

膵炎後の局所合併症に対する内視鏡治療

向井俊太郎 糸井隆夫

東京医科大学 消化器内科学分野

要 旨

膵炎後の局所合併症（主に walled-off necrosis）に対して、感染例や有症状例は侵襲的治療が必要となる。近年、こうした局所合併症に対する EUS ガイド下ドレナージと内視鏡的ネクロセクトミーによる低侵襲な経消化管的治療が開発され、普及してきている。さらに、専用の大口径メタルステントを用いた治療や追加内視鏡ドレナージテクニックにより、多くは内視鏡治療単独で治癒可能となってきた。しかし手技に伴う重篤な偶発症も報告されており、内視鏡治療に固執することなく、経皮的アプローチや外科手術も考慮した広い視野での治療戦略が必要である。本稿では、膵炎後局所合併症に対する内視鏡治療の現状について概説する。

Key words 膵炎後局所偶発症／pancreatic pseudocyst／walled-off necrosis／EUS ガイド下ドレナージ／内視鏡的ネクロセクトミー／step-up approach

I 緒 言

膵炎後局所合併症は 1992 年に提唱された Atlanta 分類¹⁾に基づき定義されていたが、その後の臨床的知見で、感染の有無によって治療方針が異なること、さらに単なる液体成分のみの仮性嚢胞とは異なり液状化した壊死組織を含む被包された壊死組織の有無により治療効果に差があることが明らかとなった^{2),3)}。2007 年に急性膵炎分類の acute pancreatitis classification working group から提唱された改訂 Atlanta 分類⁴⁾および、その後各国の専門家による検証が行われ、2013 年 1 月に Gut 誌に発表された国際コンセンサス⁵⁾は、それまで分類上の異同があって混沌としていた膵炎後局所合併症を、病態に基づいたカテゴリーとして再分類させた。改訂 Atlanta 分類では、膵炎後局所合併症の形成過程や時期、感染徴候の有無な

どが考慮されている。間質性浮腫性膵炎（Interstitial edematous pancreatitis）に伴う液体成分のみから構成される液体貯留は、発症 4 週未満の初期のものは急性膵周囲液体貯留（Acute peripancreatic fluid collection：APFC）、それが発症 4 週以上経過して器質化した膵仮性嚢胞（Pancreatic pseudocyst：PPC）と定義された。そして壊死性急性膵炎（Necrotizing pancreatitis）に伴う浸出液や壊死物質の貯留は、発症 4 週未満の初期のものは急性壊死性貯留（Acute necrotic collection：ANC）、壊死物質の液状化が進み被包化され発症後 4 週以上経過したものは被包化壊死（Walled-off necrosis：WON）と定義され、大きく 4 つのカテゴリーに分類された（Figure 1）。

壊死組織の多く含み感染を伴った WON は抗生剤などの保存的治療のみでは感染のコントロール不能で菌血症から多臓器不全に至るため、侵襲的なドレナージが必要となる。以前は、外科的に開腹下でドレナージと壊死物質除去（ネクロセクトミー）が行われていた。しかし感染に伴う全身状態の悪い状態での手術はリスクが高く、偶発症率や死亡率が高いため、より低侵襲な治療法が開発が望まれていた。そこで EUS ガイド下の経消化管的なドレナージと内視鏡的ネクロセクトミーの

Gastroenterol Endosc 2017；59：155-70.

Shuntaro MUKAI

Endoscopic Therapy for Pancreatic and Peripancreatic Fluid Collection due to Pancreatitis.

別刷請求先：〒 160-0023 新宿区西新宿 6-7-1
東京医科大学 消化器内科学分野
向井俊太郎

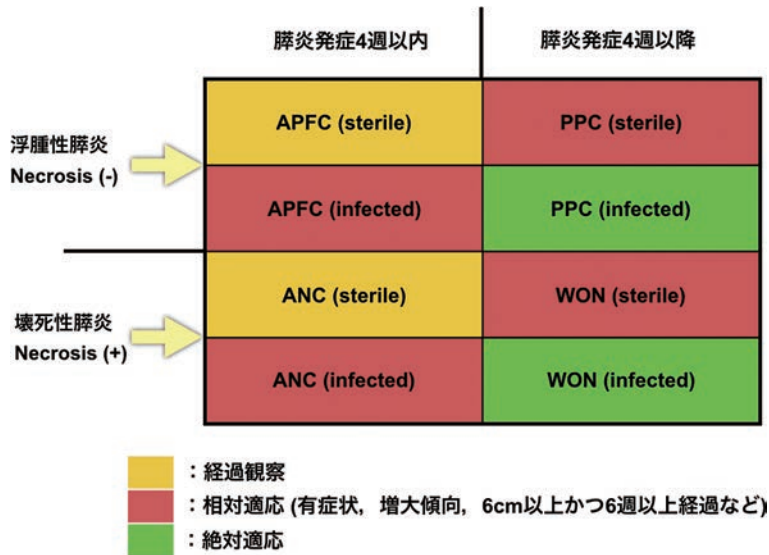


Figure 1 膵炎後局所合併症の改訂アトランタ分類と治療適応.

方法が開発され、本邦でも低侵襲な治療法として普及してきている^{6)~9)}。膵炎後局所合併症の治療に関して、まだ確立されたものはないが、少しずつエビデンスが蓄積されてきている。本邦でも、2014年11月に改訂 Atlanta 分類に基づいた「膵炎局所合併症（膵仮性嚢胞, 感染性被包化壊死等）に対する診断・治療コンセンサス」¹⁰⁾が上梓された。また、2016年にはアジア8カ国の胆膵内視鏡治療のエキスパート達により、蓄積されたエビデンスとエキスパートの意見をもとに作成されたステートメントも公表されている^{11), 12)}。本稿では膵炎後局所合併症に対する内視鏡治療の現状について概説する。

II 疫学, リスク因子

WONが提唱され改訂アトランタ分類が発表されてから、局所合併症の発生頻度に関する大規模な疫学データはまだ報告されていない。過去の報告により、ANC/WONの発生起源となる壊死性膵炎は、急性膵炎の20-40%とされている^{13)~15)}。また、中国から9,421例の急性膵炎のうちネクロセクトミーの治療が必要であった症例は412例(4.4%)であったと報告されている¹⁶⁾。壊死性膵炎がすべてANC/WON形成の過程へ進むわけではなく、また大きなANC/WONを形成しても無症状で治療を必要としない症例もある。従って、ANC/WONの発生頻度は急性膵炎の4-40%の間と考

えられている¹¹⁾。浮腫性膵炎後のAPFCの合併頻度は約40%、その後にPPCを形成する頻度は約10%との報告²⁾もあるが、多施設多数例での報告はない。しかし、APFCからPPCに至るまでにほとんどの症例では自然消退する可能性が高く、急性膵炎後のPPCの発生は稀であると考えられている。膵炎後局所合併症のリスク因子に関しても分かっていない。少なくともANC/WONの発生には、膵炎の重症度と壊死組織量が関与していると考えられる。以前より、肥満とくに内臓脂肪量が多いと膵炎が重症化し、局所合併症の発生率が高いと報告されているため、内臓脂肪量はANC/WON合併のリスク因子の1つと考えられる¹⁷⁾。

III 診断

局所合併症の定義は主に造影CTの所見と発生からの時間経過をもとに作られており、診断において造影CTは最も重要なモダリティである。WONは、膵炎発症4週以上経過し、膵実質や膵周囲組織の壊死組織を含む被包化された液体貯留と定義されている。つまり壊死物質の有無はPPCとの鑑別に重要な要素であるが、壊死組織量の少ない症例や、液体成分が少なくコントラストが明瞭ではない症例では、造影CTでの壊死物質の有無や量の評価が難しい。壊死物質の評価に関しては、MRIや腹部超音波検査(AUS)やEUSの方が有用と考えられている^{5), 18), 19)}。また、改訂

アトランタ分類ではこの壊死物質を少しでも含んでいれば WON に分類され、PPC は純粋に液体成分のみで構成されると定義されている。液体成分のみで構成される APFC の多くは自然消退する。膵炎後 4 週以降に膵周囲に認める嚢胞様病変は、CT で液体成分のみの PPC の様に見えても多くの症例で少なからず壊死物質を含有した WON と考えられる。しかし、基礎疾患に慢性膵炎や腫瘍などによる膵管狭窄を有する場合は、診断・分類が難しくなる。慢性膵炎急性増悪による壊死を伴う局所合併症も WON と定義されるが、膵炎が契機となって膵管が破綻して PPC が形成された例や、元々膵管破綻に伴う PPC や retention cyst が存在し、膵炎を併発することにより CT にて発見される例など、様々な病態が混在する場合がある。

感染の有無に関しては、臨床症状、血液検査の炎症反応やプロカルシトニン値の上昇、CT による内部のガス像などから臨床的に判断されることが多い^{20), 21)}。CT もしくは超音波ガイド下に FNA (fine needle aspiration) で採取した内容液のグラム染色や培養の有用性が報告されている^{22), 23)}。しかし、偽陰性率が 20%–25% と高いことが指摘されていた²⁴⁾。オランダのグループが行った前向き試験の結果では、FNA を行うことによる臨床経過や感染確定に有用性は認められず、FNA 群の偽陰性率は 29%、後日のドレナージ時の培養と 27% の症例で一致していない²⁵⁾。近年は、治療の 1st step は抗生剤による保存的加療か、低侵襲ドレナージであり、侵襲的な処置を行ってまで感染の確定診断を得ることの意義は乏しくなっている。したがって、FNA による感染診断は、高侵襲治療 (開腹ネクロセクトミーなど) を行う症例などに限定されると考える。

