

### 3. 自己免疫性膵炎診断基準の再検討

近年急増している自己免疫性膵炎の病態を明らかにすると共に、自己免疫性膵炎診断基準2002(日本膵臓学会)を満たさないが本症の疑われる症例を検討し、以下の結果を得た。

- 1) 浸潤リンパ球はT細胞が優位である場合が多かった。
- 2) 画像上膵の異常領域が1/3未満の限局性膵病変でも、血液学的所見や病理組織学的に典型的な自己免疫性膵炎と矛盾しない症例が存在した。
- 3) IgG4高値例を高頻度に認めた。
- 4) 疾患特異的自己抗体の存在は不明であるが、炭酸脱水酵素(II, IV)やラクtofエリンなどに対し自己抗体が時に検出された。
- 5) 診断基準項目のうち画像所見のみを満たすが、ステロイドの奏功する症例が見られた。
- 6) 膵以外の臓器病変(胆管病変, 唾液腺炎, 後腹膜線維症, 肺門リンパ腺腫大, 閉塞性静脈炎など)の合併を認め、全身疾患の可能性も考えられた。

現在回収中の二次調査で、自己免疫性膵炎の病態を明らかにすると共に、これらの結果を基にして、現行の自己免疫性膵炎診断基準の検証と改訂を検討する。

### 4. 慢性膵炎の原因の解析

#### 1) 遺伝子異常に起因する膵炎

膵炎発症の家系内集積がある患者、若年発症の膵炎患者のCT/PRSS1, PSTI/SPINK1,  $\alpha$ 1AT遺伝子変異を解析した。

- (1) 23例中3名にN29IのCT/PRSS1変異を、1名にN34SのPSTI/SPINK1変異を、1名にE264Vの $\alpha$ 1AT変異を認めた。
- (2) N34SのPSTI/SPINK1変異を認めた患者では同時にIVS1-37T>C変異を認めた。

#### 2) アルコール性膵炎の原因遺伝子の解析

アルコール性膵炎34検体、非アルコール性慢性膵炎1検体、アルコール依存症54検体、健常者42検体の収集を行った。今後もアルコール性慢性膵炎症例および非アルコール性慢性膵炎症例の検体を収集し、原因遺伝子としてアルコールによる酸化ストレスを無害化する第二相解毒酵素の遺伝子としてGSTM1, GSTT1, NQO1, NQO2, NATを、高中性脂肪に関係する遺伝子としてLPLおよびアポC-II遺伝子を、さらに遺伝性膵炎との関連が報告されているCT/PRSS1, PSTI/SPINK1, CFTRの遺伝子について検討を開始した。

### 5. 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。現在調査票の回収と解析中である。

#### 2) 体外衝撃波結石破砕療法(ESWL)と膵管ステント留置術治療の実態と予後調査

一次調査で334施設診療科から回答数を得た(有効回収率28%)。

- (1) 膵石に対するESWLは47施設・診療科(14.1%)。膵管ステントは65施設・診療科(19.5%)で施行されていた。
- (2) 二次調査回答数は、2004年1月28日現在222人(男性181人, 女性41人)で、治療例の男女比は4.4:1, 成因別では、アルコール性72%, 特発性23%, 胆石性1%, その他・不明4%であり、アルコール性症例が多く治療されていた。
- (3) 治療法ではESWL単独で施行される例が多かった。
- (4) 主膵管狭窄があっても膵管ステントは約半数の症例でしか留置されていなかった。
- (5) 治療後の疼痛再発, 膵石再発が治療例の20%, 21%に見られ、平均15.6ヶ月, 15.8ヶ月に再発症していた。膵石再発と疼痛再発とがほぼ同頻度で同時期に生じているのは、疼痛再発で精査した結果膵石再発が確認されたことを示しているものと思われる。
- (6) 今後、除痛効果/発症抑制効果, 栄養状態への効果, 耐糖能の維持, 外分泌能の維持に関して長期成績の検討を行ない、さらにステント効果の安定性(平均交換回数/年)と治療法の適応に関して検討する。

### III. 膵嚢胞線維症

#### 1. 膵嚢胞線症実態調査

##### 1) 膵嚢胞線症発症頻度の推定

平成6年度(1994年)の第1回調査では29例(そのうち11例は死亡例)のCF確診症例が集積された。平成11年(1999年)の疫学調査では、1999年1年間の受療患者数は15人(95%信頼区間: 12-18)と集計された。この年の人口動態統計による0-19歳の人口から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。

