

急性膵炎実験モデルの病理組織像の比較検討

須田 耕一

順天堂大学病理学第一

小川 道雄

熊本大学第二外科

要旨：各施設で用いられている実験モデルにどのような特徴があるのかを病理組織学的に検討した。7施設より提供された急性膵炎モデル9実験系についてモデル作成薬物・方法，動物種・雌雄，体重，実験期間などを問わず HE 染色のみで解析し，次の結果を得た。すなわち，急性膵炎は浮腫性と壊死性膵炎に大別され，前者3，後者6実験系であった。後者の壊死性膵炎は，壊死の分布より限局性とびまん性に亜分類された。限局性の壊死は，さらに巣状，小葉性，および塊状の壊死に分けられた。びまん性は小壊死や類壊死が散在性に膵全体に認められた。これらの壊死は一般に炎症性反応が軽度で出血も著しくなかった。脂肪壊死は約半数の実験系に認められた。

目 的

各施設で用いられている実験モデルにどのような特徴があるのかを病理組織学的に解析する。本年は，初年度として急性膵炎実験モデルのおおよその全体像を把握する。

材 料 と 方 法

上記目的に沿って，本年は10数施設に記載用紙（表1）とともに標本の提供を依頼した。7施設（熊本大第2外科，産業医大第3内科，名古屋大第2内科，東北大消化器病態学，東京女子医大消化器内科，名古屋大第2外科，九州がんセンター消化器内科）より提供された急性膵炎モデル9実験系について，モデル作成薬物・方法（セルレイン，タウロコール酸，LPS など；腹腔内投与，膵管内注入など），動物種（ウィスター系雄性ラット，CD-1 雌性マウス，OLETT など）・雌雄，体重，実験期間などを問わず，H. E. 染色のみで病理組織学的に検討した。なお，経時的に屠殺されたものでは1種類・組の薬物または仕かけであれば1つの実験系とみなし，かつ急性期に続いて慢性期の線維化等が出現した場合も急性期のみで評価した。また，1つの実験系でも途中で薬物を追加したものは2つの実験系とみなした。

結 果

急性膵炎は浮腫性と壊死性膵炎に大別され，前者3，後者6実験系であった（表2）。浮腫性の膵炎は主として小葉間に浮腫がみられ，好中球を僅かに含み，組織球，好酸球など多彩な細胞浸潤を伴っていた（図1）。後者の壊死性膵炎は実質の壊死の分布より限局性とびまん性に亜分類された（表3）。限局性の壊死はさらに巣状，小葉性，および塊状の壊死に分けられたが（図2-4），混在例もみられた。小葉性の壊死は小葉の辺縁が保たれているものがあり，また塊状のそれは実質周囲の脂肪織にも波及して

表 1. 記載用紙

| |
|-----------------------------------|
| 急性膵炎動物モデル名 (もし、付いておりましたら): |
| 施設名: |
| 担当者 (あるいは連絡先): |
| 動物モデルの目的: |
| 使用動物: |
| モデル作製方法 (簡単に結構です)・使用薬剤と実験群数: |
| |
| 屠殺方法: |
| 屠殺 (あるいは自然死) 後より剖検までの時間: |
| 固定方法: |
| 実験群、動物 (または標本) ナンバーと屠殺までの経過時間・日数: |
| (切り出し図または模式図を付けて下さい) |
| |
| 貸し出し期間: |

表 2. 急性膵炎動物モデル病理組織像

| | | |
|-------|---|-------|
| 浮腫性膵炎 | … | 3 実験系 |
| 壊死性膵炎 | … | 6 実験系 |

表 3. 壊死性膵炎

| |
|---------------------|
| 限局性; |
| i) 巣状 |
| ii) 小葉性 (小葉辺縁残存) |
| iii) 塊状 (膵の辺縁・周囲含む) |
| びまん性; |
| 小壊死、散在性 |

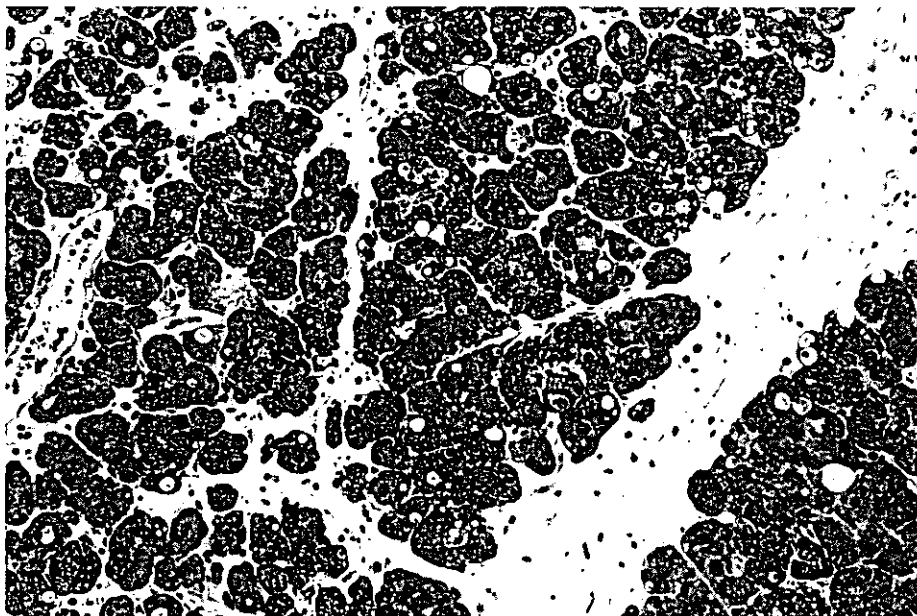


図 1. 浮腫性膵炎（東北大消化器病態学，セルレイン，腹腔内投与）
 小葉間を中心に浮腫が認められ，軽度の細胞浸潤を伴っている。
 腺房には小空胞が認められる。 HE染色，×200

