









## 資料

## 壊死性膵炎に対する様々な介入の最適時期は？

中井陽介<sup>1,2)</sup>  濱田 毅<sup>1,3)</sup>  斎藤友隆<sup>1)</sup> 塩見英之<sup>5)</sup>  丸田明範<sup>7)</sup>  
 岩下拓司<sup>8)</sup>  岩田圭介<sup>9)</sup> 竹中 完<sup>10)</sup>  増田充弘<sup>6)</sup> 松原三郎<sup>11)</sup>   
 佐藤達也<sup>1)</sup> 向井 強<sup>12)</sup> 安田一朗<sup>13)</sup>  伊佐山浩通<sup>4)</sup>   
 the WONDERFUL study group in Japan

- 1) 東京大学医学部 消化器内科,
- 2) 東京大学医学部附属病院 光学医療診療部, 3) がん研有明病院 肝胆膵内科,
- 4) 順天堂大学医学部附属順天堂医院 消化器内科,
- 5) 兵庫医科大学 消化器内科学肝胆膵内科,
- 6) 神戸大学 大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野,
- 7) 岐阜県総合医療センター 消化器内科,
- 8) 岐阜大学医学部附属病院 第一内科,
- 9) 岐阜市民病院 消化器内科, 10) 近畿大学 医学部消化器内科,
- 11) 埼玉医科大学総合医療センター 消化器・肝臓内科,
- 12) 金沢医科大学病院 消化器内視鏡学,
- 13) 富山大学 学術研究部医学系内科学第三講座

## 要 旨

膵周囲液体貯留は、急性膵炎後局所合併症として発生することが多く、臨床経過が悪い場合には致死的となる可能性もある病態であり、症候性の被包化膵壊死や膵仮性嚢胞ではインターベンションが必要となる。壊死性膵炎とその後の被包化壊死に対する治療では、外科的治療や経皮的治療から、近年では超音波内視鏡下ドレナージや Step-up approach としての内視鏡的ネクロセクトミーがより低侵襲であることから選択されるようになってきている。Lumen-apposing metal stent をはじめとした治療機器の開発もあり膵周囲液体貯留に対する内視鏡的治療はある程度確立されたものの、ネクロセクトミーの開始あるいは終了時期、ステントの抜去時期を含む様々な治療時期など標準化されていない点が多く残されている。また抗菌薬、栄養療法などの支持療法についてのエビデンスも増えつつあるが、同じく適切な治療時期に関するデータは限られている。本総説では、インターベンション・支持療法の両面からその適応と治療タイミングの現在のエビデンスを提示するとともに、今後検討が必要な課題についても概説する。

**Key words** acute necrotizing pancreatitis / drainage / endoscopic ultrasound / necrosectomy / pancreatic fluid collection

Gastroenterological Endoscopy 2024 ; 66 : 1726-37.

Yosuke NAKAI

Time to think prime times for treatment of necrotizing pancreatitis: Pendulum conundrum.

別刷請求先：〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

東京大学医学部附属病院 光学医療診療部 中井陽介

本論文は *Digestive Endoscopy* (2023) 35, 700-10 に掲載された「Time to think prime times for treatment of necrotizing pancreatitis: Pendulum conundrum」の第2出版物 (Second Publication) であり、*Digestive Endoscopy* 誌の編集委員会の許可を得ている。

## I 緒 言

急性膵炎は、消化器疾患でも頻度の高い疾患の一つであり<sup>1)</sup>、壊死性膵炎が約 20% を占め、膵周囲液体貯留 (Pancreatic fluid collection ; PFC) を合併することも多い。改訂アトランタ分類<sup>2)</sup> では、PFC は急性膵炎発症からの時間と膵壊死の有無により、acute peripancreatic fluid collection, acute necrotic collection, pancreatic pseudocyst, walled-off necrosis (WON) に 4 群に分類される。壊死組織の存在は感染のリスクとなるため、歴史的には早期の外科的治療が行われていた時期もあった<sup>3)</sup>。当時は壊死性膵炎の内科的治療の死亡率は 50%<sup>4)</sup> と高かったが、その後の低侵襲治療の開発により現在では内科的な Step-up approach が主流となっている。Step-up approach では超音波内視鏡あるいは経皮的ドレナージをまず行い、必要に応じて内視鏡的ネクロセクトミー (Direct endoscopic necrosectomy ; DEN) あるいは Video-assisted retroperitoneal debridement (VARD) を行うという治療である。近年では大口径の Lumen-apposing metal stent (LAMS) の開発により DEN の際の内視鏡挿入や壊死物質の除去がより容易となっている。

一方で適切な治療介入の時期は確立されておらず、侵襲的な治療介入を可能な限り遅らせるべきか、積極的に介入すべきかについては明らかにされていない。日常臨床では急性膵炎発症後 4 週間で PFC は被包化されることが多いが、自然消退する病変も存在することから、少なくとも 4 週間は経過を見ることが推奨されてきた。近年の内科的治療の成績向上から、早期治療介入の可能性が議論されている。またドレナージ治療後の Step-up の時期についても定まっておらず<sup>5)~7)</sup>、さらに内視鏡治療が確立しつつあることから<sup>8)</sup>、今後は栄養療法などの支持療法についても標準化が必要である<sup>9)</sup>。急性膵炎および PFC の治療は、介入時期 (早期か晩期か)、治療手技 (外科治療か低侵襲治療か) について、時代とともに変遷してきた。

本総説では、壊死性膵炎の侵襲的・非侵襲的治療の最適時期について概説する。本総説は、本邦の多施設共同研究グループである the WONDERFUL (WON anD pERipancreatic FLUID colLec-tion) consortium の活動の一環として執筆された。

## II ドレナージとネクロセクトミーの最適な時期は？

現在は超音波内視鏡を用いた経消化管的ドレナージが、症候性 PFC に対する第一選択治療であり、本邦でも LAMS が広く用いられるようになり、LAMS によるドレナージに続いて、必要な症例でネクロセクトミーを行い、PFC 改善後には LAMS を抜去し、必要なら plastic stent (PS) に交換、という治療の流れがほぼ確立したと言える<sup>10)</sup>。一方で各治療ステップのタイミングは、施設・内視鏡医により異なるのも事実である (Figure 1)。

症候性 PFC に対する介入のタイミングは、壊死性膵炎に外科的治療が行われていた時代から議論されてきた。内視鏡的、経皮的ドレナージは、急性膵炎 3-4 週間後に被包化された後に行うことが推奨されてきた<sup>10)</sup>。しかし後述のように急性膵炎後感染はより早期に発生しており<sup>11)</sup>、保存的治療に不応な場合には早期ドレナージが必要となることもある。そもそも急性膵炎後 4 週間というのは改訂アトランタ分類<sup>2)</sup> に準じたものであり、4 週以内の PFC であっても部分的あるいは完全に被包化されていることもある<sup>12)</sup>。

