

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

難治性瘵疾患に関する調査研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

平成16(2004)年3月

主任研究者 大 槻 眞

序 文

厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策事業「難治性膵疾患に関する研究班」の主任研究者を仰せつかり、2年目となり、名称も「特定疾患研究対策研究事業」から「難治性疾患克服研究事業」へと変更されました。

本研究班では、難治性膵疾患として、重症急性膵炎、慢性膵炎、膵嚢胞線維症の三疾患を対象として、患者数の推計、予後・転帰、病態・原因の解明、診断と治療ガイドラインに関する共同研究プロジェクトと共に、各班員による急性膵炎における膵障害進展機構と遠隔臓器障害機構の解析、慢性膵炎における線維化機序の解明と治療、膵嚢胞線維症の診断と遺伝子異常に関する実験並びに臨床研究を行ってきました。今年度は、膵臓学会の評議員の先生方にこの研究班への参加を呼びかけ、昨年度よりも多くの先生に参加して頂き、ここに平成15年度研究報告書を刊行することができました。関係各位の絶大なご協力に対して心からお礼申し上げます。

平成15年7月には、日本腹部救急医学会（高田忠敬理事長）、日本膵臓学会（松野正紀理事長）と本研究班の共同で「エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン」を発刊しました。このガイドラインは、MEDLINEを対象として検索した文献とその引用文献、専門家の指摘によって得られた文献、および本研究班の報告書も含め、各文献で示されたエビデンスの質を評価し、文献レベルに従って推奨度を決めています。従って、日本で一般的に行われている治療法で、しかも、本研究班の報告書に記載されている治療であっても、評価に耐えうるRCT（randomized controlled trial）が行われていなければ推奨度は“C”とされています。しかし、MEDLINEを対象とした文献検索では、急性膵炎における初期輸液の重要性は共通して主張されていましたが、その多くには根拠研究の引用はなく、信頼される実践的な治療指針は示されておらず、RCTに依存する“エビデンスに基づく”診療ガイドラインには限界がありました。診療ガイドラインでは、急性膵炎早期の迅速で適切な診断、重症度評価、治療に関する指標の記載が不足していましたことから、小委員会を組織し、急性膵炎専門家のコンセンサスによる、急性膵炎の初期診療における注意事項、初期治療の基本、他院への転送基準に関する診療指針の作成を進めています。さらに、急性膵炎の重症度判定基準を、より簡便で、明解かつ客観性があるよう改正する案を作成しました。

非可逆性疾患と定義されています慢性膵炎を可逆性の時期に診断出来るように、小委員会を組織し、各委員のデータと共に、全国調査の結果を基にして、「慢性膵炎の早期像」、「慢性膵炎診断におけるEUSの有用性」、「アルコール性膵障害診断基準」および「自己免疫性膵炎診断基準の再検討」を進めております。

膵嚢胞線維症は174万人に1人と推計される日本人には極めて稀な疾患ではありますが、諸外国と全く異なる遺伝子異常も解明されてきています。

このような多施設の協力による地道な活動が、将来、必ず難治性膵疾患の克服につながると確信しています。今年が、本研究班の主任研究者を仰せつかった2年目であり、多くの研究が成果を挙げつつあると感じております。

分担研究者、研究協力者をはじめ、調査活動にご協力頂きました全国各施設の諸先生、始終ご助言とご理解を頂いた厚生労働省健康局疾病対策課の技官、事務官の方々に深く感謝いたします。

平成16年3月15日

主任研究者 大槻 眞

目 次

構成員名簿

難治性膵疾患に関する調査研究班	3
-----------------	---

総括研究報告

難治性膵疾患に関する調査研究班	7
主任研究者 大槻 眞	

分担研究報告

I. 重症急性膵炎

1) 共同研究プロジェクト

- | | |
|--|----|
| (1) 平成 14 年度重症急性膵炎申請状況と問題点 | 23 |
| 大槻 眞, 木原康之 (産業医科大学第三内科) | |
| (2) 重症急性膵炎実態調査 | 26 |
| 大槻 眞, 木原康之 (産業医科大学第三内科) | |
| (3) 急性膵炎重症化に関する研究 | 33 |
| 大槻 眞 (産業医科大学第三内科) | |
| 伊藤鉄英 (九州大学大学院病態制御内科学) | |
| 小泉 勝 (大原総合病院附属大原医療センター) | |
| 下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学) | |
| (4) 急性膵炎の診断基準・重症度判定基準の改定案 | 41 |
| 松野正紀, 武田和憲 (東北大学大学院消化器外科学) | |
| 伊藤鉄英 (九州大学大学院病態制御内科学) | |
| 片岡慶正 (京都府立医科大学大学院消化器病態制御学) | |
| 北川元二 (名古屋大学大学院病態修復内科学) | |
| 竹山宜典 (近畿大学医学部外科学肝胆膵部門) | |
| 広田昌彦 (熊本大学医学部消化器外科) | |
| 大槻 眞 (産業医科大学第三内科) | |
| (5) 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 | 47 |
| 下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学) | |
| 松野正紀 (東北大学大学院消化器外科学) | |
| 成瀬 達 (名古屋大学大学院病態修復内科学) | |
| 黒田嘉和 (神戸大学大学院消化器外科学) | |
| 大槻 眞 (産業医科大学第三内科) | |
| (6) コンセンサスカンファレンスによる急性膵炎における初期診療について検討 | 52 |
| 真弓俊彦 (名古屋大学大学院救急部・集中治療医学) | |
| 小泉 勝 (大原総合病院附属大原医療センター) | |
| 荒田慎寿 (横浜市立大学医学部附属高度救命救急センター) | |
| 乾 和郎, 三好広尚 (藤田保健衛生大学第2教育病院消化器内科) | |
| 神澤輝実, 江川直人 (東京都立駒込病院内科) | |
| 片岡慶正, 阪上順一 (京都府立医科大学大学院消化器病態制御学) | |
| 税所宏光, 山口武人 (千葉大学大学院腫瘍内科学) | |
| 竹山宜典 (近畿大学医学部外科学肝胆膵部門) | |
| 広田昌彦 (熊本大学医学部消化器外科) | |

黒田嘉和, 上田 隆 (神戸大学大学院消化器外科学)
岡崎和一, 久保田佳嗣 (関西医科大学第三内科)
川 茂幸, 越知泰英 (信州大学医学部内科学第二)
澤武紀雄, 元雄良治 (金沢大学がん研究所腫瘍内科)
永井秀雄, 佐田尚宏 (自治医科大学消化器一般外科学)
大槻 眞, 木原康之 (産業医科大学第三内科)

- (7) 重症急性膵炎の長期予後調査 55
黒田嘉和 (神戸大学大学院消化器外科学)

2) 各個研究プロジェクト

A 臨床研究

- (1) 重症急性膵炎における血管内皮前駆細胞(EPC)の動態 61
細谷 亮 (神戸市立中央市民病院外科)
上嶋一臣, 白倉永理, 織野彬雄 (神戸市立中央市民病院消化器内科)
川本篤彦, 浅原孝之 (神戸先端医療センター再生医療研究部)
- (2) 急性膵炎症例の SNPs 解析 65
平田公一, 木村康利 (札幌医科大学第一外科)
- (3) 急性膵炎における血清プロカルシトニン(PCT)測定の意義 67
桐山勢生, 熊田 卓, 谷川 誠 (大垣市民病院消化器科)
- (4) 急性膵炎における初期輸液量に関する検討 70
荒田慎寿, 杉山 貢 (横浜市立大学医学部附属高度救命救急センター)
- (5) 重症急性膵炎に対するサイトカインアフェレーシス療法 76
藤山佳秀, 安藤 朗 (滋賀医科大学消化器内科学)
五月女隆男, 江口 豊 (滋賀医科大学集中治療部)
- (6) 重症急性膵炎に対する持続動注療法の解剖学的検討—第2報:膵尾部領域— 79
木村 理, 神賀正博, 平井一郎 (山形大学医学部消化器・一般外科)
- (7) ステロイド膵炎の臨床的検討 81
白鳥敬子, 高山敬子, 清水京子 (東京女子医科大学消化器内科学)

