

急性膵炎局所合併症に対する最新治療

向井 俊太郎 糸井 隆夫¹⁾

要旨：膵炎後の膵局所合併症に対して、感染合併例や有症状例は侵襲的治療を要する。まずはドレナージを行い、効果が不十分であればさらに侵襲が大きい治療を追加していく step-up approach が推奨されている。中でも、超音波内視鏡下ドレナージと内視鏡的ネクロセクトミーによる経消化管的治療を主軸とした内視鏡的 step-up approach の良好な治療成績が報告されている。専用大口径ステントが本邦でも保険収載され、さらなる治療成績の向上が期待されている。しかし、骨盤腔に及ぶような病変に対しては、内視鏡治療単独では限界もあり、経皮的治療や外科的治療の併用を検討すべきである。

索引用語：膵局所合併症、被包化膵壊死、感染性膵壊死、超音波内視鏡下ドレナージ、内視鏡的ネクロセクトミー

緒言

2012年の改訂 Atlanta 分類で、膵炎後の局所合併症は形成過程や時期、感染徴候の有無により分類されている¹⁾。間質性浮腫性膵炎 (interstitial edematous pancreatitis) にともな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ものは膵仮性嚢胞 (pancreatic pseudocyst ; PPC) と定義され、壊死性急性膵炎 (necrotizing pancreatitis) にともな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) と定義されている。その中で、感染をともなった ANC あるいは WON は感染性膵壊死 (infected pancreatic necro-

sis) と呼称される。膵局所合併症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、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 (Figure 1)。しかし、無症候性であっても消退する兆しがなく、むしろ増大傾向なものは、経過観察中に感染や嚢胞内出血をきたす可能性が十分にあるため、重篤な合併症を併発する前に治療導入も検討される²⁾。本稿では、感染性膵壊死 (ANC/WON) を中心とした膵局所合併症に対する最新治療について概説する。

I Step-up approach

以前行われていた開腹下ネクロセクトミーは、全身状態がよくない中での侵襲性の高い手術であり、リスクが高い。報告でも偶発症率55%、致命率14%とされ、より低侵襲で有効な治療法が求められていた³⁾。そこで、まずは低侵襲なドレ

1) 東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野

Up-to-date on the treatment of local complications after acute pancreatitis
Shuntaro MUKAI and Takao ITO¹⁾

1) Department of Gastroenterology and Hepatology, Tokyo Medical University
Corresponding author : 向井 俊太郎 (s-mukai@tokyo-med.ac.jp)

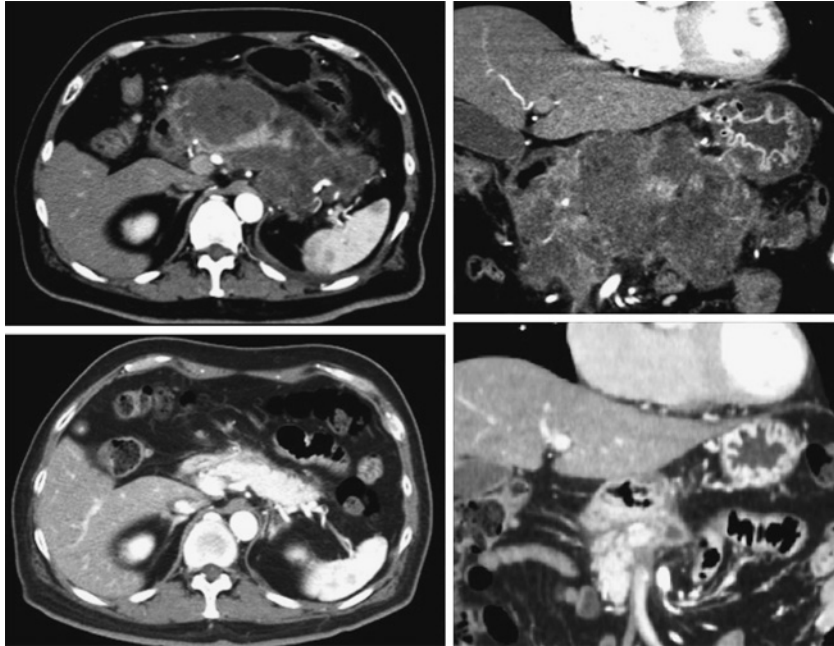


Figure 1. 無症候性 WON の自然消退例. 左上：急性膵炎発症 4 週間後の造影 CT（横断像）. 右上：急性膵炎発症 4 週間後の造影 CT（冠状断像）. 左下：急性膵炎発症 14 週間後の造影 CT（横断像）. 右下：急性膵炎発症 14 週間後の造影 CT（冠状断像）.

ナージから開始して、必要に応じて侵襲度の高い治療を追加していく step-up approach の方法が開発された。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後腹膜アプローチによる低侵襲ネクロセクトミーを追加するという step-up approach と開腹ネクロセクトミーを比較した無作為比較試験 (RCT) が報告され、step-up approach 群の方が低侵襲で有用な治療であるという結果であった⁴⁾。その後の研究結果により、感染性膵壊死に対する治療戦略の第一選択として低侵襲な step-up approach がコンセンサスを得つつある^{5)~8)}。