壊死性膵炎の約 60% が保存的治療で軽快する<sup>13)</sup> 一方、膵炎発症後 2-4 週の早期ドレナージが必要なこともあり、経皮的ドレナージの後方視的研究<sup>14)</sup> では早期介入が、ネクロセクトミー施行率・死亡率を低下させると報告されていた。しかしその後に行われた無作為化比較試験<sup>15)</sup> では、早期ドレナージは必ずしも成績を向上しないことが示された。PFC に対する早期の内視鏡的ドレナージの治療成績<sup>12), 16)~19)</sup> も報告されている (Table 1) が、早期ドレナージの優越性を明らかに示した研究はない。3 編のメタ解析<sup>20)~22)</sup> においても早期ドレナージは必ずしも治療成績を向上しないことから、現時点では早期ドレナージは推奨されていない。治療介入を膵炎発症 4 週間後まで行わない理由に、被包化がされる 4 週間待つべきとされているが、より早期に被包化された場合は早期ドレナージも安全に可能であったという報告もある<sup>23)</sup>。感染を合併した PFC では早期ドレナージが有用な可能性があるが、急性膵炎自体と感染による臨床症状の鑑別は困難なことも多い。感染を診断するための超音波内視鏡下穿刺吸引法 (EUS-FNA) の他

### Timing of interventions for PFCs

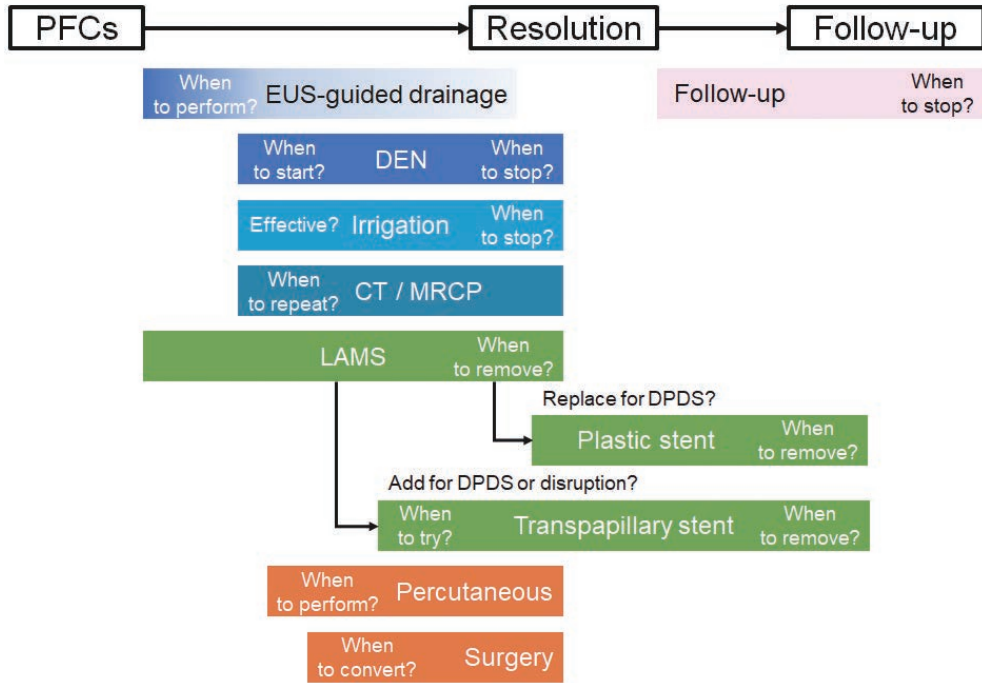


Figure 1 膵周囲液体貯留に対する治療の介入時期.  
 DEN ; direct endoscopic necrosectomy (内視鏡的ネクロセクトミー), DPDS ; disconnected pancreatic duct syndrome, EUS ; endoscopic ultrasonography (超音波内視鏡), LAMS ; lumen-apposing metal stent, MRCP ; magnetic retrograde cholangiopancreatography, PFC ; pancreatic fluid collections (膵周囲液体貯留).

Table 1 発症後4週未満と4週以降の内視鏡的治療の成績.

著者, 発表年	症例数	ANC/WON	LAMS	技術的成功	臨床的成功	偶発症	死亡率	入院期間, 日	再発
Chantarojanasiri, 2018 <sup>16)</sup>	35	80%	54%	100% /100%	記載なし	12% /22%	8% /4%	27.5 (5-58) /31 (15-271)	記載なし
Oblizajek, 2020 <sup>12)</sup>	38	100%	21%	100% /100%	89% /89%	21% /32%	0 /5%	26 (6-44) /6 (0-40)	記載なし
Khan, 2021 <sup>17)</sup>	188	43%	100%	100% /97%	88% /88%	31% /31%	19% /5%	記載なし	8% /14%
Rana, 2021 <sup>18)</sup>	170	100%	14%	100% /100%	94% /100%	21% /1%	6% /0%	記載なし	記載なし
Jagielski, 2022 <sup>19)</sup>	71	100%	100%	記載なし	92% /96%	28% /24%	4% /4%	記載なし	12% /13%

数値は, %または中央値 (範囲).

ANC ; acute necrotic collection (急性壊死性貯留), LAMS ; lumen-apposing metal stent, NA ; 不明, WON ; walled-off necrosis (被包化壊死)

に, プロカルシトニンなどのバイオマーカーなどによる早期ドレナージの適応決定について検討する必要がある. われわれのメタ解析<sup>20)</sup>では早期ドレナージにおいてLAMSとPSでの安全性・有効性には有意な違いを認めなかった. しかし被包化をほとんど認めないPFCでは大口径のLAMSを使用することで, 胃内容物の流入とそれに伴う腹膜炎の可能性があることから, 経鼻外瘻チューブによるドレナージが推奨される. 今後は治療介入

の時期だけでなく, 被包化と治療成績の関連の研究が待たれる.

また無症候性WONのうち26%が2-3カ月の間に症候性となるとされており<sup>24), 25)</sup>, 無症候性WONの治療適応も検討が必要である. 主な症状としては感染と腹痛であるが, 他にも消化管閉塞や消化管への穿通も報告されている. 無症候の時点で治療介入することで, 感染を合併して全身状態が悪化した後よりも安全に治療を行うことができる可

Table 2 初回超音波内視鏡下ドレナージ後のフォローアップ画像検査時期.