B 実験研究

- (1) 膵腺房細胞に対する血管拡張性ホルモンの直接作用と急性膵炎発症メカニズム 84
中村光男 (弘前大学医学部保健学科病因・病態検査学)
松橋有紀, 丹藤雄介 (弘前大学医学部第三内科)
- (2) 急性膵炎における Toll-like receptor の動態 87
黒田嘉和, 松村直樹, 上田 隆, 沢 秀博 (神戸大学大学院消化器外科学)
竹山宜典 (近畿大学医学部外科学肝胆膵部門)
- (3) 急性膵炎の病態におけるトリプシン, トリプシンレセプター系の役割 90
広田昌彦, 前田圭介, 木村 有, 市原敦史, 杉田裕樹
(熊本大学医学部消化器外科)
- (4) 急性膵炎に対するイノシン投与の検討 92
下瀬川徹, 正宗 淳, 山極哲也 (東北大学大学院消化器病態学)

- (5) 重症急性膵炎発症後 G-CSF 投与の効果 95
杉山政則, 脱 紅芳, 阿部展次, 跡見 裕 (杏林大学医学部第一外科学)
- (6) 急性膵炎重症化における内因性カンナビノイドの関与 100
松野正紀, 松田和久, 武田和憲, 福山尚治, 三上幸夫
(東北大学大学院消化器外科学)

II 慢性膵炎

1) 共同研究プロジェクト

- (1) 慢性膵炎の実態調査 109
大槻 眞, 田代充生 (産業医科大学第三内科)
西森 功 (高知大学医学部消化器病態学)
岡崎和一 (関西医科大学第三内科)
黒田嘉和 (神戸大学大学院消化器外科学)
税所宏光 (千葉大学大学院腫瘍内科学)
下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)
成瀬 達 (名古屋大学大学院病態修復内科学)
広田昌彦 (熊本大学医学部消化器外科)
松野正紀 (東北大学大学院消化器外科学)
丸山勝也 (国立療養所久里浜病院)
玉腰暁子 (名古屋大学大学院予防医学/医学推計・判断学)
- (2) アルコール性膵炎の実態調査と原因遺伝子の解析 113
丸山勝也 (国立療養所久里浜病院)
大槻 眞 (産業医科大学第三内科)
下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)
成瀬 達 (名古屋大学大学院病態修復内科学)
広田昌彦 (熊本大学医学部消化器外科)
黒田嘉和 (神戸大学大学院消化器外科学)
税所宏光 (千葉大学大学院腫瘍内科学)
松野正紀 (東北大学大学院消化器外科学)
西森 功 (高知大学医学部消化器病態学)
石井裕正 (慶應義塾大学医学部消化器内科学)
伊佐地秀司 (三重大学医学部外科学第1)
伊藤鉄英 (九州大学大学院病態制御内科学)
大原弘隆 (名古屋市立大学大学院臨床機能内科)
澤武紀雄 (金沢大学がん研究所腫瘍内科)
岡崎和一 (関西医科大学第三内科)
片岡慶正 (京都府立医科大学大学院消化器病態制御学)
神澤輝実 (東京都立駒込病院内科)
川 茂幸 (信州大学医学部内科学第二)
木村 理 (山形大学医学部消化器・一般外科)
桐山勢生 (大垣市民病院消化器科)
小泉 勝 (大原総合病院附属大原医療センター)
白鳥敬子 (東京女子医科大学消化器内科学)
須賀俊博 (札幌厚生病院)
杉山政則 (杏林大学医学部第一外科学)
須田耕一 (順天堂大学医学部病理学第一)
玉腰暁子 (名古屋大学大学院予防医学/医学推計・判断学)
中村光男 (弘前大学医学部保健学科病因・病態検査学)
永井秀雄 (自治医科大学消化器一般外科学)

田中滋樹 (昭和大学医学部第二内科)
吉村邦彦 (国家共済虎の門病院呼吸器センター内科)
早川哲夫 (国家共済名城病院)

(3) 慢性膵炎診断基準の再検討 118

(i) 慢性膵炎における EUS の有用性の検討ー基礎的検討ー

小泉 勝 (大原総合病院附属大原医療センター)
大槻 眞 (産業医科大学第三内科)
片岡慶正 (京都府立医科大学大学院消化器病態制御学)
澤武紀雄 (金沢大学がん研究所腫瘍内科)
大原弘隆 (名古屋市立大学大学院臨床機能内科)
税所宏光 (千葉大学大学院腫瘍内科学)
須田耕一 (順天堂大学医学部病理学第一)
神澤輝実 (東京都立駒込病院内科)
入澤篤志 (福島県立医科大学第二内科)
桐山勢生 (大垣市民病院消化器科)
乾 和郎 (藤田保健衛生大学第2教育病院消化器内科)
須賀俊博, 宮川宏之 (札幌厚生病院)

(ii) 慢性膵炎の早期像 124

小泉 勝 (大原総合病院附属大原医療センター)
大槻 眞 (産業医科大学第三内科)
永井秀雄 (自治医科大学消化器一般外科学)
広田昌彦 (熊本大学医学部消化器外科)
須賀俊博 (札幌厚生病院)
澤武紀雄 (金沢大学がん研究所腫瘍内科)
片岡慶正 (京都府立医科大学大学院消化器病態制御学)
中村光男 (弘前大学医学部保健学科病因・病態検査学)
大原弘隆 (名古屋市立大学大学院臨床機能内科)
神澤輝実 (東京都立駒込病院内科)
須田耕一 (順天堂大学医学部病理学第一)
桐山勢生 (大垣市民病院消化器科)

(iii) アルコール性膵障害に対する新たな診断基準案作成 128

「アルコール性膵症(alcoholic pancreatopathy)」の提唱

永井秀雄, 佐田尚宏 (自治医科大学消化器一般外科学)
乾 和郎 (藤田保健衛生大学第2教育病院消化器内科)
越智浩二 (岡山大学大学院生体情報医学)
片岡慶正 (京都府立医科大学大学院消化器病態制御学)
神澤輝実 (東京都立駒込病院内科)
木村 理 (山形大学医学部消化器・一般外科)
小泉 勝 (大原総合病院附属大原医療センター)
税所宏光 (千葉大学大学院腫瘍内科学)
下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)
杉山政則 (杏林大学医学部第一外科学)
須田耕一 (順天堂大学医学部病理学第一)
中村光男 (弘前大学医学部保健学科病因・病態検査学)
成瀬 達 (名古屋大学大学院病態修復内科学)
松野正紀 (東北大学大学院消化器外科学)
大槻 眞 (産業医科大学第三内科)

- (4) 小児膵炎全国疫学調査 中間報告 131
 玉腰暁子 (名古屋大学大学院予防医学/医学推計・判断学)
 広田昌彦 (熊本大学医学部消化器外科)
- (5) 膵炎発症に関与する遺伝子異常の解析系の確立 135
 広田昌彦 (熊本大学医学部消化器外科)
 西森 功 (高知大学医学部消化器病態学)
 中村政明, 安東由喜雄 (熊本大学医学部臨床検査医学)
 大槻 眞 (産業医科大学第三内科)
- (6) 慢性膵炎におけるステント・ESWL 治療の適応と長期 outcome 調査 138
 税所宏光, 石原 武, 山口武人 (千葉大学大学院腫瘍内科学)
 大槻 眞 (産業医科大学第三内科)
 岡崎和一 (関西医科大学第三内科)
 黒田嘉和 (神戸大学大学院消化器外科学)
 下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)
 成瀬 達 (名古屋大学大学院病態修復内科学)
 西森 功 (高知大学医学部消化器病態学)
 広田昌彦 (熊本大学医学部消化器外科)
 松野正紀 (東北大学大学院消化器外科学)
 丸山勝也 (国立療養所久里浜病院)