IV 治療適応と治療時期

無症状の PPC は経過観察可能と考えられる。浮腫性膵炎後の APFC の合併頻度は約 40%、その後 PPC を形成する頻度は約 10% と報告され²⁾、さらに径が 6 cm に満たない PPC は、6 週間程で自然消失する可能性が高い²⁶⁾ と報告されており、治療適応となる膵炎後の PPC は稀である。しかし、いわゆる“6・6 ルール”の径 6 cm 以上で発症後 6 週間経過した PPC は自然消失しづらく、

無症状であっても経過中に感染、出血、腹腔内破裂等の危険性があり、ドレナージが必要とされる場合が多い²⁷⁾ と報告されている。また感染など有症状例、圧排性胆管狭窄、消化管狭窄を伴うものは治療適応と考えられる。WON の治療適応に関して明確なコンセンサスはないが、巨大な WON で大量の壊死組織を含有していてもドレナージすら必要ない症例もあり、PPC 同様に感染など症候性のものを治療適応と考え、無症候性は経過観察可能と考える。しかし、筆者らの多数例に基づく経験からは、無症候性であっても消退する兆しがない、むしろ増大傾向である WON は、経過観察中に感染や嚢胞内出血を来す可能性が高いため、重篤な合併症を併発する前の全身状態が安定しているうちに治療導入を検討するのが望ましいと考えている。

侵襲的治療導入の時期に関しても議論の余地がある。壊死性膵炎、ANC の段階 (発症 4 週未満) で開腹下ネクロセクトミーを行うことは、過去の RCT や systematic review より死亡率や合併症率が有意に高く、4 週以降の被包化された WON の時期に行うことが推奨されている²⁸⁾。Santvoort らが行った 629 例の前向き試験の成績では、入院から侵襲的治療導入までの期間が長いほど、合併症のリスクが低率であった (0–14 日 72%, 15–29 日 57%, 30 日以降 39%, $p=0.007$)²⁹⁾。しかし、近年は低侵襲ドレナージを先行させる治療が主流であり、技術や処置具も進歩しているため状況が異なる。実臨床では、抗生剤による保存的加療を行っているうちに、感染に伴う ARDS, DIC や嚢胞内出血を合併し、全身状態が悪化するとその後の侵襲的治療に難渋する。炎症の波及や嚢胞内圧の上昇に伴い周囲の腸管への穿破も見られ^{30), 31)}、液体成分が少なくなることによりその後の治療手技の難易度が上がる症例も経験する。とくに大腸に穿破すると、ドレナージ手技が成功しても感染の制御に難渋する大きな問題となりうる³²⁾。画像上で液状化が進み被包化されていれば、厳密に 4 週経つまでドレナージを待つ必要はなく、侵襲的治療導入のタイミングを逸さないことも重要である。

V 局所合併症に対する治療アプローチ

局所合併症に対する治療アプローチの方法は、

経皮的治療、経乳頭の治療、経消化管的治療、外科的治療に大別される。PPCは膵管の破綻に伴う膵液貯留であることが多く、基本的に膵管との交通を有する。そのため慢性膵炎の膵管狭窄や膵石に伴う症例も含めたPPCに対する経乳頭のドレナージ術の手法上の成功率は、69%~100%と良好な治療成績が報告されている^{33)~35)}。しかし、WONの場合はドレナージルートとして確保できる程の膵管との交通を有していない症例が多い。仮にドレナージチューブが留置できたとしても、主に液体成分で構成されるPPCとは異なり壊死組織を含むWONではドレナージ不良となる可能性が高い。従来、壊死組織を多く含むWONに対して開腹下ネクロセクトミーが行われていた。しかし、感染に伴う悪い全身状態での侵襲性の高い開腹手術はリスクが高く、報告でも偶発症率55%、死亡率14%とされ、より低侵襲で有効な治療法が求められていた³⁶⁾。経皮的ドレナージは、簡便に行うことができる低侵襲な治療アプローチである。しかし、WONに対する治療成績の報告では、外科的治療への移行率が26.4%、死亡率15.2%と十分なものではなく、また主膵管レベルでの膵管破綻に伴う症例では、難治性皮膚瘻を合併するリスクを伴う^{10), 37), 38)}。そこで開発されたのがEUSガイド下ドレナージと、それに引き続く内視鏡的ネクロセクトミーによる経消化管治療である。1992年にGrimmらによって初めてEUSガイド下ドレナージが報告され、現在PPC/WONに対する治療として広く普及している³⁹⁾。本邦の治療コンセンサスでも外科治療の前にEUSガイド下の経消化管治療を検討することが推奨されている¹⁰⁾。WONに対するEUSガイド下ドレナージの有効性は多く報告されているが、内径の狭いプラスチックステント(PS)ではドレナージが不十分なことも多い。実際、感染を伴ったWONに対するEUSガイド下ドレナージ単独の臨床奏効率は40%-50%程度と報告されている⁴⁰⁾。そのような症例に対して、ドレナージによって造設された胃壁とWONの瘻孔から内視鏡を挿入して感染した壊死組織を除去する内視鏡的ネクロセクトミーの方法が、2000年にSeifertらによって初めて報告された⁴⁰⁾。その後、この手技はhigh-volume centerを中心に多施設多症例の検討や比較対照試験が報告され、開腹下ネクロセクトミーより安全性

の高く有用な治療法であると考えられている。

2010年にオランダから経皮的もしくは内視鏡的ドレナージを先行させ、必要に応じて腹腔鏡下で後腹膜アプローチによるネクロセクトミー(video-assisted retroperitoneal debridement: VARD)を追加するというstep-up approach群と最初から開腹下ネクロセクトミーを行う群それぞれ約45例ずつを比較したRCT(PANTER trial)が報告され、死亡率は有意差を認めないものの新たな多臓器不全の発生率はstep-up approach群の方が有意に低率(12% vs. 40%)であり、35%の症例はドレナージのみで治癒可能であったという結果であった⁴¹⁾。治療後の経過としても新規糖尿病発生率(16% vs. 38%)、消化剤の内服率(7% vs. 33%)がStep-up approach群の方が有意に少なく、医療費も12%削減されたと述べられている。こうした研究結果より、感染を伴ったWONの治療戦略として低侵襲なドレナージから治療を行い、その治療効果を見ながら症例に応じて侵襲性の高い治療を追加していく治療戦略がコンセンサスを得つつあり、特に経消化管内視鏡的治療は低侵襲で有用性が高いと考えられる。

VI EUSガイド下ドレナージ

1975年にRogersらにより直視内視鏡下の嚢胞穿刺術が初めて報告されて以来、消化管を介して直視内視鏡下に嚢胞にアプローチする方法が内視鏡治療の主流であった⁴²⁾。その後EUSが登場し、1992年にGrimmらによって初めてEUSガイド下ドレナージ法を報告した³⁹⁾。ただし、彼らの実際の方法はEUSスコープの鉗子口径が小さく、チャンネル内に挿通可能なステントがなかったため、穿刺後ガイドワイヤーのみを残して、通常の十二指腸スコープでステントを留置したものであり、一時的なEUSガイド下ドレナージではない³⁹⁾。理論的に、EUSガイド下穿刺は消化管と嚢胞壁との間が最も短い穿刺経路を選択できる。さらに、穿刺経路の介在血管を避けることが出来ることは、直視内視鏡下でのドレナージに比べて大きなアドバンテージを有する。特にPPC/WONでは門脈・脾静脈の閉塞に伴う門脈圧亢進症を来とし、胃周囲の側副血行路が発達している症例もあるが、EUSで介在血管の有無を確認しながら穿刺できるため、より安全性が高い⁴³⁾。実際に、2つの

RCTの結果からもEUSガイド下ドレナージの方が直視内視鏡下ドレナージよりも、手技成功率(100% vs. 33%, 94% vs. 72%)や偶発症発生率(0% vs. 13.3%, 7% vs. 10%)の点で優れているとの結果が報告されている^{43),44)}。手技、処置具の発達に伴い、PPCに対するEUSガイド下ドレナージは世界的に普及し、手技成功率は約95%、臨床奏効率は約90%、偶発症率0-9%程度と非常に有用で安全な治療法であることが報告されている^{45),46)}。WONに対するEUSガイド下ドレナージの有効性も多数報告されているが、WONは内部に壊死組織を含むためドレナージ不十分となることも多く、臨床奏効率は40-50%程度と報告されている⁴⁰⁾。

