

総 説

急性膵炎における初期診療  
Initial practice for acute pancreatitis

北 村 勝 哉  
Katsuya KITAMURA

東京医科大学八王子医療センター消化器内科

Department of Gastroenterology and Hepatology, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

はじめに

急性膵炎は、急性腹痛発作と膵酵素の上昇、急性膵炎に伴う画像所見により診断される。発症から数日で軽快する軽症例から臓器不全や感染を伴う重症例まで短期間で多彩な臨床像を呈する。特に重症例は、軽症例と比較して致命率が高く、発症早期の的確な診断と治療介入が必要である。

本稿では、急性膵炎における初期診療について本邦の急性膵炎診療ガイドライン<sup>1)</sup>を中心に解説する。

急性膵炎の疫学

本邦における急性膵炎の全国調査では、推計受療患者数は2007年が57,560人<sup>2)</sup>、2011年が63,080人<sup>3)</sup>、最新調査の2016年が78,450人<sup>4)</sup>と約10年間で36%の増加を示している。現行の急性膵炎重症度判定基準<sup>5)</sup>は2008年に改訂されており、それ以降の致命率は、急性膵炎全体で2011年が2.6%<sup>3)</sup>、2016年が1.8%<sup>4)</sup>であった。重症例の致命率は、2011年の10.1%<sup>3)</sup>から2016年の6.1%<sup>4)</sup>へ低下したが、重症例で6%台と依然として高いことが課題である。

急性膵炎の発症には性差があり、2016年の全国調査<sup>4)</sup>では男女比が2:1であった。成因は、アルコール性、胆石性が2大成因であり、男性はアルコール

性が42.8%と最も多く、女性は胆石性が37.7%と最多を占めている。アルコール性は男女ともに40歳台に多く、胆石性は70~80歳以上の高齢者に多い。女性のアルコール性の割合が、2011年の全国調査では9.1%<sup>3)</sup>であったのに対し、2016年には12.0%<sup>4)</sup>に上昇していることが特徴的である。2020年に始まったCOVID-19の流行による社会情勢の変化が飲酒行動に影響を与えた可能性があり、今後の全国調査の解明が待たれる。

急性膵炎の診断

2008年の厚生労働省難治性膵疾患調査研究班による診断基準<sup>6)</sup>は、①上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある、②血中または尿中に膵酵素の上昇がある、③超音波、CTまたはMRIで膵に急性膵炎に伴う異常所見がある。この3項目中2項目以上を満たし、他の膵疾患および急性腹症を除外したものを急性膵炎と診断する。ただし、慢性膵炎の急性増悪は急性膵炎に含める。膵酵素は膵特異性が高いもの(膵アミラーゼ、リパーゼなど)を測定することが望ましいと定められている。

膵酵素の一つのトリプシンの前駆物質であるトリプシノーゲン2は、急性膵炎の発症早期に尿中に排泄される。急性膵炎を疑う患者の尿中のトリプシ

令和5年8月30日受付、令和5年9月12日受理

キーワード: 急性膵炎、初期診療

(連絡先: 〒193-0998 東京都八王子市館町1163番地 東京医科大学八王子医療センター消化器内科 北村勝哉)

TEL: 042-665-5611 (代表) FAX: 042-665-5639 E-mail: kkita@tokyo-med.ac.jp

ノーゲン2を簡易試験紙（テストテープ）により約5分で簡便に調べることができ、現在保険適用となった。システムティックレビューによるメタ解析において、尿中トリプシノーゲン2は血中アマラーゼ、リパーゼと同等の感度、特異度であり<sup>7)</sup>、血液検査測定を行えない施設において有用であることが本邦のガイドライン<sup>1)</sup>に新たに記載された。