2) 各個研究プロジェクト

A 臨床研究

- (1) 慢性膵炎早期診断マーカーの検討 145
 越智浩二, 水島孝明, 谷岡洋亮, 白髭昭典, 松下公紀
 (岡山大学大学院生体情報医学)
- (2) ヒストグラム解析を用いた超音波内視鏡による慢性膵炎の診断 147
 須賀俊博, 宮川宏之, 岡村圭也, 長川達哉, 平山 敦, 阿部 環, 柏谷琴映,
 矢花 崇 (札幌厚生病院)
- (3) 慢性膵炎における主膵管狭窄の治療ーメタリックステント 短期留置ー 151
 乾 和郎, 芳野純治, 奥嶋一武, 三好広尚, 中村雄太
 (藤田保健衛生大学第2教育病院消化器内科)

B 実験研究

- (1) 新しい慢性膵炎モデルー持続的膵管内圧負荷による膵線維化モデル 153
 大槻 眞, 山本光勝, 大谷宗規, 田口雅史, 田代充生, 木原康之, 中村早人
 (産業医科大学第三内科)
- (2) 慢性膵炎における Notch signaling の役割に関する研究 157
 石井裕正, 秋葉保忠, 山岸由幸 (慶應義塾大学医学部消化器内科学)
- (3) 慢性膵炎進展における angiotensin II の関与の検討 161
 伊藤鉄英, 井上直子, 河辺 顕, 大野隆真, 有田好之, 名和田新
 (九州大学大学院病態制御内科学)

- (4) WBN/Kob ラットにおける慢性膵炎・膵線維化に対するアンジオテンシンⅡⅠ型受容体拮抗薬の抑制効果 …… 165
 大原弘隆, 久野 篤, 山田珠樹, 中沢貴宏, 伊藤 誠
 (名古屋市立大学大学院臨床機能内科)
- (5) WBN/Kob ラット慢性膵炎における TP53/INP1 遺伝子の発現動態 …… 170
 澤武紀雄, 元雄良治, 姜 培紅 (金沢大学がん研究所腫瘍内科)
- (6) 慢性膵炎における膵内神経増生についての検討 …… 173
 岡崎和一, 高御堂祥一郎, 久保田佳嗣 (関西医科大学第三内科)
 片岡洋祐, 山田久夫 (関西医科大学第一解剖)
- (7) 膵腺房細胞の cell cycle time - Br3 および IU-4 による二重免疫染色を用いた検討 …… 176
 片岡慶正, 阪上順一, 金光大石, 高田龍介, 伊藤令子, 元好朋子, 保田宏明,
 岡上 武 (京都府立医科大学大学院消化器病態制御学)
- (8) ヒト膵腺房周囲筋線維芽細胞 hPFC における MMP 発現調節機構 …… 178
 丸山勝也 (国立療養所久里浜病院)
 朴沢重成 (東海大学医学部消化器内科)

Ⅲ 自己免疫性膵炎

1) 共同研究プロジェクト

- (1) 自己免疫性膵炎の疫学調査, 自己免疫性疾患に合併する慢性膵炎の実態調査 …… 183
 西森 功 (高知大学医学部消化器病態学)
 大槻 眞 (産業医科大学第三内科)
- (2) 自己免疫性膵炎の病態解明と診断基準の指針に関する研究 …… 195
 岡崎和一 (関西医科大学第三内科)
 須田耕一 (順天堂大学医学部病理学第一)
 川 茂幸 (信州大学医学部内科学第二)
 神澤輝実 (東京都立駒込病院内科)
 田中滋城 (昭和大学医学部第二内科)
 西森 功 (高知大学医学部消化器病態学)
 大原弘隆 (名古屋市立大学大学院臨床機能内科)
 伊藤鉄英 (九州大学大学院病態制御内科学)
 小泉 勝 (大原総合病院附属大原医療センター)
 大槻 眞 (産業医科大学第三内科)

2) 各個研究プロジェクト

- (1) 自己免疫性膵炎における炭酸脱水酵素アイソザイム IV に対する血中抗体の測定 …… 203
 西森 功, 森本香理, 宮地永輝, 岡本宣人, 耕崎拓大, 大西三朗
 (高知大学医学部消化器病態学)
- (2) 自己免疫性膵炎における肺門部および膵臓へのガリウム 67 集積 …… 206
 川 茂幸, 三枝久能, 浜野英明, 越知泰英, 高山真理, 小松健一, 村木 崇
 (信州大学医学部内科学第二)
- (3) 自己免疫性膵炎患者の全身所臓器の臨床病理学的検討 …… 211
 神澤輝実, 吉池雅美, 江川直人, 中嶋 均 (東京都立駒込病院内科)

(4) 膵切除後に自己免疫性膵炎と診断された症例の検討	215
伊佐地秀司, 岡南裕子, 上本伸二 (三重大学医学部外科学第1)	
白石泰三 (三重大学医学部病理学第2)	
(5) 自己免疫性膵炎関連疾患の病理学的検討	220
須田耕一, 高瀬 優, 福村由紀, 久米佳子, 和泉元喜, 園上浩司, 柿沼千早, 細川義則, 阿部 寛 (順天堂大学医学部病理学第一)	
(6) 自己免疫性膵炎における膵再生過程	225
田中滋城, 吉田 仁, 新川淳一, 池上覚俊, 埜 勝博, 北村勝哉, 本間 直, 井廻道夫 (昭和大学医学部第二内科)	
今村綱男 (国家共済虎の門病院呼吸器センター内科)	

IV 膵嚢胞線維症

1) 共同研究プロジェクト

(1) 膵嚢胞線維症の診断基準と疫学調査	231
成瀬 達 (名古屋大学大学院病態修復内科学)	
玉腰暁子 (名古屋大学大学院予防医学/医学推計・判断学)	
林 櫻松 (愛知医科大学公衆衛生)	
吉村邦彦 (国家共済虎の門病院呼吸器センター内科)	
広田昌彦 (熊本大学医学部消化器外科)	
大槻 眞 (産業医科大学第三内科)	

2) 各個研究プロジェクト

(1) 日本人 cystic fibrosis 患者の CFTR 遺伝子変異解析	239
吉村邦彦, 安斎千恵子 (国家共済虎の門病院呼吸器センター内科)	
衛藤義勝 (東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所遺伝子治療研究部門)	
(2) 慢性膵炎の遺伝的背景: 日本人の CFTR 遺伝子多型の研究	244
成瀬 達, 藤木理代, 石黒 洋, 洪 繁, 山本明子, 竹村俊洋, 北川元二, 近藤孝晴 (名古屋大学大学院病態修復内科学)	
早川哲夫 (国家共済名城病院)	
(3) 膵嚢胞線維症における SLC26 蛋白の役割	248
成瀬 達, 洪 繁, 石黒 洋, 水野伸匡, 山本明子, 藤木理代, 馬淵龍彦, 横畑幸司, 竹村俊洋, 二口祥子, 水野聡己, 山本 剛, 北川元二 (名古屋大学大学院病態修復内科学)	
早川哲夫 (国家共済名城病院)	

研究成果の刊行に関する一覧表	253
----------------	-----

参 考

第1回研究打ち合わせ会プログラム	269
第2回研究報告会プログラム	277
第1回自己免疫性膵炎ワーキンググループ会議	285
第1回急性膵炎の初期診療指針のコンセンサスカンファレンス	287
第2回急性膵炎の初期診療指針のコンセンサスカンファレンス	289
第1回急性膵炎診断基準, 重症度判定基準の再検討ワーキンググループ会議	291
慢性膵炎診断基準の再検討ワーキンググループ会議	293
(1) EUS の有用性の検討, (2) 慢性膵炎の早期像の検討	