EUSガイド下ドレナージ治療手技の詳細やコツに関しては、以前に本誌の「手技の解説」で解説しているので参考にされたい⁴⁷⁾。略説すると、まずコンベックス式EUSを挿入して病変を描出する。EUSガイド下に19GFNA穿刺針で穿刺し、ガイドワイヤーを嚢胞内にループを作って長めに留置する。引き続き通電ガイレーターと4-6mmの拡張バルーンを用いて瘻孔を拡張する。その後、7Fr両端pig tail型PSと5Frもしくは6Frの経鼻ドレナージチューブを留置する内外瘻同時留置が基本である。留置するPSのサイズや本数に関しては、2013年にBangらが行ったPPC117例のEUSガイド下ドレナージに対する多変量解析の結果では、7Frと10Frを留置した群、1本と複数本留置した群、いずれも治療成績は変わらなかった、と報告されている⁴⁸⁾。基本的には、PPCに対しては留置するPSは7Fr1本で十分と考えられる。しかし、壊死組織を含むWON、特に画像上引き続きネクロセクトミーが必要になる可能性が高い症例には、2回目の瘻孔拡張を安全に行うためと良好なドレナージ効果を得るために、われわれは経鼻嚢胞ドレナージチューブ1本と7F両端pig tail型PSを2本以上留置している。嚢胞内に経鼻嚢胞ドレナージチューブもしくは複数本のPSを留置する際にはダブルガイドワイヤーテクニックが有用である⁴⁹⁾。この方法は、ステントを留置する前にダブルルーメンカテーテルもしくは10Frソーヘンドラ拡張カテーテルを用いて嚢胞内に2本のガイドワイヤーを留置した後にステントを留置していく方法であり、効率よく手技を

行うことができる。

近年、治療に特化した直視型コンベックス式EUSが開発された。このEUSは内視鏡、穿刺方向、超音波走査方向がともに前方を向いているため、従来の前方斜視型コンベックス式EUSに比べて穿刺針の力が伝わりやすく、EUS治療内視鏡手技での有用性が期待されている。EUSガイド下ドレナージにおいては、2011年に報告された多施設前向き試験の結果では、直視型コンベックスを用いた群、従来の前方斜視型コンベックスを用いた群で、治療成績、手技時間はともに同等であったと報告されている⁵⁰⁾。また、穿刺の方法として19G FNA針の代わりに通電針を用いた方法もある。穿刺と同時に周囲を焼灼するため、その後の瘻孔拡張が安易であるが、穿刺時の出血のリスクが懸念される。しかし、通電針、非通電針のどちらを用いても、治療成績に有意差は認められないと報告されている⁵¹⁾。本邦では96%の施設で、非通電針(19G FNA針)が選択されているようである⁵²⁾。ドレナージ後の食事開始については、これまで明らかなエビデンスを持った報告はされていない。食事開始による胃内腔圧の上昇による逆行性感染や内瘻ステントの食残による閉塞も危惧されるため、ドレナージ後数日でCTの評価を行い、病巣が縮小し、炎症も改善していれば食事を開始して良いと思われる。

Ⅶ 内視鏡的ネクロセクトミー

先に述べた通り、壊死組織を多く含むWONに関しては上記のEUSガイド下ドレナージ単独ではドレナージ不良となり感染のコントロールに難渋することが多い。そこで開発されたのが内視鏡的ネクロセクトミーであり、2000年にSeifertらにより初めて報告された。Gardnerらは、WONに対するEUSガイド下ドレナージ単独の治療成功率は45%であったが、内視鏡的ネクロセクトミーを追加することで治療成績が88%まで改善したことを報告している⁵³⁾。その後、この手技は多くの施設から報告されるようになり、近年はドイツ、米国、日本の三カ国から多施設多症例の検討が報告されている(Table 1)^{52),54),55)}。その結果では臨床奏効率は75%~91%、偶発症発生率は26%~33%、死亡率は5.8%~11%であり、EUSガイド下ドレナージ単独よりも良好な治療成績であ

Table 1 内視鏡的ネクロセクトミーの多施設検討の結果.

| | Seifert H ⁵⁴⁾ | Gardner TB ⁵⁵⁾ | Yasuda I ⁵²⁾ | | | |
|-------|--------------------------|---------------------------|-------------------------|---|--------------|---|
| 症例数 | 93 | 104 | 57 | | | |
| 施設数 | 6(ドイツ) | 6(米国) | 16(日本) | | | |
| 臨床奏効率 | 75(81%) | 95(91%) | 43(75%) | | | |
| 偶発症率 | 24(26%) | 14(14%) | 19(33%) | | | |
| | ・出血 | 13 | ・出血 | 3 | ・出血 | 9 |
| | ・穿孔 | 5 | ・後腹膜穿孔 | 3 | ・穿孔 | 3 |
| | ・瘻孔形成 | 2 | ・腹膜炎 | 3 | ・空気塞栓 | 1 |
| | ・空気塞栓 | 2 | ・感染 | 4 | ・脾動脈瘤破裂 | 1 |
| | ・その他 | 2 | ・空気塞栓 | 1 | ・マロリー・ワイス症候群 | 1 |
| | | | | | ・イレウス | 1 |
| | | | | | ・心肺停止(原因不明) | 1 |
| 死亡率 | 7(7.5%) | 2(1.9%) | 6(11%) | | | |
| | ・出血 | 1 | ・空気塞栓 | 1 | ・多臓器不全 | 2 |
| | ・敗血症 | 4 | ・出血 | 1 | ・空気塞栓 | 1 |
| | ・空気塞栓 | 1 | | | ・脾動脈瘤破裂 | 1 |
| | ・多臓器不全 | 1 | | | ・出血 | 1 |
| | | | | | ・心肺停止(原因不明) | 1 |

り、開腹下ネクロセクトミーより安全性の高い治療法であることが示唆される。本邦における結果(JENIPaN study)⁵²⁾はYasudaらにより報告されており、16施設57例の感染性WONに対する治療成績は、臨床奏効率75% (治療期間中央値21日)、偶発症発生率33%、死亡率11%であった。偶発症の詳細は、ネクロセクトミー中の出血8例、脾動脈瘤破裂2例、嚢胞穿破3例、空気塞栓、マロリー・ワイス裂創、瘻孔部出血、誤嚥性肺炎、イレウス、原因不明の心肺停止各1例であり、死因は敗血症からの多臓器不全2例、空気塞栓、脾動脈瘤破裂、マロリー・ワイス裂創、原因不明の心肺停止各1例であった。治療後経過観察期間中央値17カ月で3例(7%)に再発が見られている。またドイツから2012年に発表された内視鏡的ネクロセクトミーと外科的ネクロセクトミーの初めてのRCT(PENGUIN trial)の結果では、両群10例ずつと症例数はかなり少ないものの、偶発症や術後合併症などは内視鏡的ネクロセクトミー群で有意に少なく、新たな臓器不全の出現(0% vs. 50%)や腓液瘻の発症も内視鏡的ネクロセクトミー群で有意に少なく、有意差は認めないものの死亡率も良好な結果(10% vs. 40%)であった⁵⁶⁾。Systematic review(開腹下ネクロセクトミー vs. 内視鏡的ネクロセクトミー)でも、早期・晩期偶発症の発生率は開腹下ネクロセクトミー群

で高く(47.3% vs. 71.7%)、さらに術後の多臓器不全合併率(20% vs. 59%)、死亡率(16.5% vs. 36.6%)ともに有意差をもって開腹下ネクロセクトミー群で高いと報告されている¹²⁾。こうした研究結果より、感染性WONの治療戦略は、まずEUSガイド下ドレナージを行い、必要があれば内視鏡的ネクロセクトミーを追加する内視鏡的step-up approachの方法がコンセンサスを得つつある⁵⁷⁾。外科的アプローチも低侵襲化が進んでおり、開腹より低侵襲な腹腔鏡補助下壊死巣除去(VARD: video-assisted retroperitoneal debridement)による後腹膜アプローチのネクロセクトミーが開発されている。2014年にRCTではないが、感染性WONの症例で患者背景を適合させ、内視鏡的ネクロセクトミー群と外科的step-up approach群(経皮的ドレナージを先行させて、効果が不十分な場合にVARDを行う)を比較した検討が報告されている⁵⁸⁾。その結果では、最終的な治療成績は同等であったが、内視鏡的ネクロセクトミー群の方が重篤な偶発症発生率、術後の内分泌機能障害の発生率、総医療費が有意に少ないという結果であり、感染性WONに対して内視鏡的ネクロセクトミーが第一選択の治療となりうると結論付けられている。現在、オランダで内視鏡的step-up approachと外科的step-up approachの多施設でのRCTが進行中であり、その結果が待

たれる⁵⁹⁾。

内視鏡的ネクロセクトミーの治療手技の詳細やコツに関しても、以前に本誌の「手技の解説」で解説しているので参考にされたい⁴⁷⁾。一期的に行う施設もあるが、侵襲度や偶発症リスクを考慮すると、まずはドレナージのみを行い、その後の臨床経過から慎重にネクロセクトミーの適応を判断する step-up approach の方がよいと考えられる。1回の手技時間は1時間以内を目安に週2回程度の頻度で行うのが一般的である。ネクロセクトミーのエンドポイントに関しては、完全な壊死組織の除去と良好な肉芽組織の露出が望ましいとされているが、発熱や炎症反応が落ち着いてきた段階で終了してよいと考えられる。むしろネクロセクトミーを行っても感染コントロールに難渋する場合は別の腔でドレナージ不良となっている可能性が高く、後述する追加ドレナージを検討すべきである。ネクロセクトミーの回数を無理に重ねることは偶発症の観点からも避けるべきである。尚、EUSガイド下ドレナージは保険収載されているが、内視鏡的ネクロセクトミーは保険承認されていないため手技料も請求できず、処置具も各施設の持ち出しとなることに留意されたい。

