に伴う膵管内圧上昇や造影剤の高い浸透圧、胆汁・腸液の膵管内流入などの生物学的・化学的因子が想定されている。

#### <解説>

ERCP 後膵炎の発生機序について現時点では明らかにされていないが、想定されている機序としては膵管内圧上昇や血流障害により膵腺房細胞内でトリプシノーゲンが活性化されてトリプシンとなり、他の酵素を活性化していくカスケード反応が起こることで急性膵炎が発症すると考えられている (OS)<sup>1)</sup>。また、膵管内への胆汁や腸液の流入、逆行性感染、造影剤の浸透圧による腺房細胞内のトリプシノーゲン活性化が関与するという説もある。急性膵炎の動物実験モデルは胆汁酸やトリプシンを膵管内に注入する、あるいは膵管を結紮することで作成されており (EO)<sup>2)</sup>、この実験モデルの作成方法からも膵管内圧上昇や膵管内への胆汁の流入など物理的・化学的刺激が ERCP 後膵炎の発生に関与している可能性がある。実際の ERCP においては Q3-04) に示すような状況により乳頭浮腫、Oddi 括約筋の攣縮、膵液流出障害などが引き起こされ、膵管内圧が上昇する (図 1)。また副乳頭および Santorini 管からの膵液流出が十分でない症例では主膵管内圧はより上昇しやすく、ERCP 後膵炎の発症リスクも高まると考えられる。

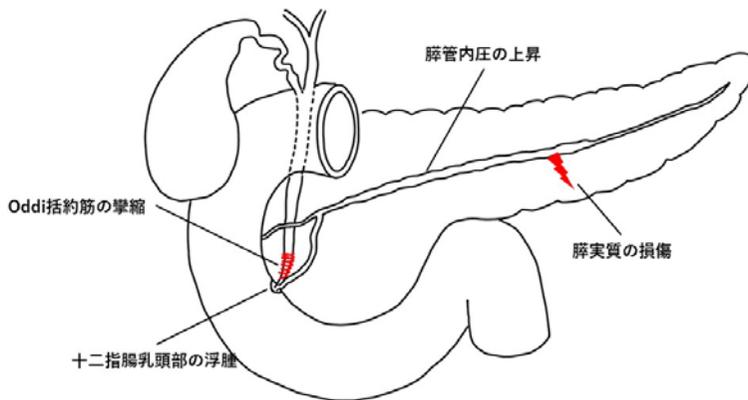


図 1 ERCP 後膵炎の発症機序

#### 文 献

- 1) Akashi R, Kiyozumi T, Tanaka T, et al. Mechanism of pancreatitis caused by ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 50-4. (OS)
- 2) 竹山宜典. 【膵炎研究モデルの作製, 選択, 適用】膵炎研究における最近の進歩. *膵臓* 2008; 23: 15-9. (EO)

## 臨床課題3：ERCP 後膵炎の危険因子

## Q3-01) 施設因子が ERCP 後膵炎発生率に影響を与えるか？ (BQ)

●十分な経験を有する医師が所属する施設では、施設因子は ERCP 後膵炎発生率に影響を与えない。

## ＜解説＞

ERCP 後膵炎には、様々な患者側および手技側危険因子が関与しており、施設因子と ERCP 後膵炎発生に関する研究結果も様々な報告がなされている。施設因子が及ぼす ERCP 偶発症に関するメタ解析では、high-volume center と low-volume center において、全偶発症 (OR 0.72, 95% CI 0.34~1.52) および ERCP 後膵炎発症率 (OR 1.16, 95% CI 0.79~1.84) に差を認めない (MA)<sup>1)</sup>(表1)。このメタ解析には、high-volume center および low-volume center の cut off を、年間症例数 87 例未満~200 例未満に設定した研究が含まれている。同様に、年間 200 例未満の施設を low-volume center と定義した多施設共同前向き研究でも、施設症例数は ERCP 後膵炎発生率の危険因子になっていない (OS)<sup>2)</sup>(表2)。high-volume center であっても経験の浅い術者が多数所属する施設、low-volume center でも経験豊富な術者が所属する施設もあり、施設症例数のみでは判断できない要素も存在する。一方、日本とは医療提供体制の異なる英国の研究ではあるが、大学病院と地域病院を比較した多施設前向き研究では、地域病院が ERCP 後膵炎の危険因子 (OR 2.41, 95% CI 1.08~5.41) として挙げられている<sup>3)</sup>(表2)。医療資源や術者へのサポートなど、測定不能な差異が存在する可能性が述べられている。施設因子が与える ERCP 後膵炎への影響を知ることは、ERCP 手技に関わる医師として重要であり、自施設の状況に基づいて、ERCP の適応を判断するとともに事前のインフォームドコンセントを行う必要がある。十分な経験を備えた医師の存在など、自施設の状況も考慮したうえで ERCP 関連手技を行うことが求められる。

表1 メタ解析による施設因子と ERCP 後膵炎の検討 (文献1) より作成)

ERCP 後膵炎発症	オッズ比	95% 信頼区間	引用文献
High-volume center	1.16	0.79 ~ 1.84	1)

表2 多施設前向き研究による施設因子と ERCP 後膵炎の検討 (文献2, 3) より作成)

ERCP 後膵炎発症	オッズ比	95% 信頼区間	引用文献
施設症例数	1.3	0.81 ~ 1.95	2)
地域病院 (大学病院との比較)	2.41	1.08 ~ 5.41	3)

## 文 献

- 1) Keswani RN, Qumseya BJ, O'Dwyer LC, et al. Association between endoscopist and center endoscopic retrograde cholangiopancreatography volume with procedure success and adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2017; 15: 1866-75. (MA)
- 2) Testoni PA, Mariani A, Giussani A, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high- and low-volume centers and among expert and nonexpert operators: a prospective multicenter study. Am J Gastroenterol 2010; 105: 1753-61. (OS)
- 3) Williams EJ, Taylor S, Fairclough P, et al. Risk factors for complication following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study. Endoscopy 2007; 39: 793-801. (OS)

## Q3-02) 術者の経験が ERCP 後膵炎発生率に影響を与えるか? (BQ)

●十分な経験を有する医師の管理下であれば、術者の経験が ERCP 後膵炎発生率に与える影響は小さい。

## &lt;解説&gt;

ERCP 後膵炎には、患者側危険因子や手技側危険因子が関与しており、術者の経験と ERCP 後膵炎発生に関する研究結果も様々な報告がなされている。術者経験が及ぼす ERCP 偶発症に関するメタ解析では、high-volume endoscopist および low-volume endoscopist の cut off を、年間症例数 25 例未満～156 例未満に設定した研究が含まれている。このメタ解析では、経験豊富な術者によって ERCP 全偶発症は低率 (OR 0.7, 95% CI 0.5～0.8) となるが、ERCP 後膵炎発生率については低下を認めていない (OR 0.98, 95% CI 0.50～1.91) (MA)<sup>1)</sup>(表 3)。2 編の多施設前向き研究では、術者経験や trainee の関与が ERCP 後膵炎発生の危険因子にならないと報告されている (OS)<sup>2,3)</sup>(表 4)。しかし、この研究には ERCP 後膵炎を減らすことが期待される年間 300 症例以上の術者は含まれていない。一方、通算症例数 200 例未満を low-volume endoscopist と定義した多施設前向き研究では、ERCP 経験の浅い術者 (OR 1.63, 95% CI 1.050～2.531) が ERCP 後膵炎の危険因子として挙げられている (OS)<sup>4)</sup>(表 4)。1990 年代のドイツでの単施設かつ 500 例未満の解析であり、現代の日本にはそのまま当てはまらない可能性はあるが、1 編の単施設前向き研究では、年間の EST 経験 40 回未満 (OR 3.8, 95% CI 1.44～10.00) が EST 施行時の ERCP 後膵炎危険因子として挙げられている (OS)<sup>5)</sup>(表 5)。術者経験が与える ERCP 後膵炎への影響を知ることは、ERCP 手技に関わる医師として重要であり、自身の経験および技量に基づいて、ERCP 施行について検討するとともに事前のインフォームド Consent を行う必要がある。経験が浅い術者は危険因子とされる様々な手技も未熟であり、ERCP 後膵炎の発生に注意を要する。未熟な経験および技量の術者は、十分な経験を有する医師の管理下で ERCP を行うことが望ましい。

表 3 メタ解析による術者経験と ERCP 後膵炎の検討 (文献 1) より作成)

ERCP 後膵炎発症	オッズ比	95% 信頼区間	引用文献
経験豊富な術者	0.98	0.50～1.91	1)

表 4 多施設前向き研究による術者経験と ERCP 後膵炎の検討 (文献 2, 4) より作成)

ERCP 後膵炎発症	オッズ比	95% 信頼区間	引用文献
術者経験数/trainee の関与	—	—	2)
術者の経験数	0.7	0.32～1.25	3)
経験の浅い術者	1.63	1.05～2.53	4)

表 5 単施設前向き研究による術者経験と ERCP 後膵炎の検討 (文献 5) より作成)

ERCP 後膵炎発症	オッズ比	95% 信頼区間	引用文献
経験の浅い術者による EST	3.80	1.44～10.00	5)

## 文 献

- 1) Keswani RN, Qumseya BJ, O'Dwyer LC, et al. Association between endoscopist and center endoscopic retrograde cholangiopancreatography volume with procedure success and adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1866-75. (MA)
- 2) Testoni PA, Mariani A, Giussani A, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high- and low-volume centers and among expert and nonexpert operators: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1753-61. (OS)
- 3) Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 425-34. (OS)
- 4) Lee HJ, Cho CM, Heo J, et al. Impact of hospital volume and the experience of endoscopist on adverse events related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective observational study. *Gut Liver* 2020; 14: 257-64. (OS)
- 5) Rabenstein T, Schneider HT, Bulling D, et al. Analysis of the risk factors associated with endoscopic sphincterotomy techniques: Preliminary results of a prospective study, with emphasis on the reduced risk of acute pancreatitis with low-dose anticoagulation treatment. *Endoscopy* 2000; 32: 10-9. (OS)

## Q3-03) ERCP 後膵炎の患者側危険因子にはどのようなものがあるか？ (BQ)

- SOD 疑い, 女性, 膵炎既往, ERCP 後膵炎既往, 分枝型 IPMN は ERCP 後膵炎の患者側危険因子として十分注意すべきである。
- 若年, 血清ビリルビン値正常, 非慢性膵炎, 口側隆起の長い乳頭症例は, ERCP 後膵炎の患者側危険因子として留意すべきである。

## &lt;解説&gt;

ERCP 後膵炎に関連する患者側危険因子を理解しておくことは, 術者として重要である。2 編のメタ解析では, SOD 疑い (OR 4.09, 95% CI 3.37~4.96), 女性 (OR 2.23, 95% CI 1.75~2.84), 膵炎既往 (OR 2.46, 95% CI 1.93~3.12) (MA)<sup>1)</sup>, および, SOD (OR 2.04, 95% CI 1.73~2.33), 女性 (OR 1.46, 95% CI 1.30~1.64), 膵炎既往 (OR 2.03, 95% CI 1.31~3.14), ERCP 後膵炎既往 (OR 2.90, 95% CI 1.87~4.48), 分枝型 IPMN (OR 3.01, 95% CI 1.34~6.77) (MA)<sup>2)</sup>が患者側危険因子として挙げられている (表 6)。6 編の多施設前向き研究の解析 (OS)<sup>3-8)</sup>では, ERCP 後膵炎との関連が推測される患者側危険因子として, 若年 (OR 1.09~2.14, 95% CI 1.03~3.25)・若年女性 (OR 2.20, 95% CI 1.12~4.04), 血清ビリルビン値正常 (OR 1.89~3.84, 95% CI 1.22~8.49), 非慢性膵炎症例 (OR 1.87, 95% CI 1.00~3.48), 乳頭の形状: Long axis/Short axis ratio $\geq$ 1.5 (OR 3.53, 95% CI 1.48~8.47) が挙げられている

表 6 メタ解析による ERCP 後膵炎の患者側危険因子 (文献 1, 2) より作成)

危険因子	オッズ比	95% 信頼区間	引用文献
SOD 疑い	4.09	3.37 ~ 4.96	1)
SOD	2.04	1.73 ~ 2.33	2)
女性	2.23	1.75 ~ 2.84	1)
	1.46	1.30 ~ 1.64	2)
膵炎既往	2.46	1.93 ~ 3.12	1)
	2.03	1.31 ~ 3.14	2)
ERCP 後膵炎既往	2.90	1.87 ~ 4.48	2)
分枝型 IPMN	3.01	1.34 ~ 6.77	2)

表 7 多施設前向き研究による ERCP 後膵炎の患者側危険因子 (文献 3 ~ 8) より作成)

危険因子	オッズ比	95% 信頼区間	引用文献
若年	2.14	1.41 ~ 3.25	3)
	1.09	1.03 ~ 1.15	5)
	1.59	1.06 ~ 2.39	6)
非慢性膵炎	1.87	1.00 ~ 3.48	4)
血清ビリルビン値正常	1.89	1.22 ~ 2.93	4)
	3.84	1.73 ~ 8.49	7)
乳頭形状 : Long axis/Short axis ratio $\geq$ 1.5	3.53	1.48 ~ 8.47	7)
若年女性	2.20	1.12 ~ 4.04	8)

メタ解析危険因子 : SOD, 女性, 膵炎既往, ERCP 後膵炎, IPMN を除く.

(表 7). あらかじめ, このような患者情報を確認することで, ERCP 後膵炎の危険因子を有する患者を把握できる. また, 危険因子を有する患者に対して ERCP を施行する場合には, 必要性を十分検討するとともに事前の十分なインフォームドコンセントを得たうえで施行する必要がある. 患者側危険因子に該当する ERCP 症例では, 愛護的な処置に努めるとともに処置後の注意深い経過観察が必要不可欠である.

#### 文 献

- 1) Masci E, Mariani A, Curioni S, et al. Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *Endoscopy* 2003; 35: 830-4. (MA)
- 2) Ding X, Zhang F, Wang Y. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Surgeon* 2015; 13: 218-29. (MA)
- 3) Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996; 335: 909-18. (OS)
- 4) Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 425-34. (OS)
- 5) Williams EJ, Taylor S, Fairclough P, et al. Risk factors for complication following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy* 2007; 39: 793-801. (OS)
- 6) 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. (OS)
- 7) Wang X, Zhao J, Wang L, et al. Relationship between papilla-related variables and post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A multicenter, prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 2184-91. (OS)
- 8) Fujita K, Yazumi S, Matsumoto H, et al. Multicenter prospective cohort study of adverse events associated with biliary endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Incidence of adverse events and preventive measures for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Dig Endosc* 2022; 34: 1198-204. (OS)

## Q3-04) ERCP 後膵炎の手技側危険因子にはどのようなものがあるか？ (BQ)

- プレカット、膵管挿管、double-guidewire technique、挿管回数5回以上、挿管時間10分以上、乳頭バルーン拡張、不完全な胆管結石除去、太径ステント留置（10 Fr以上のプラスチックステントや金属ステント）などがある。

## &lt;解説&gt;

ERCP 後膵炎をきたしうる手技側危険因子を把握しておくことは、術者として ERCP 関連手技に臨むにあたり重要なことである。危険因子を有する手技を行う可能性がある場合には、その必要性や ERCP 後膵炎をきたしうる可能性について、事前に十分なインフォームドコンセントを得たうえで施行する必要がある。2編のメタ解析では、プレカット (OR 2.71, 95% CI 2.02~3.63)、膵管造影1回以上 (OR 2.2, 95% CI 1.60~3.01) が手技側危険因子として挙げられ (MA)<sup>1)</sup>、胆管挿管困難例において膵管にガイドワイヤーを留置し胆管挿管を得る double-guidewire technique (OR 1.98, 95% CI 1.14~3.42) は、他の胆管挿管法 (通常挿管、プレカット) と比べ、ERCP 後膵炎の手技側危険因子として挙げられている (MA)<sup>2)</sup>。6編の多施設前向き研究の解析 (OS)<sup>3-8)</sup>では、プレカット (OR 2.80~4.34, 95% CI 1.38~10.88)、挿管回数5回以上 (OR 2.40~3.40, 95% CI 1.07~5.47)、挿管時間10分以上 (OR 1.76, 95% CI 1.13~2.74)、膵管挿管 (OR 1.35~2.77, 95% CI 1.04~5.17)、乳頭バルーン拡張 (OR 4.51, 95% CI 1.51~13.46)、胆管結石残石あり (OR 3.35, 95% CI 1.33~9.10) が挙げられている (表8)。また、太径の胆管ステント留置 (10 Fr以上のプラスチックステントや金属ステント) も ERCP 後膵炎の危険因子として挙げられている (RCT)<sup>9)10)</sup>。以上のような因子が手技側危険因子として挙げられているが、エキスパートによる早期のプレカット導入が ERCP 後膵炎のリスクを下げる (OR 0.29, 95% CI 0.10~0.86) というメタ解析も報告されており (MA)<sup>11)</sup>、胆管挿管に時間を費やすことと、プレカットを施行することによるリスクのどちらを選択するかは、術者の経験・技量にも依存するため、処置中の状況に応じた判断も求められる。

表8 多施設前向き研究からの手技側危険因子

危険因子	オッズ比	95% 信頼区間
プレカット	2.80 ~ 4.34	1.38 ~ 10.88
挿管回数5回以上	2.40 ~ 3.40	1.07 ~ 5.47
挿管時間10分以上	1.76	1.13 ~ 2.74
膵管挿管	1.35 ~ 2.77	1.04 ~ 5.17
乳頭バルーン拡張	4.51	1.51 ~ 13.46
不完全な胆管結石除去	3.35	1.33 ~ 9.10

## 文 献

- 1) Masci E, Mariani A, Curioni S, et al. Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *Endoscopy* 2003; 35: 830-4. (MA)
- 2) Tse F, Yuan Y, Moayyedi P, et al. Double-guidewire technique in difficult biliary cannulation for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2017; 49: 15-26. (MA)
- 3) Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996; 335: 909-18. (OS)
- 4) Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 425-34. (OS)

- 5) Masci E, Toti G, Mariani A, et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 417-23. (OS)
- 6) Williams EJ, Taylor S, Fairclough P, et al. Risk factors for complication following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy* 2007; 39: 793-801. (OS)
- 7) 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. (OS)
- 8) Testoni PA, Mariani A, Giussani A, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high- and low-volume centers and among expert and non-expert operators: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1753-61. (OS)
- 9) Zhou H, Li L, Zhu F, et al. Endoscopic sphincterotomy associated cholangitis in patients receiving proximal biliary self-expanding metal stents. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012; 11: 643-9. (RCT)
- 10) Kato S, Kuwatani M, Onodera M, et al. Risk of pancreatitis following biliary stenting with/without endoscopic sphincterotomy: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: 1394-403. (RCT)
- 11) Sundaralingam P, Masson P, Bourke MJ. Early precut sphincterotomy does not increase risk during endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with difficult biliary access: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1722-9.e2. (MA)

### Q3-05) ERCP 後膵炎危険因子のスコアリングシステムは ERCP 後膵炎発生予測に有用か? (FRQ)

●スコアリングシステムを用いた ERCP 後膵炎の予測は有用である可能性がある。

#### <解説>

ERCP 後膵炎をきたしうる危険因子は、処置前から判明している患者因子と ERCP で施行した手技内容に応じて判明する手技側因子の 2 種類がある。危険因子をスコア化し、患者個人に応じた ERCP 後膵炎発生予測の有用性の検討が報告されている (OS)<sup>1-5)</sup>。スコアリングシステムを用いた ERCP 後膵炎発生率の検証は 2002 年に初めて報告されている。多変量解析で導き出した、ERCP 処置中の疼痛、膵管への挿管、ERCP 後膵炎の既往、胆管挿管成功までのカニュレーション試行回数の 4 つを危険因子としてスコア化し (1~13 点)、9 点以上は膵炎発生率が 28%であったと報告している (OS)<sup>1)</sup>。この研究が報告されて以来、患者因子による pre-ERCP のスコア、手技側因子を加えた post-ERCP のスコアと 2 種類のスコアリングを用いて膵炎発生率を検証した研究 (OS)<sup>2)</sup>、合計スコアに応じて、2~4 種類に膵炎発症リスクを層別化し、それぞれの ERCP 後膵炎発生率や重症膵炎発生率を検証 [Area under the curve (AUC) = 0.72~0.81] した研究 (OS)<sup>3-5)</sup>などが報告され、ERCP 後膵炎発生予測の有用性の検討が行われている。いずれの研究も、スコアリングに用いる危険因子は多変量解析で導き出しており、これまでに ERCP 後膵炎の危険因子と考えられている項目が多く用いられている (表 9)。スコアリングシステムを用いた ERCP 後膵炎の予測は有用である可能性はあるが、これまでの報告は全て後ろ向き研究であり、ほとんどが単施設の報告である (OS)<sup>1-3,5)</sup>。今後、スコアリングシステムを用いた ERCP 後膵炎発生予測における多施設前向き研究などのさらなる検証が必要であると考えられる。

表 9 スコアリングシステムに用いられた危険因子

---

危険因子
患者因子
ERCP 後膵炎の既往
胃切除術の既往
初回乳頭
結節型乳頭
Oddi 括約筋機能不全
手技側因子
ERCP 処置中の痛み
膵管カニューレション
カニューレション困難 (カニューレション回数 10 回以上, カニューレション時間 15 分以上)
プレカット, 膵管口切開
胆管 IDUS

---

## 文 献

- 1) Friedland S, Soetikno RM, Vandervoort J, et al. Bedside scoring system to predict the risk of developing pancreatitis following ERCP. *Endoscopy* 2002; 34: 483-8. (OS)
- 2) DiMagno MJ, Spaete JP, Ballard DD, et al. Risk models for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis (PEP): smoking and chronic liver disease are predictors of protection against PEP. *Pancreas* 2013; 42: 996-1003. (OS)
- 3) Zheng R, Chen M, Wang X, et al. Development and validation of a risk prediction model and scoring system for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Ann Transl Med* 2020; 8: 1299. (OS)
- 4) Fujita K, Yazumi S, Uza N, et al. New practical scoring system to predict post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: Development and validation. *JGH Open* 2021; 5: 1078-84. (OS)
- 5) Chiba M, Kato M, Kinoshita Y, et al. The milestone for preventing post-ERCP pancreatitis using novel simplified predictive scoring system: a propensity score analysis. *Surg Endosc* 2021; 35: 6696-707. (OS)

## 臨床課題 4 : ERCP のインフォームドコンセント

### Q4-01) ERCP 後膵炎の発生率はどのくらいか? (BQ)

●ERCP 後膵炎の発生率は 3.5~10%、重症率は 0.4~0.5%、膵炎による致命率は 0.02~0.7%と報告されている。

#### <解説>

1987~2003 年の 21 編の前向き観察研究のシステマティックレビューにおいて、合計 16,855 例の ERCP を受けた患者のうち、ERCP 後膵炎の発症頻度は 3.47% (95% CI 3.19~3.75%) であり、中でも重症膵炎の発症頻度は 0.4%、膵炎発症例のうち致命率は 3.08% (95% CI 1.65~4.51%) であった (SR)<sup>1)</sup>。また 1977 年以前と以降において膵炎発症率は大幅に増加していた (6.27% vs. 7.51%, P=0.029)。さらに 1977~2012 年の 108 編の RCT によるシステマティックレビューでは、合計 13,296 人の対照群患者のうち、ERCP 後膵炎の発症頻度は 9.7% (95% CI 8.6~10.7%) であった。中でも重症度について評価された 8,857 人の同患者で重症膵炎は 0.5%、致命率について評価された 7,876 人の同患者で膵炎での致命率は 0.7% であった (SR)<sup>2)</sup>。また 2000 年の前後で膵炎の発生率はそれぞれ 7.7% と 10% であった。本研究で膵炎の発症率は北アメリカで 13% であったのに対して欧州では 8.4%、アジアでは 9.9% であった。最新の 2022 年までの 145 編の RCT を対象としたメタ解析では、合計 19,038 人の対照群患者のうち、ERCP 後膵炎の発症頻度は 10.2% (95% CI 9.3~11.3%) であった。そのうち重症度についても評価された 14,441 人の同患者で重症膵炎の発生率は 0.5% (95% CI 0.3~0.7%) であり、致命率について評価された 11,693 人の同患者における膵炎での致命率は 0.2% (95% CI 0.08~0.3%) であった (MA)<sup>3)</sup>。ただしこれらの研究は学術研究センターなどで行われた RCT の参加者を対象としており、外的妥当性については乏しい可能性がある。

厚生労働省の調査では 2007~2011 年における合計 75,270 例の ERCP を受けた患者のうち、膵炎の発症頻度は 0.96%、うち重症膵炎は 0.12%、全体的な致命率は 0.02% であった (CS)<sup>4)</sup>。日本消化器内視鏡学会の偶発症に関する全国調査 (2019~2021 年) では任意の 1 週間の前向き調査の結果、ERCP 6,360 例中 47 例 (0.74%) で膵炎を発症したことが報告されている (OS)<sup>5)</sup>。質問票による実態調査のため、実際の膵炎発生頻度はこれよりも高い可能性がある。初回乳頭に対する ERCP の合併症を集積した 3,739 例の前向き多施設観察研究では ERCP 後膵炎の発生率は 6.9%、特に重症膵炎の発症頻度は 0.45%、全体の致命率は 0.08%、膵炎による致命率は 0.026% であり (OS)<sup>6)</sup>、上記システマティックレビューとほぼ同程度と考えられる。なお、これらの診断基準は全て Cotton らによるものが用いられている (CPG)<sup>7)</sup>。

注意すべき点として、多くの研究で経時的に ERCP 後膵炎の発症率は増加傾向にある。米国の 2011~2017 年の 122 万人の入院データベースでは ERCP 後膵炎の入院率と致命率の上昇が示されている (OS)<sup>8)</sup>。これは治療目的の ERCP が中心となり、金属ステントや胆道鏡などの新規治療器具の発展と利用頻度の増加が影響している可能性がある。また、それぞれの報告や施設により発症率に大きな差があり、患者背景・処置内容・予防処置などの複数の因子が関与していると考えられる。

以上より ERCP 後膵炎の発生率は 3.5~10%、重症率は 0.4~0.5%、膵炎による致命率は 0.02~0.7% と報告されている。

#### 文 献

- 1) Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: A systematic survey of

- prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1781-8. (SR)
- 2) Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: A systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 143-9. e9. (SR)
  - 3) Akshintala VS, Kanthasamy K, Bhullar FA, et al. Incidence, severity and mortality of post ERCP pancreatitis: an updated systematic review and meta-analysis of 145 randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2023; 98: 1-6.e12. (MA)
  - 4) ERCP 後膵炎疫学調査 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 平成 25 年度 総括・分担研究報告書研究班 2014：108-12. (CS)
  - 5) 古田隆久, 入澤篤志, 青木利佳, 他. 消化器内視鏡関連の偶発症に関する第 7 回全国調査報告 2019 年～2021 年までの 3 年間. *Gastroenterol Endosc* 2023 (in press) (OS)
  - 6) Fujita K, Yazumi S, Matsumoto H, et al. Multicenter prospective cohort study of adverse events associated with biliary endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Incidence of adverse events and preventive measures for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Dig Endosc* 2022; 34: 1198-204. (OS)
  - 7) Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L, et al. A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 446-54. (CPG)
  - 8) Mutneja HR, Vohra I, Go A, et al. Temporal trends and mortality of post-ERCP pancreatitis in the United States: a nationwide analysis. *Endoscopy* 2021; 53: 357-66. (OS)