この step-up approach は、2つの方法に大別される。1つは、超音波内視鏡下ドレナージ (EUS-guided transluminal drainage ; EUS-TD) と、それに引き続き内視鏡的ネクロセクトミー (endoscopic necrosectomy ; EN) による経消化管治療を主軸とした内視鏡的 step-up approach である。もう1つは、経皮的ドレナージと、それに引き続き腹腔鏡補助下壊死巣除去 (video-assisted retroper-

itoneal debridement ; VARD) を主軸とした外科的 step-up approach である。ドイツから 2012 年に報告された2つの step-up approach を比較した RCT の結果では、偶発症や術後合併症などは内視鏡群で有意に少なく、有意差は認めないものの致死率も良好な結果 (10% vs. 40%) であった⁹⁾。近年報告された RCT でも、致死率に有意な差は認めないが、内視鏡群の方が重篤な偶発症発生率が少ない、特に難治性皮膚瘻が少なく、入院期間も短いと報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。本邦の急性膵炎診療ガイドライン 2021 で3編の RCT によるメタ解析も行われており、在院日数は内視鏡群で有意に短く、重大合併症および致死率は有意差までは認めないものの内視鏡群で少ない傾向が認められている¹²⁾。こうした研究結果より、感染性膵壊死の治療戦略は内視鏡的 step-up approach が主流となってきているが、骨盤方向へ広がる嚢胞腔や右結腸溝など経消化管的にアプローチが難しい場所には外科的 step-up approach が有用な場合もある。1つの治療アプローチにとらわれず、

症例に応じて最適な方法を選択することが肝要である。

II インターベンション治療導入のタイミング

侵襲をとまなうインターベンション治療導入のタイミングとして、被包化が不十分な 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致命率や合併症率が有意に高いという報告から、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きた¹³⁾。van Santvoort らが行った前向き試験では、外科的治療導入までの期間が長いほど、合併症のリスクが低かった（0～14 日 72%、15～29 日 57%、30 日以降 39%）¹⁴⁾。しかし、近年のインターベンション治療は前述のように低侵襲ドレナージを先行させる step-up approach 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。抗菌薬による保存的治療を行っているうちに、感染にとまなう 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治療に難渋する症例も経験する。炎症の波及や嚢胞内圧の上昇にとまなう周囲の腸管への穿破も見られ¹⁵⁾¹⁶⁾、特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¹⁷⁾。近年、インターベンション治療導入（低侵襲ドレナージのみ）のタイミングについて発症 4 週未満と 4 週以降の治療成績を比較した研究も報告されている。4 週未満治療導入群で重症例が多くなるため致命率は高い傾向にあるが、処置にとまなう偶発症率は有意差を認めておらず、4 週未満でのドレナージ導入は許容できることを支持する結果が報告されている^{18)～21)}。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、治療導入のタイミングを逸さないことも重要である。

III 超音波内視鏡下ドレナージ (EUS-TD)

1975 年に直視内視鏡下の嚢胞穿刺術が初めて報告された²²⁾。その後 EUS が登場し、1992 年に Grimm らが初めて EUS-TD を報告した²³⁾。EUS 下の穿刺は最も短い穿刺経路を選択でき、介在血管を避けることができるため、より安全に穿刺を行うことが可能である。実際に、2 つの RCT の

結果で EUS-TD の方が直視内視鏡下ドレナージよりも手技成功率が高く、偶発症発生率は低いとの結果が報告されている²⁴⁾²⁵⁾。直視内視鏡下ドレナージ群では重篤な出血偶発症による死亡例も報告されている。手技、処置具の発達にとまなう EUS-TD は世界的に普及し、壊死物質をほとんど含まない病変に対する手技成功率は約 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²⁶⁾²⁷⁾。手技に関しては、EUS 下に病巣を穿刺し、ガイドワイヤーを長めに留置する。引き続き、通電もしくは非通電のダイレーターと 4～6mm の拡張用バルーンを用いて瘻孔を拡張する。その後、1 本から複数本の 7Fr 両端ピッグテイル型プラスチックステントと経鼻ドレナージチューブを留置する内外瘻ドレナージが基本となる²⁸⁾ (Figure 2)。WON に対する EUS-TD 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²⁹⁾。

IV 内視鏡的ネクロセクトミー (EN)

壊死組織を多く含む WON に対しては、EUS-TD 単独ではドレナージ不良となり感染制御に難渋することが多い。そこで開発されたのがドレナージによって造設された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 EN であり、2000 年に Seifert らにより初めて報告された²⁹⁾。Gardner らは、WON に対する EUS-TD 単独の治療成功率は 45% であったが、EN 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³⁰⁾。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、ドイツ、米国、日本のそれぞれの多施設多症例検討では、臨床奏効率は 75～91%、偶発症発生率は 26～33%、致命率は 5.8～11% と報告されている^{31)～33)}。EUS-TD 単独よりも良好な治療成績であり、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)³¹⁾は、16 施設 57 例の感染性 WON に対して臨床奏効率 75% (治療期間中央値 21 日)、偶発症発生率 33%、致命率 11% であった。手技に関しては、直視内

