

内視鏡的逆行性膵胆管造影（ERCP）後膵炎
発症予防におけるリスペリドンの有効性に関する
多施設共同無作為化比較試験による検討

内野 里枝

目次

1. 要旨	4
2. 序文	5
3. 方法	10
3-1. 試験の概要	10
3-2. 対象	10
3-3. 試験のデザイン	11
3-4. 症例登録	12
3-5. 試験薬の用法・用量及び投与期間	12
3-6. マスキング	12
3-7. 試験薬管理	13
3-8. 主要評価項目	14
3-9. 副次的評価項目	14
3-10. 目標症例数および設定根拠	15
3-11. 統計学的手法	15
3-12. 倫理審査	16
3-13. 費用	16

4. 結果	18
4-1. 結果 1	18
4-2. 結果 2	24
4-3. 結果 3	32
4-4. 結果 4	34
5. 考察	36
6. 結論および今後の展望	41
7. 謝辞	42
8. 引用文献	43

1. 要旨

内視鏡的逆行性膵胆管造影（ERCP）の偶発症の中で、急性膵炎は最も頻度が高く、また、重症化する場合もある。ERCP 後膵炎の予防のため、種々の薬剤の予防的投与に関する試験が国内外で施行されたが、未だに確立したものはない。セロトニンは、腸管の化学的、機械的刺激により膵外分泌を促進させる。また、血小板凝集、血管収縮、IL-6、TNF 産生誘導作用により、膵炎重症化に寄与している可能性もある。今回セロトニン受容体拮抗薬であるリスペリドンの ERCP 後膵炎予防効果を多施設共同無作為化二重盲検群間比較試験にて検討した。リスペリドンは、ERCP3 時間後の Amylase 上昇は抑制したものの、膵炎予防効果は認めなかった。

2. 序文

日本における急性膵炎の年間発症率は10万人あたり27.7人であり、男女比は2.2:1である。急性膵炎の原因としてはアルコールと胆石が多い。2003年の厚生労働省研究班の全国調査では、アルコール性膵炎が37.3%、胆石性膵炎が23.6%であった。その他、内視鏡的逆行性膵胆管造影（Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography; ERCP）も膵炎の原因となるが、2003年の全国調査では診断的ERCPによる急性膵炎が2.9%、内視鏡的乳頭処置による急性膵炎が2.1%であった[1]。

ERCPは、十二指腸乳頭から胆管・膵管に造影剤を注入して胆膵疾患の診断を行う。MDCT（Multi Detector-row Computed Tomography）やMRCP（Magnetic Resonance Cholangiopancreatography）、EUS（Endoscopic ultrasound）などの非侵襲的な画像診断の進歩によりERCPの診断的意義は低下してきてはいるものの、術前診断としての癌の進展度判断・切除範囲の決定や病理学的診断のための胆管生検を目的としたERCPなどは未だに重要である。さらに近年は、胆管結石除去術や胆道狭窄に対するステント留置など、治療においても重要な手技である。しかし、ERCPは侵襲のある手技であり、10%程度の症例で偶発症を生じる[2-4]。偶発症の中で、急性膵炎は最も頻度が高く、4~7%程度に生じ、特に初回乳頭ではその頻度は10~15%程度とさらに上昇する[2-8]。ERCP後膵炎は軽症および中等症がほとんどであるが、0.3~0.6%で重症化し、さらには致命的となることもあるため、その予防が重要となる[8]。

ERCP 後膵炎の原因としては、膵管造影による膵管内圧・膵組織圧の上昇や造影剤自体の刺激、術後の乳頭浮腫や Oddi 括約筋の spasm による膵管内圧上昇などが推察されているものの、未だに原因は不明である。ERCP 後膵炎の予防のための対策としては、膵管ステント留置、膵管造影を避ける、乳頭に負荷をかけないような胆管挿管方法やデバイスの工夫といった手技による予防と、薬剤投与による予防があり、国内外で多数の臨床試験が施行されている。手技による予防としては、膵炎 high risk 群に対しての膵管ステントの有用性を示した報告が散見され、European Society of Gastrointestinal Endoscopy Guideline や American Society for Gastrointestinal Endoscopy Guideline でも膵管ステント留置が推奨されている[9-12]。

薬剤投与による予防に関しても多くの臨床試験が施行されている。European Society of Gastrointestinal Endoscopy Guideline では、Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) の予防投与が推奨されている[9]。2012 年、B.Joseph Elmunzer らにより indomethacin 50mg (坐薬) 投与による膵炎予防効果を示す多施設共同二重盲検無作為化比較試験が報告された[13]。この報告により、今後 NSAIDs の予防投与が推奨される可能性があるものの、この試験の対象群は sphincter of Oddi dysfunction (SOD) 症例が 80%以上であり特殊な対象群となっている。SOD 症例の少ない本邦へこの結果を適応できるかは疑問である。本邦からの NSAIDs が有効であったとの報告もあるものの、高 Amylase 血症の発生率には有意差がなく、NSAIDs により疼痛がマスクされた

ことにより膵炎発症率が見かけ上低下したという可能性も否定できない[14]。

東京大学医学部消化器内科では、蛋白分解酵素阻害薬であるウリナスタチンの膵炎予防効果を多施設共同無作為化比較試験で示した[7]。しかし、予防効果は認めなかったという報告[15]もあり、依然として予防投与は保険適応外となっている。また、ウリナスタチンはアメリカなど多くの国で認可されておらず、使用できない。そこで次に統合失調症の治療薬として使用されているセロトニン (5-HT) 受容体拮抗薬のリスペリドンに注目した。リスペリドンは急性膵炎発症と関連するとされる、5-HT_{2A} 受容体を選択的に阻害する。5-HT は、主に小腸にあるエンテロクロマフィン細胞から分泌され、その分泌は cholecystinin により誘導される。5-HT は、腸管の化学的、機械的刺激により膵外分泌を促進させる。また、血小板凝集、血管収縮、IL-6、TNF 産生誘導作用により、膵炎重症化に寄与している可能性もある。マウスの膵炎実験モデルであるセルレイン膵炎においては、リスペリドンによる膵酵素上昇抑制効果が示されている[16]。マウスの重症膵炎モデルであるコリン欠乏エチオニン膵炎においては、リスペリドンの投与により膵酵素上昇が抑制された。また、血清 IL-6 の上昇も抑制し、血小板数減少抑制効果も認められた。さらに、膵臓の病理組織の検討において、リスペリドン投与群では、膵臓の浮腫や炎症細胞浸潤、壊死像も軽度であった[17]。

以上より、5-HT_{2A} 受容体を選択的に阻害するリスペリドンは、膵炎の発症および重症化を抑制する可能性がある。そこで東京大学医学部消化器内科では、ウリナスタチ

ン単独投与とリスペリドン併用投与を比較した無作為化比較試験を施行した[18]。膵炎発症率は 8.8% vs 5.3% ($p=0.438$) と有意差は認めなかったが、改善効果は示された (表 1)。また、ERC18 時間後の Amylase および p-Amylase、Lipase の上昇は有意に抑制した (表 2)。

この試験でリスペリドンの有効性が示唆されたため、今回はプラセボを対象とした無作為化比較試験を施行することとした。

表 1. 膵炎および高 Amylase 血症、腹痛の頻度

	リスペリドン + ウリナスタチン (n = 113)	ウリナスタチン (n = 113)	p value
膵炎	6 (5.3%)	10 (8.8%)	0.438
重症度			0.411
Mild	4	5	
Moderate	1	4	
Severe	1	1	
高 Amylase 血症	13 (21.1%)	22 (19.5%)	0.141
腹痛	36 (31.9%)	48 (42.5%)	0.130

