

- 厚生省特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班 平成11年度研究報告 2000: 36-41.
- 3) 齊藤洋一. 急性膵炎重症度判定基準作成の経緯. 齊藤洋一 編. 日本における重症急性膵炎－診断と治療の手びき. 東京: 国際医書出版 1991: 1-10.
 - 4) 小川道雄, 広田昌彦, 早川哲夫, 松野正紀, 渡辺伸一郎, 跡見 裕, 大槻 眞, 加嶋 敬, 小泉 勝, 原田英雄, 山本正博, 西森 功. 急性膵炎の Stage 分類. 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年度報告書 1999: 19-22.
 - 5) 小川道雄, 広田昌彦. 急性膵炎の症例調査. 厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班 平成13年度研究報告書 2002: 17-35.
 - 6) Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139: 69-81.
 - 7) Imrie CW, Whyte AS. A prospective study of acute pancreatitis *Br J Surg* 1975; 62: 490-4.
 - 8) Pezzilli R, Billi P, Morselli-Labate AM. Severity of acute pancreatitis: relationship with etiology, sex and age. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1859-64.
 - 9) Talamini G, Uomo G, Pezzilli R, Rabitti PG, Billi P, Bassi C, Cavallini G, Pederzoli P. Serum creatinine and chest radiographs in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1999; 177: 7-14.
 - 10) de Beaux AC, Palmer KR, Carter DC. Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis; an analysis of 279 cases. *Gut* 1995; 37: 121-6.
 - 11) Halonen KI, Leppaniemi AK, Puolakkainen PA, Lundin JE, Kempainen EA, Hietaranta AJ, Haapiainen RK. Severe acute pancreatitis: prognostic factors in 270 consecutive patients. *Pancreas* 2000; 21: 266-71.
 - 12) Lankisch PG, Assmus C, Pfllichthofer D, Struckmann K, Lehnick D. Which etiology causes the most severe acute pancreatitis? *Int J Pancreatol* 1999; 26: 55-7.
 - 13) Lankisch PG, Pfllichthofer D, Lehnick D. Acute pancreatitis: which patient is most at risk? *Pancreas* 1999; 19: 321-4.
 - 14) 加嶋 敬, 平澤博之, 大槻 眞, 松野正紀, 青木靖雄, 恩田昌彦, 坂田育弘, 高田忠敬, 馬場忠雄, 小川道雄. 急性膵炎の早期重症化対策に関する研究. 厚生労働省特定疾患対策研究事業重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班平成12年度研究報告書 2001: 42-55.
 - 15) Uhl W, Isenmann R, Curti G, Vogel R, Beger HG, Buchler MW. Influence of etiology on the course and outcome of acute pancreatitis. *Pancreas* 1996; 13: 335-43.
- G. 健康危険情報**
該当なし
- H. 研究発表**
1. 論文発表
 - 1) 大槻 眞, 廣田昌彦, 小泉 勝. 急性膵炎の診断と重症化予知に必要な病歴と臨床所見・臨床徴候－厚生労働省特定疾患難治性膵疾患に関する調査研究班研究報告書と文献に基づく検討－ 膵臓 2003; 18(2)(in press)
 2. 学会発表
 - 1) 大槻 眞. ガイドラインの問題点と提言. 第33回日本膵臓学会大会(サテライトシンポジウム) 仙台 2002年9月4日
- I. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得 該当なし
 2. 実用新案登録 該当なし
 3. その他 該当なし

急性膵炎重症化の背景因子の解明と重症化の予知と 予防・治療法の研究

分担研究者 下瀬川 徹 東北大学大学院消化器病態学 教授

【研究要旨】

厚生省特定疾患対策研究事業「重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班」(平成11—13年度、班長：小川道雄)のアンケート調査の内容を、特に膵炎が直接的死因と考えられた症例の臨床経過に注目して検討した。その結果、以下の可能性が考えられた。1)発症後48時間以内のStage分類は予後を極めて良好に予測する。2)死亡例の92.5%は発症後48時間以内にすでにStage 2以上(Stage 3以上は58.2%)の重症例であり、また、発症後48時間以内に軽症であった患者の95%は重症化しないことから、予後不良を規定する因子は生体側に特異的である可能性が考えられる。3)成因为アルコールとされた急性膵炎の死亡例では、致死性の合併症として敗血症と多臓器不全(MOF)の頻度が高い。

A. 研究目的

厚生省特定疾患対策研究事業「重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班」(平成11—13年度、小川道雄班長)の調査研究として行われた「急性膵炎の症例調査」は、研究班に所属する27施設とその関連施設52、計79施設を対象とし、平成7年1月から平成10年12月までに発症した急性膵炎(軽症、中等症、重症のすべてを含む)1,240症例について、800以上の項目について詳細にアンケート調査された情報量の多い疫学調査である^{1,3)}。「平成11—13年度の総合報告書」にまとめられた結果として⁴⁾、1)致死率は、急性膵炎全体では8%、重症急性膵炎では21%であり、重症急性膵炎の致死率が1987年の全国調査時の

30%に比して改善されていること、2)入院後30日以内の死因は多臓器不全が多いが、入院後31日以降の死因はStage 0, 1では他病死が、Stage 2以上では敗血症が多いこと、があげられた。

今年度はこのアンケート調査の調査票を、特に膵炎が直接的死因と考えられた症例の臨床経過に注目して検討を加え、急性膵炎の予後不良例の背景因子を解析した。

B. 研究方法

小川班のアンケート調査で収録された1,240例の急性膵炎調査票から、膵炎による死亡例を中心に急性膵炎の成因为、臨床経過、背景疾患、合併症と死因、

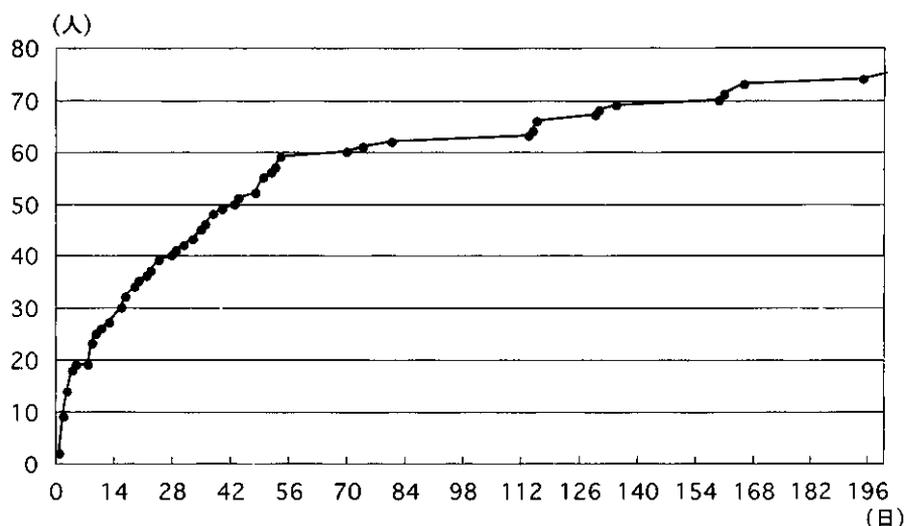


図1. 急性膵炎が直接死亡と考えられた症例の膵炎発症から死亡までの日数

表1. 膵炎発症から死亡までの日数別にみた、膵炎の成因と死因

	1-5日 (n=19)	6-14日 (n=9)	15-60日 (n=31)	61日 ≤ (n=15)
成因				
アルコール	4 (21.1%)	4 (44.4%)	17 (54.8%)	7 (46.7%)
胆石	4 (21.1%)	3 (33.3%)	6 (19.4%)	1 (6.7%)
特発性	9 (47.4%)	2 (22.2%)	3 (9.7%)	2 (13.3%)
ERCP, EST	1 (5.3%)	0 (0.0%)	3 (9.7%)	4 (26.7%)
その他	1 (5.3%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)	1 (6.7%)
死因				
ショック	8 (42.1%)	5 (55.6%)	4 (12.9%)	0 (0.0%)
多臓器不全	9 (47.4%)	4 (44.4%)	20 (64.5%)	6 (40.0%)
ARDS	1 (5.3%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)	0 (0.0%)
敗血症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (12.9%)	6 (40.0%)
不明	1 (5.3%)	0 (0.0%)	1 (3.2%)	2 (13.3%)

