



Title	内視鏡的逆行性胆管膵管造影後膵炎の早期診断における灌流 computed tomography の有効性に関する研究
Author(s)	野澤, 俊一郎
Description	配架番号 : 2960
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16650号
Issue Date	2025-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16650
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/98260
Type	doctoral thesis
File Information	NOZAWA_Shunichiro.pdf, 全文



学位論文

内視鏡的逆行性胆管膵管造影後膵炎の
早期診断における灌流 computed tomography の有効性
に関する研究

(Efficacy of perfusion computed tomography in early prediction of
post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis)

2025 年 9 月

北海道大学

野澤 俊一郎

学位論文

内視鏡的逆行性胆管膵管造影後膵炎の
早期診断における灌流 computed tomography の有効性
に関する研究

(Efficacy of perfusion computed tomography in early prediction of
post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis)

2025 年 9 月

北海道大学

野澤 俊一郎

目 次

発表論文目録および学会発表目録.....	1 頁
要旨.....	2 頁
略語表.....	5 頁
緒言.....	7 頁
方法.....	13 頁
結果.....	21 頁
考察.....	38 頁
結論.....	42 頁
謝辞.....	44 頁
利益相反.....	45 頁
引用文献.....	46 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の雑誌に投稿中である

Shunichiro Nozawa, Masaki Kuwatani, Ryosuke Shimura, Ryo Sugiura, Kazumichi Kawakubo, Kosuke Nagai, Kazuma Kishi, Hiroki Yonemura, Yusuke Sakuhara, Kohsuke Kudo, Naoya Sakamoto

Efficacy of perfusion computed tomography in early prediction of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis

Pancreas

本研究の一部は以下の学会にて発表した。

野澤 俊一郎、桑谷 将城、常田 慧徳、米村 洋輝、杉浦 諒、川久保 和道、
工藤 與亮、坂本 直哉

内視鏡的逆行性胆管膵管造影後膵炎の早期診断における灌流 CT の有効性
第 111 回日本消化器病学会総会 2025 年 4 月 24 日 - 4 月 26 日、東京

要 旨

【背景と目的】

内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography, ERCP) は、胆道および膵疾患の検査と治療において重要な役割を果たしている。ERCP 後膵炎 (Post-ERCP Pancreatitis, PEP) は偶発症の中で最も頻度が高く、重症化すると致命的となりうるため、最も注意すべき偶発症の一つである。PEP の早期診断は早期治療を可能にし、予後の改善が期待される。灌流 computed tomography (Perfusion computed tomography, Perfusion CT) は、標的部位の経時的血流変化を詳細に解析する検査法である。Perfusion CT の PEP の早期診断における有効性を評価することを本研究の目的とした。

【対象と方法】

2016 年 1 月から 2022 年 1 月まで、当院において ERCP を実施した PEP 発症の高リスク患者 50 例を対象として単施設前向き介入研究を行った。適格基準は、(1)ERCP および ERCP 関連手技が予定されている膵胆道疾患患者、(2)20 歳以上の患者、(3)PEP 発症の高リスク因子を有する患者、(4)本研究参加に同意した患者、とした。除外基準は、(1)ヨード造影剤アレルギーのある患者、(2)重度の腎機能障害を有する患者、(3)重度の心機能障害を有する患者、(4)重度の肺機能障害を有する患者、(5)内視鏡施行が不可能な患者、(6)寝たきり状態の患者、(7)妊娠中、授乳中、または妊娠の可能性がある女性、(8)仮登録後、上記の組み入れ基準を満たさない患者、とした。Perfusion CT は ERCP 後 2 時間以内に実施し、放射線診断専門医 1 名と消化器診療専門医 1 名が、血液量 (Blood volume, BV)、血流量 (Blood flow, BF)、平均通過時間 (Mean transit time, MTT)、ピーク時間 (Time to peak, TTP) を含む膵灌流指標の評価を行った。平均 BV (mean BV, mBV)、平均 BF (mean BF, mBF)、平均 MTT (mean MTT, mMTT)、平均 TTP (mean TTP, mTTP) の値は、3 つの膵臓部位 (または、一部の患者では 2 つの膵臓部位) の BV、BF、MTT、および TTP 値の平均として定義した。

【結果】

本研究には 50 例の適格患者が登録されたが、そのうち 1 例は登録時点ですでに胆石性膵炎を発症していたために除外した。最終的に 49 例の患者を解析対象とした。男性が 24 例、女性が 25 例で年齢の中央値は 71 歳 (範囲 31~85 歳) であった。ERCP が必要とされた原疾患は胆道癌 21 例、膵癌 8 例、その他の悪性疾患 4 例、良性疾患 16 例であった。PEP は 13 例 (26.5 %) の患者に発症した。26 例

の患者には予防的な膵管ステントが留置され、予防的な直腸内非ステロイド性抗炎症薬 (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs) 投与を受けた患者はいなかった。PEP の重症度は軽度が 11 例、中等度が 1 例、重度が 1 例であった。

Perfusion CT の関心領域 (Region of interest, ROI) を膵臓の頭部、体部、尾部の 3 部位すべてで測定できたのは 45 例で、膵実質の菲薄化 3 例と膵腫瘍 1 例のため、2 部位で測定可能であったのは 4 例であった。Perfusion CT の解析結果から、PEP 群では非 PEP 群と比較して mBF が高く、mMTT および mTTP が短いことが示された ($p = 0.01$)。Perfusion CT の PEP に対する受信者動作特性 (Receiver operating characteristic, ROC) 曲線分析では、mBV、mBF、mMTT、および mTTP が PEP の有用な予測指標であることが示された (曲線下面積: 0.624、0.739、0.735、0.748)。ERCP 2 時間後で 13 例の患者が腹痛を認めた。ERCP 2 時間の臨床指標 (腹痛と血清アミラーゼ値が正常上限値の 3 倍以上) により PEP と予測された患者は 2 例のみであり、感度 15.4 %、特異度は 100 %であった。PEP 発症患者 13 例中 11 例 (84.6%) は、この時点では両指標を満たさず、早期または前炎症段階において臨床指標から PEP を予測することは困難であった。PEP の最終診断に対する感度と特異度は、血清アミラーゼ値が 61.5 %と 86.1 %であった。mBV が 84.6 %と 50.0 %、mBF が 61.5 %と 91.7 %、mMTT が 84.6 %と 66.7 %、mTTP が 84.6 %と 69.4 %であった。これらは ERCP 2 時間後血清アミラーゼ値の PEP 診断能と同等の結果を示した。Perfusion CT の各パラメータと、ERCP 2 時間後血清アミラーゼ値を組み合わせた PEP 予測能は mBV、mBF、mMTT および mTTP と ERCP 2 時間後血清アミラーゼ値の組み合わせでは、それぞれ PEP の最終診断に対する感度と特異度は、84.6 %と 66.7 %、92.3 %と 66.7 %、92.3 %と 72.2 %、76.9 %と 88.9 %であり mTTP と ERCP 2 時間後血清アミラーゼ値の組み合わせによって PEP 診断能が向上する傾向が示された。

【考察】

本研究は、perfusion CT が ERCP 2 時間後の臨床指標と比較して PEP の早期診断に有効であることを初めて示した。PEP 患者の約 85 %が早期または前炎症段階において臨床指標から PEP と予測することは困難であることから、精度の高い早期診断法が求められる。急性膵炎発症後の perfusion CT 所見に関する先行研究では、急性膵炎患者の BV や BF が低下し、MTT が延長していたが、本研究ではそれらが逆の動向を示し、急性膵炎の前駆段階、もしくは極早期において膵血流が増加することが反映されたものと考えられた。また、perfusion CT は ERCP 2 時間後の血清

アミラーゼ値による診断と比較して感度が高く、PEP の早期診断に有用であることが示唆された。本研究にはいくつかの限界がある。第一に、本研究は単施設研究である点が挙げられる。第二に、放射線被曝のリスクやヨード造影剤使用による検査実施の制約がある。第三に、本研究対象が PEP 発症の高リスク群の患者に限定されているため、PEP 発症高リスク群以外の患者へそのまま本研究結果を外挿できるとはいえないこと、が挙げられる。そのため、今後は、多様な PEP 発症リスクを考慮した大規模、かつ多施設共同研究や、重症度評価を含むさらなる研究が求められる。

【結論】

PEP 発症の高リスク患者において、ERCP 後早期の perfusion CT は PEP の発症を予測する有効な手段である。

略 語 表

本文中および図表に記載した略語は以下の通りである。

AUC	Area under the concentration-time curve
BF	Blood flow
BV	Blood volume
BUN	Blood urea nitrogen
CI	Confidence Interval
Cr	Creatinine
CRP	C-reactive protein
CT	Computed tomography
eGFR	estimated glomerular filtration rate
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ERCP	Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography
Hb	Hemoglobin
IDUS	Intraductal ultrasonography
mBF	mean Blood flow
mBV	mean Blood volume
MDCT	Multi-Detector Computed Tomography
MTT	Mean transit time
mMTT	mean Mean transit time
MR	Magnetic Resonance
mTTP	mean Time to peak
NB	Nasobiliary tube
NP	Nasopancreatic tube
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
NYHA	New York Heart Association
LDH	Lactate dehydrogenase
PEP	Post-ERCP Pancreatitis
Perfusion CT	Perfusion computed tomography
Plt	Platelet

PS	Plastic stent
ROC	Receiver operating characteristic
ROI	Region of interest
SEMS	Self-expandable metallic stent
SOD	sphincter of Oddi dysfunction
T-Bil	Total bilirubin
TTP	Time to peak
WBC	White blood cell

緒 言

【ERCP、ERCP 後膵炎について】

内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography, ERCP) および ERCP 関連手技は、膵胆道疾患の診断および治療において重要な役割を果たし、その適応は多岐にわたる(図 1a)。診断においては、ERCP に付随して管腔内超音波検査 (Intraductal ultrasonography, IDUS) や胆道鏡検査といった画像検査、胆汁・膵液細胞診や胆管・膵管生検といった病理学的検査などを行うことが可能で、病変の進展度診断、確定診断や鑑別診断を行うことができ、患者の診療および治療方針決定に寄与している。また、治療においては、胆道・膵管ドレナージやステントイング、結石の除去などが可能で患者の病状改善が期待される。しかし、ERCP の偶発症には、膵炎、胆管炎、穿孔、出血などがあり、重篤な場合には致命的となる可能性がある。ERCP 後膵炎 (post-ERCP pancreatitis, PEP) は ERCP の最も頻度が高い偶発症であり、発生率は 9.7 %、重症例は 0.8 %、死亡率は 0.7 %と報告されている (Kochar et al, 2015; Akshintala et al, 2023) (図 1b)。特に、PEP 発症の高リスク患者においては、PEP の発生率が 20~30 %と非常に高い (Thaker et al, 2015; Freeman and Guda, 2004)。高リスク因子には、若年者、女性、膵炎の既往歴、胆管挿管困難例、乳頭バルーン拡張術、プレカット手技、膵管造影が含まれる (Masci et al, 2003; Ding et al, 2015; Wang et al, 2009; Freeman et al, 2001; Williams et al, 2007)。現在、PEP の予防には非ステロイド性抗炎症薬 (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs) の直腸内投与 (Murray et al, 2003; Zheng et al, 2008; Elmunzer et al, 2012; Luo et al, 2016) や急速輸液療法 (Buxbaum et al, 2014; Wu et al, 2021) が有効であることが示されている。また膵管ステントも高リスク患者において PEP の予防効果があるとされているが、本邦において予防的な膵管ステント留置は保険適用とされていない (Sofuni et al, 2011; Dumonceau et al, 2020)。しかし、これらの予防法はいずれも完全ではない。PEP の治療は急性膵炎に準じて行われることが推奨され、PEP に限った特異的な治療法は現時点で存在しない。急性膵炎の初期には激しいサイトカインストームによる血管透過性亢進により脱水、循環不全を伴うことが多い。そのため、PEP の最も重要な治療は、発症初期における適切な輸液療法である。特に PEP 重症例においては、早期診断と早期治療開始が予後の改善に寄与すると報告されている (Yamashita et al, 2019)。以上のことから、PEP の早期診断は PEP の治療において非常に重要である。PEP の早期診断法として、血清膵酵素測定があり、特に血清アミ

ラーゼの測定は、PEP の発症予測に有用であることが報告されている。その特異度は 76～98 %と比較的高いものの、感度は 23～86 %とばらつきがあり、診断能には限界がある(Gottlieb et al, 1996; Testoni et al, 1999; Kapetanios et al, 2007; Hayashi et al, 2016)。したがって、より高い精度の早期診断法が必要である。