表 2. ERCP 前後の Amylase、P-Amylase および Lipase 値
【median(range)】

		リスペリドン + ウリナスタチン (n = 113)	ウリナスタチン (n = 113)	p value
Amylase (IU/L)	Before	92 (24–638)	123 (20–2001)	0.115
	3 h	204 (26–1138)	304 (30–3165)	0.043
	18 h	251 (22–1692)	401 (33–4304)	0.035
	48 h	205 (68–606)	412 (87–2794)	0.083
P- Amylase (IU/L)	Before	53 (7–570)	75 (5–1906)	0.260
	3 h	130 (10–943)	234 (12–2315)	0.033
	18 h	188 (5–1542)	328 (15–3871)	0.044
	48 h	174 (13–439)	438 (27–2600)	0.152
Lipase (IU/L)	Before	74 (5–1542)	70 (7–940)	0.823
	3 h	291 (4–3920)	563 (6–10900)	0.087
	18 h	243 (3–2586)	470 (9–7106)	0.038
	48 h	160 (5–551)	405 (19–2649)	0.175

ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; P-Amylase, pancreatic amylase

3. 方法

3-1. 試験の概要

この臨床試験は、東京大学医学部附属病院および関連施設（日本赤十字社医療センター、東京警察病院、関東中央病院、三井記念病院、埼玉医科大学国際医療センター、JR 東京総合病院）において施行した、リスペリドンの ERCP 後膵炎予防効果を検証する無作為化二重盲検群間比較試験である。

3-2. 対象

2011 年 3 月から 2012 年 10 月までに当該施設にて侵襲的な検査を含む診断 ERCP または治療 ERCP が予定されており、年齢が 20 歳以上 80 歳未満であり、本人の自由意思による文書同意が得られた者を対象とした。以下のいずれかの条件に該当した者は対象から除外した。

- 1) ERCP 施行歴がある
- 2) 絶食療法を必要とする急性膵炎を合併する
- 3) 播種性血管内凝固症候群、敗血症、急性循環障害を合併する者
- 4) Japan Coma Scale(JCS) I -1 よりも高度の意識障害のある者
- 5) 重篤な心疾患、肝機能障害、腎機能障害、内分泌疾患、消化管障害を合併する者
- 6) 妊婦、授乳婦あるいは妊娠している可能性のある者、試験期間中避妊の意志のない者

い者

- 7) リスペリドンの内服中の者
- 8) リスペリドンに対して重篤な過敏症の既往のある者
- 9) 薬剤による継続的治療が必要又は試験実施計画書の遵守が困難な精神障害もしくはうつ病を合併している者、パーキンソン病もしくはパーキンソニズムの者
- 10) 前観察開始前2週間以内に併用禁止薬剤（リスペリドン以外の5-HT₂受容体阻害薬、エピネフリン、メシル酸ガベキサート、シチコリン、メシル酸カモスタット、メシル酸ナファモスタット、アプロチニン製剤、ジクロフェナック、オクトレオチド、ソマトスタチン）の投与を受けた者
- 11) 慢性膵炎（日本消化器病学会慢性膵炎診療ガイドラインの診断基準にて確定診断）を合併する者[19]
- 12) その他、試験責任（分担）医師が不相当と判断した者

3-3. 試験のデザイン

プラセボを対象とした、多施設共同無作為化二重盲検比較試験であり、Web上での自動割付を行った。ERCPの目的（胆管または膵管）と施設、年齢（70歳以上、70歳未満）、性別、BMI（25以上、25未満）を層別化因子とした割付を最小化法で行った。

3-4. 症例登録

被験者の各治療群への割付は中央登録方式にて実施した。同意書を取得後、ERCP 施行前に Web 上の患者登録・無作為化比較臨床試験症例割付システムに登録し、自動割付システムで割付を行った。

3-5. 試験薬の用法・用量及び投与期間

リスペリドン群にはリスペリドンを 2mg 経口投与、プラセボ群には乳糖を経口投与した。両群とも ERCP 処置 2～0.5 時間前に投与した。リスペリドン 0.5mg 錠 2 錠および乳糖をカプセルに入れたものを試験薬とし、同じ重量になるように乳糖をカプセルに入れたものをプラセボとした。1 回 2mg (2 カプセル) 内服とし、1 症例分 (2 カプセル) を気密容器 (図 1) に入れて保管とした。試験薬調剤は東大病院 (東京大学医学部附属病院) 薬剤部にて行った。

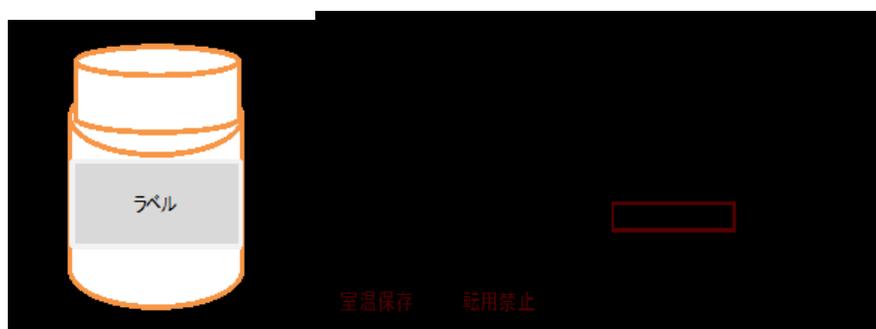
具体的な手順としては、試験分担医師が同意取得後に Web にて症例登録を行い、自動割付システムで割り付けられた試験薬番号のボトルを開封、中の試験薬 2 カプセルを投与した。試験薬番号、内服時間をカルテに記載した。

3-6. マスキング

マスキングは東大病院臨床研究支援センターにて行った。試験コード番号対応表に

合わせて試験薬ラベルを貼付した（図 1）。試験コード番号対応表はマスキング後封印とし、試験薬マスキング責任者（東大病院臨床研究支援センター）が保管した。試験終了前の段階で、試験薬かプラセボかを明らかにする必要性が生じた場合に備え、エマージェンシーキーを 1 部作成し、事務局が保管した。

図 1. 試験薬ボトル・ラベル模式図



3-7. 試験薬管理

試験薬は東大病院臨床研究支援センターにてマスキングを施行後、各施設へ配布した。試験薬は各施設において試験薬管理責任者が保管した。施設毎に試験薬管理記録（調剤記録）を記載し、試験薬紛失のないよう出納管理を行った。また、試験薬を内服後、ボトルはシールにて再度封をし、試験終了まで空ボトルも保管した。開封後に同意撤回や ERCP 中止などの理由で内服しなかった場合も、ボトルをシールにて封をしてから保管し、その旨試験薬管理記録に記載した。

3-8. 主要評価項目

ERCP 後急性膵炎患者の割合および重症度を主要評価項目とした。ERCP 後急性膵炎の定義は Cotton 基準[3]を用い、ERCP 処置後 18 時間(±6 時間)の血清 Amylase が基準値上限の 3 倍以上かつ上腹部痛が 24 時間以上持続しているものを膵炎とした。重症度判定も Cotton 基準に準じ、膵炎による絶食期間が 3 日以内のものを軽症、4~10 日のものを中等症、11 日以上絶食期間が必要となったものを重症とした。Amylase が基準値上限の 3 倍以上であった場合または腹痛を認めた場合には CT を施行し、厚生労働省の膵炎診断基準での膵炎の診断および重症度判定を行った(表 3) [20]。CT は原則造影 CT としたが、腎機能障害や気管支喘息などの患者因子や施設ごとの緊急検査体制によっては単純 CT でも可、とした。

3-9. 副次的評価項目

- 1) 血清 Amylase、P-Amylase、Lipase の変化
- 2) ERCP 処置後に偶発症(腹痛、高 Amylase または高 Lipase 血症(ERCP 処置後 18 時間(±6 時間)の値が基準値上限の 3 倍以上)を含む)を発症した被験者の割合
- 3) ERCP 後膵炎の risk factor の検討

図 2 のような 3mm 以下で肛門側の縦ひだのないような乳頭を小結節乳頭と定義し、ERCP 所見の 1 項目として評価した。判断は ERCP の術者が行った。他、患

者背景や ERCP 所見・処置内容について、risk factor の検討を行った。

図 2. 小結節乳頭的具体例



3-10. 目標症例数および設定根拠

リスペリドンを投与することにより急性膵炎の発症率が 10%から 3%に減少すると見積り、両側有意水準 5%、検出力 80%として必要症例数を算出すると、1 群 210 例となる。そこで、本試験における目標症例数は 500 例（リスペリドン群 250 例、プラセボ群 250 例）とした。

3-11. 統計学的手法

統計解析には SAS Institute Japan 社 JMP バージョン 9.0.0 を用いた。名義変数は n (%) で表記し、 χ^2 検定、Fisher の正確確率検定により群間比較を行った。連続変数は mean

(95% CI)で表記し、t 検定により群間比較を行った。膵炎危険因子の検討においては、単変量解析でp 値が 0.05 未満であった因子を用いて多重ロジスティック回帰分析を行った。p 値は 0.05 未満を統計学的有意とした。

3-12. 倫理審査

本研究は「内視鏡的逆行性膵胆管造影（ERCP）後膵炎発症予防におけるリスペリドンの有効性に関する多施設共同無作為化比較試験」として東京大学医学部附属病院臨床試験審査委員会で承認されている（P2010031-11X）。また、試験開始前に UMIN 臨床試験登録システムに登録を行った（UMIN000004592）。

3-13. 費用

本研究の費用は委任経理金から使用した。

表 3.