内視鏡的ネクロセクトミーで最も頻度の高い偶発症は出血である。本邦の JENIPaN study の結果でも、偶発症 (19例, 33%) の多くは出血に関連するもの (12例, 22%) であった⁵¹⁾。その予防と発生時の対応は、内視鏡治療を安全に完遂させるために重要なポイントとなる。特に動脈瘤破裂は致死的な偶発症となりうるため、ドレナージを行う前に造影 CT を撮影して動脈瘤の有無を評価することは重要である。感染に伴う炎症により細い動脈が破綻し、治療経過中に動脈瘤が発生する場合もあり、ネクロセクトミーのインターバル期間中も適宜、造影 CT の評価をすべきである。動脈瘤を認めた場合は、全身状態が安定していてドレナージが待てるようであれば、IVRによるコイル塞栓術を用いた動脈瘤治療を優先した方が安全である。処置中に発生した出血に対しては慎重に出血点を確認して内視鏡的止血を試みる。瘻孔バルーン拡張時の出血に対してはバルーン圧迫止血やメタルステント留置による圧迫止血、ネクトセクトミー中の血管損傷に対してはクッリピング止血や APC 焼灼止血が有用である。しかし、イン

ターバル期間中に発生した嚢胞内出血は、凝血塊が貯留して出血点を見つけることはほとんど困難であり、すぐに IVR 医にコンサルトする方がよい。血管造影を行っても巨大な WON の症例では出血点を見つけるのが困難なことがある。保存的加療を行い、後日 WON 内の観察をすると内部に出血源を確認できることもある⁶⁰⁾。また、空気塞栓も致死的な偶発症となり得るためその対策は重要である。空気塞栓を予防するために送気にはかならず CO₂ を用いることである。もちろん CO₂ を用いても過度の送気は嚢胞穿破の原因ともなり、稀ではあるが CO₂ 塞栓も起こりうるため禁物である⁶¹⁾。尚、WON に対する EUS ガイド下ドレナージは保険収載されているが、EN は保険承認されていないため手技料も請求できず、処置具も各施設の持ち出しとなることに留意されたい。

Ⅷ 大口径メタルステントを用いた EUS ガイド下ドレナージと内視鏡的ネクロセクトミー

近年、PPC/WON に対し、良好なドレナージ効果や瘻孔の早期形成を目的に PS の代わりに大口径メタルステントを留置する報告が散見される^{62)~65)}。その報告の多くは、通常の胆管用メタルステントを用いたものである。改訂アトランタ分類に基づいた診断がなされていないものもあり評価は難しいが、手技成功率は 94%~100%、臨床改善率は 78%~95% と良好である。ドレナージの際に複数本の PS を留置するより簡便であり、大口径のためドレナージ効果は高いと考えられるが、逸脱迷入予防のためにある程度長めのステントを留置する必要がある。理想的には、ステントを留置したままで内視鏡的ネクロセクトミーを行いたいところであるが、留置するステント長が長く、スコープ操作により迷入等の可能性が高く、結局抜去してからネクロセクトミーを行う必要があった。また嚢胞径縮小とともにステントの逸脱、嚢胞壁にステントの端があたり嚢胞内出血も懸念され、PS に比べてかなり高額にもかかわらずメリットは少ない。そこで近年、両端がアンカーになった EUS ガイド下ドレナージ専用のフルカバー型メタルステントが開発された (Figure 2)^{66)~71)}。一旦留置すれば何回でも直視スコープの出し入れが可能で、ネクロセクトミーが容

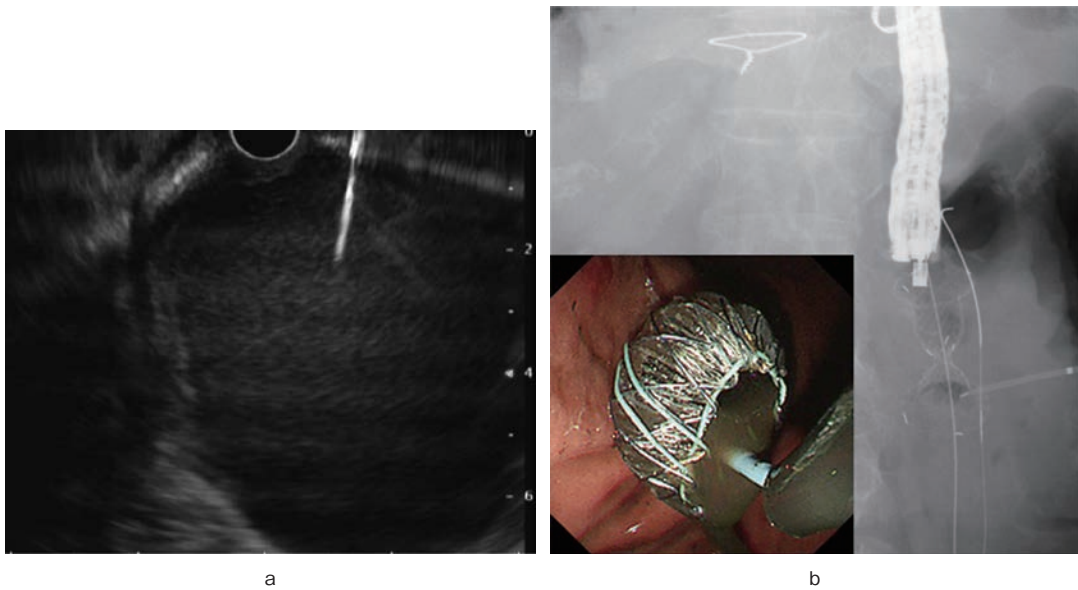


Figure 2 専用大口径メタルステントを用いたEUSガイド下ドレナージ。
 a : EUSでWONを描出し, 19G針で穿刺した。
 b : 大口径メタルステントを留置後, 感染した嚢胞液が大量にドレナージされた。

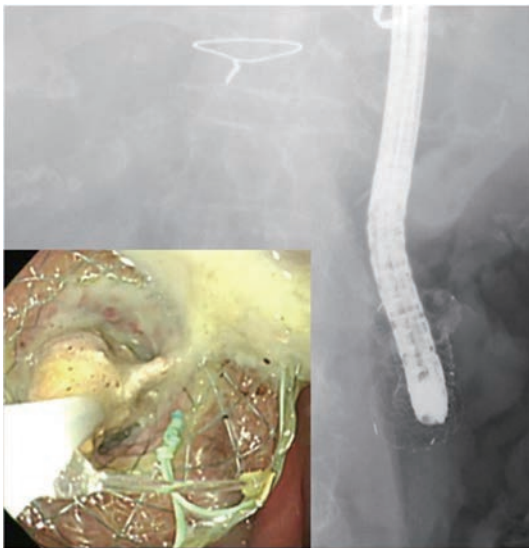


Figure 3 専用大口径メタルステントを用いた内視鏡的ネクロセクトミー。
 ステント内腔から直視内視鏡を挿入して, 感染した壊死物質を除去した。

易に行うことができる (Figure 3)。瘻孔のバルーン拡張も必要ないため処置時間が短縮でき、バルーン拡張に伴う出血のリスクも軽減される。良好な視野でネクロセクトミーを効率良く行うことができ、少ない処置回数で治療が可能であるため、偶発症の減少に寄与する可能性もある。多施設、

症例数40例以上の検討では、ステント留置成功率98%~100%、臨床奏効率 (PPC 84%~100%、WON 78%~90%) と良好な成績が報告されている (Table 2)^{72)~77)}。われわれの後ろ向きの検討では、専用メタルステント群に難治例が多く含まれていた可能性はあるが、従来のPSを用いたドレナージ群と比較して、最終的な臨床奏効率は同等であった (専用メタルステント群97.7% vs. PS群92.6%)⁷⁸⁾。しかし、偶発症率 (7.0% vs. 18.5%) やネクロセクトミーを含む追加処置回数 (2.7回 vs. 4.1回) は、有意差はないものの少ない傾向にあった。専用メタルステントの欠点は、高額デバイスであることによるコストの問題である。しかし、われわれのコスト分析では、全症例の検討でも治療コストに有意差は認められず、ネクロセクトミーなどの追加処置が必要な難治例に対しては効率よく治療を進めることができるため、コスト面でもむしろ優れている可能性が示唆される結果であった⁷⁸⁾。

最初に開発されたのはXlumena社 (現在はBoston Scientific社)のAXIOS stent⁶⁶⁾であるが、現在はアンカー部分の形状やデリバリーシステムの異なるいくつかの種類が存在する (Figure 4)。大きくはflared typeのステント (Nagistent, Taewoong社) と lumen-apposing type

Table 2 専用大口径メタルステントを用いたEUSガイド下ドレナージと内視鏡的ネクロセクトミーの治療成績.

