

【23】

氏 名	なが しま かず のり 永 島 一 憲
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第761号
学位授与の日付	令和2年3月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（消化器）)
学位論文題目	Does the use of low osmolality contrast medium reduce the frequency of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis : A comparative study between use of low and high osmolality contrast media (低浸透圧造影剤の使用はERCP後膵炎の頻度を減らすか：低浸透圧と高浸透圧の造影剤使用における比較研究)
論文審査委員	(主査) 教授 窪 田 敬 一 (副査) 教授 藤 田 朋 恵 教授 玉 野 正 也

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) は胆膵疾患の診断および治療において重要な役割を担っている。post-ERCP pancreatitis (PEP) はときに重症化して死亡に至ることもある重大な偶発症の一つである。膵管に注入される様々な種類の造影剤の違いがPEPの発症に関連するという報告がいくつか認められている。そして、二量体構造をもつ非イオン化造影剤であるイオジキサノールはPEP発症率を低下すると報告された。

【目 的】

PEPの予防において、アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミンと比較してイオジキサノールの有用性を評価することを目的とした。

【対象と方法】

太田記念病院において、ERCP時に用いる基本的な造影剤は、2016年5月まではアミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン、同年6月からイオジキサノールを使用している。同病院で2015年10月から2016年12月までにERCPを施行した連続975例を検討対象症例として診療録から抽出した。このうち、造影剤の種類別によるPEP発症の検討に影響を与えられとされる項目、すなわちendoscopic sphincterotomy (EST) およびendoscopic papillary balloon dilation (EPBD) などの乳頭処置を施行

されている症例、基礎疾患に悪性腫瘍のある症例、ERCP施行時に急性膵炎を発症していた症例（胆石性膵炎症例）、再建腸管症例、self-expandable metal stent (SEMS) 留置症例、PEP予防としてERCP後に膵管ステントを留置した症例、を除外し、合計291例を対象とした。この抽出された未処置乳頭291例を使用造影剤別に分け、アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミンを使用した2015年10月から2016年5月までの155症例をA群、イオジキサノールを使用した2016年6月から2016年12月までの136症例をI群として、造影剤別のPEPの発生率や重症度を比較検討した。本検討は、使用造影剤の違いによるPEP発症に関する単施設による後方視的コホート研究である。本研究はインフォームド・コンセントを取得しており、太田記念病院生命倫理委員会の承認（承認番号OR18007）を受けている。さらに、この研究はヘルシンキ宣言に関連する倫理原則に従って実施され、大学病院医療ネットワーク臨床試験レジストリ[UMIN R000042246]に登録されている。

統計処理には統計ソフト (IBM SPSS Statistics 21[®]、IBM Japan, Ltd) を使用した。年齢やBMI (body mass index)、膵アミラーゼ値等の連続変数の検討にはStudentの*t*検定を使用した。その膵管造影や膵炎などの比較には χ^2 検定を使用した。統計学的有意性は $P < 0.05$ とした。

【結 果】

対象症例において、患者の年齢中央値は77歳 (28~95歳の範囲)、男性144人、女性147人であった。A群の年齢中央値 (n = 155) は75歳 (28-94歳) であり、I群 (n = 136) の年齢中央値は77歳 (28-95歳) であった。術前の血清アミラーゼ、BMI、および基礎疾患も2つのグループ間で差を示さなかった。膵管ガイドワイヤ法、IDUS、EST、総胆管結石症の頻度、胆管結石除去具使用の頻度、胆管ステント留置、膵管造影の頻度などの内視鏡処置もグループ間で差を示さなかった。処置時間は、A群とI群でそれぞれ20.4分と24.8分であり、I群ではわずかに長いことが示された。PEP全体の発症は13人 (4.5%) であった。A群では6人の患者 (3.9%) で発生し、すべてが軽症であった。I群では7人の患者 (5.1%) で発生し、6人は軽度で1人は中等症であった。両群間でPEPの発生率と重症度に統計的な差は認めなかった。

【考 察】

造影剤での比較において、PEPの発症頻度や重症度に有意差を認めなかった。今回の結果からだけみれば、アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミンはイオジキサノールに比べて薬価が安く医療経済的な負担が少ないため、ERCP施行においては、あえて高価なイオジキサノールを使用せずとも良いことが示唆される。今回の検討はretrospectiveながらも、既報と比較して、多くの症例を対象とし、ERCP後血清膵アミラーゼ値や、PEPの発症率および重症度を造影剤別で比較・検討することができた。また、患者背景や手技、膵管造影の頻度などに両群間で大きな差がなかったことから、一応のバイアスが排除された上での結果であったと考える。

【結 論】

イオジキサノールの使用群はアミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン使用群と比較して、PEPの発症頻度や重症度に有意な差を認めなかった。