構成員名簿

難治性痔疾患に関する調査研究班

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	大 槻 眞	産業医科大学第三内科	教 授
分担研究者	岡 崎 和 一	関西医科大学第三内科	教 授
	黒 田 嘉 和	神戸大学大学院消化器外科学	〃
	税 所 宏 光	千葉大学大学院腫瘍内科学	〃
	下瀬川 徹	東北大学大学院消化器病態学	〃
	成 瀬 達	名古屋大学大学院病態修復内科学	助 教 授
	西 森 功	高知大学医学部消化器病態学	講 師
	広 田 昌 彦	熊本大学医学部消化器外科	〃
	松 野 正 紀	東北大学大学院消化器外科学	教 授
	丸 山 勝 也	国立療養所久里浜病院	院 長
研究協力者	荒 田 慎 寿	横浜市立大学医学部附属高度救命救急センター	助 手
	伊佐地 秀 司	三重大学医学部外科学第1	助 教 授
	石 井 裕 正	慶應義塾大学医学部消化器内科学	教 授
	伊 藤 鉄 英	九州大学大学院病態制御内科学	講 師
	乾 和 郎	藤田保健衛生大学第2教育病院消化器内科	助 教 授
	大 原 弘 隆	名古屋市立大学大学院臨床機能内科	講 師
	越 智 浩 二	岡山大学大学院生体情報医学	助 教 授
	片 岡 慶 正	京都府立医科大学大学院消化器病態制御学	〃
	神 澤 輝 実	東京都立駒込病院内科	医 長
	川 茂 幸	信州大学医学部内科学第二	助 教 授
	木 村 理	山形大学医学部消化器・一般外科	教 授
	桐 山 勢 生	大垣市民病院消化器科	医 長
	小 泉 勝	大原総合病院附属大原医療センター	院 長
	澤 武 紀 雄	金沢大学がん研究所腫瘍内科	教 授
	白 鳥 敬 子	東京女子医科大学消化器内科学	〃
	須 賀 俊 博	札幌厚生病院	院 長
	杉 山 政 則	杏林大学医学部第一外科学	助 教 授
	須 田 耕 一	順天堂大学医学部病理学第一	教 授
	田 中 滋 城	昭和大学医学部第二内科	助 教 授
	玉 腰 暁 子	名古屋大学大学院社会生命科学講座 予防医学/医学推計・判断学	〃
	永 井 秀 雄	自治医科大学消化器一般外科学	教 授
	中 村 光 男	弘前大学医学部保健学科病因・病態検査学	〃
	早 川 哲 夫	国家共済名城病院	院 長
	平 田 公 一	札幌医科大学第一外科	教 授
	藤 山 佳 秀	滋賀医科大学消化器内科学	〃
	細 谷 亮	神戸市立中央市民病院外科	医 長
真 弓 俊 彦	名古屋大学大学院救急部・集中治療医学	講 師	
吉 村 邦 彦	国家共済虎の門病院呼吸器センター内科	部 長	
事 務 局	木 原 康 之	産業医科大学第三内科 〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1 E-mail : suizobyombox.med.uoeh-u.ac.jp TEL : 093-691-7437 FAX : 093-692-0107	学 内 講 師

総括研究報告

難治性膵疾患に関する調査研究班

総括研究報告書

主任研究者 大槻 眞 産業医科大学第三内科 教授

【研究要旨】

重症急性膵炎、慢性膵炎、膵嚢胞線維症を対象として、その実態を疫学的に調査し、成因や病態を解明し、適切な診断と治療指針を確立することを目的とした。

重症急性膵炎

- (1)平成 15 年 7 月に、「急性膵炎の診療ガイドライン」を発刊した。さらに、急性膵炎の初期診療における注意事項、初期治療の基本に関する診療指針案を作成した。
- (2)平成 14 年度の重症急性膵炎に対する新規医療費受給者数は 1,427 人で、更新受給者数は 152 人であった。前年度に比べ、新規医療費受給者数は増加し、更新受給者数減少した。特定疾患医療費受給者証新規受給者の致命率は 12.3%であった。致命率は 50 歳以降加齢と共に増加し、80 歳以上では 35.5%にも達した。
- (3)1995 年 1 月 1 日から 1998 年 12 月 31 日発症の急性調査(1,088 症例における 1,131 回発症)では、軽症膵炎 39%、中等症膵炎 22%、重症膵炎 39%で、急性膵炎全体の致命率は 5.9%、重症急性膵炎の致命率は 14.2 %であった。
- (4)急性膵炎診断基準・重症度判定基準を、より簡便で、明解かつ客観性があり、判定因子はすべてスコア 1 点とし、3 点以上を「重症」、2 点以下を一括して「軽症」とする改訂案を作成した。

慢性膵炎

- (1)2002 年の 1 年間に医療機関を受診した慢性膵炎確定・準確定例の推定患者数は 44,700 人(95%信頼区間: 35,400-54,000)であった。男女比は 2.9:1 で、有病患者率は、人口 10 万人当たり 35.1 人と推定された。
- (2)全日本断酒連盟に所属している男性会員の 20.8%(857/4,120 人)が過去に膵炎と診断されたことがあり、その内アルコール性が 10.1%、原因不明が 9.9%であった。
- (3)2002 年の 1 年間に医療機関を受診した診断基準を満たす自己免疫性膵炎推計患者数は 900 人(95%信頼区間: 670-1,110 人)、診断基準は満たさないが自己免疫性膵炎と考えられる推計患者数は 800 人(95%信頼区間: 410-1,180 人)、自己免疫疾患(膠原病)に合併した慢性膵炎推計患者数は 530 人(95%信頼区間: 250-810 人)であった。
- (4)現在の慢性膵炎診断基準は全ての成因に共通する慢性膵炎の終末像のみが診断できる基準であることから、現状では明確に定義されていない軽微な変化を表す臨床的カテゴリーとして「アルコール性膵症(alcoholic pancreatopathy)」の概念を提唱し、その診断基準案を作成した。
- (5)現在の慢性膵炎診断の検査法や異常所見では、早い病期での診断が困難であることから、超音波内視鏡検査(EUS)の有用性について検討し、ERCP で軽度変化の膵管像を示す症例に点状、あるいは斑状高エコーなどの膵実質の変化が EUS で特異的に観察されることを明らかにした。

膵嚢胞線維症

- (1)1999 年 1 年間の受療患者数は 15 人(95%信頼区間: 12-18)と推計され、発症頻度の推計値は 1 人/174 万人(95%信頼区間: 1/218 万~1/145 万)であった。第 3 回の全国疫学調査を 2004 年 1 年間および過去 10 年間の CF 患者を対象として行う準備を開始した。
- (2)2 例の男子 CF 患者における *CFTR* 遺伝子変異を解析し、これまで報告のない 460insAT とイントロン 16 からイントロン 17b に及ぶ約 1.4kb の領域の欠失した新たな変異を確認した。
- (3)高感度のクロライド電極を用いて汗の Cl⁻濃度を 10⁻⁶Mまで測定出来た。また、便中エラストアーゼ 1 を測定することで、膵外分泌機能不全を示す重症型と、膵外分泌機能が保たれる中等症・軽症型を乳幼児時期に鑑別出きる可能性を示した。

A. 研究目的

本研究班では、難治性膵疾患として、重症急性膵炎、慢性膵炎、膵嚢胞線維症を対象として、その実態を疫学的に調査し、成因や病態を解明し、難治性膵疾患患者が合理的かつ効率的で、均質な診療を享受するための適切な診断と治療指針を確立することを目的とし、対象疾患毎に以下の目標を掲げた。

I. 重症急性膵炎

重症急性膵炎は良性疾患でありながら、致死率が高く、年間 1,100 人近くが急性膵炎で死亡していると推計されている。重症急性膵炎は男性で、しかも 40 歳代の壮年者層に多いことから日本の労働損失は相当額に達する。本研究班の目的は、①急性膵炎の診断基準と重症度判定基準を再検討すると共に、②重症化機序を患者側因子と病態・治療因子から解明して重症化を阻止し、重症急性膵炎の致死率を改善することと、③重症急性膵炎の社会復帰状況を明らかにすることである。