| 報告者 | 年 | 症例数 | 疾患 | ステント | ステント留置成功率 | ネクロセクトミー | 臨床奏功率 (ITT 解析) | ステント逸脱 | 偶発症 |
|---------------------------|------|-----|---------------------------------|-----------|-----------|--------------------------|---|----------|--|
| Ito ⁽⁶⁶⁾ | 2012 | 15 | PPC + WON : 15 | AXIOS | 100% | PPC + WON : 27% | 100% | 1 (7%) | 0 (0%) |
| Gornals ⁽⁶⁷⁾ | 2013 | 9 | PPC : 4, WON : 5 | AXIOS | 89% | WON : 40% | PPC : 100%, WON : 80% | 0 (0%) | 1 (13%) [緊張性気胸 1] |
| Yamamoto ⁽⁶⁸⁾ | 2013 | 9 | PPC : 5, WON : 4 | Nagi | 100% | WON : 75% | PPC : 100%, WON : 50% | 1 (11%) | 1 (11%) [出血 + 多臓器不全 1] |
| Moon ⁽⁶⁹⁾ | 2014 | 4 | PPC : 3, WON : 1 | Spaxus | 100% | N/A | PPC : 100%, WON : 100% | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Mukai ⁽⁷⁰⁾ | 2015 | 21 | PPC : 2, WON : 19 | Nagi | 100% | WON : 42% | PPC : 100%, WON : 100% | 4 (19%) | 2 (10%) [嚢胞内出血 1, 動脈瘤破裂 1] |
| Bapaye ⁽⁷¹⁾ | 2015 | 21 | APFC : 1, PPC : 9, WON : 11 | Nagi | 100% | WON : 64% | APFC : 100%, PPC : 100%, WON : 100% | 1 (5%) | 1 (5%) [動脈瘤破裂 1] |
| Walter ⁽⁷²⁾ | 2015 | 61 | PPC : 15, WON : 46 | AXIOS | 98% | WON : 43% | PPC : 93%, WON : 81% | 3 (5%) | 6 (10%) [留置失敗 1 (嚢胞内迷入), 感染 4, 穿孔 1] |
| Chandran ⁽⁷³⁾ | 2015 | 47 | PPC : 39, WON : 9 | Nagi | 98% | PPC + WON : 19% | PPC : 84%, WON : 78% | 10 (19%) | 12 (26%) [敗血症 4, 出血 3, ステント閉塞 3, ステント抜去困難 2] |
| Riminella ⁽⁷⁴⁾ | 2015 | 93 | APFC : 4, PPC : 37, WON : 52 | HOT-AXIOS | 99% | APFC : 50%, WON : 60% | APFC : 75%, PPC : 100%, WON : 90% | 1 (1%) | 4 (4%) [出血 1, 穿孔 1, 感染 1, 気腹 1] |
| Siddiqui ⁽⁷⁵⁾ | 2016 | 82 | PPC : 14, WON : 68 | AXIOS | 98% | WON : 79% | PPC : 86%, WON : 88% | 2 (2.5%) | 8 (10%) [留置失敗 2 (緊急手術 1), 少量出血 6] |
| Sharaiha ⁽⁷⁶⁾ | 2016 | 124 | WON : 124 | AXIOS | 100% | WON : 63% | WON : 86% | 7 (5.6%) | 16 (13%) [出血 2, ステント閉塞 7, 感染 7] |
| Mukai ⁽⁷⁷⁾ | 2016 | 12 | PPC : 4, WON : 8 | Plumber | 100% | WON : 50% | PPC : 100%, WON : 75% | 0 (0%) | 2 (17%) [動脈瘤破裂 2] |

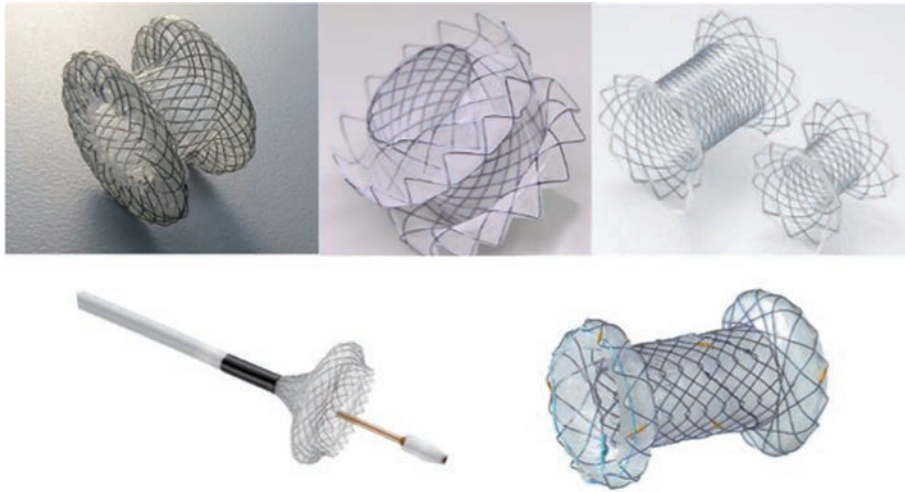


Figure 4 専用大口径メタルステントの種類.

上段左: AXIOS stent (内径 10mm or 15mm, 有効長 10mm).

上段中央: SPAXUS stent (内径 8 mm or 10mm or 16mm, 有効長 20mm).

上段右: Nagi stent (内径 16mm, 有効長 20mm or 30mm).

下段左: HOT-AXIOS (内径 10mm or 15mm, 有効長 10mm).

下段右: Plumber stent (内径 14mm, 有効長 20mm or 30mm).

(AXIOS stent, Boston Scientific 社や SPAXUS stent, Taewoong 社)のステントに分けられる⁷⁰⁾.

Flared type のステントは, lumen-apposing type のステントに比べるとアンカー部分の組織接着力が弱いので逸脱のリスクが高くなる. 実際, オーストラリアで行われた Nagi stent を用いた多施設共同研究では, 54 例中の 4 例 (7.4%) にネクロセクトミー時のステントの逸脱, 6 例 (11.1%) に治療後の自然逸脱が認められている⁷³⁾. 治療による嚢胞縮小に伴い自然逸脱した場合は, すぐにステントを胃内で回収すれば特に問題はないが, 腸管に流れ込んだ場合は, 稀ではあるが腸管にひっかかり手術で回収しないといけないこともある.

Flared type のステントの逸脱率は 5% ~ 19%^(68), 70), 71), 73) と報告されているが, lumen-apposing type のステントは組織接着力が強いので 0% ~ 7%^(66), 67), 69), 72), 74) ~ 76) と低い. 一方で, flared type のステントの利点は, アンカー間のステント長が lumen-apposing type のステントに比べて長い (10mm vs. 20mm or 30mm) ので, 消化管から少し離れた場所に存在する病巣に対しても安全に留置しやすい. また, AXIOS stent のデリバリーシステムは特殊な構造をしているため, ある程度の慣れが必要であるが, flared type のステントのデリバリーシステムは従来の胆管ステントと同

様であり使い勝手がよい. 近年, この両タイプの利点を兼ね備えた新しいタイプのステント (Plumber stent, MI Tech 社) も開発され, その有用性が期待されている⁷⁷⁾. さらに, 穿刺・通電による拡張・ステント留置を同時に行うことができる一体型ステントデバイス (HOT-AXIOS, Xlumena 社) も開発され, このデバイスを用いれば透視を使用せずにベッドサイドでもステント留置が可能である. ヨーロッパ諸国の 13 施設による報告では, 92 例 (98.9%) でステント留置に成功しており, 偶発症の発生率も従来のステントと同等の成績である⁷⁴⁾. しかし, 本邦では現時点でこれらの専用メタルステントは医療材料として保険承認されていない. 従ってステントはもちろんのこと, その他の処置具や手技料も請求できない. 臨床研究として患者の同意の下, すべて研究費でまかなうのが現状であり, 今後の保険収載と市販化が望まれている.

IX 難治例に対する追加内視鏡ドレナージテクニック

内視鏡的ネクロセクトミーの開発に伴い WON の内視鏡治療による臨床奏功率は 80% を超えるまでに改善されてきた. しかし, 言い換えれば未だ約 20% の症例は内視鏡治療単独で治療困難と

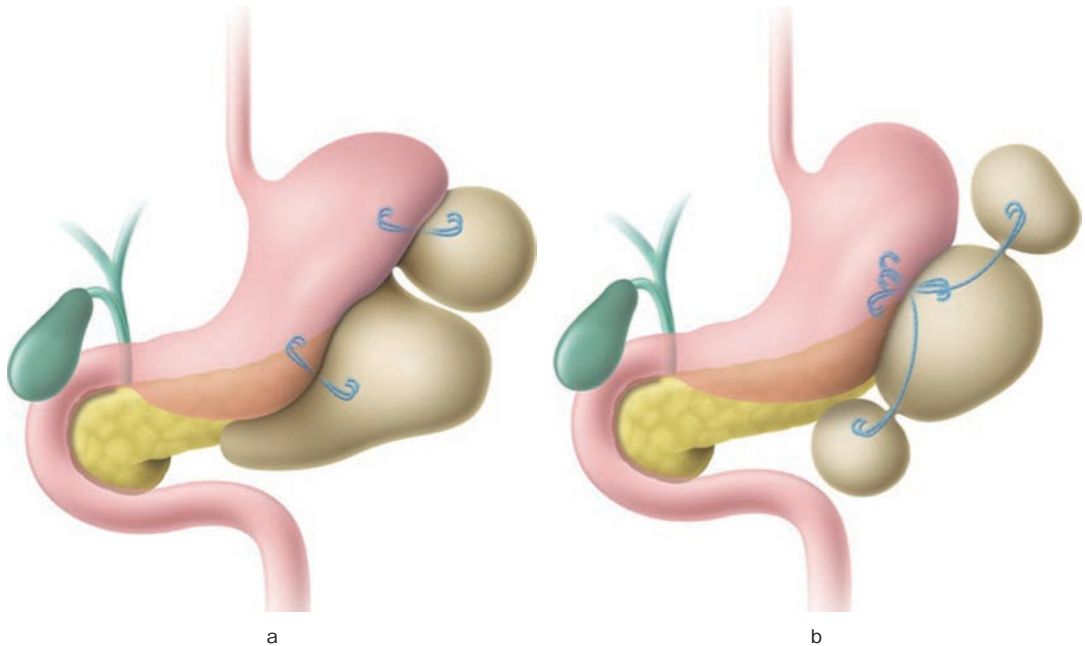


Figure 5 追加内視鏡ドレナージテクニック.

a : Multiple transluminal gateway technique.

b : Single transluminal gateway transcystic multiple drainages.