著者, 発表年	診断モダリティ	診断時期
Siddiqui, 2017 <sup>32)</sup>	造影 CT	ステント留置後 4 から 8 週
Mallick, 2018 <sup>33)</sup>	体外式超音波検査, CT	2 から 4 週毎に繰り返し
Bang, 2019 <sup>34)</sup>	CT, ERCP	治療後 6 週間; ERCP は膵管破綻の有無の評価目的
Abu Dayyeh, 2021 <sup>35)</sup>	CT, MRI	7 日後, 14 日後, 以降は各インターベンション後
Maharshi, 2021 <sup>36)</sup>	体外式超音波検査	ドレナージ後 3 週間
Siddiqui, 2021 <sup>37)</sup>	造影 CT, 体外式超音波検査	ステント留置後 4 から 8 週
Chavan, 2022 <sup>38)</sup>	MRI/MRCP	ステント抜去 4 週前
Bang, 2022 <sup>8)</sup>	CT	インターベンション後 72 時間

ERCP ; endoscopic retrograde cholangiopancreatography, MRCP ; magnetic resonance cholangiopancreatography

能性がある一方で, ドレナージ手技により感染を惹起する可能性も指摘されており<sup>26)</sup>, 無症候あるいは非感染性 WON に対するドレナージの適応があるのか, その場合にどのタイミングで行うのかについては検討が必要である.

ドレナージを行った後に, ネクロセクトミーをいつ行うのが良いかも統一されていない<sup>27)</sup>. LAMS 留置と同セッションでネクロセクトミーを行うことで, 少ない治療回数で WON の消失につながった (オッズ比 2.3, 95%信頼区間 1.06-4.73) という報告もある<sup>28)</sup> 一方で, 逆に治療回数が増加 (2.5 回 vs. 1.5 回) し, 入院期間も延長 (7.5 日 vs. 3.0 日) したという報告<sup>29)</sup> もあり, 一定の見解は得られていない. 現在, ネクロセクトミーの適切な開始時期を検討する無作為化比較試験が複数行われている (NCT05043415, NCT05252897, NCT05451901). またネクロセクトミーが必要となる予測因子の解析では, LAMS 留置 136 例のうち, 長径 10cm 以上 (オッズ比 8.91, 95%信頼区間 3.36-23.61), 傍結腸への伸展 (オッズ比 4.04, 95%信頼区間 1.60-10.23), 壊死物質割合 30% 以上 (オッズ比 4.24, 95%信頼区間 1.48-12.16) がリスク因子であった<sup>30)</sup>. 塩見ら<sup>31)</sup> は, 壊死物質内の air bubbles を表している “スポンジ・サイン” が, ネクロセクトミーが必要となる危険因子であったとも報告している.

### III 内視鏡治療のゴール

上述のように治療介入時期についての報告は多いが, ネクロセクトミーの終了時期, 治療ゴールを検討した研究はこれまで報告されていない. 日常臨床においては, 症状・炎症マーカー・画像所

見に基づいて PFC の改善と判断されることが多い. ネクロセクトミーを完了するタイミングは, 内視鏡所見, PFC の末梢領域への内視鏡の挿入性, 画像所見による再発リスクなど様々な因子をもとに決定される. CT や MRI あるいは MRCP (MR cholangiopancreatography) などの経過観察の画像検査を行うタイミングも確立しておらず (Table 2)<sup>8), 32)~38)</sup>, CT 検査の時期も 72 時間から 8 週と様々である. 画像検査の目的は, PFC の改善と Disconnected pancreatic duct syndrome (DPDS) の二つがある. 治療後数日で行う CT では初期の治療効果を評価するが, PFC の消失には数週間を要することも多い. 後述のように PFC 再発の危険因子である DPDS は, MRCP や内視鏡的逆行性膵胆管造影法 (ERCP) を用いて評価されるが, PFC の改善前には膵管の正確な評価は困難なため, MRCP は PFC 改善後に行うことが多い. このように PFC 治療においては, 画像診断のモダリティとその時期についても治療アルゴリズムに組み入れる必要がある. また治療成功後のステント抜去時期も検討が必要である. ステント抜去は PFC 消失後に通常行うが, LAMS は 4 週間以上留置すると出血やステント埋没のリスクがあることが報告されている<sup>39)</sup>. 仮性嚢胞で留置 4 週後, WON で留置 6 週後に抜去すれば出血を認めなかったという報告もある<sup>40)</sup>. LAMS 留置 1378 例の報告<sup>40)</sup> では出血を 3.8% に認め, 1 週間以内の発症が 46%, 4 週間以内の発症が 75% とされている. LAMS 抜去の検討<sup>41)</sup> では, 抜去 24 時間以内と以降の出血率はそれぞれ 1.1%, 1.9% とされている. また LAMS 関連の晩期偶発症では, ステント埋没が 4.7% と最多で, 次いで出血が多かった

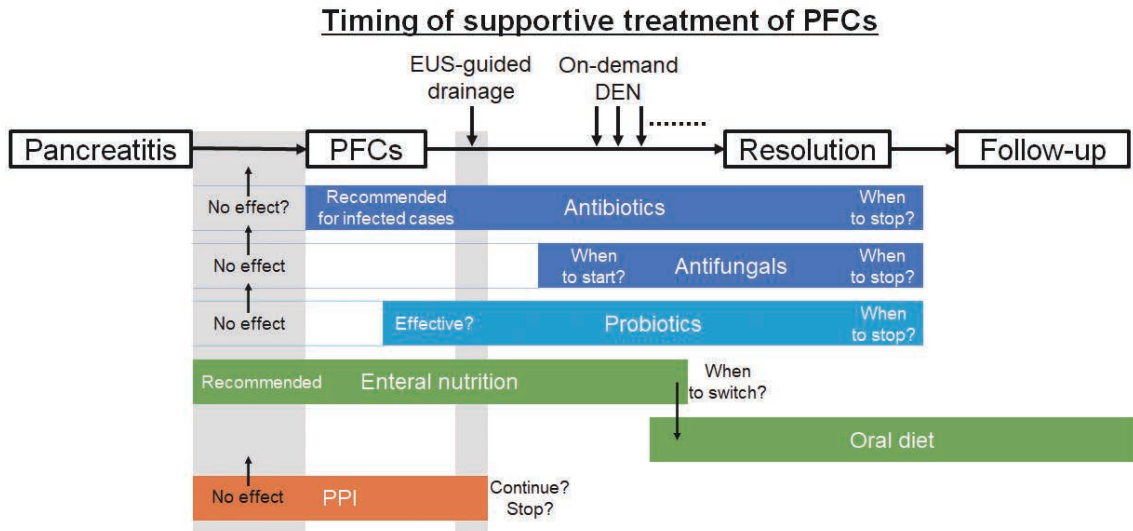


Figure 2 膵周囲液体貯留に対する内視鏡治療症例の非侵襲的治療時期.

DEN ; direct endoscopic necrosectomy, EUS ; endoscopic ultrasonography (超音波内視鏡), PFC ; pancreatic fluid collection (膵周囲液体貯留), PPI ; proton pump inhibitor (プロトンポンプ阻害薬).