#### Q4-02) ERCP に関するインフォームドコンセントにおいて、 ERCP 後膵炎について伝えるべき情報は何か？ (BQ)

●ERCP 後膵炎の症状と頻度、重症化により致命的な経過に至る可能性を伝える。

#### <解説>

ERCP は通常、患者自身が深鎮静下にある処置中の同意取得が困難な状況下となる中、複数の手技を行い、さらには処置が困難である場合に専門的知識や技術を用いて処置を行うことが必要になる。そのため、全身麻酔の手術と同様に術前の十分なインフォームドコンセントが必要となる。まずは病状と、ERCP 関連手技を行う目的、それによる患者の利益について説明する。さらに手技内容と効果、危険性、代替可能な方法、手技を行わない場合の病状、同意撤回が可能であることなどの一般的な内容を行い、さらに複数の手技を選択・変更する可能性と各処置の詳細、それぞれの想定される偶発症を説明する。医師のみならず多職種の医療者が本人・家族あるいはキーパーソンも手技全体について十分理解のうえで、包括的な同意取得を得ることが推奨されている (CPG)<sup>1)</sup>。近年では、治療方針決定に関して患者と多職種の医療者がともに参加する共有意思決定 (Shared Decision Making : SDM) が重要と考えられており、患者の満足度はより良い SDM によって向上させることができる (OS)<sup>2)</sup>。SDM においては処置のデメリットを提示して同意を得るだけでなく、処置の目的やメリットについても十分共有することは重要である。また各施設における実際の処置件数や合併症率を調査のうえで提示し、説明文書に記載することで、患者に十分な情報に基づいた選択の機会を与えることが可能である (EO)<sup>3)</sup>。可能であれば患者が分かりやすいように、合併症などは「1,000 人中で何人の割合」といった具体的な人数を記載することが奨められる。

ERCP の偶発症に関する医療訴訟の報告を見ると、米国で訴訟となった ERCP 関連偶発症の検討では 59 例中 10 例が裁判に発展し、そのうち 5 例で医療者側が敗訴となった (CS)<sup>4)</sup>。上位 3 件は 30 例が膵炎、16 例が穿孔、10 例が胆管炎であった。ほとんどの事例ではインフォームドコンセントのプロセスについて論争があり、ERCP が潜在的に危険であることを患者とその家族が理解することは非常に重要である。そのため内視鏡医による同意についての適切な文書化は必須である。本邦では胆膵内視鏡が関係し、平成 30 年までの判決が入手可能であった訴訟 12 事例は全例患者が死亡しており、重症急性膵炎が

8 例, 消化管穿孔が 3 例, 敗血症が 1 例であった。これらのうち 7 例で医療者側が敗訴していた (CS)<sup>5)</sup>。内視鏡の接触による腸管穿孔は手技上の過失が認められており, また急性膵炎の診断や治療が遅れた場合にも過失が認められている。腹痛や背部痛など, ERCP 後膵炎の症状について共有することで偶発症の早期発見につながるため, 患者を含めたチーム医療で対応することが重要である。

同意書の取得時期と方法に関する質の高い研究は少ない。2009 年の英国におけるアンケート調査では 85% の内視鏡医が文書でのインフォームドコンセントを取得していた。また 73% は ERCP 当日にも口頭で同意を得ていた。その結果, 処置後平均 11 日の時点ではほとんどの患者は説明に満足 (96%) し, ERCP が推奨される理由を理解 (94%) し, 合併症について知らされたことを覚えていた (85%)。特に患者が若い場合 (OR 1.04, 95% CI 1.02~1.05), ASA-PS (American Society of Anesthesiologists physical status) 3 未満 (OR 2.0, 95% CI 1.18~3.4), ERCP の 1 週間以上前の同意 (OR 2.41, 95% CI 1.02~5.71) ほどリスクを知らされたことを覚えている傾向があった (OS)<sup>6)</sup>。

以上より ERCP 後膵炎の症状と頻度, 重症化により致死的な経過に至る可能性を記載された文書を用い, 手技の前に患者へ個別に処置内容を説明・共有し, 患者と共同で治療方針を決定し同意を得ることを推奨する。また, 致死的な経過をきたすリスクから, 可能であれば本人だけでなく家族あるいはキーパーソンへも説明する。文書での取得が困難な場合や, 緊急処置が必要な場合であっても, 各施設の安全管理基準に準拠し, 例えば口頭での説明内容をカルテに十分に記載するなどの対応が推奨される。

## 文 献

- 1) 内視鏡検査・周術期管理の標準化に向けた研究会編。消化器内視鏡検査・周術期管理の標準化ハンドブック。東京：日本メディカルセンター, 2022。(CPG)
- 2) Luo H, Liu G, Lu J, Xue D. Association of shared decision making with inpatient satisfaction: a cross-sectional study. *BMC Med Inform Decis Mak* 2021; 21: 25. (OS)
- 3) Cotton PB. How many times have you done this procedure, doctor? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 522-3. (EO)
- 4) Cotton PB. Analysis of 59 ERCP lawsuits; mainly about indications. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 378-82. (CS)
- 5) 日山 亨。胆膵内視鏡のマネージメント：訴訟事例から学ぶ。 *Gastroenterol Endosc* 2019 ; 61 : 1621-9. (CS)
- 6) Williams EJ, Hamlyn A, Logan RF, Martin D, Wilkinson ML, Lombard M. Consenting patients for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of a survey of 182 UK endoscopists and 2059 of their patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 1351-7. (OS)

## 臨床課題 5 : ERCP 後膵炎の早期診断

## Q5-01) ERCP 後膵炎を疑う症状は何か? (BQ)

●腹痛の出現や増悪が特徴的であり, 他には嘔吐・発熱・背部痛が認められる。

## &lt;解説&gt;

わが国において 2016 年の受療患者を対象に行われた急性膵炎全国調査では, 初発症状として腹痛は 92.1% に認められた (OS)<sup>1)</sup>。嘔吐, 発熱, 背部痛も認められることがある (表 1)。急性膵炎において急性腹痛発作と腹部圧痛は特徴的であり, 腹痛部位は上腹部, 次いで腹部全体が多く, 圧痛部位は腹部全体が, 次いで上腹部, 右上腹部が多いと報告されている (OS)<sup>2)</sup>。ERCP 後膵炎の症状についても同様に, 腹痛の出現や増悪が特徴的であり (OS)<sup>3)</sup> (RCT)<sup>4-6)</sup>, ERCP 後 24 時間以内に持続する強い腹痛が出現する。また, 背部への放散痛も認められる (RCT)<sup>6)</sup>。症状は通常急性膵炎と同様であると言える。したがって, ERCP 後に出現・増悪する腹痛・背部痛は ERCP 後膵炎の可能性が高いが, 強い腹痛の場合は, ERCP 関連手技によって生じた穿孔による可能性もあり, CT 検査などの画像検査で膵炎と穿孔の鑑別を行う必要がある (OS)<sup>7)</sup>。

表 1 2016 年急性膵炎全国調査における膵炎初発症状

症状	n (%)
腹痛	2,704 (92.1)
嘔吐	791 (27.0)
発熱	497 (16.9)
背部痛	491 (16.7)
食欲不振	463 (15.8)
腹部膨満	305 (10.4)
全身倦怠感	298 (10.2)
黄疸	186 (6.3)
下痢	123 (4.2)
意識障害	64 (2.2)
ショック	33 (1.1)
その他	45 (1.5)
計	2,935 (100)

## 文 献

- Masamune A, Kikuta K, Hamada S. Clinical practice of acute pancreatitis in Japan: An analysis of nationwide epidemiological survey in 2016. *Pancreatology* 2020; 20: 629-36. (OS)
- Staniland JR, Ditchburn J, De Dombal FT. Clinical presentation of acute abdomen: study of 600 patients. *Br Med J* 1972; 3: 393-8. (OS)
- Masci E, Toti G, Mariani A, et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 417-23. (OS)
- Levenick JM, Gordon SR, Fadden LL, et al. Rectal indomethacin does not prevent post-ERCP pancreatitis in consecutive patients. *Gastroenterology* 2016; 150: 911-7. (RCT)
- Hauser G, Blažević I, Salkić N, et al. Diclofenac sodium versus ceftazidime for preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective, randomized, controlled trial. *Surg Endosc* 2017; 31: 602-10. (RCT)
- Park CH, Jung JH, Hyun B, et al. Safety and efficacy of early feeding based on clinical assessment at 4 hours after

ERCP: a prospective randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 1040-9. (RCT)

- 7) Kim J, Lee SH, Paik WH, et al. Clinical outcomes of patients who experienced perforation associated with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Surg Endosc* 2012; 26: 3293-300. (OS)

### Q5-02) ERCP 後膵炎をどのように診断するか? (BQ)

- 厚労省研究班による急性膵炎の診断基準を用いて診断する。ERCP 直後には ERCP 後膵炎が発生していなくても血中膵酵素が上昇している場合があり、腹痛などの有症状患者には画像検査の実施を検討し慎重に診断する。

#### <解説>

ERCP 後膵炎の診断基準として、Cotton らによる重症度区分 (表 2) が知られている (EO)<sup>1)</sup>。または、改訂 Atlanta 分類 (表 3) や日本では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班 (厚労省研究班) による急性膵炎の診断基準 (表 4) といった成因を限定しない急性膵炎の診断基準が用いられることも多い (CS, OS)<sup>2,3)</sup>。Cotton の重症度区分では、ERCP 後膵炎について「ERCP から 24 時間以上経過後に正常上限の少なくとも 3 倍以上の血中アミラーゼ値を呈する臨床的膵炎」と記載されているが、具体的な臨床症状や画像所見については言及されていない。改訂 Atlanta 分類では国際的にコンセンサスの得られた急性膵炎の診断基準として、「(1) 急性膵炎の症状と

表 2 Cotton の重症度区分

軽症	中等症	重症
ERCP から 24 時間以上経過後にアミラーゼが少なくとも正常値の 3 倍以上、入院が必要な臨床的膵炎、または予定入院の 2～3 日以内の延長が必要な状態	4～10 日間の入院を必要とする膵炎	10 日以上入院が必要、または出血性膵炎、壊死性膵炎あるいは仮性嚢胞を形成、またはインターベンション治療が必要な膵炎

表 3 改訂 Atlanta 分類による急性膵炎の診断基準

(1) 急性膵炎の症状として合致する腹痛
(2) 正常上限の少なくとも 3 倍以上の血中リパーゼ値 (またはアミラーゼ値)
(3) 急性膵炎の画像所見 (造影 CT, MRI, 腹部超音波)
(1) から (3) の 3 つの症候のうち 2 つを満たすものを急性膵炎と診断する。

表 4 難治性膵疾患に関する調査研究班による急性膵炎の診断基準

(1) 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある
(2) 血中または尿中に膵酵素の上昇がある
(3) 超音波、CT または MRI で膵に急性膵炎に伴う異常所見がある
上記 3 項目のうち 2 項目を満たし、他の膵疾患および急性腹症を除外したものを急性膵炎と診断する。ただし、慢性膵炎の急性増悪は急性膵炎に含める。
注：膵酵素は特異性の高いもの (膵アミラーゼ、リパーゼなど) を測定することが望ましい。

して合致する腹痛，(2) 正常上限の少なくとも3倍以上の血中リパーゼ値（またはアミラーゼ値），(3) 急性膵炎の画像所見（造影CT，MRI，腹部超音波），以上の3つの症候のうち2つを満たすとされている（表3）。Cottonの重症度区分と改訂Atlanta分類では血清膵酵素異常（アミラーゼ，リパーゼ）を正常上限の3倍以上と定義しているが，その具体的な根拠は示されていない。一方，日本で用いられている急性膵炎の診断基準（表4）は，改訂Atlanta分類とほぼ同じように定義されているが，膵酵素については，「血中または尿中に膵酵素の上昇がある」と定義されており，血中膵酵素が正常上限を超えること，または尿中膵酵素の上昇によっても診断項目の1つを満たす点が異なる。

ERCP後は手技の影響により高アミラーゼ血症となる場合があり，ERCP後膵炎を診断するための血中アミラーゼのカットオフ値を高く設定することを推奨する報告がある（OS）<sup>4)</sup>。しかしその一方，CT画像所見も加えて診断したERCP後膵炎43症例のうち18症例（41.9%）では24時間以上経過後の膵酵素値が正常上限の3倍未満であったとする報告がある（OS）<sup>5)</sup>。Inatomiらによる日本の多施設共同前向き登録試験によると，CT検査を積極的に行って診断したERCP後膵炎において，ERCP施行から12～24時間後に測定した血中アミラーゼのカットオフ値で最も診断能が高かったのは2.75倍であり，その感度は70.1%，特異度は75.7%であった（OS）<sup>6)</sup>。つまり，このカットオフ値（2.75倍）では，ERCP後膵炎患者の約30%は診断できないことを示す結果であり，診断基準として十分な感度であるかについて議論が必要であろう。

厚生労働省研究班による急性膵炎の診断基準は，日本の急性膵炎診療で広く使用されており，ERCP後膵炎の診断にも適用されている。ERCP直後には，ERCP後膵炎を発生していても血中膵酵素が上昇している場合が多いため，腹部症状を訴える患者に対しては，消化管穿孔や腸管内に貯留したガスの影響による症状などERCP後膵炎以外の原因も考慮することが重要である。このような患者には，必要であれば腹部CTなどの画像検査の実施を検討し，慎重に診断する。

## 文 献

- 1) Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 383-91. (EO)
- 2) Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis - 2012: revision of Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-11. (CS)
- 3) 武田和憲, 大概 眞, 北川元二, 他. 急性膵炎の診断基準・重症度判定基準最終改訂案. 厚生労働科学研究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17年度総括・分担研究報告書. 2006: 27-34. (OS)
- 4) Testoni PA, Bagnolo F. Pain at 24 hours associated with amylase levels greater than 5 times the upper normal limit as the most reliable indicator of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 33-9. (OS)
- 5) Artifon EL, Chu A, Freeman M, Sakai P, Usmani A, Kumar A. A comparison of the consensus and clinical definitions of pancreatitis with a proposal to redefine post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas* 2010; 39: 530-5. (OS)
- 6) Inatomi O, Bamba S, Nakai Y, et al. Diagnostic value of serum amylase levels indicating computed tomography-defined post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A prospective multicenter observational study. *Pancreas* 2020; 49: 955-9. (OS)

## Q5-03) ERCP 後早期に膵酵素を測定することは ERCP 後膵炎の発生予測に有用か？ (CQ)

## [推奨]

●ERCP 後膵炎の発生予測に、ERCP 終了から2~4時間後の血中アミラーゼまたはリパーゼを測定することを提案する。(弱い推奨, エビデンスの確実性:C)

## 投票結果

1回目: 行うことを推奨する (1/8, 12%), 行うことを提案する (7/8, 88%)

## &lt;解説&gt;

ERCP 終了から数時間後に血中の膵酵素値を測定した結果をもとに、ERCP 後膵炎の発生を予測する試みが報告されている。その中で、一般診療で実施可能と考えられる血中アミラーゼ値とリパーゼ値を用いた報告を検索したところ、該当した論文は20編であった(OS)<sup>1~20)</sup>。そのうち18編を対象としたメタ解析(MA)<sup>21)</sup>が最近報告されているが、本ガイドラインではそのメタ解析に含まれていない直近に出版された2編の論文も加えた20編を対象として、新たなメタ解析を実施し、その予測精度について検討した。血中アミラーゼ値は20編の論文(OS)<sup>1~20)</sup>全てで検討されており、血中リパーゼ値は12編(OS)<sup>9~20)</sup>で検討されていた。

ERCP 終了から2~4時間後に測定した血中アミラーゼ値またはリパーゼ値による、ERCP 後膵炎発症の予測精度に関するメタ解析の結果を表5, 6に示す(MA)<sup>22)</sup>。論文中の血中アミラーゼまたはリパーゼのカットオフ値の設定が様々であったため、カットオフ値が正常値上限の何倍以上何倍未満に属するかにより、アミラーゼのカットオフ値を6段階、リパーゼを7段階に分類し、それぞれについて統合感度と統合特異度を算出した。しかし、この解析ではカットオフ値によってメタ解析の論文数に差があり、精確性にばらつきが生じている。そこで、精確性が比較的高い(論文数 $\geq 5$ ) 特定のカットオフ値(血中アミラーゼでは正常上限の1.5倍, 3倍, 5倍, 血中リパーゼ値では正常上限の3倍, 5倍)を選択し、

表5 ERCP 終了から2~4時間後に測定された血中アミラーゼ値による ERCP 後膵炎発生予測

カットオフ値	論文		患者数 (人)	統合 感度	95% 信頼区間	統合 特異度	95% 信頼区間
	数	文献番号					
1倍以上 2倍未満	10	2, 4, 5, 11, 13, 14, 16, 17~19	5,395	86.8%	81.4~90.8	79.3%	73.0~84.4
2倍以上 3倍未満	12	2, 4~9, 12, 13, 15, 17, 18	8,287	80.4%	71.3~87.0	85.2%	81.7~88.2
3倍以上 4倍未満	9	2~4, 10, 11, 13, 14, 18, 20	4,595	71.7%	58.5~82.0	90.5%	85.4~93.9
4倍以上 5倍未満	3	10, 13, 18	1,989	75.1%*	58.9~86.3	87.6%*	79.8~92.7
5倍以上 6倍未満	6	1, 3~5, 10, 14	4,456	63.6%	53.8~72.4	94.4%	91.4~96.4
6倍以上	5	4, 8, 14, 15, 18	2,578	61.4%	27.1~87.2	96.6%	93.6~98.2

カットオフ値: 正常上限の何倍で表記

\*: univariate model

表 6 ERCP 終了から 2 ~ 4 時間後に測定された血中リパーゼ値による ERCP 後膵炎発生予測

カットオフ値	論文		患者数 (人)	統合 感度	95% 信頼区間	統合 特異度	95% 信頼区間
	数	文献番号					
1 倍以上 2 倍未満	2	14, 17	1,004	100%*	0 ~ 100	67.6%*	55.6 ~ 77.7
2 倍以上 3 倍未満	2	13, 17	1,014	94.2%*	83.6 ~ 98.1	74.5%*	71.7 ~ 77.2
3 倍以上 4 倍未満	7	11, 13 ~ 15, 17, 19, 20	2,395	91.5%	75.3 ~ 97.4	85.8%	83.1 ~ 88.1
4 倍以上 5 倍未満	3	9, 13, 17	1,245	84.6%*	74.4 ~ 91.1	78.7%*	60.4 ~ 89.9
5 倍以上 6 倍未満	5	13, 14, 17, 18, 20	1,753	82.4%	67.6 ~ 91.3	89.1%	87.5 ~ 90.5
6 倍以上 7 倍未満	3	10, 12, 16	2,574	92.1%*	83.5 ~ 96.4	83.1%*	79.8 ~ 86.0
7 倍以上	4	10, 13 ~ 15	2,589	94.9%	82.0 ~ 98.7	91.9%	88.1 ~ 94.6

カットオフ値：正常上限の何倍で表記

\* : univariate model

表 7 カットオフ値を限定した場合の ERCP 終了から 2 ~ 4 時間後に測定された血中アミラーゼ値またはリパーゼ値による ERCP 後膵炎発生予測

カットオフ値	論文		患者数 (人)	統合 感度	95% 信頼区間	統合 特異度	95% 信頼区間
	数	文献番号					
血中アミラーゼ							
1.5 倍	6	2, 5, 11, 13, 14, 17	2,969	87.5%	74.1 ~ 94.5	80.7%	73.4 ~ 86.4
3 倍	8	2 ~ 4, 10, 11, 13, 14, 20	4,389	71.1%	56.1 ~ 82.5	91.2%	85.9 ~ 94.6
5 倍	6	1, 3 ~ 5, 10, 14	4,456	63.6%	53.8 ~ 72.4	94.4%	91.4 ~ 96.4
血中リパーゼ							
3 倍	5	11, 13, 14, 17, 20	1,970	85.8%	61.9 ~ 95.7	85.3%	81.9 ~ 88.1
5 倍	5	13, 14, 17, 18, 20	1,753	82.4%	67.6 ~ 91.3	89.1%	87.5 ~ 90.5

カットオフ値：正常上限の何倍で表記

サブグループ解析を実施した。血中アミラーゼは特異度が高く、リパーゼは感度が高い傾向であった(表 7)。

感度と特異度は予測精度を示す指標である。感度が高いということは、ERCP 後膵炎を発症する患者を予測する精度が高いことを意味し、血中膵酵素がカットオフ値を下回った患者が ERCP 後膵炎を発症すること(偽陰性)が少ない。また、特異度が高いということは、ERCP 後膵炎を発症しない患者を予測する精度が高いことを意味し、血中膵酵素がカットオフ値を上回った患者が ERCP 後膵炎を発症しないこと(偽陽性)が少ない。

一般的に、検査結果が正しかった場合(検査が陰性で疾患が発生しなかった場合と検査が陽性で疾患が発生した場合)は、検査を行うことは有益である。一方、検査結果が間違っていた場合(検査が陰性にもかかわらず疾患が発生した場合と検査が陽性だが疾患が発生しなかった場合)は、検査を行うことが害となる。ERCP 後に血中アミラーゼ値またはリパーゼ値を測定することの有用性は、この益と害のバランスから判断するが、感度・特異度だけでなく ERCP 後膵炎発生率および検査が陽性の時に行う対

処の効果, 侵襲性, コストなどによっても, 益と害のバランスは影響を受ける (EO)<sup>23)</sup>.

ERCP 終了から2~4時間で血中アミラーゼ値またはリパーゼ値の測定を行うことにより, ERCP 後膵炎発生のリスクについて想定する機会を得ることができる. これをもとに, 腹痛などの症状発生時には迅速に必要な診療を開始できる可能性がある. 一方, 診断能には限界があることにも留意が必要である.

## 文 献

- 1) Testoni PA, Bagnolo F, Caporuscio S, Lella F. Serum amylase measured four hours after endoscopic sphincterotomy is a reliable predictor of postprocedure pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1235-41. (OS)
- 2) Thomas PR, Sengupta S. Predicting of pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography by the 4-h post procedure amylase level. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 923-6. (OS)
- 3) Kapetanios D, Kokozidis G, Kinigopoulou P, et al. The value of serum amylase and elastase measurements in the prediction of post-ERCP acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 556-60. (OS)
- 4) Ito K, Fujita N, Noda Y, et al. Relationship between post-ERCP pancreatitis and the change of serum amylase level after procedure. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3855-60. (OS)
- 5) Sutton VR, Hong MK, Thomas PR. Using the 4-hour post-ERCP amylase level to predict post-ERCP pancreatitis. *JOP* 2011; 12: 372-6. (OS)
- 6) Hayashi S, Nishida T, Shimakoshi H, et al. Combination of two-hour post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography amylase levels and cannulation times is useful for predicting post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8: 777-84. (OS)
- 7) Inatomi O, Bamba S, Nakai Y, et al. Diagnostic value of serum amylase levels indicating computed tomography-defined post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. A prospective multicenter observational study. *Pancreas* 2020; 49: 955-9. (OS)
- 8) Jamry A. The prognostic value of serum and urine amylase levels and blood count parameters in assessing the risk of post-endoscopic pancreatitis development. *Prz Gastroenterol* 2021; 16: 132-5. (OS)
- 9) Gottlieb K, Sherman S, Pezzi J, Esber E, Lehman GA. Early recognition of post-ERCP pancreatitis by clinical assessment and serum pancreatic enzymes. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1553-7. (OS)
- 10) Nishino T, Toki F, Oyama H, Shiratori K. More accurate prediction of post-ERCP pancreatitis by 4-H serum lipase levels than amylase levels. *Dig Endosc* 2008; 20: 169-77. (OS)
- 11) Artifon EL, Chu A, Freeman M, Sakai P, Usmani A, Kumar A. A comparison of the consensus and clinical definitions of pancreatitis with a proposal to redefine post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas* 2010; 39: 530-5. (OS)
- 12) Concepción-Martín M, Gómez-Oliva C, Juanes A, et al. IL-6, IL-10 and TNF $\alpha$  do not improve early detection of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Sci Rep* 2016; 6: 33492. (OS)
- 13) Lee YK, Yang MJ, Kim SS, et al. Prediction of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis using 4-hour post endoscopic retrograde cholangiopancreatography serum amylase and lipase levels. *J Korean Med Sci* 2017; 32: 1814-9. (OS)
- 14) Papachristos A, Howard T, Thomson BN, Thomas PR. Predicting post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis using the 4-h serum lipase level. *ANZ J Surg* 2018; 88: 82-6. (OS)
- 15) Minakari M, Sebghatollahi V, Sattari M, Fahami E. Serum amylase and lipase levels for prediction of postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *J Res Med Sci* 2018; 23: 54. (OS)
- 16) Tadehara M, Okuwaki K, Imaizumi H, et al. Usefulness of serum lipase for early diagnosis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *World J Gastrointest Endosc* 2019; 11: 477-85. (OS)
- 17) Zhang Y, Ye X, Wan X, Deng T. Serum lipase as a biomarker for early prediction and diagnosis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Ir J Med Sci* 2020; 189: 163-70. (OS)
- 18) Lv ZH, Kou DG, Guo SB. Three-hour post-ERCP amylase level: a useful indicator for early prediction of post-ERCP pancreatitis. *BMC Gastroenterol* 2020; 20: 118. (OS)
- 19) Parvin S, Islam MS, Azam MG, et al. Role of 4-H serum lipase level in predicting postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Int A Appl Basic Med Res* 2021; 11: 238-42. (OS)
- 20) Tseng CW, Chen CC, Lin SZ, Chang FY, Lin HC, Lee SD. Rapid urinary trypsinogen-2 test strip in the diagnosis of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Pancreas* 2011; 40: 1211-4. (OS)
- 21) Goyal H, Sachdeva S, Sherazi SAA, et al. Early prediction of post-ERCP pancreatitis by post-procedure amylase and lipase levels: A systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2022; 10: E952-70. (MA)
- 22) Hirota M, Itoi T, Morizane T, et al. Postprocedure serum amylase or lipase levels predict postendoscopic retrograde

cholangiopancreatography pancreatitis: Meta-analysis of diagnostic accuracy studies and utility assessment. Dig Endosc 2023. Online ahead of print. (MA)

23) 森實敏夫, 河合富士美, 小島原典子. 特別寄稿 5 診断に関する診療ガイドライン (CPG) の作成. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会編. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル. 2015 : 8-12. (EO)

### <やさしい解説>

ERCP (内視鏡的逆行性胆管膵管造影) は, これまでに解説されてきたように必要な検査ではありませんが, 終わったあとに急性膵炎 (ERCP 後膵炎) が発生する危険性があります. ERCP 後膵炎は, 重症になると命を落とす可能性があり, 診断したらすぐに適切な治療をはじめする必要があります. しかし, ERCP 後膵炎は検査が終わった直後ではなく, 夜になってから発生することが多く, 対応が遅れてしまう恐れがあります. これまでに, ERCP 終了から 2~4 時間後に採血検査を行って, ERCP 後膵炎が発生するかもしれないかを予測する研究が, いくつか報告されています. 本ガイドラインでは, それらを総合的にまとめる研究 (メタ解析) をしたところ, ある程度役にたつと考えられる結果が得られました.

膵臓で作っている消化酵素のうちアミラーゼまたはリパーゼの値が, ERCP が終わってから 2~4 時間後に行った採血検査で高い場合には, ERCP 後膵炎を発生する可能性が高まります. このような患者さんに対しては, もし腹痛などの症状が出た時には, すみやかに必要な治療をはじめなどの対策が考えられます. ただし, 採血検査の結果だけで ERCP 後膵炎を 100% 予測することはできず, 予測を間違えることもあります. そのため, 本ガイドラインでは行うことを「提案する」という表現を用いています.

### Q5-04) ERCP 後膵炎が疑われる患者で早期に CT を施行することは急性膵炎の診断率の向上につながるか? (BQ)

●ERCP 後膵炎が疑われる場合には早期に CT 検査を行うことは有用である.

### <解説>

ERCP 後膵炎は当初軽症であっても急速に重症化して死に至る場合もあり, 処置後の患者の全身状態を慎重に観察し, 必要に応じて画像診断を繰り返し行うことが重要である. CT 検査は腸管ガスや腹腔内の脂肪などの影響を受けることがなく, 膵臓全体の客観的な評価を行うことが可能であり, 現行の急性膵炎診療ガイドラインでも急性膵炎の診断に有用とされている (CPG)<sup>1)</sup>. 急性膵炎の CT 所見としては, 膵腫大, 膵臓周囲~後腹膜腔, 結腸間膜の脂肪織濃度上昇などがあり, これらの所見が ERCP 後に認められれば膵炎の診断に有用である. また膵炎の重症度については膵実質の壊死領域および炎症の波及範囲の組み合わせにより評価され (CPG)<sup>1)</sup>, 造影ダイナミック CT 検査を施行することで, 膵実質の造影不良域や膵壊死などの評価が可能である (OS)<sup>2)</sup>. また造影ダイナミック CT 検査は重症度判定に有用であるほか, 合併症の予後予測にも有用との報告がある (CS)<sup>3)</sup>. しかしながら検査の時期について検討した報告はなく, 早期の施行が診断率の向上につながるかどうかは不明である.