(Mukai S et al. Expanding endoscopic interventions for pancreatic pseudocyst and walled-off necrosis. J Gastroenterol. 2015 より引用).

ということになる。WONは被包化されていても単房性の形態を呈する症例は少なく、多房性で複雑な形態を呈することが多い⁷⁹⁾。基本的に各々の腔は交通を有している。しかし、その交通が細かい場合、膵周囲の主病巣に対してドレナージとネクロセクトミーを行っても、分離した副病巣がドレナージ不良となり感染の制御に難渋する。そのような多房性WONに対する治療法として、MTGT (multiple transluminal gateway technique) とSGTMD (single transluminal gateway transcystic multiple drainages) という内視鏡追加ドレナージテクニックが報告されている (Figure 5)^{80),81)}。MTGTは2011年にVaradarajuluらによって報告された方法で、複数の別々の場所からEUSガイド下ドレナージを行い、必要に応じてその複数の瘻孔から内視鏡的ネクロセクトミーを行う方法である。経鼻嚢胞ドレナージチューブを留置してベッドサイドで生理食塩水を用いて洗浄・灌流を行う場合、瘻孔を複数形成することでその洗浄効果を高めるという利点もある。このmulti gateと従来のsingle gateを比べると、ドレナージ単独の治療成績はMTGTの方が有意に良好であったと報告

されている (91.7% vs 52.1%, $p=0.018$)。またWONに対する内視鏡的ネクロセクトミーを含めた追加処置は平均6回程度必要とされている⁵⁴⁾が、MTGTを用いると追加でネクロセクトミーが必要であっても平均1.5回で治癒可能であったと述べられている。Bangらは12cmを超えるような大きな多房性WONに対して、早期にMTGTを用いることを推奨している⁴⁸⁾。

一方で、副病巣が脾門部や骨盤側など消化管から離れた場所に存在し、経消化管的に直接ドレナージが困難な場合はSGTMDが有用である。先に述べた通り、主病巣と副病巣は基本的には細かい交通を有することがほとんどであり、主病巣内からERCPカテーテルと柔らかい親水性ガイドワイヤーを用いてその交通を探り、その交通を通して7Fr両端pig tail型PS、もしくは経鼻嚢胞ドレナージチューブを留置して副病巣のドレナージを行う方法である。このMTGTとSGTMDを用いることで、さらなる内視鏡治療単独の治療成績向上が期待でき、筆者らの成績では93%の感染性WONが経消化管治療単独で治癒可能であった⁷⁹⁾。しかし、多房性のWONのすべての副病巣

に対してドレナージが必要かというところのような事はない。副病巣が小さい場合は、主病巣のドレナージが良好であれば抗生剤治療を継続していると副病巣は縮小してくる。筆者らの検討では、65m³以上の副病巣（概ね5cm大）はドレナージが必要となる可能性が高く、積極的に追加ドレナージを考慮すべきである⁷⁹⁾。

X Hybrid approach (経皮アプローチによる内視鏡的ネクロセクトミー)

経皮的ドレナージは、低侵襲で有効な方法であるが再発及び難治性皮膚瘻などのリスクや患者のADLを低下といったデメリットを懸念され、近年は第一選択とならない傾向にある。しかし、しばしば経験する後腹膜腔から左右の骨盤まで広がる巨大なWONの症例に対して、経消化的に膵周囲から内視鏡を骨盤腔まで挿入してネクロセクトミーを行うことはリスクが高い。骨盤腔まで及ぶような巨大なWONに対しては、経消化管内視鏡治療の限界であり、経皮的アプローチを早期に検討すべきである。その方法として、VARD⁸²⁾を応用した内視鏡治療であるHybrid approach法が報告されている^{9), 83), 84)}。まず骨盤腔内の副病巣へのアプローチとして超音波ガイド下もしくはCTガイド下にWONを経皮的に穿刺し、ドレナージチューブを留置する。概ね1週間で瘻孔が形成されるので、瘻孔をバルーンで拡張後に大口径メタルステントを留置し体壁に固定する。ステントは両端がアンカーになった食道ステントや前述した専用メタルステントが用いられている。後日、ステント内腔から骨盤腔のWONに直視内視鏡を挿入してネクロセクトミーを行う。治療後、ステントを抜去すると、栄養状態に問題がなければすぐに肉芽が増生して翌日には瘻孔はほぼ閉鎖される。症例報告のみで、安全性有効性ともにさらなる検討が必要ではあるが、静脈麻酔のみで処置が可能で、通常の経皮的処置と同様に行う事ができ、低侵襲な治療法である。

XI 経乳頭的内視鏡治療の役割

WONのドレナージは経消化管治療を第一選択となっており、膵臓への負荷も懸念して、経乳頭的なERCP手技はあまり行われなくなってきている。多くのWONでは、膵実質壊死に伴う膵管破

綻による膵液漏出が起きてても末梢の膵管であり、WONの治療過程で自然に修復されるものと考えられる。しかし、広範囲壊死に伴い主膵管レベルで膵管破綻を起こし、自然修復がされずに周囲への膵液漏出が遷延する症例もある。この状態であるdisconnected pancreatic duct syndrome (DPDS)は、WONの16-23%程度に併発するとされている^{85), 86)}。実際に、WONに対する治療が奏効し画像上で十分な縮小が確認できても、食事開始に伴い膵液漏出が増え、腹痛や嘔気症状と高アミラーゼ血症が遷延する症例も経験される。さらにドレナージチューブの自然逸脱や閉塞に伴うWON再発の因子となりうる⁸⁷⁾。CTやMRCPの画像所見でDPDSを疑うことは可能であるが、尾側の主膵管の拡張を認められない症例が多く、WONとの位置関係でMRCPでの主膵管の評価も難しくなる。臨床経過からDPDSが疑われる症例に対して、WONの治療後に膵管造影が必要となる。Bangらは、EUSガイド下ドレナージの際に主膵管の評価を行い、尾部の主膵管を頭側に追っていき、WONの嚢胞腔内に主膵管が入り込んで追えなくなる所見が認められればほぼ100%でDPDSを合併していると判断でき、ドレナージ方法の選択や治療後のステント抜去の検討に有用であると報告している⁸⁸⁾。DPDSの治療は、膵管内圧を低下させる目的で内視鏡膵管口切開(EPST)を施行し、破綻部の頭側膵管と尾側膵管を橋渡しするように膵管ステントを留置する経乳頭治療が有用だが、完全に主膵管が破綻している場合は手技難易度が高くなる⁸⁹⁾。

XII 治療後のフォロー

ほぼ完全に嚢胞腔が消失していても再発のリスクがあり、フォローを要する。本邦のJENIPaN studyの結果では、治療後経過観察期間中央値17カ月で3例(7%)に再発が見られている⁵²⁾。再発リスク因子は明らかにはなっていないが、再発予防のためにある程度の期間は、内瘻ステントを抜去しない方がよい。内瘻ステントを抜去した群と抜去しなかった群を平均14カ月間フォローして再発率を比較したRCTの結果では、抜去した群の再発率は36%(5/14)で抜去しなかった群は0%(0/13)であり、ステントを長期留置することによるトラブルは認められていない⁹⁰⁾。特に前

述した DPDS を合併している症例に関しては、早期にステントを抜去すると 50% 程度の症例で再発を起こすと報告されており、半永久的に留置したままの状態にしておくことも推奨されている^{85), 88)}。

メタルステントを長期留置しておくことによる影響は明らかではないが、周囲への組織障害を懸念して治療後に抜去した方がよいと考えられている。1 年近く留置した場合、WON 縮小に伴い肉芽組織が嚢胞側のアンカー部分に食い込んでステント抜去が難しくなることもあり、抜去時期は概ね治療後 1-2 カ月がよいと考えられている。メタルステント抜去後は、再発予防目的に可能な限り瘻孔部にプラスチックステントを 1-2 本留置するのがよい。

Ⅲ おわりに

本稿では PPC/WON に対する内視鏡治療の進歩と現状について述べた。その進歩は著しく、特に感染性 WON の死亡率は大幅に改善され、多くの症例では内視鏡治療単独で治癒可能となってきた。内視鏡的ネクロセクトミーの小さな鉗子やスネアで除去できる壊死組織と外科的ネクロセクトミーによって除去できる壊死組織とはまったく量が異なる。また、外科的アプローチの低侵襲化も進んできている。従って、内視鏡治療に固執することなく、経皮的アプローチや外科的アプローチも含めた広い視野で治療戦略を立てることが、より良い治療につながるものと考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