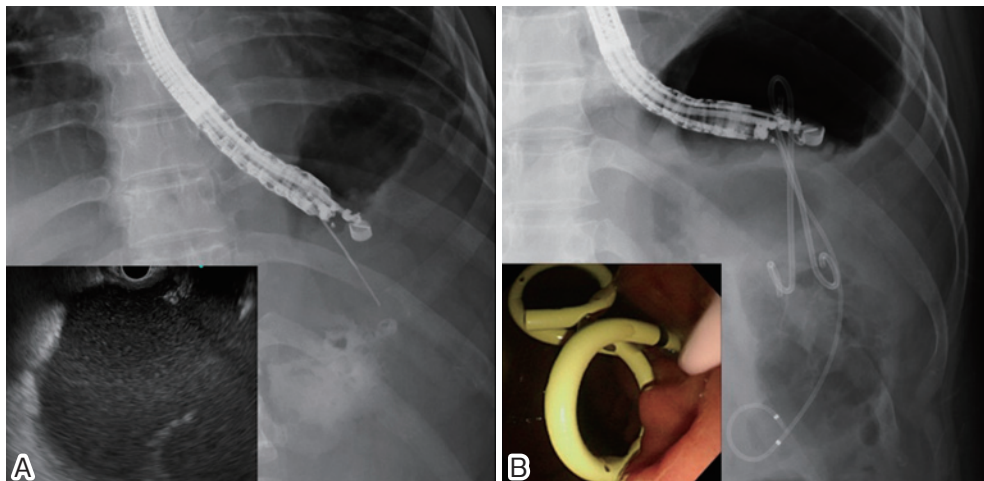


Figure 2. 超音波内視鏡下ドレナージ（内外瘻ドレナージ） **A.** 超音波内視鏡ガイド下で経胃的にWONを穿刺した。**B.** 両端ビッグテイル型プラスチックステントと経鼻ドレナージチューブを留置して、内外瘻ドレナージを行った。

視鏡を挿入し、瘻孔部よりガイドワイヤーをWON内に留置する。次に、18~20mmの拡張バルーンで瘻孔を拡張して、ゆっくりと内視鏡をWON内に挿入する。内部を生理食塩水でよく洗浄し、スネアや鉗子を用いて壊死組織を少しずつ取り除いていく。ドレナージに後述する専用の大口径メタルステントを使用した場合、バルーン拡張することなくそのままステント内腔からWON内に内視鏡を挿入することが可能である。内視鏡の出し入れが非常に容易であり、ネクロセクトミーを効率よく行うことができる。0.1~0.3%の低濃度過酸化水素水を散布することで、壊死組織が周囲組織から剥がれやすくなりネクロセクトミーの効率が上がるとの報告もある³⁴⁾。血管損傷や穿孔に注意しながら除去を進め、肉芽組織が確認できればその場所は十分である。1回の手技時間は概ね1時間以内を目安に、週2回の頻度で行う。発熱や炎症反応が落ち着いてきた段階でENは終了してよく、血管損傷などの偶発症発生リスクを抑えるため完全な壊死組織の除去にこだわる必要はない。一期的にドレナージとネクロセクトミーを行うと入院期間が短く効率がよいとの報告もある³⁵⁾。しかし、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ENの適応を判断するstep-up approachの方がよいと考えられる。EUS-TDで留置した経鼻ドレナージチューブから生理食塩水(1L/日)の持続灌流を行うことで、ENまで行わずに治療できる症例は多いという報告もある³⁶⁾。

EN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、偶発症の多くは出血に関連するものであった。特に動脈瘤破裂は致命的な偶発症となり得るため、ドレナージを行う前、さらに治療経過中も適宜、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よい³⁷⁾。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、ネクロセクトミー中の血管損傷に対してはクリッピング止血、APC焼灼止血や凝固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、IVRによる止血を要する。そのため、IVRのバック

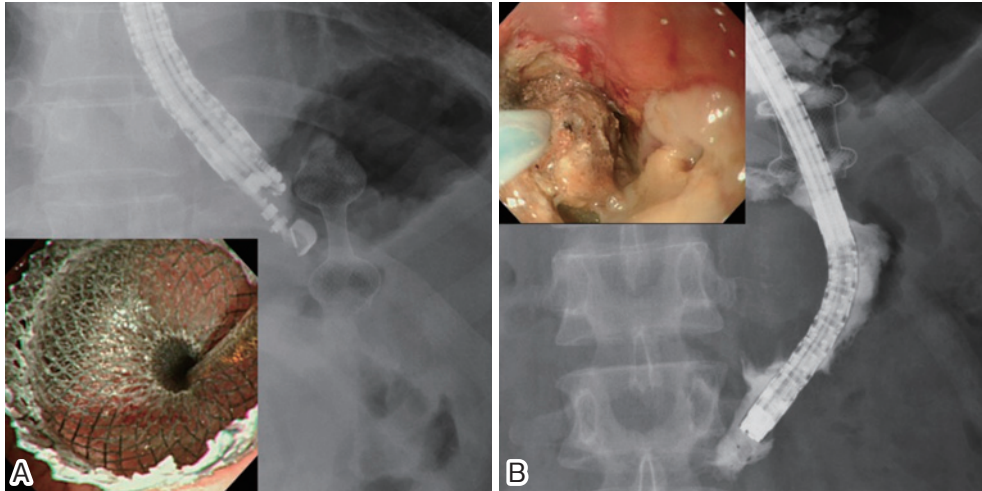


Figure 3. 専用大口径メタルステントを用いた内視鏡的 step-up approach **A.** 一体型ステントデバイスである HOTA-AXIOS™ システムを用いて WON に対する超音波内視鏡下ドレナージを行った。 **B.** 感染コントロールは不十分であり、留置したステント内腔から WON 内に内視鏡を挿入して内視鏡的ネクロセクトミーを行った。

アップ体制が十分に整っている施設で行われるべき手技である。また空気塞栓も致死的な偶発症となり得るため、送気には必ず CO₂ を用いる。CO₂ を用いても過度の送気は嚢胞穿破の原因ともなり、まれではあるが CO₂ 塞栓もおこり得るため禁物である³⁸⁾。嚢胞穿破をおこさないように、無理して 1 回で奥まで EN を進めず少しずつ壊死組織を除去していくことが重要であるが、知らず知らずのうちに嚢胞穿破をおこしていることがある。EN 中に穿破を疑う透視像の有無や気腹の有無を適宜確認する必要がある。