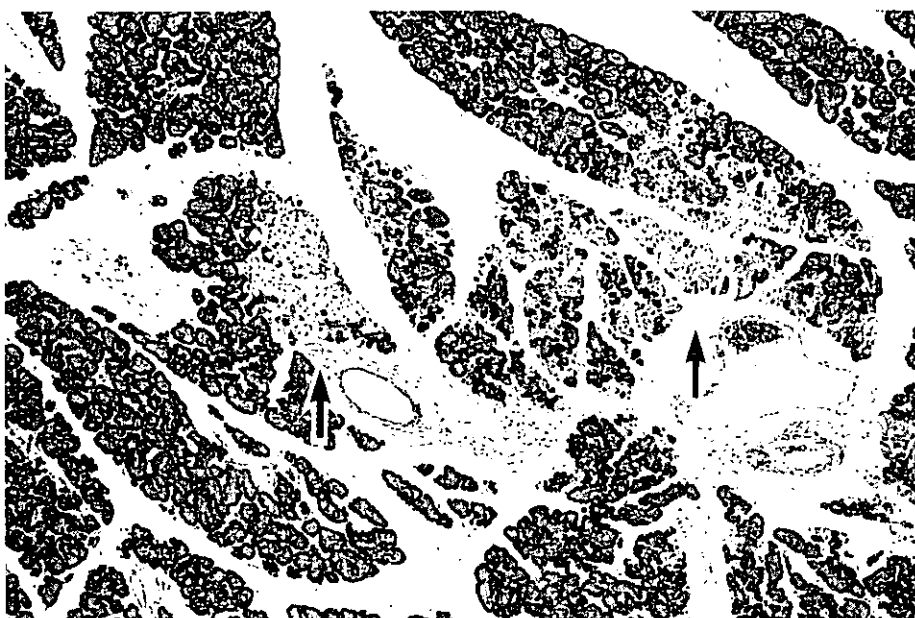


図 2. 壊死性膵炎，巣状（名古屋大第 2 外科，トリプシン+デオキシコール酸，膵管内注入）
 巣状に壊死が認められる（矢印）。 HE染色，×100

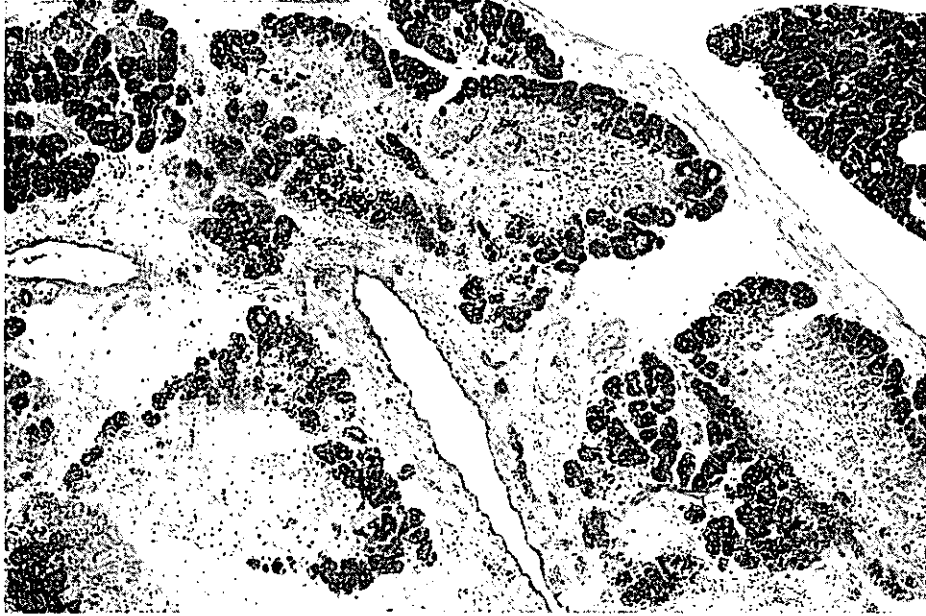


図 3 . 壊死性膵炎，小葉性（東北大消化器病態学，タウロコール酸，胆膵管内注入）
小葉辺縁を残した壊死が認められる。 HE染色，×100

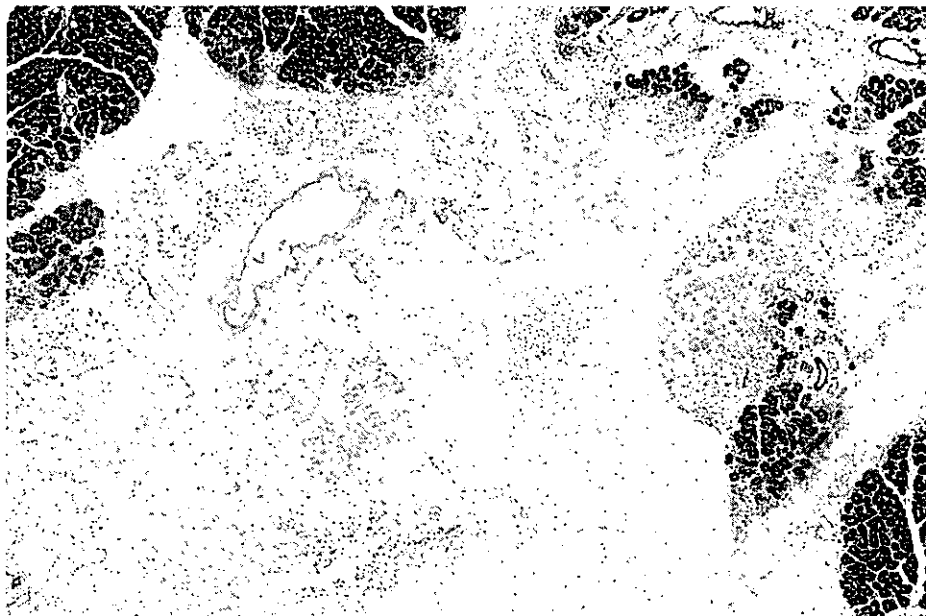


図 4 . 壊死性膵炎，塊状（東北大消化器病態学，タウロコール酸，胆膵管内注入）
数個の小葉が一塊となって壊死に陥っている。炎症性細胞浸潤に乏しく，出血も僅かである。 HE染色，×100

いた。これらの壊死は一般に炎症性反応が軽度で、出血も著しいものではなかった。

びまん性の壊死は小壊死や類壊死が散在性に膵全体に認められた(図5)。

脂肪壊死は実質の壊死が周囲脂肪織に波及したものを除き、浮腫性・壊死性膵炎とも約半数の実験系にみられた。

考 察

今回の検討より、急性膵炎の実験モデルは浮腫性と壊死性に大別された。これらは、ヒトを含め一般的な急性膵炎の分類¹⁾に合致した。壊死性膵炎については、膵全体ではなく、ある局所に認められるものと、びまん性に分布するものがあり、前者では巣状より、小葉性、塊状の壊死へと進行すると考えられた。

ま と め

今回、各施設よりの実験モデルの提供により、急性膵炎動物モデルの大筋・俯瞰が理解された。

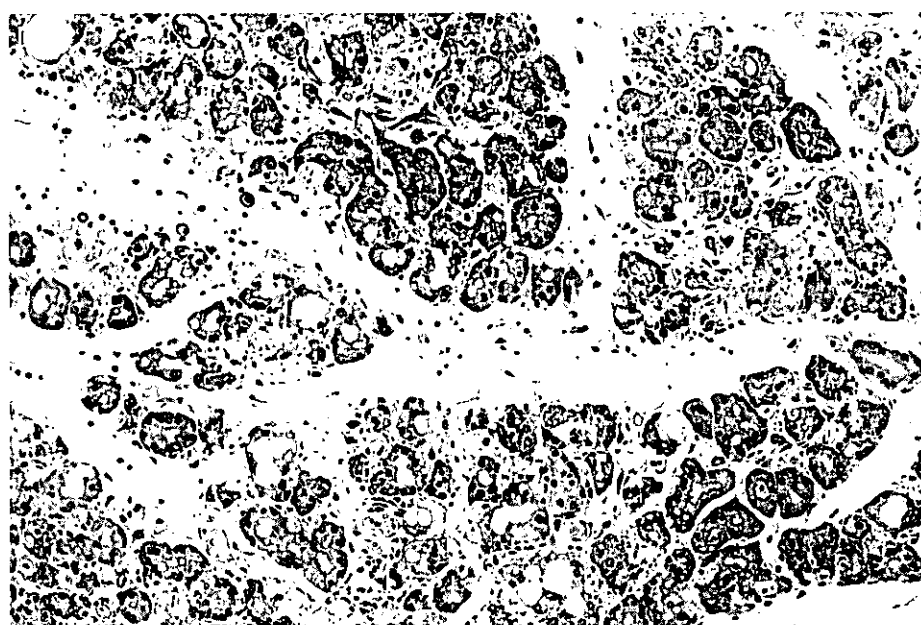


図5. 壊死性膵炎, びまん性(東京女子医大消化器内科, コリン欠乏性エチオニン食)
小葉内に小壊死巣が散在している。小葉間には浮腫と細胞浸潤が認められる。
HE染色, ×100.