とされているが、ステント抜去時期との関連は認められなかった。ネクロセクトミーを要する症例では治療が4週間を超えることも少なからずあり、LAMS留置後4-6週で抜去すべきか、PFC改善後に抜去すべきか、現時点では明らかではない。

上述のDPDSとPFC再発との関連の報告は増えており、メタ解析<sup>42)</sup>においてもDPDSの合併率は40-69%とされ、DPDSはPFC改善後の再発危険因子とされている(オッズ比6.72, 95%信頼区間2.72-16.6)。またDPDS症例では長期のPS留置が再発リスクを軽減するという報告もあるが<sup>43)~45)</sup>、無作為化比較試験では長期PS留置の優位性は示されなかった<sup>38)</sup>。さらに長期留置による消化管穿孔の報告もあり<sup>46)</sup>、DPDS症例のステント抜去や経乳頭的ステント留置など、内視鏡治療の標準化が課題である。

ネクロセクトミーのタイミングの他にも、その他の侵襲的・非侵襲的介入の開始・終了時期も検討の余地が残されている(Figure 2)。感染性物質がWON腔から洗い出されること期待して、経鼻ドレナージによる灌流の報告もあるが、その結果は必ずしも一定でない<sup>36), 47)~52)</sup>。灌流によるWONの内圧上昇が菌血症を惹起される懸念もあるため、灌流の開始時期は慎重に判断する必要がある。最

後にERCPによる膵管評価の時期と必要性についても意見が分かれている。経乳頭的膵管ステント留置は膵液の生理的排出を促すことで、DPDSおよびPFC再発を防ぐ可能性がある一方、感染を惹起するリスクはある<sup>53)</sup>。実際に壊死性膵炎の急性期に予防的膵管ステントを留置する臨床研究ではステント留置により63.6%と高率に感染を合併したため試験が中止されており<sup>54)</sup>、経乳頭的膵管インターベンションの適応と適切なタイミングの検討が待たれる。

また壊死性膵炎改善後の長期経過観察がどこまで必要かについても明らかでない。2本の無作為化比較試験の長期経過観察では、特に外科的ネクロセクトミー施行例で膵機能低下が報告されており、壊死性膵炎治療後には、内分泌機能は36-56%で、外分泌機能は16-42%で低下したとされている<sup>55), 56)</sup>。壊死性膵炎の短期成績は向上しており、今後は長期のQuality of lifeの向上を目指した検討が必要である。また急性膵炎は発症後10年にいたるまでの膵癌の危険因子ともされており<sup>57), 58)</sup>、膵機能不全や膵癌のサーベイランスが必要であり、今後は長期合併症の高危険群の確立が必要である。

#### IV 急性膵炎・PFCに対する抗菌薬

壊死性膵炎における感染は予後不良因子の一つ

であり、その死亡率は20-30%とされている<sup>59)</sup>。急性膵炎731例の検討<sup>60)</sup>では、全体で23.7%の感染を認め、壊死膵への感染は13.4%、膵外の感染は14.6%、肺炎が11.5%であったとされている。感染時期は、壊死膵の感染が中央値26日、菌血症が10日、肺炎が9日と報告されている。一方で外科的治療114例の検討<sup>11)</sup>では、外科的に除去した壊死物質の細菌検出率は、1週目で23.8%、3週目で71.4%、4週目で32.5%とも報告されている。壊死性膵炎205例の検討<sup>61)</sup>でも膵内感染13.9日、膵外感染9.1日とより早期に発生しており、真菌感染が31.6日と後期に増加したと報告されている。

このように急性膵炎後早い段階で感染合併が多いことから、予防的抗菌薬については以前から検討されてきた。7編の無作為化比較試験のメタ解析<sup>62)</sup>では、予防的抗菌薬の使用は、死亡率(リスク比0.60, 95%信頼区間0.34-1.05)、感染性膵壊死(リスク比0.85, 95%信頼区間0.57-1.26)の有意な低下につながらなかったが、膵炎発症後48-72時間以内の抗菌薬投与の検討<sup>63)</sup>では、死亡率(オッズ比0.48, 95%信頼区間0.25-0.94)、感染性膵壊死(オッズ比0.55, 95%信頼区間0.33-0.92)とも低下したことが報告されている。予防的抗菌薬による真菌感染の増加の報告はないものの、多剤耐性菌の感染リスクは高くなる可能性もあり、壊死性膵炎全例で予防的抗菌薬を強く支持するものとは言えない。実際欧州消化器内視鏡学会ガイドライン<sup>64)</sup>は、感染が証明あるいは疑われる症例に限定した抗菌薬投与を推奨している。プロカルシトニンを基準にして抗菌薬の中止または継続を決定することで、感染症を増加することなく抗菌薬の使用を減少可能であったという無作為化比較試験<sup>65)</sup>も報告されている。培養が陽性となった場合には培養結果に基づいた抗菌薬選択が可能であるが、培養結果判明前や膵壊死が疑われる症例における抗菌薬選択については検討が必要である。

ドレナージの適応決定のための試験穿刺の意義についても意見が分かれている。欧州消化器内視鏡学会ガイドライン<sup>64)</sup>は、12-25%に細菌培養の偽陰性も認めることから<sup>66)-68)</sup>、全例で試験穿刺することは推奨されておらず、また抗菌薬投与例では特に偽陰性が問題となる。実際の臨床では感染が証明されなくても臨床症状がある場合はドレナージを行うことが多く、エキスパートへのアン

ケート<sup>69)</sup>では、培養検査を全例で施行する施設はなく、症例に応じて施行する施設が85%であった。培養検査を行う理由には感染が疑われるがCTでPFC内にガス像がない症例が18%、CT所見に関わらず感染が疑われる症例が22%、ほとんど行わない施設が45%であった。ドレナージ施行例でも感染を合併していないことが判明することもあり、積極的な穿刺・培養と適切な抗菌薬選択が治療成績を向上するかの検討も必要である<sup>70)</sup>。また培養検査の低感度の課題を解決するために、病原菌検出のための遺伝子解析によるメタゲノミクスの可能性も報告されており<sup>71)</sup>、より多くの病原菌を、短時間に検出できる可能性がある一方で、コスト解析は必要である。またドレナージ後の監視培養の意義と適切なタイミングについても検討が必要である。

さらに抗菌薬の適切な終了時期についても明らかにされていない。欧州消化器内視鏡学会ガイドライン<sup>64)</sup>ではドレナージ抜去後48時間で抗菌薬を終了することが多いとされているが、ネクロセクトミーを行う症例では抗菌薬投与期間が長期にわたることになり、多剤耐性菌や真菌感染のリスクが上昇する可能性や*Clostridium difficile*腸炎が増加する可能性がある。ドレナージやネクロセクトミーにより感染が改善した時点で中止できるのか、それともPFC消失まで継続が必要かについて検討が待たれる。