論文審査の結果の要旨

【論文概要】

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) は胆膵疾患の診断および治療において重要な役割を担っている。Post-ERCP pancreatitis (PEP) は、時に重症化して死亡に至ることもある重大な偶発症の一つである。PEPは、造影剤の膵管内注入あるいは挿管刺激による乳頭浮腫や乳頭括約筋攣縮による膵液流出障害が発端となり、膵管内圧上昇や血流障害を来とし、膵管上皮・腺房細胞障害によりトリプシン活性化、種々のケミカルメディエーターが産生され防御機構が破綻して発症するとされている。これまで、PEPの予防に関しては、ERCP後に非ステロイド性消炎鎮痛薬や蛋白分解酵素阻害薬などを投与することによる発症予防や乳頭浮腫対策としての膵管ステント留置など、様々な角度から検討されてきた。近年、膵管に注入される造影剤の違いがPEPの発症に関連する可能性が報告され始めた。これは、造影剤の浸透圧に着目した検討である。二量体構造をもつ非イオン化造影剤のイोजキサノールは、ERCPで従来から使用されているアミドトリゾ酸ナトリウムメグルミンと比較して浸透圧が低いため、膵管への障害を軽減し、PEP発症率を低下させるというものである。しかし、十分な症例数の検討はなく、その効果は未だ不明瞭である。申請論文では、PEPの予防におけるイोजキサノールの有用性を評価することを目的とし、ある一定期間にERCPを施行した975例のうちPEP発症に影響を与える項目を有する症例を除外した計291例を対象として後方視的に検討が行われた。今回ERCPが施行された一定期間のうち前半ではアミドトリゾ酸ナトリウムメグルミンを使用し、後半ではイोजキサノールを使用したため、2群間に患者背景や手技、膵管造影の頻度などに差は認めず、造影剤別のPEP発症率に焦点をあてた検討が可能であった。結果としては、造影剤別でPEPの発生率と重症度に統計的な差を認めず、イोजキサノールの優位性は証明されなかった。アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミンはイोजキサノールに比べて薬価が安く医療経済的な負担が少ないため、ERCP施行においては、あえて高価なイोजキサノールを使用せずとも良いことが示唆された。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、豊富な症例を用いて、既報でPEP予防に効果があるとされたイोजキサノールの有用性を評価している。PEP発症に関わる症例を排除し、2群間での患者背景に差がない状況での客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものとする。

【研究結果の新奇性・独創性】

PEPは、造影剤の膵管内注入あるいは挿管刺激による乳頭浮腫や乳頭括約筋攣縮による膵液流出障害が発端となり、膵管内圧上昇や血流障害を来とし、膵管上皮・腺房細胞障害によりトリプシン活性化、種々のケミカルメディエーターが産生され防御機構が破綻して発症するとされている。これまでのPEP予防に関する検討は、上記の発症要因に関連してERCP後に非ステロイド性消炎鎮痛薬や蛋白分解酵素阻害薬などの投与、膵液流出障害回避のための膵管ステント留置などが主であった。申請者は膵管上皮障害の原因として造影剤の浸透圧に着目し、本研究を行っている。造影剤の違いがPEP発症に関与するのであれば、適切な造影剤を用いることで術者の技量や患者の状態に関係なくPEPの予

防に繋がる。この観点からの報告はなされているが、対象となる症例数が十分ではなく、また、様々な臨床的バイアスが重なり十分なエビデンスはない。また、浸透圧の観点から有用とされているイोजキサノールの薬価は、従来から用いられているアミドトリゾ酸ナトリウムメグルミンの約5倍であり、医療経済的にもその有用性を明らかにすることは重要である。申請者は多くの症例の解析を基に、PEP予防に関してイोजキサノールに優位性はないことを証明しており、このことは医療経済的にも非常に有用なエビデンスと言える。これらの点において、本研究は新奇性・独創性に優れた研究であると評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、多数の症例を用いて、造影剤別のPEP発症を解析している。適切な対象群の設定、確立された手法、客観的な統計解析を行っており、その結論は論理的に矛盾するものではなく、また、消化器病学、薬理学など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、PEPについて造影剤別で比較することで、PEPの予防策を検討している。これまで浸透圧が1に近いイोजキサノールの有用性が示されたが、申請論文では造影剤別でPEPの発生率と重症度に統計的な差は認めないと結論づけている。多くの症例解析で差がないことを示しており、また、先述のように医療経済的な観点からも、実臨床における貢献度は非常に高い論文であると評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、消化器病学や消化器内視鏡手技の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、研究計画を立案した後、適切に本研究を遂行し貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本申請論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

Digestion

(102 : 283-288, 2021)