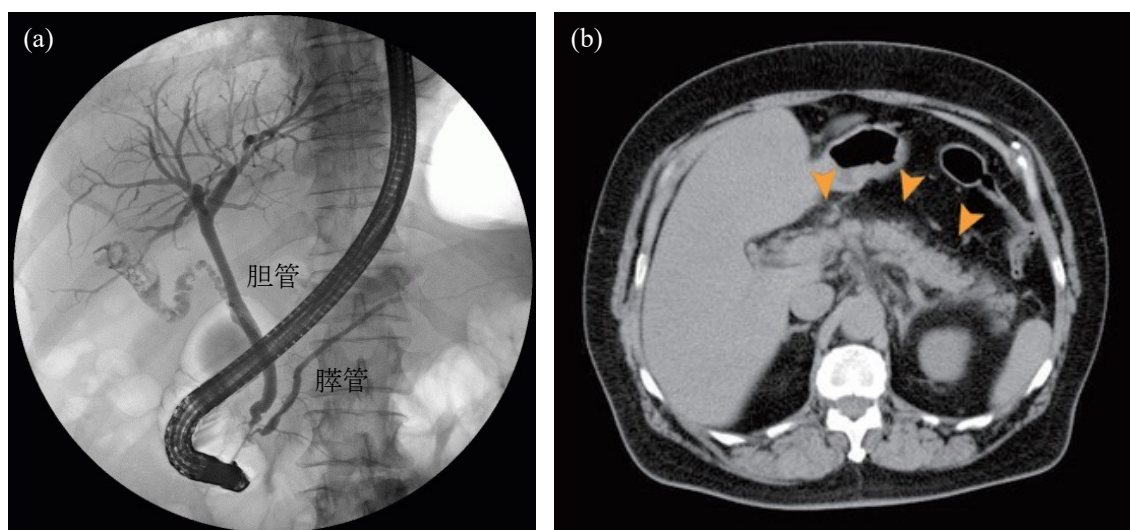


図 1. ERCP 画像と PEP 発症後の単純 CT 画像

(a) 胆管造影像と膵管造影像。胆嚢内の類円形陰影欠損像から胆嚢結石の存在が示唆される。(b) ERCP 後膵炎の単純 CT 画像。膵臓の腫大と膵臓周囲脂肪組織濃度の上昇(矢頭)を認め、急性膵炎の所見である。

【Perfusion CT について】

灌流 computed tomography(Perfusion computed tomography, Perfusion CT)は、非イオン性ヨード造影剤を急速に静脈内注入しながら、多列検出器型コンピュータ断層撮影(Multi-Detector Computed Tomography, MDCT)装置で同じ断面を数秒ごとに連続撮影することで、対象組織における血流の変化を評価する画像診断技術である。対象組織の血液量(Blood volume, BV)、血流量(Blood flow, BF)、平均通過時間(Mean transit time, MTT)、ピーク到達時間(Time to peak, TTP)を計算することで、対象の組織灌流を定量的に評価でき、カラーマップ画像を作ることによって数値データを視覚的に表現し、関心領域の組織の血流状態や血流動態を視覚的に評価することができる(Kambadakone and Sahani, 2009)。Perfusion CT のカラーマップ画像を図 2 に示す。Perfusion CT では複数のパラメータを用いて定量的に血流動態を解析するのに対し

て、腹部 dynamic 造影 CT では、領域の詳細な解剖学的血流を評価する。脾 perfusion CT の造影剤使用量は腹部 dynamic 造影 CT の半分以下で撮影可能であり(Eastwood et al, 2003; Tsuji et al, 2007)、放射線被曝は、腹部 dynamic 造影 CT と同等またはそれ以下である(Tsuji et al, 2010b; Li et al, 2014)。Perfusion CT では造影剤の時間濃度曲線を解析し、血流の詳細な定量分析できる一方で高度な解析技術が必要となる。脾 perfusion CT と腹部 dynamic 造影 CT の比較を表 1 に示す。Perfusion CT では分析対象の組織や血管に関心領域(Region of interest, ROI)を設定し、各 ROI の時間濃度曲線を用いて各パラメータ(BV、BF、MTT、およびTTP)を算出する。脾 perfusion CT では大動脈、門脈、脾臓に ROI を設定する。BV(mL/100g)は血液量の指標で、特定の組織または臓器の単位体積内に含まれる血液の総量を示し、時間濃度曲線の下面面積を用いて算出される。BV の増加は血液が組織内に貯留する状態(血管拡張、血管新生、静脈うっ滞など)、減少は血液の供給が減少または血管の構造が損傷している状態(血管収縮、動脈閉塞、壊死など)を示す。BF(mL/100g/min)は血流量の指標で、単位時間あたりに特定の組織または臓器に流入する血液量を示し、時間濃度曲線の最大傾斜角を用いて算出される。BF の増加は血流が速くなる状態(血管拡張、側副血行の活性化など)、減少は血流が遅くなる状態(血管閉塞、心拍出量減少、血管攣縮など)を示す。MTT(秒)は血液が組織を通過する平均時間を示し、 $BV / BF \times 60$ を用いて算出される。MTT の延長は血液が組織を通過するのに時間がかかる状態(BF の低下、BV の上昇など)、短縮は血液が速やかに組織を通過する状態(BF の上昇、BV 低下、血流シャントなど)を示す。TTP(秒)は造影剤が特定の組織に到達し、血流がピークに達するまでの時間を示し、時間濃度曲線がピークに到達するまでの時間を用いて算出される。TTP の延長は造影剤がピークに達するまでに時間がかかる状態(BF の低下、血管抵抗増加、静脈鬱滞など)、短縮は造影剤が速やかにピークに達する状態(BF の上昇、シャントなど)を示す。各パラメータの算出方法の簡略を図 3 に示す。Perfusion CT は脳神経領域画像診断において、急性脳卒中の管理および脳梗塞の可逆・不可逆的虚血領域の鑑別に確立されたツールであり(Bivard et al, 2013)、臨床現場で広く使用されている。消化器領域では、肝硬変(Ronot et al, 2010; Motosugi et al, 2012)や肝腫瘍(Kim et al, 2014; Zhou et al, 2011)を対象とした試みが報告されている。脾臓領域においては、過去の研究で perfusion CT が脾腫瘍の鑑別、急性および慢性脾炎の診断や急性脾炎の重症度予測において有用であることが示されているが、PEP 発症予

測に関する報告はこれまでにない (Tsuji et al, 2007; Sahani et al, 2009; Tsuji et al, 2010a; Arikawa et al, 2012; Delrue et al, 2012; Zamboni et al, 2012; Tsuji et al, 2012)。

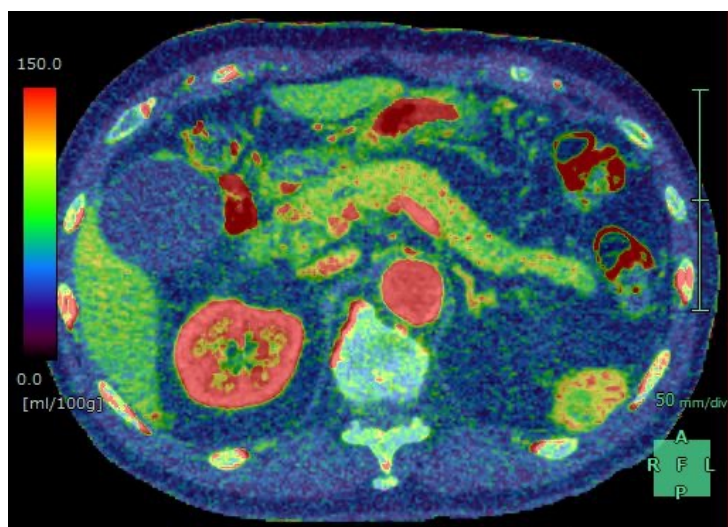


図 2. Perfusion CT のカラーマップ画像

関心領域の組織の血流状態や血流動態を視覚的に評価することができる。赤:high volume; 青:low volume

表 1. 臍 perfusion CT と腹部 dynamic CT の比較

	臍 perfusion CT	腹部 dynamic 造影 CT
目的	定量的血流分析	解剖学的血流
スキャンプロトコル	連続撮影(1～2 分)	多相(各相 30 秒未満)
造影剤量	45 mL	75～130 mL
注入速度	4.5 mL/s	3～4 mL/s
被曝量	30～80 mGy	40～80 mGy
解析方法	時間濃度曲線	CT 密度値
長所	血流の詳細な定量分析	血液動態の包括的評価
短所	高度な解析技術	中等度の被曝

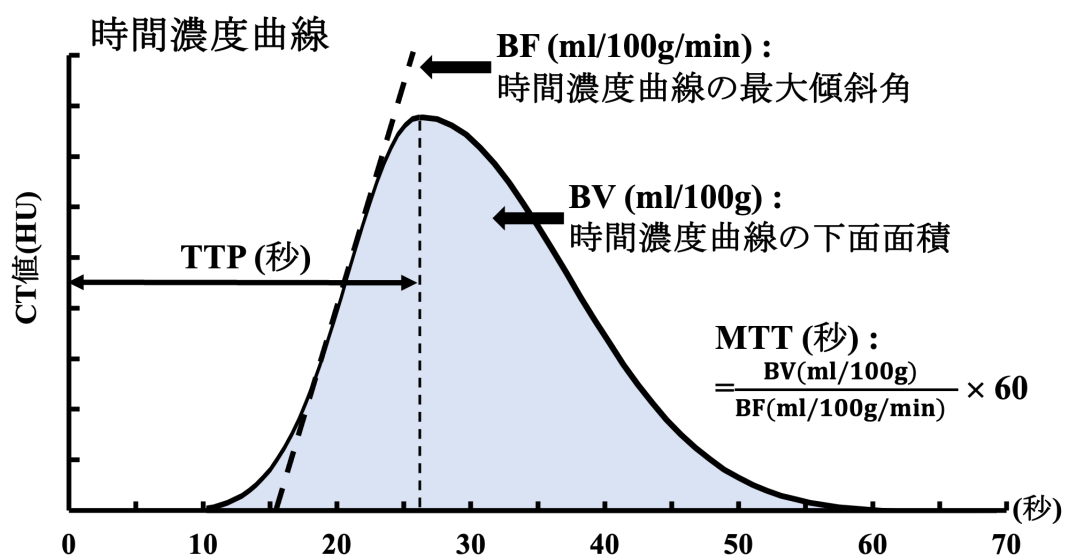


図 3. 各パラメータの算出方法の簡略

図のグラフは Perfusion CT の時間濃度曲線を示しており、各パラメータの算出方法の簡略を示す。BV は時間濃度曲線の下面面積、BF は時間濃度曲線の最大傾斜角、MTT は $BV / BF \times 60$ 、TTP は時間濃度曲線がピークに到達するまでの時間を用いて算出される。

ERCP および ERCP 関連手技後の perfusion CT 所見により、特に PEP 発症の高リスク群において PEP 発症を早期に予測できれば、早期の治療介入が可能となり、膵炎の重症化を予防でき、患者の予後改善に寄与することが期待される。PEP の重症化には集中治療や長期入院が伴うため、その予防は医療負担の軽減や患者およびその家族の生活の質の向上、医療スタッフの負担軽減にもつながる可能性がある。さらに、perfusion CT による PEP の早期予測法が確立されることで、早期治療介入のための重要検査として、臨床現場で活用できる可能性がある。

したがって、perfusion CT を PEP 発症の早期予測の新たな方法として確立することを最終目標として、ERCP および ERCP 関連手技後の perfusion CT 所見と PEP の発症および臨床経過との相関を検討することを本試験の目的とした。

方 法

1. 試験デザイン

単施設、前方視的介入研究

2. 対象患者

2016 年 1 月から 2022 年 1 月まで、北海道大学病院消化器内科を受診し ERCP および ERCP 関連手技を施行した者を対象とした。登録選択および登録除外は以下の手順と基準に従って実施された。まず、組み入れ基準および除外基準に従って適格性を確認し、書面でのインフォームド・コンセントを取得した。その時点で患者は仮登録され、ERCP の終了時に PEP 発症の高リスク群に該当する患者が最終的に本研究に登録された。組み入れ(登録)基準は以下の通りである: (1) ERCP および ERCP 関連手技が予定されている膵胆道疾患患者、(2) 20 歳以上の患者、(3) 下記の A/B 基準に該当する PEP 発症の高リスク群の患者、(4) 本研究への参加に書面で同意した患者、とした。除外基準は以下の通りである: (1) ヨード造影剤アレルギーのある患者、(2) 推定糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate, eGFR)が 30 mL/min/1.73 m²未満の重度の腎機能障害を有する患者、(3) ニューヨーク心臓協会(New York Heart Association, NYHA)分類においてクラス III または IV に該当する重度の心機能障害を有する患者(Bozkurt et al, 2021)、(4) 重度の肺機能障害を有する患者、(5) 消化管狭窄または閉塞のため内視鏡が不可能な患者、(6) 全身状態が米国東海岸癌臨床試験グループ(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)のパフォーマンスステータス(performance status) 4 に該当する患者、(7) 妊娠中、授乳中、または妊娠の可能性のある女性、(8) 仮登録後、上記の組み入れ基準を満たさない患者、とした。PEP 発症の高リスク群の選択基準は既報に従い後述の基準 A または基準 B により決定した(Elmunzer et al, 2012; Freeman, 2007)。基準 A (以下のいずれか 1 つを含む: Oddi 括約筋機能障害(sphincter of Oddi dysfunction, SOD)またはその疑い、PEP の既往、内視鏡的膵括約筋切開術、プレカット、胆管挿管困難例[10 分以上または 10 回以上の挿管試行例]、内視鏡的乳頭切除術)、または基準 B (以下のいずれか 2 つ以上を含む: 50 歳以下、女性、膵炎の既往、膵管造影または膵管挿管、乳頭バルーン拡張術)を満たす患者と定義した。PEP 発症の高リスク群の選択基準を表 2 に示す。