表2. 死亡例における膵炎の成因と死因

成因	ショック (n=17)	多臓器不全 (n=39)	ARDS (n=3)	敗血症 (n=10)
アルコール	3 (17.6%)	18 (46.2%)	1 (33.3%)	8 (80.0%)
胆石	6 (35.3%)	5 (12.8%)	2 (66.7%)	1 (10.0%)
特発性	7 (41.2%)	9 (23.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ERCP, EST	1 (5.9%)	4 (10.3%)	0 (0.0%)	1 (10.9%)
その他	0 (0.0%)	3 (7.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

発症から治療開始までの期間、発症後48時間以内の厚生省重症度スコアとStage分類⁵⁶⁾、入院時の重症度と入院後の経過について検討した。

C. 研究結果

- 1) 1,240例のうち死亡例は92例存在したが、他病死および重篤な併存疾患による死亡を除いた、膵炎が直接的死因と考えられた症例は75例(6.0%)であった。
- 2) 膵炎発症から死亡までの期間でみると、5日以内に死に至る急性経過をとるもの、5~60日の亜急性の経過をとるもの、61日以降の緩やかな死亡率の増加と3群に分類された(図1)。急性経過をとるものは特発性膵炎に多く、おもな死因はショックと多臓器不全であった。一方、15日以上経過をとるものはアルコール性膵炎に多い傾向がみられ、死因としては多臓器不全と敗血症が多かった(表1, 2)。
- 3) 発症48時間以内の厚生省重症度スコアが記載されていた1,117例で検討すると、Stage 0(軽症:重症度スコア0点)474例中、膵炎による死亡は1例(0.2%)、Stage 1(中等症:重症度スコア1点)233例中、膵炎による死亡は4例(1.7%)、Stage 2(重症I:重症度スコア2~8点)329例

中、膵炎による死亡は23例(5.6%)、Stage 3(重症II:重症度スコア9~14点)64例中、膵炎による死亡は25例(39.1%)、Stage 4(最重症:重症度スコア15~27点)17例中、膵炎による死亡は14例(82.4%)であり、発症後48時間以内のStage分類は生命予後を極めて良好に予測した(表3)。

- 4) 入院時軽症で最重症度が軽症または中等症に留まった659例のうち5例(0.8%)、また、入院時中等症で入院後も重症化しなかった164例のうち4例(2.4%)が死亡したが、全て他病死と考えられた(表4)。
- 5) 入院時軽症と判定されたが重症化した37例中4例(10.8%)が、また、入院時中等症だったが重症化した39例中6例(15.4%)が膵炎で死亡した。重症化後の死亡率は、入院当初から重症と判定された334例中の死亡65例(19.5%)と大きな差はなかった(表4)。
- 6) 入院時軽症または中等症で、その後重症化し死亡した例では、発症から治療開始までの期間が平均6.95日と長い傾向がみられた。

D. 考察

「難治性膵疾患に関する調査研究班」(平成11-13

表 3. 膵炎発症48時間以内に重症度の Staging が可能であった症例の予後

重症度	症例数	全死亡例	膵炎による死亡
軽症	474 (38.2 %)	4	1
中等症	233 (18.8 %)	6	4
重症	重症 I	329 (26.5 %)	23
	重症 II	64 (5.2 %)	25
	重症 III	17 (1.4 %)	14
不明	123 (10.0 %)	10	8
1,240		92	75 (6.0 %)

表 4. 入院時の重症度とその後の臨床経過、予後

入院時重症度	症例数	最重症度	全死亡例	膵炎による死亡	
軽症	698 (56.3 %)	軽症	616 88.3 %	5	0
		中等症	43 6.2 %	0	0
		重症	37 5.3 %	5	4 (0.6 %:4/698) (10.8 %:4/37)
		不明	7	0	0
中等症	203 (16.4 %)	中等症	164 80.8 %	4	0
		重症	39 19.2 %	7	6 (3.0 %:6/203) (15.4 %:6/39)
重症	334 (26.9 %)	重症	334	71	65 (19.5 %)
不明	5 (0.4 %)				
1,240			92	17	75

年度、小川道雄班長)が行ったアンケート調査で収録された1,240例の急性膵炎(軽症、中等症、重症のすべてを含む)症例を、特に死亡例の臨床経過について注目し検討を加えた。その結果、92例の死亡例が存在したが、詳細に検討すると肝硬変や肝臓による肝不全、劇症肝炎、脳出血、悪性リンパ腫、転移性肝

腫瘍、ERCP後の胆嚢炎など、膵炎以外の疾患が予後を決定したと思われる症例が含まれており、これらを除外した膵炎による直接死亡は75例(6.0%)であった。他疾患に合併した膵炎で死亡した症例の多くは、入院時には軽症、中等症もしくは重症Iの例であり、重篤な背景疾患を有している場合、重症度

の比較的低い膵炎でも致死的になりうると考えられ、注意を要する。

厚生省特定疾患消化器系疾患調査研究班の「難治性膵疾患分科会」(分科会長：小川道雄)が平成8年度と平成10年度にそれぞれ提唱した、SIRS 診断項目を加えた厚生省重症度スコアと急性膵炎の Stage 分類を、発症後48時間以内に判定が可能であった1,117例で検討したところ、これらは予後を極めて良好に予測しすぐれた指標と考えられた。すなわち、致死例は発症後極めて早期から重症と判定されたが、軽症で発症した例の95%は重症化しないなど、生体側に特異的な因子が急性膵炎の予後を規定している可能性が考えられた。なお、入院時軽症もしくは中等症でその後重症化した症例の死亡率は10%以上と高く、このような症例では膵炎の治療が遅れて開始されている可能性が考えられた。

膵炎による死亡患者75例について発症から死亡までの期間を検討すると、14日以内の死亡例では急性膵炎の成因として特発性の比率が高く、死因としてはショックと多臓器不全がおもなものであった。15日以降の死亡例ではアルコール性が多く、多臓器不全と敗血症がおもな死因であった。慢性アルコール摂取が、急性膵炎発症時の膵内消化酵素の活性化の程度に与える影響や、慢性アルコール摂取による栄養障害や免疫系への影響が、多臓器不全や重症感染症合併に関連する可能性が考えられた。

E. 結論

以上の結果をもとに、厚生省の急性膵炎重症度スコアと Stage 分類によって、新たに発症する急性膵炎症例の予後を判定し、これを指標として臨床経過を前向きに検討する調査研究の必要性が考えられた。また、患者固有の素因や急性膵炎の成因による酵素活性化量の違いや免疫機能などを比較することが、急性膵炎重症化の背景因子の解明と重症化の予知と予防、新たな治療法の開発につながると考えられた。

F. 参考文献

- 1) 小川道雄. 総括研究報告. 厚生省特定疾患対策研究事業重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班 平成10年度研究報告書 1999: 11-5.
- 2) 加嶋 敬, 平澤博之, 大槻 眞, 松野正紀, 恩田昌彦, 坂田育弘, 高田忠敬, 馬場忠雄, 小川道雄. 急性膵炎の早期重症化例に対する対策に関する研究. 厚生省特定疾患対策研究事業重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班 平成10

年度研究報告書 1999: 21-36.