急性膵炎を疑う症例に対する画像検査として低侵襲な超音波検査がまず行われる。超音波検査では膵腫大や膵周囲の炎症性変化を捉えることができる。また、胆嚢結石や胆管拡張を描出することができ、成因診断にも有用である。ただし、肥満や腸管ガスなどの影響で膵臓の描出が不良となる場合があり、診断が困難な場合にはCTを実施する。単純CTにて膵腫大や膵周囲の炎症波及を捉えることができるが、膵造影不良域（膵壊死）を診断するためには造影CTが必要である。腎障害やヨード造影剤アレルギー、ピグアナイド系糖尿病薬の服用などで造影CTを撮影できない症例は単純CTでの診断となるが、重症例や重症を疑う症例には造影CTを行うことが望ましい。ただし、膵造影不良域（膵壊死）を診断できるのは発症から3～5日以降であることから、急性膵炎の国際診断基準である改訂アトランタ分類では発症早期に造影CTを行う意義は限定的であるとされている<sup>8)</sup>。MRI/MR cholangiopancreatography (MRCP) は総胆管結石や膵・胆管合流異常、膵管癒合不全などの成因診断に有用である。超音波内視鏡 (endoscopic ultrasonography : EUS) は超音波検査よりも総胆管結石の描出能が優れており、胆石性の成因診断を行ううえで、内視鏡的逆行性胆管膵管造影法 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography : ERCP) よりも合併症が少なく、有用である。EUSとMRCPを比較した場合、結石の検出率と治療的ERCPへの移行率は同等であり、いずれを選択してもよいとされている<sup>1)</sup>。

### 急性膵炎の重症度判定

本邦では、2008年に公表された厚生労働省急性膵炎重症度判定基準<sup>5)</sup>が日常診療で広く用いられている。この重症度判定基準は、予後因子スコア（表1）と造影CT Grade（表2）から成り、どちらかを用いて重症度を判定することができる。予後因子スコアは9項目、造影CT Gradeは炎症の膵外進展範囲および膵の造影不良域範囲により3つのGradeに

規定されている。予後因子スコア2点以下または造影CT Grade 1で軽症、予後因子スコア3点以上または造影CT Grade 2以上で重症と判定される。2016年の全国調査では、重症例を比較した場合、造影CT Gradeのみが重症例の致命率が2.1%であるのに対し、予後因子スコアのみが重症例の致命率が9.0%、予後因子スコアと造影CT Gradeがともに重症例の致命率は19.1%と報告されている<sup>4)</sup>。また、本邦のガイドライン作成委員会で行った独自の解析では、入院時の予後因子スコアで重症判定（3点以上）の場合の死亡診断精度は、感度が62%、特異度が90%であり、感度が低いことが指摘された。入院時に真の重症例が軽症例と診断されてしまう例や入院時に軽症例であっても重症化する例もあることから、ガイドラインでは入院時、24時間以内、24～48時間に厚生労働省重症度判定基準を用いて重症度判定を行うことを推奨している<sup>1)</sup>。

一方、国際診断基準である改訂アトランタ分類<sup>8)</sup>では、急性膵炎を臓器不全と全身合併症の有無により軽症、中等症、重症に分類し、臓器不全や全身合併症を認めない例を軽症、48時間未満で改善する一過性の臓器不全を伴う例または48時間以上持続する臓器不全を伴わない全身性合併症を伴う例を中等症、48時間以上持続する臓器不全を伴う例を重症としている。この国際診断基準は、少なくとも48時間経過しなければ重症度を判定することができないため、急性膵炎の発症時や入院時での判定基準には用いることができないことに留意する。

組織障害時にマクロファージから放出される炎症性サイトカインの一つである血中インターロイキン (interleukin : IL)-6が急性膵炎の入院時における重症化予測に有用であることが報告されている<sup>9)10)</sup>。最近のメタ解析では、入院時の血中IL-6値 (>50 pg/mL) の改訂アトランタ分類における中等症または重症の発症予測は、感度が87%、特異度が88%であった。また、国際的に評価されている acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) IIスコア (≥8点) の感度が72%、特異度が76%であり、IL-6と比較して有意差を認めなかった<sup>11)</sup>。本邦では、2021年より血中IL-6測定が全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome : SIRS) の重症度判定に有用として保険適応となり、SIRSを伴う急性膵炎の重症化予測として活用されることが期待されている。