参 考 文 献

- 1) Gyr K, Heitz PU, Beglinger C. Pancreatitis. In: Klöppel G, Heitz PU, editors. Pancreatic Pathology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984: 42-72.

重症急性膵炎に対する動注療法の randomized controlled trial

松野正紀

東北大学第一外科

黒田嘉和

神戸大学第一外科

田代征記

徳島大学第一外科

小川道雄

熊本大学第二外科

下瀬川 徹

東北大学大学院消化器病態学

加嶋 敬

京都府立医科大学第三内科

高田忠敬

帝京大学第一外科

重症急性膵炎に対して膵酵素阻害剤および抗生物質の動注療法が開発されて10年が経過し、その有用性が認められてきている。しかし、我が国において prospective study の結果が報告されているものの、randomized controlled trial は行われておらず、科学的根拠に乏しいとの批判も多い。この治療法が科学的根拠にもとづいた治療法であることを確認するには randomized controlled trial が唯一の方法であり、本研究班の多施設共同研究として位置づけることが妥当と考えられる。

本年度は、臨床試験のプロトコールを作成し、厚生省に申請している。

臨床試験の概要は、(1)発症から3日以内の早期入院症例を対象とした膵酵素阻害剤動注と点滴静注法との無作為比較試験、(2)発症から4-7日に入院した症例に対する抗生物質動注療法と点滴静注法との無作為比較試験からなり、最終転帰のほかに臓器障害の改善度、感染性膵壊死の頻度などにより評価する。

重症急性膵炎の予後不良因子 —全国調査データの多変量解析—

研究報告者 小川道雄

熊本大学第二外科

共同研究者 広田昌彦

要旨：本研究班が1997年に施行した、1996年発症の重症急性膵炎192例を対象とした全国調査の結果をもとに、多変量解析により予後不良を意味する因子(予後不良因子)を解析した。入院後48時間以内(入院中発症の場合は発症後48時間以内)に判定可能な27項目に、入院時・発症時を含めた経過中に出現する因子の中で予後を左右すると考えられる感染、膵壊死、仮性動脈瘤の3項目を加えた計30項目を解析した。入院後48時間以内の呼吸不全、入院後48時間以内の意識障害、年齢70才以上、感染、仮性動脈瘤の5因子が独立した予後不良因子であることが明らかになった。入院時(発症時)に呼吸不全、または意識障害が存在する症例、年齢70才以上の高齢者では予後不良であり、早期よりインテンシブケアを施行する必要がある。また、感染や仮性動脈瘤の出現に留意しながら診療を行い、出現時には適切な対応を迅速に行うことが肝要である。

はじめに

重症急性膵炎の致死率は、1997年に本研究班で施行した1996年発症症例を対象とした全国調査結果においても、依然27%と高く、予後の改善が急務である¹⁾。予後の改善には、重症化の早期予知に有用な因子や予後不良を意味する因子(予後不良因子)を解明し、それらの有無を早期評価し、予後不良が予想される症例に対して早期よりインテンシブケアを開始する、あるいは予後不良因子の合併を予防することが肝要である。今回、1997年の全国調査の結果をもとに多変量解析により予後不良因子を解析した。

方 法

厚生省難治性膵疾患調査研究班全国調査(1997年)における重症急性膵炎192症例を対象とした。入院後48時間以内(入院中発症の場合は発症後48時間以内)に判定可能な27項目(臨床症状9項目、血液検査所見13項目、画像所見1項目、その他4項目)に、入院時・発症時を含めた経過中に出現する因子の中で予後を左右すると考えられる感染、膵壊死、仮性動脈瘤の3項目を加えた計30項目を解析した。単変量解析で予後と有意に関連する因子を選択し、さらに多変量解析により独立した予後不良因子を検索した。

表 1. 重症急性膵炎の予後不良因子—単変量解析の結果—

| A. 入院時（発症時）の観測項目 | 直接確率計算法 p 値 |
|---|-------------|
| I. 重症度スコアの算出に用いる臨床症状 | |
| ●ショック | <0.0001 |
| ●呼吸困難（呼吸不全） | <0.0001 |
| ●神経症状（意識障害） | 0.0004 |
| ●重症感染症 | 0.0042 |
| ●出血傾向 | 0.017 |
| II. 重症度スコアの算出に用いる血液検査所見 | |
| ●Base Excess ≤ 3 mEq/l | 0.012 |
| ●Ht $\leq 30\%$ | 0.049 |
| ●BUN ≥ 40 mg/dl, または Cr ≥ 2.0 mg/dl | 0.011 |
| Ca ≤ 7.5 mg/dl | N. S. |
| ●FBS ≥ 200 mg/dl | 0.045 |
| PaO ₂ ≤ 60 mmHg (room air) | N. S. |
| ●LDH ≥ 700 IU/l | 0.050 |
| 総蛋白 ≤ 6.0 g/dl | N. S. |
| ●プロトロンビン時間 ≥ 15 秒 | 0.024 |
| ●血小板数 ≤ 10 万/mm ³ | 0.0034 |
| III. 重症度スコアの算出に用いるその他の項目 | |
| ●年齢 ≥ 70 才 | 0.0002 |
| ●SIRS score ≥ 3 | 0.025 |
| CT grade: IVあるいはV | N. S. |
| IV. 重症度スコアの算出基準に含まれない項目 | |
| 性別 | N. S. |
| 成因 | N. S. |
| 急性膵炎発症から重症化までの日数 | N. S. |
| ●ARDS | 0.037 |
| イレウス | N. S. |
| 総ビリルビン ≥ 3 mg/dl | N. S. |
| GOT または GPT ≥ 100 U/l | N. S. |
| Grey Turner 徴候, または Cullen 徴候 | N. S. |
| DIC | N. S. |
| B. 入院後の経過観察中の観測項目 | |
| 直接確率計算法 p 値 | |
| ●感染 | <0.0001 |
| ●膵壊死 | 0.0051 |
| ●仮性動脈瘤 | 0.032 |

表 2. 重症急性膵炎の予後不良因子—多変量解析の結果—

| 説明変数 | 回帰係数 | p 値 |
|-----------------|---------------|---------------|
| ●呼吸困難（呼吸不全） | 1.8611 | 0.0043 |
| ●神経症状（意識障害） | 2.6822 | 0.0010 |
| ●年齢 ≥ 70 才 | 1.9386 | 0.012 |
| ARDS | -0.9941 | 0.31 |
| ●感染 | 2.2738 | 0.0009 |
| ●仮性動脈瘤 | 3.0493 | 0.0057 |
| 膵壊死 | 0.2969 | 0.7281 |