- 3) 小川道雄. 総括研究報告. 厚生省特定疾患対策研究事業重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班 平成11年度研究報告書 2000: 11-3.
- 4) 小川道雄, 広田昌彦. 急性膵炎の症例調査. 厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班 平成11~13年度総合研究報告書 2002: 17-35.
- 5) 小川道雄, 広田昌彦. 急性膵炎重症度スコアの提唱. 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8年度研究報告書 1997: 13-8.
- 6) 小川道雄, 広田昌彦, 早川哲夫, 松野正紀, 渡辺伸一郎, 跡見 裕, 大槻 眞, 加嶋 敬, 小泉 勝, 原田英雄, 山本正博, 西森 功. 急性膵炎の Stage 分類. 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: 19-22.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

急性膵炎の診断と治療指針の作成

分担研究者 松野 正紀 東北大学大学院消化器外科学 教授

【研究要旨】

本共同研究プロジェクトでは、急性膵炎の診断と治療指針の作成をめざしている。現在、日本腹部救急医学会・日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班合同による「急性膵炎の診療ガイドライン」作成が進行中である。この共同研究プロジェクトでは、ガイドラインの発刊後に、1999年に小川班において全国疫学調査を実施した施設を対象としてアンケート調査によるガイドラインの評価を行う予定である。

A. 研究目的

現在、日本腹部救急医学会・日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班合同による「急性膵炎の診療ガイドライン」作成が進行中である。この共同研究プロジェクトでは、ガイドラインの発刊後に、アンケート調査によるガイドラインの評価を行い、その結果を指針にフィードバックすることを目的とする。

B. 研究方法

アンケート調査を行う対象は1999年に小川班において全国疫学調査を実施した施設とし、アンケート調査内容は以下のごとくである。なお、調査にあたっては、患者氏名を特定する必要がなく、倫理的問題はない。

調査項目：(1)急性膵炎の診療ガイドラインに対する認識 (2)急性膵炎の診断の際に行った検査（血中アミラーゼ、リパーゼ値測定、胸部単純X線検査、腹部単純X線検査、腹部超音波検査、腹部CT検査）(3)重症膵炎Ⅰの患者について、モニタリングと全身管理が可能で消化器内科・外科医の常勤する医療施設または集中治療のできる高次医療施設への搬送の有無 (4)重症Ⅱ以上の患者について、集中治療のできる高次医療施設への搬送の有無 (5)軽症・中等症例に対する中心静脈栄養施行の有無 (6)軽症・中等症例に対する経鼻胃管による胃液吸引施行の有無 (7)重症例に対する治療項目（中心静脈栄養、CVPのモニタリング、酸素飽和度、酸素分圧測定、鎮痛薬、十分な輸液、経静脈的抗菌薬投与、経静脈的蛋白分解酵素阻害剤投与、AGMLや消化管出血のない症例に対するH2 blocker投与の有無、選択的消化管除菌(SDD)、腹腔洗浄・腹膜灌流、血液浄化療法、経腸栄養、蛋白分解酵素阻害剤膵局所動注療法、抗菌剤膵局所動注療法 (8)胆石性膵炎における緊急ERCP/ESの有無、同一期間内における胆嚢摘出術

(総胆管切石)の有無 (9)感染性膵壊死が疑われた場合の fine needle aspirationの有無 (10)感染性膵壊死が確定した場合の手術術式 (11)無菌性膵壊死に対する手術の有無 (12)膵膿瘍に対する処置 (13)膵仮性嚢胞に対する処置

C. 健康危険情報

該当なし

D. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

E. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

重症急性膵炎の長期予後調査

分担研究者 黒田 嘉和 神戸大学大学院医学系研究科消化器外科学 教授

【研究要旨】

急性膵炎発症後10年以上経過したのちに、慢性膵炎確診例に移行することが知られており、長期予後調査には最低発症後10年が必要と考えられる。1987年度の全国調査症例を対象とすれば、発症後15年以上経過した症例を対象とすることとなる。すでに、2000年度の本班共同研究ではこのうち調査可能であった2,399例に対して追跡調査が行われ、有効回答症例は714例(34%)であった。本研究では2000年度調査時の有効回答症例714例を対象として、さらに詳細な調査を実施する。再調査にあたっては、特に慢性膵炎確診例への移行症例(169例)、糖尿病合併症例(93例)、急性膵炎再発例(154例)、悪性腫瘍による死亡症例(39例)に対してより詳細な調査を実施し、初回の急性膵炎時の成因や重症度、壊死や外科手術の有無などとの相関を解析する。

A. 研究目的

急性膵炎では死亡例を除くと膵炎の原因や合併症が消失すれば、一般に6ヵ月後には後遺的变化を残さずに完治するとされている。また、1984年の第2回マルセイユ国際シンポジウムにて、急性膵炎が慢性膵炎に移行することは稀であることが確認されている¹⁾。しかし、壊死性膵炎では膵管系を含む膵の破壊が膵の慢性変化を惹起することが予想され、急性膵炎が再発を繰り返して慢性膵炎に移行するとの意見もあり²⁾、急性膵炎、特に重症例での長期予後の詳細はいまだに不明である。

本調査研究では、重症急性膵炎の長期予後に、膵炎成因別差異や初回発作時の重症度との相関が見られるか、治癒後の飲酒量や飲酒再開時期との相関が見られるかなどを明らかにする。

B. 研究方法

本研究班(神戸大学、斎藤班長)が1987年度に実施した全国調査の結果、重症および中等症急性膵炎の2,553例のデータが集積されている。本研究班(熊本大学、小川班長)では、2000年度に共同調査研究として、これらの症例のうち調査可能であった2,399例に対して追跡調査を行い、714例の有効回答症例が得られた。これらの症例の解析から、糖尿病併発13%、急性膵炎再発22%、慢性膵炎確診例への移行24%であることを報告している。さらに、悪性新生物による死因も36%であり、胃癌について膵癌も多く見られる結果であった。本調査研究では、この2000年度調査時の有効回答症例714例に対して、再調査を実施する。再調査にあたっては、特に慢性膵炎確診例への移行症例(169例)、糖尿病合併症例(93例)、急性膵炎再発例(154例)、悪性腫瘍による死亡

症例(39例)に対してより詳細な調査を実施し、初回の急性膵炎時の成因や重症度、壊死や外科手術の有無などとの相関を解析する。

C. 研究結果

2000年度の調査項目は、発症後14~18年を経過しており追跡が困難であることが予想されたため、調査票は可及的に簡略化された(表1)。さらに、解析を簡略化したため、初回発作時の詳細な重症度や成因と長期予後との相関は解析されていない。再調査にあたっては、特に慢性膵炎確診例への移行症例(169例)、糖尿病合併症例(93例)、急性膵炎再発例(154例)、悪性腫瘍による死亡症例(39例)に対してそれぞれ、表2に例示するような項目につき調査を行う。この調査項目の実際については今後共同研究者間での意見調整を早急に行い、各項目に関して、初回の急性膵炎時の成因や重症度、壊死や外科手術の有無などとの相関を解析する。

現在までの予備的解析では、膵癌合併例9例のうち5例は、膵炎の原因疾患が膵癌であった可能性が高いことなどが判明しており、これらの詳細についても個々の症例に関して詳細な個別調査を行うこととしたい。

D. 考察

急性膵炎発症後10年以上経過したのちに、慢性膵炎確診例に移行することが知られており、長期予後調査には最低発症後10年が必要と考えられる。重症急性膵炎の全国調査としてはこれまで3回施行されているが、そのうち10年以上経過しているものとしては、1982年1月から1986年12月までに発症した症例を対象として行われた、1987年度の全国調査症

表 1. 小川班における調査項目(2000年)

診療施設	<input type="text"/>	登録番号	<input type="text"/>
診療科名	<input type="text"/>	施設番号	<input type="text"/>
ふりがな	<input type="text"/>	発症年齢	<input type="text"/> 歳
氏名	<input type="text"/>	生年月日	<input type="text"/>
性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女		
発症年月日	<input type="text"/> 年 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日		
転帰	<input type="checkbox"/> 治癒 <input type="checkbox"/> 後遺症(糖尿病) <input type="checkbox"/> 後遺症(膵外分泌不全) <input type="checkbox"/> 後遺症(その他 <input type="text"/>) <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 不明		
死亡日	<input type="text"/>	病日(発症年月日から数えて)	<input type="text"/>
死因(最も考えられるもの; 他病死、外因死も含む)	<input type="text"/>		
再発	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり(1回) <input type="checkbox"/> あり(2回) <input type="checkbox"/> あり(3回以上)		
再発の頻度	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 年1回以下 <input type="checkbox"/> 月1回以下 <input type="checkbox"/> 月1回以上		
再発の時期	<input type="checkbox"/> 1ヶ月以内 <input type="checkbox"/> 1年以内 <input type="checkbox"/> 1年以上		
再発時の重症度	<input type="checkbox"/> 軽症(<input type="text"/> 回目の再発時) <input type="checkbox"/> 中等症(<input type="text"/> 回目の再発時) <input type="checkbox"/> 重症(<input type="text"/> 回目の再発時) <input type="checkbox"/> 不明		
慢性膵炎との関係	<input type="checkbox"/> 慢性膵炎なし <input type="checkbox"/> 慢性膵炎疑診 (<input type="text"/> 年 <input type="text"/> 月に疑診と確定) <input type="checkbox"/> 慢性膵炎準確定 (<input type="text"/> 年 <input type="text"/> 月に準確定と確定) <input type="checkbox"/> 慢性膵炎確定 (<input type="text"/> 年 <input type="text"/> 月に確定と確定)		
社会復帰	<input type="checkbox"/> 入院前と同じ仕事、生活状況 <input type="checkbox"/> ほとんど介助を要する <input type="checkbox"/> 職業を軽いものに変えた <input type="checkbox"/> 仕事は出来ないが、身の回りのことは出来る <input type="checkbox"/> 身の回りのことに時々介助を要する		
その後の飲酒	<input type="checkbox"/> 完全禁酒 <input type="checkbox"/> 少し時々 <input type="checkbox"/> 少し毎日 <input type="checkbox"/> やめられず		