なお、本研究は「ヘルシンキ宣言(2013 年 10 月修正版)」及び「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針(平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号)」を遵守して実施された。また、あらかじめ臨床研究実施計画書と患者説明同意文書を北海道大学病院長へ提出し、研究の実施に関して自主臨床研究審査委員会による承認および研究機関の長の許可を得て行われた(自主臨床研究番号: 自 015-0174)。研究担当者は、審査委員会で承認の得られた同意説明文書を研究対象者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で取得した。また、大学病院医療情報ネットワーク(University Hospital Medical Information Network: UMIN)臨床試験登録システムに登録を行った(UMIN000020142)。

表 2. PEP 発症の高リスク群の選択基準

基準 A (以下のいずれか 1 つを含む)
Oddi 括約筋機能障害(SOD)またはその疑い
PEP の既往
内視鏡的膵括約筋切開術
ブレカット
胆管挿管困難例(10 分以上または 10 回以上の挿管試行例)
内視鏡的乳頭切除術
基準 B (以下のいずれか 2 つを含む)
50 歳以下
女性
膵炎の既往
膵管造影または膵管挿管
乳頭バルーン拡張術

3. 解析までの work flow

解析までの work flow を図 4、検査スケジュールを表 3 に示す。

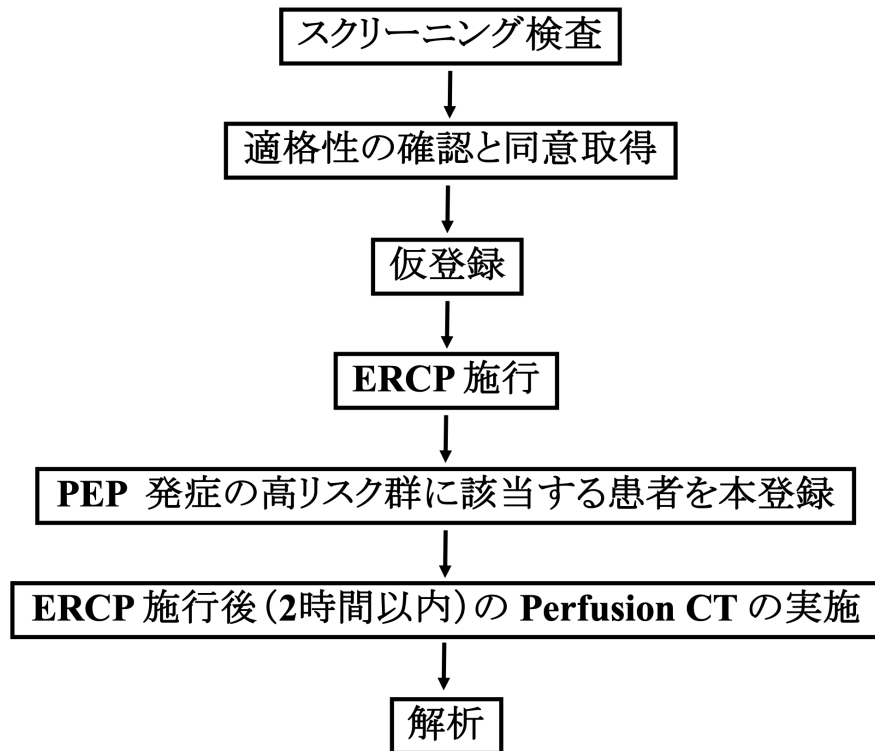


図 4. 本研究の work flow

表 3. 本研究の検査スケジュール

	Day(-31～0) ERCP 施行前	Day (0) ERCP 施行前	Day (0) ERCP 施行後 2 時間	Day (1) ERCP 施行翌日
Perfusion CT			○*	
末梢血検査	○	○	○	○
生化学検査	○	○	○	○
尿検査		○		○
血清保存	○		○	○

*Perfusion CT の撮像は、ERCP 後 2 時間以内、とした。

4. Perfusion CT

Perfusion CT は、以前の報告に従って実施した (Motosugi et al, 2012)。本研究に登録された患者では、ERCP または ERCP 関連手技終了後 2 時間以内に perfusion CT を実施した。患者は、320 列の dual-source CT スキャナー (Aquilion One、キヤノンメディカルシステムズ、東京、日本) を用いて実施した。膵臓領域を評価するために、はじめに撮像範囲設定のための単純 CT 画像検査を実施し、膵臓全体の頭尾方向で最大 160 mm の撮像範囲を設定して撮像した。コリメーションは 0.5 mm に設定され、管電圧は 100 kVp、管電流は 100 mA に設定した。ガントリ回転時間は 0.5 秒、画像マトリックスは 512×512 、視野は 300×350 mm、再構成スライス厚は 5 mm に設定した。右尺骨静脈に 20 G 以上の静脈内留置針が挿入され、造影剤を急速に注入した。造影剤はイオパミドールを使用しヨウ素濃度は 350 mg/mL で、合計 45 mL が投与された。注入速度は 4.5 mL/s で、同じ速度 (4.5 mL/s) で 50 mL の生理食塩水をフラッシュした。スキャンプロトコルは、造影剤注入開始 10 秒後に最初のスキャンを開始した。その後、次の 28 秒間は 2 秒間隔でスキャンを行い、次の 24 秒間は 4 秒間隔で、さらにその後の 32 秒間は 8 秒間隔でスキャンを行った。

Perfusion CT のスキャンと造影剤のパラメータを表 4 に示す。膵灌流測定のための ROI は、膵臓の頭部、体部、尾部にそれぞれ 1 つずつ設定した。ROI は膵臓のサイズに応じて長径 5~17 mm の楕円もしくは円として手動で設定した。ROI のサイズは、頭部 28.65 mm^2 から 215.66 mm^2 (中央値: 51.48 mm^2)、体部 11.73 mm^2 から 121.15 mm^2 (中央値: 46.57 mm^2)、尾部 18.63 mm^2 から 138.32 mm^2 (中央値: 53.86 mm^2) であった。図 5 は ROI が設定された perfusion CT 画像を示し、図 6 は perfusion CT のカラーマップを示す。すべての被験者において、BV (mL/100g)、BF (mL/100g/min)、MTT (秒)、および TTP (秒) の評価を行った。画像データは血流分析ソフトウェア (Synapse Vincent、富士フイルムメディカル、日本) を使用して分析した。動脈入力関数は、腹部大動脈に ROI を配置することによって決定した。平均 BV (mean BV, mBV)、平均 BF (mean BF, mBF)、平均 MTT (mean MTT, mMTT)、平均 TTP (mean TTP, mTTP) の値は、以前の報告に従い、3 つの膵臓部位 (または一部の患者では 2 つの膵臓部位) での BV、BF、MTT、および TTP 値の平均として定義した (Pieńkowska et al, 2016)。分析は、経験豊富な診断放射線科医 (R. S.) によって行われた。

表 4. Perfusion CT のスキャンと造影剤のパラメータ

スキャンパラメータ	
検出器列数	320 列
最大の撮像範囲	160 mm
コリメーション	0.5 mm
管電圧	100 kVp
管電流	100 mA
ガントリ回転時間	0.5 s
画像マトリックス	512 × 512
視野	300 mm × 350 mm
再構成スライス厚	5 mm
造影剤(イオパミドール)	
ヨウ素濃度	350 mg/mL
総投与量	45 mL
注入速度	4.5 mL/s
生理食塩水フラッシュ量(注入速度)	50 mL (4.5 mL/s)
スキャン(造影剤注入開始 10 秒後に最初のスキャンを開始)	
28 秒間 2 秒間隔	
24 秒間 4 秒間隔	
32 秒間 8 秒間隔	

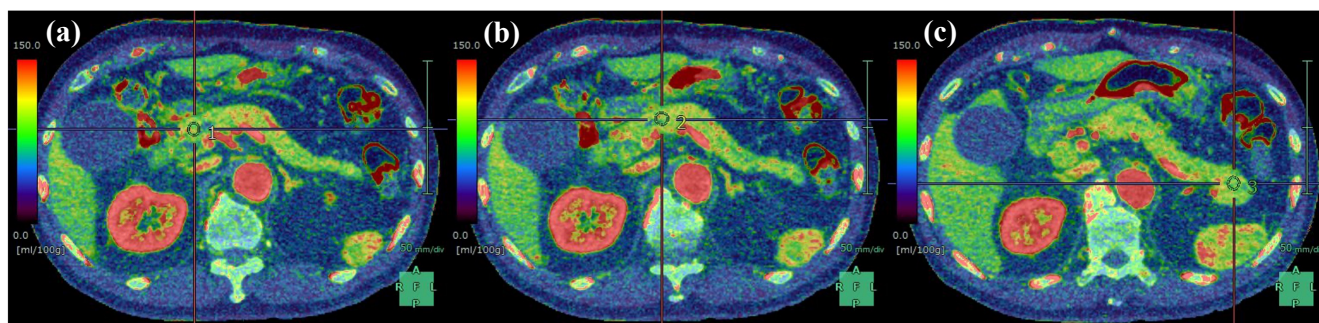


図 5. 膀胱の頭部、体部、尾部に ROI が設定された Perfusion CT 画像
(a) 頭部に ROI を設定、(b) 体部に ROI を設定、(c) 尾部に ROI を設定。

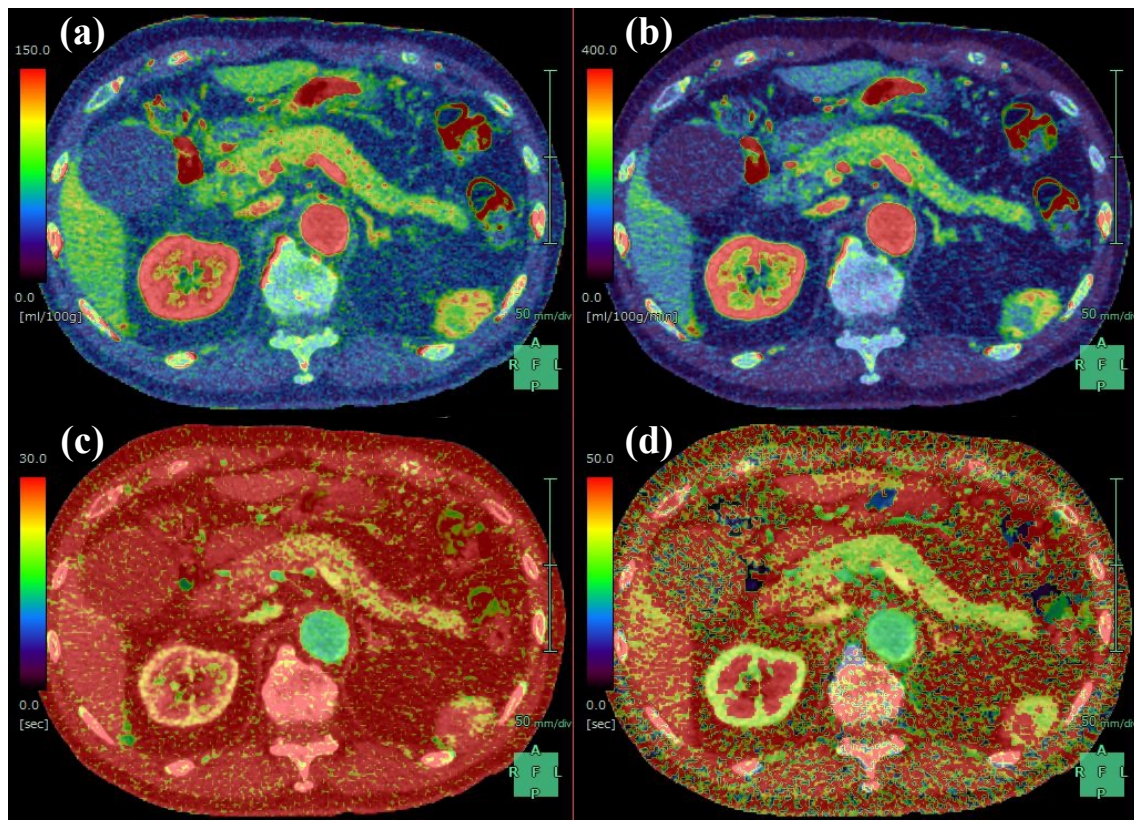


図 6. 各パラメータでの Perfusion CT のカラーマップ画像

(a) BV のカラーマップ画像、(b) BF のカラーマップ画像、(c) MTT のカラーマップ画像、(d) TTP のカラーマップ画像。

5. ERCP および ERCP 関連手技

ERCP は、ミダゾラムおよびフェンタニルを用いた鎮静下で、十二指腸スコープ (TJF-260V: Olympus Medical Systems, Tokyo, Japan) を使用し、腹臥位で実施した。経乳頭的胆管挿管または膵管挿管は、主に wire-guided cannulation 法で行い、標準的な ERCP 造影カテーテル (MTW ERCP catheter: MTW Endoskopie, Wesel, Germany) またはパピローム (CleverCut 3V: Olympus Medical Systems, Tokyo, Japan) を使用した。この方法が不成功の場合、ダブルガイドワイヤー法またはプレカットを内視鏡医の判断で実施した。また、胆管・膵管用の造影剤として、60 %のアミドトリゾ酸ナトリウムメグルミンを使用した。胆管挿管のみが予定されている症例では、内視鏡医の判断で PEP 予防として予防的な膵管ステントが留置された。直腸内 NSAIDs の投与は内視鏡医の判断に委ねられた。