V 大口径メタルステントを用いた内視鏡治療

従来、EUS-TD で留置するステントは両端ピグテイル型プラスチックステントの 1 本ないしは複数本留置が一般的であった。近年、ドレナージ効果が高く、両端がアンカーになっており迷入逸脱予防がなされた EUS-TD 専用のフルカバー型メタルステント (biflanged metal stent ; BFMS) が開発され、臨床応用されている (Figure 3)。一旦留置すれば内視鏡の出し入れが簡便で、効率よく EN を行うことができる。良好な視野でネクロセクトミーを効率よく行うことができ、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。最初に開発された BFMS は、2011 年に Binmoeller らによって開発された AXIOS stent (Xlumena 社、現在は Boston Scientific 社) であり³⁹⁾、2012 年に Itoi らによって世界で初めて臨床応用が報告された⁴⁰⁾。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。大きくは flared metal stent (Nagi stent, Taewoong 社)^{41)~43)} と LAMS [lumen-apposing metal stent (AXIOS stent, Boston Scientific 社や SPAXUS stent, Taewoong 社)]⁴⁴⁾ に分けられる。近年、この両タイプの利点を兼ね備えたステント (Plumber stent, MI Tech 社) も開発され、その有用性が期待されている⁴⁵⁾。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 (HOTA-AXIOS™ システム, Boston Scientific 社、など) も開発は進んでおり、これら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^{46)~49)}。多症例の検討では、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⁵⁰⁾。本邦では、2017

Table 1. 臍局所合併症に対する両端ピッグテイル型プラスチックステントと専用大口径メタルステントの比較試験

著者	発行年	症例数 (BFMS vs. D-PS)	研究デザイン	手技成功率 (%)	臨床奏効率 (%)	偶発症率 (%)	出血関連 偶発症率 (%)
Mukai ⁵⁵⁾	2015	43 vs. 27	後ろ向き コホート研究	100 vs. 100	97.7 vs. 92.6	7 vs. 18.5	0 vs. 11.1
Ang ⁵⁶⁾	2016	12 vs. 37	後ろ向き コホート研究	100 vs. 100	100 vs. 94.6	0 vs. 13.5	0 vs. 5.4
Bapaye ⁵⁷⁾	2017	72 vs. 61	後ろ向き コホート研究	100 vs. 100	94.4 vs. 73.7	5.6 vs. 36.1	2.8 vs. 8.2
Siddiqui ⁵⁸⁾	2017	86 vs. 106	後ろ向き コホート研究	97.7 vs. 99	90 vs. 81	16.3 vs. 37.7	7.0 vs. 1.9
Bang ⁵⁹⁾	2017	20 vs. 40	後ろ向き コホート研究	100 vs. 100	95 vs. 92.5	20 vs. 15	0 vs. 0
Ge ⁶⁰⁾	2017	12 vs. 40	後ろ向き コホート研究	100 vs. 100	100 vs. 100	N/A	N/A
Lang ⁶¹⁾	2018	19 vs. 84	後ろ向き コホート研究	100 vs. 98.8	94 vs. 96	21 vs. 2.4	21.1 vs. 1.2
Brimhall ⁶²⁾	2018	97 vs. 152	後ろ向き コホート研究	92.8 vs. 90.1	91.8 vs. 90.1	24.7 vs. 17.8	15.5 vs. 3.3
Bang ⁶³⁾	2019	31 vs. 29	ランダム化 比較試験	100 vs. 100	96.6 vs. 93.5	41.9 vs. 20.7	9.7 vs. 0
Shin ⁶⁴⁾	2019	10 vs. 17	後ろ向き コホート研究	100 vs. 94.1	100 vs. 88.2	20 vs. 23.5	0 vs. 11.8
Wang ⁶⁵⁾	2019	70 vs. 62	後ろ向き コホート研究	94.3 vs. 93.5	89.2 vs. 84.6	28.6 vs. 45.2	5.7 vs. 6.5

BFMS : biflanged metal stent ; D-PS : double pigtail plastic stent ; N/A : not available.

年10月にWONを含む臍周囲液体貯留病変に対するHOT-AXIOS™システムを用いたEUS-TDが保険承認された。安全面を考慮し、定期的に行われているドライモデルと臍周囲液体貯留ウェットモデルを用いた講習会を受講した専門医のみが実臨床で施行可能である。AXIOSはステント長が1cmのみかつステント展開するスペースを要するため、胃壁または腸壁に密着しており、6cm以上の径を有する症候性PPCまたは70%以上の液体成分を認める症候性WONがよい適応病変とされている。しかし、追加で何回かのネクロセクトミーが必要な、液体成分が少なく壊死組織含有量が多いWONにこそ、この大口径メタルステントの利点が生かされる^{51)~53)}。そのような症例に対して安全にステント留置するためのテクニックも報告されている⁵⁴⁾。

臍局所合併症を含む臍周囲液体貯留病変に対する大口径メタルステントと両端ピッグテイル型プラスチックステントを用いた経消化管治療の臨床治療成績を比較した研究が、多数報告されてい