ERCP 後膵炎が疑われる場合の CT 検査を行うタイミングとして明確な基準はないが, 本ガイドライン委員会のアンケート調査 (全 11 施設) では, 処置後に腹痛および膵酵素上昇を認めた時点で行う (6 施設), もしくは処置翌日も腹痛および膵酵素上昇を認めた時点で行う (5 施設) という結果であった. 膵炎は発症後 24~48 時間後に悪化する例もあり, 処置後すぐに CT 検査を行った場合は, 膵炎を示唆する所見を得られずに過小評価となる可能性があるため, 翌日以降も患者の全身状態を評価し, 必要に応じて CT 検査を行い再評価することが望ましい. また ERCP 後関連手技後に腹痛が出現した場合, スコープ操作による十二指腸穿孔や endoscopic sphincterotomy ; EST を行っている場合には, これによ

る穿孔なども考慮する必要があるが, CT 検査はこれらの鑑別にも有用である (SR)<sup>4)</sup>.

#### 文 献

- 1) 急性膵炎診療ガイドライン 2021 改訂出版委員会編. 急性膵炎診療ガイドライン 2021 第 5 版. 東京 : 金原出版, 2021. (CPG)
- 2) Silverstein W, Isikoff MB, Hill MC, et al. Diagnostic imaging of acute pancreatitis: prospective study using CT and sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1981; 137: 497-502. (OS)
- 3) Taydas O, Unal E, Karaosmanoglu AD, et al. Accuracy of early CT findings for predicting disease course in patients with acute pancreatitis. *Jpn J Radiol* 2018; 36: 151-8. (CS)
- 4) Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 383-93. (SR)

## 臨床課題 6 : ERCP 後膵炎の重症度判定

## Q6-01) ERCP 後膵炎の重症度はどのように判定するのか? (BQ)

● 診断時, 24 時間以内, 24~48 時間に厚生労働省急性膵炎重症度判定基準を用いて重症度判定を行う。

## ＜解説＞

ERCP 後膵炎は ERCP 関連手技の偶発症として発生する急性膵炎である。発生の発端となる機序を除き、膵腺房細胞内でのトリプシン活性化とそれに続く連鎖的な膵酵素の活性化、それらによる自己消化の誘導、放出された大量の炎症性サイトカインの局所および全身に対する影響による病態は、他の成因による急性膵炎と同様であり、重症化することにより致命的な経過を辿る可能性がある (EO)<sup>1)</sup>(OS)<sup>2)</sup>。急性膵炎の診療において軽症と重症では管理法や治療方針が異なるため、ERCP 後膵炎と診断した場合には、他の成因による急性膵炎と同様に重症度判定を行うことが重要であり、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班による急性膵炎重症度判定基準 (2008) (厚生労働省急性膵炎重症度判定基準) (表 1, 2) を用いて重症度を判定する (OS)<sup>3)</sup>。厚生労働省急性膵炎重症度判定基準は、予後因子スコアと造影 CT Grade から成り、予後因子スコアは 3 点以上、造影 CT Grade は Grade 2 以上で重症と判定される。予後因子スコアと造影 CT Grade はどちらを用いて重症度判定を行っても良いが、どちらを用いた場合でも診断時や診断翌日に軽症と判定された症例が、その後重症化する可能性がある (CPG)<sup>4)</sup>。診断時に軽症であっても、診断から 24 時間以内および 24~48 時間に予後因子スコアによる重症度判定を実施する。状態が安定しない場合には、それ以後も重症度判定を行う。予後因子スコアは、動脈血ガス分析を行わなくても判定可能であり、全ての症例で繰り返し実施しやすい。予後因子スコアを用いて継続的に繰り返し重症度判定を行うことが、入院後に重症化する患者を見逃さないために重要である。

急性膵炎診療ガイドラインで行うことを強く推奨している Pancreatitis Bundles では、厚生労働省急性膵炎重症度判定基準を繰り返し実施することが最初に取り上げられている。Pancreatitis Bundles は、主に

表 1 厚生労働省急性膵炎重症度判定基準 (2008) : 予後因子スコア

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. BE ≤ -3 mEq/l, またはショック (収縮期血圧 ≤ 80 mmHg)</li> <li>2. PaO<sub>2</sub> ≤ 60 mmHg (room air), または呼吸不全 (人工呼吸器管理が必要)</li> <li>3. BUN ≥ 40 mg/dl (or Cr ≥ 2 mg/dl), または乏尿 (輸液後も 1 日尿量が 400 ml 以下)</li> <li>4. LDH ≥ 基準値上限の 2 倍</li> <li>5. 血小板数 ≤ 10 万/mm<sup>3</sup></li> <li>6. 総 Ca ≤ 7.5 mg/dl</li> <li>7. CRP ≥ 15 mg/dl</li> <li>8. SIRS 診断基準*における陽性項目 ≥ 3</li> <li>9. 年齢 ≥ 70 歳</li> </ol> |
|---|

\* : SIRS 診断基準項目 : (1) 体温 > 38°C または < 36°C, (2) 脈拍 > 90 回/分, (3) 呼吸数 > 20 回/分または PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg, (4) 白血球数 > 12,000/mm<sup>3</sup> あるいは < 4,000/mm<sup>3</sup> または 10% 幼稚球出現

BE : base excess, PaO<sub>2</sub> : partial pressure of oxygen, BUN : blood urea nitrogen (尿素窒素), Cr : creatinine (クレアチニン), LDH : lactate dehydrogenase (乳酸デヒドロゲナーゼ), Ca : calcium (カルシウム), CRP : C-reactive protein (C-反応性蛋白), SIRS : systemic inflammatory response syndrome (全身性炎症反応症候群), PaCO<sub>2</sub> : partial pressure of carbon dioxide

表 2 厚労省急性膵炎重症度判定基準 (2008) : 造影 CT Grade

① 炎症の膵外進展度	
前腎傍腔	0 点
結腸間膜根部	1 点
腎下局以遠	2 点
② 膵の造影不良域	
膵を便宜的に 3 つの区域 (膵頭部, 膵体部, 膵尾部) に分け判定する.	
各区域に限局している場合, または膵の周辺のみの場合	0 点
2 つの区域にかかる場合	1 点
2 つの区域全体を占める, またはそれ以上の場合	2 点
③ ①+②合計スコア	
1 点以下	Grade 1
2 点	Grade 2
3 点以上	Grade 3

表 3 Cotton の重症度区分

軽症	中等症	重症
ERCP から 24 時間以上経過後にアミラーゼが少なくとも正常値の 3 倍以上, 入院が必要な臨床的膵炎, または予定入院の 2 ~ 3 日以内の延長が必要な状態	4 ~ 10 日間の入院を必要とする膵炎	10 日以上入院が必要, または出血性膵炎, 壊死性膵炎あるいは仮性嚢胞を形成, またはインターベンション治療が必要な膵炎

入院から 48 時間以内に行うべき診療をまとめたエッセンスであるが, 重症度判定に基づいて選択される診療が多くを占める (CPG)<sup>5)</sup>. ERCP 後膵炎を含む, 全ての急性膵炎患者を対象として実施された過去 2 回の全国疫学調査の結果によると, 10 項目の Pancreatitis Bundles のうち 8 項目以上が遵守された例では, 7 項目以下しか遵守されなかった例と比較して有意に致命率が低かったことが報告されており, Pancreatitis Bundles の遵守が急性膵炎の致命率改善に重要であることが示唆された (OS)<sup>6,7)</sup>. しかし, ERCP 後膵炎に限定した場合にも, Pancreatitis Bundles を遵守した診療が致命率を低下させるかについて検討した研究はなく, 今後の課題である.

臨床研究としての ERCP 後膵炎の重症度は, Cotton らの重症度区分が用いられることが多い (表 3) (EO)<sup>8)</sup>. この区分における重症度は入院期間などのアウトカムに依存しており, 刻々と変化する急性膵炎の病態を評価し, 発症早期 (特に 48 時間以内) の診療方針を決定するために用いる臨床に即した重症度判定基準ではない. 国際的な急性膵炎の重症度分類は, 改訂 Atlanta 分類によって規定されている (CS)<sup>9)</sup>. この重症度分類は, 急性膵炎を重症, 中等症, 軽症に分類しており, 重症は 48 時間以上持続する臓器不全を認める病態, 中等症は 48 時間以内の一過性臓器不全を認めるか, もしくは局所または全身性合併症を認める病態, 軽症はそれらを認めない病態と定義されている. この基準は急性膵炎の最終的な重症度分類としての診断精度は極めて高いが, 入院から 48 時間以内に重症度を判定することができないことから, Cotton の重症度区分と同様に, 発症早期の Pancreatitis Bundles を遵守した実臨床での使用に適さない基準である (OS)<sup>6)</sup>.

## 文 献

- 1) Tryliskyy Y, Bryce GJ. Post-ERCP pancreatitis: Pathophysiology, early identification and risk stratification. *Adv Clin Exp Med* 2018; 27: 149-54. (EO)

- 2) Testoni PA, Vailati C, Giussani A, et al. ERCP-induced and non-ERCP-induced acute pancreatitis: Two distinct clinical entities with different outcomes in mild and severe form? *Dig Liver Dis* 2010; 42: 567-70. (OS)
- 3) 武田和憲, 大槻 眞, 北川元二, 他. 急性膵炎の重症度判定基準最終改訂案の検証. 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. 2008 ; 29-33. (OS)
- 4) 第 V 章 急性膵炎の重症度診断. 3 重症度判定のタイミング. 急性膵炎診療ガイドライン 2021 改訂出版委員会編. 急性膵炎診療ガイドライン 2021 第 5 版. 東京 : 金原出版, 2021 : 59-61. (CPG)
- 5) 第 III 章 基本的診療方針と診療フローチャート, Pancreatitis Bundles. 急性膵炎診療ガイドライン 2021 改訂出版委員会編. 急性膵炎診療ガイドライン 2021 第 5 版. 東京 : 金原出版, 2021 : 27-30. (CPG)
- 6) Hirota M, Mayumi T, Shimosegawa T. Acute pancreatitis bundles: 10 clinical regulations for the early management of patients with severe acute pancreatitis in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 829-30. (OS)
- 7) Masamune A, Hamada S, Kikuta K. Implementation of pancreatitis bundles is associated with reduced mortality in patients with severe acute pancreatitis in Japan. *Pancreas* 2021; 50: e24-5. (OS)
- 8) Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 383-91. (EO)
- 9) Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-11. (CS)

## 臨床課題 7 : ERCP 後膵炎の治療

### Q7-01) ERCP 後膵炎はどのように治療すべきか？ (BQ)

●最新の急性膵炎診療ガイドラインに準じて治療することを強く推奨する。

#### 解説

ERCP 後膵炎に限った特異的な治療法は現時点で存在せず、通常の膵炎と同様に治療を行う。本邦では 2021 年に急性膵炎診療ガイドラインが改訂された (CPG)<sup>1)</sup>。このガイドラインでは予後の改善に効果的である臨床指針と診療フローチャートが示されている。その概要を抜粋して以下に記す。ERCP 後膵炎は急速に悪化する可能性があることから全身管理が重要である。各施設の策定する院内救急対応システム (rapid response system : RRS) に則り (表 1)、重症化を予測する症例には早期の介入が推奨される (MA)<sup>2)</sup>。本ガイドライン作成委員会で提案されたフローチャート (図 1) も参考にされたい。

急性膵炎初期治療に関して列挙する。初期は激しいサイトカインストームによる血管透過性亢進により脱水、循環不全を伴うことが多いため、それを是正するために十分な輸液療法が必要である (OS)<sup>3)</sup>。一方、過剰輸液にならないように尿素窒素、ヘマトクリット、中心静脈圧、心拍数、血圧、尿量などをモニタリングすることも肝要である。また初期輸液としては緩衝液 (乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液) を用いる。疼痛に対しては迅速に鎮痛薬を使用し、強い疼痛に対してはオピオイドも使用する。発症後 48 時間以内の早期経腸栄養は合併症発生率を低下させ生存率の向上に寄与するため、高度の腸閉塞、腸管虚血や壊死がない限り少量からでも開始すべきである (OS)<sup>4)</sup>。この際、投与経路は経鼻胃管からの投与でよい。血液浄化療法は十分な輸液を行ったにもかかわらず、利尿が得られない症例などに行うことが考慮される。

その一方で、「予防的」抗菌薬に関しては重症急性膵炎または壊死性膵炎の生命予後や感染性膵壊死合併症の発生に対する明らかな改善効果は証明されていないため使用しないことが推奨されている (OS)<sup>5)</sup>。以前は行われていた蛋白分解酵素阻害薬の投与、動注療法、腹腔洗浄に関しては生命予後や合併症に対する明らかな改善効果は証明されていないため推奨されない (OS)<sup>6)</sup> (RCT)<sup>7)</sup>。また上部消化管出血を合併する場合を除いて胃酸分泌阻害薬の投与は行わないことが推奨される。

ERCP 後膵炎に対しては後述する膵管ドレナージや胆管ステント留置後であれば、それらのデバイスによる膵管閉塞が原因である可能性を考慮して、抜去するなどの、予後改善を期待した内視鏡的介入も検討される。しかしながらそれらの介入については質の高い研究結果がなく、専門医が慎重に判断すべきである。

以上より、ERCP 後膵炎の治療は最新の急性膵炎ガイドラインに従うことを強く推奨する。

表 1 院内迅速対応システム (Rapid response system ; RRS) の起動要素の例

1. 急な血圧の変化、または 90 mmHg 以下
2. 心拍数 45 回/分以下、または 125 回/分以上
3. 呼吸数 10 回/分以下、または 30 回/分以上、または、SpO<sub>2</sub> 90% 以下
4. 急な精神症状の変化 (興奮、せん妄、意識の低下)

## ERCP検査後当日

ERCP後のバイタルや症状の適切なモニタリングにより腹痛の有無を確認。  
ERCP終了2-4時間後にAMY,P-AMY,リパーゼなどを検査。

## 腹痛または膵酵素の上昇がある場合

ERCP後膵炎を疑い、初期治療を開始。  
各施設の取り決めに則り、処置施行医や  
指導医に報告し治療方針を確認。(CT検  
査、血液検査などの追加を検討)  
各施設の基準のRRS<sup>§</sup>に準ずる場合は集中  
治療管理あるいは前提に対処する。

腹痛、膵酵素の上昇のいずれもない場合  
翌朝採血まで経過観察。  
腹痛発現時は早急に左の対応へ。

## 検査翌日

腹痛あるいは膵酵  
素上昇がある

腹痛、膵酵素上  
昇いずれもなし

ERCP後膵炎なし

## 具体的なチェックポイントと対応

- ① 補液の増量 → 発症後早期は十分な補液が必要であり、体重や尿量、心機能に応じて細胞外液を100-200ml/hで開始する。
- ② 鎮痛の開始 → アセトアミノフェンやペンタゾシンより開始。疼痛コントロール不良時はフェンタニルの持続投与を開始する。(例：原液 0.5-1ml/h)
- ③ 尿量測定の開始 → 必ず2-6時間毎の尿量測定を開始する。0.5ml/kg/h (50kgの患者であれば時間あたり25ml) 以下の場合は細胞外液 500mlを2-6時間で追加投与する。尿量が二回連続で0.5ml/kg/hを切った場合は細胞外液 500-1500mlを全開で投与する。
- ④ 尿中の電解質の測定 → FENa<sup>§</sup>を計算し、1%未満の場合は輸液を多めに調整する。

厚生労働省基準の予後因子、CTグレードで重症度の評価を行う。  
診断48時間以内は予後因子の評価を繰り返す。

## 軽症の場合

- ・ 基本的治療の継続
- ・ 予防的抗菌薬は使用せず

## 重症の場合

- ・ 集中治療
- ・ 早期経腸栄養 (遅くとも48時間以内)
- ・ 軽症同様に予防的抗菌薬は使用せず
- ・ 適切な施設への転送

図1 ERCP 後膵炎を疑った際のフローチャート

<sup>§</sup> : FENa (Fractional Excretion of Sodium : 尿中ナトリウム排泄率) : 新鮮尿を用いて、 $FENa = 100 \times (\text{血清Cr} \times \text{尿中Na}) / (\text{血清Na} \times \text{尿中Cr})$

## 文 献

- 1) Takada T, Isaji S, Mayumi T, et al. JPN clinical practice guidelines 2021 with easy-to-understand explanations for the management of acute pancreatitis. J Hepato Biliary Pancreat Sci 2022; 29: 1057-83. (CPG)
- 2) Maharaj R, Raffaele I, Wendon J. Rapid response systems: a systematic review and meta-analysis. Crit Care 2015; 19: 254. (MA)
- 3) Yamashita T, Horibe M, Sanui M, et al. Large volume fluid resuscitation for severe acute pancreatitis is associated with reduced mortality: a multicenter retrospective study. J Clin Gastroenterol 2019; 53: 385-91. (OS)
- 4) Nakashima I, Horibe M, Sanui M, et al. Impact of enteral nutrition within 24 hours versus between 24 and 48 hours in patients with severe acute pancreatitis: a multicenter retrospective study. Pancreas 2021; 50: 371-7. (OS)
- 5) Horibe M, Sanui M, Sasaki M, et al. Impact of antimicrobial prophylaxis for severe acute pancreatitis on the develop-

- ment of invasive candidiasis: a large retrospective multicenter cohort study. *Pancreas* 2019; 48: 537-43. (OS)
- 6) Horibe M, Sasaki M, Sanui M, et al. Continuous regional arterial infusion of protease inhibitors has no efficacy in the treatment of severe acute pancreatitis: a retrospective multicenter cohort study. *Pancreas* 2017; 46: 510-7. (OS)
- 7) Hirota M, Shimosegawa T, Kitamura K, et al. Continuous regional arterial infusion versus intravenous administration of the protease inhibitor nafamostat mesilate for predicted severe acute pancreatitis: a multicenter, randomized, open-label, phase 2 trial. *J Gastroenterol* 2020; 55: 342-52. (RCT)
- 8) Horibe M, Egi M, Sasaki M, et al. Continuous regional arterial infusion of protease inhibitors for treatment of severe acute pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Pancreas* 2015; 44: 1017-23. (MA)

### Q7-02) ERCP 後膵炎に対する膵管ドレナージは有用か？ (FRQ)

●ERCP 後膵炎に対する膵管ドレナージの有用性は明らかではない。

#### <解説>

ERCP 後膵炎発症後の膵管ドレナージについては議論がある。ERCP 後膵炎患者 6 人に対して 4~5 Fr 膵管ステントを膵管減圧目的に留置した症例対照研究では、合併症なく 24 時間以内に疼痛が消失した (CS)<sup>1)</sup>。また同様に 14 人に対して 3~5 Fr 膵管ステントをサルベージ目的に留置した観察研究では、疼痛の評価スケールが留置前と 24 時間後で 10 (IQR 8.75~10) から 1 (IQR 1~2.25) への低下が認められ (P<0.001)、合併症はなかった (CS)<sup>2)</sup>。

一方で ERCP に関連しない急性壊死性膵炎の患者において保存的治療群とサルベージ膵管ステントを比較した RCT では、後者で有意に感染壊死率が高かった (23.1% vs. 100% ; P=0.01) ため、試験は早々に中断され、ステント留置を避けるべきと結論づけられた (RCT)<sup>3)</sup>。壊死性膵炎に至った重症膵炎では膵管減圧によるメリットよりも膵管ステントを介した腸内細菌による感染リスクが上昇する可能性が指摘されている。最近の症例集積で感染リスクの少ない経鼻膵管ドレナージの有効性が報告されており (CS)<sup>4,5)</sup>、今後の質の高い臨床研究が期待される。

また、膵管ステント留置に失敗した場合、非介入と比較して十二指腸乳頭部や膵実質により負担を与え膵炎を悪化させるリスクがある (RCT)<sup>6)</sup>。実際に ERCP 後膵炎に対する膵管ドレナージは技術的に困難な症例もあり、豊富な経験と膵管処置に高い成功率を持つ施設においてのみ、潜在的な利益をもたらす可能性がある。以上のことから膵炎発症後の膵管ドレナージについては、より質の高い研究で有用性が明らかとなるまでその適応は慎重に判断すべきである。

#### 文 献

- 1) Madácsy L, Kurucsai G, Joó I, Gódi S, Fejes R, Székely A. Rescue ERCP and insertion of a small-caliber pancreatic stent to prevent the evolution of severe post-ERCP pancreatitis: a case-controlled series. *Surg Endosc* 2009; 23: 1887-93. (CS)
- 2) Kerdsirichairat T, Attam R, Arain M, Bakman Y, Radosevich D, Freeman M. Urgent ERCP with pancreatic stent placement or replacement for salvage of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 2014; 46: 1085-94. (CS)
- 3) Karjula H, Schmidt PN, Mäkelä J, Liisanantti JH, Ohtonen P, Saarela A. Prophylactic pancreatic duct stenting in severe acute necrotizing pancreatitis: a prospective randomized study. *Endoscopy* 2019; 51: 1027-34. (RCT)
- 4) Hirota M, Koivai A, Takasu A, et al. Nasopancreatic Drainage for 4 Patients during the Early Phase of Acute Pancreatitis. *Case Rep Gastroenterol* 2021; 15: 801-9. (CS)
- 5) Kawaguchi S, Kikuyama M, Satoh T, Terada S. Use of Nasopancreatic Drainage for Severe Post-endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: A Case Series. *Intern Med* 2018; 57: 2657-62. (CS)
- 6) Choksi NS, Fogel EL, Cote GA, et al. The risk of post-ERCP pancreatitis and the protective effect of rectal indomethacin in cases of attempted but unsuccessful prophylactic pancreatic stent placement. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 150-5. (RCT)

**Q7-03) 胆管ステント留置後の ERCP 後膵炎に対して早急にステントを抜去するべきか？ (FRQ)**

- 胆管ステント留置後の ERCP 後膵炎において、膵液流出障害が原因であると判断される場合にはステント抜去が有用である可能性がある。

**<解説>**

胆管ステント留置による膵管口の圧排は、膵液流出障害から膵管内圧上昇を経て、ERCP 後膵炎の成因となりうる。膵管閉塞により ERCP 後膵炎をきたしていると考えられる場合には、ステント抜去が腹痛の改善につながり有用な可能性がある。ただし、胆管炎や閉塞性黄疸に対して胆道ドレナージを要する場合、抜去による不利益も考えて慎重に判断する。ステント抜去あるいは細径ステントへの変更（金属ステントからチューブステント、細径の経鼻ドレナージ）による ERCP 後膵炎の治療経過や予後についての質の高い研究はないため、今後の臨床研究が望まれる。

作成委員会で行ったアンケート調査では、胆管ステント留置後に ERCP 後膵炎と診断され、CT で新規に膵管拡張が認められた際にステント抜去または細径ステントへの変更を検討していた（10/10, 100%）。また特に金属ステントを留置した場合が最も多い検討因子であった（9/10, 90%）。

ERCP 後膵炎の病態は Q2-01) にある通り膵液流出障害と膵管内圧上昇とされているが、膵管内への造影剤注入やガイドワイヤーによる膵管損傷も病態を修飾する。そのため、胆管ステント抜去を含めた追加処置を行う際には、当該患者の ERCP 時の処置内容について十分な検討も必要である。また、乳頭部の穿孔や膵管損傷による膵液漏は ERCP 後膵炎と同様の臨床症状となるため、CT 検査などの画像検査を行い、膵管拡張の増悪などの膵管閉塞の所見を確認することで、総合的に判断することが望ましい。

## 臨床課題 8 : ERCP 後膵炎の予防

### Q8-01) 一時的膵管ステント留置は ERCP 後膵炎の予防に有用か? (CQ)

#### [推奨]

- ERCP 後膵炎高危険群\*に対して ERCP 後膵炎予防のために一時的膵管ステント留置を提案する。  
(弱い推奨, エビデンスの確実性: A)

#### 投票結果

1 回目: 行うことを提案する (8/8, 100%)

ただし, 予防的膵管ステント留置は保険適用とはなっていない。

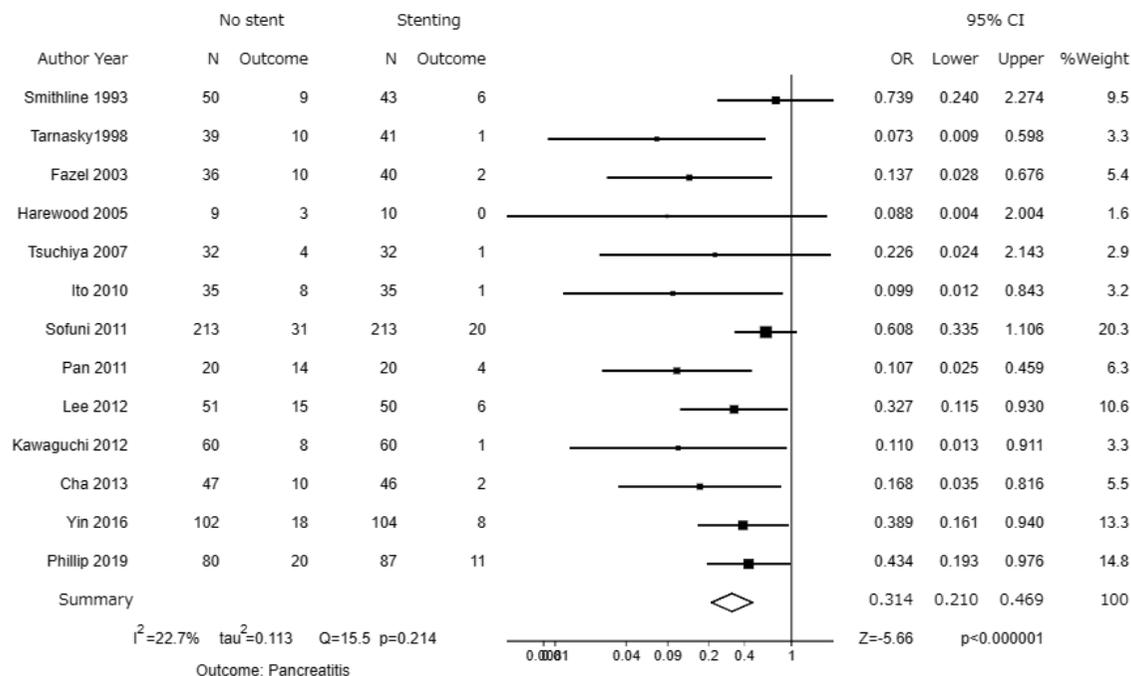
\*: 「臨床課題 3. ERCP 後膵炎の危険因子」を参照。

#### <解説>

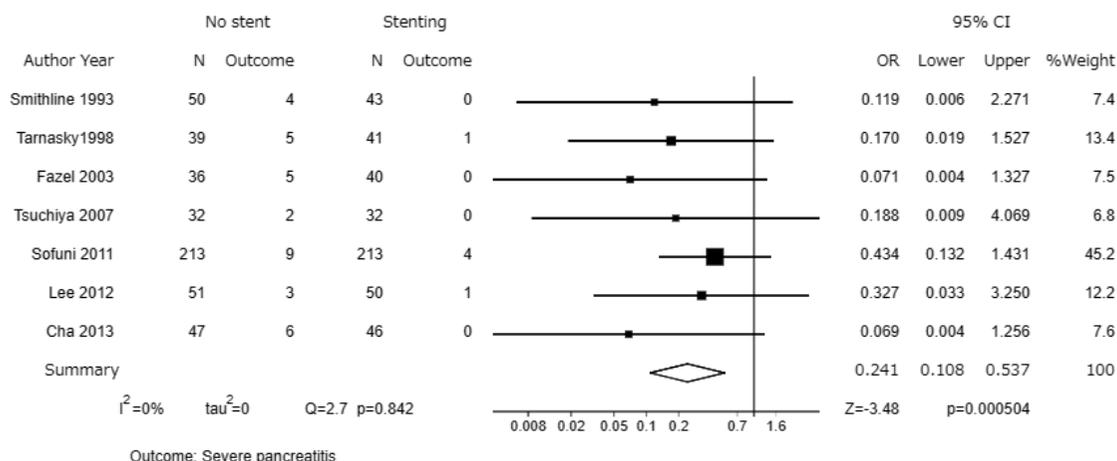
頻回の膵管造影による膵管内圧や膵組織圧の上昇, 処置後の乳頭浮腫による膵液のうっ滞が ERCP 後膵炎の要因の一つである (SR)<sup>1)</sup>。膵液のうっ滞は膵液の粘稠度を亢進させ, 膵液流出障害を増悪させるとともに, 腸内への膵液流出量を低下させる。コレシストキニンの産生増加を介して膵腺房細胞からの膵液分泌を促し, 膵液うっ滞をさらに増悪させる。さらに膵腺房細胞内でのトリプシノーゲンのトリプシンへの活性化を引き起こし, 膵炎を発症すると考えられている。乳頭浮腫のピークは 24~72 時間と考えられており, 一時的に膵液のうっ滞や膵管内圧の上昇を解除すれば, 乳頭浮腫に伴う ERCP 後膵炎は回避できる可能性がある。そこで一時的に膵管ステントを留置することが ERCP 後膵炎の予防に有効な内視鏡手技と考えられている (CPG)<sup>2)</sup>。