急性膵炎の診断基準（厚生労働省難治性膵疾患調査研究班，2008年改定）

- 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がある

上記3項目中2項目以上を満たし，他の膵疾患および急性腹症を除外したものを膵炎と診断する。慢性膵炎の急性増悪も急性膵炎に含める。

急性膵炎の重症度判定基準（厚生労働省難治性膵疾患調査研究班，2008年改定）

<p>A. 予後因子</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. BE ≤ -3mEq/l またはショック（収縮期血圧 < 80mmHg） 2. PaO₂ ≤ 60mmHg（room air）または呼吸不全（人工呼吸器が必要） 3. BUN ≥ 40mg/dl（or Cr ≥ 2mg/dl）または乏尿（輸液後も1日尿量が400ml以下） 4. LDH ≥ 基準値上限の2倍 5. 血小板数 ≤ 10万/mm³ 6. Ca ≤ 7.5mg/dl 7. CRP ≥ 15mg/dl 8. SIRS 診断基準における陽性項目数 ≥ 3 9. 年齢 ≥ 70歳 																						
<p>SIRS 診断基準項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 体温 > 38℃あるいは < 36℃ 2) 脈拍 > 90回/分 3) 呼吸数 > 20回/分あるいは PaCO₂ < 32torr 4) 白血球数 12,000/mm³ か < 4,000/mm³ または 10%幼若球出現 																						
<p>B. 造影 CT Grade</p> <p>原則として発症後 48 時間以内に判定する。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="3">炎症の膵外進展度</th> </tr> <tr> <th>前腎傍腔</th> <th>結腸間膜根部</th> <th>腎下極以遠</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th rowspan="3" style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">造影不良域</th> <th>< 1/3</th> <td style="background-color: #e0e0e0;"></td> <td style="background-color: #e0e0e0;"></td> <td style="background-color: #e0e0e0;"></td> </tr> <tr> <th>1/3 ~ 1/2</th> <td style="background-color: #e0e0e0;"></td> <td style="background-color: #e0e0e0;"></td> <td style="background-color: #808080;"></td> </tr> <tr> <th>1/2 <</th> <td style="background-color: #e0e0e0;"></td> <td style="background-color: #808080;"></td> <td style="background-color: #808080;"></td> </tr> </tbody> </table> <p> <input type="checkbox"/> grade1 <input type="checkbox"/> grade2 <input type="checkbox"/> grade3 </p> <p>浮腫性膵炎は造影不良域 < 1/3 とする</p>				炎症の膵外進展度			前腎傍腔	結腸間膜根部	腎下極以遠	造影不良域	< 1/3				1/3 ~ 1/2				1/2 <			
				炎症の膵外進展度																		
		前腎傍腔	結腸間膜根部	腎下極以遠																		
造影不良域	< 1/3																					
	1/3 ~ 1/2																					
	1/2 <																					
<p>C. 予後因子が 3 点以上または造影 CT Grade2 以上のものを重症とする。</p>																						

4. 結果

4-1. 結果 1

2011年3月から2012年10月までに当該施設にて初回 ERCP を予定し、試験参加に同意が得られた 500 例を登録した。リスペリドン群、プラセボ群それぞれ 250 例ずつ割り付けられた。7 人が ERCP 施行前の段階で同意撤回または ERCP 中止などにより除外となった（リスペリドン群 7 人、プラセボ群 0 人）。6 人が膵癌による十二指腸浸潤・狭窄などにより十二指腸乳頭まで到達できずに除外となった（リスペリドン群 3 人、プラセボ群 3 人）。4 人が割付後に除外基準に該当することが判明し、除外となった（リスペリドン群 1 人、プラセボ群 3 人）。そのため、最終的には 483 人（リスペリドン群 239 人、プラセボ群 244 人）で解析を行った。

各群の患者背景を表 4. に示す。患者背景には各群で有意差は認めなかった。

表 4. 患者背景

Characteristics	リスペリドン (n =239)	プラセボ (n =244)	p value
性別：女性	93 (38.9%)	95 (38.9%)	0.996
年齢, mean (range) 【歳】	65 (23–79)	65 (28–79)	0.492
Body mass index, mean (range) 【Kg/m ² 】	22.8 (12–29)	22.7 (12.6–38.8)	0.628
ERCP 施行目的			
胆管目的	211 (88.3%)	216 (88.5%)	0.934
膵管目的	28 (11.5%)	28 (11.7%)	0.934
ERCP 施行理由			
総胆管結石	97 (40.6%)	107 (43.9%)	0.467
胆嚢結石	70 (29.3%)	71 (29.1%)	0.963
胆嚢癌	5 (2.1%)	8 (3.3%)	0.420
肝門部胆管癌	8 (3.4%)	5 (2.1%)	0.378
胆管癌	17 (7.1%)	16 (6.6%)	0.809
乳頭部癌	4 (1.7%)	2 (0.8%)	0.397
膵癌	33 (13.8%)	42 (17.2%)	0.302
IPMN	10 (4.2%)	13 (5.3%)	0.555
自己免疫性膵炎	8 (3.3%)	3 (1.2%)	0.119
PSC	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0.575
SOD	3 (1.3%)	0 (0%)	0.079
胆管炎	30 (12.6%)	34 (13.9%)	0.166
胆嚢炎	11 (4.6%)	9 (3.7%)	0.614
膵炎の既往 有	11 (4.6%)	11 (4.5%)	0.960
ASA 分類 1	97 (40.6%)	99 (40.6%)	0.998

ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; *IPMN*, intraductal papillary mucinous neoplasm; *PSC*, Primary sclerosing cholangitis; *SOD*, Sphincter of Oddi dysfunction; *ASA*, American Society of Anesthesiologists

各群の ERCP 所見・処置を表 5 に示す。ERCP 後膵炎の risk factor とされている膵管造影、EPBD、胆管挿管困難・失敗、Pre-Cut の率を含め、ERCP 所見・処置内容において両群で有意差は認めなかった[8]。

表 5. ERCP 所見・処置

	リスペリドン (n =239)	プラセボ (n =244)	p value
胆管造影	213 (89.1%)	210 (86.1%)	0.309
膵管造影	82 (34.3%)	71 (29.1%)	0.218
膵管造影 ; 腺房造影まで	3 (1.3%)	2 (0.9%)	0.653
胆管 attempt 時間 ≥ 10 min.	75 (33.8%)	73 (32.3%)	0.739
胆管造影失敗	6 (2.5%)	8 (3.3%)	0.615
EPBD	51 (21.4%)	57 (23.4%)	0.594
EPLBD	3 (1.3%)	3 (1.2%)	0.980
Endoscopic sphincterotomy	34 (14.2%)	23 (9.47%)	0.106
Pre-Cut	3 (1.3%)	2 (0.8%)	0.640
胆道ドレナージ	50 (20.9%)	39 (16.0%)	0.260
膵管ステント	45 (18.8%)	46 (18.9%)	0.815
Total procedure time, mean (range) 【min.】	41.1 (5-390)	39.9 (5-140)	0.633

ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; *EPBD*, endoscopic papillary balloon dilation; *EPLBD*, endoscopic papillary large balloon dilation

膵炎の発症率および重症度、高 Amylase 血症発症率、腹痛の頻度を表 6 に示す。

Cotton 基準での膵炎発症率はリスペリドン群とプラセボ群で 10.0% vs 8.6% ($p=0.587$)

で、有意差は認めなかった。厚生労働省基準での膵炎発症率も 15.1% vs 12.3%

($p=0.376$) で、両群で有意差は認めなかった。ERCP3 時間後の Amylase は、プラセ

ボ群と比較しリスペリドン群において低値であったが ($p=0.007$)、ERCP 18 時間後の

Amylase は両群で有意差は認めなかった (表 7)。

表 6. 膵炎および高 Amylase 血症、高 Lipase 血症、腹痛の頻度

	リスペリドン (n=239)	プラセボ (n=244)	p value
膵炎 (Cotton 基準)	24 (10.0%)	21 (8.6%)	0.587
重症度			0.789
Mild	15	13	
Moderate	9	8	
Severe	0	0	
膵炎 (厚労省基準)	36 (15.1%)	30 (12.3%)	0.376
高 Amylase 血症	34 (14.2%)	46 (18.9%)	0.172
Amy>正常上限 3 倍	58 (24.3%)	67 (27.5%)	0.423
P-Amy>正常上限 3 倍	76 (31.8%)	83 (34.0%)	0.604
Lip>正常上限 3 倍	90 (37.7%)	88 (36.1%)	0.742
腹痛	51 (21.3%)	48 (19.7%)	0.650

厚労省, 厚生労働省; Amy, amylase; Lip, lipase

※厚労省基準は表 3 に記載

※高 Amy 血症; Amy が正常上限 3 倍以上だが腹痛のない症例

表 7. ERCP 前後の Amylase、P-Amylase および Lipase 値
【mean (95%CI)】

		リスペリドン (n=239)	プラセボ (n=244)	p value
Amylase (IU/L)	Before	84 (70–97)	93 (79–106)	0.350
	3 h	187 (151–223)	257 (221–293)	0.007
	18 h	323 (264–382)	324 (265–382)	0.989
P- Amylase (IU/L)	Before	50 (38–63)	57 (44–70)	0.481
	3 h	126 (91–161)	186 (152–221)	0.016
	18 h	269 (213–325)	256 (200–313)	0.754
Lipase (IU/L)	Before	218 (48–118)	93 (58–127)	0.698
	3 h	346 (215–477)	528 (399–658)	0.052
	18 h	433 (323–543)	434 (325–542)	0.993

ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; P-Amylase, pancreatic amylase; CI, confidence interval

膵炎以外の有害事象を表 8 に示す。EST (Endoscopic sphincterotomy) 後出血や乳頭浮腫による胆管炎、胆嚢炎、誤嚥性肺炎など ERCP 関連の有害事象は認めたものの、リスペリドン内服の関連が疑われるものは認めなかった。有害事象は両群で有意差は認めなかった。リスペリドン内服群において、悪性症候群や遅発性ジスキネジアなどの副作用出現はなかった。

表 8. 有害事象

	リスペリドン (n =239)	プラセボ (n =244)
EST 後出血	2	2
胆管炎	3	3
胆嚢炎	1	1
胆道出血	2	0
誤嚥性肺炎	0	2
閉塞性黄疸 (乳頭浮腫)	1	0
後腹膜穿孔	1	1
胆管損傷疑い	1	0
低 Na 血症	1	0
白血球減少	1	0

EST, Endoscopic sphincterotomy

4-2. 結果 2

ERCP 後膵炎の risk factor について検討した。単変量解析では、「小結節乳頭」、「胆管 attempt 時間 10 分以上」、「腺房造影まで膵管造影を施行」、「肝内胆管狭窄」、「治療時間 40 分以上」が risk factor として有意であったが（表 9）、多変量解析では「小結節乳頭」、「肝内胆管狭窄」、「治療時間 40 分以上」が risk factor として有意であった（表 10）。

次に、胆管精査・加療目的に ERCP を施行した 427 例と膵管精査・加療目的に ERCP を施行した 56 例それぞれの解析を行った。

胆管目的の場合には単変量解析では、「小結節乳頭」、「胆管 attempt 時間 10 分以上」、「肝内胆管狭窄」、「治療時間 40 分以上」が risk factor として有意であった（表 11）。多変量解析では、「小結節乳頭」および「肝内胆管狭窄」が risk factor として有意であった（表 12）。

膵管目的の場合、ERCP 後膵炎の risk factor は、単変量解析では「憩室内開口」、「膵腺房造影までの膵管造影」、「膵管ステント留置」、「治療時間 40 分以上」が有意となった（表 13）。症例数および膵炎発症数が少ないため、多変量解析は施行できなかった。単変量解析で、膵管ステント留置が有意となったが、膵管ステントを留置している症例は 2 例しかなく、また、ENPD を留置している症例が 22 例ある。膵管ステントまたは ENPD 留置群と非留置群で検討すると、膵炎発症率は 3/24 (12.5%) vs 5/32

(15.6%) (p=0.741) であり有意差は認めなかった。乳頭浮腫など、ERCP 後膵炎のリスクが高いと判断した症例には膵管ステントを留置しているが、膵液細胞診などの目的があれば膵管ステントではなく ENPD 留置を選択している症例も存在する。そのため、今回の膵管目的のサブグループ解析では、膵管 intervention の ERCP において膵管ステントが膵炎予防として有用かどうかは判断できないと考える。

表 9. ERCP 後膵炎の risk factor 単変量解析

Variable	膵炎(%)		p value
	Yes	No	
性別：女性	20/188 (10.6%)	25/295 (8.5%)	0.425
年齢 < 60 歳	10/111 (9.0%)	35/372 (9.4%)	0.899
Body mass index > 22 [Kg/m ²]	23/262 (8.8%)	22/221 (10.0%)	0.658
ERCP 施行目的(胆管 or 膵管)			
胆管目的	37/427 (8.7%)	8/56 (14.3%)	0.174
ERCP 施行理由			
総胆管結石	14/204 (6.9%)	31/279 (11.1%)	0.113
胆嚢結石	12/141 (8.5%)	3/342 (9.7%)	0.696
胆嚢癌	3/13 (23.1%)	42/470 (8.9%)	0.084
肝門部胆管癌	1/13 (7.7%)	44/470 (9.4%)	0.838
胆管癌	4/33 (12.1%)	41/450 (9.1%)	0.566
乳頭部癌	0/6 (0%)	45/477 (9.4%)	0.430
膵癌	8/75 (17.8%)	37/408 (9.1%)	0.662
IPMN	4/23 (17.4%)	41/460 (8.9%)	0.172
自己免疫性膵炎	0/11 (0%)	45/472 (9.5%)	0.282
PSC	1/3 (33.3%)	44/480 (9.2%)	0.151
SOD	1/3 (33.3%)	44/480 (9.2%)	0.151
胆管炎	4/64 (6.3%)	41/419 (9.8%)	0.365
胆嚢炎	2/20 (4.4%)	43/463 (9.3%)	0.915
膵炎の既往	3/22 (13.6%)	42/461 (9.1%)	0.476
基礎疾患；糖尿病合併	10/93 (10.8%)	35/390 (9.0%)	0.596
術者経験年数 ≤ 2 年	23/196 (11.7%)	22/287 (7.7%)	0.131
傍乳頭憩室	11/108 (19.2%)	33/384 (8.8%)	0.665
憩室内開口	3/12 (25.0%)	42/471 (8.9%)	0.058
小結節乳頭	7/37 (18.9%)	38/446 (8.5%)	0.037
胆管造影失敗	1/14 (7.1%)	44/469 (9.4%)	0.776
胆管 attempt 時間 ≥ 10 分	20/148 (13.5%)	19/291 (6.5%)	0.015
胆管径 < 10mm	25/220 (11.4%)	12/197 (6.1%)	0.059
膵管造影	15/153 (9.8%)	30/330 (9.1%)	0.803
膵管造影：腺房造影まで	2/5 (40.0%)	43/478 (9.0%)	0.018
胆管結石除去	8/128 (6.3%)	37/355 (10.4%)	0.164
胆管狭窄	19/171 (11.1%)	26/312 (8.3%)	0.315
下部胆管狭窄	3/77 (3.9%)	42/406 (10.3%)	0.074
中部胆管狭窄	6/48 (12.5%)	39/435 (9.0%)	0.424