また抗真菌薬の適応についても十分に検討されていない。2,151例の壊死性膵炎の検討<sup>72)</sup>では真菌感染を26.6%に認め、入院中死亡など予後不良因子であったと報告されている。内視鏡治療を行ったWONにおける真菌検出率は46%と高率であり、特に*Candida*種を最も多く認めており<sup>73)</sup>、真菌感染は過小評価され、治療成績にも大きく影響している可能性がある。 $\beta$ -D-グルカンの評価のタイミングなども今後明らかにする必要がある。

## V 栄養とプロバイオティクスの位置づけ

急性膵炎では、バクテリアル・トランスロケーションによる感染リスクを下げると思われる経腸栄養の重要性が強調されており、経静脈栄養との比較のメタ解析<sup>74)</sup>でも経腸栄養が臨床成績を改善したと報告されている。経腸栄養では開始時期が重要とされており、48時間以内に開始することで

死亡率(リスク比 0.46, 95%信頼区間 0.20-0.99), 多臓器不全(リスク比 0.44, 95%信頼区間 0.23-0.84), 感染性瘵壊死(リスク比 0.46, 95%信頼区間 0.27-0.77)が低下した一方で, 48時間以降に経腸栄養を開始した場合には死亡率(リスク比 0.67, 95%信頼区間 0.22-2.10), 多臓器不全(リスク比 0.73, 95%信頼区間 0.33-1.63), 感染性瘵壊死(リスク比 0.31, 95%信頼区間 0.07-1.34)のいずれも有意な低下は見られなかった<sup>75)</sup>. これらの結果は, 上述した急性瘵炎で早期に感染が発生するという報告に矛盾しないものと言える<sup>11), 60), 61)</sup>. 一方で急性瘵炎発症72時間後の経口摂取と, 早期経腸栄養の比較では感染・死亡率ともに有意差がなかったという無作為化比較試験も報告されている<sup>76)</sup>. この研究では急性瘵炎発症後72時間の時点での経口摂取は69%で可能であり, 重症急性瘵炎全例において発症早期に経腸栄養を開始すべきかどうかは依然として検討の余地がある<sup>77)</sup>.

バクテリアル・トランスロケーションの予防のためのプロバイオティクスの検討も行われてきた. 急性瘵炎45例の無作為化比較試験<sup>78)</sup>ではプロバイオティクス投与例では感染合併が30.4%から4.5%に減少したと報告されたが, その後行われた298例の大規模無作為化比較試験 (PROPATRIA trial)<sup>79)</sup>では, プロバイオティクス群で30%, 非プロバイオティクス群で28%と感染合併は同等であり, さらに死亡率はプロバイオティクス群で16%と, 非プロバイオティクス群の6%より高率であった. 副次解析<sup>80)</sup>におけるバクテリアル・トランスロケーションのマーカーである尿中窒素酸化物の検討では, 臓器不全合併例においてはプロバイオティクス群で尿中窒素酸化物の上昇を認めており, 臓器不全合併例ではプロバイオティクスが腸粘膜障害を惹起し, バクテリアル・トランスロケーションをきたす可能性があると考えられている. 急性瘵炎早期から発生する腸管バリア機能の低下が, 感染性合併症, 臓器不全, 死亡に関連していることも示唆する結果であるといえる. プロバイオティクス群での高い死亡率についての考察はあるものの<sup>81)</sup>, その作用機序が解明されれば急性瘵炎での位置づけもさらに明らかとなることが期待される. プロバイオティクスの他にもプレバイオティクス, シンバイオティクスなどを用いた腸内細菌叢への介入<sup>82)</sup>など, 検討すべき課題が多

く残されている.

栄養療法も感染からの回復には有用であると考えられている. しかしLAMSなどの大口徑ステントでは, 経口摂取に伴い食物残渣によるステント閉塞あるいは食物の流入をきたし, 炎症再燃やネクロセクトミーの治療効果に影響する可能性もあるが, 実際の頻度も不明であり今後の検討課題と言える. ドレナージを維持しつつ, 食事の流入を防ぐ弁がついた新規LAMSも10例と少数例ではあるが報告されている<sup>83)</sup>.

急性瘵炎とその後のPFC治療中には, 膵腺房細胞の活性化抑制および消化性潰瘍を防ぐ目的でプロトンポンプ阻害薬などの制酸剤がしばしば使用されるが, 長期のプロトンポンプ阻害薬使用は腸内細菌叢の異常をきたすことが知られている<sup>84)</sup>. 胆管炎などの感染合併症を増加する可能性もある<sup>85)~88)</sup>が, 重症急性瘵炎の検討では, プロトンポンプ阻害薬により十二指腸細菌叢の変化をきたすが, 感染合併症自体は増加しなかったと報告されている<sup>89)</sup>. またプロトンポンプ阻害薬による胃酸分泌の抑制は壊死物質の化学的剝離を抑制する可能性もあり, 実際にLAMS留置例の後ろ向き研究<sup>90)</sup>では, プロトンポンプ阻害薬使用例でステント閉塞が多く(20.1% vs. 9.5%), 治療セッション数も増加(4.6 vs. 3.2回)したとされている.

## VI 結 語

PFCに対する侵襲的・非侵襲的治療の適応・時期について現状のエビデンスをもとに概説した. 壊死性瘵炎における様々な治療介入の時期については質の高い研究が少なく, それぞれのトピックについて今後の前向き研究が必要である. まずドレナージ, ネクロセクトミー, ステント抜去などの介入時期の研究を行う必要がある. 次に灌流や抗菌薬などの補助療法についても研究が必要である. PFCの頻度は高くないこと, 施設間での治療の標準化がされていないことから, 多施設共同研究により一般化可能性が高いエビデンスの発信が重要であり, それにより現在も偶発症が多く死亡率も低いとは言えないPFC治療成績のさらなる改善が期待される.

本論文内容に関連する著者の利益相反: 中井陽介 (ボストン・サイエンティフィックジャパン,

富士フィルム, オリンパス, HOYA, ガデリウス  
メディカル), 伊佐山浩通 (ボストン・サイエン  
ティフィックジャパン, 富士フィルム, 富士フイ  
ルムヘルスケア, ガデリウスメディカル, 日本ラ  
イフライン, ゼオンメディカル, オリンパス, セ  
ンチュリーメディカル)