ERCP 後膵炎高危険群に対する一時的膵管ステント留置の有用性を検証した RCT13 編によるメタ解析を行った (RCT)<sup>3~15)</sup>。結果では, 一時的に膵管ステントを留置することによる有意な ERCP 後膵炎発生の抑制効果を認めた (OR 0.31, 95% CI 0.21~0.47) (図 1a)。Cotton の重症度分類による中等症・重症の膵炎の発生も有意に抑制されており (OR 0.24, 95% CI 0.11~0.54) (図 1b), 一時的膵管ステント留置は ERCP 後膵炎の重症化抑制にも寄与する可能性が示唆される結果であった。ステントの膵管内迷入やガイドワイヤーなどによる膵管損傷などの偶発症も懸念されるが, 本メタ解析の結果では 0.6% と頻度も低く, 有用性は高いと考えられる。しかし, 本邦では治療目的の膵管ステントは保険償還を有するが膵炎予防目的では保険償還がない。したがって, ERCP 後膵炎のリスクを有する全ての症例に行うことは推奨されず, ERCP 後膵炎の高危険群に対して一時的膵管ステント留置を考慮すべきである。

対象となる高危険群に関しては, 既出の患者側危険因子と手技側危険因子を参照されたい (Q3-03), Q3-04)。ERCP 後膵炎予防における一時的膵管ステントの適応に関する明確な基準は定まっていない。患者側危険因子を有する症例で, 膵管ガイドワイヤー法による胆管挿管, 膵管造影, 内視鏡的乳頭切除術などの手技側危険因子も有する症例ではよい適応と考える。しかし, 胆管処置後に膵管にガイドワイヤーが挿入されていない状態で, 膵管ステント留置を試みて不成功となった場合には ERCP 後膵炎のリスクがむしろ高くなると報告されており, 注意を要する (RCT)<sup>16)</sup>。また IPMN のある症例では, 粘液による膵管ステント閉塞による膵炎リスクを有するため奨められない (OS)<sup>17)</sup>。したがって一時的膵管ステント留置の適応は, 抜去を含めたコストやリスク, 術者の技量を含めた個々の施設の特長, 患者個々の状況を十分に勘案する必要がある。単一の危険因子のみで決定すべきではなく, 手技終了後に確定す



a. ERCP 後膵炎発生率（軽症～重症）



b. 中等症・重症 ERCP 後膵炎発生率

図 1 一時的膵管ステント留置に関するメタ解析

るリスクも含めた総合的なリスク判断のうえで、高危険群を対象に考慮されるべきである。

膵管ステントを手技中のみ留置して、終了後に抜去すると ERCP 後膵炎予防効果は得られないため、一定の期間留置しなければならない (RCT)<sup>18)</sup>。留置するステントの形状は、近年はステント抜去の処置を行わなくてもよいという患者への配慮や医療経済的観点から、数日間で乳頭より自然に脱落する自然脱落型膵管ステントが主に用いられている (RCT)<sup>7)</sup>。ERCP を再度行うことが予定されている場合には、

膵管側にもフラップを有する留置型の膵管ステントを選択することもある。ステント径に関しては、5 Fr と 3 Fr の膵管ステントを比較した RCT で、ERCP 後膵炎の予防効果は同等だが、5 Fr の方が留置成功率は高いという結果であった (RCT)<sup>19,20)</sup>。5 Fr 3 cm のストレート片側フラップ型の自然脱落型膵管ステントを用いた 203 例のデータでは、ステント留置成功率 91.6%、3 日後の自然脱落率 95.7%、脱落までの期間は平均 1.8 日 (0~4 日) であったと報告されている (RCT)<sup>9)</sup>。膵管ステントが脱落しない場合は、膵管ステントによる機械的刺激から膵管形態変化や膵炎の原因となる可能性があるため、内視鏡的抜去が推奨される (OS)<sup>21)</sup>。5 Fr 膵管ステントの挿入性を維持しながら機械的刺激が軽減され、膵管走行に合わせて留置が可能な 4 Fr の留置型膵管ステントが開発され、その有用性も報告されている (OS)<sup>22)</sup>。このように様々な種類の膵管ステントが選択可能となっており、背景疾患、行った内視鏡手技内容、膵管走行や膵管径、その後の治療計画を考慮して一時的に留置する膵管ステントを選択すべきである。

## 文 献

- 1) Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 845-64. (SR)
- 2) Dumonceau JM, Andriulli A, Deviere J, et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 2010; 42: 503-15. (CPG)
- 3) Smithline A, Silverman W, Rogers D, et al. Effect of prophylactic main pancreatic duct stenting on the incidence of biliary endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis in high-risk patients. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 652-7. (RCT)
- 4) Tarnasky PR, Palesch YY, Cunningham JT, Mauldin PD, Cotton PB, Hawes RH. Pancreatic stenting prevents pancreatitis after biliary sphincterotomy in patients with sphincter of Oddi dysfunction. *Gastroenterology* 1998; 115: 1518-24. (RCT)
- 5) Fazel A, Quadri A, Catalano MF, Meyerson SM, Geenen JE. Does a pancreatic duct stent prevent post-ERCP pancreatitis? A prospective randomized study. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 291-4. (RCT)
- 6) Harewood GC, Pochron NL, Gostout CJ. Prospective, randomized, controlled trial of prophylactic pancreatic stent placement for endoscopic snare excision of the duodenal ampulla. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 367-70. (RCT)
- 7) Tsuchiya T, Itoi T, Sofuni A, et al. Temporary pancreatic stent to prevent post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a preliminary, single-center, randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 302-7. (RCT)
- 8) Ito K, Fujita N, Noda Y, et al. Can pancreatic duct stenting prevent post-ERCP pancreatitis in patients who undergo pancreatic duct guidewire placement for achieving selective biliary cannulation? A prospective randomized controlled trial. *J Gastroenterol* 2010; 45: 1183-91. (RCT)
- 9) Sofuni A, Maguchi H, Mukai T, et al. Endoscopic pancreatic duct stents reduce the incidence of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 851-8. (RCT)
- 10) Pan XP, Dang T, Meng XM, Xue KC, Chang ZH, Zhang YP. Clinical study on the prevention of post-ERCP pancreatitis by pancreatic duct stenting. *Cell Biochem Biophys* 2011; 61: 473-9. (RCT)
- 11) Lee TH, Moon JH, Choi HJ, et al. Prophylactic temporary 3F pancreatic duct stent to prevent post-ERCP pancreatitis in patients with a difficult biliary cannulation: a multicenter, prospective, randomized study. *Gastrointest Endosc*. 2012; 76: 578-85. (RCT)
- 12) Kawaguchi Y, Ogawa M, Omata F, Ito H, Shimosegawa T, Mine T. Randomized controlled trial of pancreatic stenting to prevent pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1635-41. (RCT)
- 13) Cha SW, Leung WD, Lehman GA, et al. Does leaving a main pancreatic duct stent in place reduce the incidence of precut biliary sphincterotomy-associated pancreatitis? A randomized, prospective study. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 209-16. (RCT)
- 14) Yin HK, Wu HE, Li QX, Wang W, Ou WL, Xia HHX. Pancreatic Stenting Reduces Post-ERCP Pancreatitis and Biliary Sepsis in High-Risk Patients: A Randomized, Controlled Study. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 9687052. (RCT)
- 15) Phillip V, Pukitis A, Epstein A, et al. Pancreatic stenting to prevent post-ERCP pancreatitis: a randomized multi-

- center trial. *Endosc Int Open* 2019; 7: E860-8. (RCT)
- 16) Choksi NS, Fogel EL, Cote GA, et al. The risk of post-ERCP pancreatitis and the protective effect of rectal indomethacin in cases of attempted but unsuccessful prophylactic pancreatic stent placement. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 150-5. (RCT)
  - 17) Ito K, Fujita N, Kanno A, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high risk patients who have undergone prophylactic pancreatic duct stenting: a multicenter retrospective study. *Intern Med* 2011; 50: 2927-32. (OS)
  - 18) Conigliaro R, Manta R, Bertani H, et al. Pancreatic duct stenting for the duration of ERCP only does not prevent pancreatitis after accidental pancreatic duct cannulation: a prospective randomized trial. *Surg Endosc* 2013; 27: 569-74. (RCT)
  - 19) Chahal P, Tarnasky PR, Petersen BT, et al. Short 5Fr vs long 3Fr pancreatic stents in patients at risk for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 834-9. (RCT)
  - 20) Fehmi SMA, Schoenfeld PS, Scheiman JM, et al. 5 Fr prophylactic pancreatic stents are easier to place and require fewer guide wires than 3 Fr stents. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: AB328-9. (RCT)
  - 21) Smith MT, Sherman S, Ikenberry SO, Hawes RH, Lehman GA. Alterations in pancreatic ductal morphology following polyethylene pancreatic stent therapy. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 268-75. (OS)
  - 22) Nagai K, Sofuni A, Tsuchiya T, et al. The feasibility of pancreatic duct stenting using a novel 4-Fr plastic stent with a 0.025-in. guidewire. *Sci Rep* 2021; 11: 14285. (OS)

### <やさしい解説>

ERCPによる検査・治療の過程で、膵管造影により膵管内圧が上昇した状態が持続することや、膵管の出口である主乳頭がむくむくことで膵液の流れが悪くなることから、ERCP後膵炎の原因の一つであると考えられています。そこで、ERCP処置後に一時的に膵管ステントを留置することで、膵液の流出障害を回避してERCP後膵炎の発症を予防する方法が試みられており、そのERCP後膵炎予防効果や重症化抑制効果が多数報告されています。膵管ステントを留置することによるトラブルの頻度も非常に低く、ERCP後膵炎予防に有用な方法と考えられます。ただし、膵管ステントを留置することが逆効果になることもあり、ERCPを行う全ての患者さんに留置が奨められるわけではありません。ERCP後膵炎のリスクが高い患者さんにリスクが高い処置を行う場合に、膵管ステントの留置を考慮します。

### Q8-02) Wire-guided cannulation は ERCP 後膵炎を予防するか？ (CQ)

#### [推奨]

- 胆管挿管を目的とする WGC は ERCP 後膵炎発生率を低下させる可能性があり、術者や施設の判断で行うことを提案する。(弱い推奨, エビデンスの確実性: B)

#### 投票結果

1回目: 行うことを提案する (8/8, 100%)

### <解説>

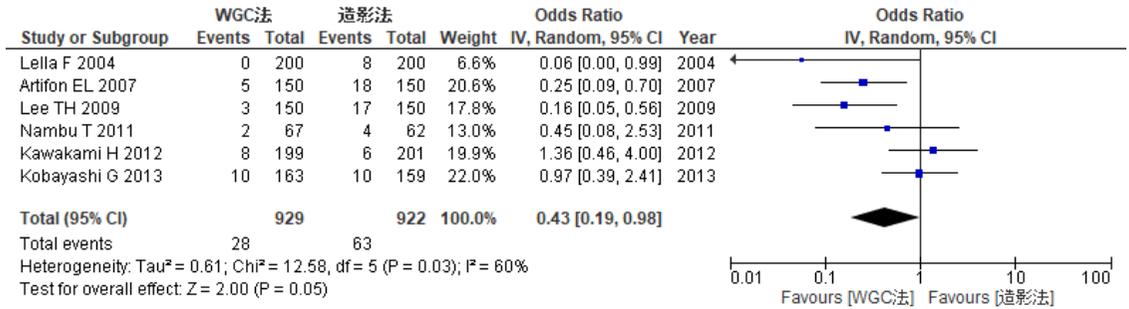
胆管挿管法として国内では造影カテーテルによる造影法が行われてきた。近年、海外を中心にパピロトームとガイドワイヤーによる WGC (wire-guided cannulation) 法 (CS)<sup>1)</sup>が普及しているが、国内における普及は低く、従来からの造影法を施行している施設が多い。また、国内における WGC 法による ERCP 後膵炎の予防効果についても明らかにされていない。

今回、WGC 法と造影法を比較した論文を検索し、ERCP 後膵炎発生率と胆管挿管率を検証した 6 編の RCT を用いて新たにメタ解析を行った (RCT)<sup>2-7)</sup>(表 1)。メタ解析の結果から WGC 法は造影法と比較して ERCP 後膵炎発生率を低下させる可能性が示唆され (OR 0.43, 95% CI 0.19~0.98, P=0.05) (図

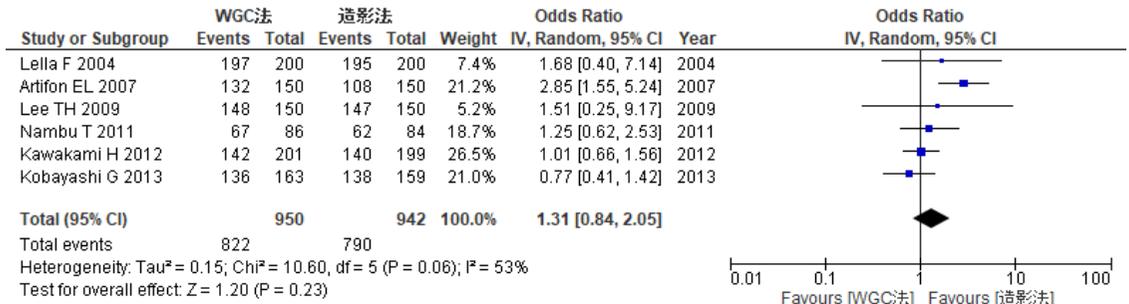
表 1 WGC 法と造影法を比較した 6 編の RCT (文献 2~7) より作成

著者	年	RCT	国	患者数 (n)	WGC 法 (n)	造影法 (n)	ERCP 後膵炎発生率*	胆管挿管率*
Lella et al <sup>2)</sup>	2004	single-center	イタリア	400	200	200	0% vs. 4%	99% vs. 98%
Artifon et al <sup>3)</sup>	2007	multicenter	ブラジル	300	150	150	3% vs. 12%	88% vs. 72%
Lee et al <sup>4)</sup>	2009	multicenter	韓国	300	150	150	2% vs. 11%	99% vs. 98%
Nambu et al <sup>5)</sup>	2011	single-center	日本	170	86	84	3% vs. 7%	78% vs. 74%
Kawakami et al <sup>6)</sup>	2012	multicenter	日本	400	199	201	4% vs. 3%	71% vs. 70%
Kobayashi et al <sup>7)</sup>	2013	multicenter	日本	322	163	159	6% vs. 6%	83% vs. 87%

\* : WGC 法 vs. 造影法



a. ERCP 後膵炎発生率

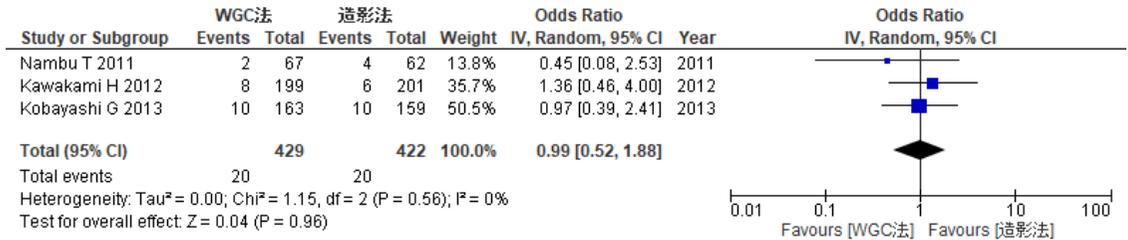


b. 胆管挿管率

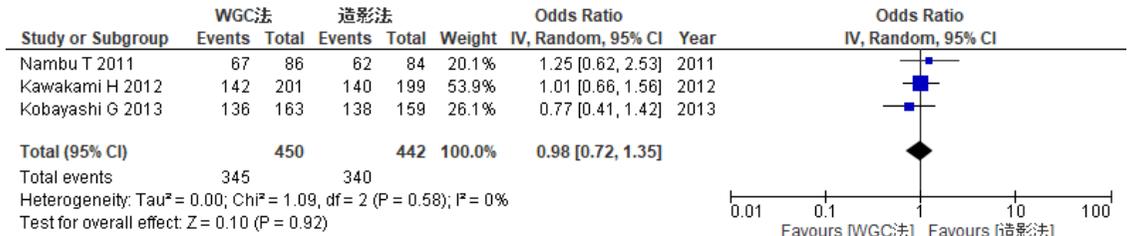
図 2 WGC 法と造影法を比較した RCT 6 編のメタ解析結果 (文献 2~7) より作成

2a), 胆管挿管率は同等であった (OR 1.31, 95% CI 0.84~2.05, P=0.23) (図 2b). 次に, 国内で行われた RCT 3 編 (RCT)<sup>5~7)</sup> と海外で行われた RCT 3 編 (RCT)<sup>2~4)</sup> における ERCP 後膵炎発生率と胆管挿管率をそれぞれメタ解析した. 国内 RCT のメタ解析では造影法を比較して WGC 法による ERCP 後膵炎発生率の低下や胆管挿管率の上昇を認めなかったが (図 3), 海外 RCT のメタ解析では WGC 法による ERCP 後膵炎発生率は造影法と比較して有意に低下し (OR 0.19, 95% CI 0.09~0.41, P<0.0001) (図 4a), 胆管挿管率は有意に上昇した (OR 2.51, 95% CI 1.47~4.28, P=0.0008) (図 4b).

以上より, 国内と海外での成績は異なるものの胆管挿管を目的とする WGC 法は ERCP 後膵炎発生率を低下させる可能性があり, 術者や施設の判断で考慮される方法であると考えられる.

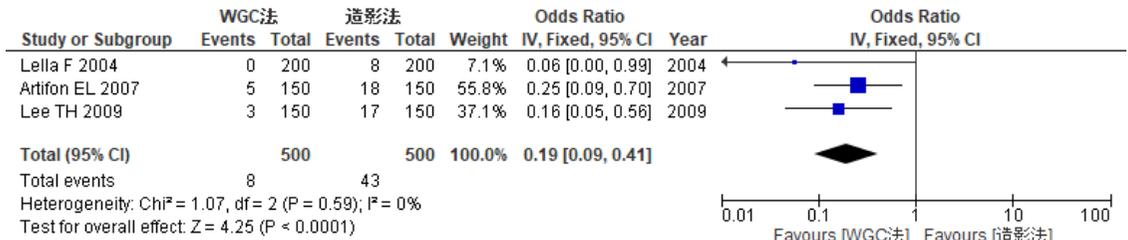


a. ERCP 後膵炎発生率

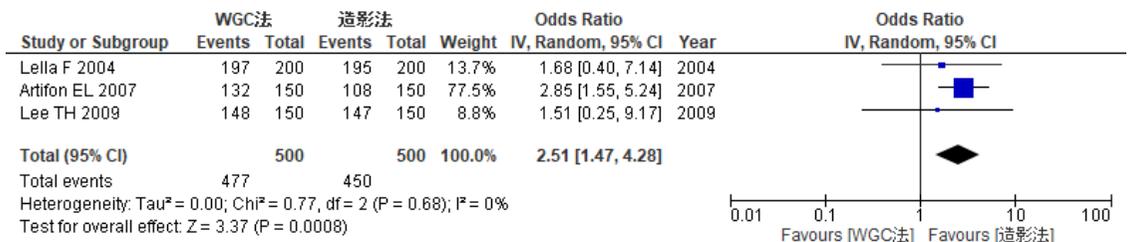


b. 胆管挿管率

図3 WGC法と造影法を比較した国内RCT3編のメタ解析結果(文献5~7)より作成



a. ERCP 後膵炎発生率



b. 胆管挿管率

図4 WGC法と造影法を比較した海外RCT3編のメタ解析結果(文献2~4)より作成

文 献

- 1) Siegel JH, Pullano W. Two new methods for selective bile duct cannulation and sphincterotomy. *Gastrointest Endosc* 1987; 33: 438-40. (CS)
- 2) Lella F, Bagnolo F, Colombo E, et al. A simple way of avoiding post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 830-4. (RCT)

- 3) Artifon EL, Sakai P, Cunha JE, et al. Guidewire cannulation reduces risk of post-ERCP pancreatitis and facilitates bile duct cannulation. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2147-53. (RCT)
- 4) Lee TH, Park DH, Park JY, et al. Can wire-guided cannulation prevent post-ERCP pancreatitis? A prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 444-9. (RCT)
- 5) Nambu T, Ukita T, Shigoka H, et al. Wire-guided selective cannulation of the bile duct with a sphincterotome: a prospective randomized comparative study with the standard method. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 109-15. (RCT)
- 6) Kawakami H, Maguchi H, Mukai T, et al. A multicenter, prospective, randomized study of selective bile duct cannulation performed by multiple endoscopists: the BIDMEN study. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 362-72, 372.e1. (RCT)
- 7) Kobayashi G, Fujita N, Imaizumi K, et al. Wire-guided biliary cannulation technique does not reduce the risk of post-ERCP pancreatitis: multicenter randomized controlled trial. *Dig Endosc* 2013; 25: 295-302. (RCT)

### <やさしい解説>

十二指腸内視鏡を用いて胆管へ管を入れるには、胆管と膵管が合流して開口する十二指腸乳頭部から造影剤を注入してから細い管を入れる方法（造影法）（図5）と、造影剤を使用せずに軟らかい針金のような材料で入れる方法（ガイドワイヤー法）（図6）があります。国内ではこれまで多くの施設で造影法が行われてきましたが、海外ではガイドワイヤー法が行われています。これらの処置をした後におなかが痛くなる膵炎を起こすことがあり、膵炎を予防するためにはどちらの方法が良いのか議論されています。

造影法とガイドワイヤー法を比較した研究をまとめて検討したところ、造影法よりもガイドワイヤー法の方が膵炎の発生を抑える可能性がありました。ただし、国内で行われた研究では膵炎の発生に差を認めませんでした。国内と海外での成績は異なりますがガイドワイヤー法は膵炎の発生を抑える可能性があり、術者や施設の判断で考慮される方法であると考えられます。

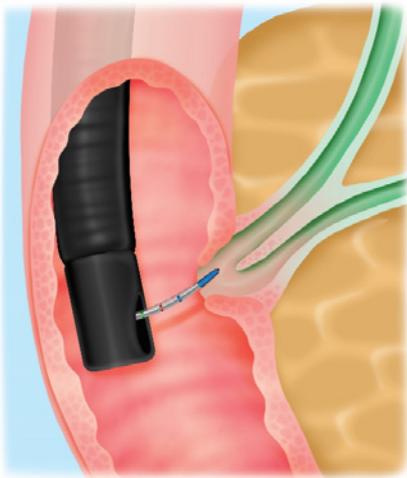


図5 造影法の図

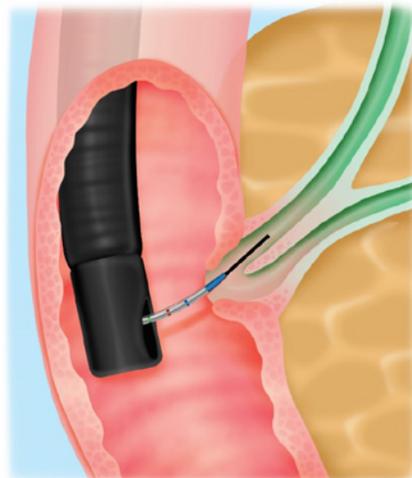


図6 ガイドワイヤー法の図

**Q8-03) 胆管挿管困難例に対する早期からの膵管ガイドワイヤー法/  
ダブルガイドワイヤー法は ERCP 後膵炎発生率に影響を与えるか? (CQ)**

## [推奨]

●早期ダブルガイドワイヤー法は ERCP 後膵炎発生率に影響を与えない。  
(推奨なし, エビデンスの確実性: B)

## 投票結果

1 回目: 推奨を決定できない (推奨なし) (9/9, 100%)

## &lt;解説&gt;

膵管にガイドワイヤーを留置して胆管挿管を試みる膵管ガイドワイヤー法/ダブルガイドワイヤー法 (CS)<sup>1-3)</sup>が胆管挿管困難例に対して行われている。そのうち造影剤を使用せずにガイドワイヤーによる胆管挿管を行う方法がダブルガイドワイヤー法である。いずれの方法も膵管にガイドワイヤーを留置することで乳頭が固定されるため、胆管が直線化して胆管挿管が容易になる場合がある。ガイドワイヤーを膵管に留置することで ERCP 後膵炎を発症するリスクがありうるが、早期からダブルガイドワイヤー法を行うことで ERCP 後膵炎発生率が上昇するか否かは明らかにされていない。

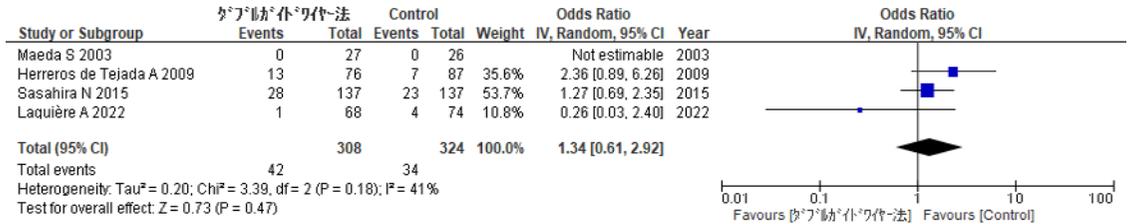
論文を検索した限り、早期からのダブルガイドワイヤー法における ERCP 後膵炎発生率と胆管挿管率を検証した RCT は 4 編あり (RCT)<sup>4-7)</sup>(表 2)、その対象は、10 分以内の胆管挿管困難例 (RCT)<sup>4)</sup>、5 回挿管以内の胆管挿管困難例 (RCT)<sup>5)</sup>、10 回・10 分以内の意図しない膵管へのガイドワイヤー挿入例 (RCT)<sup>6)</sup>、初回の意図しない膵管へのガイドワイヤー挿入例 (RCT)<sup>7)</sup>であった。それらを早期からダブルガイドワイヤー法を行った群とそれ以外のコントロール群に無作為に分けて ERCP 後膵炎発生率と胆管挿管率を検証している。今回、これら 4 編の RCT を新たにメタ解析し、早期ダブルガイドワイヤー法における ERCP 後膵炎発生率と胆管挿管率について検証した。メタ解析の結果から、胆管挿管困難例に対する早期からのダブルガイドワイヤー法により ERCP 後膵炎発生率は有意に上昇せず (OR 1.34, 95% CI 0.61~2.92, P=0.47) (図 7a)、胆管挿管率は有意に上昇しなかった (OR 2.18, 95% CI 0.81~5.91, P=0.12) (図 7b)。

