

# 学位論文要旨

氏名 松本 高明



論文題目

「Nafamostat Mesylate is Not Effective in Preventing Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis」

(ナファモスタットメシル酸塩は内視鏡的逆行性膵胆管造影後膵炎の予防に有効ではない)

指導教授承認印

草野 央



## 論文要旨

# 「Nafamostat Mesylate is Not Effective in Preventing Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis」

(ナファモスタットメシル酸塩は内視鏡的逆行性膵胆管造影後膵炎の予防に有効ではない)

氏名 松本 高明

### 【背景】

内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) の偶発症の一つとして ERCP 後膵炎 (post ERCP pancreatitis, PEP) が知られている。PEP はときに致死的なものとなることより、この偶発症への対策は重要な課題である。これまでも PEP の予防におけるプロテアーゼ阻害剤の有用性の評価がなされてきたが、その効果は一定でない。プロテアーゼ阻害剤の 1 つである nafamostat mesylate (NM) の PEP の予防効果を示す単施設による無作為化比較研究が複数報告されているが、多施設での検討は我々の知る限りこれまでにない。本臨床研究では NM の PEP に対する予防効果を多施設共同無作為化比較研究により検証し、さらに NM の投与開始時期の差異による PEP の発症頻度を比較した。

### 【対象と方法】

2012 年 12 月から 2019 年 3 月の間に、4 つの医療施設で、膵胆道疾患の診断や治療のために ERCP を受けた 20 歳以上の患者を対象とした。目標症例数は NM (20mg) 投与群 400 例 (ERCP 前投与群 200 例, ERCP 後投与群 200 例), NM 非投与群 400 例の計 800 例とした。

患者は年齢 (39 歳未満か 40 歳以上) と性別を調整因子として、NM 非投与群または NM 投与群のいずれかに無作為に割り付けられた。無作為割り付けは独立した第三者機関で行われた。欧州消化器内視鏡学会のガイドラインを参考に、7 項目 (history of previous pancreatitis, previous PEP, suspected sphincter of oddi dysfunction, female sex, difficult cannulation, pancreatic double-guidewire technique, pancreatic injection) のうち、1 項目以上を有した症例を high-risk group, それ以外の症例は low risk group に分類した。

主要評価項目は NM 非投与群と NM 投与群における PEP の発生率と重症度とした。副次的評価項目は、NM 投与別 (ERCP 前後) にみた PEP の発生率, PEP の危険因子, NM

の安全性とした。統計比較は、カテゴリ変数に対して Fisher's exact test と Mann-Whitney U test を、PEP の危険因子の抽出にはロジスティック回帰分析を用いた。p<0.05 の場合、統計学的有意と定義した。

#### 【結果】

研究実施期間中に 441 名が登録された (NM 非投与群 : n=149、NM 投与群 : n=292 [ERCP 前投与群 : n=144、ERCP 後投与群 : n=148])。患者背景は、NM 後投与群は NM 前投与群に比べて膵管挿管が目的に含まれた症例が有意に多かった (p=0.04) が、その他の項目に差はみられなかった。PEP は、NM 非投与群では 15 例 (10%) に発症し、重症度は mild/moderate/severe : 10 (7%) / 4 (3%) / 1 (1%) であった。一方で、NM 投与群では 25 例 (9%) に発症し、重症度は mild/moderate/severe : 16 (5%) / 6 (2%) / 3 (1%) であった。2 群間で PEP の発症率に差はみられず、NM の PEP に対する予防効果はみられなかった。また NM 投与群におけるサブ解析では、PEP は NM 前投与群では 17 例 (12%) に発症し、重症度は mild/moderate/severe : 10 (7%) / 5 (3%) / 2 (1%) であったのに対して、NM 後投与群では 8 例 (5%) に発症し、重症度は mild/moderate/severe : 6 (4%) / 1 (1%) / 1 (1%) であった。NM 前投与群は後投与群に比べ PEP の発症頻度が高い傾向がみられた (p=0.06) が、重症例に限ると発症頻度に有意差はみられなかった (p=0.62)。PEP の high risk 群 (355 例, 80%) における NM の PEP に対する予防効果は示されなかった (p=1.00)。一方で、low risk 群 (86 例, 20%) では NM 投与群において PEP の発症頻度が低い傾向がみられた (p=0.10)。多変量解析では、pancreatic double-guidewire technique および pancreatic injection が各々 PEP の独立した危険因子であった。NM に関連した有害事象は、高カリウム血症が 2 例 (0.7%) 認められたが、保存的治療により軽快した。

#### 【結論】

NM の投与時期にかかわらず PEP に対する NM の予防効果を示すエビデンスは得られなかった。