文 献

- Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993 ; 128 : 586-90.
- Klöppel G. Pseudocyst and other non-neoplastic cyst of the pancreas. *Semin Dian Pathol* 2000 ; 17 : 7-15.
- Baron TH, Thaggard WG, Morgan DE et al. Endoscopic therapy of organized pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 1996 ; 111 : 755-64.
- Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG et al. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *Br J Surg* 2008 ; 95 : 6-21.
- 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.
- Itoi T, Itokawa F, Tsuchiya T et al. EUS-guided simultaneous internal and external drainage of pancreatic infected pseudocysts. *Dig Endosc* 2006 ; 18 : 71-4.
- Inui K, Yoshino J, Okushima K et al. EUS-guided one-step drainage of pancreatic pseudocysts : experience in 3 patients. *Gastrointest Endosc* 2001 ; 54 : 87-9.
- Kawakami H, Itoi T, Sakamoto N. Endoscopic Ultrasound-Guided Transluminal Drainage for Peripancreatic Fluid Collections : Where Are We Now? *Gut and Liver* 2014 ; 8 : 341-55.
- Mukai S, Itoi T, Moriyasu F. Interventional endoscopy for the treatment of pancreatic pseudocyst and walled-off necrosis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014 ; 21 : E75-85.
- 厚生労働省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 (研究代表者 下瀬川徹). 膵炎局所合併症 (膵仮性嚢胞, 感染性被包化壊死等) に対する診断・治療コンセンサス. *膵臓* 2014 ; 29 : 775-818.
- Isayama H, Nakai Y, Rerknimitr R et al. The Asian consensus statements on endoscopic management of walled-off necrosis Part1 : Epidemiology, diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2016 Apr 4. [Epub ahead of print]
- Isayama H, Nakai Y, Rerknimitr R et al. The Asian consensus statements on endoscopic management of walled-off necrosis Part2 : Endoscopic management. *J Gastroenterol Hepatol* 2016 Apr 4. [Epub ahead of print]
- Beger HG, Rau B, Isenmann R. Natural history of necrotizing pancreatitis. *Pancreatology* 2003 ; 3 : 93-101.
- Garg PK, Sharma M, Madan K et al. Primary conservative treatment results in mortality comparable to surgery in patients with infected pancreatic necrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 8 : 1089-94.
- Hartwig W, Werner J, Muller CA et al. Surgical management of severe pancreatitis including sterile necrosis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002 ; 9 : 429-35.
- Guo Q, Lu H, Hu W et al. A retroperitoneal approach for infected pancreatic necrosis. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2013 ; 48 : 225-30.
- Yashima Y, Isayama H, Tsujino T et al. A large volume of visceral adipose tissue leads to severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2011 ; 46 : 1213-8.
- Morgan DE, Baron TH, Smith JK et al. Pancreatic fluid collections prior to intervention : evaluation with MR imaging compared with CT and US. *Radiology* 1997 ; 203 : 773-8.
- Thoeni RF. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis : its importance for the radiologist and its effect on treatment. *Radiology* 2012 ; 262 : 751-64.
- Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA et al. Early

- assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg* 2007 ; 245 : 745-54.
21. Mofidi R, Suttie SA, Patil PV et al. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review. *Surgery* 2009 ; 146 : 72-81.
 22. Banks PA, Gerzof SG, Langevin RE et al. CT guided aspiration of suspected pancreatic infection: bacteriology and clinical outcome. *Int J Pancreatol* 1995 ; 18 : 265-70.
 23. 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.
 24. 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.
 25. van Baal MC, Bollen TL, Bakker OJ et al. Dutch Pancreatitis Study Group. The role of routine fine-needle aspiration in the diagnosis of infected necrotizing pancreatitis. *Surgery* 2014 ; 155 : 442-8.
 26. Bradley EL, Clements JL Jr, Gonzalez AC. The natural history of pancreatic pseudocysts: a unified concept of management. *Am J Surg* 1979 ; 137 : 135-41.
 27. O'Malley VP, Cannon JP, Postier RG. Pancreatic pseudocysts: cause, therapy, and results. *Am J Surg* 1985 ; 150 : 680-2.
 28. Besselink MG, Verwer TJ, Schoenmaeckers EJ et al. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis. *Arch Surg* 2007 ; 142 : 1194-201.
 29. 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.
 30. Inoue H, Yamada R, Takei Y. Spontaneous fistulization of infected walled-off pancreatic necrosis into the duodenum and colon. *Dig Endosc* 2014 ; 26 : 293.
 31. Boopathy V, Balasubramanian P, Alexander T et al. Spontaneous fistulisation of infected walled-off necrosis (WON) into the duodenum in a patient following acute necrotising pancreatitis. *BMJ Case Rep* 2014 ; 10 : 2014.
 32. Rerknimitr R, Lakananurak N, Prueksapanich P et al. A fatal case of a colonic fistula communicating with a walled-off area of pancreatic necrosis. *Endoscopy* 2014 ; 46 (Suppl 1) : 30-1.
 33. Barhet M, Sahel J, Bodiou-Bertei C et al. Endoscopic transpapillary drainage of pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 1995 ; 42 : 208-13.
 34. Catalano MF, Geenen JE, Schmaiz MJ et al. Treatment of pancreatic pseudocysts with ductal communication by transpapillary pancreatic duct endoprosthesis. *Gastrointest Endosc* 1995 ; 42 : 214-8.
 35. Bimmoeller KF, Seifert H, Walter A et al. Transpapillary and transmural drainage of pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 1995 ; 42 : 219-24.
 36. Harrison S, Kakade M, Varadarajulu S et al. Characteristics and outcomes of patients undergoing debridement of pancreatic necrosis. *J Gastrointest Surg* 2010 ; 14 : 245-51.
 37. Mortelet KJ, Girshman J, Szejnfeld D et al. CT-guided percutaneous catheter drainage of acute necrotizing pancreatitis: clinical experience and observations in patients with sterile and infected necrosis. *AJR Am J Roentgenol* 2009 ; 192 : 110-6.
 38. Tong Z, Li W, Yu W et al. Percutaneous catheter drainage for infective pancreatic necrosis: is it always the first choice for all patients? *Pancreas* 2012 ; 41 : 302-5.
 39. Grimm H, Binmoeller K, Soehendra N. Endosonography-guided drainage of a pancreas pseudocyst. *Gastrointest Endosc* 1992 ; 38 : 170.
 40. Seifert H, Werhmann T, Schmit T et al. Retroperitoneal endoscopic debridement for infected pancreatic necrosis. *Lancet* 2000 ; 356 : 653-5.
 41. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1491-502.
 42. Rogers BHG, Cicurel NJ, Seed RW. Transgastric needle aspiration of pancreatic pseudocysts through an endoscope. *Gastrointest Endosc* 1975 ; 21 : 133-4.
 43. Varadarajulu S, Christein JD, Tamhane A et al. Prospective randomized trial comparing EUS and EGD for transmural drainage of pancreatic pseudocysts (with videos). *Gastrointest Endosc* 2008 ; 68 : 1102-11.
 44. Park DH, Lee SS, Moon SH et al. Endoscopic ultrasound-guided versus conventional transmural drainage for pancreatic pseudocysts: a prospective randomized trial. *Endoscopy* 2009 ; 41 : 842-8.
 45. Seewald S, Ang TL, Kida M et al. EUS 2008 Working Group document: evaluation of EUS-guided drainage of pancreatic-fluid collections (with video). *Gastrointest Endosc* 2009 ; 69 (suppl) : S13-S21.
 46. Will U, Wanzar C, Gerlach R et al. Interventional ultrasound-guided procedures in pancreatic pseudocysts, abscesses and infected necrosis — treatment algorithm in a large single-center study. *Ultraschall Med* 2011 ; 32 : 176-83.
 47. 向井俊太郎, 糸井隆夫. 重症急性膵炎後 Walled-off necrosis に対する内視鏡治療のコツ. *Gastroenterol Endosc* 2016 ; 58 : 1453-65.
 48. Bang JY, Wilcox CM, Trevino JM et al. Relationship between stent characteristics and treatment outcomes in endoscopic transmural drainage of pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 2013 ; 775 (Suppl) : AB382.
 49. Itoi T, Itokawa F, Tsuchiya T et al. EUS-guided pancreatic pseudocyst drainage: simultaneous placement of stents and nasocystic catheter using double-guide-wire technique. *Dig Endosc* 2009 ; 21 (Suppl 1) : S53-6.