以上より、早期ダブルガイドワイヤー法は ERCP 後膵炎発生率や胆管挿管率に影響を与えないと考えられる。

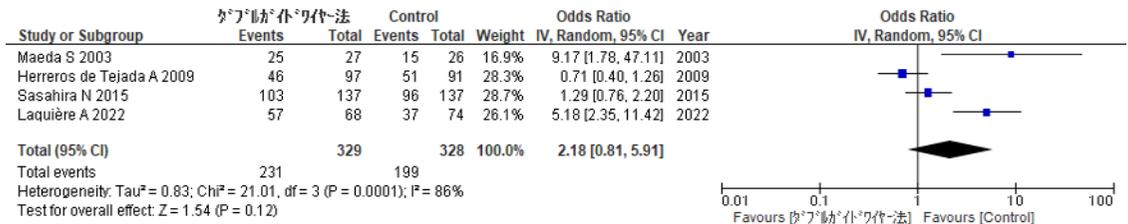
表 2 早期ダブルガイドワイヤー法を検証した 4 編の RCT (文献 4~7) より作成)

著者	年	RCT	国	患者数 (n)	ダブルガイドワイヤー法 (n)	コントロール (n)	ERCP 後膵炎発生率*	胆管挿管率*
Maeda et al <sup>4)</sup>	2003	single-center	日本	53	27	26	0% vs. 0%	93% vs. 58%
de Tejada et al <sup>5)</sup>	2009	multicenter	スペイン	188	97	91	17% vs. 8%	47% vs. 56%
Sasahira et al <sup>6)</sup>	2015	multicenter	日本	274	137	137	20% vs. 17%	75% vs. 70%
Laquière et al <sup>7)</sup>	2022	multicenter	フランス	142	68	74	1% vs. 5%	84% vs. 50%

\*: ダブルガイドワイヤー法 vs. コントロール



a. ERCP 後膵炎発生率



b. 胆管挿管率

図7 早期ダブルガイドワイヤー法を検証したRCT 4編のメタ解析結果 (文献4~7) より作成)

文 献

- 1) Dumonceau JM, Deviere J, Cremer M. A new method of achieving deep cannulation of the common bile duct during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy* 1998; 30: S80. (CS)
- 2) Gyoeres T, Duhl J, Varsanyi M, et al. Double guide wire placement for endoscopic pancreaticobiliary procedures. *Endoscopy* 2003; 35: 95-6. (CS)
- 3) Gotoh Y, Tamada K, Tomiyama T, et al. A new method for deep cannulation of the bile duct by straightening the pancreatic duct. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 820-2. (CS)
- 4) Maeda S, Hayashi H, Hosokawa O, et al. Prospective randomized pilot trial of selective biliary cannulation using pancreatic guide-wire placement. *Endoscopy* 2003; 35: 721-4. (RCT)
- 5) de Tejada AH, Calleja JL, Díaz G, et al. Double-guidewire technique for difficult bile duct cannulation: a multicenter randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 700-9. (RCT)
- 6) Sasahira N, Kawakami H, Isayama H, et al. Early use of double-guidewire technique to facilitate selective bile duct cannulation: the multicenter randomized controlled EDUCATION trial. *Endoscopy* 2015; 47: 421-9. (RCT)
- 7) Laquière A, Privat J, Jacques J, et al. Early double-guidewire versus repeated single-guidewire technique to facilitate selective bile duct cannulation: a randomized controlled trial. *Endoscopy* 2022; 54: 120-7. (RCT)

<やさしい解説>

十二指腸内視鏡を用いて細い管を胆管へ入れることが難しい場合、膵管に軟らかい針金のような材料(ガイドワイヤー)を入れてから胆管に造影剤やガイドワイヤーを入れる方法が行われています。そのうち造影剤を使用せずにガイドワイヤーを用いて胆管に入れる方法が、ダブルガイドワイヤー法です(図8)。膵管にガイドワイヤーを入れることで十二指腸乳頭部が固定されるため胆管へ入れることが容易になる場合があります。ガイドワイヤーを膵管に入れることで治療後におなか痛くなる膵炎を起こすことがあります。早い時期からダブルガイドワイヤー法を行った方が膵炎を起こしやすいかどうかは分かっていません。

複数の論文を調べた結果、胆管に管を入れることが難しい場合に早い時期からダブルガイドワイヤー法を行うことで膵炎を起こしやすくなることはなく、胆管へ管を入れやすくなることはありませんでした。以上より、早い時期からのダブルガイドワイヤー法は膵炎や胆管への管の入れやすさに影響を与え

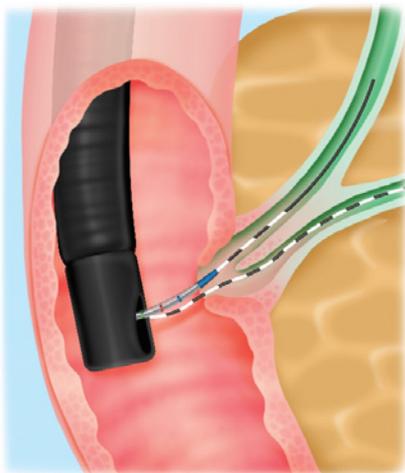


図 8 ダブルガイドワイヤー法の図

ないと考えられます。

**Q8-04) 胆管挿管困難例に対して早期にプレカット法に移行することは ERCP 後膵炎発生率を低下させるか？ (CQ)**

**[推奨]**

●早期のプレカット法は ERCP 後膵炎発生率を低下させる可能性があり、胆管挿管困難例に対して行うことを提案する。ただし、十分な経験を有する術者や専門施設で行うことが望ましい。(弱い推奨, エビデンスの確実性: B)

**投票結果**

1 回目: 行うことを推奨する (1/9, 11%), 行うことを提案する (8/9, 89%)

**<解説>**

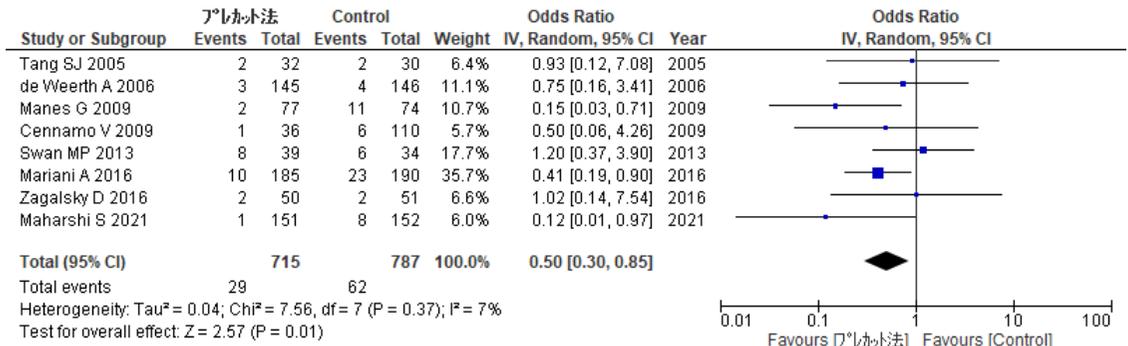
胆管挿管困難例に対して needle knife やパピロトームを用いて十二指腸乳頭部の粘膜を切開するプレカット法 (OS)<sup>1,3,4)</sup> (CS)<sup>2)</sup>が行われている。Needle knife を用いて胆管開口部から上方へ切開するか口側隆起から下方へ切開する needle knife precut papillotomy (OS)<sup>1)</sup>, 胆管開口部の上方で胆管を穿刺する fistulotomy (CS)<sup>2)</sup>, 膵管ステント留置後に切開する needle knife papillotomy with a small incision over a pancreatic stent (OS)<sup>3)</sup>, 膵管にパピロトームを挿入して胆管方向に切開する transpancreatic sphincterotomy (OS)<sup>4)</sup>などの方法がある。いずれの方法も ERCP 後膵炎を発症するリスクがありうるが、施行時期に関する見解は得られていない。

治療目的の ERCP や胆管挿管困難例に対する早期プレカット法における ERCP 後膵炎発生率と胆管挿管率を検証した RCT<sup>8</sup> 編が検索された (RCT)<sup>5~12)</sup> (表 3)。その対象と方法は、治療目的の ERCP 例に対する初回からのプレカット法 (RCT)<sup>6,12)</sup>, 12 分以内の胆管挿管困難例 (RCT)<sup>5)</sup>, 10 分以内の胆管挿管困難例 (RCT)<sup>7)</sup>, 5 分以内の胆管挿管困難または 3 回以上の意図しない膵管へのガイドワイヤー挿入例

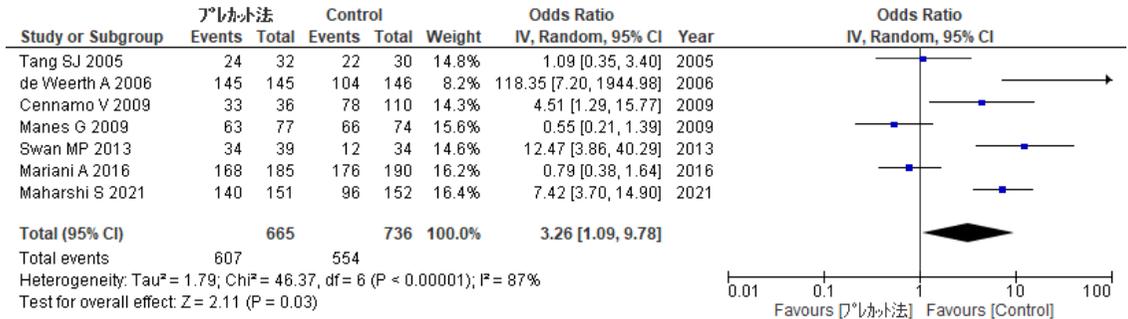
表3 早期プレカット法を検証した4編のRCT (文献5~12) より作成

著者	年	RCT	国	患者数 (n)	プレカット法 (n)	コントロール (n)	ERCP 後膵炎発生率*	胆管挿管率*
Tang et al <sup>5)</sup>	2005	single-center	カナダ	62	32	30	6% vs. 7%	75% vs. 73%
de Weerth et al <sup>6)</sup>	2006	single-center	ドイツ	291	145	146	2% vs. 3%	100% vs. 71%
Manes et al <sup>7)</sup>	2009	multicenter	イタリア	151	77	74	3% vs. 15%	82% vs. 89%
Cennamo et al <sup>8)</sup>	2009	single-center	イタリア	146	36	110	3% vs. 6%	92% vs. 71%
Swan et al <sup>9)</sup>	2013	single-center	オーストラリア	73	39	34	21% vs. 18%	87% vs. 35%
Mariani et al <sup>10)</sup>	2016	multicenter	イタリア	375	185	190	5% vs. 12%	91% vs. 93%
Zagalsky et al <sup>11)</sup>	2016	multicenter	ブエノスアイレス	101	50	51	4% vs. 4%	—
Maharshi et al <sup>12)</sup>	2021	single-center	インド	303	151	152	1% vs. 5%	93% vs. 63%

\* : プレカット法 vs. コントロール



a. ERCP 後膵炎発生率



b. 胆管挿管率

図9 早期プレカット法を検証したRCT のメタ解析結果 (文献5~12) より作成

(RCT)<sup>8,10)</sup>, 5分以内・5回挿管での胆管挿管困難または2回以上の意図しない膵管へのガイドワイヤー挿入例 (RCT)<sup>9)</sup>, 8分以内の胆管挿管困難または3回以上の意図しない膵管へのガイドワイヤー挿入例 (RCT)<sup>11)</sup>に対するプレカット法であった。また, 早期プレカット法に needle knife を用いた論文が6編 (RCT)<sup>5,7~9,11,12)</sup>, パピロトームを用いた論文が1編 (RCT)<sup>6)</sup>, needle knife またはパピロトームを用いた論文が1編 (RCT)<sup>10)</sup>あった。これら8編のRCT を新たにメタ解析した結果, 胆管挿管困難例に対する

早期のプレカット法はコントロールと比較して ERCP 後膵炎発生率を有意に低下させ (OR 0.5, 95% CI 0.3~0.85, P=0.01) (図 9a), 胆管挿管率は有意に上昇した (OR 3.26, 95% CI 1.09~9.78, P=0.03) (図 9b). しかし, プレカット法は出血や穿孔のリスクを伴い, 高度な技術を要する手技である. そのため, 胆管挿管困難例に対する早期のプレカット法は, 十分な経験を有する術者や専門施設で考慮される方法であると考えられる.

## 文 献

- 1) Huibregtse K, Katon RM, Tytgat GN. Precut papillotomy via fine-needle knife papillotome: a safe and effective technique. *Gastrointest Endosc* 1986; 32: 403-5. (OS)
- 2) Ramsey WH, Zakko S, Ramsby G, Siegel JH. Choledcho-duodenal fistula: tailoring the fistulotomy using a needle knife papillotome. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 190-2. (CS)
- 3) Kubota K, Sato T, Kato S, et al. Needle-knife precut papillotomy with a small incision over a pancreatic stent improves the success rate and reduces the complication rate in difficult biliary cannulations. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 382-8. (OS)
- 4) Goff JS. Common bile duct pre-cut sphincterotomy: transpancreatic sphincter approach. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 502-5. (OS)
- 5) Tang SJ, Haber GB, Kortan P, et al. Precut papillotomy versus persistence in difficult biliary cannulation: a prospective randomized trial. *Endoscopy* 2005; 37: 58-65. (RCT)
- 6) de Weerth A, Seitz U, Zhong Y, et al. Primary precutting versus conventional over-the-wire sphincterotomy for bile duct access: a prospective randomized study. *Endoscopy* 2006; 38: 1235-40. (RCT)
- 7) Manes G, Di Giorgio P, Repici A, Macarri G, Ardizzone S, Porro GB. An analysis of the factors associated with the development of complications in patients undergoing precut sphincterotomy: a prospective, controlled, randomized, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2412-7. (RCT)
- 8) Cennamo V, Fuccio L, Repici A, et al. Timing of precut procedure does not influence success rate and complications of ERCP procedure: a prospective randomized comparative study. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 473-9. (RCT)
- 9) Swan MP, Alexander S, Moss A, et al. Needle knife sphincterotomy does not increase the risk of pancreatitis in patients with difficult biliary cannulation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 430-6.e1. (RCT)
- 10) Mariani A, Di Leo M, Giardullo N, et al. Early precut sphincterotomy for difficult biliary access to reduce post-ERCP pancreatitis: a randomized trial. *Endoscopy* 2016; 48: 530-5. (RCT)
- 11) Zagalsky D, Guidi MA, Curvale C, et al. Early precut is as efficient as pancreatic stent in preventing post-ERCP pancreatitis in high-risk subjects —A randomized study. *Rev Esp Enferm Dig* 2016; 108: 258-562. (RCT)
- 12) Maharshi S, Sharma SS. Early precut versus primary precut sphincterotomy to reduce post-ERCP pancreatitis: randomized controlled trial (with videos). *Gastrointest Endosc* 2021; 93: 586-93. (RCT)

## <やさしい解説>

十二指腸内視鏡を用いて胆管に細い管や軟らかい針金のような材料 (ガイドワイヤー) を入れることが難しい場合に, 十二指腸乳頭部の胆管出口付近を切って胆管を広げる方法をプレカット法といいます. プレカット法を行うとおなかが痛くなる膵炎を起こすリスクがありますが, 早い時期に行った場合に膵炎を起こしやすいかどうかは分かっていません.

複数の論文を調べた結果, 胆管への治療や胆管に管を入れることが難しい場合に早い時期からプレカット法を行った方が膵炎を起こす可能性が低いことがわかりました. しかし, プレカット法は, 出血や腸に穴が開くなどの危険性があり, 高い技術が必要です. そのため, 早い時期からのプレカット法は十分な経験を有する術者や専門施設で考慮される方法であると考えられます.

Q8-05) 胆管挿管困難症例に対して他のドレナージ方法に移行することは ERCP 後膵炎発症率を低下させるか？ どのように選択すべきか？ (FRQ)

●胆管挿管困難例は膵炎の発症率が高くなる可能性があるため、早期に他のドレナージ法への移行を考慮できるが、その移行時期や治療法選択については今後の検討を要する。

<解説>

長時間で度重なる胆管挿管操作もしくは膵管造影は、膵管内圧上昇などにより ERCP 後膵炎の発症に関与すると考えられている。一方、他のドレナージ法 (PTBD や EUS-BD) では膵炎リスクがない。このことから、胆管挿管困難例では早期に他のドレナージ法へ移行することが ERCP 後膵炎発症の回避に有用であることが予測される。しかしながら、このことに関する報告はこれまでになされておらず、その有用性は明らかではない。これは、胆管挿管困難例の明確な定義がないこと、また、他のドレナージ法は ERCP が不成功であった場合にのみ検討されることが要因と考えられる。以上のことから、本解説では、胆管挿管操作 (時間と回数、膵管造影) と ERCP 後膵炎との関連、また、他のドレナージ法の有用性と偶発症を評価し、それぞれを組み合わせる今後の展望について記す。

胆管挿管までの時間に関しては、5 分以上で 11.8% (OS)<sup>12)</sup>、10 分以上で 37.1% (OS)<sup>3)</sup>、あるいは 15 分以上 (RCT)<sup>4)</sup>で ERCP 後膵炎発症のリスクとの報告がある。処置施行時間に関しては 30 分以上がリスクとの報告がある<sup>4)</sup>。胆管挿管操作については 2 回以上は 1 回と比較して OR 3.14 (OS)<sup>5)</sup>、5 回以上で 11.9% (OS)<sup>2)</sup>と ERCP 後膵炎発症のリスクであるとの報告がある。膵管造影は、2 回以上で 16.8% (OR 1.5) (OS)<sup>2)</sup>・13.1% (OS)<sup>6)</sup>、もしくは 1 回であっても 12.9% (OS)<sup>3)</sup>と膵炎リスクがあることが報告されている。胆管挿管までの時間が 5 分以上かつ膵管造影が一度でもある症例では 16.2%と高率であるとも報告されている (OS)<sup>1)</sup>。欧州のガイドラインでは、胆管挿管 5 回以上、5 分以上、意図しない膵管造影をカニューレション困難例と定義しており、これらは ERCP 後膵炎の発症リスクが高いとしている (CPG)<sup>7)</sup>。

他のドレナージ方法に関しては PTBD と EUS-BD があり、ERCP が困難であった場合の代替治療として施行されることが多い。いずれも乳頭を介さないドレナージ法であり、膵炎発症のリスクはない。近年の報告では、PTBD と EUS-BD の比較では技術的成功は OR 1.78 と同等であると報告されている (SR)<sup>8)</sup>。ただし、PTBD と比較して EUS-BD は臨床的改善がよいこと、有害事象が少なく処置後の再介入率が低いとされている (SR)<sup>8~10)</sup> (OS)<sup>9)</sup>。

冒頭に記したように、胆管挿管困難例を明確に定義したうえで、挿管困難な際に早期に他のドレナージ法に移行することの有用性に関する報告はないが、類似した検討として、ERCP 不成功例と ERCP 前のいずれの EUS-BD も治療成績が同等であったという報告もある (OS)<sup>9)</sup>。以上のことから、胆管挿管が困難な症例では ERCP 後膵炎の発生率が高いため、早期に他のドレナージ法 (EUS-BD や PTBD) へ移行することも考慮される。しかしながら、他のドレナージ法を選択する場合、各手技における偶発症 (出血、胆汁漏、ステントトラブルや悪性腫瘍の播種など) の危険性も十分に考慮しなくてはならない。また、特に EUS-BD を選択する場合、前述の良好な成績は十分な症例経験がある専門施設で行われた結果であることにも理解が必要である。

本 FRQ に関しては、現段階では情報に乏しく、どの時点でどのドレナージ方法に移行するかを言及することは難しい。今後の前方視的検討による解析が望まれる。

## 文 献

- 1) Lee YS, Cho CM, Cho KB, et al. Difficult Biliary Cannulation from the Perspective of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: Identifying the Optimal Timing for the Rescue Cannulation Technique. *Gut Liver* 2021; 15: 459-65. (OS)
- 2) Halttunen J, Meisner S, Aabakken L, et al. Difficult cannulation as defined by a prospective study of the Scandinavian Association for Digestive Endoscopy (SADE) in 907 ERCPs. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 752-8. (OS)
- 3) 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. (OS)
- 4) Sofuni A, Maguchi H, Mukai T, et al. Endoscopic pancreatic duct stents reduce the incidence of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 851-8. (RCT)
- 5) Williams EJ, Taylor S, Fairclough P, et al. Risk factors for complication following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy* 2007; 39: 793-801. (OS)
- 6) Cheng CL, Sherman S, Watkins JL, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 139-47. (OS)
- 7) Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline —updated June 2014. *Endoscopy* 2014; 46: 799-815. (CPG)
- 8) Sharaiha RZ, Khan MA, Kamal F, et al. Efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage in comparison with percutaneous biliary drainage when ERCP fails: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 904-14. (SR)
- 9) Nakai Y, Isayama H, Yamamoto N, et al. Indications for endoscopic ultrasonography (EUS)-guided biliary intervention: Does EUS always come after failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography? *Dig Endosc* 2017; 29: 218-25. (OS)
- 10) Miller CS, Barkun AN, Martel M, Chen YI. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage for distal malignant obstruction: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Endosc Int Open* 2019; 7: E1563-73. (SR)

**Q8-06) 胆管プラスチックステント留置の際に EST を行うことは ERCP 後膵炎発生率を低下させるか？ (CQ)**

## [推奨]

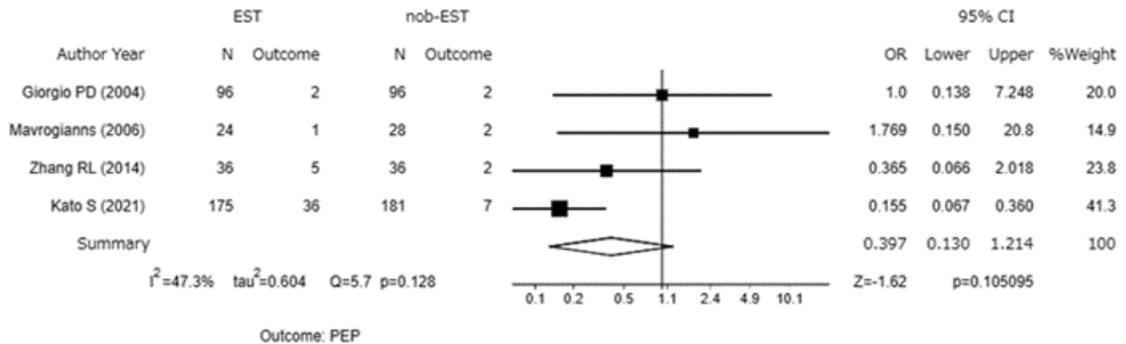
- 胆管プラスチックステント留置の際に EST を行うことは後出血のリスクはあるが ERCP 後膵炎発生率を低下させる可能性があり、太径ステントの場合は行うことを提案する。(条件付き弱い推奨, エビデンスの確実性: C)

## 投票結果

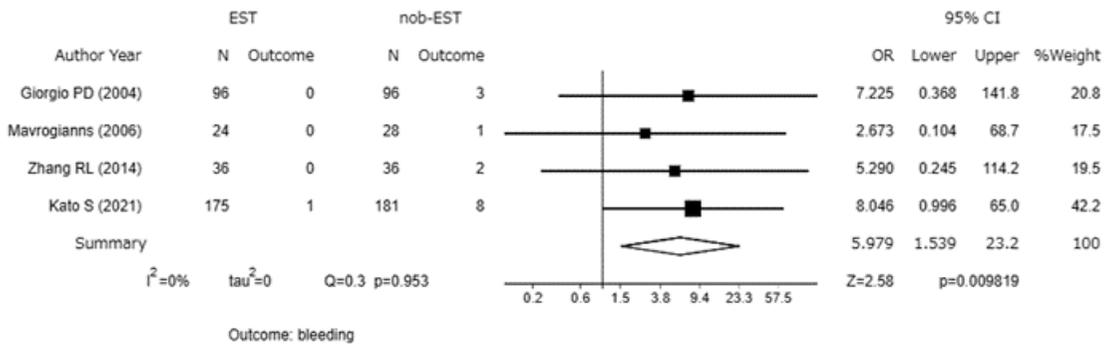
1 回目: 行うことを推奨する (1/10, 10%), 行うことを提案する (9/10, 90%)

## &lt;解説&gt;

総胆管結石や悪性胆道狭窄による閉塞性黄疸, 急性胆管炎の治療には ERCP による胆管ステント留置が有用である (RCT)<sup>1)</sup> (OS)<sup>2-4)</sup> (CPG)<sup>5)</sup>. 胆管ステントはプラスチックステントと金属ステントに大別される. 胆管ステント留置前に endoscopic sphincterotomy : EST を付加することは, 胆管膵管を分離することでステントによる膵管閉塞を予防し ERCP 後膵炎発症を回避する可能性がある (SR)<sup>6)</sup>. プラスチックステントには細径から太径まで様々な種類があるが, Zhang らは細径である 7 Fr の経鼻ドレナージチューブを総胆管結石による急性胆管炎に対し留置するデザインの RCT を行い, EST を付加することによる ERCP 後膵炎の予防効果は乏しかったことを報告した (RCT)<sup>7)</sup>. 一方, Kato らは, 細径である 5 Fr から太径である 10 Fr まで様々なプラスチックステントや経鼻ドレナージチューブを留置する RCT を行った (RCT)<sup>8)</sup>. 本研究の対象疾患は膵管閉塞を伴う膵癌が約 44%, 膵管閉塞を伴わない胆管



## a. ERCP 後膵炎発生率



## b. EST 後出血率

図 10 胆管プラスチックステント留置における EST 施行と EST 非施行の比較検討

表 4 胆管プラスチックステント留置における EST 施行/非施行に関する本ガイドライン委員会のアンケート調査

	Yes	No
7 Fr 胆管プラスチックステント留置の際に EST を行う	3 (27%)	8 (73%)
10 Fr 胆管プラスチックステント留置の際に EST を行う	11 (100%)	0

癌が約 34%含まれていたが、EST 施行群では 3.9%、EST 非施行群では 20.6%の ERCP 後膵炎発症率であり、有意差をもって EST の膵炎予防効果が示された ( $P<0.001$ )。

これらを含む 4 編の RCT によりメタ解析を行い (RCT)<sup>7-10</sup>、胆管プラスチックステント留置の際に EST を行うことは ERCP 後膵炎発生率を低下させる可能性があることが示された (OR 0.397) (図 10a)。その一方、EST を行うことで EST 後出血のリスクを伴うが (OR 5.979)、ERCP 後膵炎発生率低下という利益が上回ると考える (図 10b) (SR)<sup>11</sup>。ただし、各文献の対象疾患には膵管閉塞を伴う膵癌や伴わない胆管癌・総胆管結石が混在しているおり、ステント径も 5 Fr から 10 Fr まで様々なものが用いられていた。また、EST 切開長も様々であり、背景が一致していないことからさらなる検討が必要である。また、本ガイドライン委員会のアンケート調査 (表 4) では、7 Fr プラスチックステントを留置する際に EST を施行する施設は全体の 27% (3/11) に留まり、10 Fr プラスチックステントを留置する際に

EST を施行する施設は 100% (11/11) であった。

以上の観点からエキスパートオピニオンとしては、ERCP 後膵炎の予防において 7 Fr プラスチックステント留置の際に EST は必須ではなく、10 Fr では EST 施行が推奨される。

## 文 献

- 1) Lai EC, Mok FP, Tan ES, et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med.* 1992; 326: 1582-6. (RCT)
- 2) Leung JW, Chung SC, Sung JJ, Banez VP, Li AK. Urgent endoscopic drainage for acute suppurative cholangitis. *Lancet* 1989; 1: 1307-9. (OS)
- 3) Boender J, Nix GA, de Ridder MA, et al. Endoscopic sphincterotomy and biliary drainage in patients with cholangitis due to common bile duct stones. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 233-8. (OS)
- 4) Lau JY, Chung SC, Leung JW, Ling TK, Yung MY, Li AK. Endoscopic drainage aborts endotoxaemia in acute cholangitis. *Br J Surg* 1996; 83: 181-4. (OS)
- 5) Mayumi T, Okamoto K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: management bundles for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25: 96-100. (CPG)
- 6) Isayama H, Nakai Y, Hamada T, Matsubara S, Kogure H, Koike K. Understanding the Mechanical forces of Self-Expandable Metal Stents in the Biliary Ducts. *Curr Gastroenterol Rep* 2016; 18: 64. (SR)
- 7) Zhang RL, Zhao H, Dai YM, et al. Endoscopic nasobiliary drainage with sphincterotomy in acute obstructive cholangitis: a prospective randomized controlled trial. *J Dig Dis* 2014; 15: 78-84. (RCT)
- 8) Kato S, Kuwatani M, Onodera M, et al. Risk of Pancreatitis Following Biliary Stenting With/Without Endoscopic Sphincterotomy: A Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: 1394-403.e1. (RCT)
- 9) Giorgio PD, De Luca L. Comparison of treatment outcomes between biliary plastic stent placements with and without endoscopic sphincterotomy for inoperable malignant common bile duct obstruction. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 10: 1212-4. (RCT)
- 10) Mavrogiannis C, Liatsos C, Papanikolaou IS, Karagiannis S, Galanis P, Romanos A. Biliary stenting alone versus biliary stenting plus sphincterotomy for the treatment of post-laparoscopic cholecystectomy biliary leaks: a prospective randomized study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 405-9. (RCT)
- 11) Ferreira LEVVC, Baron TH. Post-sphincterotomy bleeding: who, what, when, and how. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2850-8. (SR)