記載例) 1, 3, 7 回目の再発時

表 2. 再調査内容(案)

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ●慢性膵炎確定症例169例に対して <ul style="list-style-type: none"> 慢性膵炎確定時期 慢性膵炎確定根拠 石灰化の有無 膵管拡張の有無と程度 内外分泌障害の程度 | <ul style="list-style-type: none"> ●糖尿病合併症例93例に対して <ul style="list-style-type: none"> 糖尿病発症時期 I型糖尿病かII型糖尿病か インスリン必要性 |
| <ul style="list-style-type: none"> ●急性膵炎再発例154例に対して <ul style="list-style-type: none"> 再発時期・回数(既に調査済み) 再発時の重症度 再発時の治療 | <ul style="list-style-type: none"> ●悪性腫瘍による死亡例39例に対して <ul style="list-style-type: none"> 原発臓器(既に調査済み) 発生時期と死亡時期 ●特に膵癌による死亡例9例 <ul style="list-style-type: none"> 発生時期と死亡時期 組織型など膵癌取り扱い規約による詳細 |

例を対象とすることが妥当と考えられる。本調査研究の結果から、重症急性膵炎症例の長期予後の実態が明らかになり、重症急性膵炎症例の経過観察の指針となることが期待される。

E. 結論

本調査により初回発作後、15年以上経過した中等症以上の急性膵炎症例の確実な長期予後が解析され、急性膵炎の長期経過観察における指針が示されるこ

とが期待される。

F. 参考文献

- 1) Singer MV, Gyr K, Sarles H. Revised classification of pancreatitis. Report of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28-30, 1984. Gastroenterology 1985; 89: 683-5.
- 2) Riaz C, Ochi K, Harada H, Ichimura M, Miki H. Does recurrent acute pancreatitis lead to chronic pancreatitis? Sequential morphological and biochemical studies. Pancreas 1997; 14: 334-41.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

I. 重症急性膵炎

2) 各個研究プロジェクト

膝疾患臨床疫学研究の方法

研究協力者 玉腰 暁子 名古屋大学大学院医学研究科予防医学医学推計・判断学 助教授

【研究要旨】

特定疾患治療研究事業において、患者数、あるいは臨床疫学的特性、治療法などを検討するための研究デザインとそれぞれの問題点を概観した。研究の遂行には、目的に応じた適切な研究方法を採用することが重要であるが、一方で研究期間、協力率、費用などの面で儘ならないことも多い。各研究方法の特徴や問題点を理解した上で、その時点でもっとも偏りの少ないと思われる研究方法を採用し、様々な問題点を克服する努力をすることが重要といえよう。

A. 研究目的

特定疾患研究対象事業の見直しや治療対象疾患の検討が進む中、患者数の把握、推移、重症化に関連する要因の検討、よりよい治療法の選択がより一層重要となる。そこで、これらを検討するための疫学研究の方法とその問題点を概観した。

B. 研究方法と結果

1) 全国の患者数の把握

方法ならびに問題点

患者調査：厚生労働省が実施する、3年毎の層化無作為抽出した病院及び診療所における特定の1日の受診患者調査で、この資料を基に全国の患者数が推計される。入院患者については誕生日が奇数日であるものに限定されている、季節性のある疾患では偏りが生じる、ある1日の調査で年間の受診動向は把握しがたい、病名の分類が一定である、などの問題がある。そのため、ある疾患の経時変化を追うのには使用可能かもしれないが、全国の患者数を把握する目的では使用しにくいものと考えられる。

人口動態統計：全国の年間死亡者の死亡年月日、死因などが記載されるもので、毎年死因、性年齢階級別死亡者数などが集計され報告されるほか、研究目的を明らかにして目的が入用申請を行うことも可能である。情報が死亡者に限定されること、病名の分類が一定である、などの問題がある。

診療報酬明細書(レセプト)資料：患者が医療機関を受診した際に発行され、それをもとにして医療機関に患者が加入する健康保険組合から医療費が支払われる。これを利用してある疾患の患者数を把握することが考えられるが、記載される病名は必ずしも真の病名を反映しない(検査や治療が適切であるかどうかはそこに書かれている病名によって判断されるため)という大きな問題がある。

臨床調査個人票：厚生労働省が行っている特定疾

患治療研究事業によって助成される45疾患の患者が、医療費の負担軽減を受けるために申請する書類のうち、主治医により臨床情報が記載されたものである。疾患によっては重症に限定されているほか、医療費助成を受けるために類縁疾患が申請されたり、逆に他の助成制度が利用可能な場合に申請されないなど、必ずしも疾患全体を正しく反映しないという問題がある。

全国疫学調査：臨床調査研究班と疫学調査研究班が共同で行ってきた、全国の病院を対象とする層化無作為抽出による1年間の患者数を把握するための調査である。患者数推計のためのみならず、二次調査として患者の臨床疫学像を把握する調査を行うことが多い。年間の患者数の把握のためには有効な方法であるが、各医療機関の担当医の好意に大きく依存しており、協力率が低いと得られた数字の妥当性が揺らぐという問題があるため、多忙な臨床医が協力しやすい形で調査を行うことが求められる。

2) 重症化予測因子の検索

方法ならびに問題点

症例対照研究(図1A)：協力率のよい医療施設においてある時点で把握された当該疾患の死亡例、重症例、軽症例などの診断時の情報を振り返り比較するものである。そもそも経過の長い症例ほど把握されやすいという問題があるほか、治療法が時代により大きく異なる場合には、違う時代の患者を集めて比較することは困難となる。

追跡調査(図1B)：協力率のよい医療施設においてある一定期間に発生した全ての患者を登録し、転帰を追跡する方法である。可能な限り、脱落症例(医療施設に受診しなくなる症例)についてもその理由を把握することが求められる。疾患の自然史(経過)にもよるが、班研究のように数年先の見通ししか立たない場合、転帰を把握するのにかかる年数が問題と

重症化予測因子の検索

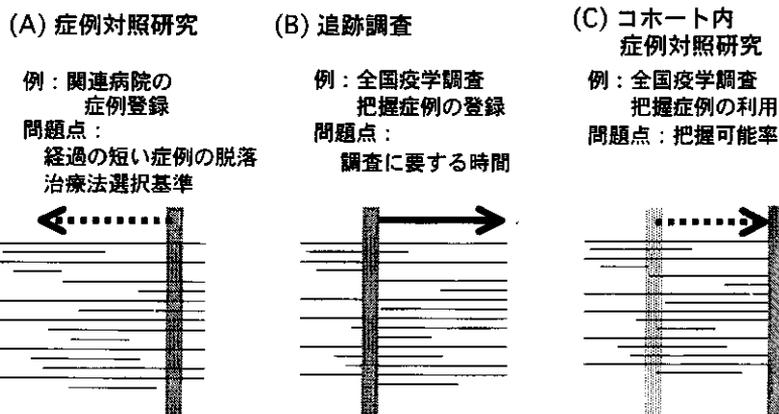


図 1. 重症化予測因子の検索方法

治療法検討

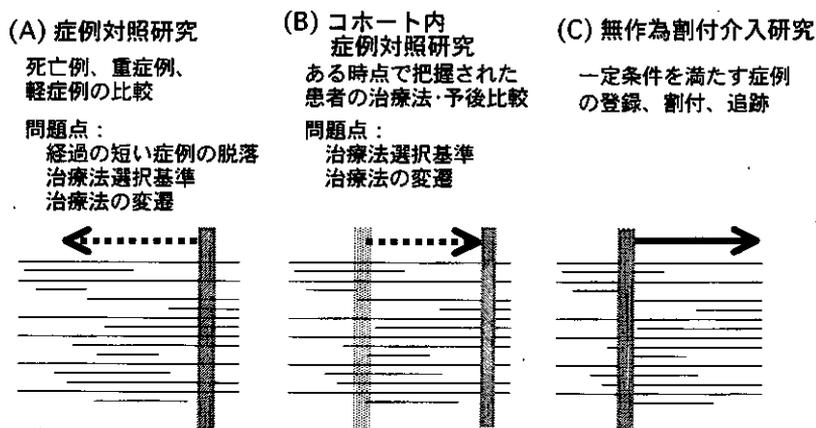


図 2. 治療法の検討方法

なる。

コホート内症例対照研究(図 1 C)：ある時点で患者を把握しておき、その後転帰を追跡し、死亡例、重症例、軽症例などの初めの登録時点での情報と比較する方法である。各症例について転帰を把握できれば、経過の長さによる把握率の問題は生じない。しかし、治療法の推移の影響は受ける可能性がある。

