

内視鏡的逆行性膵胆管造影における腸管蠕動鎮痙剤としての peppermint oil の効果に関する検討 (要旨)

指導教官 小俣 政男 教授

東京大学大学院医学系研究科 医学博士課程内科学専攻 平成 13 年 4 月入学

学籍番号 41-17397

氏名 山本夏代

1) 背景

内視鏡的逆行性膵胆管造影(ERCP)は 1968 年 McCune がはじめて報告した初めての胆膵臓器への内視鏡的検査であり、CT や MRI などの画像診断は進歩しつつある今日でも、診断・治療の面においては欠かせない検査である。一方でこの ERCP は侵襲のある検査であり、通常の上部内視鏡検査よりも偶発症の発症率は高い傾向にある。検査をより円滑に施行するため、通常、蠕動鎮痙剤として塩酸ブチルスコポラミン(ブスコパン)を用いる。しかし、これらの蠕動鎮痙剤は筋肉注射もしくは静脈注射で使用するため、腸管鎮痙効果のみならず、全身に作用してしまうという欠点があり、心疾患患者など一部の患者には禁忌となる。代替としてグルカゴンの筋注を行う場合もある。しかし高価であり、嘔気や血糖への影響がみられる。このような背景から、既存の蠕動鎮痙剤よりも、①副作用が少なく、②効果的な蠕動鎮痙作用があり、③投与方法が簡便であり、④安価である鎮痙剤が望まれていた。

近年ペパーミントペパーミントオイルが上部内視鏡や下部内視鏡での蠕動鎮痙剤として有効であったという報告がみられ、新しい蠕動鎮痙剤として期待されている薬剤である。しかし ERCP 時の蠕動鎮痙剤としてのペパーミントオイル溶解液の有用性を報告した文献はなく、十二指腸乳頭周囲という局所的な蠕動鎮痙効果が得られるかどうかは不明であり、効果持続時間や胆管、膵管への影響なども不明である。

ペパーミントオイルの十二指腸蠕動抑制作用を明らかにし、ペパーミントオイルが ERCP の鎮痙剤として有効であるかを検討した。

2) 方法

本試験は、ペパーミントオイル溶解液を腸管内投与した際の安全性および効果を評価目的のため、既出の論文をもとに行う無対照・用量-反応比較探索的臨床試験とした。

対象は、画像検査にて胆膵疾患が疑われ、精査加療目的に ERCP を施行された 20 歳以上の 40 症例とした。

ペパーミントオイルに対し過敏症・皮膚炎の既往がある患者、急性膵炎の急性期、DIC、敗血症、急性循環不全患者。妊婦、授乳中の女性、同意の得られない患者などは除外した。

ペパーミントオイル溶解液は以下に述べるように胃もしくは十二指腸に鉗子口よりシリンジにて 20ml ずつ投与とし、濃度、投与方法の異なる 4 群(第 1 群) 1.6% 溶液・初回 20ml 投与群、第 2 群) 1.6% 溶液・初回 40ml 投与群、第 3 群) 3.2% 溶液・初回 20ml 投与群、第 4 群) 3.2% 溶液・初回 40ml 投与群) に分けて投与を行った。内視鏡挿入後、胃前庭部と内視鏡を直線化(十二指腸乳頭を直視)した状態で、それぞれペパーミントオイル溶解液 20 ml を鉗子口より散布し、散布後の蠕動収縮回数をカウントした後、検査を施行した。いずれの投与群においても、10 分経過しても有効な蠕動運動が得られず、胆管もしくは膵管への挿管が不可能である場合を「効果不十分」と判断した。「効果不十分」の場合には、その群で使用している濃度のペパーミントオイル溶解液を 20ml/回ずつ追加した。追加投与にて効果が見られる場合には、全投与量が 100ml を上限に投与した。追加投与でも「効果不十分」の場合、術者の判断でグルカゴン 1mg の筋肉注射あるいはブスコパン 20mg の筋肉注射の投与を行った。

検査中の内視鏡画面を全てビデオ録画し、1 分あたりの収縮回数、内視鏡医蠕動スコア(内視鏡録画画面にて一分間の蠕動回数のうち、腸管内腔直径が最大径の 50% 以下となる蠕動回数を以下の Grade 0 から 3 に分類し Grade 0: なし。Grade 1: 1 分あたりの蠕動回数の 1% ~ 20% 以下。Grade 2: 1 分あたりの蠕動回数の 21% ~ 50%。Grade 3: 1 分あたりの蠕動回数の 50 以上 とし、Grade 1 以下を「蠕動停止(蠕動鎮痙効果あり)」とした。内視鏡画面は同一人物が評価を行い、公正性を保つようにした。)、ペパーミントオイル単独使用下での ERCP 完遂率、偶発症について評価を行なった。また、グルカゴンを使用した症例 20 例との蠕動鎮痙効果につき比較検討を行った。

3) 結果

各群 10 例、計 40 例を順に登録した。症例は男性 24 人、女性 16 人、平均 62.7 歳(33~88 歳)であった。2 群に登録された 1 症例は、腫瘍の浸潤により十二指腸乳頭が確認できなかったため試験中止とし、39 例が試験を完遂した。39 例のうち治療目的の ERCP は 23 例であり、残りの 16 例は診断目的に施行され、総平均検査時間は 44 分であった。