入院後48時間以内に判定できる項目で回帰係数が有意であったものと、経過観察中に判定する項目を説明変数とした、致死率を応答確率とした。

結 果

1. 直接確立検定法による単変量解析では、入院後48時間以内に判定可能な項目のうち、年齢70才以上、ショック、呼吸不全、意識障害(coma, semicoma)、重症感染症、出血傾向、Base Excess \leq -3 mEq/l、Ht \leq 30%、BUN \geq 40mg/dl、FBS \geq 200mg/dl、LDH \geq 700IU/l、プロトロンビン時間 \geq 15秒、血小板数 \leq 10万/mm³、ARDS、SIRS 3項目陽性の15因子に、感染、腭壊死、仮性動脈瘤の3因子を加えた計18因子が予後不良因子であることが明らかとなった(表1)。
2. 上記18因子を説明変数として多変量解析を行ったところ、入院時(発症時)の呼吸不全、入院時(発症時)の意識障害、年齢70才以上、感染、仮性動脈瘤の5因子が独立した予後不良因子であることが明らかになった(表2)。

結 語

入院後48時間以内の呼吸不全、入院後48時間以内の意識障害、年齢70才以上、感染、仮性動脈瘤の5因子が独立した予後不良因子であることが明らかになった。入院後48時間以内に呼吸不全、または意識障害が存在する症例、年齢70才以上の高齢者では予後不良であり、早期よりインテンシブケアを施行する必要がある。また、感染予防や仮性動脈瘤の出現に留意しながら診療を行い、出現時には適切な対応を迅速に行うことが肝要である。

参 考 文 献

- 1) 小川道雄, 広田昌彦, 早川哲夫, 松野正紀, 渡辺伸一郎, 跡見 裕, 加嶋 敬, 山本正博. 重症急性膵炎全国調査—不明例の追加調査を加えた最終報告—. 厚生省特定疾患消化器系疾患調査研究班難治性膵疾患分科会平成10年度研究報告書. 1999: 23-35.

急性膵炎の全国疫学調査成績

研究報告者 玉 腰 暁 子

名古屋大学予防医学

共同研究者 林 櫻 松 大 野 良 之 川 村 孝

名古屋大学予防医学

京都大学保健管理センター

小 川 道 雄 広 田 昌 彦

熊本大学第二外科

要旨：1999年に急性膵炎の全国疫学調査を実施した。調査は郵送法で第1次調査と第2次調査からなる。内科(消化器科を含む)、外科、消化器外科、小児科、救急救命部を調査対象科とし、層化無作為抽出法による調査を実施した。第1次調査では、1998年1年間の受療患者数の報告を依頼した。調査対象3948科のうち、2289科(返送率58.0%)から返送があり、報告患者数は3967人であった。第1次調査の結果から、1998年1年間の受療患者数は19500(95%信頼区間17000-22000)人と推計された。第2次調査(解析対象1688例)から以下の臨床疫学的特性が明らかとなった。男女比は約2対1で、年齢分布は、男では40-60歳にピークが広く分布しており、女では加齢とともに増加し65-69歳にピークがみられた。急性膵炎のうち重症急性膵炎は25.3%を占めた。成因は男ではアルコール性、胆石性、特発性の順で、女では、特発性、胆石性、アルコール性の順であった。予後については、治癒と改善が全体の9割を占め、死亡は122人(7.3%)であった。しかし、重症急性膵炎に限ると死亡が21.7%を占めていた。

目 的

1987年に厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班(斎藤洋一班長)によって重症急性膵炎の全国調査が実施されてから10年以上を経過した。そこで今回、重症急性膵炎を含む急性膵炎の実態を把握するために、1999年に難治性膵疾患分科会と難病の疫学調査研究班が共同で全国疫学調査を実施した。本調査の目的は1998年1年間の全国受療患者数の推定と臨床実態の把握である。

対象及び方法

1998年1月1日から12月31日までに急性膵炎で受療した患者を対象とした。調査対象とした診療科は内科(消化器科を含む)、外科、消化器外科、小児科、救急救命部で層化無作為抽出法による調査を行った。抽出層は大学附属病院、一般病院500床以上、400-499床、300-399床、200-299床、100-199床、99床以下で、抽出率はそれぞれ100%、100%、80%、40%、20%、10%、5%とした。特に患者が集中すると考えられる病院は特別層として、全病院を調査対象施設とした。

調査は郵送法で第1次調査と第2次調査からなる。第1次調査は1999年1月に依頼状、診断基準、調査依頼票を対象科に発送し、1998年1年間(1998年1月1日~1998年12月31日)に受療した患者数の報

表1. 急性膵炎全国疫学調査第一次調査結果

| 科 ・層 | 対象 科数 | 調査 科数 | 抽出率 (%) | 返送 科数 | 返送率 (%) | 報告 患者数 |
|-------------|----------|----------|------------|----------|------------|-----------|
| <内科・消化器科> | | | | | | |
| 99床以下 | 3624 | 180 | 5.0 | 80 | 44.4 | 56 |
| 100-199床 | 2176 | 219 | 10.1 | 94 | 42.9 | 93 |
| 200-299床 | 863 | 184 | 21.3 | 85 | 46.2 | 235 |
| 300-399床 | 510 | 207 | 40.6 | 88 | 42.5 | 256 |
| 400-499床 | 224 | 172 | 76.8 | 74 | 43.0 | 350 |
| 500床以上 | 254 | 254 | 100.0 | 94 | 37.0 | 729 |
| 特別階層 | 18 | 18 | 100.0 | 16 | 88.9 | 99 |
| 大学病院 (消化器科) | 21 | 21 | 100.0 | 16 | 76.2 | 77 |
| 大学病院 (内科学) | 282 | 282 | 100.0 | 185 | 65.6 | 282 |
| 小計 | 7972 | 1537 | 19.3 | 732 | 47.6 | 2177 |
| <外科> | | | | | | |
| 99床以下 | 2543 | 130 | 5.1 | 71 | 54.6 | 44 |
| 100-199床 | 1663 | 171 | 10.3 | 88 | 51.5 | 108 |
| 200-299床 | 709 | 146 | 20.6 | 86 | 58.9 | 151 |
| 300-399床 | 463 | 190 | 41.0 | 105 | 55.3 | 88 |
| 400-499床 | 215 | 160 | 74.4 | 103 | 64.4 | 152 |
| 500床以上 | 242 | 242 | 100.0 | 158 | 65.3 | 301 |
| 特別階層 | 24 | 24 | 100.0 | 18 | 75.0 | 76 |
| 大学病院 | 181 | 181 | 100.0 | 140 | 77.3 | 140 |
| 小計 | 6040 | 1244 | 20.6 | 769 | 61.8 | 1060 |
| <消化器外科> | | | | | | |
| 特別科 | 2 | 2 | 100.0 | 1 | 50.0 | 2 |
| 大学病院 | 9 | 9 | 100.0 | 7 | 77.8 | 17 |
| 小計 | 11 | 11 | 100.0 | 8 | 72.7 | 19 |
| <小児科> | | | | | | |
| 99床以下 | 1368 | 66 | 4.8 | 30 | 45.5 | 5 |
| 100-199床 | 1010 | 99 | 9.8 | 55 | 55.6 | 0 |
| 200-299床 | 544 | 109 | 20.0 | 74 | 67.9 | 15 |
| 300-399床 | 397 | 158 | 39.8 | 123 | 77.8 | 15 |
| 400-499床 | 184 | 146 | 79.3 | 116 | 79.5 | 13 |
| 500床以上 | 221 | 221 | 100.0 | 152 | 68.8 | 24 |
| 特別階層 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 |
| 大学病院 | 119 | 119 | 100.0 | 89 | 74.8 | 31 |
| 小計 | 3843 | 918 | 23.9 | 639 | 69.6 | 103 |
| <救命救急部> | | | | | | |
| 99床以下 | 4 | 4 | 100.0 | 4 | 100.0 | 12 |
| 100-199床 | 10 | 10 | 100.0 | 6 | 60.0 | 12 |
| 200-299床 | 19 | 19 | 100.0 | 7 | 36.8 | 38 |
| 300-399床 | 27 | 27 | 100.0 | 8 | 29.6 | 39 |
| 400-499床 | 21 | 21 | 100.0 | 11 | 52.4 | 91 |
| 500床以上 | 72 | 72 | 100.0 | 37 | 51.4 | 245 |
| 特別階層 | 8 | 8 | 100.0 | 6 | 75.0 | 34 |
| 大学病院 | 77 | 77 | 100.0 | 62 | 80.5 | 137 |
| 小計 | 238 | 238 | 100.0 | 141 | 59.2 | 608 |
| 合計 | 18104 | 3948 | 21.8 | 2289 | 58.0 | 3967 |