表 1 急性膵炎重症度判定基準：予後因子（厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班 2008 年）（文献 5 より引用改変）

予後因子（予後因子は各 1 点とする）	
1.	Base Excess $\leq -3$ mEq/L、またはショック（収縮期血圧 $\leq 80$ mmHg）
2.	PaO <sub>2</sub> $\leq 60$ mmHg（room air）、または呼吸不全（人工呼吸管理が必要）
3.	BUN $\geq 40$ mg/dL（or Cr $\geq 2$ mg/dL）、または乏尿（輸液後も 1 日尿量が 400 mL 以下）
4.	LDH $\geq$ 基準値上限の 2 倍
5.	血小板数 $\leq 10$ 万/mm <sup>3</sup>
6.	総 Ca $\leq 7.5$ mg/dL
7.	CRP $\geq 15$ mg/dL
8.	SIRS 診断基準*における陽性項目数 $\geq 3$
9.	年齢 $\geq 70$ 歳

\*SIRS 診断基準項目：(1) 体温  $>38^{\circ}\text{C}$  または  $<36^{\circ}\text{C}$ 、(2) 脈拍  $>90$  回/分、(3) 呼吸数  $>20$  回/分または PaCO<sub>2</sub>  $<32$  torr、(4) 白血球数  $> 12,000/\text{mm}^3$  か  $< 4,000/\text{mm}^3$  または 10% 幼若球出現

表 2 急性膵炎重症度判定基準：造影 CT Grade（厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班 2008 年）（文献 5 より引用改変）

① 炎症の膵外進展度	
前腎傍腔	0 点
結腸間膜根部	1 点
腎下極以遠	2 点
② 膵の造影不良域：膵を便宜的に 3 つの区域（膵頭部、膵体部、膵尾部）に分け判定する。	
各区域に局限している場合、または膵の周辺のみの場合	0 点
2 つの区域にかかる場合	1 点
2 つの区域全体を占める、またはそれ以上の場合	2 点
①+② 合計スコア	
1 点以下	Grade 1
2 点	Grade 2
3 点以上	Grade 3

## 急性膵炎の治療

### 輸液療法

急性膵炎の初期治療において脱水や循環不全を補う輸液療法は重要である。輸液の種類には、膠質液と晶質液がある。膠質液は、血管内 volume を増加させるが、腎障害との関連性が示唆されている。重症急性膵炎患者に対して膠質液と晶質液を比較したランダム化比較試験（randomized controlled trial: RCT）では、腎障害発生率は晶質液で有意に低い結果であった<sup>12)</sup>。本邦のガイドラインでは、膠質液は晶質液と比較し、高コストであること、アレルギー反応などのリスクを伴う可能性があることから、急性膵炎患者への初期輸液療法には、晶質液を使用することを提案している<sup>1)</sup>。米国消化器学会のガイドラインにおいても急性膵炎の初期輸液として膠質液

ではなく晶質液を推奨している<sup>13)</sup>。

晶質液は緩衝液と生理食塩液に分けられる。最近の急性膵炎患者における緩衝液と生理食塩液を比較した RCT を用いたメタ解析では、緩衝液は生理食塩水と比較して ICU 入室率を低下させたが、SIRS や致命率、局所合併症の発生率に有意差を認めなかった<sup>14)</sup>。

急性膵炎の初期輸液量に関して本邦の 2016 年全国調査では、入院 24 時間以内の輸液量は軽症例（約 3.3 L）よりも重症例（約 4.3 L）で有意に多く、生存重症例（約 4.2 L）よりも死亡重症例（約 5.1 L）で多い傾向がみられた<sup>4)</sup>。本邦のガイドライン作成委員会にて積極的輸液療法（約 4.7 L/日）と保存的輸液療法（約 3.5 L/日）を比較した RCT を新たにメタ解析した結果、致命率、腎障害発生率、膵壊死・感染性膵壊死・膵膿瘍発生率、臓器障害発生率に有