急性膵炎の重症化を阻止し、致死率を改善できれば、重症急性膵炎医療費を節減させると共に労働損失の抑制に寄与することができる。

II. 慢性膵炎

慢性膵炎は非可逆性に膵の線維化が進行し、終には消化吸収不良や糖尿病などの膵外・内分泌機能不全症状を伴うだけではなく、膵癌をはじめ種々の悪性腫瘍を合併する頻度が高く、生命予後が悪い疾患である。本研究班の目的は、①慢性膵炎の早期像を明らかにし、慢性膵炎を可逆性の時期に診断し、早期治療を開始できるように慢性膵炎の診断基準を再検討すること、②可逆性膵炎である自己免疫性膵炎の病態を明らかにすること、③慢性膵炎の長期予後・転帰を明らかにすることである。

慢性膵炎の予備軍を明らかに出来れば、非可逆性疾患と定義されている慢性膵炎が可逆性疾患となり、医療費を節減させ、労働損失を抑制することができる。

III. 膵嚢胞線維症

膵嚢胞線維症は本邦では極めて稀であり、原因遺伝子(CFTR)の変異が欧米とは異なることも明らかになりつつある。本研究班の目的は、①日本人の膵嚢胞線維症のスクリーニングシステムを確立し、膵嚢胞線維症の疫学調査を行うと共に、②診断基準と治療指針を作成することと、③CFTR 遺伝子変異と慢性膵炎の関連についての調査を行うことである。

原因不明の特発性慢性膵炎やアルコール性慢性膵炎と CFTR 遺伝子変異の関連を解明できれば、慢性膵炎の高危険群を同定できる可能性があり、慢性膵炎の発症予防・阻止ができるようになる。

B. 研究方法

I. 重症急性膵炎

1. 重症急性膵炎実態調査

1) 特定疾患治療研究事業

全国 47 都道府県に対して、平成 14 年度の重症急性膵炎に対する新規医療費受給者数と更新受給者数の調査を行い、重症急性膵炎の医療受給者証申請の現状とその問題点を検討した。都道府県に重症急性膵炎患者の臨床個人調査票の提供を依頼し、臨床個人調査票を基に診療にあたった医療機関に予後調査票を送付した。

都道府県から提供を受けた臨床個人調査票は、患者あるいは患者の家族が特定疾患医療費受給者証申請時に個人情報の開示に同意したものである。

2) 急性膵炎全国調査の再検討

「重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班」(小川道雄班長)より提供された急性膵炎 1,240 例の調査票の現病歴、検査結果、転帰・死因などを詳細に検討し、臨床徴候や検査結果、治療内容の記載が不十分な症例に関しては可能な限り再調査を行った。さらに、各症例に関して急性膵炎診断の妥当性、死亡例では死因が膵炎関連疾患か非関連疾患かをワーキンググループで協議のうえ判定した。重症度は改めて重症度スコアを計算して判定した。

今回使用した臨床調査票ではイニシアル、年齢、男女別で患者を同定しており、患者を特定する事は出来ないことから、患者に不利益とならない。

2. 急性膵炎の診断基準・重症度判定基準の改定

現行の急性膵炎診断基準・重症度判定基準の問題点をワーキンググループで抽出し、試案を作成した。重症度判定基準については、小川班での全国集計症例(1995-1998 年調査、1088 症例、1131 発症)を対象として、現行の判定基準と改訂案について、生命予後を end point とした ROC 曲線を描き、ROC 曲線の area under the curve(AUC)の面積によりその有用性を比較した。また、造影 CT を用いた新しい CT Grade を作成し、CT Grade と死亡率を検討した。

今回対象としたデータベースは症例の氏名が特定されないよう倫理面でも配慮されている。

3. 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

重症急性膵炎の救命率が依然として低い原因として、個々の症例における生体反応が一元的に理解不能であること、特に遺伝子多型や、これに伴う生体防御関連分子の発現が個々で違っていることが挙げられる。そこで、患者側背景因子として、重症急性膵炎の予後や重症急性膵炎悪化に関与する炎症性サイトカインの遺伝子多型と、膵分泌性トリプシンインヒビター (pancreatic secretory trypsin inhibitor: *PSTI/SPINK1*) の遺伝子解析を行い、血清マーカーとしてトリプシノーゲン活性化ペプチド (trypsinogen activation peptide: TAP) とマクロファージ遊走阻止因子 (macrophage migration inhibitory factor: MIF) の血清濃度を測定した。

本研究は、主任研究者と分担研究者の所属する施設 (産業医科大学、東北大学、札幌医科大学)、および検体を採取する施設の倫理審査委員会の認可を得、また患者のインフォームドコンセントを得た上で行った。

4. 急性膵炎における初期診療

急性膵炎の初期治療 (発症 48 時間以内) について、各領域の急性膵炎の専門家による電子メールならびにコンセンサスカンファレンスによって、「急性膵炎の診療ガイドライン」に記載されていない実践的な初期診療指針案を作成した。

保険診療上認可されている医療内容を加味して検討した。

5. 重症急性膵炎の予後調査

1) 短期予後調査

2002 年 4 月から 2003 年 3 月までに発症した重症急性膵炎患者で、特定疾患医療費新規受給者を対象とした。都道府県に重症急性膵炎患者の臨床個人調査票の提供を依頼し、43 道府県から 1,141 症例の臨床個人調査票の提供を受けた。臨床個人調査票を基に予後調査票を作成し、診療にあたった医療機関に送付し、545 例の回答を得た。

都道府県から提供を受けた臨床個人調査票はすべて患者あるいは患者の家族が特定疾患医療費受給者証申請時に個人情報の開示に同意したものである。

2) 長期予後調査

1987 年度に本研究班 (斎藤洋一班長) で実施した重症および中等症急性膵炎 2,533 例に対し、2000 年度に追跡調査を行い 714 例の有効回答を得た。今回、重症急性膵炎の長期予後に発症時の

重症度、成因、膵壊死の有無、外科手術の有無との関連がみられるかを解析した。

今回対象としたデータベースは症例の氏名が特定されないよう倫理面でも配慮されている。

II. 慢性膵炎

1. 実態調査

1) 慢性膵炎と自己免疫性膵炎の実態調査

内科 (消化器科を含む)、外科、消化器外科を調査対象診療科とし、層化無作為抽出法によって、2002 年 1 月 1 日から 2002 年 12 月 31 日までに慢性膵炎及び自己免疫性膵炎で受療した患者数を調査した。調査は郵送法で一次調査と二次調査からなり、一次調査で「患者あり」と報告のあった診療科には、二次調査票 (患者個人票) を送付した。

二次調査票 (患者個人票) の患者氏名はイニシアルで記載をお願いし、個人情報の保護に努める。

2) アルコール性膵炎の実態調査

大量飲酒が明らかな全日本断酒連盟の男性会員を対象とし、全日本断酒連盟からの依頼状を添えて各地の断酒会員へアンケート調査用紙を送付して、回答を得た。

回答は、無記名で得たことから、患者を特定する事は出来ず、患者に不利益とならない。

2. 慢性膵炎診断基準の再検討

1) 慢性膵炎の早期像

経過観察中に慢性膵炎確診・準確診例に進展した慢性膵炎の早期臨床像と、臨床症状発現から診断までの期間について検討した。さらに、胆膵疾患の新しい検査手段として広く普及した超音波内視鏡検査 (EUS) の有用性について、今年度は膵実質の変化を主に検討した。