肝門部胆管狭窄	8/51 (15.7%)	37/431 (8.6%)	0.099
肝内胆管狭窄	4/16 (25.0%)	41/467 (8.8%)	0.028
胆管狭窄部 brushing	12/96 (12.5%)	33/387 (8.5%)	0.231
胆管生検	2/45 (4.4%)	43/438 (9.8%)	0.238
膵液採取	6/37 (16.2%)	39/446 (8.7%)	0.133
膵管狭窄部 brushing	3/27 (11.1%)	42/435 (9.7%)	0.805
膵管生検	0/6 (0%)	45/477 (9.4%)	0.430
IDUS	24/259 (9.3%)	21/224 (9.4%)	0.967
EPBD	10/108 (9.3%)	35/375 (9.3%)	0.981
EPLBD	0/6 (0%)	45/477 (9.4%)	0.430
EST	3/57 (5.3%)	42/425 (9.8%)	0.260
Pre-Cut	0/5 (0%)	34/477 (9.4%)	0.471
胆道ドレナージ (Plastic stent)	15/171 (8.8%)	30/311 (9.7%)	0.752
胆道ドレナージ (EMS)	5/33 (15.2%)	40/450 (8.9%)	0.232
胆道ドレナージ (ENBD)	11/111 (9.9%)	34/372 (9.1%)	0.810
膵管ステント	6/34 (17.7%)	39/449 (8.7%)	0.083
ENPD	1/25 (4.0%)	44/457 (9.6%)	0.346
治療時間\geq40 分	31/216 (14.4%)	14/267 (5.2%)	0.0006

ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; *IPMN*, intraductal papillary mucinous neoplasm; *PSC*, primary sclerosing cholangitis; *SOD*, sphincter of Oddi dysfunction; *IDUS*, intraductal ultrasonography; *EPBD*, endoscopic papillary balloon dilation; *EPLBD*, endoscopic papillary large balloon dilation; *EST*, endoscopic sphincterotomy; *EMS*, expandable metallic stent; *ENBD*, endoscopic nasobiliary drainage; *ENPD* endoscopic nasal pancreatic drainage

表 10. ERCP 後膵炎の risk factor 多変量解析 (単変量で $p < 0.05$ の項目について)

Risk factor	Odds ratio	95% CI	<i>p</i> value
小結節乳頭	3.01	1.16-7.82	0.023
治療時間 ≥ 40 分	2.35	1.11-4.97	0.025
肝内胆管狭窄	3.37	1.01-11.26	0.048
膵管造影：腺房造影まで	6.21	0.96-40.09	0.055
胆管 attempt 時間 ≥ 10 分	1.16	0.56-2.43	0.686

ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; CI, confidence interval

表 11. 胆管目的の ERCP 後膵炎の risk factor 単変量解析

Variable	膵炎(%)		p value
	Yes	No	
性別：女性	16/168 (9.5%)	21/259 (8.1%)	0.612
年齢 < 60 歳	9/98 (9.2%)	28/329 (8.5%)	0.835
Body mass index > 22 【Kg/m ² 】	18/232 (7.8%)	19/195 (9.7%)	0.468
ERCP 施行理由			
総胆管結石	14/204 (6.9%)	23/223 (10.3%)	0.205
胆嚢結石	12/139 (8.6%)	25/288 (8.7%)	0.987
胆嚢癌	3/13 (23.1%)	34/414 (8.2%)	0.061
肝門部胆管癌	1/13 (7.7%)	36/414 (8.7%)	0.899
胆管癌	4/33 (12.1%)	33/394 (8.4%)	0.463
乳頭部癌	0/6 (0%)	37/421 (8.8%)	0.447
膵癌	5/57 (8.8%)	32/370 (8.7%)	0.975
IPMN	0/5 (0%)	37/422 (8.8%)	0.488
自己免疫性膵炎	0/9 (0%)	37/418 (8.9%)	0.350
PSC	1/3 (33.3%)	36/424 (8.5%)	0.128
SOD	1/3 (33.3%)	36/424 (8.5%)	0.128
胆管炎	4/64 (6.3%)	33/363 (9.1%)	0.456
胆嚢炎	2/20 (10.0%)	35/407 (8.6%)	0.828
膵炎の既往	3/14 (21.4%)	34/413 (8.2%)	0.084
基礎疾患；糖尿病合併	8/77 (10.4%)	29/350 (8.3%)	0.552
術者経験年数 ≤ 2 年以下	20/180 (11.1%)	17/247 (6.9%)	0.125
傍乳頭憩室	9/102 (8.8%)	27/324 (8.3%)	0.877
憩室内開口	2/11 (18.2%)	35/416 (8.4%)	0.256
小結節乳頭	7/32 (21.9%)	30/395 (7.6%)	0.006
胆管造影失敗	1/14 (7.1%)	36/413 (8.7%)	0.837
胆管 attempt 時間 ≥ 10 分	19/145 (13.1%)	18/280 (6.4%)	0.021
胆管径 < 10mm	22/207 (10.6%)	11/194 (5.7%)	0.071
膵管造影	7/101 (6.9%)	30/326 (9.2%)	0.478
膵管造影：腺房造影まで	0/1 (0%)	37/426 (8.7%)	0.758
胆管結石除去	8/128 (6.3%)	29/299 (9.7%)	0.246
胆管狭窄	19/169 (11.2%)	18/258 (7.0%)	0.126
下部胆管狭窄	3/75 (4.0%)	34/352 (9.7%)	0.114
中部胆管狭窄	6/48 (12.5%)	31/379 (8.2%)	0.316
肝門部胆管狭窄	8/51 (15.7%)	29/375 (7.7%)	0.059
肝内胆管狭窄	4/16 (25.0%)	33/411 (8.0%)	0.028

胆管狭窄部 brushing	12/94 (12.8%)	25/333 (7.5%)	0.110
胆管生検	2/43 (4.7%)	35/384 (9.1%)	0.324
IDUS	21/229 (9.1%)	16/198 (8.1%)	0.690
EPBD	10/108 (9.3%)	27/319 (8.5%)	0.800
EPLBD	0/6 (0%)	37/421 (8.8%)	0.447
EST	3/56 (5.4%)	34/370 (9.2%)	0.343
Pre-Cut	0/5 (0%)	37/421 (8.8%)	0.488
胆道ドレナージ (Plastic stent)	15/169 (8.9%)	22/257 (8.6%)	0.910
胆道ドレナージ (EMS)	5/33 (15.2%)	32/394 (8.1%)	0.168
胆道ドレナージ (ENBD)	11/111 (9.9%)	26/316 (8.2%)	0.588
膵管ステント	4/32 (12.5%)	33/395 (8.4%)	0.423
ENPD	0/3 (0%)	37/423 (8.8%)	0.592
治療時間\geq40 分	23/188 (12.2%)	14/239 (5.9%)	0.020

ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; *IPMN*, intraductal papillary mucinous neoplasm;; *PSC*, primary sclerosing cholangitis; *SOD*, sphincter of Oddi dysfunction; *IDUS*, intraductal ultrasonography; *EPBD*, endoscopic papillary balloon dilation; *EPLBD*, endoscopic papillary large balloon dilation; *EST*, endoscopic sphincterotomy; *EMS*, expandable metallic stent; *ENBD*, endoscopic nasobiliary drainage; *ENPD* endoscopic nasal pancreatic drainage

表 12. 胆管目的の ERCP 後膵炎の risk factor 多変量解析
(単変量で $p < 0.05$ の項目について)

Risk factor	Odds ratio	95% CI	<i>p</i> value
小結節乳頭	3.24	1.23-8.55	0.018
肝内胆管狭窄	3.66	1.09-12.3	0.036
治療時間 \geq 40 分	1.83	0.83-4.04	0.132
胆管 attempt 時間 \geq 10 分	1.43	0.65-3.16	0.374

ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; *CI*, confidence interval

表 13. 膵管目的の ERCP 後膵炎の risk factor 単変量解析

Variable	膵炎(%)		p value
	Yes	No	
性別：女性	4/20 (20.0%)	4/36 (11.1%)	0.362
年齢 < 60 歳	1/13 (7.7%)	7/43 (16.3%)	0.438
Body mass index > 22 【Kg/m ² 】	5/30 (16.7%)	3/26 (11.5%)	0.584
膵炎の既往	0/8 (0%)	8/48 (16.7%)	0.212
術者経験年数 2 年以下	3/16 (18.8%)	5/40 (12.5%)	0.546
傍乳頭憩室	2/6 (33.3%)	6/50 (12.0%)	0.158
憩室内開口	1/1 (100%)	7/55 (12.7%)	0.013
小結節乳頭	0/5 (0%)	8/51 (15.7%)	0.339
膵管造影	8/52 (15.4%)	0/4 (0%)	0.397
膵管造影：腺房造影まで	2/4 (50.0%)	6/52 (11.5%)	0.034
膵液採取	5/34 (14.7%)	3/22 (13.6%)	0.911
膵管狭窄部 brushing	2/21 (11.1%)	6/35 (17.1%)	0.430
膵管生検	0/4 (0%)	8/52 (15.4%)	0.397
IDUS	3/30 (10.0%)	5/26 (19.2%)	0.325
膵管ステント	2/2 (100%)	6/54 (11.1%)	0.0004
ENPD	1/22 (4.6%)	7/34 (20.6%)	0.093
治療時間 ≥ 40 分	8/28 (14.3%)	0/28 (0%)	0.002

ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; IDUS, intraductal ultrasonography; ENPD, endoscopic nasal pancreatic drainage

4-3. 結果 3

ERCP 後膵炎の risk factor として、膵管造影や膵管へのガイドワイヤーの挿入、膵管へのカテーテルの挿入を挙げている報告が多い[4, 5, 8]。そのため、膵管目的の 56 例でサブグループ解析を行った。膵炎の発症率および重症度、高 Amylase 血症の発症率を表 14 に示す。Cotton 基準での膵炎発症率および厚生労働省基準での膵炎発症率は、両群で有意差は認めなかったが、リスペリドン群で少ない傾向であった。ERCP 18 時間後の Amylase は、プラセボ群と比較しリスペリドン群において有意に低値であった (表 15)。

表 14. サブグループ解析：膵管目的の症例
膵炎および高 Amylase 血症、高 Lipase 血症の頻度

	リスペリドン (n=28)	プラセボ (n=28)	p value
膵炎 (Cotton 基準)	2 (7.1%)	6 (21.4%)	0.127
重症度			
Mild	2	4	
Moderate	0	2	
Severe	0	0	
膵炎 (厚労省基準)	4 (14.3%)	7 (25.0%)	0.313
高 Amylase 血症	3 (10.7%)	8 (28.6%)	0.093
Amy>正常上限3倍	5 (17.9%)	14 (50.0%)	0.011
Lip>正常上限3倍	14 (50.0%)	18 (64.3%)	0.280

厚労省, 厚生労働省; Amy, amylase; Lip, lipase

※厚労省基準は表 3 に記載

※高 Amylase 血症; Amy が正常上限 3 倍以上だが腹痛のない症例

表 15. サブグループ解析：膵管目的の症例

ERCP 前後の Amylase、P-Amylase および Lipase 値 【mean(95%CI)】

		リスペリドン (n=28)	プラセボ (n=28)	p value
Amylase (IU/L)	Before	96 (59–132)	82 (69–95)	0.451
	3 h	151 (88–215)	274 (209–339)	0.010
	18 h	223 (120–326)	404 (301–507)	0.016
P- Amylase (IU/L)	Before	53 (29–77)	40 (15–64)	0.430
	3 h	100 (48–152)	169 (115–223)	0.073
	18 h	183 (84–283)	329 (225–433)	0.050
Lipase (IU/L)	Before	97 (45–149)	53 (2–105)	0.240
	3 h	198 (49–348)	396 (246–545)	0.066
	18 h	264 (126–403)	411 (268–556)	0.148

ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; P-Amylase, pancreatic amylase; CI, confidence interval

4-4. 結果 4

Amylase が正常上限の 3 倍以上の症例では原則 CT を施行したため、CT 所見についても検討を行った。

腹痛を認めないため、Cotton 基準においては膵炎ではなく高 Amylase 血症となる症例 80 例において CT は 67 例で施行していた（造影 CT 15 例、単純 CT 52 例）。CT は Balthazar grade にて評価した（表 16）[21]。Balthazar grade A および B を CT での膵炎所見なし、C、D、E を CT での膵炎所見ありと判断したところ、高 Amylase 血症で CT を施行していた 67 例のうち、17 例（25.4%）で膵炎所見を認めた（表 17）。これらの症例は厚生労働省 2010 年急性膵炎診断基準では膵炎となる。

表 16. 急性膵炎 CT 所見 (Balthazar grade)

CT Finding	
A	正常
B	膵腫大
C	膵 および/または 膵周囲脂肪織の炎症
D	1ヶ所の膵周囲浸出液貯留
E	2ヶ所以上の膵周囲浸出液貯留 および/または 後腹膜内の 空気像

表 17. 高 Amy 血症の CT 所見(Balthazar grade)

Balthazar grade	n=67
A	42
B	8
C	16
D	1
E	0

5. 考察

ERCP は胆膵疾患の診断を行うのみならず、胆管結石除去術や胆道狭窄に対するスtent留置など治療においても重要な手技である。しかし、ERCP は侵襲のある手技であり、偶発症が問題となり、その中でも膵炎は約 10%で生じる。特に膵炎は 0.3～0.6%と低率ではあるが、重症化する場合があります、その予防が重要である。

東京大学医学部消化器内科において実施したミラクリッド単独投与とリスペリドン 1mg を併用した無作為化比較試験（Tokyo Trial of Post-ERCP Pancreatitis with Risperidon-1; Tokyo P3R-1）では、膵炎発症率において有意差は認めなかったが、改善傾向が示された。また、ERCP 18 時間後の Amylase および Lipase の上昇は有意に抑制した。Tokyo P3R-1 にてリスペリドンの膵炎予防効果が示唆されたため、今回はリスペリドン 2 mg 単剤とプラセボの二重盲検比較試験（Tokyo P3R-2）を施行した。ERCP 3 時間後の Amylase 上昇は有意に抑制したものの 18 時間後の Amylase 上昇や膵炎発症率の抑制効果はみられなかった。Tokyo P3R-1 では ERCP の 30 分～60 分前にリスペリドンを投与したが、今回の Tokyo P3R-2 では 30 分～120 分前に投与としており、内服時間が早かったため 3 時間後の Amylase 上昇のみを抑制した可能性が考えられる。ERCP 後にも再度リスペリドンを投与することで、18 時間後の Amylase や膵炎を抑制できる可能性が示唆される。プロトコール作成・投与量検討の段階において、血漿中薬理活性体濃度のシミュレーション（図 2）より、ERCP 前および ERCP 後にそれぞれ

れリスペリドン[®]を 2 mg 投与することで、十分な血中濃度を保つことができ、膵炎予防効果が期待できると考えたが、ジスキネジアなどの有害事象発生が懸念されたため、2mg 単回投与とした。