る^{55)~65)}(Table 1)。本邦の急性臍炎診療ガイドライン2021で後ろ向きコホート研究10編によるメタ解析も行われており、LAMS群の方が治療に難渋する大きなWONの症例が多く含まれていたにもかかわらず、臨床奏効率はLAMS群の方が良好との結果から、追加処置が必要な困難例にはLAMSを使用することが提案されている¹²⁾。LAMSの欠点の1つとして、高額デバイスであることによるコストの問題がある。しかし、本邦からのコスト分析の検討では、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が報告されている⁵⁵⁾。効率よく治療が遂行できるため、治療経過における全体の偶発症もLAMS群の方が少ない傾向にあるが、LAMS使用にともなうステント関連偶発症も懸念されている。まず、嚢胞壁からの出血や仮性動脈瘤破裂などの出血偶発症がやや多い傾向があり、注意を要する⁶⁶⁾⁶⁷⁾。

唯一の RCT では、30 例ずつと症例数は少ないものの、臨床奏効率は同等だが LAMS 群の方が出血の偶発症が多かったという結果が報告されている⁶³⁾。大口径で良好なドレナージが得られるため急激な嚢胞腔の縮小をきたし、嚢胞側のステント端が対側の嚢胞壁に当たることによる機械的刺激が原因ではないかと推測されている。さらに長期間留置することでステントが消化管粘膜に埋もれることにより、ステントの抜去に難渋するステント埋没症候群 (buried stent syndrome) のリスクも報告されている⁶⁸⁾⁶⁹⁾。RCT を含むさらなる多症例の検討が必要であるが、ステント関連偶発症を減らすために治療終了後早期 (2~4 週間程度) に LAMS を抜去することが望ましいと考えられている。LAMS と両端ビッグテイル型プラスチックステントの利点と欠点を理解し、症例に応じて使い分けるのがよいと考える。

VI 複雑な形態を有する症例への対応

WON は単房性の形態を呈する症例もあるが、多房性で複雑な形態を呈することも多い⁷⁰⁾。基本的に各々の腔は交通を有しているが、その交通が細かい場合、隣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、Varadarajulu らは複数の別々の場所から EUSTD を行い、必要に応じてその複数の瘻孔から EN を行う multiple transluminal gateway technique を報告している⁷¹⁾。本方法を使うことで、経鼻ドレナージチューブを用いた洗浄効果を高めることができ、ネクロセクトミーを含む追加処置回数の軽減にもつながり、良好な治療成績が示されている。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、主病巣内から副病巣との交通を探り、その交通を通して両端ビッグテイル型プラスチックステントもしくは経鼻ドレナージチューブを留置してドレナージを行う方法である single transluminal gateway transcystic multiple drainages が有用である⁷²⁾。これらの方法を用いることで、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⁷⁰⁾。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を要するわけではなく、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副病巣は消退してくる。筆者らの検討では、65mm³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。

VII 経皮的アプローチの治療

経皮的ドレナージは低侵襲で有効な方法であるが、再発および難治性皮膚瘻などの問題や患者の ADL を低下させるといったデメリットがあり、近年は第一選択にしない傾向にある⁷³⁾。しかし、後腹膜腔から左右の骨盤まで広がる巨大な WON の症例に対しては有用と考える。経消化管的に隣周囲からの細かい交通を通して内視鏡を骨盤腔まで挿入して EN を行うことは効率も悪く、偶発症リスクも高くなる。経消化管内視鏡治療に固執することなく、早期に経皮的な治療を追加する併用療法 (hybrid approach) により、効率よく治療を遂行することでネクロセクトミーを含む処置回数を減少させ、偶発症の発生リスクを下げる事が期待される^{74)~76)}。117 例の広範囲に病巣が広がる WON に対して、この併用療法を早期に用いることで、臨床奏効率 88% と良好な治療成績が得られ、経皮的ドレナージチューブは治療後に全例で抜去して、難治性皮膚瘻を形成することもなかったと報告されている⁷⁷⁾。さらに、腹壁に近い病巣に対して、経皮的ルートに大口径メタルステントを留置し、その内腔から内視鏡を挿入して EN を行う、経皮的な内視鏡的ネクロセクトミー (percutaneous endoscopic necrosectomy ; PEN) の方法も開発されている^{78)~81)}。治療後にステントを抜去後の皮膚瘻が懸念されるが、栄養状態に問題がなければすぐに肉芽が増生して皮膚の瘻孔は閉鎖される。少数の症例集積のみの報告であり、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ことができ、低侵襲な治療法である。治療に難渋する 53 例の WON に対して、

PENを用いることで79.2%の症例を治療することが可能であったと報告されている⁸²⁾。

VIII 外科的ネクロセクトミー

内視鏡による経消化管的治療や経皮的治療で難渋する症例に対しては、外科的なネクロセクトミーを検討すべきである。外科的ネクロセクトミーは、開腹下のネクロセクトミーとVARDなどの後腹膜アプローチによるネクロセクトミーに大別される。過去のコホート研究を用いたメタ解析の結果では、致命率、偶発症率ともに後腹膜アプローチの方が有意に低いと報告されており、ガイドラインでも後腹膜ネクロセクトミーを選択することが提案されている¹²⁾⁽⁸³⁾⁽⁸⁴⁾。

IX 主膵管破綻症候群 (DPDS)

広範囲壊死にともない主膵管レベルで膵管破綻をおこし、頭側と尾側の膵管が連続性を失い、腹腔・胸腔内あるいは後腹膜腔への膵液漏出が遷延する症例もある。この病態は主膵管破綻症候群 (disconnected pancreatic duct syndrome; DPDS) と呼称されており、WONの16~23%程度に併発するといわれている⁸⁵⁾⁽⁸⁶⁾。治療後の腹痛や嘔気の症状、高アミラーゼ血症の遷延、ドレナージチューブの自然逸脱や閉塞にともなう再発の因子となり得る。長期的には消化機能や糖代謝の悪化などの膵機能に影響を及ぼす。Bangらは、EUS-TD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⁸⁷⁾。DPDSの診断および治療として、ERCPによる膵管造影評価を行い、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、完全に主膵管が断裂している場合は困難な症例も多い。部分断裂ではステント留置成功率は92%と高いが、完全断裂では20%と報告されている⁸⁸⁾。経乳頭の治療が困難な症例に対する代替法として、超音波内視鏡下経消化管的ドレナージ (EUS-PD) や外科的治療である尾側膵切除術や膵管空腸側々吻合術などの治療が試みられてい

