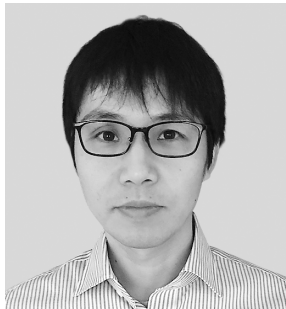


## 受賞対象論文

Tomoda T, Kato H, Ueki T, Akimoto Y, Hata H, Fujii M, Harada R, Ogawa T, Wato M, Takatani M, Matsubara M, Kawai Y, Okada H : Combination of Diclofenac and Sublingual Nitrates Is Superior to Diclofenac Alone in Preventing Pancreatitis After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Gastroenterology* (2019) 156, 1753-1760.

## ハイライト

- ・岡山大学関連施設で ERCP 後膵炎の予防効果に関する多施設共同前向き比較試験を実施した。
- ・NSAIDs 単独投与例と NSAIDs と硝酸剤の併用例での ERCP 後膵炎発症率を比較した。
- ・NSAIDs と硝酸剤を併用することにより優位に ERCP 後膵炎を減少させることができた。

友田 健  
Takeshi Tomoda

## 岡山大学病院 消化器内科

Department of Gastroenterology and Hepatology, Okayama University Hospital

## &lt;プロフィール&gt;

平成16年3月 香川医科大学医学部医学科卒業  
 平成16年4月 岡山済生会総合病院 研修医  
 平成18年4月 津山中央病院 内科 医員  
 平成21年4月 岡山大学病院 消化器内科 医員  
 平成24年4月 福山市民病院 内科 医員  
 平成26年4月 岡山大学病院 消化器内科 医員  
 平成27年3月 岡山大学大学院医歯薬総合研究科博士課程修了  
 平成30年1月 岡山大学病院 三朝地域医療支援講座 助教  
 平成30年7月 岡山大学病院 消化器内科 助教  
 現在に至る

## 研究の背景と経緯

急性膵炎は内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）関連偶発症の中で最も重要であり、ERCPの1～25%で発症するとされている。ERCP後膵炎（PEP）の多くは軽症もしくは中等症であるが、時に重症化し0.3～0.6%で死に至る重篤な偶発症である。これまでにPEPの予防効果について、NSAIDs坐剤は多数の無作為化比較試験で有用性が報告されている<sup>1)</sup>。そのため急性膵炎診療ガイドラインでもERCPを行う際にPEPのリスクを軽減するためにNSAIDs坐剤の投与が推奨されている<sup>2)</sup>。また、2つの無作為化比較試験で硝酸剤舌下投与のPEP予防効果の有用性が報告されており、近年では、NSAIDs坐剤と亜硝酸剤舌下投与の併用によりNSAIDs坐剤単独投与と比較して優位にPEPの発症を低下させたとする報告がなされた<sup>3-5)</sup>。しかしこの検討は単施設で行われた少数例での検討であることからNSAIDsと硝酸剤の併用によるPEP予防効果についてはまだ不明である。そこで今回我々はNSAIDsと亜硝酸剤の併用によるPEP予防効果を評価することを目的とした多施設共同前向き比較試験を行うこととした。

## 研究成果の内容

我々は2015年3月から2018年5月に岡山大学病院及び12の岡山大学関連施設において膵胆道疾患に対して初めてERCPを施行した900例を対象として、併用群（ジクロフェナク坐剤50mg+硝酸イソソルビド舌下投与）もしくは単独群（ジクロフェナク坐剤単独投与）に1対1で割り付けを行い2群間でERCP後膵炎の発症率や薬剤投与に伴う偶発症について比較する多施設共同前向き比較試験を行った。登録後に14例が除外対象となったため886例を解析対象とした（併用群：444例、単独群442例）（図1）。

## 1. ERCP後膵炎発症率

PEPは全体で7.6%（67/886）に認められ、併用群5.6%（25/446）、単独群9.5%（42/442）と優位に併用群で少なかった（相対危険度0.59, 95%信頼区間0.37-0.95,  $p = 0.03$ ）。PEPの重症度毎の発症頻度は軽症53例（6.0%）、中等症14例（1.4%）、重症0例（0%）で重症度毎のPEP発症率は2群間で差は認められなかった。