6. PEP の診断・治療

PEP の診断基準は、(1)ERCP 後 24 時間以上続く腹痛を有すること、および(2)血清アミラーゼ値が正常上限の 3 倍以上であること、の 2 つを満たすものとした (Freeman and Guda, 2004)。重症度は、Cotton の分類に基づき、ERCP 施行から食事再開までの時間を用いて定義した(軽度:2~3 日、中等度:4~10 日、重度:絶食期間が 10 日以上) (Cotton et al, 2010)。食事再開日が確定した時点で重症度を判定した。PEP が診断または疑われた場合、急性膵炎診療ガイドライン第 4 版 (Yokoe et al, 2015) に基づいて治療方針が決定され、実施された。

7. 評価項目

主要評価項目は、ERCP 施行 2 時間以内の mBV の PEP 予測における診断精度とした。副次評価項目は、ERCP 施行 2 時間以内の mBF、mMTT、mTTP、perfusion CT における各膵血流パラメータの PEP 予測における診断精度、同膵血流パラメータと ERCP 2 時間後の臨床指標、すなわち臨床検査値(正常上限の 3 倍以上の血清アミラーゼ値)および臨床所見(上腹部に急性腹痛発作と圧痛)の関連性、末梢血液検査値、および血清生化学マーカー、ERCP 関連処置内容、とした。

8. 症例設定数

高リスク群の PEP の発生率を 30 % (非高リスク群の PEP の発症率を 10 %) とし、ERCP 後の膵血流(mBV)に対するオッズ比を 3.0 と仮定した場合、PEP の発症が膵血流と関連しないという帰無仮説を検証するには、46 例が必要である(両側検定、有意水準 0.05、検出力 80 %)。脱落率を 10 % と仮定し、症例数を 50 例に設定した。

9. 統計解析

全ての統計解析は、フリーソフトウェア EZR version 4.3.1 (自治医科大学埼玉医療センター、埼玉、日本) (Kanda, 2013) を用いて実施した。このソフトウェアは R (R 財団、オーストリア、ウィーン) のグラフィカル・ユーザー・インターフェースである。データは、ノンパラメトリック変数については中央値と範囲、カテゴリー変数についてはパーセンテージで示した。カテゴリー変数の解析には Fisher の正確検定を使用した。2 群間の差異の比較には Mann-Whitney U 検定を使用した。群間差の有意性は F 検定 (ANOVA) または Kruskal-Wallis 検定を用いて評価した。PEP の予測における各

perfusion CT のパラメータの最適なカットオフ値は、ROC (Receiver operating characteristic) 曲線に基づき、Youden Index が最大となるよう算出した。2 つの独立変数を用いた ROC 曲線の解析では、多変量ロジスティック回帰モデルにより予測確率を算出し、その予測確率に基づき ROC 曲線を作成した。2 つの ROC 曲線の AUC の比較には DeLong 検定を用いて評価した。 P 値 < 0.05 を統計的に有意とみなした。

結 果

1. 患者背景

2016 年 1 月から 2022 年 1 月の期間に 2700 例の ERCP および ERCP 関連手技が施行された。そのうち 75 例が仮登録され、ERCP の終了時に PEP 発症の高リスク群に該当する患者 50 例が本研究に登録された。しかし、1 例は登録時点で既に胆石性膵炎を発症していたため除外した。最終的に 49 例が解析対象となった。図 7 は本研究の study flow を示す。

患者背景を表 5 に示す。男性 24 例、女性 25 例で、年齢の中央値は 71 歳(範囲 31～85 歳)であった。ERCP が必要とされた原疾患は胆道癌 21 例、膵癌 8 例、その他の悪性疾患 4 例、良性疾患 16 例であった。

ERCP 施行翌日に、24 時間以上持続する腹痛を認めた症例は 16 例であった。その後、新たに 24 時間以上持続する腹痛を認めた症例はなかった。また、ERCP 施行翌日の血液検査で血清アミラーゼ値が正常上限の 3 倍以上であった症例は 16 例であった。これらのうち、PEP の診断基準である(1)ERCP 後 24 時間以上続く腹痛を有すること、および(2)血清アミラーゼ値が正常上限の 3 倍以上であること、の 2 つを満たした症例は 13 例(26.5%)であり、PEP と診断された。

26 例の患者には予防的な膵管ステントが留置され、直腸内 NSAIDs の投与を受けた患者はいなかった。PEP の重症度は軽症が 11 例、中等症が 1 例、重症が 1 例であった。SOD を有する症例はいなかった。PEP の発症リスク因子である内視鏡的膵括約筋切開術、内視鏡的乳頭切開術、および乳頭バルーン拡張術は、いずれも本研究の解析症例では施行されなかった。PEP 群と非 PEP 群の間で患者背景に有意差はなかった。一般的な PEP 発生率は 9.7 % (Kochar et al, 2015)、高リスク患者の PEP 発生率が 20～30 % と報告されている (Thaker et al, 2015; Freeman and Guda, 2004)。今回 PEP 発症率は 26.5 % であり、高リスク患者の選択基準は適切であった。

ERCP の処置内容を表 6 に示す。PEP 発症のリスク因子であるカニュレーションまでの時間のみ PEP 群と非 PEP 群の間で有意差を認め、PEP 群の中央値(範囲)は 19 (2-57)分、非 PEP 群の中央値(範囲)は 11 (1-37)分であった。その他の処置内容で PEP 群と非 PEP 群の間で有意差はなかった。偶発症として、胆管炎を 5 例、胆管外へのガイドワイヤーの穿通を 1 例認めた。

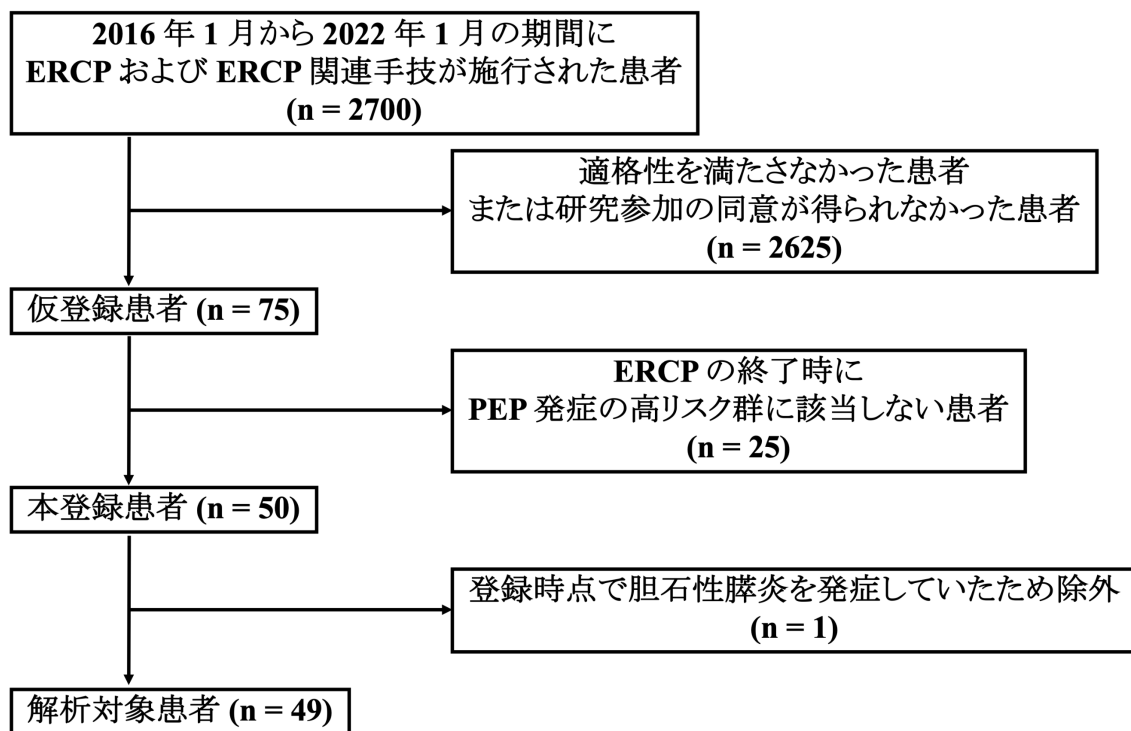


図 7. 本研究の study flow

表 5. 患者背景

	PEP 群 13 例	非 PEP 群 36 例	<i>P</i> value
年齢, 中央値 (範囲), 歳	63 (44–78)	71 (31–85)	0.59
男性 / 女性, n	6/7	18/18	1
PEP の重症度 (軽症 / 中等症 / 重症), n	11/1/1	-	-
原疾患 (膵癌 / 胆管癌 / その他悪性疾患 / 良性疾患), n	2/5/2/4	6/16/2/12	0.76
PEP のリスク因子			
SOD, n	0	0	-
PEP の既往, n	0	3 (8.3%)	0.56
内視鏡的膵括約筋切開術, n	0	0	-
プレカット, n	1 (7.7%)	3 (8.3%)	1
胆管挿管困難例, n	9 (69.2%)	21 (58.3%)	0.74
内視鏡的乳頭切除術, n	0	0	-
50 歳以下, n	2 (15.4%)	4 (11.1%)	0.65
女性, n	7 (53.8%)	15 (41.7%)	0.53
膵炎の既往, n	0	2 (5.6%)	1
膵管造影, n	1 (7.7%)	5 (13.9%)	1
膵管挿管, n	11 (84.6%)	24 (66.7%)	0.30
乳頭バルーン拡張術, n	0	0	-

PEP, Post-ERCP Pancreatitis; SOD, sphincter of Oddi dysfunction.

表 6. ERCP の処置内容

	PEP 群 13 例	非 PEP 群 36 例	<i>P</i> value
カニュレーションまでの時間, 中央値 (範囲), 分	19 (2–57)	11 (1–37)	0.02
処置時間, 中央値 (範囲), 分	50 (20–59)	41 (9–109)	0.46
膵管造影または膵管カニュレーション, n	10 (76.9%)	25 (69.4%)	0.73
内視鏡的膵括約筋切開術, n	3 (23.1%)	14 (38.9%)	0.50
プレカット, n	1 (7.7%)	6 (16.7%)	0.66
IDUS, n	1 (7.7%)	8 (22.2%)	0.41
病理組織の採取, n	5 (38.5%)	15 (41.7%)	1
膵管ステント (PS 5Fr / PS 7Fr / NP 5Fr)	8 / 0 / 0	15 / 2 / 1	0.53
胆管ステント			
Across the papilla (PS 7 Fr / NB 5 Fr / NB 6 Fr / SEMS 10 mm)	4 / 1 / 3 / 3	9 / 7 / 3 / 4	1
Above the papilla (PS 7 Fr / PS 8.5 Fr / SEMS 10 mm)	0 / 0 / 0	4 / 2 / 2	1
偶発症			
胆管炎, n	1 (7.7%)	4 (11.1%)	1
胆管外へのガイドワイヤーの穿通, n	0	1 (2.8%)	1

PEP, Post-ERCP Pancreatitis; IDUS, Intraductal ultrasonography; PS, Plastic stent;
NP, Nasopancreatic tube; NB, Nasobiliary tube; SEMS, Self-expandable metallic stent.

2. Perfusion CT の結果

膵臓の 3 部位すべてで測定できたのは 45 例で、膵実質の菲薄化が 3 例、膵腫瘍が 1 例あり、2 部位でのみ測定可能だった症例は 4 例であった。

PEP 群における膵頭部、体部、尾部の部位別 BV 中央値(範囲)は、それぞれ 84.0(66.8–99.7)、80.3(69.6–108.9)、および 81.2(63.6–92.5)mL/100g であった($p = 0.74$) (表 7)。非 PEP 群における膵頭部、体部、尾部の BV 中央値(範囲)は、それぞれ 75.6(50.9–116.1)、71.5(51.9–117.5)、および 77.1(50.0–122.7)mL/100g であり($p = 0.97$)、両群共に部位による統計学的な有意差はみられなかった(表 7)。PEP 群および非 PEP 群の mBV 中央値(範囲)は、それぞれ 82.4(66.7–94.0)および 77.4(53.6–116.7)mL/100g で有意差はなかったが、PEP 群で高い傾向がみられた($p = 0.20$)。PEP 群および非 PEP 群の BV の結果を表 7 に示す。

表 7. PEP 群および非 PEP 群における膵部位別の BV の比較

	頭部	体部	尾部	<i>P</i> value
PEP 群	84.0	80.3	81.2	0.74
BV (mL/100g) 中央値 (範囲)	(66.8–99.7)	(69.6–108.9)	(63.6–92.5)	
非 PEP 群	75.6	71.5	77.1	0.97
BV (mL/100g) 中央値 (範囲)	(50.9–116.1)	(51.9–117.5)	(50.0–122.7)	

PEP, Post-ERCP Pancreatitis; BV, Blood volume.