意差を認めなかった。ただし、急性膵炎の初期には脱水や循環不全を伴うため、積極的輸液療法が必要であり、ガイドラインでは、『急性膵炎の初期治療として積極的輸液療法を実施することを提案する。ただし、過剰輸液とならないようモニタリングを行い、特に高齢者・心不全患者・腎不全患者では精度の高い綿密なモニタリングを行うことが必要である。』と積極的輸液療法を条件付けの弱い推奨としている<sup>1)</sup>。最近の検討では、保存的輸液療法の方が腎障害、肺水腫、人工呼吸器装着率のリスクを軽減するという報告があり<sup>15)</sup>、今後のさらなる検討が望まれる。

### 経腸栄養

これまで急性膵炎の治療は、食事により膵液分泌が亢進され、膵炎が悪化するという考え方から絶飲食管理が基本であった。しかし、近年は急性膵炎に対する早期からの経腸栄養が腸管の粘膜を保護し、細菌の増殖を抑制するとともに細菌の移行(bacterial translocation)を予防する<sup>16)</sup>という考え方に変わってきている。早期経腸栄養により感染性膵壊死の発症が抑制されることも報告されている<sup>17)</sup>。

主要な国際ガイドラインにおいて、急性膵炎に対する経腸栄養が推奨されており<sup>18-21)</sup>、投与時期として48時間以内<sup>19)</sup>、72時間以内<sup>21)</sup>を推奨している。本邦のガイドラインでは、高度の腸閉塞や腸管壊死などの禁忌条件がなければ重症例に対する早期経腸栄養は、合併症発生率の低下や生存率の向上に寄与するため、入院後48時間以内に少量からでも開始することが強く推奨されている<sup>1)</sup>。国際的には、投与経路として胃と空腸からの投与に臨床的差がなく、いずれでも投与可能であるとされている<sup>1)18)20)21)</sup>。さらに栄養剤による臨床的な差がないため、本邦のガイドラインでは、消化態栄養剤、半消化態栄養剤、成分栄養剤を病態に応じて選択すると記載されている<sup>1)</sup>。

軽症例に対する経口摂取の時期は、腹痛の軽減と炎症反応の改善が指標とされてきた<sup>18)</sup>が、本邦のガイドラインでは、腹痛消失を待たずに腸管蠕動が回復すれば経口摂取を開始できることが新たに記載された<sup>1)</sup>。

ガイドラインに反して2016年の全国調査では、経腸栄養実施率は軽症例で17.2%、重症例で31.8%であり、発症1週間以内の開始が76.2%であったが48時間以内の開始が20.5%と低かった<sup>4)</sup>。早期

経腸栄養開始がまだまだ十分に理解されておらず、今後の課題といえる。

### 抗菌薬投与

急性膵炎に抗菌薬を投与する理由として、経過中の発熱や白血球数の上昇が無菌性の病態なのか感染性の病態なのか厳密に区別することが難しいことが挙げられる。また、実臨床では抗菌薬投与の動機が予防的投与なのか治療的投与なのか明確にされていない。実際、2016年の全国調査では、軽症例の94.5%、重症例の98.7%に抗菌薬が投与されており、いずれもカルバペネム系抗菌薬が多く使用されていた<sup>4)</sup>。

急性膵炎に対する予防的抗菌薬投与は、感染性膵壊死への進展抑制を目的として使用されてきたが、主要な国際ガイドラインでは、急性膵炎に対する予防的抗菌薬投与を推奨していない<sup>13)18)20-22)</sup>。軽症急性膵炎における感染性合併症発生率や致命率は低く、軽症例への予防的抗菌薬投与の有用性がないことが報告されている<sup>23)</sup>。本邦のガイドライン作成委員会で重症急性膵炎または壊死性膵炎に対して来院後48時間後または発症後72時間以内に予防的抗菌薬を投与したRCTを新たにメタ解析したところ、致命率や感染性合併症発生率に有意な改善効果を認めなかった。以上より、本邦のガイドラインでは、軽症急性膵炎に対する予防的抗菌薬投与は行わないことが強く推奨され、重症急性膵炎や壊死性膵炎に対する予防的抗菌薬投与は推奨なしとされた<sup>1)</sup>。