## 文 献

1. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the united states : Update 2021. *Gastroenterology* 2022 ; 162 : 621-44.
2. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C et al. Classification of acute pancreatitis--2012 : Revision of the atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013 ; 62 : 102-11.
3. Chang YC. Is necrosectomy obsolete for infected necrotizing pancreatitis? Is a paradigm shift needed? *World J Gastroenterol* 2014 ; 20 : 16925-34.
4. Moynihan B. Acute pancreatitis. *Ann Surg* 1925 ; 81 : 132-42.
5. Isayama H, Nakai Y, Rerknimitr R et al. Asian consensus statements on endoscopic management of walled-off necrosis. Part 2 : Endoscopic management. *J Gastroenterol Hepatol* 2016 ; 31 : 1555-65.
6. Guo J, Saftoiu A, Vilmann P et al. A multi-institutional consensus on how to perform endoscopic ultrasound-guided peri-pancreatic fluid collection drainage and endoscopic necrosectomy. *Endosc Ultrasound* 2017 ; 6 : 285-91.
7. Chantarojanasiri T, Ratanachu-Ek T, Isayama H. When should we perform endoscopic drainage and necrosectomy for walled-off necrosis? *J Clin Med* 2020 ; 9 : 4072.
8. Bang JY, Wilcox CM, Arnoletti JP et al. Validation of the orlando protocol for endoscopic management of pancreatic fluid collections in the era of lumen-apposing metal stents. *Dig Endosc* 2022 ; 34 : 612-21.
9. Iwashita T, Iwata K, Hamada T et al. Supportive treatment during the periprocedural period of endoscopic treatment for pancreatic fluid collections : A critical review of current knowledge and future perspectives. *J Gastroenterol* 2022 ; 58 : 98-111.
10. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY et al. American gastroenterological association clinical practice update : Management of pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 2020 ; 158 : 67-75.e1.
11. Beger HG, Bittner R, Block S et al. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology* 1986 ; 91 : 433-8.
12. Oblizajek N, Takahashi N, Agayeva S et al. Outcomes of early endoscopic intervention for pancreatic necrotic collections : A matched case-control study. *Gastrointest Endosc* 2020 ; 91 : 1303-9.
13. van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology* 2011 ; 141 : 1254-63.
14. van Grinsven J, Timmerman P, van Lienden KP et al. Proactive versus standard percutaneous catheter drainage for infected necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2017 ; 46 : 518-23.
15. Boxhoorn L, van Dijk SM, van Grinsven J et al. Immediate versus postponed intervention for infected necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2021 ; 385 : 1372-81.
16. Chantarojanasiri T, Yamamoto N, Nakai Y et al. Comparison of early and delayed eus-guided drainage of pancreatic fluid collection. *Endosc Int Open* 2018 ; 6 : E1398-405.
17. Khan S, Chandran S, Chin J et al. Drainage of pancreatic fluid collections using a lumen-apposing metal stent with an electrocautery-enhanced delivery system. *J Gastroenterol Hepatol* 2021 ; 36 : 3395-401.
18. Rana SS, Sharma R, Kishore K et al. Safety and efficacy of early (< 4 weeks of illness) endoscopic transmural drainage of post-acute pancreatic necrosis predominantly located in the body of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2021 ; 25 : 2328-35.
19. Jagielski M, Piątkowski J, Jackowski M. Early endoscopic treatment of symptomatic pancreatic necrotic collections. *Sci Rep* 2022 ; 12 : 308.
20. Nakai Y, Shiomi H, Hamada T et al. Early versus delayed interventions for necrotizing pancreatitis : A systematic review and meta-analysis. *DEN Open* 2022 ; 3 : e171.
21. Gao L, Zhang H, Li G et al. The clinical outcome from early versus delayed minimally invasive intervention for infected pancreatic necrosis : A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol* 2022 ; 57 : 397-406.
22. Ramai D, Enofe I, Deliwala SS et al. Early (< 4 weeks) versus standard (≥ 4 weeks) endoscopic drainage of pancreatic walled-off fluid collections : A systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2023 ; 97 : 415-21.
23. Trikudanathan G, Tawfik P, Amateau SK et al. Early (< 4 weeks) versus standard (≥ 4 weeks) endoscopically centered step-up interventions for necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2018 ; 113 : 1550-8.
24. Jagielski M, Smoczyński M, Studniarek M et al. Spontaneous regression of asymptomatic walled-off pancreatic necrosis. *Arch Med Sci* 2019 ; 15 : 1278-87.
25. Rana SS, Sharma RK, Gupta P et al. Natural course of asymptomatic walled off pancreatic necrosis. *Dig Liver Dis* 2019 ; 51 : 730-4.
26. Boxhoorn L, Fritzsche JA, Fockens P et al. Clinical outcome of endoscopic treatment for symptomatic sterile walled-off necrosis. *Endoscopy* 2021 ; 53 : 136-44.