3) 治療法検討

方法ならびに問題点

症例対照研究(図 2 A)：協力率のよい医療施設においてある時点で把握された当該疾患の死亡例、重

症例、軽症例などの治療方法を比較するものである。しかし、経過の長い症例ほど把握されやすいという問題があるほか、そもそも治療法は患者の背景要因や重症度を考慮して選択されるので、予後に影響を与える要因がほぼ均一かつ予後の異なる集団を設定することは困難である。

コホート内症例対照研究(図 2 B)：ある時点で患者を把握しておき、その後転帰を追跡し、死亡例、重症例、軽症例などの初めの登録時点での情報と比較する方法である。各症例について転帰を把握できれば、経過の長さによる把握率の問題は生じない。しかし、治療法の推移の影響は受ける可能性がある。

無作為割付介入研究(図2C):協力率のよい医療施設において、ある時期に受診した一定条件を満たす当該疾患患者に対し、症例の登録、治療法の割付を行い、その結果を追跡比較するものである。最終的には、この方法で比較された治療法がもっともエビデンスが高いこととなるが、研究は一定条件を満たす患者に対して行われるため、実際に目の前にした患者にそのエビデンスを当てはめることができないこともある。

C. 結論

特定疾患治療研究事業において、患者数、あるいは臨床疫学的特性、治療法などを検討するための研究デザインとそれぞれの問題点を簡単に述べた。研究の遂行には、目的に応じた適切な研究方法を採用することが重要であるが、一方で研究期間、協力率、費用などの面で儘ならないことも多い。各研究方法の特徴や問題点を理解した上で、その時点でもっとも偏りの少ないと思われる研究方法を採用し、様々な問題点を克服する努力をすることが重要と考えている。

D. 健康危険情報

該当なし

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 玉腰暁子, 林 櫻松. 慢性膵炎の発生要因と疫学. 小川道雄編. レビューブック消化器病セミナー・99 (特集/慢性膵炎-診断と治療のコンセンサス) 東京: へるす出版(in press)

2. 学会発表 該当なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

急性膵炎症例・退院後の長期予後の検討

—膵炎再発例、慢性化症例を中心に—

研究協力者 桐山 勢生 大垣市民病院消化器科 医長

【研究要旨】

急性膵炎の長期予後ならびに慢性膵炎の病初期の臨床像を明らかにするために自験例235例を対象に退院後の膵炎の再発、慢性膵炎への移行に関して成因別に調査した。膵炎再発は全体で48例(20.4%)みられたが、内訳はアルコール性31例(64.6%)と最も多く、特発性は13例(27.1%)、そして胆石性は4例(8.3%)のみであった。成因別にも胆石性で94例中4例(4.3%)、特発性で54例中13例(24.1%)であるのに対しアルコール性では85例中31例(36.5%)と高率に膵炎が再発していた。その中で11例(35.5%)で、さらに2回以上再発を繰り返していた13例中10例(76.9%)では慢性化していた。特にアルコール性では、禁酒しなければ膵炎の再発が約4割にみられ、さらにある一定期間内に再発を繰り返している症例は既に病初期の慢性膵炎となっていることが示唆される。

共同研究者

谷川 誠、熊田 卓
(大垣市民病院消化器科)

れている可能性があり、また慢性膵炎の初期像も不明な点が多い。しかも慢性膵炎はUSやCT、ERCPなどの画像診断により診断される機会が多くなってきているが、明らかな画像所見を呈した慢性膵炎は既に進行した状態であることが多く、実際に病初期をとらえることは難しいと思われる。このため、慢性膵炎の臨床像は必ずしも明らかになっているとは言えない。

そこで今回、急性膵炎の長期予後ならびに慢性膵炎の病初期の臨床像を明らかにすることを目的に急性膵炎の自験例を対象に退院後の再発例、慢性膵炎への移行例を調査したので報告する。

A. 研究目的

従来、急性膵炎は一過性の疾患で軽快後は正常に回復すると考えられ、急性膵炎の長期予後についての報告は少ない。さらに重症急性膵炎の死亡率は近年の診断、治療法の進歩により最近では22%と改善され救命例が多くなっており、今後長期予後の問題も重要となってくると思われる。

一方、急性膵炎には慢性膵炎の初期のものが含ま

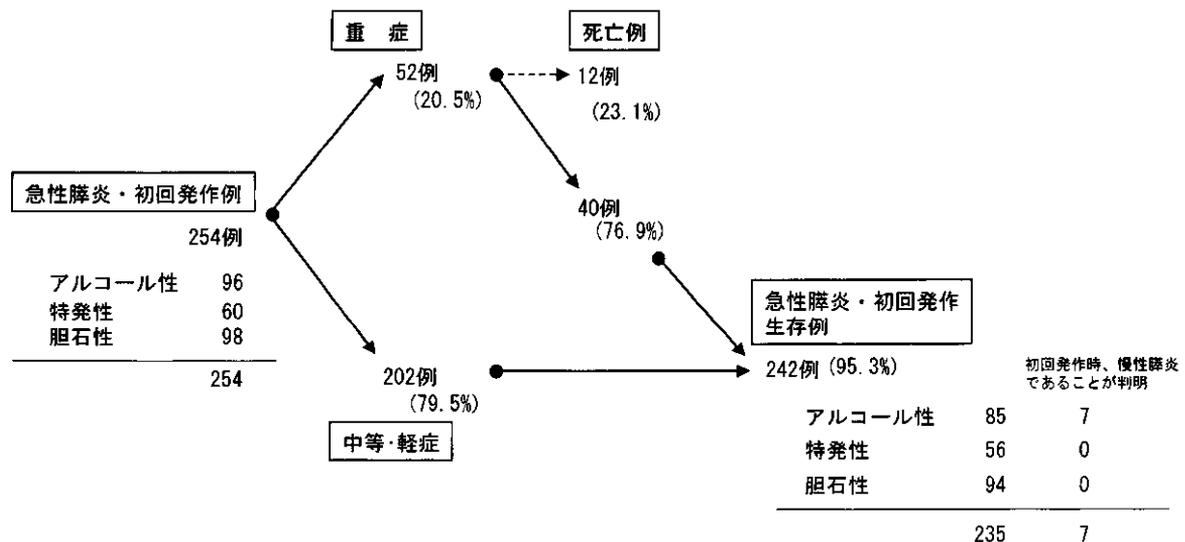


図1. 急性膵炎・初回発作例の退院までの経過

B. 研究方法

1986年から2001年までに当院に急性膵炎の初回発作で入院した254例を対象にした。成因別にはアルコール性96例、胆石性98例および特発性60例であった。この中で、重症例は52例、死亡例は12例(アルコール性、胆石性、特発性：各々4例、いずれも重症)で死亡率は膵炎全体で4.7%、重症例では23.1%であった。生存例は242例(アルコール性92例、胆石性94例、特発性56例)であり、これを対象に退院後の経過をretrospectiveに膵炎再発症例、慢性膵炎への移行例に関して成因別に調査した。なお、予後調査においては、プライバシー保護のため患者氏名を用いた調査は行わず、イニシャル、年齢、男女別で患者を同定する。患者の診療にあたっては、患者及び、家族に対して十分な状況説明を行い、検査、治療法、予後などについて十分理解していただいた上で同意を得て行った。