告を依頼した。期限まで(1999年2月末日)に返送のなかった診療科には、1999年3月に再度依頼を行った。第一次調査で「患者なし」と報告された診療科には礼状を送付し、「患者あり」と報告された診療科には、依頼状、診断基準とともに第2次調査票(患者個人票)を随時送付した。第1次調査による受療患者数の推計には、難病の疫学調査研究班サーベイランス分科会の提唱する方法(全国疫学調査マニュアル)を用いた¹⁾。

結 果

1. 第1次調査の回収状況と受療患者数推計

表1に第1次調査の結果を示した。調査対象科3948科のうち2289科から調査票の返送があり(返送率58.0%)、報告患者数は3967人であった。この結果と第2次調査票による重複率・不適格率(99年1月1日以降の受診例と97年12月31日以前の死亡例)から、1998年1年間の受療患者数は19500(95%信頼区間17000-22000)人と推計された。

2. 第2次調査の集計

1999年8月30日までに、1766例分(第1次調査報告患者の44.5%)の第2次調査票が回収された。これらのうち、重複例27例、不適格例34例、性別不明17例を除外し1688例について検討した。

男女比は全症例で1.9(図1)、重症例2.2(図2)であった。年齢分布は、男では40-60歳にピークが広く分布しており、女では加齢とともに増加し65-69歳にピークがみられ、重症例でも同様の傾向であった。表2に重症度分類による患者数の分布を示した。軽症、中等症、重症はそれぞれ55%、20%、25%を占めた。受療状況は「入院と通院」が最も多く、約29%であり、重症例でも同様であった(表3)。重症急性性肺炎は特定疾患治療研究費の対象となっているが、医療費の公費負担を受けている患者は約41%であった(表4)。成因は男ではアルコール性、胆石性、特発性の順で、女では特発性、胆石性、アルコール性の順であり、重症例でも同様の傾向であった(表5)。予後については、治癒と改善をあわせると全症例では約9割、重症例では8割を占めている。死亡は122人(7.3%)であった。しかし、重症例に限ると死亡が21.7%を占めていた(表6)。

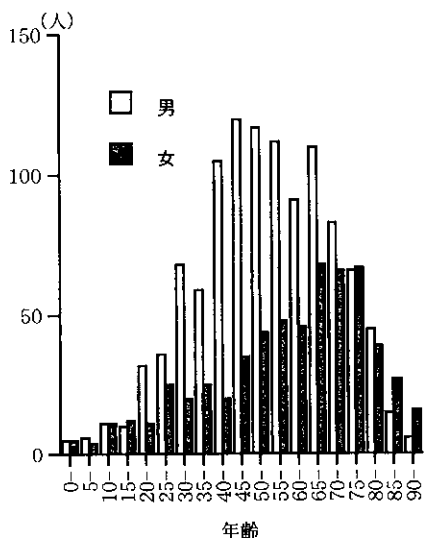


図1. 急性膵炎患者の年齢分布

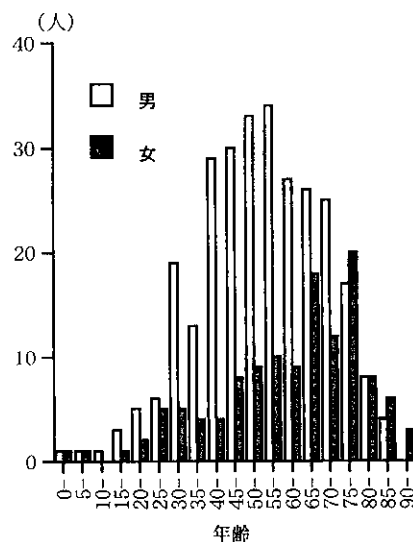


図2. 重症急性膵炎患者の年齢分布

表 2. 重症度

| | 男 | | 女 | | 計 | |
|-----|------|-------|-----|-------|------|-------|
| | N | % | N | % | N | % |
| 軽症 | 567 | 53.9 | 318 | 56.3 | 885 | 54.8 |
| 中等症 | 201 | 19.1 | 121 | 21.4 | 322 | 19.9 |
| 重症 | 283 | 26.9 | 126 | 22.3 | 409 | 25.3 |
| 計 | 1051 | 100.0 | 565 | 100.0 | 1616 | 100.0 |
| 未記入 | 47 | | 25 | | 72 | |
| 合計 | 1098 | | 590 | | 1688 | |

表 3. 受療状況

| | 全症例 | | | | | | うち重症例 | | | | | |
|-------|------|-------|-----|-------|------|-------|-------|-------|-----|-------|-----|-------|
| | 男 | % | 女 | % | 計 | % | 男 | % | 女 | % | 計 | % |
| 主に入院 | 268 | 25.0 | 115 | 20.1 | 383 | 23.3 | 57 | 20.6 | 19 | 15.3 | 76 | 19.0 |
| 主に通院 | 273 | 25.4 | 173 | 30.2 | 446 | 27.1 | 54 | 19.5 | 28 | 22.6 | 82 | 20.4 |
| 入院と通院 | 312 | 29.1 | 162 | 28.3 | 474 | 28.8 | 63 | 22.7 | 26 | 21.0 | 89 | 22.2 |
| 転院 | 72 | 6.7 | 43 | 7.5 | 115 | 7.0 | 31 | 11.2 | 17 | 13.7 | 48 | 12.0 |
| 死亡 | 81 | 7.5 | 41 | 7.2 | 122 | 7.4 | 58 | 20.9 | 30 | 24.2 | 88 | 21.9 |
| その他 | 28 | 2.6 | 19 | 3.3 | 47 | 2.9 | 3 | 1.1 | 2 | 1.6 | 5 | 1.2 |
| 不明 | 39 | 3.6 | 20 | 3.5 | 59 | 3.6 | 11 | 4.0 | 2 | 1.6 | 13 | 3.2 |
| 計 | 1073 | 100.0 | 573 | 100.0 | 1646 | 100.0 | 277 | 100.0 | 124 | 100.0 | 401 | 100.0 |
| 未記入 | 25 | | 17 | | 42 | | 6 | | 2 | | 8 | |
| 合計 | 1098 | | 590 | | 1688 | | 283 | | 126 | | 409 | |