PEP 群における膵頭部、体部、尾部の部位別 BF 中央値(範囲)は、それぞれ 207.0(163.4–240.3)、235.0(166.0–300.9)、および 228.3(160.8–264.6)mL/100g/min であった($p = 0.49$)、非 PEP 群における膵頭部、体部、尾部の部位別 BF 中央値(範囲)は、それぞれ 171.8(104.9–339.5)、179.0(103.5–315.1)、および 181.9(99.5–373.4)mL/100g/min であり($p = 0.68$)、両群共に部位による統計学的な有意差はみられなかった(表 8)。PEP 群および非 PEP 群の mBF 中央値(範囲)は、それぞれ 229.1(157.2–259.6)および 179.8(103.5–342.7)mL/100g/min であり、PEP 群の mBF 値は非 PEP 群と比較して有意に高い結果であった($p = 0.01$) (表 8)。PEP 群および非 PEP 群の BF の結果を表 8 に示す。

表 8. PEP 群および非 PEP 群における膵部位別の BF の比較

	頭部	体部	尾部	<i>P</i> value
PEP 群	207.0	235.0	228.3	0.49
BF (mL/100g/min) 中央値 (範囲)	(163.4–240.3)	(166.0–300.9)	(160.8–264.6)	
非 PEP 群	171.8	179.0	181.9	0.68
BF (mL/100g/min) 中央値 (範囲)	(104.9–339.5)	(103.5–315.1)	(99.5–373.4)	

PEP, Post-ERCP Pancreatitis; BF, Blood flow.

PEP 群における膵頭部、体部、尾部の MTT 中央値(範囲)は、それぞれ 24.8 (22.2–31.8)、22.3 (19.9–30.6)、および 21.9 (19.7–29.5) 秒($p = 0.11$)、非 PEP 群における膵頭部、体部、尾部の MTT 中央値(範囲)は、それぞれ 28.0 (19.4–33.9)、27.4 (16.7–34.2)、および 26.3 (16.8–33.5) 秒であり($p = 0.46$)、両群共に部位による統計学的な有意差はみられなかった(表 9)。PEP 群および非 PEP 群の mMTT 中央値(範囲)は、それぞれ 23.4 (21.2–30.7) および 27.8 (18.1–34.0) 秒であった。PEP 群の mMTT 値は非 PEP 群と比較して有意に短い結果となった($p = 0.01$)。PEP 群および非 PEP 群の MTT の結果を表 9 に示す。

表 9. PEP 群および非 PEP 群における膵部位別の MTT の比較

	頭部	体部	尾部	<i>P</i> value
PEP 群	24.8	22.3	21.9	0.11
MTT (秒) 中央値 (範囲)	(22.2–31.8)	(19.9–30.6)	(19.7–29.5)	
非 PEP 群	28.0	27.4	26.3	0.46
MTT (秒) 中央値 (範囲)	(19.4–33.9)	(16.7–34.2)	(16.8–33.5)	

PEP, Post-ERCP Pancreatitis; MTT, Mean transit time.

PEP 群における膵頭部、体部、尾部の TTP 中央値(範囲)は、それぞれ 26.0 (21.3–45.0)、23.0 (18.3–35.3)、および 23.7 (19.3–36.1) 秒($p = 0.18$)、非 PEP 群における膵頭部、体部、尾部の TTP 中央値(範囲)は、それぞれ 37.7 (17.0–59.7)、36.1 (15.6–43.1)、および 32.3 (16.0–57.3) 秒であり($p = 0.46$)、両群共に部位による統計学的な有意差はみられなかった。

計学的な有意差はみられなかった(表 10)。PEP 群および非 PEP 群の mTTP 中央値は、それぞれ 25.8(20.0–37.9)および 37.1(16.2–58.3)秒であった。PEP 群の mTTP 値は非 PEP 群と比較して有意に短い結果となった($p = 0.01$)。PEP 群および非 PEP 群の TTP の結果を表 10 に示す。

表 10. PEP 群および非 PEP 群における腓部位別の TTP の比較

	頭部	体部	尾部	<i>P</i> value
PEP 群	26.0	23.0	23.7	0.18
TTP (秒) 中央値 (範囲)	(21.3–45.0)	(18.3–35.3)	(19.3–36.1)	
非 PEP 群	37.7	36.1	32.3	0.46
TTP (秒) 中央値 (範囲)	(17.0–59.7)	(15.6–43.1)	(16.0–57.3)	

PEP, Post-ERCP Pancreatitis; TTP, Time to peak.

以上から、PEP 群の mBF 値は非 PEP 群より有意に高く、一方で mMTT 値および mTTP 値は非 PEP 群より有意に短かった。mBV 値に関しては、両群間で有意差は認められなかった。mBV、mBF、mMTT、および mTTP の結果を表 11、図 8 に示す。

表 11. mBV、mBF、mMTT、および mTTP における PEP 群および非 PEP 群の比較

	PEP 群 13 例	非 PEP 群 36 例	<i>P</i> value
mBV (mL/100g)	82.4	77.4	0.20
中央値 (範囲)	(66.7–94.0)	(53.6–116.7)	
mBF (mL/100g/min)	229.1	179.8	0.01
中央値 (範囲)	(157.3–259.6)	(103.5–342.7)	
mMTT (s)	23.4	27.8	0.01
中央値 (範囲)	(21.9–30.7)	(18.1–34.0)	
mTTP (s)	25.8	37.1	0.01
中央値 (範囲)	(20.0–37.9)	(16.2–58.3)	

PEP, Post-ERCP Pancreatitis; mBV, mean Blood volume; mBF, mean Blood flow; mMTT, mean Mean transit time; mTTP, mean Time to peak.

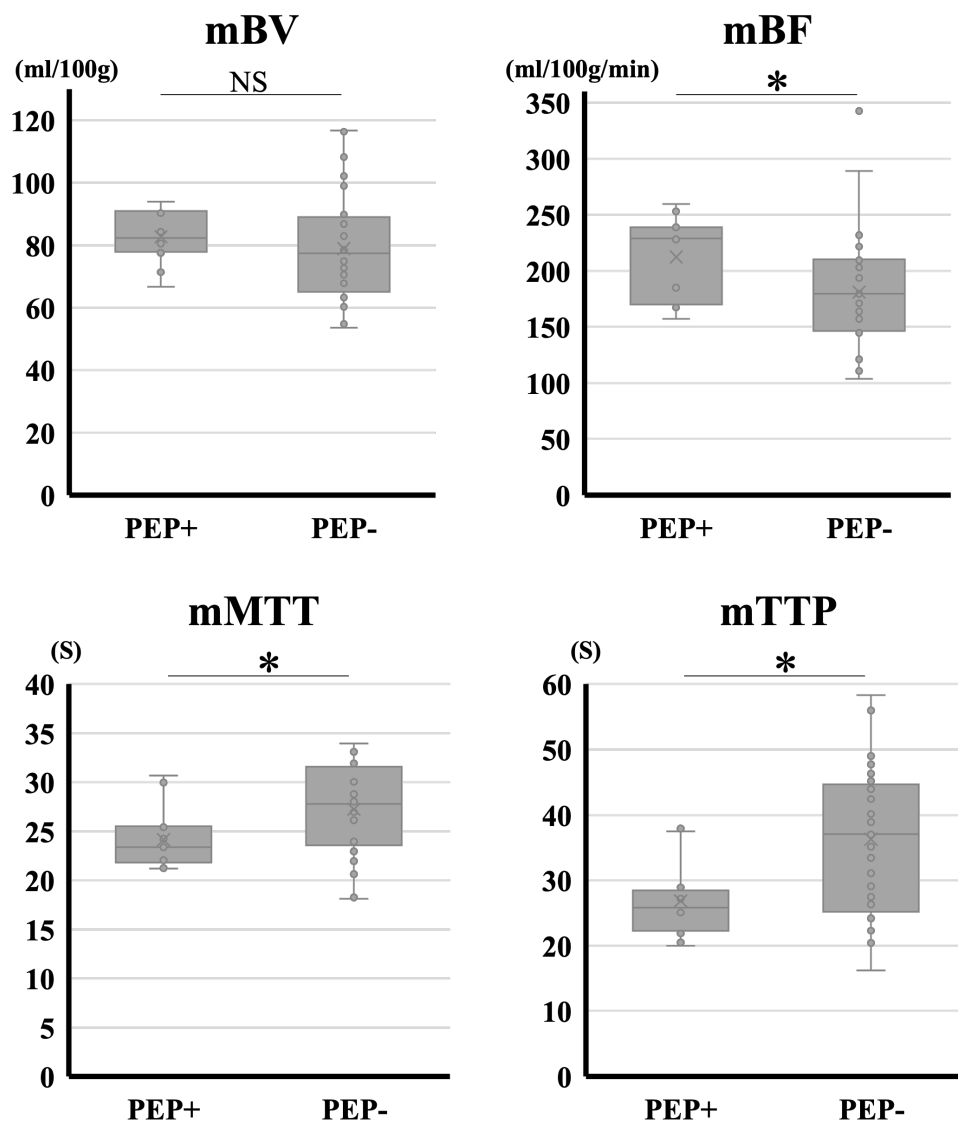


図 8. mBV、mBF、mMTT、および mTTP における PEP 群および非 PEP 群の比較

PEP 群の mBF 値は非 PEP 群より有意に高く、一方で mMTT 値および mTTP 値は非 PEP 群より有意に短かった。mBV 値に関しては、両群間で有意差は認められなかった。*は P 値 < 0.05 を示す。

3. ERCP および ERCP 関連手技後の臨床検査値と臨床所見

ERCP 2 時間後の臨床検査値と臨床所見を表 12 に示す。ERCP 2 時間後で 13 例の患者が腹痛を認めた。その他、発熱などの臨床学的所見は認めなかった。ERCP 2 時間後の検査値において、PEP 群ではヘモグロビン、血清アミラーゼ、リパーゼ値が非 PEP 群より有意に高かった($p < 0.05$)が、その他の検査値には有意差は認められなかった。10 例の患者は、血清アミラーゼ値が正常上限の 3 倍以上を示していた。2 例の患者では、ERCP 2 時間で腹痛と血清アミラーゼ値が正常上限の 3 倍以上を示し、PEP が臨床的に疑われた。この場合の感度と特異度はそれぞれ 15.4 % および 100 %であった。ERCP 2 時間後の血清アミラーゼ値 (AMY2h) の PEP に対する ROC 曲線を図 9 に示す。受信者動作特性 (Receiver operating characteristic, ROC) 曲線の曲線下面積 (Area under the concentration-time curve, AUC) は 0.799 であり、カットオフ値を 353 U/L と設定した。このカットオフ値では、PEP の感度は 61.5 %、特異度は 86.1 %であった。

表 12. ERCP 後の臨床指標結果

	PEP 群 13 例	非 PEP 群 36 例	<i>P</i> value
臨床検査値			
WBC(/ μ L), 中央値 (範囲)	8.5 (4.5–15.2)	6.1 (1.7–19.4)	0.06
Hb(g/dL), 中央値 (範囲)	13.3 (10.3–14.5)	12.0 (7.7–14.5)	0.03
Plt(10^3 / μ L), 中央値 (範囲)	237 (167–386)	224.5 (57–517)	0.40
T-Bil(mg/dL), 中央値 (範囲)	2.5 (0.6–33.9)	2.0 (0.4–29.2)	0.50
LDH(U/L), 中央値 (範囲)	218 (142–1605)	215 (128–344)	0.73
BUN(mg/dL), 中央値 (範囲)	12 (5–18)	13 (8–33)	0.23
Cr(mg/dL), 中央値 (範囲)	0.68 (0.51–0.79)	0.74 (0.42–1.50)	0.53
CRP(mg/dL), 中央値 (範囲)	0.14 (0.02–2.26)	0.40 (0.02–8.83)	0.37
Amylase(U/L), 中央値 (範囲)	358 (88–2913)	126 (14–572)	< 0.01
Lipase(U/L), 中央値 (範囲)	1014 (102–10877)	134 (8–1742)	< 0.01
臨床所見			
腹痛	7	6	0.02

PEP, Post-ERCP Pancreatitis; WBC, white blood cell; Hb, hemoglobin; Plt, platelet; T-Bil, total bilirubin; LDH, lactate dehydrogenase; BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine; CRP, C-reactive protein.