## <やさしい解説>

胆汁という消化液は総胆管を通り十二指腸、腸へと流出します。総胆管に石（結石）や癌ができると、胆汁は流出障害を起こし、症状として「熱が出る（胆管炎）」や「身体が黄色くなる（黄疸）」ことがあります。ERCP を行い、ステントと呼ばれる管を入れて橋渡しをすることで胆汁の流出障害を解消することができます。ステントにはプラスチック製と金属製があり、その太さや長さは様々です。胆汁の出口（乳頭部）は膵臓から出る膵液という消化液と同じ出口であるため、ステント留置によって膵液の出口が閉じられてしまい、膵液の流出障害により急性膵炎を起こすことがあります。この予防のために、乳頭部を電気メスで切り込みを入れることがあります（内視鏡的乳頭括約筋切開術：EST）。もちろん EST は出血の危険があるため、十分な注意が必要です。細いステント（7 フレンチ：2.2 mm 程度）を入れるときには膵液のうっ滞を起こしにくいので EST を必ず行う必要はありませんが、太いステント（10 フレンチ：3.3 mm 程度）を入れるときには膵液のうっ滞を起こす可能性があるため EST を行うことが奨められます。

Q8-07) 胆管金属ステント留置の際に EST を行うことは ERCP 後膵炎発生率を低下させるか？ (CQ)

[推奨]

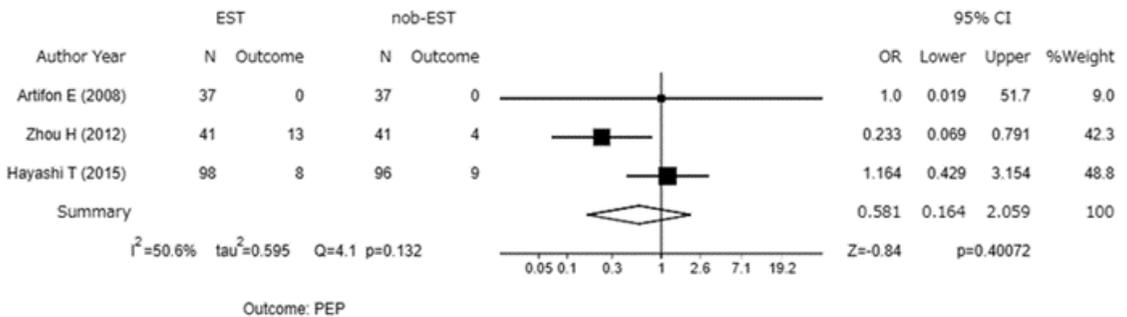
●胆管金属ステント留置の際に EST を行うことは後出血のリスクはあるが ERCP 後膵炎発生率を低下させる可能性があり，行うことを提案する．(弱い推奨，エビデンスの確実性：C)

投票結果

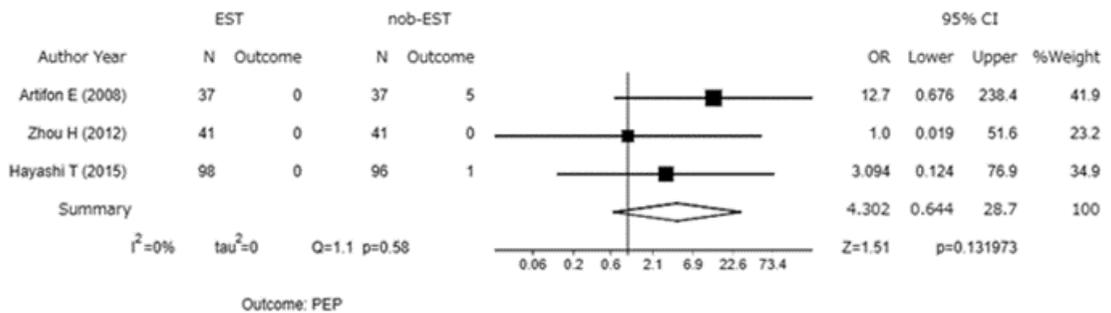
1 回目：行うことを提案する (11/11, 100%)

<解説>

胆管金属ステントはプラスチックステントと比較して大口径であるため，開存期間が長いとされる (RCT)<sup>1)</sup>．金属ステントはカバー型とアンカバー型に大別される．症例に応じて適切な金属ステントの選択が必要である．既出の CQ8-06) で説明した通り，胆管ステント留置前に EST を付加することは，胆管膵管を分離することでステントによる膵管閉塞を予防し ERCP 後膵炎発症を回避する可能性がある (SR)<sup>2)</sup>．Artifon らは，主に膵管閉塞を伴う膵癌の患者に対しカバー型金属ステントを留置するデザインの RCT を行い，EST を付加することによる ERCP 後膵炎の予防効果は乏しかったことを報告した (P = 1) (RCT)<sup>3)</sup>(SR, MA)<sup>4)</sup>．Hayashi らも，膵癌に対しカバー型金属ステントを留置する RCT を行い，



a. ERCP 後膵炎発生率



b. EST 後出血率

図 11 胆管金属ステント留置における EST 施行と EST 非施行の比較検討

表 5 胆管金属ステント留置における EST 施行/非施行に関する本ガイドライン委員会のアンケート調査

	Yes	No
covered 胆管金属ステント留置の際に EST を行う	11 (100%)	0
uncovered 胆管金属ステント留置の際に EST を行う	11 (100%)	0

EST 施行群では 9.4%，EST 非施行群では 8.2% の ERCP 後膵炎発症率であり，EST の膵炎予防効果は示されなかった（-1.2%，95% CI -9.6～7.1%）（RCT）<sup>5)</sup>。その一方，Zhou らは膵管閉塞のない胆管癌の症例が多く含まれた症例に対しアンカバー型金属ステントを留置する RCT を実施し，EST 施行群では 9.8%，EST 非施行群では 31.7% の ERCP 後膵炎発症率であり，EST の膵炎予防効果を報告した（P = 0.01）（RCT）<sup>6)</sup>。

これら 3 編の RCT<sup>3,5,6)</sup>によりメタ解析を行い，胆管金属ステント留置の際に EST を行うことは ERCP 後膵炎発症率を低下させる可能性が示された（OR 0.58）（図 11a）。EST 後出血率に関しては，EST を行うことで出血のリスクを伴うが（OR 4.3），非 EST 群との有意差はなく ERCP 後膵炎発症率低下という利益が上回る（図 11b）。万が一 EST 後出血をきたしたとしても金属ステント留置することで止血が可能となるケースが多い（SR）<sup>7)</sup>。しかし CQ8-06 の解析と同様に各文献の対象疾患やステント径などの背景が一致していないため，さらなる検討が必要である。また，ガイドライン委員会のアンケート調査では（表 5），カバー型，アンカバー型にかかわらず胆管金属ステントを留置する際に EST を施行する施設は 100%（11/11）であった。

以上の観点からエキスパートオピニオンとしては，ERCP 後膵炎の予防において胆管金属ステントを留置する際は EST 施行が提案される。

## 文 献

- 1) Davids PH, Groen AK, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K. Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Lancet* 1992; 340: 1488-92. (RCT)
- 2) Isayama H, Nakai Y, Hamada T, Matsubara S, Kogure H, Koike K. Understanding the Mechanical forces of Self-Expandable Metal Stents in the Biliary Ducts. *Curr Gastroenterol Rep* 2016; 18: 64. (SR)
- 3) Artifon EL, Sakai P, Ishioka S, et al. Endoscopic sphincterotomy before deployment of covered metal stent is associated with greater complication rate: a prospective randomized control trial. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 815-9. (RCT)
- 4) Sofi AA, Nawras A, Alaradi OH, Alastal Y, Khan MA, Lee WM. Does endoscopic sphincterotomy reduce the risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis after biliary stenting? A systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc* 2016 May; 28: 394-404. (SR, MA)
- 5) Hayashi T, Kawakami H, Osanai M, et al. No benefit of endoscopic sphincterotomy before biliary placement of self-expandable metal stents for unresectable pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1151-8. e2. (RCT)
- 6) Zhou H, Li L, Zhu F, Luo SZ, Cai XB, Wan XJ. Endoscopic sphincterotomy associated cholangitis in patients receiving proximal biliary self-expanding metal stents. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012; 11: 643-9. (RCT)
- 7) Ferreira LEVVC, Baron TH. Post-sphincterotomy bleeding: who, what, when, and how. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2850-8. (SR)

## <やさしい解説>

まず CQ8-06 をお読みください。胆管ステントのうち金属でできた網目状のものを金属ステントといいます。金属ステントはプラスチックステントより太く，10 mm 径のものもあります。金属ステントは太いためプラスチックステントに比べステントを入れる時に膵液の流出障害を起し，ERCP 後の急性膵炎発症の可能性が高いと言われています。そのため，金属ステントを入れる時は EST を行うことが奨め

られています。しかし、膵癌の患者さんでは、癌でもともと膵液の流出障害が起きているため、EST を行わなくても ERCP 後の急性膵炎が起これにくいという報告もあります。

### Q8-08) ERCP 後膵炎を予防するために助手が注意すべき点は何か？ (BQ)

●ERCP 関連手技において、ガイドワイヤー操作や造影剤注入などを行う助手には、膵炎リスクを念頭に置いた手技内容の十分な把握と愛護的な操作が求められる。

#### <解説>

ERCP 関連手技において、ガイドワイヤー操作や造影剤の注入を行う助手が ERCP 後膵炎発症に与える影響は少なくないと考えられ、助手を務める際には膵炎を含めた偶発症に細心の注意が必要である。ガイドワイヤー操作においては、胆管挿管時の乳頭への機械的刺激が乳頭浮腫を誘発することがあり (SR)<sup>1)</sup>、特に WGC 法を行う際にはガイドワイヤー先端を機械的に動かすのではなく、ゆっくり愛護的に動かすように心がける。また、膵管内へのガイドワイヤー挿入時には、ガイドワイヤーの先端が主膵管ではなく分枝膵管に入り込んだ場合に末梢膵管損傷を引き起こすリスクを認識し、ガイドワイヤー先端の透視上の動きから主膵管内にあることを常に確認しながら、少しずつ愛護的にガイドワイヤーを進める。膵管造影はガイドワイヤー先端が分枝に入り込んでいないことを確認することが可能であるが、造影剤の注入に関しては、2 回以上の膵管造影 (RCT)<sup>2)</sup>や、造影が膵頭部から尾部に及ぶことで膵炎リスクが上昇する (OS)<sup>3)</sup>ことから、必要最小限に留めるように努める必要がある。動物実験において膵管造影における造影剤注入圧が膵炎の重症度や発症頻度と相関することが報告されており (EO)<sup>4)</sup>、造影剤を注入する際は低圧で少量ずつ注入することが望ましい。

ガイドワイヤー操作を内視鏡術者が行うか助手が行うかを比較した米国の RCT では、術者が操作を行う方が助手の場合よりも胆管挿管成功率が高く、膵炎発症率も低かったという結果 [2.8% (3/109) vs. 9.3% (10/107), P=0.049] が報告されている (RCT)<sup>5)</sup>。一方、本邦からの報告では、少数例の検討ではあるが、助手が内視鏡医の場合と内視鏡技師の場合で膵炎を含む偶発症に差は認められていない (OS)<sup>6)</sup>。現時点で ERCP の助手に関する大規模な研究は少なく、ERCP 関連手技の助手を務める条件は特に定められていないが、助手は術者と検査内容に関して情報を事前に共有し、ERCP 後膵炎のリスクをできる限り軽減すべく愛護的な操作に努めることが肝要である。また施設によってはマンパワーの問題で看護師が助手を務めることもあり、その場合は、術者にはより丁寧に手技内容と ERCP 後膵炎のリスクについて事前に十分に共有することが求められる。

#### 文 献

- 1) Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 845-64. (SR)
- 2) Cheng CL, Sherman S, Watkins JL, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 139-47. (RCT)
- 3) Cheon YK, Cho KB, Watkins JL, et al. Frequency and severity of post-ERCP pancreatitis correlated with extent of pancreatic ductal opacification. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 385-93. (OS)
- 4) Hacıahmetoglu T, Ertekin C, Dolay K, Yanar F, Yanar H, Kapran Y. The effects of contrast agent and intraductal pressure changes on the development of pancreatitis in an ERCP model in rats. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 367-72. (EO)
- 5) Buxbaum J, Leonor P, Tung J, Lane C, Sahakian A, Laine L. Randomized Trial of Endoscopist-Controlled vs. Assistant-Controlled Wire-Guided Cannulation of the Bile Duct. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1841-7. (RCT)
- 6) 菱川敬規, 山本龍一, 坂保祥介, 阿部敏幸. ERCP における内視鏡技師と専門医での助手の違いによる成績の比較.

Prog Dig Endosc 2020 ; 96 : 46-50. (OS)

**Q8-09) ERCP 後膵炎を予防するための膵管内ガイドワイヤー操作、  
ガイドワイヤーの選択は何か？ (BQ)**

●ERCP 施行時には意図しない膵管へのガイドワイヤー挿入をできる限り避け、膵管内操作では分枝膵管内へ挿入しないように留意する。細径かつ先端がアングル形状のものが膵炎リスクを軽減する可能性がある。

<解説>

現在 ERCP 専用の様々な種類のガイドワイヤーが市販されているが、ガイドワイヤーの選択に関する明確な基準はなく、術者の好みや施設の都合に合わせて選択されていることが多い。ガイドワイヤー径に関しては、0.025 インチ径または 0.035 インチ径のものが頻用されている。径の違いによる胆管挿管率および ERCP 後膵炎の発症率を比較した 3 編の RCT のメタ解析では、0.035 インチ径のガイドワイヤーと 0.025 インチ径のガイドワイヤーの比較で ERCP 後膵炎の発症率に差はなかった (リスク比 : 1.15, 95% CI 0.73~1.81, P=0.56) と報告されている (MA)<sup>1)</sup>。膵管内への意図しないガイドワイヤーの挿入が ERCP 後膵炎のリスク因子となることから (OS)<sup>2)</sup>(EO)<sup>3)</sup>、胆管挿管時はできる限り膵管内にガイドワイヤーを挿入しないような操作を心がける必要がある。膵管内にガイドワイヤーが挿入された場合は、ガイドワイヤーの分枝膵管内への挿入が膵炎の危険因子となることから (OS)<sup>4)</sup>、膵管内でガイドワイヤー先端がループを形成しやすいものの方が分枝膵管へのガイドワイヤーの挿入やガイドワイヤーによる分枝膵管損傷・穿孔のリスクが少ないと考えられる (EO)<sup>5)</sup>。先端がアングル状あるいはループ状のガイドワイヤーの方がストレート状のものに比べて膵管内でループを形成しやすいことから、膵炎発症リスクを軽減できる可能性が考えられ、臨床上有用性を示す小規模な研究結果の報告はあるが (OS)<sup>6)</sup>(RCT)<sup>7)</sup>、ガイドワイヤーの先端形状の相違による胆管挿管成功率を比較検討した 3 編の RCT においては、先端がアングル状とストレート状のガイドワイヤーの比較で、先端アングル状のガイドワイヤーの有用性は示されているものの、いずれの研究においても膵炎を含む偶発症の発症頻度には差がなかった (RCT)<sup>8~10)</sup>。ERCP 後膵炎の発症率を考慮すると有意性を示すにはさらなる大規模な RCT が求められる。現在のところ、本邦の ERCP では 0.025 インチ径、先端アングル状のガイドワイヤーが頻用されており、本ガイドライン作成委員によるエキスパートオピニオンでも、0.025 インチ径の使用が 87.5% を占め、膵管操作には先端アングル形状の使用が 87.5% を占めていた。ただし理論上は ERCP 後膵炎の発症を軽減する可能性は想定されるが、有意性を示した大規模な研究結果はなく、今後のさらなる研究成果が待たれる。

文 献

- 1) Aziz M, Iqbal A, Ahmed Z, et al. Impact of guidewire caliber on ERCP outcomes: Systematic review and meta-analysis comparing 0.025- and 0.035-inch guidewires. *Endosc Int Open* 2022; 10: E990-7. (MA)
- 2) Nakai Y, Isayama H, Sasahira N, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis in wire-guided cannulation for therapeutic biliary ERCP. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 119-26. (OS)
- 3) Haseeb A, Freeman ML. Guidewire in the pancreatic duct: key to risk and rescue for post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 309-10. (EO)
- 4) Sakai Y, Tsuyuguchi T, Mikata R, et al. Utility of placement of pancreatic duct spontaneous dislodgement stent for prevention of post-ERCP pancreatitis in patients with difficulty in selective biliary cannulation. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 687-93. (OS)

- 5) Ogura T, Ueno S, Okuda A, et al. Experimental study of loop shape using 0.025-inch ERCP guidewires (with videos). *Endosc Int Open* 2021; 9: E427-37. (EO)
- 6) Sakai Y, Tsuyuguchi T, Sugiyama H, et al. Prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis by pancreatic duct stenting using a loop-tipped guidewire. *World J Clin Cases* 2016; 4: 213-8. (OS)
- 7) Masci E, Mangiavillano B, Luigiano C, et al. Comparison between loop-tip guidewire-assisted and conventional endoscopic cannulation in high risk patients. *Endosc Int Open* 2015; 3: E464-70. (RCT)
- 8) Vihervaara H, Grönroos JM, Koivisto M, Gullichsen R, Salminen P. Angled- or straight-tipped hydrophilic guidewire in biliary cannulation: a prospective, randomized, controlled trial. *Surg Endosc* 2013; 27: 1281-6. (RCT)
- 9) Hwang JC, Yoo BM, Yang MJ, et al. A prospective randomized study of loop-tip versus straight-tip guidewire in wire-guided biliary cannulation. *Surg Endosc* 2018; 32: 1708-13. (RCT)
- 10) Hausmann J, Lefa F, Filmann N, et al. Angled-tip vs. straight-tip guidewire in ERCP: a randomized, multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 2023; 58: 565-71. (RCT)

### Q8-10) 総胆管結石除去のための乳頭処置は何が推奨されるか？ (BQ)

●ERCP 後膵炎の発生率からは EST, EPLBD が推奨される。出血傾向のある症例や小結石例においては EPBD も考慮される。

#### <解説>

内視鏡的胆管結石除去術において乳頭処置は必須の処置であり、結石の性状・個数にて EST, EPBD, あるいは EPLBD が選択される。EPBD は出血傾向を有する例に適しており、乳頭機能温存のメリットを有するが、乳頭浮腫や残存結石の乳頭への嵌頓により、ERCP 後膵炎発症のリスクが懸念される。EST を選択した場合、乳頭機能温存は不能であるが、巨大結石の治療も可能というメリットがある。EPBD では巨大結石の治療は難しいとされている。一方、本邦の RCT において 10 mm 未満の結石例での結石除去率は EPBD と EST で同等 (93.8% vs. 98.1%) であることが報告されている (RCT)<sup>1)</sup>。EPLBD は EST 同様あるいはそれ以上の手技成功率を有し、EST が難しいとされる術後腸管再建例に対して良い適応となる。EST 併用 EPLBD については、本 BQ においては EPLBD として扱う。どのような症例でいずれの乳頭処置が適しているのかは依然議論の余地があり、また、それらの手技は施設や医師によってばらつきがあるのが現状であるが、EST, EPBD, および EPLBD の ERCP 後膵炎発生率は、どの乳頭処置を選択するかを決めるうえで重要なファクターになりうる。

症例数 100 例以上にて EST と EPBD を比較した 5 編の RCT によると、ERCP 後膵炎発生率は、EST で 2.8~12.5%, EPBD で 3.4~16.7% であった (RCT)<sup>1~5)</sup>。3 編において EPBD が EST より有意に ERCP 後膵炎発生率が高いことが示された (RCT)<sup>1~3)</sup>。しかし、1 編においては EST と EPBD に有意差が認められなかったことや (RCT)<sup>4)</sup>、1 編においては EST が EPBD より有意に ERCP 後膵炎発生率が高いという逆の結果が示されている (RCT)<sup>5)</sup>。また、各手技において、ERCP 後膵炎の重症化の率に違いがあるのかどうかも分かっておらず、今後さらなる検討が必要であると考えられる。

EPLBD と EST を比較した 3 編の RCT によると、ERCP 後膵炎発生率は、EPLBD で 4.7~5.0%, EST で 5.9~7.0% であり、いずれの RCT においても有意差は認められなかった (RCT)<sup>6~8)</sup>。完全結石除去率については、EPLBD と EST で同等であるという報告がある一方で (RCT)<sup>6,9)</sup>、EPLBD が EST と比べ有意に高いという報告もある (RCT)<sup>7,8)</sup>。また、EPLBD とそれ以外の従来の乳頭処置を長期予後の観点から比較した最近の RCT では、平均観察期間 56 カ月にて EPLBD 群で再発率が有意に低かったことが報告されている (34.4% vs. 51.1%, HR 0.57, 95% CI 0.36~0.89, P=0.012)<sup>10)</sup>。このように EPLBD は、術後膵炎発生率を上昇させることなく EST 以上の治療効果を有する可能性が示唆されている。

## 文 献

- 1) Watanabe H, Yoneda M, Tominaga K, et al. Comparison between endoscopic papillary balloon dilatation and endoscopic sphincterotomy for the treatment of common bile duct stones. *J Gastroenterol* 2007; 42: 56-62. (RCT)
- 2) Fujita N, Maguchi H, Komatsu Y, et al. Endoscopic sphincterotomy and endoscopic papillary balloon dilatation for bile duct stones: a prospective randomized controlled multicenter trial. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 151-5. (RCT)
- 3) Disario JA, Freeman ML, Bjorkman DJ, et al. Endoscopic balloon dilation compared with sphincterotomy for extraction of bile duct stones. *Gastroenterology* 2004; 127: 1291-9. (RCT)
- 4) Vlavianos P, Chopra K, Mandalia S, Anderson M, Thompson J, Westaby D. Endoscopic balloon dilatation versus endoscopic sphincterotomy for the removal of bile duct stones: a prospective randomized trial. *Gut* 2003; 52: 1165-9. (RCT)
- 5) Fu BQ, Xu YP, Tao LS, Yao J, Zhou CS. Endoscopic papillary balloon intermittent dilatation and endoscopic sphincterotomy for bile duct stones. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2425-32. (RCT)
- 6) Oh MJ, Kim TN. Prospective comparative study of endoscopic papillary large balloon dilation and endoscopic sphincterotomy for removal of large bile duct stones in patients above 45 years of age. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 1071-7. (RCT)
- 7) Omar MA, Abdelshafy M, Ahmed MY, Rezk AG, Taha AM, Hussein HM. Endoscopic Papillary Large Balloon Dilatation Versus Endoscopic Sphincterotomy for Retrieval of Large Choledocholithiasis: A Prospective Randomized Trial. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2017; 27: 704-9. (RCT)
- 8) Kogure H, Kawahata S, Mukai T, et al. Multicenter randomized trial of endoscopic papillary large balloon dilation without sphincterotomy versus endoscopic sphincterotomy for removal of bile duct stones: MARVELOUS trial. *Endoscopy* 2020; 52: 736-44. (RCT)
- 9) Guo Y, Lei S, Gong W, et al. A Preliminary Comparison of Endoscopic Sphincterotomy, Endoscopic Papillary Large Balloon Dilatation, and Combination of the Two in Endoscopic Choledocholithiasis Treatment. *Med Sci Monit* 2015; 21: 2607-12. (RCT)
- 10) Wang X, Wang X, Sun H, et al. Endoscopic Papillary Large Balloon Dilatation Reduces Further Recurrence in Patients With Recurrent Common Bile Duct Stones: A Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol* 2022; 117: 740-7. (RCT)

## 【コラム】

「安全かつ効果的な ERCP 教育～ERCP 後膵炎を起こさない術者を育てるために～」

ERCP 後膵炎には手技関連因子があり、ERCP 関連手技の技量が術後膵炎の発生率に影響を及ぼすことは明らかである。ERCP 関連手技は習熟に時間を要し、また習熟したとしても個人の力量に差が認められ、「いかに ERCP を教育するか」は ERCP 後膵炎を減らすために非常に重要なテーマである。ERCP 関連手技は長らく「背中を見て学ぶ」ように教育されており、経験症例数が教育指標の一つとなっていた。2002 年に発表された American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) のコンセンサスガイドラインにおいても、ERCP の経験症例数が 200 を超えた時点で能力を評価することが推奨されているが、能力を評価する尺度の記載はなく、何より trainee が習得する速度のばらつきであるラーニングカーブが反映されていなかった。

その後 20 年が経過した現在、ERCP の教育現場には以前は存在しなかった、「胆膵専門の教科書」「ハンズオンセミナー」「動画セミナー」が存在し、ERCP 後膵炎を起こさない術者を育てるための安全かつ効果的な ERCP 教育が可能になりつつある。

「胆膵専門の教科書」については、いくつかの良質な教科書が出版されており、これまでは実際の症例で経験をこなすことによってしか得られなかった ERCP 関連手技が詳細に解説されている。つまり初学者はスコープを握らずして ERCP 関連手技に関する知見を得ることができる時代となっているのである。初学者には、熟読して知見を取得してから ERCP に望む姿勢が求められる。また指導者にも最新の知見をもとに自身の指導内容を修正していく姿勢が望まれる。

「ハンズオンセミナー」についてはファントムモデルのこの 20 年での劇的な開発進歩により、より効果的な開催が可能になっている。以前は豚モデルによるハンズオンが行われてきたが、豚は胆管膵管開

口部が別開口であるため胆管挿管のハンズオンモデルとしての有用性は低く、動物飼育を行える特定施設でしか行えず費用の問題も大きかった。一方、この数年で非常に良質な ERCP 関連手技のファントムモデルが開発され、スコープの挿入からストレッチ、胆管挿管、EST、結石除去やステント挿入までが、実際の ERCP と非常に近い感覚で行うことができるようになった。これらのファントムモデルは容易に持ち運びができるため、全国各地でのハンズオンセミナーの開催が可能となり、現在学会主催のハンズオンセミナーも開催されており、初学者は自施設の指導医のみならず、全国の high volume center の指導医から直接 ERCP の指導を受けることができる。ハンズオンセミナーは術者としての教育はもちろん、ERCP 関連手技の成否、ERCP 後膵炎の発症にも大きく影響する助手としてのガイドワイヤー操作や手技介助についても指導を受けることができることも大きな魅力である。

「動画セミナー」については、新型コロナウイルス感染症の出現後、学会でのスポンサーイベントやメーカー主催の教育講演が Webinar という形態で開催されており、全国どこにいてもインターネットさえつながっていれば視聴できる時代となった。上述した教科書に記載されている内容も、様々な ERCP 関連手技の動画も、自宅で視聴することが可能である。初学者は積極的にこのようなセミナーに参加し、知見を取得し、自身で ERCP 後膵炎の発生率をできる限り下げる姿勢で ERCP を行っていくことが求められる。

近年、初学者のラーニングカーブに合わせた累積和解析を用いたアセスメントシートの運用による、初学者一人一人に合わせた効率的な ERCP 教育を目指す取り組みも多く報告されている。教わる側の初学者はもちろんのこと、教える側の指導医にも日々進歩している ERCP 教育の潮流を知り、効果的な教育を行う姿勢が求められる。