考 察

急性肺炎の全国調査は1987年に初めて行われ、今回が2回目である。今回得られた資料では、1998年1年間の推計受療患者数は19500(95%信頼区間17000-22000)人である。また、第2次調査票から得られた重症度の分布が全国受療患者数のそれと同じであることを前提にすれば、重症、中等、軽症患者数はそれぞれ4900人、3800人、10800人と推定される。一方、前回の調査²⁾では、一般病床数100床以上の病院の内科、外科および消化器患者を数多く扱っていることが知られている病院・医院を対象とし、1982年1月から1986年12月までの5年間に報告された12309例をもとに、年間の有病患者数を14500(95%信頼区間9500-19500)人と推計している(重症1500人、中等症3000人、軽症10000人)²⁾。今回は前回とは調査対象科や対象期間、推計方法が異なるため、単純に両者の推計値を比較するのは難しい。しかし実患者数が増加しているとすれば、それはこの10年間増加し続けているアルコール消費量と大量飲酒者が一因と考えられる。

表4. 医療費の公費負担

| | 男 | | 女 | | 計 | |
|-----------|------|--------------|-----|-------------|------|--------------|
| | N | % | N | % | N | % |
| なし | 867 | 80.0 | 489 | 85.5 | 1356 | 81.9 |
| あり | 149 | 13.7 (100.0) | 53 | 9.3 (100.0) | 202 | 12.2 (100.0) |
| 特定疾患治療研究費 | | | | | | |
| 重症急性膵炎 | 115 | (77.2) | 39 | (73.6) | 154 | (76.2) |
| その他 | 4 | (2.7) | 5 | (9.4) | 9 | (4.4) |
| その他の公費負担 | 27 | (18.1) | 9 | (17.0) | 36 | (17.8) |
| 不明 | 68 | 6.3 | 30 | 5.2 | 98 | 5.9 |
| 計 | 1084 | 100.0 | 572 | 100.0 | 1656 | 100.0 |
| 未記入 | 14 | | 18 | | 32 | |
| 合計 | 1098 | | 590 | | 1688 | |

うち重症急性膵炎

| | 男 | | 女 | | 計 | |
|-----------|-----|--------------|-----|--------------|-----|--------------|
| | N | % | N | % | N | % |
| なし | 124 | 44.4 | 66 | 54.1 | 190 | 47.4 |
| あり | 119 | 42.7 (100.0) | 44 | 36.1 (100.0) | 163 | 40.6 (100.0) |
| 特定疾患治療研究費 | | | | | | |
| 重症急性膵炎 | 109 | (91.6) | 39 | (88.6) | 148 | (90.8) |
| その他 | 0 | (0.0) | 1 | (2.3) | 1 | (0.6) |
| その他の公費負担 | 9 | (7.6) | 4 | (9.1) | 13 | (8.0) |
| 不明 | 36 | 12.9 | 12 | 9.8 | 48 | 12.0 |
| 計 | 279 | 100.0 | 122 | 100.0 | 401 | 100.0 |
| 未記入 | 4 | | 4 | | 8 | |
| 合計 | 283 | | 126 | | 409 | |

第2次調査で得られた臨床疫学的特性を前回の報告と比較すると、男女比は今回全症例で1.9:1、重症で2.2:1、中等症で1.7:1で、前回重症で2.2:1、中等症で2.4:1で大差はない。発症年齢は前回、今回とも男性では40-50歳台に、女性では60-70歳台にピークがみられた。成因も二回ともアルコール性の占める割合が最も高い。

参考文献

- 1) 橋本修二. 全国疫学調査に基づく患者数の推計方法. 大野良之編. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル. 名古屋: 厚生省特定疾患難病の疫学調査班, 1994: 12-24.
- 2) 山本正博, 斎藤洋一. 全国集計の面よりみた重症急性膵炎. 胆と膵 1988; 9: 1669-83.

表 5 . 成 因

| | 全症例 | | | | | | うち重症例 | | | | | |
|---------------|------|-------|-----|-------|------|-------|-------|-------|-----|-------|-----|-------|
| | 男 | % | 女 | % | 計 | % | 男 | % | 女 | % | 計 | % |
| アルコール | 466 | 42.4 | 42 | 7.2 | 508 | 30.1 | 138 | 48.8 | 14 | 11.2 | 152 | 37.3 |
| 胆石 | 219 | 19.9 | 183 | 31.2 | 402 | 23.9 | 44 | 15.5 | 37 | 29.6 | 81 | 19.9 |
| 腹部外傷 | 8 | 0.7 | 3 | 0.5 | 11 | 0.7 | 5 | 1.8 | 0 | 0.0 | 5 | 1.2 |
| 手術 | 25 | 2.3 | 18 | 3.1 | 43 | 2.6 | 4 | 1.4 | 3 | 2.4 | 7 | 1.7 |
| ERCP | 27 | 2.5 | 38 | 6.5 | 65 | 3.9 | 6 | 2.1 | 6 | 4.8 | 12 | 2.9 |
| 内視鏡的乳頭処置 | 12 | 1.1 | 16 | 2.7 | 28 | 1.7 | 5 | 1.8 | 8 | 6.4 | 13 | 3.2 |
| 慢性膵炎急性増悪 | 73 | 6.6 | 22 | 3.7 | 95 | 5.6 | 6 | 2.1 | 2 | 1.6 | 8 | 2.0 |
| 膵癌 | 7 | 0.6 | 4 | 0.7 | 11 | 0.7 | 3 | 1.1 | 2 | 1.6 | 5 | 1.2 |
| 膵管胆道合流異常 | 8 | 0.7 | 7 | 1.2 | 15 | 0.9 | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 |
| 膵管癒合不全 | 5 | 0.5 | 3 | 0.5 | 8 | 0.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 自己免疫疾患 | 0 | 0.0 | 4 | 0.7 | 4 | 0.2 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 1 | 0.2 |
| 高脂血症 | 10 | 0.9 | 10 | 1.7 | 20 | 1.2 | 4 | 1.4 | 3 | 2.4 | 7 | 1.7 |
| 薬剤性 | 10 | 0.9 | 11 | 1.9 | 21 | 1.2 | 4 | 1.4 | 4 | 3.2 | 8 | 2.0 |
| 特発性 | 186 | 16.9 | 196 | 33.4 | 382 | 22.7 | 51 | 18.0 | 38 | 30.4 | 89 | 21.8 |
| 肝癌に対するTAE/TAI | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| その他 | 42 | 3.8 | 30 | 5.1 | 72 | 4.3 | 12 | 4.2 | 7 | 5.6 | 19 | 4.7 |
| 計 | 1098 | 100.0 | 587 | 100.0 | 1685 | 100.0 | 283 | 100.0 | 125 | 100.0 | 408 | 100.0 |
| 未記入 | 0 | | 3 | | 3 | | 0 | | 1 | | 1 | |
| 合計 | 1098 | | 590 | | 1688 | | 283 | | 126 | | 409 | |