る⁸⁹⁾⁽⁹⁰⁾。

おわりに

本稿では、急性膵炎後局所合併症に対する内視鏡的 step-up approach を中心とした最新のインターベンション治療について概説した。専用の大口径メタルステントやさまざまなテクニックを用いることで、内視鏡治療単独での治療成績は向上してきている。しかし、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肝要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反

: 糸井隆夫 (Boston Scientific, MI Tech, Olympus Medical)

文 献

- 1) Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al: Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 62; 102-111: 2013
- 2) O'Malley VP, Cannon JP, Postier RG: Pancreatic pseudocysts: cause, therapy, and results. *Am J Surg* 150; 680-682: 1985
- 3) Harrison S, Kakade M, Varadarajulu S, et al: Characteristics and outcomes of patients undergoing debridement of pancreatic necrosis. *J Gastrointest Surg* 14; 245-251: 2010
- 4) van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al: A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 362; 1491-1502: 2010
- 5) 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* 50; 524-546: 2018
- 6) Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines: IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 13 (suppl 2); e1-e15: 2013
- 7) Mowery NT, Bruns BR, MacNew HG, et al: Surgical management of pancreatic necrosis: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 83; 316-327: 2017
- 8) Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, et al:

- 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg* 14; 27: 2019
- 9) Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, et al: Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis a randomized trial. *JAMA* 10; 1053-1061 : 2012
 - 10) van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, et al: Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet* 391; 51-58: 2018
 - 11) Bang JY, Arnoletti JP, Holt BA, et al: An Endoscopic Transluminal Approach, Compared With Minimally Invasive Surgery, Reduces Complications and Costs for Patients With Necrotizing Pancreatitis. *Gastroenterology* 156; 1027-1040.e3: 2019
 - 12) 急性膵炎診療ガイドライン 2021 (第5版), 高田忠敬編, 金原出版, 東京, 2021
 - 13) Besselink MG, Verwer TJ, Schoenmaeckers EJ, et al: Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis. *Arch Surg* 142; 1194-1201 : 2007
 - 14) van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, et al: A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology* 141; 1254-1263: 2011
 - 15) Inoue H, Yamada R, Takei Y: Spontaneous fistulization of infected walled-off pancreatic necrosis into the duodenum and colon. *Dig Endosc* 26; 293: 2014
 - 16) 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; bcr2013202863: 2014
 - 17) 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* 46 (suppl 1 UCTN); E30-E31 : 2014
 - 18) 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* 113; 1550-1558: 2018
 - 19) 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* 18; 727-733: 2018
 - 20) Chantarojanasiri T, Yamamoto N, Nakai Y, et al: Comparison of early and delayed EUS-guided drainage of pancreatic fluid collection. *Endosc Int Open* 6; E1398-E1405: 2018
 - 21) Oblizajek N, Takahashi N, Agayeva S, et al: Outcomes of Early Endoscopic Intervention for Pancreatic Necrotic Collections: A Matched Case-Control Study. *Gastrointest Endosc* 91; 1303-1309: 2020
 - 22) Rogers BH, Cicurel NJ, Seed RW: Transgastric needle aspiration of pancreatic pseudocyst through an endoscope. *Gastrointest Endosc* 21; 133-134: 1975
 - 23) Grimm H, Binmoeller KF, Soehendra N: Endosonography-guided drainage of a pancreatic pseudocyst. *Gastrointest Endosc* 38; 170-171: 1992
 - 24) 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* 68; 1102-1111: 2008
 - 25) Park DH, Lee SS, Moon SH, et al: Endoscopic ultrasound-guided versus conventional transmural drainage for pancreatic pseudocysts: a prospective randomized trial. *Endoscopy* 41; 842-848: 2009
 - 26) 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* 69 (suppl); S13-S21: 2009
 - 27) 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* 32; 176-183: 2011
 - 28) Itoi T, Itokawa F, Tsuchiya T, et al: EUS-guided pancreatic pseudocyst drainage: simultaneous placement of stents and nasocystic catheter using double-guidewire technique. *Dig Endosc* 21 (suppl 1); S53-S56: 2009
 - 29) Seifert H, Wehrmann T, Schmitt T, et al: Retroperitoneal endoscopic debridement for infected peripancreatic necrosis. *Lancet* 356; 653-655: 2000
 - 30) 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* 69; 1085-1094: 2009
 - 31) Yasuda I, Nakashima M, Iwai T, et al: Japanese multicenter experience of endoscopic necrosectomy for infected walled-off pancreatic necrosis:

- The JENIPaN study. *Endoscopy* 45;627-634:2013
- 32) Seifert H, Biermer M, Schmitt W, et al: Transluminal endoscopic necrosectomy after acute pancreatitis: a multicentre study with long-term follow-up (the GEPARD Study). *Gut* 58;1260-1266:2009
 - 33) 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* 73;718-726:2011
 - 34) Abdelhafez M, Elnegouly M, Hasab Allah MS, et al: Transluminal retroperitoneal endoscopic necrosectomy with the use of hydrogen peroxide and without external irrigation: a novel approach for the treatment of walled-off pancreatic necrosis. *Surg Endosc* 27;3911-3920:2013
 - 35) 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* 8;172-179:2019
 - 36) Tamura T, Itonaga M, Tanioka K, et al: Radical treatment for walled-off necrosis: Transmural nasocyst continuous irrigation. *Dig Endosc* 31;307-315:2019
 - 37) Mukai S, Itoi T, Tsuchiya T, et al: Pulsating pseudoaneurysm in a walled-off necrosis. *Gastrointest Endosc* 81;1262:2015
 - 38) Bonnot B, Nion-Larmurier I, Desaint B, et al: Fatal gas embolism after endoscopic transgastric necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 109;607-608:2014
 - 39) Binmoeller KF, Shah J: A novel lumen-apposing stent for transluminal drainage of nonadherent extraintestinal fluid collections. *Endoscopy* 43;337-342:2011
 - 40) 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* 75;870-876:2012
 - 41) 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* 77;809-814:2013
 - 42) 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* 4;120-125:2015
 - 43) 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* 27;499-504:2015
 - 44) 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* 79;990-995:2014
 - 45) Mukai S, Tsuchiya T, Itoi T, et al: Prospective evaluation of a new biflanged metal stent for the treatment of pancreatic fluid collections (with videos). *Gastrointest Endosc* 86;203-207:2017
 - 46) 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* 82;1039-1046:2015
 - 47) Mangiavillano B, Moon JH, Crinò SF, et al: Safety and efficacy of a novel electrocautery-enhanced lumen-apposing metal stent in interventional EUS procedures (with video). *Gastrointest Endosc* 95;115-122:2022
 - 48) Lakhtakia S, Nabi Z, Moon JH, et al: Endoscopic drainage of pancreatic fluid collections by use of a novel biflanged stent with electrocautery-enhanced delivery system. *VideoGIE* 3;284-288:2018
 - 49) Mukai S, Itoi T, Tsuchiya T, et al: Experimental study of a physician-controlled electrocautery-enhanced delivery system incorporating a newly developed lumen-apposing metal stent for interventional endoscopic ultrasound (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2022. doi:10.1002/jhb.p.1113
 - 50) 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* 83;699-707:2016
 - 51) Varadarajulu S, Bang JY, Phadnis MA, et al: Endoscopic transmural drainage of peripancreatic fluid collections: outcomes and predictors of treatment success in 211 consecutive patients. *J Gastrointest Surg* 15;2080-2088:2011
 - 52) Seicean A, Pojoga C, Mostean O, et al: What is the Impact of the Proportion of Solid Necrotic

- Content on the Number of Necrosectomies during EUS-Guided Drainage using Lumen-Apposing Metallic Stents of Pancreatic Walled-off Necrosis? *J Gastrointest Liver Dis* 29 ; 623-628 : 2020
- 53) Rana SS, Bhasin DK, Sharma RK, et al : Do the morphological features of walled off pancreatic necrosis on endoscopic ultrasound determine the outcome of endoscopic transmural drainage? *Endosc Ultrasound* 3 ; 118-122 : 2014
 - 54) Mukai S, Itoi T, Tsuchiya T, et al : New deployment techniques of the lumen-apposing metal stent in walled-off necrosis filled with necrotic tissue : Chick opening its mouth (with video). *Dig Endosc* 33 ; 985-989 : 2021
 - 55) 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* 47 ; 47-55 : 2015
 - 56) Ang TL, Kongkam P, Kwek AB, et al : A two-center comparative study of plastic and lumen-apposing large diameter self-expandable metallic stents in endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections. *Endosc Ultrasound* 5 ; 320-327 : 2016
 - 57) Bapaye A, Dubale NA, Sheth KA, et al : Endoscopic ultrasonography-guided transmural drainage of walled-off pancreatic necrosis : comparison between a specially designed fully covered biflanged metal stent and multiple plastic stents. *Dig Endosc* 29 ; 104-110 : 2017
 - 58) 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* 85 ; 758-765 : 2017
 - 59) Bang JY, Hasan MK, Navaneethan U, et al : Lumen-apposing metal stents for drainage of pancreatic fluid collections : When and for whom? *Dig Endosc* 29 ; 83-90 : 2017
 - 60) Ge N, Hu J, Sun S, et al : Endoscopic Ultrasound-guided Pancreatic Pseudocyst Drainage with Lumen-apposing Metal Stents or Plastic Double-pigtail Stents : A Multifactorial Analysis. *J Transl Int Med* 5 ; 213-219 : 2017
 - 61) Lang GD, Fritz C, Bhat T, et al : EUS-guided drainage of peripancreatic fluid collections with lumen-apposing metal stents and plastic double-pigtail stents : comparison of efficacy and adverse event rates. *Gastrointest Endosc* 87 ; 150-157 : 2018
 - 62) Brimhall B, Han S, Tatman PD, et al : Increased Incidence of Pseudoaneurysm Bleeding With Lumen-apposing Metal Stents Compared to Double-pigtail Plastic Stents in Patients With Peripancreatic Fluid Collections. *Clin Gastroenterol Hepatol* 16 ; 1521-1528 : 2018
 - 63) 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* 68 ; 1200-1209 : 2019
 - 64) Shin HC, Cho CM, Jung MK, et al : Comparison of Clinical Outcomes between Plastic Stent and Novel Lumen-apposing Metal Stent for Endoscopic Ultrasound-Guided Drainage of Peripancreatic Fluid Collections. *Clin Endosc* 52 ; 353-359 : 2019
 - 65) Wang Z, Zhao S, Meng Q, et al : Comparison of three different stents for endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collection : A large retrospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 34 ; 791-798 : 2019
 - 66) Bang JY, Varadarajulu S : Lumen-apposing metal stents for endoscopic ultrasonography-guided interventions. *Dig Endosc* 31 ; 619-626 : 2019
 - 67) Bang JY, Hawes RH, Varadarajulu S : Lumen-apposing metal stent placement for drainage of pancreatic fluid collections : predictors of adverse events. *Gut* 69 ; 1379-1381 : 2020
 - 68) Fabbri C, Luigiano C, Marsico M, et al : A rare adverse event resulting from the use of a lumen-apposing metal stent for drainage of a pancreatic fluid collection : "the buried stent". *Gastrointest Endosc* 82 ; 585-587 : 2015
 - 69) Sanchez-Ocana R, Peñas-Herrero I, Santos-Santamarta F, et al : EUS-guided removal of a buried lumen-apposing metal stent caused by delayed inward migration after cyst-gastrostomy. *Gastrointest Endosc* 86 ; 229 : 2017
 - 70) Mukai S, Itoi T, Sofuni A, et al : Expanding endoscopic interventions for pancreatic pseudocyst and walled-off necrosis. *J Gastroenterol* 50 ; 211-220 : 2015
 - 71) Varadarajulu S, Phadnis MA, Christein JD, et al : Multiple transluminal gateway technique for EUS-guided drainage of symptomatic walled-off pancreatic necrosis. *Gastrointest Endosc* 74 ; 74-80 : 2011
 - 72) 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). *Gas-*