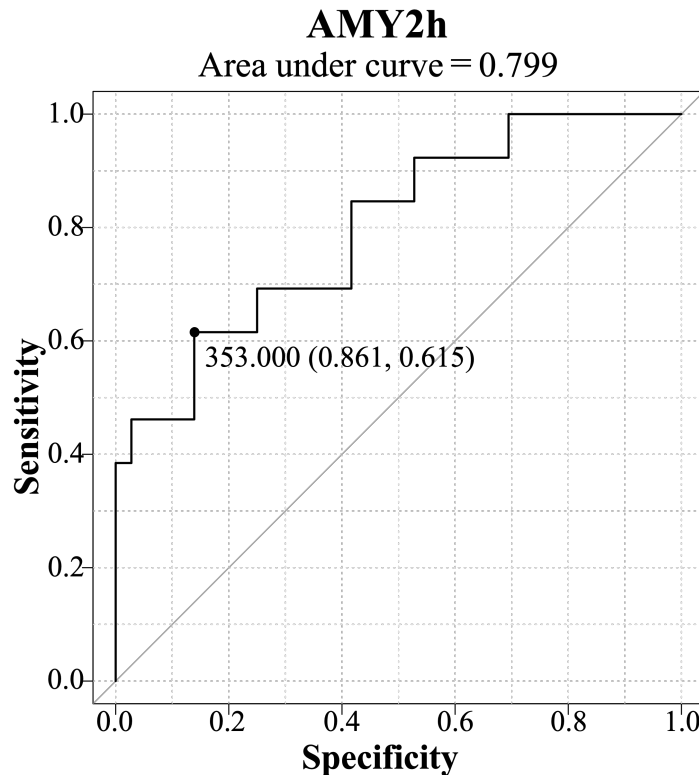


図 9. 血清アミラーゼ値 (AMY2h) の PEP に対する ROC 曲線

カットオフ値は 353 U/L に設定した場合、AUC は 0.799、PEP の感度は 61.5 %、特異度は 86.1 % であった。

4. Perfusion CT の PEP に対する予測能

Perfusion CT の PEP に対する感度、特異度を表 13 に、ROC 曲線を図 10 に示す。ROC 曲線の AUC は、mBV で 0.624、mBF で 0.739、mMTT で 0.735、mTTP で 0.748 であった。カットオフ値は mBV が 77.56 mL/100g、mBF が 228.18 mL/100g/min、mMTT が 25.64 秒、mTTP が 28.90 秒に設定した。PEP に対する感度と特異度は、それぞれ mBV で 84.6 %と 50.0 %、mBF で 61.5 %と 91.7 %、mMTT で 84.6 %と 66.7 %、mTTP で 84.6 %と 69.4 %であった。

表 13. Perfusion CT の PEP に対する各パラメータの AUC、感度、特異度

	mBV	mBF	mMTT	mTTP
AUC	0.624	0.739	0.735	0.748
95% CI	0.468–0.780	0.573–0.905	0.581–0.889	0.608–0.888
カットオフ値	77.56 (mL/100g)	228.18 (mL/100g/min)	25.64 (秒)	28.90 (秒)
感度	0.846	0.615	0.846	0.846
特異度	0.500	0.917	0.667	0.694

AUC, Area under the concentration-time curve; CI, Confidence Interval;

mBV, mean Blood volume; mBF, mean Blood flow; mMTT, mean Mean transit time;

mTTP, mean Time to peak.

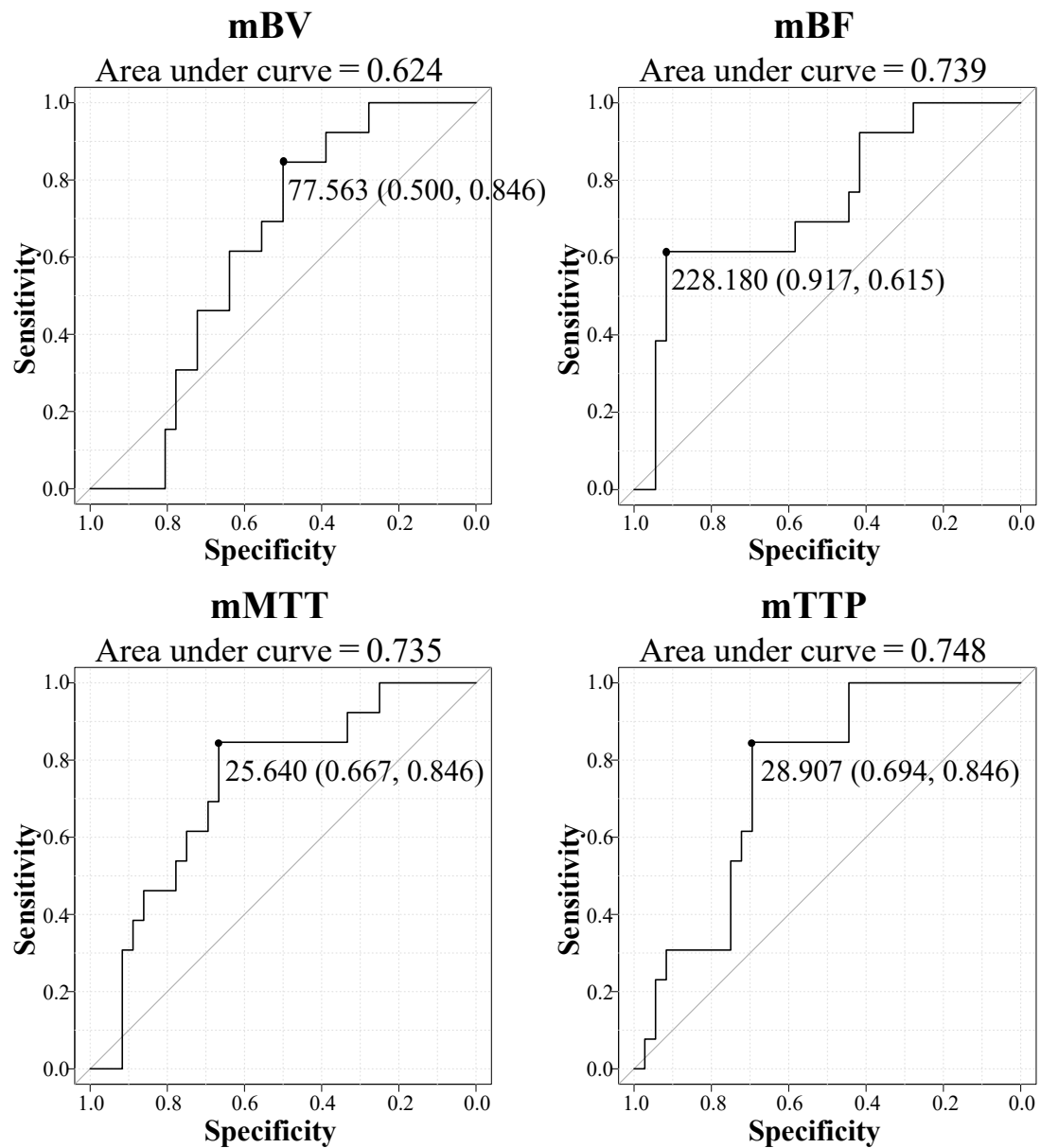


図 10. Perfusion CT の各パラメータの PEP に対する ROC 曲線

mBV、mBF、mMTT、mTTP のカットオフ値をそれぞれ 77.56 mL/100g、228.18 mL/100g/min、25.64 秒、28.90 秒に設定した場合、PEP の感度と特異度は、それぞれ mBV で 84.6 %と 50.0 %、mBF で 61.5 %と 91.7 %、mMTT で 84.6 %と 66.7 %、mTTP で 84.6 %と 69.4 %であった。

5. Perfusion CT 各パラメータの PEP 予測能と ERCP 2 時間後の臨床指標による PEP 診断能の比較

Perfusion CT の各パラメータ(mBV、mBF、mMTT、mTTP)の PEP 予測能と、ERCP 2 時間後の臨床指標(腹痛と血清アミラーゼ値が正常上限値の 3 倍以上)による PEP 診断能を比較した。ERCP 2 時間の臨床指標(腹痛と血清アミラーゼ値が正常上限値の 3 倍以上)により PEP と予測された患者は 2 例のみであり、感度 15.4 %、特異度は 100 %であった。PEP 発症患者 13 例中 11 例(84.6%)は、この時点では両指標を満たさず、早期または前炎症段階において臨床指標から PEP を予測することは困難であった。一方、すべての perfusion CT パラメータは ERCP 2 時間後の臨床指標診断能と比較して PEP に対する感度が高く、かつ mBF の特異度は 91.7 %で、ERCP 2 時間後の臨床指標診断能と同等であった(表 13、図 10)。

Perfusion CT の各パラメータ(mBV、mBF、mMTT、mTTP)の PEP 予測能(図 10)と AMY2h の PEP 予測能(図 9)に関して、それぞれの ROC 曲線を用いて統計学的に比較した。mBV, $P = 0.133$; mBF, $P = 0.587$; mMTT, $P = 0.500$; mTTP, $P = 0.600$ であり、perfusion CT の各パラメータの PEP 予測能は AMY2h の PEP 予測能と同等の結果を示した。

続いて、Perfusion CT の各パラメータ(mBV、mBF、mMTT、mTTP)と AMY2h との組み合わせによる PEP 予測能を検討した。mBV との組み合わせでは AUC 0.806、感度 84.6 %、特異度 66.7%、mBF との組み合わせでは AUC 0.838、感度 92.3 %、特異度 66.7 %、mMTT との組み合わせでは AUC 0.831、感度 92.3 %、特異度 72.2 %、mTTP との組み合わせでは AUC 0.878、感度 76.9 %、特異度 88.9 %であった。上記組み合わせの PEP 予測に対する感度、特異度、ROC 曲線の結果を表 14、ROC 曲線を図 11 に示す。Perfusion CT の各パラメータ(mBV、mBF、mMTT、mTTP)と AMY2h との組み合わせ PEP 予測能と AMY2h の PEP 診断能(図 9)をそれぞれの ROC 曲線で統計学的に比較した。mBV + AMY2h で $P = 0.881$ 、mBF + AMY2h で $P = 0.350$ 、mMTT + AMY2h で $P = 0.421$ 、mTTP + AMY2h で $P = 0.090$ であり、mTTP + AMY2h によって PEP 診断能が向上する傾向があった。

表 14. Perfusion CT の各パラメータと ERCP 2 時間後血清アミラーゼ値 (AMY2h) の PEP に対する AUC、感度、特異度

	mBV + AMY2h	mBF + AMY2h	mMTT + AMY2h	mTTP + AMY2h
AUC	0.806	0.838	0.831	0.878
95% CI	0.665–0.947	0.698–0.977	0.685–0.978	0.769–0.988
感度	0.846	0.923	0.923	0.769
特異度	0.667	0.667	0.722	0.889

AUC, Area under the concentration-time curve; CI, Confidence Interval;

mBV, mean Blood volume; mBF, mean Blood flow; mMTT, mean Mean transit time;

mTTP, mean Time to peak.

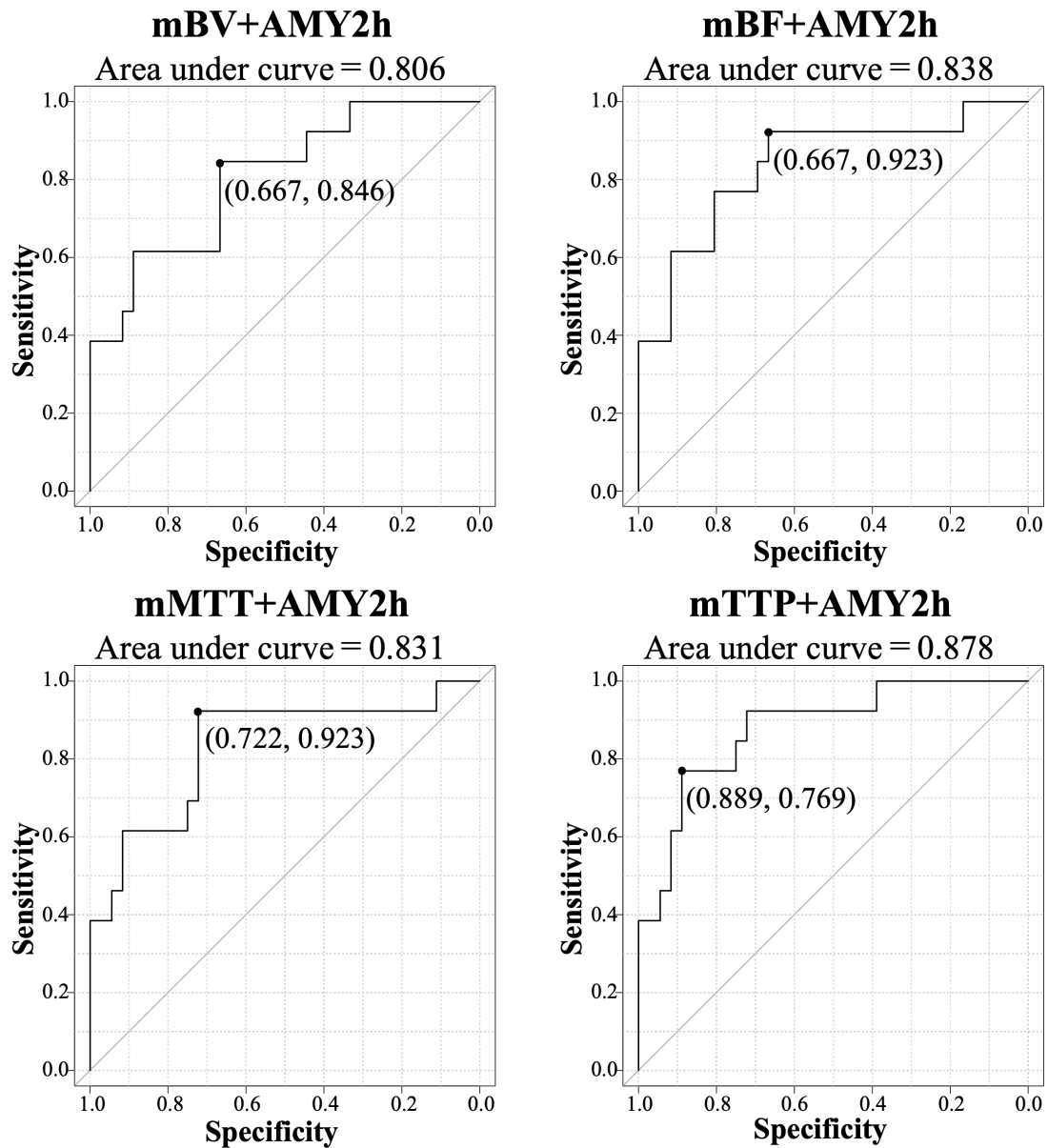


図 11. Perfusion CT の各パラメータと ERCP 2 時間後血清アミラーゼ値 (AMY2h) の組み合わせの PEP に対する ROC 曲線

Perfusion CT の各パラメータと ERCP 2 時間後血清アミラーゼ値の組み合わせに基づく PEP の感度と特異度は、mBV + Amylase で 84.6 %と 66.7 %、mBF + Amylase で 66.7 %と 92.3 %、mMTT + Amylase で 92.3 %と 77.2 %、mTTP + Amylase で 76.9 %と 88.9 %であった。