表 6 . 現在の状況

| | 全症例 | | | | | | うち重症例 | | | | | |
|-----|------|-------|-----|-------|------|-------|-------|-------|-----|-------|-----|-------|
| | 男 | % | 女 | % | 計 | % | 男 | % | 女 | % | 計 | % |
| 治癒 | 608 | 55.9 | 367 | 62.6 | 975 | 58.3 | 120 | 42.9 | 52 | 41.3 | 172 | 42.4 |
| 改善 | 384 | 35.3 | 176 | 30.0 | 560 | 33.5 | 101 | 36.1 | 44 | 34.9 | 145 | 35.7 |
| 不変 | 12 | 1.1 | 2 | 0.3 | 14 | 0.8 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 悪化 | 2 | 0.2 | 0 | 0.0 | 2 | 0.1 | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 |
| 死亡 | 81 | 7.5 | 41 | 7.0 | 122 | 7.3 | 58 | 20.7 | 30 | 23.8 | 88 | 21.7 |
| 計 | 1087 | 100.0 | 586 | 100.0 | 1673 | 100.0 | 280 | 100.0 | 126 | 100.0 | 406 | 100.0 |
| 未記入 | 11 | | 4 | | 15 | | 3 | | 0 | | 3 | |
| 合計 | 1098 | | 590 | | 1688 | | 283 | | 126 | | 409 | |

慢性膵炎の実態調査

| | | |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 税 所 宏 光 千葉大学第一内科 | 跡 見 裕 杏林大学第一外科 | 大 槻 眞 産業医科大学第三内科 |
| 加 嶋 敬 京都府立医科大学第三内科 | 早 川 哲 夫 名古屋大学第二内科 | 松 野 正 紀 東北大学第一外科 |
| 西 森 功 高知医科大学第一内科 | 池 井 聡 国立熊本病院外科 | 池 田 靖 洋 福岡大学第一外科 |
| 今 泉 俊 秀 東京女子医科大学消化器外科 | 衛 藤 義 勝 東京慈恵会医科大学小児科 | 大 井 至 東京女子医科大学第二病院検査科 |
| 小 倉 嘉 文 国立三重中央病院外科 | 木 村 理 山形大学第一外科 | 黒 田 嘉 和 神戸大学第一外科 |
| 下瀬川 徹 東北大学大学院消化器内科 | 白 鳥 敬 子 東京女子医科大学消化器内科 | 高 田 忠 敬 帝京大学第一外科 |
| 田 代 征 記 徳島大学第二外科 | 玉 腰 暁 子 名古屋大学予防医学 | 中 尾 昭 公 名古屋大学第二外科 |
| 中 村 光 男 弘前大学第三内科 | 野 田 愛 司 愛知医科大学第三内科 | 馬 場 忠 雄 滋賀医科大学第二内科 |
| 船 越 顕 博 国立病院九州がんセンター消化器内科 | 丸 山 勝 也 国立療養所久里浜病院 | 山 城 雄 一 郎 順天堂大学小児科 |
| 小 川 道 雄 熊本大学第二外科 | | |

要旨：社会のアルコール消費量増加とともに慢性膵炎も増加する傾向がみられてきたが、1990年代前半3回の大規模調査を通して、年間新規発症は人口10万対5.5人前後に落ち着いたように見える。成因としては、アルコール性より原因不詳の特発性が最近増加傾向にあるようである。前回の調査から5年を経たので、同様な全国規模の調査を行い、本症の疫学的動向を追跡、分析する。併せて、今回は、腹痛管理・疼痛対策の実態と現状、および、1995年に日本膵臓学会から示された新しい慢性膵炎臨床診断基準の適用状況も調査する。方法は、100床以上の全国診療施設を対象とし、1999年1月～12月の1年間に受療した慢性膵炎患者に関するアンケートを行う。第1次調査で受療患者概数を把握した後、本調査票を送付し、1999年10月末までにその回収作業の終了を予定する。以後、登録作業と集計分析にあたることとする。

背 景

これまで、社会のアルコール消費量の増加とともに慢性膵炎が増加する傾向がみられ、人口10万に対

する発病率は、1977年に2.0、1992年は5.5が報告された。しかし、その後の調査では、1993年は人口10万対5.9、1994年は5.4と推計されており、1900年代に入って、これまでの増加傾向は頭打ちの状態となったもののように見える。また、成因に関しては、1977、1984年の統計では、アルコール性が58.7%、特発性が27.3%であったが、1994年の調査では、それぞれ、55.5%、33.5%であり、アルコール性の比率はほぼ同じであるが、原因不詳の特発性が増加傾向にあるようである。

目 的

1999年1年間の慢性膵炎発病率、有病率について、全国調査を行い、わが国の慢性膵炎の動向把握に必要な基礎資料を前回の内容を引き継いで収集、分析する。特に、QOLへの関心の高まりを踏まえ、治療内容の中でも、慢性膵炎患者を悩ますことの多い腹痛管理・疼痛対策の実態と現状を明らかにする。

なお、今回の調査は、1995年慢性膵炎臨床診断基準が提示されてはじめてとなるので、当該診断基準の適用状況も併せて調査することとする。

対 象 と 方 法

全国の100床以上を保有する診療施設の内科、外科、消化器(胃腸)科、消化器外科を対象としたアンケート調査を行い、それらの施設に1999年1月～1999年12月の1年間に受療した慢性膵炎患者について調査する。慢性膵炎臨床診断基準(日本膵臓学会、1995)の確診、準確診該当例、および、同基準に記された慢性膵炎の特殊型(慢性閉塞性膵炎、膵管狭細型慢性膵炎)を登録対象とする。

調 査 内 容

全国調査としての継続性を保つため、1985年度を参考としながら、1994年度調査の基本的内容を踏襲するが、治療法と治療効果の調査項目・内容については、時宜に即して調整・充実し、疼痛対策の実態が解析できるようにする。

実 施 計 画

第1次調査として、調査協力依頼状と簡単なアンケートを対象施設に送付し、受療患者の概数と協力可能施設を2000年6月末までに把握する。2000年7月から8月にかけて、受療者「あり」の回答を得た協力可能施設に対し、第2次調査として慢性膵炎全国調査個人票を送付し、本調査を行う。2000年10月末までに、個人票の回収終了を予定し、それ以後、登録作業と集計分析にあたる。