C. 研究結果

1. 膵炎の再発率

急性膵炎の初回発作時に既に慢性膵炎の所見を認めていたものが7例(全例、アルコール性)みられていた(図1)。その結果、急性膵炎の発作時で明らかな慢性膵炎の所見を認めなかった235例で退院後に膵炎が再発して再入院した症例は48例(20.4%)であった。成因別にはアルコール性31例(64.6%)と最も多く、特発性は13例(27.1%)にみられたが、胆石性はわずか4例(8.3%)のみであった(図2)。

一方、初回膵炎発作が慢性膵炎の急性増悪であった7例(全例、アルコール性)では膵炎が再発して再入院した症例は3例42.9%にみられていた。

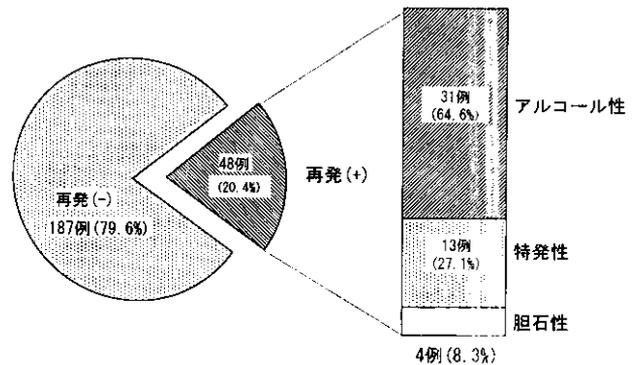


図2. 成因別にみた退院後の膵炎再発例

2. 成因別にみた急性膵炎の長期予後

①胆石性膵炎の長期予後

退院後、急性膵炎の再発作で入院となっていた症例は94例中わずかに4例(4.3%)であり、さらに慢性膵炎に移行した症例はみられなかった。

②特発性膵炎の長期予後(図3)

初回発作時に特発性と判断された56例中13例(23.2%)で、退院後に膵炎の再発がみられていた。なお、膵炎が再発した13例中5例(38.5%)では、その後の経過で何らかの胆道結石が明らかになっていた。

また、慢性膵炎への移行例は56例中1例(1.8%)にみられた。

③アルコール性膵炎の長期予後

急性膵炎の再発作で入院となっていた症例は85例中31例(36.5%)みられていた。この中で、その後の経過で慢性化した症例は11例みられ、急性膵炎再発例31例で35.5%、アルコール性急性膵炎の初回発作例85例全体では12.9%が慢性

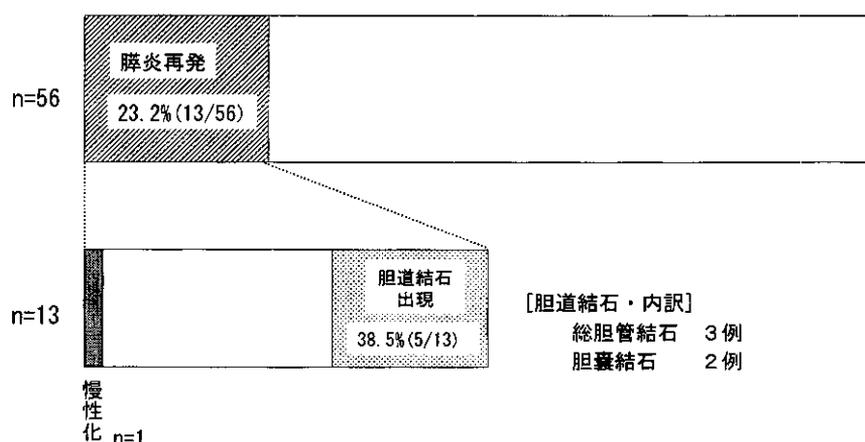
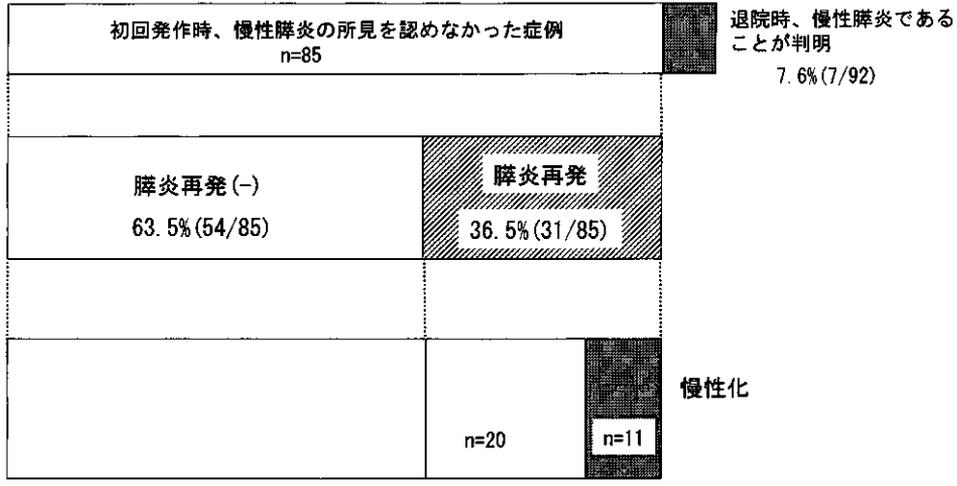


図3. 特発性膵炎の退院後の経過



慢性化症例
 [アルコール性急性膵炎再発例に対して] 35.5% (11/31)
 [初回発作のアルコール性急性膵炎全例に対して] 12.9% (11/85)