- trointest Endosc 79 ; 531-535 : 2014
- 73) 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* 41 ; 302-305 : 2012
- 74) Mukai S, Itoi T, Moriyasu F : Interventional endoscopy for the treatment of pancreatic pseudocyst and walled-off necrosis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 21 ; E75-E85 : 2014
- 75) Ross A, Gluck M, Irani S, et al : Combined endoscopic and percutaneous drainage of organized pancreatic necrosis. *Gastrointest Endosc* 71 ; 79-84 : 2010
- 76) Gluck M, Ross A, Irani S, et al : Dual modality drainage for symptomatic walled-off pancreatic necrosis reduces length of hospitalization, radiological procedures, and number of endoscopies compared to standard percutaneous drainage. *J Gastrointest Surg* 16 ; 248-256 ; discussion 256-257 : 2012
- 77) Ross AS, Irani S, Gan SI, et al : Dual-modality drainage of infected and symptomatic walled-off pancreatic necrosis : long-term clinical outcomes. *Gastrointest Endosc* 79 ; 929-935 : 2014
- 78) Navarrete C, Castillo C, Caracci M, et al : Wide percutaneous access to pancreatic necrosis with self-expandable stent : new application (with video). *Gastrointest Endosc* 73 ; 609-610 : 2011
- 79) Dhingra R, Srivastava S, Behra S, et al : Single or multiport percutaneous endoscopic necrosectomy performed with the patient under conscious sedation is a safe and effective treatment for infected pancreatic necrosis (with video). *Gastrointest Endosc* 81 ; 351-359 : 2015
- 80) Thorsen A, Borch AM, Novovic S, et al : Endoscopic necrosectomy through percutaneous self-expanding metal stents may be a promising additive in treatment of necrotizing pancreatitis. *Dig Dis Sci* 63 ; 2456-2465 : 2018
- 81) Tringali A, Vadalà di Prampero SF, Bove V, et al : Endoscopic necrosectomy of walled-off pancreatic necrosis by large-bore percutaneous metal stent : a new opportunity? *Endosc Int Open* 6 ; E274-E278 : 2018
- 82) Jain S, Padhan R, Bopanna S, et al : Percutaneous endoscopic step-up therapy is an effective minimally invasive approach for infected necrotizing pancreatitis. *Dig Dis Sci* 65 ; 615-622 : 2020
- 83) Gomatos IP, Halloran CM, Ghaneh P, et al : Outcomes from minimal access retroperitoneal and open pancreatic necrosectomy in 394 patients with necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 263 ; 992-1001 : 2016
- 84) Senthil Kumar P, Ravichandran P, Jeswanth S : Case matched comparison study of the necrosectomy by retroperitoneal approach with transperitoneal approach for necrotizing pancreatitis in patients with CT severity score of 7 and above. *Int J Surg* 10 ; 587-592 : 2012
- 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* 67 ; 673-679 : 2008
- 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* 208 ; 790-799 ; discussion 799-801 : 2009
- 87) Bang JY, Navaneethan U, Hasan MK, et al : EUS correlates of disconnected pancreatic duct syndrome in walled-off necrosis. *Endosc Int Open* 4 ; E883-E889 : 2016
- 88) Jang JW, Kim MH, Oh D, et al : Factors and outcomes associated with pancreatic duct disruption in patients with acute necrotizing pancreatitis. *Pancreatol* 16 ; 958-965 : 2016
- 89) Bang JY, Wilcox CM, Navaneethan U, et al : Impact of disconnected pancreatic duct syndrome on the endoscopic management of pancreatic fluid collections. *Ann Surg* 267 ; 561-568 : 2018
- 90) Maatman TK, Roch AM, Lewellen KA, et al : Disconnected pancreatic duct syndrome : spectrum of operative management. *J Surg Res* 247 ; 297-303 : 2020

〔論文受領, 2022年4月12日〕
〔受理, 2022年4月14日〕