#### Q8-11) 蛋白分解酵素阻害薬は ERCP 後膵炎の予防に有効か？ (CQ)

##### [推奨]

- ガベキサートメシル酸塩とウリナスタチンの ERCP 後膵炎の予防効果は十分に証明されておらず、膵炎の予防を目的とした投与は推奨されない。(強い推奨, エビデンスの確実性: B)

##### 投票結果

- 1 回目: 行わないことを推奨する (9/13, 69%), 行わないことを提案する (4/13, 31%)  
2 回目: 行わないことを推奨する (13/13, 100%)

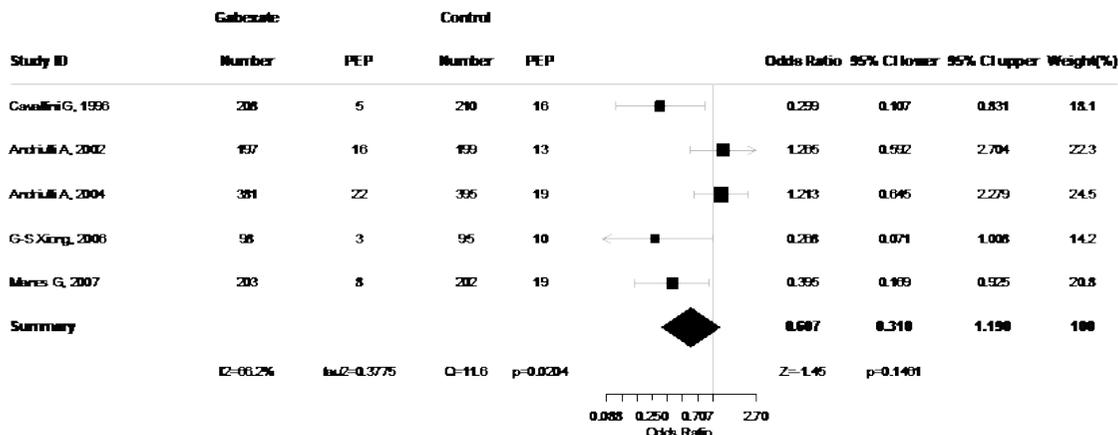
- ナファモスタットメシル酸塩は ERCP 後膵炎の予防に有効である可能性があるが、質の高い研究がなされておらず、明確な推奨は提示できない。(推奨なし, エビデンスの確実性: B)

##### 投票結果

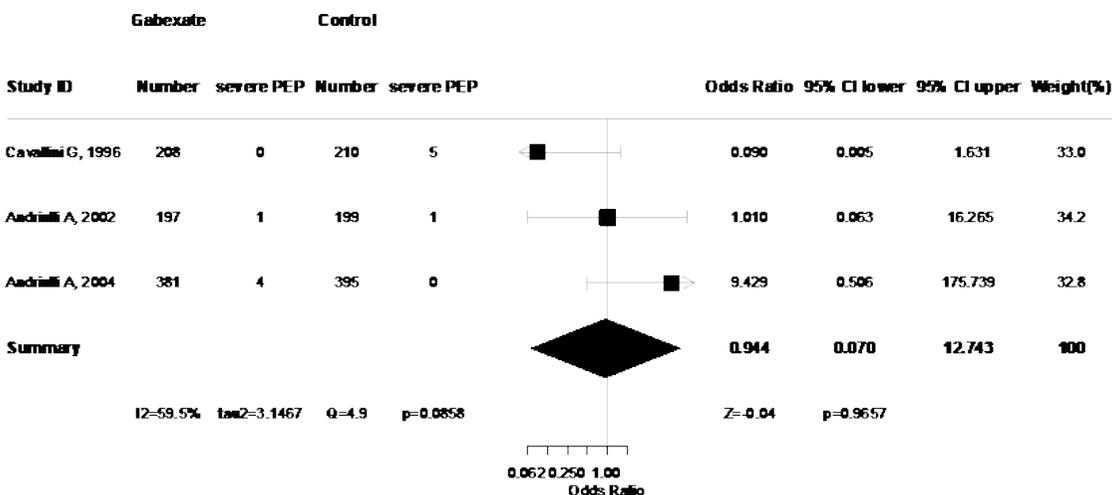
- 1 回目: 推奨を決定できない (推奨なし) (10/13, 77%), 行うことを提案する (1/13, 8%), 行わないことを提案する (2/13, 15%)  
2 回目: 推奨を決定できない (推奨なし) (13/13, 100%)

##### <解説>

ERCP 後膵炎の発症には、蛋白分解酵素の活性化が関与していると考えられており、その発症予防を目的とした蛋白分解酵素阻害薬の経静脈投与が行われてきた。しかし、2011年に報告された18編のRCT



a. ERCP 後膵炎発生率



b. 中等症・重症 ERCP 後膵炎発生率

図 12 ガベキサートメシル酸塩による ERCP 後膵炎発症や重症化の予防に関するメタ解析

を用いたメタ解析では、蛋白分解酵素阻害薬による ERCP 後膵炎の予防効果は示されず (MA)<sup>1)</sup>、その有効性は疑問視されている。ただし、種類別 (ガベキサートメシル酸塩、ウリナスタチン、ナファモスタットメシル酸塩) の検討では有効性は様々で検証の余地があるが、日本ではいずれの薬剤においても ERCP 後膵炎の予防薬としての使用は保険適用がなく、留意すべきである (急性膵炎の治療薬としては保険適用あり)。

ガベキサートメシル酸塩では、3 編のメタ解析が報告されており、このうち 2 編のメタ解析 (MA)<sup>2,3)</sup> ではガベキサートメシル酸塩の ERCP 後膵炎の予防効果は確認できなかった。残り 1 編 (MA)<sup>4)</sup> では、7 編の RCT でメタ解析した場合、膵炎予防に有効性が示されたが (RR 0.66, 95% CI 0.38~0.98)、質の高い 6 編の RCT に限定すると有効性を認めなかった (RR 0.64, 95% CI 0.36~1.13)。ガベキサートメシル酸塩の投与方法に関しては、6 時間以下の短時間投与と 12 時間以上の長時間投与の両者に ERCP 後膵炎

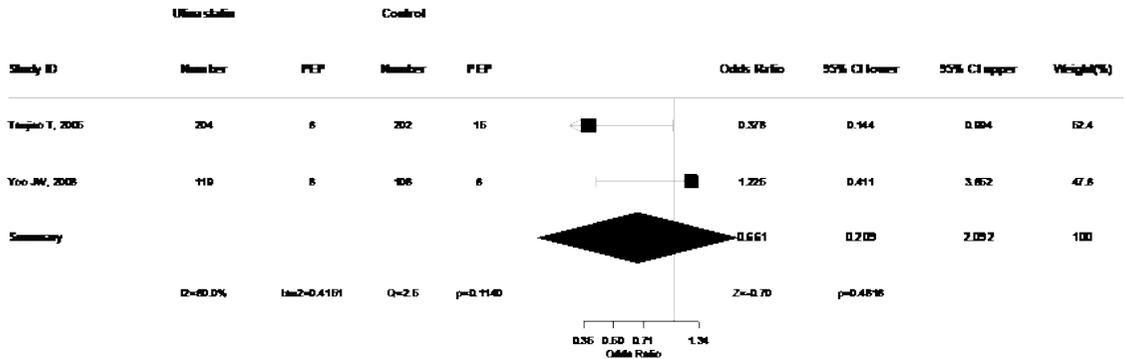


図 13 ウリナスタチンによる ERCP 後膵炎発生の予防に関するメタ解析

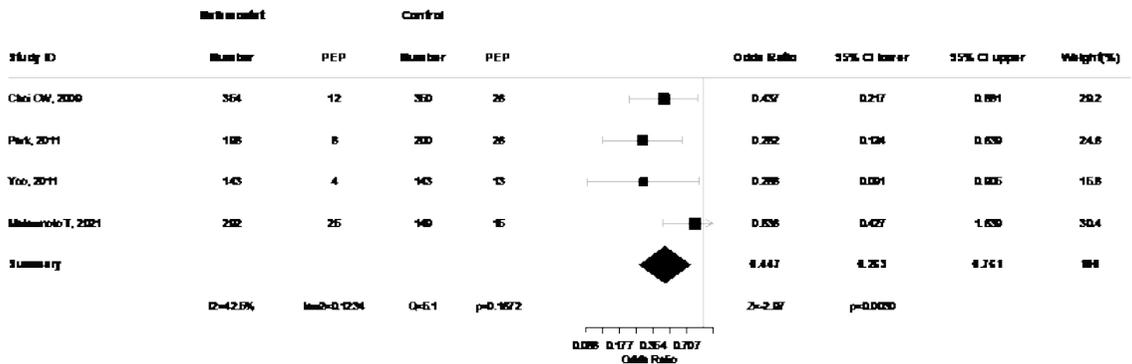


図 14 ナファモスタットメシル酸塩による ERCP 後膵炎発生の予防に関するメタ解析

の予防効果が示されず (MA)<sup>5)</sup>, 別のメタ解析 (MA)<sup>6)</sup>でも長時間投与法に予防効果はないと結論づけている。本ガイドライン作成委員会 (以下, 本委員会)でも, 5編の RCT<sup>6-10)</sup>を用いて ERCP 後膵炎の発症予防効果を検証したが, 有効性は確認できなかった (OR 0.61, 95% CI 0.31~1.19) (図 12a)。さらに, Cotton の重症度分類による中等症・重症の膵炎の発症についても 3編の RCT を用いてメタ解析を行ったが, その有効性は示されなかった (OR 0.94, 95% CI 0.07~12.74) (図 12b)。

ウリナスタチンにおいては, 6編の RCT を用いたメタ解析 (MA)<sup>4)</sup>が報告されているが, その結果からは ERCP 後膵炎の予防効果は示されなかった。本委員会でも 2編の RCT<sup>11,12)</sup>を用いてメタ解析を行ったが, ERCP 後膵炎予防におけるウリナスタチンの有効性は確認できなかった (OR 0.66, 95% CI 0.21~2.09) (図 13)。

ナファモスタットメシル酸塩は, 他の蛋白分解酵素阻害薬に比べ半減期が長く (約 23 分)<sup>13)</sup>, 膵炎予防においてより有効である可能性がある。5編の RCT を用いたメタ検討では, ERCP 後膵炎の予防に有効であると結論している (MA)<sup>4)</sup>。本委員会でも未処置乳頭症例を対象とした RCT 4編<sup>14-17)</sup>を用いてメタ解析を行ったところ, ナファモスタットメシル酸塩の投与によって ERCP 後膵炎の発症が有意に抑制されることが示された (OR 0.45, 95% CI 0.26~0.76) (図 14)。しかしながら, 高リスク症例に限った解析では ERCP 後膵炎の予防効果は確認できず (RCT)<sup>14,15,18)</sup>, またナファモスタットメシル酸の投与時間や投与のタイミング, ERCP 後膵炎の重症化予防効果, 費用対効果についても十分に検証されてい

い。また、本委員会を構成する9施設のうち8施設では、ナファモスタットメシル酸塩を含む蛋白分解酵素阻害薬をERCP後膵炎の予防薬として使用していない現状からも、ERCP後膵炎の予防を目的としたナファモスタットメシル酸塩の投与を行うか否かについては、現時点では明確な推奨は提示できないとした。さらなる質の高い研究によるエビデンスの蓄積が必要である。

## 文 献

- 1) Seta T, Noguchi Y. Protease inhibitors for preventing complications associated with ERCP: an updated meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 700-6. e1-2. (MA)
- 2) Zheng M, Chen Y, Yang X, Li J, Zhang Y, Zeng Q. Gabexate in the prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 6. (MA)
- 3) Andriulli A, Leandro G, Federici T, et al. Prophylactic administration of somatostatin or gabexate does not prevent pancreatitis after ERCP: an updated meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 624-32. (MA)
- 4) Yuhara H, Ogawa M, Kawaguchi Y, et al. Pharmacologic prophylaxis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: protease inhibitors and NSAIDs in a meta-analysis. *J Gastroenterol* 2014; 49: 388-99. (MA)
- 5) Rudin D, Kiss A, Wetz RV, Sottile VM. Somatostatin and gabexate for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis prevention: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 977-83. (MA)
- 6) Manes G, Ardizzone S, Lombardi G, Uomo G, Pieramico O, Porro GB. Efficacy of postprocedure administration of gabexate mesylate in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, controlled, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 982-7. (RCT)
- 7) Cavallini G, Tittobello A, Frulloni L, Masci E, Mariana A, Di Francesco V. Gabexate for the prevention of pancreatic damage related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Gabexate in digestive endoscopy—Italian group. *N Engl J Med* 1996; 335: 919-23. (RCT)
- 8) Andriulli A, Clemente R, Solmi L, et al. Gabexate or somatostatin administration before ERCP in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis: A multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 488-95. (RCT)
- 9) Andriulli A, Solmi L, Loperfido S, et al. Prophylaxis of ERCP-related pancreatitis: A randomized, controlled trial of somatostatin and gabexate mesylate. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 713-8. (RCT)
- 10) Xiong GS, Wu SM, Zhang XW, Ge ZZ. Clinical trial of gabexate in the prophylaxis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39: 85-90. (RCT)
- 11) Tsujino T, Komatsu Y, Isayama H, et al. Ulinastatin for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A randomized, controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 376-83. (RCT)
- 12) Yoo JW, Ryu JK, Lee SH, et al. Preventive effects of ulinastatin on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients: A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Pancreas* 2008; 37: 366-70. (RCT)
- 13) Tsukagoshi S. Pharmacokinetics studies of nafamostat mesylate (FUT), a synthetic protease inhibitor, which has been used for the treatments of DIC and acute pancreatitis, and as an anticoagulant in extracorporeal circulation. *Gan To Kagaku Ryoho* 2000; 27: 767-74. (SR)
- 14) Choi CW, Kang DH, Kim GH, et al. Nafamostat mesylate in the prevention of post-ERCP pancreatitis and risk factors for post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: e11-8. (RCT)
- 15) Park KT, Kang DH, Choi CW, et al. Is high-dose nafamostat mesilate effective for the prevention of post-ERCP pancreatitis, especially in high-risk patients? *Pancreas* 2011; 40: 1215-9. (RCT)
- 16) Yoo KS, Huh KR, Kim YJ, et al. Nafamostat mesilate for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *Pancreas* 2011; 40: 181-6. (RCT)
- 17) Matsumoto T, Okuwaki K, Imaizumi H, et al. Nafamostat mesylate is not effective in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 4475-84. (RCT)
- 18) Ohuchida J, Chijiwa K, Imamura N, Nagano M, Hiyoshi M. Randomized controlled trial for efficacy of nafamostat mesilate in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas* 2015; 44: 415-21. (RCT)

## Q8-12) 直腸内 NSAIDs 投与は ERCP 後膵炎の予防に有用か? (CQ)

## [推奨]

●ERCP 後膵炎のリスクを有する場合、NSAIDs (インドメタシンもしくはジクロフェナク) を ERCP 前もしくは直後に直腸内投与することを提案する。(弱い推奨, エビデンスの確実性: A)

## 投票結果

1 回目: 行うことを推奨する (3/13, 23%), 行うことを提案する (10/13, 77%)

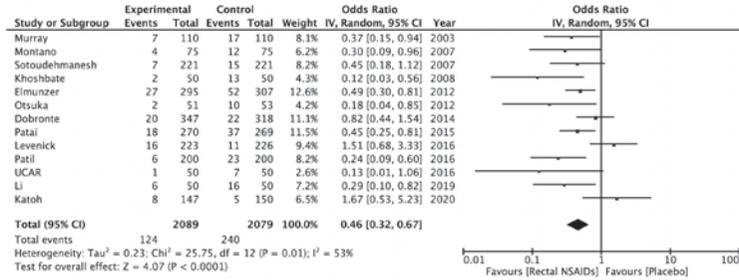
2 回目: 行うことを推奨する (1/13, 8%), 行うことを提案する (12/13, 92%)

## &lt;解説&gt;

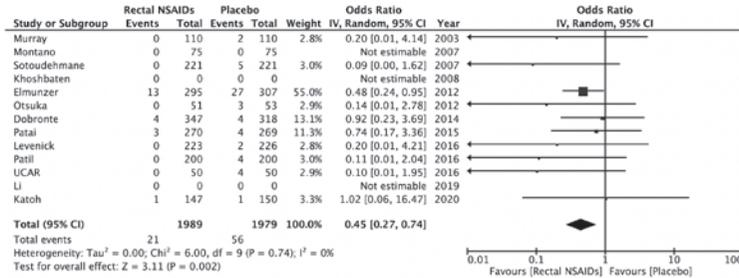
膵炎の発生機序に関してホスホリパーゼ A<sub>2</sub> やシクロオキシナーゼの活性化が重要な因子であると考えられている (SR)<sup>1)</sup>. そのためシクロオキシナーゼ阻害薬である NSAIDs を ERCP 前もしくは直後に投与することで、膵炎の炎症反応の一連のカスケードを阻害し、ERCP 後膵炎発症を予防する可能性がある。2003 年に Murray らによって行われた RCT によってその有用性がはじめて報告され (RCT)<sup>2)</sup>, その後も多くの RCT によって有用性の検証が行われている。直腸内 NSAIDs 投与群とプラセボ群を比較することで ERCP 後膵炎予防効果を検証した RCT13 編<sup>2-14)</sup> によるメタ解析を行った。結果では、NSAIDs 直腸内投与による有意な ERCP 後膵炎発生の抑制効果を認めた (OR 0.46, 95% CI 0.32~0.67) (図 15a)。Cotton の重症度分類による中等症・重症の膵炎の発生も有意に抑制されており (OR 0.45, 95% CI 0.27~0.74), NSAIDs 投与は ERCP 後膵炎の重症化抑制にも寄与する可能性が示唆される結果であった (図 15b)。禁忌事項に注意して使用すれば RCT13 編の NSAIDs 群 2,089 例で、有害事象は急性腎障害の 2 例のみ (0.1%) であり、1 回の直腸内 NSAIDs 投与は安全性も高く、安価な薬剤であり、ERCP 後膵炎予防において有用性が高い薬剤であると考えられる。

4 編の RCT を対象とした MA<sup>15)</sup> では、ERCP 後膵炎低危険群、高危険群の双方で ERCP 膵炎の有意な抑制効果が認められている。2,600 例の初回乳頭 ERCP 症例を対象とした RCT で、全例で ERCP 前に直腸内 NSAIDs 100 mg 投与を行った群は術後にリスクの高い症例のみに投与を行った群に比べて有意に ERCP 後膵炎の発症が少なく (RR 0.47, 95% CI 0.34~0.66), 直腸内 NSAIDs 投与のルーティンでの使用の有用性を示唆する結果である (RCT)<sup>16)</sup>。初回乳頭など少なからず ERCP 後膵炎のリスクを有する症例に対して全例予防投与することも考慮すべきである。欧米の内視鏡学会のガイドラインや本邦の急性膵炎診療ガイドラインでも直腸内 NSAIDs のルーティンでの投与が推奨されている (CPG)<sup>17-19)</sup>。なお本邦において NSAIDs は ERCP 後膵炎予防としての保険適用は有さないが、術後の鎮痛・消炎薬として保険適用を有する。

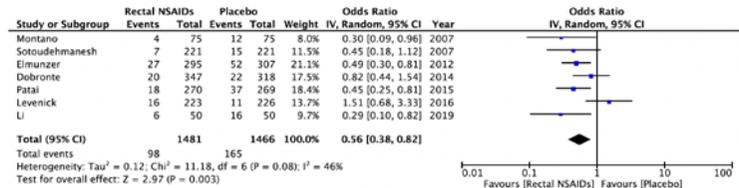
現在、NSAIDs にも様々な種類の薬剤が使用されているが、基礎的実験では NSAIDs の中でインドメタシンとジクロフェナクがホスホリパーゼ A<sub>2</sub> やシクロオキシナーゼの抑制作用が強いと報告されており、過去の RCT でもどちらかが使用されている (EO)<sup>20)</sup>。両薬剤を比較検討した研究は認められないが、今回のメタ解析でインドメタシンを使用した RCT7 編とジクロフェナクを使用した RCT 6 編に分けてサブ解析を行った (図 15c, d)。結果では、インドメタシンでも (OR 0.56, 95% CI 0.38~0.82) ジクロフェナクでも (OR 0.31, 95% CI 0.14~0.68), 有意な ERCP 後膵炎の抑制効果が認められた。また、投与のタイミングに関して比較検討した報告は認められないが、ERCP 前に投与した RCT9 編と ERCP 後に投与した RCT3 編に分けてサブ解析を行った (図 15e, f)。結果では、ERCP 前投与でも (OR 0.43, 95% CI 0.28~0.67) ERCP 後投与でも (OR 0.37, 95% CI 0.20~0.69) 有意な ERCP 後膵炎の抑制



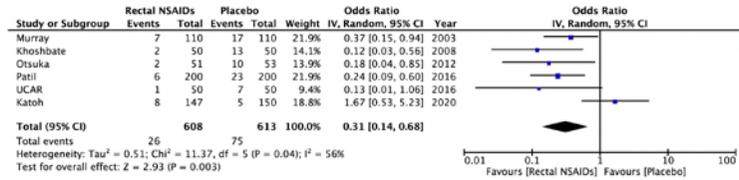
a. ERPC 後痔炎発症率



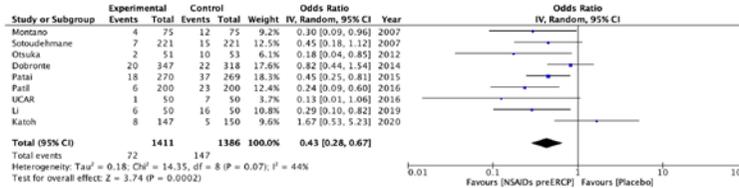
b. 中等症・重症 ERPC 後痔炎発症率



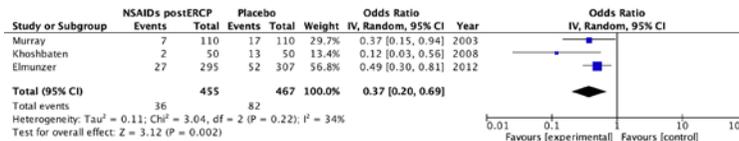
c. ERPC 後痔炎発症率 (インドメタシン投与)



d. ERPC 後痔炎発症率 (ジクロフェナク投与)



e. ERPC 後痔炎発症率 (ERCP 前投与)



f. ERPC 後痔炎発症率 (ERCP 後投与)

図 15 直腸内 NSAIDs 投与の ERPC 後痔炎予防に関するメタ解析

効果が認められた。

欧米では、両薬剤ともに 100 mg 製剤の坐剤が販売されており、RCT の多くは 1 回投与量 100 mg で検証されている。本邦では 50 mg 製剤までしかなく、日本人の体格からも通常 1 回投与量は 25~50 mg であり、本邦の保険適用も 50 mg までとなっている。低用量 NSAIDs 投与での 2 編の RCT が本邦から報告されている<sup>6,14)</sup>。一方の RCT では直腸内 NSAIDs 群で ERCP 後膵炎の発症は有意に減少した (3.9% vs. 18.9%,  $P=0.017$ ) が、もう一方の RCT では有意差は認められなかった (5.4% vs. 3.3%,  $P=0.286$ )。本邦での後ろ向きの検討もいくつか報告されているが、有効性を示すものと示さないものがあり、結果が異なる (OS)<sup>21~24)</sup>。さらなる検証は必要であるが、低用量 (25~50 mg) でも少なからず ERCP 後膵炎予防効果がある可能性が高いと考えられる。また、近年直腸内 NSAIDs 投与に一時的膵管ステント留置を併用することでさらなる ERCP 後膵炎予防効果があるかどうかの検証も行われている。2 編の RCT ではともに上乘せ効果は認められていないが、ERCP の技術やデバイスの発達に伴い ERCP 後膵炎発症率が低下してきているため、さらなる多数例での検証や MA による検証が必要であり、今後の検討課題の一つと考えられる (RCT)<sup>25,26)</sup>。

NSAIDs は安全性が高い薬剤ではあるが、NSAIDs 不耐症・過敏症 (蕁麻疹型や喘息型) には禁忌である。喘息型はアスピリン喘息がほとんどであるが、アスピリン以外の NSAIDs でも喘息発作が起こりえるので、基礎疾患に気管支喘息がある場合は予防投薬を控えた方が安全である。また循環血流量が減少している患者では急性腎障害を起こすことがあるので注意する必要がある。

## 文 献

- Gross V, Leser HG, Heinisch A, Schölmerich J. Inflammatory mediators and cytokines—new aspects of the pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis? *Hepatogastroenterology* 1993; 40: 522-30. (SR)
- Murray B, Carter R, Imrie C, Evans S, O'Suilleabhain C. Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 2003; 124: 1786-91. (RCT)
- Loza AM, Lomeli XR, Correa JEG, et al. Effect of the administration of rectal indomethacin on amylase serum levels after endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and its impact on the development of secondary pancreatitis episodes. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 330-6. (RCT)
- Sotoudehmanesh R, Khatibian M, Kolahdoozan S, Ainechi S, Malboosbaf R, Nouraei M. Indomethacin may reduce the incidence and severity of acute pancreatitis after ERCP. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 978-83. (RCT)
- Khoshbaten M, Khorram H, Madad L, Ardakani MJE, Farzin H, Zali MR. Role of diclofenac in reducing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: e11-6. (RCT)
- Otsuka T, Kawazoe S, Nakashita S, et al. Low-dose rectal diclofenac for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized controlled trial. *J Gastroenterol* 2012; 47: 912-7. (RCT)
- Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1414-22. (RCT)
- Döbrönte Z, Szepes Z, Izbéki F, et al. Is rectal indomethacin effective in preventing of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10151-7. (RCT)
- Patai Á, Solymosi N, Patai ÁV. Effect of rectal indomethacin for preventing post-ERCP pancreatitis depends on difficulties of cannulation: results from a randomized study with sequential biliary intubation. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 429-37. (RCT)
- Levenick JM, Gordon SR, Fadden LL, et al. Rectal Indomethacin Does Not Prevent Post-ERCP Pancreatitis in Consecutive Patients. *Gastroenterology* 2016; 150: 911-7. (RCT)
- Uçar R, Biyik M, Uçar E, et al. Rectal or intramuscular diclofenac reduces the incidence of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Turk J Med Sci* 2016; 46: 1059-63. (RCT)
- Patil S, Pandey V, Pandav N, Ingle M, Phadke A, Sawant P. Role of Rectal Diclofenac Suppository for Prevention and Its Impact on Severity of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis in High-Risk Patients. *Gastroenterology Res* 2016; 9: 47-52. (RCT)
- Li L, Liu M, Zhang T, et al. Indomethacin down-regulating HMGB1 and TNF- $\alpha$  to prevent pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Scand J Gastroenterol* 2019; 54: 793-9. (RCT)
- Katoh T, Kawashima K, Fukuba N, et al. Low-dose rectal diclofenac does not prevent post-ERCP pancreatitis in

- low- or high-risk patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 1247-53. (RCT)
- 15) Zheng MH, Xia HH, Chen YP. Rectal administration of NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a complementary meta-analysis. *Gut* 2008; 57: 1632-3. (MA)
  - 16) Luo H, Zhao L, Leung J, et al. Routine pre-procedural rectal indometacin versus selective post-procedural rectal indomethacin to prevent pancreatitis in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a multicentre, single-blinded, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 2293-301. (RCT)
  - 17) Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline — updated June 2014. *Endoscopy* 2014; 46: 799-815. (CPG)
  - 18) ASGE STANDARDS OF PRACTICE COMMITTEE; Buxbaum JL, Freeman M, Amateau SK, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on post-ERCP pancreatitis prevention strategies: methodology and review of evidence. *Gastrointest Endosc* 2023; 97: 163-83. (CPG)
  - 19) Takada T, Isaji S, Mayumi T, et al. JPN clinical practice guidelines 2021 with easy-to-understand explanations for the management of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2022; 29: 1057-83. (CPG)
  - 20) Mäkelä A, Kuusi T, Schröder T. Inhibition of serum phospholipase-A2 in acute pancreatitis by pharmacological agents in vitro. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57: 401-7. (EO)
  - 21) Okuno M, Shiroko J, Taguchi D, et al. The Effectiveness of the Rectal Administration of Low-dose Diclofenac for the Prevention of Post-endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis. *Intern Med* 2018; 57: 2289-94. (OS)
  - 22) Maeda N, Higashimori A, Nakatani M, et al. A 25mg rectal dose of diclofenac for prevention of post-ERCP pancreatitis in elderly patients. *Scand J Gastroenterol* 2021; 56: 1109-16. (OS)
  - 23) Tomoda T, Kato H, Miyamoto K, et al. Efficacy of low dose rectal diclofenac for preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: Propensity score-matched analysis. *Dig Endosc* 2021; 33: 656-62. (OS)
  - 24) Sakai H, Iwai N, Sakagami J, et al. Rectal administration of low-dose diclofenac does not reduce post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a propensity score matching analysis. *Surg Endosc* 2023; 37: 2698-705. (OS)
  - 25) Sotoudehmanesh R, Ali-Asgari A, Khatibian M, et al. Pharmacological prophylaxis versus pancreatic duct stenting plus pharmacological prophylaxis for prevention of post-ERCP pancreatitis in high risk patients: a randomized trial. *Endoscopy* 2019; 51: 915-21. (RCT)
  - 26) Sakai H, Iwai N, Sakagami J, et al. Rectal administration of low-dose diclofenac does not reduce post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a propensity score matching analysis. *Surg Endosc* 2023; 37: 2698-705. (RCT)

### <やさしい解説>

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) はその抗炎症作用から解熱鎮痛薬として日常臨床で汎用されており、市販薬としても販売されている安価で安全性の高い薬剤です。ERCP 後膵炎の発生機序からこの NSAIDs の抗炎症作用が膵炎の発生を抑えることができる可能性が示唆され、ERCP 前もしくは ERCP 後にこの NSAIDs を直腸内に投与した症例と投与しなかった症例を比較する臨床試験が世界中の国々で行われ、NSAIDs の投与を行った方が ERCP 後膵炎の発生が少ないという結果が得られています。さらに膵炎が発生してしまったとしても、その重症化を抑制してくれる可能性もあるというデータが得られており、ERCP 後膵炎予防としての有用性は高いと考えられています。安価で1回の使用であれば安全性も高く、使いやすい薬剤であるため、膵炎のリスクを伴う ERCP 処置を行う場合には、基本的には膵炎予防として使用すべきであると考えられます。

## Q8-13) 直腸内投与以外の NSAIDs の投与方法は ERCP 後膵炎を予防するか? (CQ)

## [推奨]

●NSAIDs の直腸内投与以外の方法は ERCP 後膵炎の予防効果が低く、行わないことを提案する。(弱い推奨, エビデンスの確実性: B)

## 投票結果

1 回目: 行わないことを推奨する (3/13, 23%), 行わないことを提案する (10/13, 77%)

2 回目: 行わないことを提案する (13/13, 100%)

## &lt;解説&gt;

NSAIDs 投与による ERCP 後膵炎予防効果が多数報告されている (CPG)<sup>1)</sup>. 投薬経路として直腸内投与 (NSAIDs 坐剤) が主に用いられている. その理由として, 坐剤の挿肛後に直腸粘膜から吸収されると直腸静脈叢から総腸骨静脈に入り, 下大静脈に達して大循環に入る. 門脈を通過しないため肝臓での代謝による作用減弱は認められず, 生体内利用率が高いためである. さらに経口投与と違い, 直腸静脈叢より血管内に薬物が入るまでが短時間であることから即効性が期待できる (OS)<sup>2)</sup>. 胃酸や胆汁, 腸液といった消化液の影響をほとんど受けないという利点もある. しかし, 直腸内投与に少なからず抵抗感を感じる患者の存在や, 投与する医療従事者側の負担もある. NSAIDs には直腸内投与以外にも経口投与, 筋肉注射, 静脈内投与などの投与経路がある. 直腸内投与以外の NSAIDs の投与経路でも同等の ERCP 後膵炎予防効果が認められるようであれば, 患者の希望や施設の状況に合わせた投与経路の選択が可能と考えられる.