##### 2) 全国疫学調査

第2回(平成11年)の全国疫学調査の調査方法に準じて、調査対象を全国基幹病院(400床以上)

の小児科，調査期間を 2004 年 1 年間および過去 10 年間とした。一次調査票の発送は，平成 17 年 1 月，二次調査票の発送は，平成 17 年 2 月の予定である。第 1 回と第 2 回の調査で集められた症例の追跡調査を併せて実施する。

## 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，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。

### 2) 汗中 Cl<sup>-</sup>濃度の測定

高感度のクロライド電極を用いて汗の Cl<sup>-</sup>濃度を 10<sup>-6</sup>M まで測定出来た。

### 3) 膵外分泌機能

最近開発されたエラスターゼ 1 に対するポリクローナル抗体を用いた ELISA 測定キットで正常対照と慢性膵炎患者における便中エラスターゼ 1 濃度を比較すると，大多数の膵外分泌不全患者は異常低値を示した。

## D. 考察

### 急性膵炎

平成 14 年度の特定疾患医療費新規受給者数は 1,427 人で平成 10 年度の 2 倍に増加していたが，重症急性膵炎の年間発症推計患者数 4,900 人の 29% にすぎない。平成 14 年度の更新受給者数は 152 人で平成 10 年度の 34.3% にまで減少し，総受給者数に対する更新受給者率も平成 10 年度の 38.8% から平成 14 年度には 9.6% まで減少しており，制度の適切な運用がなされるようになってきたと考えられる。しかし，新規受給者数は都道府県によりばらつきがあった。新規受給者数の下位 5 県は，人口 100 万人当たりの新規受給者数で検討してもいずれも全国平均以下であったこと，特定疾患医療費申請の約 40% は重症急性膵炎発症から 1 週以後になされていたことより，重症急性膵炎と診断された患者は，直ちに特定疾患医療費受給の申請をするよう本制度の普及を図る啓蒙活動を行う必要がある。

平成 14 年度の重症急性膵炎特定疾患医療費新規受給者を対象とした全国調査での致命率は 12.3% であり，平成 10 年度と同様の調査における致命率 22% に比し著明に低下した。一方，1995 年 1 月 1 日から 1998 年 12 月 31 日まで 4 年間の急性膵炎調査では，重症急性膵炎の致命率は 14.2% であった。重症急性膵炎による死亡例の

28% は急性膵炎発症 1 週間以内であったが，特定疾患医療費申請の約 40% は重症急性膵炎発症 1 週以後になされており，申請前に死亡した重症急性膵炎は致命率に反映されないことから，特定疾患医療費受給者の致命率が低かったと考えられる。

1995 年 1 月 1 日から 1998 年 12 月 31 日までの急性膵炎調査では，軽症膵炎が約 40%，中等症膵炎が約 20%，重症膵炎が 40% で，当初の報告に比べ<sup>1)</sup>，軽症膵炎は減少し，重症急性膵炎が増加した。さらに，急性膵炎の致命率も，膵炎全体では 7.5% から 5.9% へ，重症急性膵炎では 22.5% から 14.2% と低下した。これは当初の報告に<sup>1)</sup>，調査対象期間外症例，重複報告，膵炎と診断できない症例，急性膵炎非関連疾患による死亡例等が含まれていたことによるものであった。

諸外国では，急性膵炎の致命率は急性膵炎全体では 6~9%，重症急性膵炎では 16.1~28.3% と報告されている<sup>2-5)</sup>。急性膵炎の重症度判定基準も異なり，これらの報告と今回の解析結果を直接比べる事は出来ないが，日本における急性膵炎の致命率は諸外国とほぼ同じであると言える。

急性膵炎発症時軽症あるいは中等症膵炎と診断されていた症例のうち，重症化し，死亡した症例を検討すると，入院時の重症度判定の間違いが多く，重症膵炎であるのも関わらず，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・不十分で重症化していた。

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ことから，今回急性膵炎における初期診療と高次医療施設への搬送基準の指針案を作成した。

現在の重症度判定基準では，判定に必要な臨床徴候と検査項目が多く，重症度が正確に判定されていなかったことから，より簡便にかつ正確に重症度を判定出来るように，急性膵炎の重症度判定基準の改定案を作成した。重症度判定基準改定案の作成にあたっては，重複した因子を整理・統合するとともに，簡便なマーカーなどを追加した。さらに，CT 検査を独立させ，CT 画像がない場合でも重症度を判定できるように配慮した。