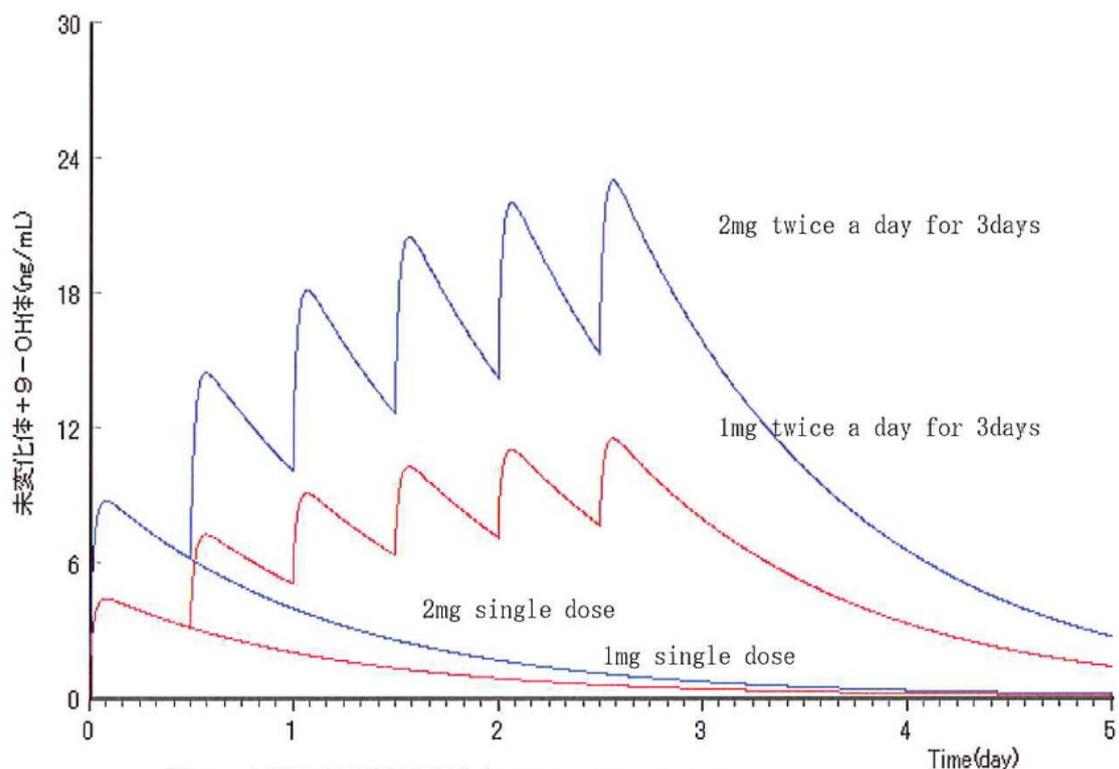


図 3. 血漿中薬理活性体濃度のシミュレーション

今回の検討では、Cotton 基準においては、膵炎ではなく高 Amylase 血症と診断された症例の 25.4%で CT において膵炎所見を認めた。2005 年 1 月～2010 年 12 月に東京大学医学部消化器内科において ERCP 後高 Amylase 血症の症例で CT を施行していた 71 例で retrospective に CT 所見の検討を行ったが、71 例中 24 例において CT 所見は

Balthazar grade C～E であり、膵炎所見を認めた。Balthazar grade E の症例も 3 例認められた[22]。Retrospective な検討では、CT を施行するという選択がバイアスとなっている可能性があるが、今回の研究の症例における prospective な検討でも同様の結果となり、膵炎診断における CT の有用性が示唆された。疼痛の有無は客観的な判断が難しい場合もあるため、膵炎の診断は Amylase 値に加えて CT 施行も考慮すべきと考える。ただし、コストおよび造影剤による腎機能障害などの点から全例に CT を施行することは困難であり、今後 CT 施行が必要な症例の絞り込みが必要である。

膵管目的の 56 例のサブグループ解析では、有意差はないもののプラセボ群よりもリスペリドン群で膵炎の発症率は少ない傾向であり、ERCP 18 時間後の Amylase の上昇は有意に抑制した。膵炎 high risk 群である膵管 intervention においては、リスペリドンの膵炎予防効果がある可能性が示唆されるものの今回の 56 例では有意差は認めなかった。

本邦では ERCP 後膵炎の予防投与が認められている薬剤がなく、今後も膵炎予防薬剤に関する検討が必要である。

ERCP 後膵炎の危険因子は、これまでに多数の報告がある。Martin L Freeman らは、若年、女性、Oddi 括約筋機能不全疑い、ERCP 後膵炎の既往、再発性膵炎、慢性膵炎なし、膵管造影、膵管口切開、EPBD、カニューレーション困難または不可能、プレカットを危険因子としている[8]。

一方で、今回の検討では、単変量解析では、「小結節乳頭」、「胆管 attempt 時間 10 分以上」、「腺房造影まで膵管造影を施行」、「肝内胆管狭窄」、「治療時間 40 分以上」が risk factor として有意であり、多変量解析では「小結節乳頭」、「肝内胆管狭窄」、「治療時間 40 分以上」が有意であった。

「小結節乳頭」は、乳頭浮腫や胆管ステント留置後の膵管口圧排による膵炎をおこしやすい印象はあるもののこれまでに報告がないため、今回検討を行った。十二指腸乳頭の分類としては乳頭開口部に注目した大井の分類[23]（分離型、タマネギ型、隔壁型、共通管型）が基本であるが、猪股らは内視鏡所見から、別開口型、タマネギ型、結節型、絨毛型、平坦型、縦長型に分類している[24]。これらの分類は胆管挿管方法を論じる上で用いられることが多く、乳頭の形態と膵炎発症率の関係はこれまで取り上げられてこなかった。今回、小結節乳頭は ERCP 後膵炎の risk factor として有意であるとの結果となった。小結節乳頭との判断を客観的にすることが難しい点が今後の課題である。

「肝内胆管狭窄」に関しては、上部胆管狭窄に対するステント留置と下部胆管狭窄に対するステント留置で比較したところ、4/24(17%) vs 0/59(0%) ($p=0.006$)と有意に上部胆管狭窄の症例で膵炎が多かったとする報告がある[25]。さらに、EST を施行することで膵炎が予防できるとしている。肝内胆管狭窄自体が膵炎の risk factor との報告はなく、上部胆管狭窄に対してステント留置を施行することで膵管口を閉塞させ、膵

炎の risk factor となることが予想される。今回「肝内胆管狭窄」の症例 16 例のうち、13 例でステント留置を行っているが、EST は 2 例でしか施行しておらず、膵炎の危険因子となった可能性がある。症例数が少ないため、肝内胆管狭窄に対する ERCP において膵炎予防の EST が必要かどうかは、前向き試験で検討する必要がある。

今回の検討では、膵管ステントに膵炎予防効果は認めなかった。膵管ステントは、high risk 群においては膵炎予防に有用であるとの報告が多く、メタアナリシスでも有効とされている[26]。欧米からの報告では、high risk 群として SOD を対象としているものが多く、本邦とは対照群が異なる。本邦からは、Sofuni らの多施設共同無作為化比較試験で膵管ステントが有用であったとの報告がある[27]。この試験では、全 ERCP 症例を対象としているが、その後に high risk 群を対象として行った試験においては、full analysis set では $p=0.021$ とステント留置は有意に膵炎を減少させたものの intention-to-treat analysis では $p=0.076$ と有意差は認めなかったと報告している[12]。膵管ステントは、十二指腸乳頭の浮腫や Oddi 括約筋の spasm による膵炎に対しては有用と考えられるが、膵管造影やガイドワイヤーによる膵管損傷に起因する膵炎に対しては、予防効果は期待できない。今後、膵管ステント留置が有用な症例の絞り込みを行うための前向き試験の施行が必要である。

6. 結論および今後の展望

セロトニン受容体拮抗薬であるリスペリドンは、今回の投与方法では、ERCP 3 時間後の Amylase の上昇は抑制するが、膵炎予防効果は認めなかった。投与量・投与回数を増やすことで膵炎予防効果が得られる可能性はあるが、その場合は対象群を若年者や肝機能・腎機能が正常な症例に限定する必要があると考える。膵管 intervention の症例ではリスペリドンは膵炎予防効果を認める可能性があるが、今回の検討では有意差は認めなかった。

ERCP 後膵炎の risk factor の検討では、「小結節乳頭」、「肝内胆管狭窄」、「治療時間 40 分以上」が有意であった。今回定義した「小結節乳頭」が ERCP 後膵炎の risk factor であるか、さらに膵管ステント留置によって「小結節乳頭」では ERCP 後膵炎が予防できるか、今後前向き試験で検討していく予定である。