一方、急性膵炎に対する治療的抗菌薬投与は、胆石性膵炎で胆管炎を併発した場合や感染性膵壊死などの感染性合併症を併発した場合に使用するのが妥当と考える。

### 蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所動注療法

蛋白分解酵素阻害薬の作用には、急性膵炎の発症に関与するトリプシンの阻害作用<sup>24)</sup>や高濃度での凝固因子活性や血小板凝集による血栓形成の阻害作用<sup>25)</sup>などが報告されている。しかし、蛋白分解酵素阻害薬は半減期が短く、経静脈投与(静注)では膵組織内へ治療域まで薬剤濃度が上昇しないことから経動脈投与(動注)が考案された<sup>26)</sup>。また、抗菌薬の動注による感染性膵壊死の予防効果も報告され<sup>27)</sup>、本邦より蛋白分解酵素阻害薬と抗菌薬による膵局所動注療法(動注療法)が行われるようになった。当初、動注療法は急性壊死性膵炎に対して行われ、致命率の改善や感染性膵壊死の抑制効果が期待

された<sup>26)</sup>。また、発症から72時間以内の膵壊死が完成する前に動注療法を開始することで炎症指標や致命率が低下することが報告された<sup>28)</sup>。さらに、ポーランドの単施設から重症急性膵炎に対して蛋白分解酵素阻害薬と抗菌薬を動注した群と抗菌薬を静注した群のRCTが行われ、動注群で致命率や手術移行率が有意に低下した結果が報告された<sup>29)</sup>。

しかし、近年本邦から報告された重症急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬の動注療法の多施設共同後ろ向き試験では、動注療法により致命率、感染合併率、外科的インターベンション治療率の低下を認めなかった<sup>30)</sup>。また、重症急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬の動注群と静注群を比較した本邦の多施設共同RCTでは、動注群による鎮痛効果の優越性が示されたが、膵壊死形成阻害効果の有効性は示されなかった<sup>31)</sup>。これらの結果より本邦のガイドラインでは、『急性壊死性膵炎に対し、動注療法を実施することの有用性は証明されていない。保険収載されていないため通常の診療として実施する適応はない。行う場合は臨床研究として実施する。(推奨なし)』とされた<sup>1)</sup>。

#### おわりに

急性膵炎における初期診療の現状について解説した。急性膵炎は、発症から数日で軽快する軽症例から臓器不全や感染を伴う重症例まで多彩な臨床像を呈する。特に重症例は、軽症例と比較して致命率が高く、診療ガイドラインを遵守して早期の的確な診断と治療介入が必要である。初期治療としては、不要な抗菌薬投与を回避し、病態に応じた適切な輸液管理と早期経腸栄養を行うことが重要である。