患者のプライバシー保護のためイニシアル、年齢、男女別で患者を同定した。診療、特に EUS については十分な説明と同意を得た。

2) アルコール性慢性膵炎診断基準

ワーキンググループを設立し、メールアドレスでの議論を行い、アルコール性慢性膵炎診断基準案を作成した。

3) 自己免疫性膵炎診断基準

自己免疫性膵炎が強く疑われるものの、現在の自己免疫性膵炎診断基準を満たさない症例を対象に検査所見、病理所見について検討した。

病理組織を含めた検査所見の本研究への利用については患者本人の承諾を得ると共に解析にあたっては年齢と性別のみの人情報が対象となるため

個人が特定されることはない。

3. 慢性膵炎の原因解明

1) 膵炎発症に関与する遺伝子異常

膵炎発症の家系内集積がある患者と若年発症の膵炎患者を対象とし、カチオニックトリプシノーゲン(*CT/PRSS1*), *PSTI/SPINK1*, $\alpha 1$ -antitrypsin ($\alpha 1AT$)の変異を解析した。

本研究は、熊本大学医学部倫理審査委員会の認可を得、また患者のインフォームドコンセントを得た上で行った。解析希望の有る場合には当該施設でインフォームドコンセント取得後解析した。

2) アルコール性膵炎の原因遺伝子

アルコール性膵炎患者と膵機能障害のないアルコール依存症患者、さらに非アルコール性膵炎、および健常対照者において、細胞毒性物質を無害化する第二相解毒酵素である glutathione S-transferase M1(*GSTM1*), glutathione S-transferase theta 1(*GSTT1*), NADPH-quinone oxidoreductase 1(*NQO1*), NRH-quinone oxidoreductase 2(*NQO2*), N-acetyl transferase(*NAT*) の遺伝子多型を解析した。さらに、lipoprotein lipase(*LPL*)およびアポリポ蛋白 C-II(アポ C-II) 遺伝子と、既に遺伝性膵炎と有意な因果関係について報告されている *CT/PRSS1*, *PSTI/SPINK1*, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator(*CFTR*) の遺伝子についても、その遺伝子異常とアルコール性膵炎との関連について検討した。

本研究は、主任研究者と分担研究者の所属する施設(産業医科大学、国立療養所久里浜病院)および検体を採取する施設の倫理審査委員会の認可を得、また患者のインフォームドコンセントを得た上で行った。

4. 慢性膵炎予後調査

1) 長期予後調査

1994年に実施した慢性膵炎全国調査(松野正紀班長)に基づいて、9年後の2003年に追跡調査を行った。

2) 体外衝撃波結石破碎療法と膵管ステント留置術治療の予後調査

膵石症に対する体外衝撃波結石破碎療法(extracorporeal shock wave lithotripsy: ESWL)や主膵管狭窄に対する膵管ステント治療が多数の施設で施行され、有用性が論じられているが、これらの治療法は、膵病変に対しては健康保険適外であり、治療適応に関しても施設間で異なり、

十分なコンセンサスが得られているとは言えない。これらの治療法の実施状況と長期 outcome 調査を行い、適応を明らかにする。

まず、ESWL と膵管ステント留置術治療の実施状況と長期成績を明らかにする目的で、1,184施設診療科(班研究構成員、一般病床数500床以上で内科・外科・消化器科を標榜する施設)を抽出し、当該治療の有無と治療患者数を調査した(一次調査)。ESWL あるいは膵管ステント治療有りとした施設に対し治療適応、治療内容、治療効果、予後等について個人票形式の二次調査を行った。

二次調査票(患者個人票)の患者氏名はイニシャルで記載をお願いし、個人情報保護に努める。

III. 膵嚢胞線維症

1. 膵嚢胞線症実態調査

平成11年度の第2回全国調査における受療患者数の推計値から、わが国における重症膵嚢胞線維症(cystic fibrosis; CF)の発症頻度の推定を行った。さらに、“特定疾患の疫学に関する研究班”と協議し、第3回重症CF患者全国疫学調査の計画し、個人調査票(案)を作成した。

全国疫学調査については、追跡調査を含めて、名古屋大学倫理委員会の審査を受ける。

2. 膵嚢胞線症の診断

1) *CFTR* 遺伝子変異検索

今年度は2例の男子CF患者における*CFTR*遺伝子変異を解析した。

CFTR 遺伝子変異検索に際しては、第1例では患者の死亡後に両親に対し、その臨床的、遺伝学的意義を説明の上、同意を取得し、剖検肝臓組織よりDNAを抽出した。第2例では患児と両親から同意を取得し、末梢血単核球からDNAを抽出した。得られたDNAをPCR-SSCP法、さらに直接シーケンス法にて解析した。

2) 汗中Cl⁻濃度の測定

CFの診断のため、被験者の負担が少ない汗中Cl⁻濃度の簡便な測定法を開発した。本年度は高感度のクロライド選択電極(ラジオメーター社)を用いて迅速に測定する方法を検討した。

3) 膵外分泌機能

CFは膵外分泌機能不全(PI)を示す重症型と、膵外分泌機能が保たれる(PS)中等症・軽症型に分けられる。乳幼児時期におけるPIとPSの鑑別が便エラスターゼ1の測定により可能か否かを、健常人と進行期の慢性膵炎患者(セクレチン試験にて3因子低下に相当)で比較検討した。

C. 研究結果

I. 重症急性膵炎

1. 重症急性膵炎実態調査

1) 特定疾患治療研究事業対象患者数

(1) 特定疾患治療研究事業による重症急性膵炎に対する新規医療費受給者数は平成 10 年度の 718 人から、平成 14 年度には 1,427 人にまで増加したが、更新受給者数は平成 10 年度の 456 人から平成 14 年度では 152 人に減少した(図 1)。

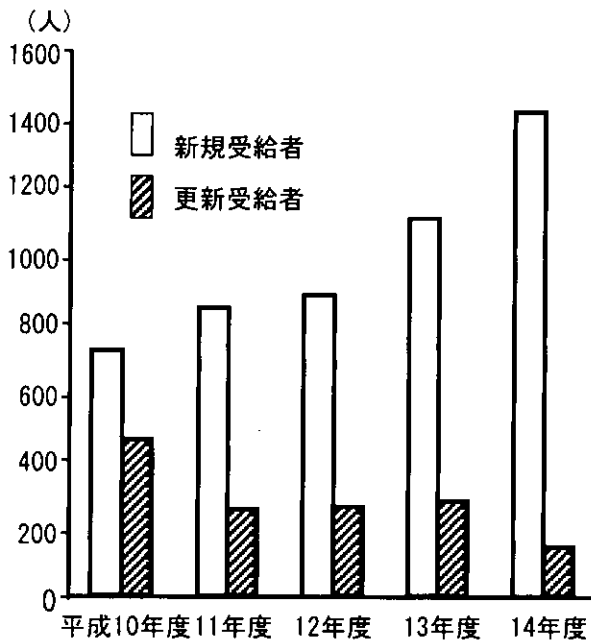


図 1 重症急性膵炎に対する医療費受給者数の推移
新規受給者数は年々増加し、更新受給者数は減少した。

(2) 重症急性膵炎に対する総医療費受給者数に対する更新受給者数の割合も平成 10 年度の 38.8%から、平成 14 年度には 9.6%まで減少した。

(3) 特定疾患医療受給者証新規申請の 40%は重症急性膵炎発症から 1 週以後であった。

(4) 都道府県に重症急性膵炎患者の臨床個人調査票の提供を依頼し、43 道府県から 1,145 症例の臨床個人調査票の提供を受けた。その結果は、

- ①男性 792 例、女性 353 例で、男女比 2.2 : 1 であった。
- ②患者の平均年齢は 54.9 ± 16.7 歳で、男性は 50 歳代が最も多く、女性は 60 歳代が最も多かった。
- ③アルコール性が 45%で最も多く、次いで特発性(26.1%)、胆石性(15.2%)、診断的 ERCP(3.7%)、内視鏡的乳頭処置(3.3%)、高