7. 謝辞

今回の研究を遂行する機会およびご指導、ご鞭撻を賜りました東京大学消化器内科教授 小池和彦先生に厚く御礼申し上げます。

今回の研究を遂行するにあたり、有意義なご助言、ご指導をいただいた東京大学消化器内科 辻野武先生、伊佐山浩通先生、多田稔先生に深く感謝致します。

今回の研究を遂行するにあたり、多大なご協力をいただいた東京大学医学部附属病院薬剤部 柳原良次先生、中島克佳先生、臨床研究支援センター 青木敦先生、荒川義弘先生に厚く御礼申し上げます。

8. 引用文献

1. 急性膵炎診療ガイドライン 2010 改訂出版委員会 編, 急性膵炎診療ガイドライン 2010 【第 3 版】: 金原出版; 2009
2. Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J, Romagnuolo J: Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointestinal Endoscopy* 2009, 70(1):80-88.
3. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N: Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointestinal Endoscopy* 1991, 37(3):383-393.
4. Wang P, Li ZS, Liu F, Ren X, Lu NH, Fan ZN, Huang Q, Zhang X, He LP, Sun WS, Zhao Q, Shi RH, Tian ZB, Li YQ, Li W, Zhi FC: Risk Factors for ERCP-Related Complications: A Prospective Multicenter Study. *American Journal of Gastroenterology* 2009, 104(1):31-40.
5. Testoni PA, Mariani A, Giussani A, Vailati C, Masci E, Macarri G, Ghezzi L, Familiari L, Giardullo N, Mutignani M, Lombardi G, Talamini G, Spadaccini A, Briglia R, Piazza L: Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high- and low-volume centers and among expert and non-expert operators: a prospective multicenter study. *The*

American Journal of Gastroenterology 2010, 105(8):1753-1761.

6. Cheng CL, Sherman S, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J, Ryan M, Parker H, Frakes JT, Fogel EL, Silverman WB, Dua KS, Aliperti G, Yakshe P, Uzer M, Jones W, Goff J, Lazzell-Pannell L, Rashdan A, Temkit M, Lehman GA: Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *The American Journal of Gastroenterology* 2006, 101(1):139-147.
7. Tsujino T, Komatsu Y, Isayama H, Hirano K, Sasahira N, Yamamoto N, Toda N, Ito Y, Nakai Y, Tada M, Matsumura M, Yoshida H, Kawabe T, Shiratori Y, Omata M: Ulinastatin for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized, controlled trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2005, 3(4):376-383.
8. Freeman ML, Guda NM: Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointestinal Endoscopy* 2004, 59(7):845-864.
9. Dumonceau JM, Andriulli A, Deviere J, Mariani A, Rigaux J, Baron TH, Testoni PA: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 2010, 42(6):503-515.
10. Lee TH, Moon JH, Choi HJ, Han SH, Cheon YK, Cho YD, Park SH, Kim SJ: Prophylactic temporary 3F pancreatic duct stent to prevent post-ERCP pancreatitis in

- patients with a difficult biliary cannulation: a multicenter, prospective, randomized study. *Gastrointestinal Endoscopy* 2012, 76(3):578-585.
11. Anderson MA, Fisher L, Jain R, Evans JA, Appalaneni V, Ben-Menachem T, Cash BD, Decker GA, Early DS, Fanelli RD, Fisher DA, Fukami N, Hwang JH, Ikenberry SO, Jue TL, Khan KM, Krinsky ML, Malpas PM, Maple JT, Sharaf RN, Shergill AK, Dominitz JA: Complications of ERCP. *Gastrointestinal Endoscopy* 2012, 75(3):467-473.
 12. Sofuni A, Maguchi H, Mukai T, Kawakami H, Irisawa A, Kubota K, Okaniwa S, Kikuyama M, Kutsumi H, Hanada K, Ueki T, Itoi T: Endoscopic pancreatic duct stents reduce the incidence of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2011, 9(10):851-858
 13. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, Chak A, Mosler P, Higgins PD, Hayward RA, Romagnuolo J, Elta GH, Sherman S, Waljee AK, Repaka A, Atkinson MR, Cote GA, Kwon RS, McHenry L, Piraka CR, Wamsteker EJ, Watkins JL, Korsnes SJ, Schmidt SE, Turner SM, Nicholson S, Fogel EL: A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *The New England Journal of Medicine* 2012, 366(15):1414-1422.

14. Otsuka T, Kawazoe S, Nakashita S, Kamachi S, Oeda S, Sumida C, Akiyama T, Ario K, Fujimoto M, Tabuchi M, Noda T: Low-dose rectal diclofenac for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized controlled trial. *Journal of Gastroenterology* 2012, 47(8):912-917.
15. Yoo JW, Ryu JK, Lee SH, Woo SM, Park JK, Yoon WJ, Lee JK, Lee KH, Hwang JH, Kim YT, Yoon YB: Preventive effects of ulinastatin on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Pancreas* 2008, 37(4):366-370.
16. Hamada K, Yoshida M, Isayama H, Yagi Y, Kanazashi S, Kashihara Y, Takeuchi K, Yamaguchi I: Possible involvement of endogenous 5-HT in aggravation of cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *Journal of Pharmacological Sciences* 2007, 105(3):240-250.
17. Yamaguchi I, Hamada K, Yoshida M, Isayama H, Kanazashi S, Takeuchi K: Risperidone attenuates local and systemic inflammatory responses to ameliorate diet-induced severe necrotic pancreatitis in mice: it may provide a new therapy for acute pancreatitis. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2009, 328(1):256-262.
18. Tsujino T, Isayama H, Nakai Y, Ito Y, Togawa O, Toda N, Arizumi T, Kogure H,

- Yamamoto K, Mizuno S, Yashima Y, Yagioka H, Sasaki T, Matsubara S, Yamamoto N, Hirano K, Sasahira N, Tada M, Koike K: The Results of the Tokyo Trial of Prevention of Post-ERCP Pancreatitis with Risperidon (Tokyo P3R): a multicenter, randomized, phase II, non placebo-controlled trial. *Journal of Gastroenterology, In Press*
19. 日本消化器病学会, 慢性膵炎診療ガイドライン: 南江堂; 2009
 20. Kiriya S, Gabata T, Takada T, Hirata K, Yoshida M, Mayumi T, Hirota M, Kadoya M, Yamanouchi E, Hattori T, Takeda K, Kimura Y, Amano H, Wada K, Sekimoto M, Arata S, Yokoe M: New diagnostic criteria of acute pancreatitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 2010, 17(1):24-36.
 21. Balthazar EJ: Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002, 223(3):603-613.
 22. 胆道学会, 胆道 2011, 第 25 卷第 3 号:355
 23. 大井 至 : 十二指腸内視鏡検査と内視鏡的膵胆管造影. *Gastroenterological Endoscopy* 1986, 28:2881-2883
 24. 猪股 正秋, 照井 虎彦, 斎藤 慎二 : ERCP の基礎とコツ/Pull 法によるスコープの挿入, 選択的カニューレーションの基本手技, カニューレーション困難例に対する工夫. *消化器内視鏡* 2005, 17:1768-1776
 25. Tarnasky PR, Cunningham JT, Hawes RH, Hoffman BJ, Uflacker R, Vujic I, Cotton

- PB: Transpapillary stenting of proximal biliary strictures: does biliary sphincterotomy reduce the risk of postprocedure pancreatitis? *Gastrointestinal Endoscopy* 1997, 45(1):46-51.
26. Choudhary A, Bechtold ML, Arif M, Szary NM, Puli SR, Othman MO, Pais WP, Antillon MR, Roy PK: Pancreatic stents for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis and systematic review. *Gastrointestinal Endoscopy* 2011, 73(2):275-282.
27. Sofuni A, Maguchi H, Itoi T, Katanuma A, Hisai H, Niido T, Toyota M, Fujii T, Harada Y, Takada T: Prophylaxis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis by an endoscopic pancreatic spontaneous dislodgement stent. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007, 5(11):1339-1346.