またPEP高リスク群では併用群8.3%（24/289）、単独群13.0%（39/300）と併用群でPEPが少ない傾向で

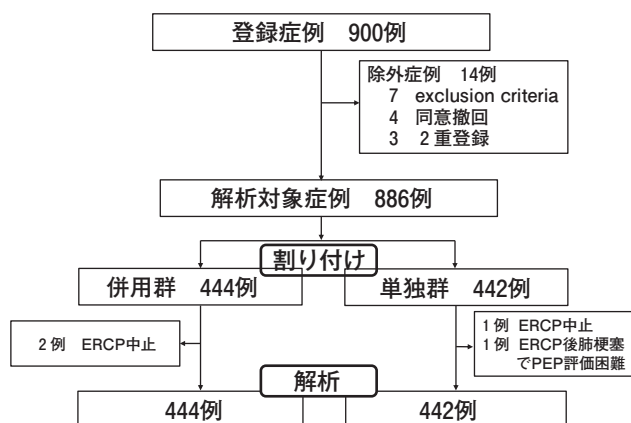


図1 患者フローチャート（受賞対象論文より一部改変）

あったが（相対危険度0.64，95%信頼区間0.39-1.03， $p = 0.08$ ），PEP 低リスク群では単独群2.1%（3/142），併用群0.7%（1/155）と明らかな差を認めなかった（相対危険度0.31，95%信頼区間0.03-2.90， $p = 0.27$ ）。このことから併用効果は特に高リスク症例で得られる可能性が高いと考えられた。

## 2. その他の偶発症

ERCPに関連した偶発症は併用群/単独群で出血（0.5%/0%），穿孔（0.2%/0.5%），胆道感染（0.7%/0.5%）と2群間で差は見られなかった。そのほかの偶発症では血圧低下（収縮期血圧90mmHg未満）が併用群で7.9%であったのに対して単独群で2.9%と優位に併用群で多かった（相対危険度2.69，95%信頼区間1.44-5.01， $p = 0.002$ ）。しかし血圧低下例は全例で乳酸リンゲル液の点滴や一時的な昇圧剤投与で速やかに改善を認め，亜硝酸剤を併用することによる重篤な偶発症の増加は見られなかった。

## 研究成果の意義

NSAIDs坐剤はERCP施行時にPEP予防のために投与することが世界的にも推奨されている。今回の無作為化比較試験では亜硝酸剤の舌下投与を併用することによりNSAIDs坐剤単独投与と比較して優位にPEP発症率を低下させた。NSAIDsと亜硝酸剤の併用効果はSotoudehmaneshらにより初めて報告されており，今回の我々の報告とはNSAIDs投与量や投与時期が異なっているものの同様の結果であったことから，NSAIDs坐剤と亜硝酸剤舌下の併用投与によるPEP予防の有効性を支持するものとなった。

今回の研究で血圧低下は併用群で7.9%であったのに対して単独群では2.9%と亜硝酸剤を併用することにより優位に増加した。しかしすべての症例で速やかに改善した。また硝酸剤投与による薬剤性アレルギーを2例で認めたが，この2例も速やかに改善しており重篤な偶発症の増加は見られなかった。予防とは安価，簡便，容易に入手可能であるべきであるが，NSAIDs坐剤と亜硝酸剤の併用はその点においても理想的な予防方法であると考えられる。

## 今後の展開や展望

NSAIDsと亜硝酸剤を併用することによりNSAIDs単独投与と比較して優位にERCP後膵炎のリスクを低下させることが明らかとなった。しかし併用群であっても一定の確率で膵炎を発症していることから，膵炎の更なる減少のためにそのほかに膵炎予防効果があるとされている乳酸リンゲル液の大量輸液や膵管ステント留置法との併用効果に関して検討を進めていく必要がある。

## 文 献

- 1) Zheng MH, Xia HH, Chen YP : Rectal administration of NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis : a complementary meta-analysis. *Gut* (2008) 57, 1632-1633.
- 2) Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, et al. : Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis : Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* (2015) 22, 405-432.
- 3) Sudhindran S, Bromwich E, Edwards PR : Prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of glyceryl trinitrate in endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced pancreatitis. *Br J Surg* (2001) 88, 1178-1182.
- 4) Hao JY, Wu DF, Wang YZ, Gao YX, Lang HP, et al. : Prophylactic effect of glyceryl trinitrate on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis : a randomized placebo-controlled trial. *World J Gastroenterol* (2009) 15, 366-368.
- 5) 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, 903-909.