脂血症(2.9%)の順であった。

④男性ではアルコール性(59.0%)が、女性では特発性(43.9%)が最も多かった。

⑤アルコール性は 40-50 歳代で最も多かったが、特発性と胆石性は加齢とともに増加し、特発性は 70 歳代、胆石性は 60 歳代に最も多かった。

2) 急性膵炎全国調査の再検討

「重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班」(小川道雄班長)が実施した 1995 年 1 月 1 日から 1998 年 12 月 31 日までに研究班の班員とその関連病院を受療した急性膵炎患者 1,240 例の調査票を再検討し以下の結果を得た。

(1) 1995 年 1 月 1 日から 1998 年 12 月 31 日までの急性膵炎調査症例は、1,240 例ではなく、1,088 症例における 1,131 回の急性膵炎発症であった。

(2) 軽症膵炎が約 39%、中等症膵炎が約 22%、重症膵炎が 39%であった(表 1)。

(3) 急性膵炎全体の致命率は 5.9%、Stage 2 以上の重症急性膵炎の致命率は 14.2%で、Stage 別致命率は、Stage 0 では 0.2%、Stage 1 では 0.8%、Stage 2 では 7.5%、Stage 3 では 28.4%、Stage 4 では 64.0%であった(表 1)

表 1 1995年1月1日から1998年12月31日までに発症した急性膵炎1,088症例における1,131回発症の重症度スコアと致命率

重症度スコア*	ステージ	症例数(%)	死亡症例数	致命率
0点	Stage 0	436 (38.6%)	1	0.2%
1点	Stage 1	245 (21.7%)	2	0.8%
2~8点	Stage 2	345 (30.5%)	26	7.5%
9~14点	Stage 3	74 (6.5%)	21	28.4%
15点以上	Stage 4	25 (2.2%)	16	64.0%
判定不能		6 (0.5%)	1	16.7%
合計		1,131 (100%)	67	5.9%

*急性膵炎として入院48時間以内の最高スコア

(4) 入院時の重症度判定の間違が多く、重症膵炎であるにも関わらず、軽症、あるいは中等症急性膵炎と診断され、その結果、初期治療が不適当・不十分で重症化した症例が多かった。

(5) 入院初期の輸液量が少ない症例や、逆に輸液量が多すぎる症例もあったし、蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬の投与量も少ないと考えられ

る症例が多かった。

- (6) 急性膵炎の予後判定には 24~48 時間後の重症度スコアが有用であり、急性膵炎と診断した時点で適切な治療を行い、24~48 時間後に重症度スコアを 2 点以下にすることが急性膵炎の救命率を改善するためには最も重要であると考えられた。

2. 急性膵炎診断基準・重症度判定基準の改訂

現在用いられている急性膵炎診断基準・重症度判定基準は、作成されてから 14 年を経過するが判定因子が多いため、煩雑でわかりにくく、全国調査でも調査結果に欠損項目が目立つことが問題になっている。発症早期に判定する基準としては、より簡便で、明解かつ客観的なものが望まれることから、急性膵炎の診断基準・重症度判定基準の改定案を作成した。

1) 急性膵炎診断基準の再検討

現行の急性膵炎診断基準は臨床の現場で広く用いられているが、近年の画像診断の進歩や膵酵素検査に関するガイドラインなどを反映したものに改訂した(表 2)。

表 2 急性膵炎の診断基準(改定案)

1. 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある。
2. 血中に膵酵素の上昇がある。
3. CT, USまたはMRIで膵に急性膵炎を示す所見がある。

上記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。また、手術、剖検で確認されたものはその旨を付記する。

注：膵酵素は膵特異性の高いもの(膵アミラーゼ、リパーゼなど)を測定することが望ましい。

(改訂部分をアンダーラインで示した)

2) 重症度判定基準の再検討

厚生労働省の難治性膵疾患に関する調査研究班では、1986 年以降数回にわたる大規模な全国調査を行い、我が国の急性膵炎の実態や治療成績について報告してきた。しかし、現在の重症度判定基準では、項目が多いことや、緊急検査に含まれない項目もあること、臨床徴候は発症から 48 時間以内の早期には出現しないことが多いこと、臨床徴候と検査値、あるいは検査値自体にも類似の病態を示す重複した因子があること、さらには、現行の CT Grade は予後を反映していないこと、

現行の予後判定因子 2 点の項目と 1 点の項目は致命率がそれぞれ 40%、30%であり、判定因子に重み付けをする根拠が少ないことなどから、臨床徴候を削除し、数値化できるもののみを予後判定因子として選択し、客観性のあるものとした。さらに、一般緊急検査で対応可能な因子を選択して、項目を整理・統合するとともに、簡便なマーカーなどを追加して重症度判定基準改定案を作成した。予後因子はすべて 1 点とした(表 3)。

表 3 重症度判定基準・スコア(改定案)

1. BE \leq -3 mEq/L
2. BUN \geq 40 mg/dl または Cr \geq 2.0 mg/dl
3. LDH \geq 700 IU/L
4. 血小板数 \leq 10万/mm³
5. Ca \leq 7.5 mg/dl
6. PaO₂ \leq 60 mmHg (room air) または、PaO₂ \leq 70 mmHg (酸素投与下)
7. 年齢 \geq 70歳
8. SIRSスコア \geq 3
9. CRP \geq 15 mg/dl

- ・原則として発症後 48 時間以内に判定する。
- ・予後因子は各 1 点とする。
- ・2 点以下：軽症膵炎
- ・3 点以上：重症膵炎。

現行の重症度判定スコアと改訂スコアについての ROC 解析の結果から、改定案の妥当性が示され、改訂案におけるスコア 2 点以下と 3 点以上で死亡率に明らかな差がみられたことから、3 点以上を「重症」とし、2 点以下を一括して「軽症」として扱うことにした。

3. 急性膵炎重症化機序の解明

1) PSTI 遺伝子変異

PSTI 遺伝子の N34 S 変異は重症急性膵炎の 2 例(6.1%)に、-215G > A 変異は中等症以下の 16 例中軽症の 1 例(6.3%)に認めた。これらの変異は健常対照群では全く検出されず、急性膵炎の発症に生体側因子として PSTI が関与している可能性があった。

2) 血清 MIF と TAP

(1) 重症急性膵炎では、中等症や軽症例よりも入院時の血清 MIF および TAP が有意な高値を示したことから、血清 MIF および TAP が重症化の早期予知マーカーとなる可能性があった。

(2) 重篤な感染症を合併した症例では入院早期に血清 MIF 濃度は高値を示しており、また、感染併発時には再上昇を示したことから、MIF

は重症急性膵炎における感染症合併の早期予知マーカーとなる可能性があった。

4. 急性膵炎における初期診療

平成 15 年 7 月に、本研究班と日本腹部救急医学会・日本膵臓学会が合同で「急性膵炎の診療ガイドライン」を発刊したが、急性膵炎では早期の迅速で適切な診断、重症度評価、治療に関する指標の記載が不足していたことから、急性膵炎専門家による、主に救急患者を扱う一般臨床医を対象とした、急性膵炎の初期診療における注意事項、初期治療(発症 48 時間以内を基本とする)の基本、重症度評価、循環動態の把握、モニタリングと輸液、鎮痛薬・抗菌薬・蛋白分解酵素阻害薬使用の指標、他院への転送基準に関する診療指針案を作成した。

- 1) 早期死亡の多くが初期の輸液不足に起因すると考えられ、急性膵炎では初期の十分な輸液が不可欠である点を強調した。しかし、MEDLINE をデータベースの中心とした文献的検討では、初期輸液の重要性は共通して主張されていたが、その多くには根拠研究の引用はなく、信頼される実践的な治療指針は示されていなかった。
- 2) 常に体液バランスに対する注意と輸液速度の見直しが必要で、画一的な一日総輸液量の推奨は困難と考えられた。
- 3) 膵壊死の有無やその範囲、膵炎の炎症性変化の広がりや重症度や予後と関連することから、腹部 CT、特に、膵壊死の範囲の正確な評価には造影 CT を行うことが必要である点を強調した。
- 4) 十分なモニタリングや治療が行えない場合には高次医療機関へ転送することを強調した。