慢性膵炎の Stage 分類の作成

早川 哲夫
名古屋大学第二内科

大槻 眞
産業医科大学第三内科

小川 道雄
熊本大学第二外科

要旨：平成10年度に慢性膵炎の重症度を評価するために作成した慢性膵炎の重症度分類（案）に若干の修正を加えて、症例調査を行った。慢性膵炎の重症度分類は膵外分泌機能、膵管像、耐糖能、疼痛をそれぞれ0から4点の5段階に分け、さらに、飲酒の程度と膵炎の合併症の有無を0から2点の3段階に分けた。これらの総合計点から0～3、4～7、8～11、12～15、16～20の5段階の重症度に分けた。慢性膵炎確定例278例を対象に重症度分類を行ったところ、重症度と performance status (PS), body mass index (BMI) と相関していた。慢性膵炎の重症度分類は日常生活の障害度や栄養状態を反映しており、慢性膵炎の経過観察や治療法の評価に有用であると考えられた。

目 的

慢性膵炎は持続性、進行性の膵の炎症のために膵内外分泌機能の低下、膵管の変化、膵内外の合併症、疼痛などにより日常生活に様々な障害をきたす。慢性膵炎の重症度は膵組織、膵外分泌機能、膵管像などの異常度の程度による分類の試みの報告はある¹⁻³⁾。しかし、本症の全体像からの重症度分類の試みはほとんど認められない。そこで、昨年、厚生省特定疾患消化器系疾患調査研究班 難治性膵疾患科会（小川道雄班長）において慢性膵炎の重症度分類の試案が作成された^{4,5)}。今回は、実際の慢性膵炎患者にこの重症度分類を適用し、その結果から一部改訂を行った。本年度はその経緯と妥当性について検討するとともに、新たに慢性膵炎の症例調査を行ったので報告する。

対象および方法

本研究班の班員および研究協力者の施設において主に外来通院中の慢性膵炎確定患者278例を対象に重症度分類を行った。重症度分類（改訂案）（表1）は膵病変の程度はA、膵外分泌機能（セクレチン試験）とB、膵管像（ERCP, MRCP）を中心に判定し、全身状態と生活への影響を加味するためにC、耐糖能、D、疼痛、E、飲酒の有無、F、膵炎と関連のある合併症を加えた。

A～D項目は、0（正常）から4（高度）までの5段階に、飲酒と合併症は0（無）と1、2（有）の3段階に分けた。

慢性膵炎の診断は日本膵臓学会による慢性膵炎臨床診断基準（1995年）によって行った。

日常生活の障害度は performance status (PS)、栄養状態の評価は body mass index (BMI) によっておこなった。

表 1. 慢性膵炎の重症度分類（判定基準の変更点は下線で表示）

判定指標の選択とその重症度

1995年の日本膵臓学会により改訂された慢性膵炎臨床診断基準に採用された項目を中心に検討し、欧米の考え方も参考にした。

膵病変の程度は膵外分泌機能（セクレチン試験）と膵管像（ERCP、MRCP）を中心に判定し、全身状態と生活への影響を加味するために耐糖能、疼痛、さらに膵炎と関連のある合併症とアルコール常飲の有無などを加えた。

それぞれの項目は、0（正常）から4（高度）までの5段階に分けることを原則とし、合併症とアルコールは0（無）と1、2（有）に分けた。

A. 膵外分泌機能低下（セクレチン試験あるいはセルレイン・セクレチン試験による）のスコア

- 0 : 異常なし〔異常因子なし〕
 （最高重炭酸塩濃度 $\leq m-2SD$ 、アミラーゼ量・液量 $\leq m-SD$ ）
- 1 : 軽度異常〔アミラーゼ量あるいは液量の単独低下〕
- 2 : 軽度低下〔最高重炭酸塩濃度の単独低下、あるいはアミラーゼ量と液量の両者の低下〕【正確診】
- 3 : 中等度低下〔最高重炭酸塩濃度とアミラーゼ量あるいは液量の2因子低下〕
 【確診】
- 4 : 高度低下〔3因子低下〕
 【確診】

註 セクレチン試験あるいはセルレイン・セクレチン試験未施行例では血中膵酵素（膵型アミラーゼあるいはトリプシン）の低値、BT-PABA（PFD）試験の異常、便中キモトリプシンの低値は、いずれか1項目は1点、2項目は2点、3項目は3点とする。

B. 膵管像の異常（ERCPによる）のスコア

- 0 : 異常なし
- 1 : 軽度異常〔主膵管の単純拡張、あるいは分枝膵管2～3本程度の限局性不整拡張〕
- 2 : 軽度膵炎〔主膵管または分枝膵管のびまん性の軽度不整拡張あるいは体尾部に限局した中等度不整拡張〕【正確診に相当】
- 3 : 中等度膵炎〔主膵管または分枝膵管のびまん性の中等度不整拡張あるいは体尾部に限局した高度不整拡張〕【確診に相当】
- 4 : 高度膵炎〔主膵管と分枝膵管のびまん性の高度不整拡張〕【確診】

註 MRCPの高精度な撮像が得られればERCPと同等に扱う。
 ERCP、MRCP未施行例ではCT、USにおける主膵管の拡張のみは2点、主膵管の拡張と限局性の膵石は3点、主膵管の拡張とびまん性膵石は4点とする。

C. 耐糖能の低下

- 0 : 耐糖能低下なし〔尿糖常時陰性、食後160mg/dl未満〕
- 1 : 耐糖能軽度異常〔GTT境界型、食後血糖160以上200mg/dl未満〕
- 2 : 軽症糖尿病〔食後尿糖陽性、食後血糖200以上300mg/dl未満、
 HbA_{1c} 7%以下〕
- 3 : 中等症糖尿病〔食後血糖300mg/dl以上、HbA_{1c} 7～11%〕
- 4 : 重症糖尿病〔HbA_{1c} > 11% あるいは糖尿病性腎症
 または網膜症の合併〕

D. 疼痛

疼痛は過去1年間の状況により評価する。主に鎮痛剤の使用状況を聞いているがブスコパンなどの鎮痙剤の使用は含まない。

- 0 : ほとんどなし [鎮痛剤不要]
 1 : 軽度 [たまに痛むが鎮痛剤は不要]
 2 : 中等度 [時々痛みがあり、頓用で鎮痛剤を使用]
 3 : 高度 [常時鎮痛剤が必要]
 4 : 高々度 [頻回に注射が必要、時に入院を要する]

E. 飲酒の有無

- 0 : 日本酒換算1合以下で毎日は飲まない
 1 : 同 3合未満であるがほぼ毎日飲む
 2 : 同 3合以上ほぼ毎日飲む

註 ウイスキーダブル3杯、ビール大瓶3本、ワイン1本、焼酎1.5～2合を日本酒3合と換算する。

F. 合併症等の有無

- 0 : 膵炎に関連する合併症（嚢胞、胆管狭窄、など）はない
 1 : 膵炎に関連する合併症があるが、治療を要しない
 2 : 膵炎に関連する合併症があり、治療を要する

【注】 D～Eの下線部は今回の判定基準の変更点を示す

(参考)

Performance Status (PS) の判定

- 0 : 無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく発病前と同等にふるまえる。
 1 : 軽度の障害があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽作業や坐業はできる。
 例えば軽い家事、事務など
 2 : 歩行や身の廻りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。
 軽作業はできないが、日中の50%以上は起居している。
 3 : 身の廻りのある程度はできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している。
 4 : 身の廻りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。