27. Sato T, Yasuda I, Nakai Y. The second shot to walled-off necrosis: The sooner the better versus sooner or later. *DEN Open* 2023 ; 3 : e182.
28. Yan L, Dargan A, Nieto J et al. Direct endoscopic necrosectomy at the time of transmural stent placement results in earlier resolution of complex walled-off pancreatic necrosis: Results from a large multicenter united states trial. *Endosc Ultrasound* 2019 ; 8 : 172-9.
29. Pawa R, Dorrell R, Clark C et al. Delayed endoscopic necrosectomy improves hospital length of stay and reduces endoscopic interventions in patients with symptomatic walled-off necrosis. *DEN Open* 2023 ; 3 : e162.
30. Chandrasekhara V, Elhanafi S, Storm AC et al. Predicting the need for step-up therapy after eus-guided drainage of pancreatic fluid collections with lumen-apposing metal stents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021 ; 19 : 2192-8.
31. Tsujimae M, Shiomi H, Sakai A et al. Computed tomography imaging-based predictors of the need for a step-up approach after initial endoscopic ultrasound-guided transmural drainage for pancreatic fluid collections. *Surg Endosc* 2023 ; 37 : 1096-106.
32. Siddiqui AA, Kowalski TE, Loren DE et al. Fully covered self-expanding metal stents versus lumen-apposing fully covered self-expanding metal stent versus plastic stents for endoscopic drainage of pancreatic walled-off necrosis: Clinical outcomes and success. *Gastrointest Endosc* 2017 ; 85 : 758-65.
33. Mallick B, Dhaka N, Gupta P et al. An audit of percutaneous drainage for acute necrotic collections and walled off necrosis in patients with acute pancreatitis. *Pancreatology* 2018 ; 18 : 727-33.
34. Bang JY, Navaneethan U, Hasan MK et al. Non-superiority of lumen-apposing metal stents over plastic stents for drainage of walled-off necrosis in a randomised trial. *Gut* 2019 ; 68 : 1200-9.
35. Abu Dayyeh BK, Chandrasekhara V, Shah RJ et al. Combined drainage and protocolized necrosectomy through a co-axial lumen-apposing metal stent for pancreatic walled-off necrosis: A prospective multicenter trial. *Ann Surg* Published online : 2 Nov 2021 ; DOI : 10.1097/SLA.0000000000005274.
36. Maharshi S, Sharma SS, Ratra S et al. Management of walled-off necrosis with nasocystic irrigation with hydrogen peroxide versus biflanged metal stent: Randomized controlled trial. *Endosc Int Open* 2021 ; 9 : E1108-15.
37. Siddiqui A, Naveed M, Basha J et al. International, multicenter retrospective trial comparing the efficacy and safety of bi-flanged versus lumen-apposing metal stents for endoscopic drainage of walled-off pancreatic necrosis. *Ann Gastroenterol* 2021 ; 34 : 273-81.
38. Chavan R, Nabi Z, Lakhtakia S et al. Impact of transmural plastic stent on recurrence of pancreatic fluid collection after metal stent removal in disconnected pancreatic duct: A randomized controlled trial. *Endoscopy* 2022 ; 54 : 861-8.
39. Bang JY, Hawes RH, Varadarajulu S. Lumen-apposing metal stent placement for drainage of pancreatic fluid collections: Predictors of adverse events. *Gut* 2020 ; 69 : 1379-81.
40. Ahmad W, Fehmi SA, Savides TJ et al. Protocol of early lumen apposing metal stent removal for pseudocysts and walled off necrosis avoids bleeding complications. *Scand J Gastroenterol* 2020 ; 55 : 242-7.
41. Nayar M, Leeds JS, Oppong K. Lumen-apposing metal stents for drainage of pancreatic fluid collections: Does timing of removal matter? *Gut* 2022 ; 71 : 850-3.
42. Hamada T, Iwashita T, Saito T et al. Disconnected pancreatic duct syndrome and outcomes of endoscopic ultrasound-guided treatment of pancreatic fluid collections: Systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc* 2022 ; 34 : 676-86.
43. Bang JY, Wilcox CM, Navaneethan U et al. Impact of disconnected pancreatic duct syndrome on the endoscopic management of pancreatic fluid collections. *Ann Surg* 2018 ; 267 : 561-8.
44. Téllez-Aviña FI, Casasola-Sánchez LE, Ramírez-Luna M et al. Permanent indwelling transmural stents for endoscopic treatment of patients with disconnected pancreatic duct syndrome: Long-term results. *J Clin Gastroenterol* 2018 ; 52 : 85-90.
45. Bang JY, Mel Wilcox C, Arnoletti JP et al. Importance of disconnected pancreatic duct syndrome in recurrence of pancreatic fluid collections initially drained using lumen-apposing metal stents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021 ; 19 : 1275-81.e2.
46. Yamauchi H, Iwai T, Kida M et al. Complications of long-term indwelling transmural double pigtail stent placement for symptomatic peripancreatic fluid collections. *Dig Dis Sci* 2019 ; 64 : 1976-84.
47. Siddiqui AA, DeWitt JM, Strongin A et al. Outcomes of eus-guided drainage of debris-containing pancreatic pseudocysts by using combined endoprosthesis and a nasocystic drain. *Gastrointest Endosc* 2013 ; 78 : 589-95.
48. Siddiqui AA, Adler DG, Nieto J et al. Eus-guided drainage of peripancreatic fluid collections and necrosis by using a novel lumen-apposing stent: A large retrospective, multicenter u.s. Experience (with videos). *Gastrointest Endosc* 2016 ; 83 : 699-707.
49. Tamura T, Itonaga M, Tanioka K et al. Radical treatment for walled-off necrosis: Transmural nasocyst continuous irrigation. *Dig Endosc* 2019 ; 31 : 307-15.
50. Günay S, Paköz B, Çekiç C et al. Evaluation of hydrogen peroxide-assisted endoscopic ultrasonography-guided necrosectomy in walled-off pancreatic necrosis: A single-center experience. *Medicine (Baltimore)* 2021 ; 100 : e23175.
51. Messallam AA, Adler DG, Shah RJ et al. Direct endoscopic necrosectomy with and without hydrogen

- peroxide for walled-off pancreatic necrosis: A multicenter comparative study. *Am J Gastroenterol* 2021 ; 116 : 700-9.
52. Bhargava MV, Rana SS, Gorski U et al. Assessing the efficacy and outcomes following irrigation with streptokinase versus hydrogen peroxide in necrotizing pancreatitis: A randomized pilot study. *Dig Dis Sci* 2022 ; 67 : 4146-53.
  53. Kozarek R, Hovde O, Attia F et al. Do pancreatic duct stents cause or prevent pancreatic sepsis? *Gastrointest Endosc* 2003 ; 58 : 505-9.
  54. Karjula H, Schmidt PN, Makela J et al. Prophylactic pancreatic duct stenting in severe acute necrotizing pancreatitis: A prospective randomized study. *Endoscopy* 2019 ; 51 : 1027-34.
  55. Hollemans RA, Bakker OJ, Boermeester MA et al. Superiority of step-up approach vs open necrosectomy in long-term follow-up of patients with necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology* 2019 ; 156 : 1016-26.
  56. Onnekink AM, Boxhoorn L, Timmerhuis HC et al. Endoscopic versus surgical step-up approach for infected necrotizing pancreatitis (extension): Long-term follow-up of a randomized trial. *Gastroenterology* 2022 ; 163 : 712-22.e14.
  57. Sadr-Azodi O, Oskarsson V, Discacciati A et al. Pancreatic cancer following acute pancreatitis: A population-based matched cohort study. *Am J Gastroenterol* 2018 ; 113 : 1711-9.
  58. Munigala S, Almaskeen S, Subramaniam DS et al. Acute pancreatitis recurrences augment long-term pancreatic cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2023 ; 118 : 727-37.
  59. Yasuda I, Takahashi K. Endoscopic management of walled-off pancreatic necrosis. *Dig Endosc* 2021 ; 33 : 335-41.
  60. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009 ; 96 : 267-73.
  61. Lu JD, Cao F, Ding YX et al. Timing, distribution, and microbiology of infectious complications after necrotizing pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2019 ; 25 : 5162-73.
  62. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 ; 5 : Cd002941.
  63. Ukai T, Shikata S, Inoue M et al. Early prophylactic antibiotics administration for acute necrotizing pancreatitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015 ; 22 : 316-21.
  64. 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.
  65. Siriwardena AK, Jegatheeswaran S, Mason JM. A procalcitonin-based algorithm to guide antibiotic use in patients with acute pancreatitis (procap): A single-centre, patient-blinded, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022 ; 7 : 913-21.
  66. Rau B, Pralle U, Mayer JM et al. Role of ultrasonographically guided fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of infected pancreatic necrosis. *Br J Surg* 1998 ; 85 : 179-84.
  67. Rodriguez JR, Razo AO, Targarona J et al. Debridement and closed packing for sterile or infected necrotizing pancreatitis: Insights into indications and outcomes in 167 patients. *Ann Surg* 2008 ; 247 : 294-9.
  68. van Baal MC, Bollen TL, Bakker OJ et al. The role of routine fine-needle aspiration in the diagnosis of infected necrotizing pancreatitis. *Surgery* 2014 ; 155 : 442-8.
  69. van Grinsven J, van Brunschot S, Bakker OJ et al. Diagnostic strategy and timing of intervention in infected necrotizing pancreatitis: An international expert survey and case vignette study. *HPB (Oxford)* 2016 ; 18 : 49-56.
  70. Tenner S, Baillie J, DeWitt J et al. American college of gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013 ; 108 : 1400-15 ; 16.
  71. Lin C, Bonsu A, Li J et al. Application of metagenomic next-generation sequencing for suspected infected pancreatic necrosis. *Pancreatology* 2022 ; 22 : 864-70.
  72. Singh RR, Mitchell W, David Y et al. Pancreatic fungal infection in patients with necrotizing pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2021 ; 55 : 218-26.
  73. Werge M, Roug S, Novovic S et al. Fungal infections in patients with walled-off pancreatic necrosis. *Pancreas* 2016 ; 45 : 1447-51.
  74. Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF et al. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 ; 1 : Cd002837.
  75. Petrov MS, Pylpynchuk RD, Uchugina AF. A systematic review on the timing of artificial nutrition in acute pancreatitis. *Br J Nutr* 2009 ; 101 : 787-93.
  76. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 1983-93.
  77. 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.
  78. Oláh A, Belágyi T, Issekutz A et al. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002 ; 89 : 1103-7.
  79. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pan-