この指針案が急性膵炎を専門としない一般臨床医に普及し、使用されることにより、急性膵炎患者の救命率の向上が期待される。

5. 重症急性膵炎の予後調査

1) 短期予後調査

平成 14 年度の重症急性膵炎による特定疾患医療費新規受給者を対象に予後調査を行い、545 例の回答を得た。

- (1) 545 例中 88 例の死亡があったが、膵炎に関連のない死亡が 18 例(20.5%)、不明が 3 例あり、膵炎に関連した死亡は 67 例(76.1%)で、致命率は 12.3%であった。
- (2) 致命率は 50 歳以降加齢と共に増加し、80 歳以上では 35.5%にも達した。
- (3) 致命率は手術後(60%)と診断的 ERCP 後

(23.5%)の重症急性膵炎で高かったが、アルコール性重症急性膵炎の致命率は 9.8%で、重症急性膵炎全体の致命率より低かった。

- (4) 重症急性膵炎治癒後の再発が生存例の 12.2%に認められ、その内 29.6%が 2 回以上再発した。アルコール性の 16.7%が再発したが、胆石性の再発は 5.2%であった。

2) 長期予後・転帰

1987 年度に行われた中等症・重症急性膵炎の全国調査症例(斎藤洋一班長)を対象として転帰調査を行い(発症後 13-18 年経過した症例)、得られた 714 例の有効回答を解析した。

- (1) 20.3%に急性膵炎の再発があった。重症度との関連はなかったが、アルコール性膵炎では 32.4%と高く、胆石性では 7.4%と低かった。
- (2) 14.8%が慢性膵炎確定例への移行した。重症度や膵壊死・外科手術との関連はなかったが、アルコール性膵炎では 26.0%と高く、胆石性では 1.7%と低かった。
- (3) 13.0%で糖尿病が合併していた。アルコール性膵炎では 20.6%と高かったが、膵壊死との関連はなかった。
- (4) 経過観察中(発症後 13-18 年)に 199 例が死亡例した。死因として悪性腫瘍が 43 例(21.6%)であり、一般の 30.7%(1999 厚労省人口動態統計)と比して低かった。悪性腫瘍(43 例)中膵癌は 18.6%(8 例)であり、一般の 6.4%(1999 厚労省人口動態統計)と比して高かったが、このうち 3 例では急性膵炎の原因疾患が膵癌であった。

6. 治療ガイドライン

平成 15 年 7 月に、本研究班と日本腹部救急医学会・日本膵臓学会が合同で「エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン」を発刊した。2 年後にアンケート調査を施行してガイドラインの評価を行う。

II. 慢性膵炎

1. 推計患者数

1) 慢性膵炎

2002 年に慢性膵炎で受療した患者を対象とした全国調査を実施し、年間受療者数を推計した(有効回収率 31.08%)。

- (1) 2002 年に医療機関を受診した慢性膵炎確定・準確定例の推定患者数は 44,700 人(95%信頼区間: 35,400-54,000)であった。
- (2) 男女比は 2.9 : 1 で、有病患者率は、人口 10

万人当たり 35.1 人と推定された。

- (3) 慢性膵炎の成因は、アルコール性 69.7%、特発性 21.4%、胆石性 3.5%であった(現在 2 次調査票の回収中)。

2) アルコール依存症者における慢性膵炎の罹患率

全日本断酒連盟に所属している男性会員 7,876 名にアンケート調査を行い、得られた 4,120 名からの回答(回収率 52.3%)を解析した。

- (1) 20.8% (857 人) が過去に膵炎と診断されたことがあった(アルコール性 10.1%、原因不明 9.9%、胆石性 0.8%)。
- (2) アルコール性膵炎の初飲年齢は 18.9 ± 3.83 歳(平均±標準偏差)、膵炎診断時年齢は 43.3 ± 10.4 歳、飲酒期間は 24.4 ± 10 年、一日平均飲酒量は 7.4 ± 5.1 合、総飲酒量はエタノール換算で $1,398 \pm 1,195$ Kg であった。

3) 自己免疫性膵炎

2002 年に自己免疫性膵炎で受療した患者を対象とした全国調査を実施した(有効回収率 33.02%)。

- (1) 2002 年に医療機関を受診した診断基準を満たす自己免疫性膵炎推計患者数は 900 人(95%信頼区間: 670-1,110 人)であった。
- (2) 診断基準は満たさないが自己免疫性膵炎と考えられる推計患者数は 800 人(95%信頼区間: 410-1,180 人)であった。
- (3) 上記以外で自己免疫疾患(膠原病)に合併した慢性膵炎推計患者数は 530 人(95%信頼区間: 250-810 人)であった。

今後二次調査(個人調査)を行い、自己免疫性膵炎の臨床像や診断基準における問題点を明らかにし、さらに自己免疫性膵炎の治療ガイドラインの策定をめざす。

2. 慢性膵炎診断基準の再検討

1) 慢性膵炎の早期像

現在の慢性膵炎診断検査法は軽度の膵組織破壊を診断できるほど鋭敏ではなく、慢性膵炎と診断できる時には、既に全ての成因に共通する慢性膵炎の終末像が完成している。そこで、慢性膵炎の早期の臨床像を明らかとするために、現在の診断基準で慢性膵炎と診断できた症例の、臨床症状発現からの確定診断に至るまでの臨床経過を検討した。

- (1) アルコール性急性膵炎で再発した例では、32.4%が慢性膵炎に進展した。他の成因例の進展は低頻度であった。

- (2) 慢性膵炎の早期臨床像は成因により異なり、アルコール大量摂取者で急性膵炎の繰り返す時は慢性膵炎早期として治療すべきであると考えられた。

- (3) 非アルコール性慢性膵炎の早期については症状が乏しく、罹病期間も短いと思われた。

- (4) 早期慢性膵炎の診断には石灰化以外の確実な症状と所見を明らかにすることと、成因を加味した診断基準を作成することが必要であると考えられた。

2) EUS を用いた早期慢性膵炎の診断

現行の慢性膵炎診断の検査法や異常所見では、早い病期での診断が困難であることから、EUS の有用性について検討した。

- (1) ERCP で軽度の膵管変化を示す症例に、点状、あるいは斑状高エコーなどの膵実質の変化が EUS で特異的に観察された。
- (2) 現在行われている EUS による膵の観察方法、所見の把握法、記載法が施設で異なることより、用語の標準化を行った。
- (3) The Minimal Standard Terminology (MST) in Gastrointestinal Endosonography に準じ、Wallace の提案を基に早期膵管変把握に有用と思われる EUS の異常所見 14 所見を取り上げ、標準画像を提示した。

3) アルコール性膵障害診断基準案

医療機関で治療を受けるアルコール性慢性膵炎症例の大半は、すでに終末像として完成している。膵の変化が軽微な段階で発見し、治療的アプローチ(すなわち禁酒)を開始することが、臨床的、医療経済的観点からも必要である。現在の慢性膵炎診断基準で確診・準確診例と診断される以前の軽微な変化を表す臨床的カテゴリーとして「アルコール性膵症(alcoholic pancreatopathy)」の概念を提唱し、その診断基準案を作成した。

本診断基準案では「アルコール性膵障害」を、アルコールを原因として惹起される膵の異常をすべて包括する概念と定義した。組織像および画像上の所見は、現在の慢性膵炎確診および準確診の定義に入るものは除き、それ以前の軽微な変化を捉えることを目的に定義した。これらのことより pancreatopathy として表現される病態は、現在の慢性膵炎診断基準では確診あるいは準確診例と診断出来ない程度の軽微な機能的・形態的变化を意味することになる。今後 pancreatopathy の定義と診断基準案の妥当性に関しては、retrospective もしくは prospective な調査を行い検証する。