50. Voermans PR, Ponchon T, Schumacher B et al. Forward-viewing versus oblique-viewing echoendoscopes in transluminal drainage of pancreatic fluid collections: a multicenter, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2011 ; 74 : 1285-93.
51. Seewald S, Ang TL, Kida M et al. EUS 2008 Working group document: evaluation of EUS-guided drainage of pancreatic fluid collection (with video). *Gastrointest Endosc* 2009 ; 69 : S13-21.
52. Yasuda I, Nakashima M, Iwai T et al. Japanese multicenter experience of endoscopic necrosectomy for infected walled-off pancreatic necrosis: The JENI-PaN study. *Endoscopy* 2013 ; 45 : 627-34.
53. Gardner TB, Chahal P, Papachristou GI et al. A comparison of direct endoscopic necrosectomy with transmural endoscopic drainage for the treatment of walled-off pancreatic necrosis. *Gastrointest Endosc* 2009 ; 69 : 1085-94.
54. Seifert H, Biermer M, Schmitt W et al. Transluminal endoscopic necrosectomy after acute pancreatitis: a multicenter study with longterm follow-up (the GEPARD Study). *Gut* 2009 ; 58 : 1260-6.
55. Gardner TB, Coelho-Prabhu N, Gordon SR et al. Direct endoscopic necrosectomy for the treatment of walled-off pancreatic necrosis: results from a multicenter U.S. series. *Gastrointest Endosc* 2011 ; 73 : 718-26.
56. Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S et al. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA* 2012 ; 10 : 1053-61.
57. Working group IAP/APA acute pancreatitis guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013 ; 13 : e1-15 (CPG).
58. Kumar N, Conwell DL, Thompson CC. Direct endoscopic necrosectomy versus step-up approach for walled-off pancreatic necrosis: comparison of clinical outcome and health care utilization. *Pancreas* 2014 ; 43 : 1334-9.
59. van Brunschot S, van Grinsven J, Voermans RP et al. Transluminal endoscopic step-up approach versus minimally invasive surgical step-up approach in patients with infected necrotizing pancreatitis (TENSION trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN09186711]. *BMC Gastroenterol* 2013 ; 13 : 161.
60. Mukai S, Itoi T, Tsuchiya T et al. Pulsating pseudoaneurysm in a walled-off necrosis. *Gastrointest Endosc* 2015 ; 81 : 1262.
61. Bonnot B, Nion-Larmurier I, Desaint B et al. Fatal gas embolism after endoscopic transgastric necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2014 ; 109 : 607-8.
62. Talreja JP, Shami VM, Ku J et al. Transenteric drainage of pancreatic fluid collections with fully covered self-expanding metallic stents. *Gastrointest Endosc* 2008 ; 68 : 1199-203.
63. Fabbri C, Luigiano C, Cennamo V et al. Endoscopic ultrasound-guided transmural drainage of infected pancreatic fluid collections with placement of covered self-expanding metal stents: a case series. *Endoscopy* 2012 ; 44 : 429-33.
64. Penn DE, Draganov PV, Wagh MS et al. Prospective evaluation of the use of fully covered self-expanding metal stents for EUS-guided transmural drainage of pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 2012 ; 76 : 679-84.
65. Weilert F, Binmoeller KF, Shah JN et al. Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections with indeterminate adherence using temporary covered metal stents. *Endoscopy* 2012 ; 44 : 780-3.
66. Itoi T, Binmoeller KF, Shah J et al. Clinical evaluation of a novel lumen-apposing metal stent for endosonography-guided pancreatic pseudocyst and gallbladder drainage (with video). *Gastrointest Endosc* 2012 ; 75 : 870-6.
67. Gornals JB, De la Serna-Higuera C, Sánchez-Yague A et al. Endosonography-guided drainage of pancreatic fluid collections with a novel lumen-apposing stent. *Surg Endosc* 2013 ; 27 : 1428-34.
68. Yamamoto N, Isayama H, Kawakami H et al. Preliminary report on a new, fully covered, metal stent designed for the treatment of pancreatic fluid collections. *Gastrointest Endosc* 2013 ; 77 : 809-14.
69. Moon JH, Choi HJ, Kim DC et al. A newly designed fully covered metal stent for lumen apposition in EUS-guided drainage and access: a feasibility study (with videos). *Gastrointest Endosc* 2014 ; 79 : 990-5.
70. Mukai S, Itoi T, Sofuni A et al. Clinical evaluation of endoscopic ultrasonography-guided drainage using a novel flared-type biflanged metal stent for pancreatic fluid collection. *Endosc Ultrasound* 2015 ; 4 : 120-5.
71. Bapaye A, Itoi T, Kongkam P et al. New fully covered large-bore wide-flare removable metal stent for drainage of pancreatic fluid collections: results of a multicenter study. *Dig Endosc* 2015 ; 27 : 499-504.
72. Walter D, Will U, Sanchez-Yague A et al. A novel lumen-apposing metal stent for endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections: a prospective cohort study. *Endoscopy* 2015 ; 47 : 63-7.
73. Chandran S, Efthymiou M, Kaffes A et al. Management of pancreatic collections with a novel endoscopically placed fully covered self-expandable metal stent: a national experience (with videos). *Gastrointest Endosc* 2015 ; 81 : 127-35.
74. Rinninella E, Kunda R, Dollhopf M et al. EUS-guided drainage of pancreatic fluid collections using a novel lumen-apposing metal stent on an electrocautery-enhanced delivery system: a large retrospective study (with video). *Gastrointest Endosc* 2015 ; 82 : 1039-46.
75. 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.
76. Sharaiha RZ, Tyberg A, Khashab MA et al. Endoscopic Therapy With Lumen-apposing Metal Stents Is Safe and Effective for Patients With Pancreatic Walled-off Necrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016 ; 14 : 1797-803.
 77. Mukai S, Tsuchiya T, Itoi T et al. Prospective evaluation of a new biflanged metal stent for the treatment of pancreatic fluid collections (with video). *Gastrointest Endosc* 2016 [in press].
 78. Mukai S, Itoi T, Baron TH et al. Endoscopic ultrasound-guided placement of plastic vs. biflanged metal stents for therapy of walled-off necrosis: a retrospective single-center series. *Endoscopy* 2015 ; 47 : 47-55.
 79. Mukai S, Itoi T, Sofuni A et al. Expanding endoscopic interventions for pancreatic pseudocyst and walled-off necrosis. *J Gastroenterol* 2015 ; 50 : 2: 211-20.
 80. Varadarajulu S, Phadnis M, Christein J et al. Multiple transluminal gateway technique for EUS-guided drainage of symptomatic wall-off pancreatic necrosis. *Gastrointest Endosc* 2011 ; 74 : 74-80.
 81. Mukai S, Itoi T, Sofuni A et al. Novel single transluminal gateway transcystic multiple drainages after EUS-guided drainage for complicated multilocular walled-off necrosis (with videos). *Gastrointest Endosc* 2014 ; 79 : 531-5.
 82. Horvath K, Freeny P, Escallon J et al. Safety and efficacy of video-assisted retroperitoneal debridement for infected pancre-atic collections: a multicenter, prospective, single-arm phase 2 study. *Arch Surg* 2010 ; 145 : 817-25.
 83. Navarrete C, Castillo C, Caracci M et al. Wide percutaneous access to pancreatic necrosis with self-expandable stent: new application (video). *Gastrointest Endosc* 2011 ; 73 : 609-10.
 84. Bakken JC, Baron TH. Pancreatic necrosectomy via percutaneous self-expandable metal stent placement. *Gastrointest Endosc* 2011 ; 73 (Suppl) : AB103.
 85. Lawrence C, Howell DA, Stefan AM et al. Disconnected pancreatic tail syndrome: potential for endoscopic therapy and results of long-term follow-up. *Gastrointest Endosc* 2008 ; 67 : 673-9.
 86. Nealon WH, Bhutani M, Riall TS et al. A unifying concept: pancreatic ductal anatomy both predicts and determines the major complications resulting from pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2009 ; 208 : 790-9.
 87. Rana SS, Bhasin DK, Sharma R et al. Factors determining recurrence of fluid collections following migration of intended long term transmural stents in patients with walled off pancreatic necrosis and disconnected pancreatic duct syndrome. *Endosc Ultrasound* 2015 ; 4 : 208-12.
 88. Bang JY, Navaneethan U, Hasan MK et al. EUS correlates of disconnected pancreatic duct syndrome in walled-off necrosis. *Endosc Int Open* 2016 ; 4 : E883-9. doi:10.1055/s-0042-112586.
 89. Varadarajulu S, Noone TC, Tutuiian R et al. Predictors of outcome in pancreatic duct disruption managed by endoscopic transpapillary stent placement. *Gastrointest Endosc* 2005 ; 61 : 568-75.
 90. Arvanitakis M, Delhay M, Bail MA et al. Pancreatic-fluid collections: a randomized controlled trial regarding stent removal after endoscopic transmural drainage. *Gastrointest Endosc* 2007 ; 65 : 609-19.

ENDOSCOPIC THERAPY FOR PANCREATIC AND PERIPANCREATIC FLUID COLLECTION DUE TO PANCREATITIS

Shuntaro MUKAI AND Takao ITOI

Department of Gastroenterology and Hepatology, Tokyo Medical University.

Pancreatic and peripancreatic fluid collection, mainly walled-off necrosis, is a serious late complication of acute pancreatitis and requires drainage in symptomatic cases presenting with infection. Recently, endoscopic ultrasound (EUS)-guided transluminal drainage and direct endoscopic necrosectomy have become standard minimally invasive therapy. Several methods that involve drainage using a dedicated large-diameter biflanged metal stent, additional endoscopic drainage techniques, and the hybrid approach adding percutaneous drainage and necrosectomy have now made it possible to treat almost all cases with endoscopic treatment alone. However, without being restricted to endoscopic treatments, a wide range of options including surgery should be considered. Herein, we survey the present status of endoscopic therapy for pancreatic and peripancreatic fluid collection due to pancreatitis.