- creatitis : A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008 ; 371 : 651-9.
80. Besselink MG, van Santvoort HC, Renooij W et al. Intestinal barrier dysfunction in a randomized trial of a specific probiotic composition in acute pancreatitis. *Ann Surg* 2009 ; 250 : 712-9.
81. Bongaerts GP, Severijnen RS. A reassessment of the propatria study and its implications for probiotic therapy. *Nat Biotechnol* 2016 ; 34 : 55-63.
82. Inamura K, Hamada T, Bullman S et al. Cancer as microenvironmental, systemic and environmental diseases : Opportunity for transdisciplinary microbiomics science. *Gut* 2022 Published online : 12 Jul 2022. DOI : 10.1136/gutjnl-2022-327209.
83. Cho IR, Chung MJ, Jo JH et al. A novel lumen-appearing metal stent with an anti-reflux valve for endoscopic ultrasound-guided drainage of pseudocysts and walled-off necrosis : A pilot study. *Plos One* 2019 ; 14 : e0221812.
84. Macke L, Schulz C, Koletzko L et al. Systematic review : The effects of proton pump inhibitors on the microbiome of the digestive tract-evidence from next-generation sequencing studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2020 ; 51 : 505-26.
85. Min YW, Kang D, Shin JY et al. Use of proton pump inhibitors and the risk of cholangitis : A nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2019 ; 50 : 760-8.
86. Hakuta R, Nakai Y, Hamada T et al. Use of proton pump inhibitors and cholangitis complicated with multi-drug resistant bacteria. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2022 ; 29 : 230-8.
87. Sbeit W, Abukaes H, Said Ahmad H et al. The possible association of proton pump inhibitor use with acute cholangitis in patients with choledocholithiasis : A multi-center study. *Scand J Gastroenterol* 2022 ; 58 : 1-5.
88. Hakuta R, Nakai Y, Oyama H et al. Increased risk of biliary infection after biliary stent placement in users of proton pump inhibitors. *DEN open* 2022 ; 3 : e129.
89. Ma X, Huang L, Huang Z et al. The impacts of acid suppression on duodenal microbiota during the early phase of severe acute pancreatitis. *Sci Rep* 2020 ; 10 : 20063.
90. Powers PC, Siddiqui A, Sharaiha RZ et al. Discontinuation of proton pump inhibitor use reduces the number of endoscopic procedures required for resolution of walled-off pancreatic necrosis. *Endosc Ultrasound* 2019 ; 8 : 194-8.

---

論文受付 2023年12月14日

同 受理 2023年12月25日

## TIME TO THINK PRIME TIMES FOR TREATMENT OF NECROTIZING PANCREATITIS: PENDULUM CONUNDRUM

Yousuke NAKAI<sup>1),2)</sup> , Tsuyoshi HAMADA<sup>1),3)</sup> , Tomotaka SAITO<sup>1)</sup>,  
Hideyuki SHIOMI<sup>5)</sup> , Akinori MARUTA<sup>7)</sup>, Takuji IWASHITA<sup>8)</sup> ,  
Keisuke IWATA<sup>9)</sup>, Mamoru TAKENAKA<sup>10)</sup> , Atsuhiko MASUDA<sup>6)</sup>,  
Saburo MATSUBARA<sup>11)</sup> , Tatsuya SATO<sup>1)</sup>, Tsuyoshi MUKAI<sup>12)</sup>,  
Ichiro YASUDA<sup>13)</sup>  AND Hiroyuki ISAYAMA<sup>4)</sup> , the WONDERFUL study group in Japan

1) *Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo.*

2) *Department of Endoscopy and Endoscopic Surgery, The University of Tokyo Hospital.*

3) *Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Medicine,  
Cancer Institute Hospital of Japanese Foundation for Cancer Research.*

4) *Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, Juntendo University.*

5) *Division of Gastroenterology and Hepatobiliary and Pancreatic Diseases, Department of Internal Medicine,  
Hyogo Medical University.*

6) *Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine.*

7) *Department of Gastroenterology, Gifu Prefectural General Medical Center.*

8) *First Department of Internal Medicine, Gifu University Hospital.*

9) *Department of Gastroenterology, Gifu Municipal Hospital.*

10) *Department of Gastroenterology and Hepatology, Faculty of Medicine, Kindai University.*

11) *Department of Gastroenterology and Hepatology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University.*

12) *Department of Gastroenterological Endoscopy, Kanazawa Medical University.*

13) *Third Department of Internal Medicine, University of Toyama.*

Pancreatic fluid collections (PFCs) typically develop as local complications of acute pancreatitis and complicate the clinical course of patients with acute pancreatitis and potentially fatal clinical outcomes. Interventions are required in cases of symptomatic walled-off necrosis (WON) (matured PFCs with necrosis) and pancreatic pseudocysts (matured PFCs without necrosis). In the management of necrotizing pancreatitis and WON, endoscopic ultrasound-guided transluminal drainage combined with ondemand endoscopic necrosectomy (i.e. the step-up approach) is increasingly used as a less invasive treatment modality compared with a surgical or percutaneous approach. Through the substantial research efforts and development of specific devices and stents (e.g. lumen-apposing metal stents), endoscopic techniques of PFC management have been standardized to some extent. However, there has been no consensus about timing of carrying out each treatment step; for instance, it is uncertain when direct endoscopic necrosectomy should be initiated and finished and when a plastic or metal stent should be removed following clinical treatment success. Despite emerging evidence for the effectiveness of noninterventional supportive treatment (e.g. antibiotics, nutritional support, irrigation of the cavity), there has been only limited data on the timing of starting and stopping the treatment. Large studies are required to optimize the timing of those treatment options and improve clinical outcomes of patients with PFCs. In this review, we summarize the current available evidence on the indications and timing of interventional and supportive treatment modalities for this patient population and discussed clinical unmet needs that should be addressed in future research.