各群では、ペパーミントオイル溶解液は 1 群で 34ml(ペパーミントオイル量 0.51g)、2 群で 44ml(0.70g)、3

群で 30ml(0.96g)、4 群 46ml(1.47g) 使用した。ペパーミントオイルを追加使用した症例は、1 群で 6 例(60%)、2 群で 2 例(22.2%)、3 群で 6 例(60%)、4 群で 3 例(30%)であった。各群で有意差は見られなかった。

内視鏡医の蠕動スコアが 1 以下であった症例は 1 群で 7/10 例(70%)、2 群で 7/9 例(77.7%)、3 群で 8/10 例(80%)、4 群で 6/10 例(60%)であった。総計で 28/39 例(71.9%)が効果ありと評価された。蠕動鎮痙効果が不十分でブスコパンもしくはグルカゴンを使用した症例は全体で 2 例(1 群と 4 群に各 1 例)のみであった。

ペパーミントオイル溶解液のみの使用下での ERCP 成功率は、1 群で 9 例(100%)、2 群で 9 例(100%)、3 群で 9 例(90%)、4 群で 7 例(77.8%)、全体で 34 例(91.9%)となり、ほとんどの症例でペパーミントオイル単独使用にて ERCP の施行が可能であり、また成功率も低下させなかった。

蠕動回数は全体で投与前 6.1+3.8 回/分から投与後 4.4+2.9 回/分($p=0.386$)に低下し、傾向はあるものの統計学的な有意差は見られなかった。また、1 群と 3 群での差は認められなかった($p=0.327$)。

内視鏡医蠕動スコアは 1 群、3 群を合計して検討した。ペパーミントオイル溶解液投与前に「蠕動停止」と評価された症例は 7/20(35%) (平均値 2.0+1.1)であったが、投与後は 15/20(75%) (平均値 1.1+1.0)と有意に蠕動停止症例が増加した ($p=0.007$)。群別では、1 群においては投与前 4/10(40%) (平均値 2.0+1.2) から投与後 7/10(70%) (平均値 1.3+0.9)、3 群においては投与前 3/10(30%) (平均値 1.8+1.1) から、投与後 8/10(80%) (平均値 0.9+1.1) ($p=0.039$) といずれの群でも蠕動停止症例の増加が見られた。また、1 群と 3 群での差は認められなかった($p>0.999$)。以上から、十二指腸の腸管蠕動は統計学上有意な蠕動鎮痙効果を認めなかったものの、減少する傾向が認められた。

偶発症は全症例において 4 例であった。内訳は軽症膵炎が 2 例、胆管造影中の徐脈(HR50 以下)が 1 例、検査終了後 3 時間での迷走神経反射による徐脈と嘔吐が 1 例であった。いずれの偶発症も、ペパーミントオイルとの直接の関係はないものと考えられ、保存的治療で軽快した。

また、グルカゴンとの比較でも、効果には明らかな差はみられないものの、コストでは明らかにペパーミントオイルのほうが安価であった。

4) 考察

本試験において、ペパーミントオイル投与前後の蠕動回数では統計学的な有意差がみられないものの、傾向は得られ、内視鏡医蠕動スコアリングでは有意な結果が得られた。また、ペパーミントオイル溶解液の管腔内投与にて高い ERCP 検査完遂率(37/39 例 94.9%)が得られ、本薬剤を蠕動鎮痙剤として使用して ERCP は可能であることがわかった。

安全性については、39 例中 4 例と比較的多くに偶発症を生じた。うち 2 例は急性膵炎であるが、当科の ERCP 後膵炎発症率は 3.9%と比較しても有意な差はみられず、ペパーミントオイル溶解液の投与とは関連性が低いと考えた。また、迷走神経反射に関しては、通常の ERCP では通常はブスコパンを使用しているため、その抗コリン作用で刺激に対する反応がマスクされているが、ペパーミントオイルの場合には全身の抗コリン作用がないため、迷走神経反射様の症状が強く見られるのではないかと考えた。このような報告はペパーミントオイルの直接作用ではないと考えるが、Hiki や Asao らの報告にはみられておらず、検査時間が長さや胆管造影による胆管内圧の上昇が関連するのではないかと考えた。

ペパーミントオイルの使用量に関しては、4 群で蠕動停止状況・ERCP 成功率ともに明らかな差はみられなかったため、1 群の 1.6%溶解液を 20ml 十二指腸乳頭に投与するというのが至適初回投与方法と考えた。しかし、この 1 群のうち 6 例(60%)に追加投与を行っている。全体の症例でも 17 例(43.5%)に追加投与を行っており、状況に応じて溶解液を追加投与することが望ましいと考えた。

5) 結語

ペパーミントオイルは上部・下部内視鏡と同様 ERCP 時の蠕動鎮痙剤として有効であり、本薬剤単独使用にて高い検査性効率が得られた。ERCP の胆管挿管に十分な蠕動鎮痙効果が得られること、局所投与であるため、全身への作用が少ない点、投与方法が簡便である点、安価である点は既存の蠕動鎮痙剤と比較しても有効であると考えられる。一方で蠕動鎮痙効果に関しては、対照群をおいた無作為試験などで評価する必要があると考えられた。