NSAIDs の中でホスホリパーゼ A<sub>2</sub> やシクロオキシナーゼの抑制作用が強いジクロフェナクの筋肉注射薬があり, ERCP 後膵炎予防の有用性を検証した RCT が報告されている. NSAIDs (ジクロフェナク) 筋肉注射群とプラセボ群で ERCP 後膵炎の発生率を比較した RCT<sup>4</sup> 編<sup>3-6)</sup> によるメタ解析を行った (RCT). 結果では, NSAIDs (ジクロフェナク) 筋肉注射を行うことで ERCP 後膵炎の発生はやや少ない傾向にはあるが有意な抑制効果を認められなかった (OR 0.57, 95% CI 0.30~1.12) (図 16). ジクロフェナクの直腸内投与と筋肉注射を比較したコホート研究 (OS)<sup>7)</sup> では ERCP 後膵炎発生率に差はなかった (5.2% vs. 3.9%) と報告されているが, 直腸内投与と直接比較した RCT は行われていない. MA での NSAIDs (ジクロフェナク) 筋肉注射 362 例で 1 例も有害事象は認めておらず, 安全性は問題ないが有効性に関しては直腸内投与に劣る可能性がある.

経口投与は最も一般的で簡便な投与経路である. NSAIDs 経口投与の ERCP 後膵炎予防の有用性の検証を行った RCT では, NSAIDs 経口投与群 (ERCP 前 30~90 分と ERCP 後 4~6 時間にそれぞれジク

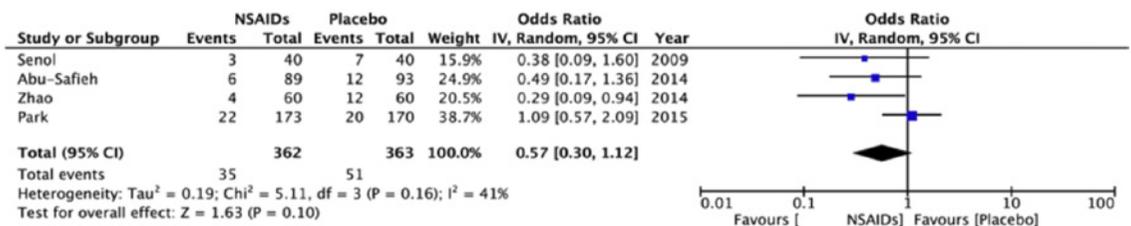


図 16 NSAIDs 筋肉注射による ERCP 後膵炎予防に関するメタ解析 (ERCP 後膵炎発生率)

ロフェナク 50 mg 錠を内服)とプラセボ群で ERCP 後膵炎発生率に差は認めなかった (16.2% vs. 16.7%) (RCT)<sup>8)</sup>。有効性が乏しかった原因として、胃酸曝露による NSAIDs の不活性化や、経口投与時の血中濃度が最大値に達するまでにかかる時間 (2 時間程度) と薬剤半減期がほぼ同じであるという NSAIDs の薬物動態が関与しているのではないかと予測されている。静脈内投与は、末梢静脈ルートが確保されていれば投与が簡便であり、血中濃度上昇も速い (30 分程度) ため有用な投与ルートと考えられる (OS)<sup>9)</sup>。しかし、ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> やシクロオキシナーゼの抑制作用が強いジクロフェナクやインドメタシンの静脈注射薬が存在しない。COX-2 阻害薬であるバルデコキシブの静脈内投与の ERCP 後膵炎予防効果を検証した RCT が行われているが、その有効性は認められなかったと報告されている (RCT)<sup>10)</sup>。さらなる検証が必要ではあるが、現時点で直腸内投与と同等の有効性が証明された投与経路はなく、ERCP 後膵炎予防として NSAIDs の直腸内投与以外の方法は推奨されない。

## 文 献

- 1) Takada T, Isaji S, Mayumi T, et al. JPN clinical practice guidelines 2021 with easy-to-understand explanations for the management of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2022; 29: 1057-83. (CPG)
- 2) Zeitlinger M, Rusca A, Oraha AZ, Gugliotta B, Müller M, Ducharme MP. Pharmacokinetics of a new diclofenac sodium formulation developed for subcutaneous and intramuscular administration. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012; 50: 383-90. (OS)
- 3) Senol A, Saritas U, Demirkan H. Efficacy of intramuscular diclofenac and fluid replacement in prevention of post-ERCP pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3999-4004. (RCT)
- 4) Zhao XW, Bao JJ, Hu C, et al. Effect of diclofenac on the levels of lipoxin A4 and Resolvin D1 and E1 in the post-ERCP pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2992-6. (RCT)
- 5) Abu-Saffeh Y, Altiti R, Lobadeh M. Diclofenac vs. placebo in a randomized double blind controlled trial in post ERCP pancreatitis. *Am J Clin Med Res* 2014; 2: 43-6. (RCT)
- 6) Park SW, Chung MJ, Oh TG, et al. Intramuscular diclofenac for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized trial. *Endoscopy* 2015; 47: 33-9. (RCT)
- 7) Kalantzis I, Poulou A, Papatheodorou A, Gkoumas K. Rectal versus intramuscular diclofenac in prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: experience of a Greek tertiary referral center. *Ann Gastroenterol* 2020; 33: 412-7. (OS)
- 8) Cheon YK, Cho KB, Watkins JL, et al. Efficacy of diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis in predominantly high-risk patients: a randomized double-blind prospective trial. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 1126-32. (RCT)
- 9) Van Der Marel CD, Anderson BJ, Rømsing J, Jacqz-Aigrain E, Tibboel D. Diclofenac and metabolite pharmacokinetics in children. *Paediatr Anesth* 2004; 14: 443-51. (OS)
- 10) Bhatia V, Ahuja V, Acharya SK, Garg PK. A randomized controlled trial of valdecoxib and glyceryl trinitrate for the prevention of post-ERCP pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 170-6. (OS)

## <やさしい解説>

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) には様々な投薬方法があります。坐薬を直腸内に投与すると直腸の粘膜からすぐに吸収されるため薬の効果が高い上に、効果の発現までの時間が短いと考えられています。そのため、ERCP 後膵炎の予防としてこの直腸内投与 (NSAIDs 坐剤) が主に用いられています。他にも筋肉内に注射をする投与方法や口からのむ (服用する) 投与方法などがありますが、臨床試験の結果から直腸内投与に比べると効果が低い可能性が指摘されています。したがって、ERCP 後膵炎の予防のためには直腸内に坐薬を投与する方法が最もよいと考えられています。

Q8-14) ソマトスタチン, オクトレオチドは ERCP 後膵炎の予防に有用か? (CQ)

[推奨]

●ソマトスタチンとオクトレオチドは ERCP 後膵炎を予防する根拠に乏しく, ERCP 後膵炎の予防薬としては推奨されない。(強い推奨, エビデンスの確実性: B)

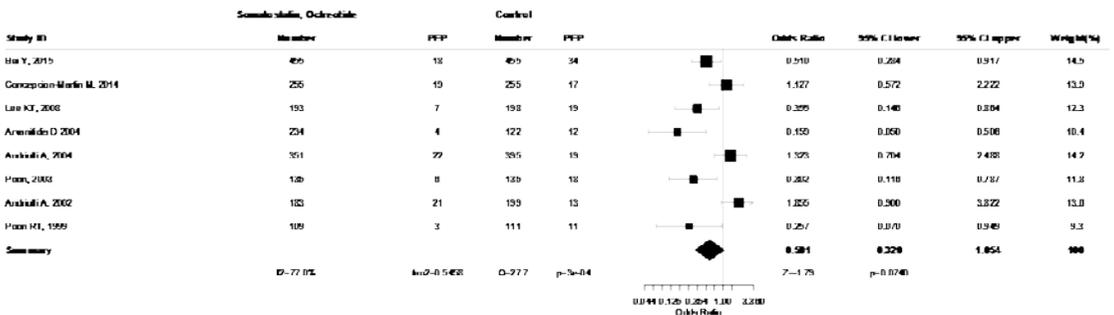
投票結果

1 回目: 行わないことを推奨する (11/12, 92%), 行わないことを提案する (1/12, 8%)

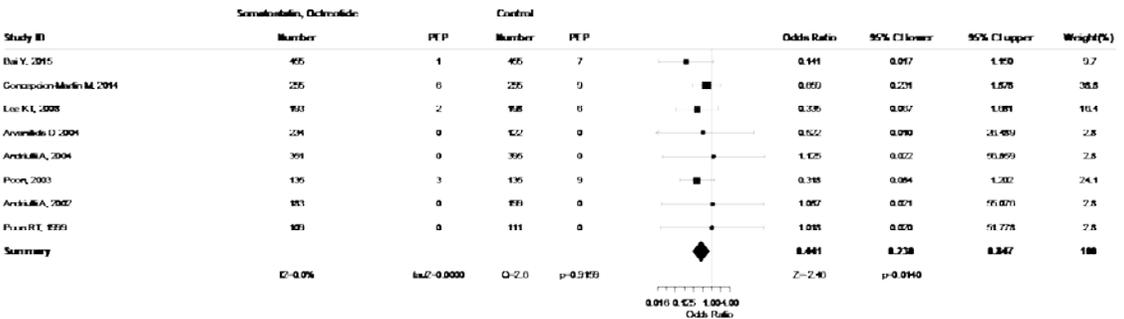
<解説>

ソマトスタチンは, 膵外分泌機能を抑制し膵炎の進展過程を予防することから, ERCP 後膵炎の予防効果が期待される。これまでソマトスタチンの ERCP 後膵炎の予防効果を検証した MA が数編あるが, ソマトスタチンによる ERCP 後膵炎を抑制する効果が認められたとするもの (RR 0.63, 95% CI 0.40~0.98) (MA)<sup>1)</sup>と効果が認められないとするもの (OR 0.73, 95% CI 0.54~1.01) (MA)<sup>2)</sup>があり, その評価は様々である。

7 編の RCT の MA では, ソマトスタチンの投与方法に関しては, 長時間投与 (12 時間) やボラス投与 (4 μg/kg または 250 μg) で ERCP 後膵炎の予防効果があったとし (MA)<sup>3)</sup>, 10 編の RCT を用い



a. ERCP 後膵炎発生率



b. 中等症・重症 ERCP 後膵炎発生率

図 17 ソマトスタチン, オクトレオチドによる ERCP 後膵炎発症や重症化の予防に関するメタ解析

た別の MA でも、12 時間かけての高用量のソマトスタチン投与やボース投与は予防効果が認められた (MA)<sup>4)</sup>。一方、ソマトスタチンの長時間投与と短時間投与の間に ERCP 後膵炎の予防効果の差異はないとする報告もある (MA)<sup>2)</sup>。ソマトスタチンアナログであるオクトレオチドでは、15 編の RCT の MA で ERCP 後膵炎の予防効果がなかったと結論しているが (OR 0.78, 95% CI 0.57~1.08), 200 例以上を対象とした 5 編の RCT に絞ると、ERCP 後膵炎の予防効果が認められた (OR 0.50, 95% CI 0.32~0.79) (MA)<sup>5)</sup>。本委員会では、ソマトスタチンまたはオクトレオチドの ERCP 後膵炎の抑制効果を検証した 8 編の RCT<sup>6~13)</sup> を用いてメタ解析を行ったところ、抑制効果は確認できなかったが (OR 0.58, 95% CI 0.32~1.05) (図 17a), Cotton の重症度分類による中等症・重症の膵炎の発症抑制については有効性が示された (OR 0.40, 95% CI 0.20~0.81) (図 17b)。

以上より、ソマトスタチンとオクトレオチドによる ERCP 後膵炎の予防効果はメタ解析において結果が一定しておらず、ERCP 後膵炎の予防や加療に保険適用がないこと、薬価が高いことから、膵炎予防薬としては推奨されない。しかし、投与方法 (12 時間かけての高用量のソマトスタチン投与やボース投与) や重症化予防の観点からは有効性が示唆されることから、今後さらなる検証が必要とされる。

## 文 献

- 1) Hu J, Li PL, Zhang T, et al. Role of Somatostatin in Preventing Post-endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) Pancreatitis: An Update Meta-analysis. *Front Pharmacol* 2016; 7: 489. (MA)
- 2) Andriulli A, Leandro G, Federici T, et al. Prophylactic administration of somatostatin or gabexate does not prevent pancreatitis after ERCP: an updated meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 624-32. (MA)
- 3) Rudin D, Kiss A, Wetz RV, Sottile VM. Somatostatin and gabexate for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis prevention: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 977-83. (MA)
- 4) Omata F, Deshpande G, Tokuda Y, et al. Meta-analysis: somatostatin or its long-acting analogue, octreotide, for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. *J Gastroenterol* 2010; 45: 885-95. (MA)
- 5) Bai Y, Gao J, Zou DW, Li ZS. Prophylactic octreotide administration does not prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreas* 2008; 37: 241-6. (MA)
- 6) Bai Y, Ren X, Zhang XF, et al. Prophylactic somatostatin can reduce incidence of post-ERCP pancreatitis: multicenter randomized controlled trial. *Endoscopy* 2015; 47: 415-20. (RCT)
- 7) Concepción-Martin M, Gómez-Oliva C, Juanes A, et al. Somatostatin for prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind trial. *Endoscopy* 2014; 46: 851-6. (RCT)
- 8) Lee KT, Lee HD, Yoo BM. The prophylactic effect of somatostatin on post-therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized, multicenter controlled trial. *Pancreas* 2008; 37: 445-8. (RCT)
- 9) Arvanitidis D, Anagnostopoulos GK, Giannopoulos D, et al. Can somatostatin prevent post-ERCP pancreatitis? Results of a randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 278-82. (RCT)
- 10) Andriulli A, Solmi L, Loperfido S, et al. Prophylaxis of ERCP-related pancreatitis: a randomized, controlled trial of somatostatin and gabexate mesylate. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 713-8. (RCT)
- 11) Poon RTP, Yeung C, Liu CL, et al. Intravenous bolus somatostatin after diagnostic cholangiopancreatography reduces the incidence of pancreatitis associated with therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedures: a randomised controlled trial. *Gut* 2003; 52: 1768-73. (RCT)
- 12) Andriulli A, Clemente R, Solmi L, et al. Gabexate or somatostatin administration before ERCP in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis: a multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 488-95. (RCT)
- 13) Poon RT, Yeung C, Lo CM, Yuen WK, Liu CL, Fan ST. Prophylactic effect of somatostatin on post-ERCP pancreatitis: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 593-8. (RCT)

## Q8-15) 硝酸薬は ERCP 後膵炎を予防するか? (FRQ)

●硝酸薬の舌下投与は ERCP 後膵炎の発症予防に有用である可能性があるが、さらなる検討が必要である。(エビデンスの確実性: B)

## &lt;解説&gt;

狭心症治療薬として汎用されている硝酸薬は、Oddi 括約筋の弛緩と膵実質の血流増加の薬理作用を有することから、ERCP 後膵炎発症の予防効果にも期待されている (OS)<sup>1)</sup>。硝酸薬の代表的な薬剤であるニトログリセリンの ERCP 後膵炎発症の予防効果については、11 編の RCT を対象とした MA が行われ、ニトログリセリン群において ERCP 後膵炎の発症率が有意に低かったと報告されている (7.1% vs. 10.5%, OR 0.67, P=0.003) (MA)<sup>2)</sup>。この他にも複数の MA でニトログリセリンの ERCP 後膵炎の発症予防効果が示されているが (MA)<sup>3-5)</sup>、中等症から重症の発症率については有意な差は認められず (2.6% vs. 3.7%, OR 0.70, P=0.16)、ERCP 後膵炎の重症化抑制効果については、さらなる検証が必要である。

近年、効果発現が早く、作用時間が長く、副作用の少ない硝酸薬である硝酸イソソルビド舌下錠と NSAIDs 坐剤の併用が ERCP 後膵炎予防に有用であるとの報告がなされている。ジクロフェナク直腸内投与による ERCP 後膵炎の発症予防における硝酸イソソルビド舌下投与の上乗せ効果を検証した RCT では、併用群において ERCP 後膵炎の発症率が有意に低く (6.7% vs. 15.3%, RR 0.39, P=0.016) (RCT)<sup>6)</sup>、本邦での多施設 RCT (12 施設 886 例) でも、ERCP 後膵炎の発症抑制が確認された (5.6% vs. 9.5%, RR 0.59, P=0.03) (RCT)<sup>7)</sup>。硝酸薬には血圧低下や頭痛などの副作用があり注意を要するが、ERCP 後膵炎の発症予防において有効である可能性が高い。一方、膵炎予防としての硝酸薬の使用は保険適用がなく、実臨床で使用するには硝酸薬の種類、投与量など検証すべき課題も多い。今後は質の高い RCT の実施が求められる。

## 文 献

- 1) Staritz M, Poralla T, Ewe K, Zum Büschenfelde KHM. Effect of glyceryl trinitrate on the sphincter of Oddi motility and baseline pressure. *Gut* 1985; 26: 194-7. (OS)
- 2) Ding J, Jin X, Pan Y, Liu S, Li Y. Glyceryl trinitrate for prevention of post-ERCP pancreatitis and improve the rate of cannulation: a meta-analysis of prospective, randomized, controlled trials. *PLoS One* 2013; 8: e75645. (MA)
- 3) Bang UC, Nojgaard C, Andersen PK, Matzen P. Meta-analysis: Nitroglycerin for prevention of post-ERCP pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1078-85. (MA)
- 4) Shao LM, Chen QY, Chen MY, Cai JT. Nitroglycerin in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1-7. (MA)
- 5) Chen B, Fan T, Wang CH. A meta-analysis for the effect of prophylactic GTN on the incidence of post-ERCP pancreatitis and on the successful rate of cannulation of bile ducts. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 85. (MA)
- 6) Sotoudehmanesh R, Eloubeidi MA, Asgari AA, Farsinejad M, Khatibian M. A randomized trial of rectal indomethacin and sublingual nitrates to prevent post-ERCP pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 903-9. (RCT)
- 7) Tomoda T, Kato H, Ueki T, et al. Combination of diclofenac and sublingual nitrates is superior to diclofenac alone in preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 2019; 156: 1753-60.e1. (RCT)

## Q8-16) ERCP 前後の急速輸液は ERCP 後膵炎を予防するか? (FRQ)

●急速輸液は ERCP 後膵炎の予防に有用である可能性があるが、さらなる検討が必要である。(エビデンスレベルの確実性 : B)

## ＜解説＞

急性膵炎では、血管透過性の亢進による血漿成分の間質への拡散により脱水、ショックが引き起こされる。そのため、臓器障害を回避するために、発症早期より十分な輸液を行うことが大切である (CPG)<sup>1,2)</sup>。ERCP 後膵炎予防を目的とした急速輸液の有用性を報告した最初の RCT では、乳酸リンゲル液を処置中に 3 ml/kg/hr で投与し、ERCP 直後には 20 ml/kg の急速静注、その後は 3 ml/kg/h を 8 時間投与するという輸液レジメにより、通常輸液群に比べ ERCP 後膵炎が有意に抑制された (0% vs. 17%,  $P=0.016$ ) (RCT)<sup>3)</sup>。この報告以降も様々な輸液レジメによる RCT が行われ、膵炎予防を目的とした急速輸液の有効性が報告されている (RCT)<sup>4-6)</sup>。

最近の 10 編の RCT (2,200 例) を対象にした MA では、処置前後の乳酸リンゲル液の急速輸液が ERCP 後膵炎の発症を抑制し (4.9% vs. 11.6%, OR 0.40,  $P<0.0001$ )、急速輸液による副作用は同等であった (0.3% vs. 0.3%, OR 0.93,  $P=0.93$ ) (MA)<sup>7)</sup>。その他にも乳酸リンゲル液の急速投与が ERCP 後膵炎の発症予防に有用であるとする MA がいくつか報告されている (MA)<sup>8-10)</sup>。また、4 編の RCT (713 例) の MA では、乳酸リンゲル液の急速輸液に NSAIDs 坐剤や膵管ステント留置を加えることで乳酸リンゲル液の急速輸液単独よりも ERCP 後膵炎の発症を抑制したことも示されている (4.1% vs. 16.4%, OR 0.23,  $P<0.0001$ ) (MA)<sup>11)</sup>。ERCP 後膵炎の予防を目的とした急速輸液療法は簡便で安価である一方、特に高齢者においては短時間の輸液による心不全などの合併症に注意を要する。また、急速輸液の速度や投与のタイミング、輸液の種類について定まった見解が得られておらず、日本人を対象とした RCT が行われていないことも課題である。ERCP 前後の急速輸液は、ERCP 後膵炎の発症予防に有用である可能性があるが、十分なコンセンサスが得られているとは言えず、さらなる検討が必要である。

## 文 献

- 1) Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J, et al. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy* 2018; 50: 524-46. (CPG)
- 2) Crockett SD, Wani S, Gardner TB, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2018; 154: 1096-101. (CPG)
- 3) Buxbaum J, Yan A, Yeh K, Lane C, Nguyen N, Laine L. Aggressive hydration with lactated Ringer's solution reduces pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 303-7. (RCT)
- 4) Shaygan-Nejad A, Masjedizadeh AR, Ghavidel A, Ghojzadeh M, Khoshbaten M. Aggressive hydration with Lactated Ringer's solution as the prophylactic intervention for postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A randomized controlled double-blind clinical trial. *J Res Med Sci* 2015; 20: 838-43. (RCT)
- 5) Park CH, Paik WH, Park ET, et al. Aggressive intravenous hydration with lactated Ringer's solution for prevention of post-ERCP pancreatitis: a prospective randomized multicenter clinical trial. *Endoscopy* 2018; 50: 378-85. (RCT)
- 6) Choi JH, Kim HJ, Lee BU, Kim TH, Song IH. Vigorous periprocedural hydration with lactated ringer's solution reduces the risk of pancreatitis after retrograde cholangiopancreatography in hospitalized patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 86-92. (RCT)
- 7) Wu M, Jiang S, Lu X, et al. Aggressive hydration with lactated ringer solution in prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e25598. (MA)
- 8) Zhang ZF, Duan ZJ, Wang LX, Zhao G, Deng WG. Aggressive hydration with lactated ringer solution in prevention

- of postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Gastroenterol 2017; 51: e17-26. (MA)
- 9) Radadiya D, Devani K, Arora S, et al. Peri-procedural aggressive hydration for post endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis prophylaxis: Meta-analysis of randomized controlled trials. Pancreatolgy 2019; 19: 819-27. (MA)
- 10) Wang RC, Jiang ZK, Xie YK, Chen JS. Aggressive hydration compared to standard hydration with lactated ringer's solution for prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. Surg Endosc 2021; 35: 1126-37. (MA)
- 11) Aljohani S, Mirghani H. Aggressive hydration with Ringer's lactate in the prevention of post-ERCP pancreatitis: A meta-analysis. Cureus 2021; 13: e14897. (MA)

### <やさしい解説>

ERCP 後膵炎が起こらないように、表 6 のようにいくつかの予防法が報告されています。これらの予防法は ERCP 後膵炎の発生を抑える可能性があります。ERCP 後膵炎を確実に予防できるものではありません。また、予防法の中には、その効果や安全性が不明確なものや日本の保険診療においては使用が認められていないものもあり、メリット・デメリットをよく考えて、予防法を行うか、行わないかを決定します。

表 6 ERCP 後膵炎の予防法

● ERCP 中の手技	
一時的な膵管ステント留置	ERCP 後の膵液の流れを保つために、膵管（膵臓の中を走行する管）にステント（パイプ）を一時的に留置します。
ワイヤーガイド下胆管挿管	胆管（胆汁の通り道）にカテーテル（細い管）を挿入する際、膵臓への負担を少なくするためにガイドワイヤー（細くて軟らかい針金）を先に進めて操作します。
● 薬の投与	
非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)	炎症を抑える働きを持つ非ステロイド性抗炎症薬を坐薬として肛門から挿入します。
蛋白分解酵素阻害薬	膵炎の原因となる蛋白分解酵素（蛋白質を溶かす物質）の働きを抑える蛋白分解酵素阻害薬を点滴します。
ソマトスタチン・オクトレオチド	膵臓での消化液の分泌を抑えるソマトスタチン・オクトレオチドを注射します。
硝酸薬	ERCP 後の膵液の流れを保つために、膵液の出口の筋肉を緩める硝酸薬を舌下投与します。
● その他	
急速輸液療法	通常より多くの水分を点滴として血管内に投与します。