図4. アルコール性膵炎の退院後の経過

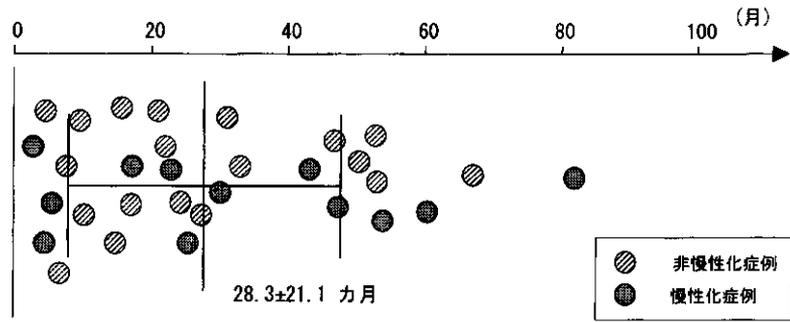


図5. アルコール性膵炎再発例：再発までの期間

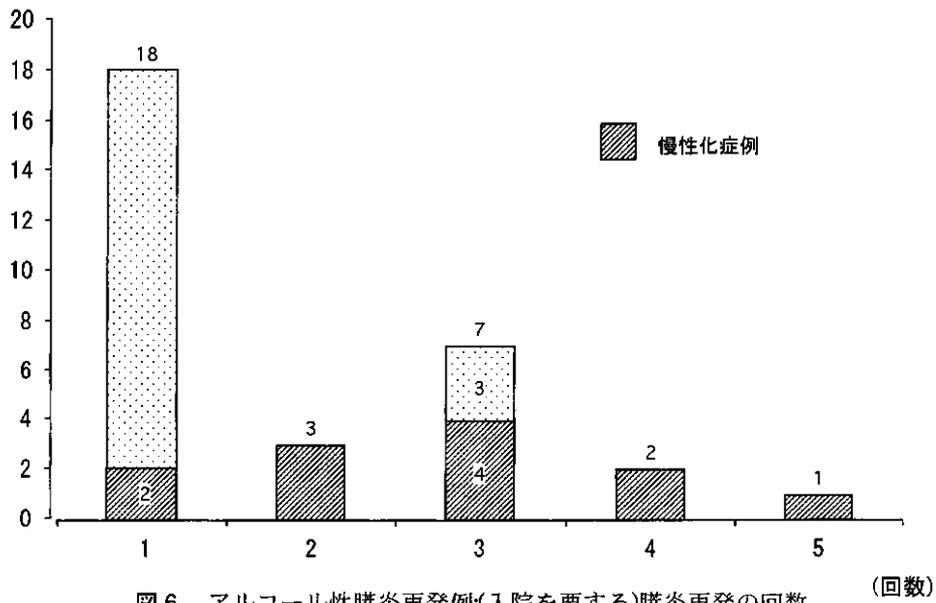


図6. アルコール性膵炎再発例(入院を要する)膵炎再発の回数

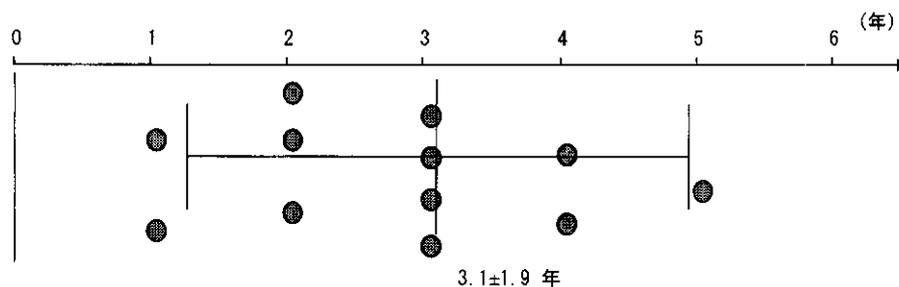


図7. 慢性化した症例(n=12)での慢性化までの期間

化していた(図4)。

再発までの期間をみると平均 28.3 ± 21.1 カ月であり、半年以内に再発して再入院した症例が5例、半数以上が2年以内に再発していた。なお、慢性化した症例とそうでない症例の間には再発までの期間に差はみられなかった(図5)。

さらにアルコール性膵炎の再発回数をみると31例中13例(41.9%)が複数回の再発をきたしていた。しかもその13例中10例(76.9%)が慢性化した症例であった(図6)。

3. 慢性化した症例

長期予後の対象となった初回の急性膵炎235例全体で慢性化例は12例5.1%で、特発性の1例以外は全てアルコール性であった。膵石は12例中3例(25.0%)に出現、また初回発作の退院時に既に糖尿病であった3例を除くと9例中3例(33.3%)で糖尿病となっていた。また慢性化までの期間をみると、平均 3.1 ± 1.9 年であった(図7)。

D. 考察

1. 急性膵炎の再発率

急性膵炎を惹起した病変、すなわち成因を考慮に入れてその長期予後を考える必要があるが、今回の調査結果においても成因別に膵炎の再発率は大きく異なり、アルコール性では高率(36.5%)に膵炎の再発がみられるのに対して、胆石性では再発は稀であった。特発性はその中間で約2割前後であったが、再発例の中には高率(38.5%)に退院後胆道結石が明らかとなっていた。初回入院時では明らかな胆石性の所見がなく特発性と判断したが retrospective には胆石性であったと思われる。特発性と胆石性の鑑別に注意が必要であるといえるが、さらに膵炎再発の有無に関わらず、現在特発性とされている急性膵炎には少なからず胆石性が含まれている可能性も示唆された。

多数例を対象とした急性膵炎の長期予後を検討し

た報告は少ないが、本邦では1993年に厚生省難治性膵疾患調査研究班(松野正紀班)により重症膵炎救命例の231例を対象にした多施設からのアンケート調査が行われている²⁾。膵炎再発は、アルコール性で57.2%に、重症膵炎全体でも37.0%と高い再発率が報告されている。さらに1987年の全国調査での重症急性膵炎救命例714例を対象にした追跡調査(2000年)が報告され、膵炎再発は全体で22%にみられていた³⁾。我々の結果と全国集計とは一部で異なるが、急性膵炎の再発率は成因によって異なり、アルコール性は高い再発率を示すといえる。なお、胆石性膵炎でも胆石に対する処置が行われなければ高頻度で再発を生じると報告され⁴⁾、原則的には入院中に胆石の治療を行うことが勧められる。

2. 慢性膵炎への移行

急性膵炎と診断される症例には慢性膵炎の急性増悪も含まれることが多く、自験例においてもアルコール性の7例で初回発作時に慢性膵炎の所見を認めていた。さらにその後の経過で、慢性化した症例は全体で例中12例3.6%にみられたが、特発性膵炎の1例以外は全てアルコール性であった。今回は明らかな膵炎発作を繰り返した膵炎再燃型の経過のみが対象とされ、また慢性化の判断には主に明らかな膵の形態学的所見をきたしたものとしたため、実際には典型的な膵炎症状をきたさないものや早期の慢性膵炎に移行していることも予想され、さらに高率であると考えられる。全国調査(1993年)では慢性膵炎の急性増悪が231例中32例13.9%、アルコール性で97例中24例24.7%含まれ、遠隔時に何らかの膵の形態異常が53.4%(71/133例)と高率にみられていた。特にアルコール性では70.2%(40/57例)と多く、膵石は17例29.8%にみられていた²⁾。一方、2000年度の調査では慢性膵炎確認となっていたのが24%と報告されている³⁾。

慢性膵炎の初期の臨床像に不明な点が多く、特にアルコール性では膵炎の初回発作時でも既に慢性膵

炎の初期のものが含まれている可能性がある。さらに今回の調査でアルコール性膵炎の再発例で約3割、さらに2回以上の再発をきたした例では約2/3の症例で慢性化していたことは、慢性膵炎としての明らかな画像所見を呈していなくても、ある一定期間内に再発を繰り返している症例は既に病初期の慢性膵炎になっていることが示唆される。どのくらいの期間内で何回再発を繰り返せば、高率に慢性化することになるか判明すれば臨床経過からみた慢性膵炎の病初期の診断基準の一つになり得ると思われた。今後、急性膵炎の長期予後、慢性膵炎への移行症例に関する大規模な調査により明らかにされることが期待される。

E. 結論

今回、急性膵炎の長期予後を、膵炎再発と慢性膵炎への移行に関して調査した。アルコール性の症例で再発例や慢性化例が多く、しかも再発を2回以上繰り返す症例では高率に慢性化していた。今後、特にアルコール性で膵炎発作を繰り返す症例は、慢性膵炎の初期像と考えて詳細に検討されることが期待される。

F. 参考文献

- 1) 小川道雄, 広田昌彦, 跡見 裕, 大槻 眞, 加嶋 敬, 島崎修次, 杉山 貢, 早川哲夫, 平澤博之, 松野正紀, 青木靖雄, 明石隆吉, 岡 正朗, 岡元和文, 恩田昌彦, 熊田 卓, 小泉 勝, 税所宏光, 坂田育弘, 白鳥敬子, 高田忠敬, 竹田喜信, 中村光男, 野田愛司, 馬場忠雄, 原口義座, 真辺忠夫, 山本正博. 急性膵炎の実態調査. 厚生労働省特定疾患対策研究事業重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班 平成12年度研究報告書 2001: 17-33.
- 2) 黒田 慧, 泉 良平, 早川哲夫, 中村光男. 重症膵炎の長期予後に関する全国調査. 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班 平成5年度研究報告書 1993: 30-3.
- 3) 加嶋 敬, 黒田嘉和, 小川道雄. 重症急性膵炎の長期予後に関する調査. 厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班 平成12年度研究報告書 2000: 27-32.
- 4) DeIorio AJ, Vitale GC, Reynolds M, et al: Acute biliary pancreatitis. The roles of laparoscopic cholecystectomy and endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Surg Endosc 1995; 9: 392-6.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 桐山勢生, 熊田 卓, 谷川 誠, 中野 哲. 重症急性膵炎の長期予後. 救急医学 2002; 26: 855-9.