考 察

本研究は、ERCP 2 時間後の臨床指標と比較して、perfusion CT のパラメータが PEP 発症の高リスク患者における PEP 発症の早期予測を可能にすることを明らかにした。また、PEP 発症の極早期には膵血流が有意に増加することを初めて示した。

急性膵炎、特に重症例では早期診断が極めて重要であり、早期輸液が予後改善に不可欠である (Kochar et al, 2015; Thaker et al, 2015; Freeman and Guda, 2004; Yamashita et al, 2019)。PEP 発症の高リスク因子については十分に研究されているが (Masci et al, 2003; Ding et al, 2015; Wang et al, 2009; Freeman et al, 2001; Williams et al, 2007)、早期診断の方法については確立されていない。本研究では、PEP 発症の極早期段階で膵血流動態が大きく変化すると仮定し、その結果、perfusion CT で測定される 4 つのパラメータが PEP の早期予測に有効であることを初めて示した。

PEP の発生機序は完全には解明されていないが、多因子的なメカニズムが関与していると考えられている。ERCP における乳頭部へのカニューレーションは、乳頭浮腫やオッディ括約筋の攣縮を引き起こし、その結果膵液の流出障害から生じる膵管内圧の上昇が主な要因の一つとされる (Freeman and Guda, 2004)。膵管内圧の上昇の他、血流障害により膵腺房細胞内でトリプシノーゲンが活性化されることも要因として挙げられる。この活性化により、トリプシンを中心としたカスケード反応が引き起こされ、PEP が発症するとも考えられている (Akashi et al, 2002)。また、造影剤の浸透圧が膵管上皮細胞や腺房細胞の損傷を引き起こす可能性 (Haciahmetoglu et al, 2008)、膵管内への胆汁、腸液、腸内細菌の逆流が関与する可能性 (Kawaguchi et al, 2018; Hirota et al, 2021) も示唆されている。動物実験モデルでは、膵管内への胆汁酸やトリプシンの注入、あるいは膵管の結紮によって急性膵炎が再現されている (Takeyama, 2008)。これらからも、膵管内圧の上昇や胆汁の流入といった物理的および化学的刺激が PEP 発症に関与していることが示唆される。

急性膵炎の極早期段階では、炎症性メディエーターが放出され、局所血管が拡張し、血流が増加することが過去に報告されている (Lawrence et al, 2002)。実際、急性膵炎の動物実験においても、膵炎発症直後に膵血流量および血液量が著しく増加することが確認されている (Berry et al, 1982)。急性膵炎が発症すると、腺房細胞が刺激され、トリプシノーゲンなどの強力なタンパク質分解酵素の早期活性化が引き起こされる。これらの活性化酵素は腺房細胞自体を損傷し、サイトカインや補体系を活性化し、炎症細胞を引き寄せ、さらにフリーラジカルや一酸化窒素などの血管作動性分子の放

出を刺激する。プロテアーゼ、炎症性サイトカイン、血管作動性分子の複合的な作用は内皮に損傷を与え、微小循環障害を引き起こし、膵浮腫、膵灌流の低下、内皮機能障害をもたらす(Klar and Werner, 2000; Karne and Gorelick, 1999)。膵 perfusion CT に関する既報では、急性膵炎患者は正常膵患者と比較して BF および BV が有意に低下し、MTT が延長することが報告されているが、これらの結果は本研究の PEP 群は非 PEP 群と比較して mBF が上昇、mMTT と mTTP は短縮する結果とは異なっていた。これらの相違は perfusion CT の実施タイミングの違いによるものと考えられる。前述の先行研究では、急性膵炎の初期症状が現れてから 1～3 日経過後に実施され、すでに一定時間が経過して膵灌流低下を示した状態の症例を対象とされていたが(Tian and Xu, 2017)、本研究では ERCP 後 2 時間以内の急性膵炎発症の前駆状態、あるいは急性膵炎の極早期を観察したことで、急性膵炎の極早期段階での局所血管拡張による血流増加が反映されたと考えられる(図 12)。

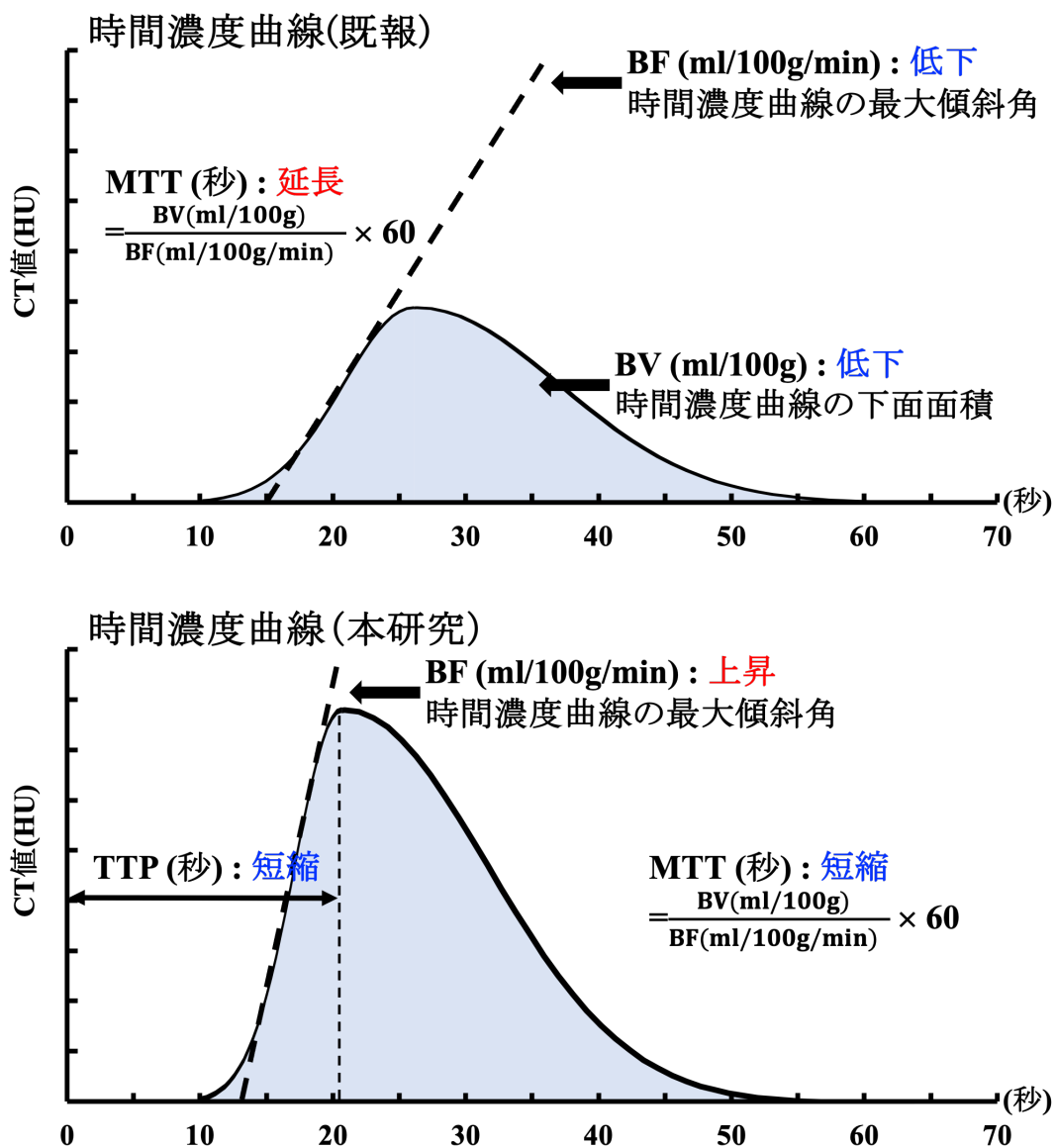


図 12. 既報と本研究の時間濃度曲線の簡略

既報では、急性膵炎患者は正常膵患者と比較して BF および BV が有意に低下し、MTT が延長することが報告されている。一方で本研究では PEP 群は非 PEP 群と比較して mBF が上昇、mMTT と mTTP は短縮した。

ERCP 後数時間での血清膵酵素、特に血清アミラーゼの測定は、PEP の発症を予測可能であることが報告されている。先行研究では、血清アミラーゼの特異度は 76～98 %と比較的高い一方で、感度は 23～86 %とばらつきがあった (Gottlieb et al, 1996;

Testoni et al, 1999; Kapetanios et al, 2007; Hayashi et al, 2016)。加えて、血清アミラーゼのカットオフ値は研究によって異なっていた (Gottlieb et al, 1996; Testoni et al, 1999; Kapetanios et al, 2007; Hayashi et al, 2016)。一方で、ERCP 後の高アミラーゼ血症は 21.7 %の症例で見られるものの (Norouzi et al, 2023)、実際の PEP 発症率は概ね 9.7 %と報告されている (Kochar et al, 2015)。このため、ERCP 後高アミラーゼ血症の PEP 予測の特異度に関しては、十分とは言えない。以上により、perfusion CT のパラメータ、特に mBV、mMTT、mTTP を用いることで、血清アミラーゼによる PEP 予測よりも PEP の診断感度が高く、より早期の治療介入が期待できる。さらに、perfusion CT と AMY2h を組み合わせることにより、高精度の PEP 予測が実現されることから、実臨床においては両者の実施が望ましい。

Perfusion CT は、既報において重症急性膵炎の予後に大きく影響する急性膵壊死の早期予測に有用であることも報告されている。急性膵炎発症後 3 日以内に perfusion CT を行い、急性膵壊死を発症した患者では BV および BF の有意な低下を認めた。膵灌流の低下は、急性膵壊死の発症予測における感度 87.5~100 %、特異度 95.3~100 %と高い信頼性を示していた (Tsuji et al, 2007; Yadav et al, 2015)。本研究ではサンプル数が小さいため PEP の重症度の評価はできず、PEP 発症の予測に限定された。したがって、PEP の重症度を perfusion CT で予測するには、より多くの症例を対象とした大規模なコホート研究が必要と考える。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、本研究は単施設研究であることである。第二に、CT 撮影には放射線被曝が伴うことである。通常の腹部 dynamic CT における被曝線量と同等またはそれ以下とはいえ、被験者に X 線の確率的影響によるリスクが生じることである。したがって、放射線被曝を極力抑える膵 perfusion CT の撮影法を開発する必要がある。第三に、CT 造影剤の使用は、ヨードアレルギーや腎不全の患者では撮影が困難であることである。そのため本研究ではこれらの症例が除外されている。第四に、本研究は PEP 発症の高リスク群のみに焦点を当てていることである。そのため、この結果は高リスク群以外の患者には一般化できない可能性がある。将来的には、重症膵炎を発症した場合に高い死亡リスクがある患者を含む、より広範な集団での評価が必要である。第五に、本研究では PEP の発生率のみを評価し、PEP の重症度の評価は行わなかったことである。したがって、perfusion CT と PEP の重症度の関連性を評価するためのさらなる研究が必要であると考えられる。

結 論

本研究で得られた新知見は以下のとおりである。

- ERCP 後 2 時間以内の perfusion CT 検査は、ERCP 後膵炎の発症を極早期段階で予測する画像診断方法となり得る。
- ERCP 後 2 時間以内の perfusion CT 検査では、ERCP 後膵炎患者は非 ERCP 後膵炎患者と比較して血流量(BF)が有意に高く、平均通過時間(MTT)およびピーク時間(TTP)が短いことが確認された。
- ERCP 後 2 時間以内の perfusion CT 検査のパラメータ、特に血液量(BV)、平均通過時間(MTT)、ピーク到達時間(TTP)による ERCP 後膵炎診断感度は、血清アミラーゼによる診断感度よりも高い。
- ERCP 後 2 時間以内の perfusion CT 検査と ERCP 2 時間後の血清アミラーゼ値を組み合わせることで、ERCP 後膵炎の診断精度が向上する。

本研究は ERCP 後膵炎の発症の早期予測において、ERCP 後 2 時間以内に実施した perfusion CT 検査を評価した初めての報告である。既報では急性膵炎患者は正常膵患者と比較して血液量(BV)および血流量(BF)が有意に低下し、平均通過時間(MTT)が延長することが報告されているが、本研究では ERCP 後 2 時間以内の ERCP 後膵炎の極早期段階において血流量(BF)が有意に高く、平均通過時間(MTT)およびピーク時間(TTP)が短いことが確認された。

今回得られた知見から、ERCP 後 2 時間以内の perfusion CT 検査は ERCP 後膵炎の発症を極早期段階で予測するための有用な画像診断手法となる可能性が示唆された。早期予測により早期の治療介入が可能となり、膵炎の重症化を予防し、患者の予後改善に寄与することが期待される。また、実臨床においては ERCP 後 2 時間以内の perfusion CT 検査と 2 時間後の血清アミラーゼ値を組み合わせることで、さらなる予測精度の向上が期待される。Perfusion CT 検査による PEP の早期診断により、早期治療介入を行うことで PEP の重症化を防ぎ ERCP の安全性向上にも寄与しうる。