#### 文 献

- 1) 急性膵炎診療ガイドライン 2021 改訂出版委員会編：急性膵炎診療ガイドライン 2021 (第5版)。金原出版株式会社, 2021
- 2) Satoh K, Shimosegawa T, Masamune A, Hirota M, Kikuta K, Kihara Y, Kuriyama S, Tsuji I, Satoh A, Hamada S ; Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas : Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. *Pancreas* **40** : 503-507, 2011
- 3) Hamada S, Masamune A, Kikuta K, Hirota M, Tsuji I, Shimosegawa T ; Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas : Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. *Pancreas* **43** : 1244-1248, 2014
- 4) Masamune A, Kikuta K, Hamada S, Tsuji I, Takeyama Y, Shimosegawa T, Okazaki K ; Japan Pancreas Society : Clinical practice of acute pancreatitis in Japan : An analysis of nationwide epidemiological survey in 2016. *Pancreatology* **20** : 629-636, 2020
- 5) 武田和憲、大槻 眞、須賀俊博、他：急性膵炎重症度判定基準最終改定案の検証。厚生労働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。平成19年度総括・分担研究報告書 29-33, 2008
- 6) 武田和憲、大槻 眞、北川元二、他：急性膵炎の診断基準・重症度判定基準最終改定案。厚生労働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。平成17年度総括・分担研究報告書 27-34, 2006
- 7) Rompianesi G, Hann A, Komolafe O, Pereira SP, Davidson BR, Gurusamy KS : Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* **4** : CD012010, 2017
- 8) Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS ; Acute Pancreatitis Classification Working Group : Classification of acute pancreatitis-2012 : revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* **62** : 102-111, 2013
- 9) Aoun E, Chen J, Reighard D, Gleeson FC, Whitcomb DC, Papachristou GI : Diagnosis accuracy of interleukin-6 and interleukin-8 in predicting severe acute pancreatitis : a meta-analysis. *Pancreatology* **9** : 777-785, 2009
- 10) Zhang J, Niu J, Yang J : Interleukin-6, interleukin-8 and interleukin-10 in estimating the severity of acute pancreatitis : an updated meta-analysis. *Hepato-gastroenterology* **61** : 215-220, 2014
- 11) van den Berg FF, de Bruijn AC, van Santvoort HC, Issa Y, Boermeester MA : Early laboratory biomarker for severity in acute pancreatitis ; a systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* **20** : 1302-1311, 2020
- 12) Zhao G, Zhang JG, Wu HS, Tao J, Qin Q, Deng SC, Liu Y, Liu L, Wang B, Tian K, Li X, Zhu S, Wang CY : Effects of different resuscitation fluid on severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* **19** : 2044-2052, 2013
- 13) Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN ; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee : American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* **154** : 1096-1101, 2018
- 14) Chen H, Lu X, Xu B, Meng C, Xie D : Lactated Ringer Solution Is Superior to Normal Saline Solution in Managing Acute Pancreatitis : An Updated

- Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol* **56** : e114-e120, 2022
- 15) Gad MM, Simons-Linares CR : Is aggressive intravenous fluid resuscitation beneficial in acute pancreatitis? *World J Gastroenterol* **26** : 1098-1106, 2020
  - 16) Ammori BJ : Role of the gut in the course of severe acute pancreatitis. *Pancreas* **26** : 122-129, 2003
  - 17) Windsor AC, Kanwar S, Li AG, Barnes E, Guthrie JA, Spark JI, Welsh F, Guillou PJ, Reynolds JV : Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* **42** : 431-435, 1998
  - 18) Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines : IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* **13** : e1-15, 2013
  - 19) Maraví Poma E, Zubia Olascoaga F, Petrov MS, Navarro Soto S, Laplaza Santos C, Morales Alava F, Darnell Martin A, Gorraiz López B, Bolado Concejo F, Casi Villarroja M, Aizcorbe Garralda M, Albeniz Arbizu E, Sánchez-Izquierdo Riera JA, Tirapu León JP, Bordejé Laguna L, López Camps V, Marcos Neira P, Regidor Sanz E, Jiménez Mendioroz F ; Grupo de Trabajo CC-Recomendaciones PAPG 2012, GTEI-SEMICYUC : SEMICYUC 2012. Recommendations for intensive care management of acute pancreatitis. *Med Intensiva* **37** : 163-179, 2013
  - 20) Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, Ball CG, Parry N, Sartelli M, Wolbrink D, van Goor H, Baiocchi G, Ansaloni L, Biffi W, Coccolini F, Di Saverio S, Kluger Y, Moore E, Catena F : 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg* **14** : 27, 2019
  - 21) Vivian E, Cler L, Conwell D, Coté GA, Dickerman R, Freeman M, Gardner TB, Hawes RH, Kedia P, Krishnamoorthi R, Oduor H, Pandol SJ, Papachristou GI, Ross A, Sethi A, Varadarajulu S, Vege SS, Wassef W, Wilcox CM, Whitcomb DC, Wu BU, Yadav D, Ellison A, Habash S, Rastegari S, Reddy R, Yen T, Brooks MR, Tarnasky P : Acute Pancreatitis Task Force on Quality : Development of Quality Indicators for Acute Pancreatitis Management. *Am J Gastroenterol* **114** : 1322-1342, 2019
  - 22) Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J, Badaoui A, Bali MA, Barthet M, Besselink M, Deviere J, Oliveira Ferreira A, Gyökeres T, Hritz I, Hucl T, Milashka M, Papanikolaou IS, Poley JW, Seewald S, Vanbiervliet G, van Lienden K, van Santvoort H, Voermans R, Delhaye M, van Hooft J : Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis : European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy* **50** : 524-546, 2018
  - 23) Golub R, Siddiqi F, Pohl D : Role of antibiotics in acute pancreatitis : A meta-analysis. *J Gastrointest Surg* **2** : 496-503, 1998
  - 24) Suzuki M, Isaji S, Stanten R, Frey CF, Ruebner B : Effect of protease inhibitor FUT-1750 on acute hemorrhagic pancreatitis in mice. *Int J Pancreatol* **11** : 59-65, 1992
  - 25) Takeda K : Antiproteases in the treatment of acute necrotizing pancreatitis : continuous regional arterial infusion. *JOP* **8** : 526-532, 2007
  - 26) Takeda K, Matsuno S, Sunamura M, Kakugawa Y : Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotics in acute necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* **171** : 394-398, 1996
  - 27) Hayashi J, Kawarada Y, Isaji S, Yokoi H, Higashiguchi T : Therapeutic effects of continuous intraarterial antibiotic infusion in preventing pancreatic infection in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas* **13** : 184-192, 1996
  - 28) Takeda K, Yamauchi J, Shibuya K, Sunamura M, Mikami Y, Matsuno S : Benefit of continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic in the management of acute necrotizing pancreatitis. *Pancreatology* **1** : 668-673, 2001
  - 29) Piaścik M, Rydzewska G, Milewski J, Olszewski S, Furmanek M, Walecki J, Gabryelewicz A : The results of severe acute pancreatitis treatment with continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic : a randomized controlled study. *Pancreas* **39** : 863-867, 2010
  - 30) Horibe M, Sasaki M, Sanui M, Sugiyama D, Iwasaki E, Yamagishi Y, Sawano H, Goto T, Ikeura T, Hamada T, Oda T, Yasuda H, Shinomiya W, Miyazaki D, Hirose K, Kitamura K, Chiba N, Ozaki T, Yamashita T, Koinuma T, Oshima T, Yamamoto T, Hirota M, Moriya T, Shirai K, Mayumi T, Kanai T : Continuous Regional Arterial Infusion of Protease Inhibitors Has No Efficacy in the Treatment of Severe Acute Pancreatitis : A Retrospective Multi-center Cohort Study. *Pancreas* **46** : 510-517, 2017
  - 31) Hirota M, Shimosegawa T, Kitamura K, Takeda K, Takeyama Y, Mayumi T, Ito T, Takenaka M, Iwasaki E, Sawano H, Ishida E, Miura S, Masamune A, Nakai Y, Mitoro A, Maguchi H, Kimura K, Sanuki T, Ito T, Haradome H, Kozaka K, Gabata T, Kataoka K, Hirota M, Isaji S, Nakamura R, Yamagiwa K, Kayaba C, Ikeda K : Continuous regional arterial infusion versus intravenous administration of the protease inhibitor nafamostat mesylate for predicted severe acute pancreatitis : a multicenter, randomized, open-label, phase 2 trial. *J Gastroenterol* **55** : 342-352, 2020