2. 学会発表

- 1) 桐山勢生, 熊田 卓, 曾根康博, 谷川 誠, 久永康宏, 長谷川太作, 北島秀介. 急性膵炎の成因と長期予後(退院後の膵炎再発, 慢性膵炎への進行)に関する検討. 第33回日本膵臓学会 仙台 2002年9月4日
- 2) 桐山勢生. 急性膵炎の診断(血液生化学). 第33回日本膵臓学会大会(サテライトシンポジウム) 仙台 2002年9月4日
- 3) 谷川 誠, 熊田 卓, 桐山勢生, 曾根康博, 久永康宏, 長谷川太作, 北島秀介. 膵疾患におけるラテックス凝集法によるエラスターゼ1測定の有用性について. 第33回日本膵臓学会 仙台 2002年9月5日

I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

急性膵炎における血清 PAP 測定の臨床的意義

研究協力者 澤武 紀雄 金沢大学がん研究所腫瘍内科 教授

【研究要旨】

膵逸脱酵素であるアミラーゼなどと異なり、pancreatitis-associated protein (PAP)は正常膵にはほとんど存在せず急性膵炎時に膵腺房細胞において強く発現し、種々のサイトカインや酸化ストレスが PAP の誘導に関与する。今回 ELISA 法にて急性膵炎30例を含む各種膵疾患で血清 PAP 値を測定した。血清 PAP のピーク値は急性膵炎において100%に陽性で、その上昇は膵炎の重症度や CT grade と相関した。また経時的な検討にて、重症度が高いほど血清 PAP 値の上昇が遷延する傾向を認めた。他の血清マーカーと比較しても臨床経過において血清 PAP 測定は急性膵炎の重症度・治癒判定や予後予測により有用と考えられた。

共同研究者

元雄良治¹⁾、若林時夫²⁾

(1) 金沢大学がん研究所腫瘍内科、2) 石川県済生会金沢病院消化器内科)

A. 研究目的

急性膵炎の診断において、アミラーゼなどの膵逸脱酵素の測定は簡便であるが、急性期にピークを示したあとは急速に低下し、膵炎の病態を必ずしも反映しない。一方、pancreatitis-associated protein (PAP)は正常膵にはほとんど発現せず、急性膵炎時に膵腺房細胞に mRNA レベルで数百倍に発現が増大する。今回急性膵炎患者における血清 PAP 測定の臨床的意義を明らかにしようとした。

B. 研究方法

急性膵炎30例、慢性膵炎37例、膵癌47例、その他の消化器疾患100例、健常者15例について血清 PAP 濃度を PancreaPAP ELISA キット (Dynabio 社、マルセイユ、フランス)を用いて測定した。血清は100倍希釈して測定に供し、急性膵炎例では経時的に測定し、臨床経過との関連性を検討した。

(倫理面への配慮)

血液検体を使用する際には事前に書面にて同意書を得た。保存検体についても可能な限り同意書を得るようにした。

C. 研究結果

血清 PAP のカットオフ値を健常者の mean+2SD である 55 ng/ml とすると、各種膵疾患における血清 PAP の陽性率は急性膵炎100% (ピーク値)、慢性膵炎 8%、膵癌35%であり、実測値においても急性

膵炎群(平均325 ng/ml)は慢性膵炎群(平均30 ng/ml)に比し有意に高値であった。急性膵炎において血清 PAP 重症、中等症、軽症の順に高値をとり、重症例ほどその上昇が遷延した。また CT grade が高いほど血清 PAP が高かった。臨床経過との関連では血清 PAP は第2病日くらいから上昇し、そのピーク値出現は他の膵酵素などより遅れる傾向があるものの、発症後48時間以内には異常値を示した。急性膵炎の臨床的治癒と考えられた時点において血清 PAP 値が正常化した。

D. 考察

血清 PAP (ピーク値)は急性膵炎において100%に陽性となり、その上昇は急性膵炎の重症度と比例し、臨床経過をよく反映し、治癒判定に有用であった。PAPは種々のサイトカインや酸化ストレスにより腺房細胞の細胞質に発現し、膵におけるストレス蛋白と考えられる。PAPの作用として細菌凝集(抗菌)作用と抗アポトーシス作用が明らかにされており、いずれも膵における生体防御に関与していると考えられる。PAPが膵腺房細胞障害の鋭敏なマーカーであり、今回の研究からも血清レベルで膵腺房細胞障害を検出できることが明らかとなった。膵炎時に mRNA レベルで発現が低下するアミラーゼなどの膵逸脱酵素は、肝臓におけるトランスアミナーゼのように必ずしも臓器障害の重症度を反映しない。これに対して PAP は腺房細胞障害の程度に応じて腺房細胞において発現が誘導されることから、膵炎の重症度を反映することが推測され、実際にそのことが今回の研究により明らかにされた。重症膵炎では障害される腺房細胞数が多くなるが、一個の細胞当たりの PAP 発現量が多くなることと、腎不全などを合併する場合には PAP の血中からの排泄が低下すること

も加わり、血清 PAP 値が高値となると推測される。今後臨床に広く PAP 測定が応用され、その意義が高められることを期待したい。

E. 結論

血清 PAP は膵腺房障害の鋭敏なマーカーであり、急性膵炎ではピーク値は全例で 55 ng/ml 以上であった。血清 PAP 値は CT grade や膵炎重症度と比例し、臨床経過において膵炎の治癒に一致して正常化した。以上より、血清 PAP 測定は急性膵炎の重症度・治癒判定に有用である。

F. 参考文献

- 1) Keim V, Rohr G, Stockert HG, Haberich FJ. An additional secretory protein in the rat pancreas. *Digestion* 1984; 29: 242-9.
- 2) Iovanna J, Orelle B, Keim V, Dagorn JC. Messenger RNA sequence and expression of rat pancreatitis-associated protein, a lectin-related protein overexpressed during acute experimental pancreatitis. *J Biol Chem* 1991; 266: 24664-9.
- 3) Keim V, Iovanna JL, Dagorn JC. The acute phase reaction of the exocrine pancreas. Gene expression and synthesis of pancreatitis-associated proteins. *Digestion* 1994; 55: 65-72.
- 4) Iovanna JL, Keim V, Nordback I, Montalto G, Camarena J, Letoublon C, Levy P, Berthezene P, Dagorn JC. Serum levels of pancreatitis-associated protein as indicators of the course of acute pancreatitis. Multicentric study group on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1994; 106: 728-3.
- 5) Dusetti NJ, Ortiz EM, Mallo GV, Dagorn JC, Iovanna JL. Pancreatitis-associated protein I (PAP I), an acute phase protein induced by cytokines. Identification of two functional interleukin-6 response elements in the rat PAP I promoter region. *J Biol Chem* 1995; 270: 22417-21.
- 6) Kempainen E, Sand J, Puolakkainen P, Laine S, Hedstrom J, Sainio V, Haapiainen R, Nordback I. Pancreatitis associated protein as an early marker of acute pancreatitis. *Gut* 1996; 39: 675-8.
- 7) Pezzilli R, Billi P, Migliori M, Gullo L.

Clinical value of pancreatitis-associated protein in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1887-90.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Xie MJ, Motoo Y, Su SB, Iovanna JL, Sawabu N. Effect of carboxamide derivative (IS-741) on rat chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 139-47.
- 2) Xie MJ, Motoo Y, Su SB, Mouri H, Sawabu N. Induction of chemokines in rat pancreatic acinar cell injury. *Pancreas* 2002; 24: 198-204.
- 3) Su SB, Motoo Y, Xie MJ, Mouri H, Asayama K, Sawabu N. Superoxide dismutase is induced during rat pancreatic acinar cell injury. *Pancreas* 2002; 24: 146-52.
- 4) Wakabayashi T, Kawaura Y, Satomura Y, Fujii T, Motoo Y, Okai T, Sawabu N. Clinical study of chronic pancreatitis with focal irregular narrowing of the main pancreatic duct and mass formation: comparison with chronic pancreatitis showing diffuse irregular narrowing of the main pancreatic duct. *Pancreas* 2002; 25: 283-9.

2. 学会発表

- 1) 元雄良治, 澤武紀雄. 膵炎におけるケモカインの発現とその意義. 第88回日本消化器病学会総会(パネルディスカッション) 旭川 2002年4月24-26日
- 2) 若林時夫, 里村吉威, 澤武紀雄. 限局性に腫瘤を形成した膵管狭細型慢性膵炎の病態と診断: アルコール性腫瘤形成慢性膵炎および通常型膵癌との比較を中心に. 第88回日本消化器病学会総会(ワークショップ) 旭川 2002年4月24-26日
- 3) 元雄良治, 澤武紀雄. 慢性膵炎におけるサイトカイン・ケモカインの発現動態: 自然発症慢性膵炎モデルにおける検討. 第33回日本膵臓学会大会(ワークショップ) 仙台 2002年9月4-5日