今後の課題として症例数をさらに蓄積し再現性を確認すること、perfusion CT 検査と ERCP 後膵炎の重症度との関連性を評価すること、重症膵炎を発症した際に高い死亡リスクを有する患者を含むより広範な集団での評価を行うことである。

謝 辞

本研究の機会を与えていただいた北海道大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学教室の坂本直哉教授に心より謝意を表します。

本研究の立案・計画から、論文作成、臨床など、様々な面でご指導いただきました北海道大学病院消化器内科講師の栗谷将城先生に深く御礼申し上げます。

今回の研究の要である **perfusion CT** に関するご指導をいただきました北海道大学大学放射線科学分野画像診断学教室工藤與亮教授に深く感謝申し上げます。作原祐介先生、志村亮祐先生、常田慧徳先生には、データ解析のご指導・ご支援を賜りました。放射線技師の皆様には、データの作成、集積においてご尽力をいただきました、併せて深く御礼申し上げます。

また日々の診療の中、さまざまな面でご援助いただきました北海道大学病院消化器内科胆膵グループの先生方に心より感謝申し上げます。

最後に、本研究に協力いただきましたすべての患者様に、心より厚く御礼申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- Akashi R, Kiyozumi T, Tanaka T, Sakurai K, Oda Y and Sagara K (2002) Mechanism of pancreatitis caused by ERCP. *Gastrointest Endosc*, 55, 50-54.
- Akshintala VS, Kanthasamy K, Bhullar FA, Sperna Weiland CJ, Kamal A, Kochar B, Gurakar M, Ngamruengphong S, Kumbhari V, Brewer-Gutierrez OI, et al. (2023) Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: an updated systematic review and meta-analysis of 145 randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc*, 98, 1-6.
- Arikawa S, Uchida M, Kunou Y, Kaida H, Uozumi J, Hayabuchi N, Okabe Y and Murotani K (2012) Assessment of Chronic Pancreatitis: Use of Whole Pancreas Perfusion With 256-Slice Computed Tomography. *Pancreas*, 41, 535-540.
- Berry AR, Millar AM and Taylor TV (1982) Pancreatic blood flow in experimental acute pancreatitis. *Dig Dis Sci*, 27, 444-448.
- Bivard A, Levi C, Spratt N and Parsons M (2013) Perfusion CT in acute stroke: a comprehensive analysis of infarct and penumbra. *Radiology*, 267, 543-550.
- Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, Anker SD, Atherton J, Böhm M, Butler J, et al. (2021) Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail*, 23, 352-380.

Buxbaum J, Yan A, Yeh K, Lane C, Nguyen N and Laine L (2014) Aggressive hydration with lactated Ringer's solution reduces pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 12, 303-307.e1.

Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L, Baron TH, Hutter MM, Jacobson BC, Mergener K, Nemcek A, Jr., Petersen BT, Petrini JL, et al. (2010) A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc*, 71, 446-454.

Delrue L, Blanckaert P, Mertens D, Van Meerbeeck S, Ceelen W and Duyck P (2012) Tissue perfusion in pathologies of the pancreas: assessment using 128-slice computed tomography. *Abdom Imaging*, 37, 595-601.

Ding X, Zhang F and Wang Y (2015) Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Surgeon*, 13, 218-229.

Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, Papanikolaou IS, Tringali A, Vanbiervliet G, Beyna T, Dinis-Ribeiro M, Hritz I, Mariani A, et al. (2020) ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*, 52, 127-149.

Eastwood JD, Lev MH and Provenzale JM (2003) Perfusion CT with iodinated contrast material. *AJR Am J Roentgenol*, 180, 3-12.

Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, Chak A, Mosler P, Higgins PD, Hayward RA, Romagnuolo J, Elta GH, Sherman S, et al. (2012) A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med*, 366, 1414-1422.

Freeman ML (2007) Pancreatic stents for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 5, 1354-1365.

Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, Overby CS, Aas J, Ryan ME, Bochna GS, et al. (2001) Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc*, 54, 425-434.

Freeman ML and Guda NM (2004) Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointest Endosc*, 59, 845-864.

Gottlieb K, Sherman S, Pezzi J, Esber E and Lehman GA (1996) Early recognition of post-ERCP pancreatitis by clinical assessment and serum pancreatic enzymes. *Am J Gastroenterol*, 91, 1553-1557.

Haciahmetoglu T, Ertekin C, Dolay K, Yanar F, Yanar H and Kapran Y (2008) The effects of contrast agent and intraductal pressure changes on the development of pancreatitis in an ERCP model in rats. *Langenbecks Arch Surg*, 393, 367-372.

Hayashi S, Nishida T, Shimakoshi H, Shimoda A, Amano T, Sugimoto A, Takahashi K, Mukai K, Matsubara T, Yamamoto M, et al. (2016) Combination of two-hour post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography amylase levels and cannulation times is useful for predicting post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *World J Gastrointest Endosc*, 8, 777-784.

Hirota M, Koiwai A, Takasu A, Kawamura K, Kin R, Endo K, Kogure T, Meguro T and Satoh K (2021) Nasopancreatic Drainage for 4 Patients during the Early Phase of Acute Pancreatitis. *Case Rep Gastroenterol*, 15, 801-809.

Kambadakone AR and Sahani DV (2009) Body perfusion CT: technique, clinical applications, and advances. *Radiol Clin North Am*, 47, 161-178.

Kanda Y (2013) Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*, 48, 452-458.

Kapetanios D, Kokozidis G, Kinigopoulou P, Xiarchos P, Antonopoulos Z, Progia E and Kitis G (2007) The value of serum amylase and elastase measurements in the prediction of post-ERCP acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology*, 54, 556-560.

Karne S and Gorelick FS (1999) Etiopathogenesis of acute pancreatitis. *Surg Clin North Am*, 79, 699-710.

Kawaguchi S, Kikuyama M, Satoh T and Terada S (2018) Use of Nasopancreatic Drainage for Severe Post-endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: A Case Series. *Intern Med*, 57, 2657-2662.

Kim SH, Kamaya A and Willmann JK (2014) CT perfusion of the liver: principles and applications in oncology. *Radiology*, 272, 322-344.

Klar E and Werner J (2000) New pathophysiologic knowledge about acute pancreatitis. *Chirurg*, 71, 253-264.

Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, Elmunzer BJ, Kim KJ, Lennon AM, Khashab MA, Kalloo AN and Singh VK (2015) Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc*, 81, 143-149.e9.

Lawrence T, Willoughby DA and Gilroy DW (2002) Anti-inflammatory lipid mediators and insights into the resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol*, 2, 787-795.

Li HO, Sun C, Xu ZD, Miao F, Zhang DJ, Chen JH, Li X, Wang XM, Liu C and Zhao B (2014) Low-dose whole organ CT perfusion of the pancreas: preliminary study. *Abdom Imaging*, 39, 40-47.

Luo H, Zhao L, Leung J, Zhang R, Liu Z, Wang X, Wang B, Nie Z, Lei T, Li X, et al. (2016) Routine pre-procedural rectal indometacin versus selective post-procedural rectal indometacin to prevent pancreatitis in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a multicentre, single-blinded, randomised controlled trial. *Lancet*, 387, 2293-2301.

Masci E, Mariani A, Curioni S and Testoni PA (2003) Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *Endoscopy*, 35, 830-834.

Motosugi U, Ichikawa T, Sou H, Morisaka H, Sano K and Araki T (2012) Multi-organ perfusion CT in the abdomen using a 320-detector row CT scanner: preliminary results of perfusion changes in the liver, spleen, and pancreas of cirrhotic patients. *Eur J Radiol*, 81, 2533-2537.

Murray B, Carter R, Imrie C, Evans S and O'Suilleabhain C (2003) Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology*, 124, 1786-1791.

Norouzi A, Ghasem Poori E, Kaabe S, Norouzi Z, Sohrabi A, Amlashi FI, Tavasoli S, Besharat S, Ezabadi Z and Amiriani T (2023) Effect of Adding Intravenous Somatostatin to Rectal Indomethacin on Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) Pancreatitis in High-risk Patients: A Double-blind Randomized Placebo-controlled Clinical Trial. *J Clin Gastroenterol*, 57, 204-210.

Pieńkowska J, Gwoździwicz K, Skrobisz-Balandowska K, Marek I, Kostro J, Szurowska E and Studniarek M (2016) Perfusion-CT--Can We Predict Acute Pancreatitis Outcome within the First 24 Hours from the Onset of Symptoms? PLoS One, 11, e0146965.

Ronot M, Asselah T, Paradis V, Michoux N, Dorvillius M, Baron G, Marcellin P, Van Beers BE and Vilgrain V (2010) Liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection: differentiating minimal from intermediate fibrosis with perfusion CT. Radiology, 256, 135-142.

Sahani DV, Holalkere NS, Kambadakone A, Matthes K, Mino-Kenudson M and Brugge WR (2009) Role of computed tomography perfusion in the evaluation of pancreatic necrosis and pancreatitis after endoscopic ultrasound-guided ablation of the pancreas in a porcine model. Pancreas, 38, 775-781.

Sofuni A, Maguchi H, Mukai T, Kawakami H, Irisawa A, Kubota K, Okaniwa S, Kikuyama M, Kutsumi H, Hanada K, et al. (2011) Endoscopic pancreatic duct stents reduce the incidence of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients. Clin Gastroenterol Hepatol, 9, 851-858; quiz e110.

Takeyama Y (2008) Trends in Experimental Research for Pancreatitis. Suizo, 23, 15-19.

Testoni PA, Caporuscio S, Bagnolo F and Lella F (1999) Twenty-four-hour serum amylase predicting pancreatic reaction after endoscopic sphincterotomy. Endoscopy, 31, 131-136.

Thaker AM, Mosko JD and Berzin TM (2015) Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. Gastroenterol Rep (Oxf), 3, 32-40.

Tian C and Xu X (2017) Multislice Spiral Perfusion Computed Tomography to Assess Pancreatic Vascularity in Mild Acute Pancreatitis. *J Comput Assist Tomogr*, 41, 284-288.

Tsuji Y, Hamaguchi K, Watanabe Y, Okumura A, Isoda H, Yamamoto N, Kikuchi O, Yamamoto H, Matsueda K, Ueno K, et al. (2010a) Perfusion CT is superior to angiography in predicting pancreatic necrosis in patients with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol*, 45, 1155-1162.

Tsuji Y, Koizumi K, Isoda H, Ueno K, Tada S, Chiba T and Doi R (2010b) The radiological exposure of pancreatic perfusion computed tomography. *Pancreas*, 39, 541; author reply 541-543.

Tsuji Y, Takahashi N and Tsutomu C (2012) Pancreatic Perfusion CT in Early Stage of Severe Acute Pancreatitis. *Int J Inflam*, 2012, 497386.

Tsuji Y, Yamamoto H, Yazumi S, Watanabe Y, Matsueda K, Yamamoto H and Chiba T (2007) Perfusion computerized tomography can predict pancreatic necrosis in early stages of severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 5, 1484-1492.

Wang P, Li ZS, Liu F, Ren X, Lu NH, Fan ZN, Huang Q, Zhang X, He LP, Sun WS, et al. (2009) Risk factors for ERCP-related complications: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol*, 104, 31-40.

Williams EJ, Taylor S, Fairclough P, Hamlyn A, Logan RF, Martin D, Riley SA, Veitch P, Wilkinson ML, Williamson PR, et al. (2007) Risk factors for complication following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy*, 39, 793-801.

Wu M, Jiang S, Lu X, Zhong Y, Song Y, Fan Z and Kang X (2021) Aggressive hydration with lactated ringer solution in prevention of post-endoscopic

retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 100, e25598.

Yadav AK, Sharma R, Kandasamy D, Bhalla AS, Gamanagatti S, Srivastava DN, Upadhyay AD and Garg PK (2015) Perfusion CT: can it predict the development of pancreatic necrosis in early stage of severe acute pancreatitis? *Abdom Imaging*, 40, 488-499.

Yamashita T, Horibe M, Sanui M, Sasaki M, Sawano H, Goto T, Ikeura T, Hamada T, Oda T, Yasuda H, et al. (2019) Large Volume Fluid Resuscitation for Severe Acute Pancreatitis is Associated With Reduced Mortality: A Multicenter Retrospective Study. *J Clin Gastroenterol*, 53, 385-391.

Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, Wada K, Itoi T, Sata N, Gabata T, Igarashi H, et al. (2015) Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 22, 405-432.

Zamboni GA, Bernardin L and Pozzi Mucelli R (2012) Dynamic MDCT of the pancreas: is time-density curve morphology useful for the differential diagnosis of solid lesions? A preliminary report. *Eur J Radiol*, 81, e381-385.

Zheng MH, Xia HH and Chen YP (2008) Rectal administration of NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a complementary meta-analysis. *Gut*, 57, 1632-1633.

Zhou X, Luo Y, Peng YL, Cai W, Lu Q, Lin L, Sha XX, Li YZ and Zhu M (2011) Hepatic perfusion disorder associated with focal liver lesions: contrast-enhanced US patterns--correlation study with contrast-enhanced CT. *Radiology*, 260, 274-281.