1987 年度の本研究班全国調査症例の発症後 13-18 年経過例を対象とし，重症急性膵炎の長期予後を解析したところ，アルコール性膵炎では急性膵炎の再発が 32.4% にあり，26.0% が慢性膵炎確診例へ移行し，糖尿病合併が 20.6% 見られた。

このように，アルコール性膵炎における予後が不良であることが明らかとなり，急性膵炎発症後の

飲酒状況と長期予後との関連を解析する必要があると考えられた。

#### 慢性膵炎

今回の慢性膵炎疫学調査は自己免疫性膵炎の全国疫学調査と平行して行った。今回の調査では、層化無作為抽出法による調査を行ったことと、新しい疾患概念である自己免疫性膵炎を除外した慢性膵炎の確診例および準確診例を対象としたことが前回の調査と異なる。

1次調査の結果から、2002年1年間の慢性膵炎の推計受療患者数は44,700人であった。3年前の調査<sup>6)</sup>では、1999年1年間の慢性膵炎の推計患者数42,021.7人である。今回の調査と前回の調査では調査方法が異なるため、単純に比較することはできないが、この3年間で慢性膵炎の推計受療患者数は約6.4%増加したことになる。また、推定有病患者率も人口10万人当たり33.2人から35.1人に増加した。

全国の男性断酒会会員にアンケート調査を行ったところ、膵炎の既往を20.8%に認め、このうちアルコール性が10.1%、胆石性が0.8%、原因不明が9.9%であった。この結果から、大酒家における膵炎の頻度は10.1%、原因不明とされた膵炎もアルコール性と考えると、実に大酒家の20%が膵炎を発症したことになる。アルコール性膵炎例と膵炎既往のない症例をくらべると、アルコール性膵炎例では初飲年齢が若く、一日の飲酒量が有意に多かった。すなわち、アルコール性膵炎例では、総アルコール摂取量が多いことになる。

今回の重症急性膵炎の予後調査では26.0%が慢性膵炎確診例へ移行しているし、アルコール性急性膵炎例で急性膵炎発作を繰り返す例の約30%が慢性膵炎へ進展したことから、アルコール摂取者の男性で急性膵炎を繰り返したときは慢性膵炎の早期像である確率が高く、強力に治療すべきであると考えられた。

これまでの全国集計によれば慢性膵炎症例の成因として急性膵炎の割合は2.5%と低い<sup>7)</sup>、これは初回診察時慢性膵炎を否定できなかったか、またすぐ再発することより初回膵炎発作も慢性膵炎の急性増悪として判定することが多いためと考えられる。しかし、アルコール性膵炎では急性から慢性に連続的に移行する症例が決して稀でないことが確認されており<sup>8,9)</sup>、アルコール性膵炎で再発したときは慢性膵炎早期像として対応し再発を阻止すべきであると考えられる。

慢性膵炎診断の問題点は、現在の検査法が軽度の膵組織破壊を診断できるほど鋭敏でないことである。アルコール性慢性膵炎症例と特発性慢性膵

炎症例では経過が異なること、早期慢性膵炎の臨床像も違ったものと推測されることなどから、成因別に慢性膵炎の臨床診断基準を設定することが、早期診断に結びつくと考えられる。

アルコール性慢性膵炎症例の大半は医療機関を受診した時には、既に全ての成因に共通する終末像を完成している。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。そこで、現在の慢性膵炎確診および準確診例と診断される以前の軽微な変化を捉えることを目的に、現状では明確に定義されていない「アルコール性膵障害」の診断基準案を作成した。軽微な変化を表す「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。

慢性膵炎の早期を診断する方法として、EUSの有用性を明らかにした。膵管像の変化が極軽度な例でEUSによる膵実質での異常像が見られ、特に点状高エコーが早期慢性膵炎の診断に有用である可能性が示された。また早期病変把握に有用と思われるEUSの異常所見14項目を規定した。

今回の調査ではじめて自己免疫性膵炎の年間受療者数(900人)が明らかとなった。診断基準は満たさないが自己免疫性膵炎と考えられる症例の年間推計受領患者数も800人いることが示された。自己免疫性膵炎の確診が得られなかった理由として、膵管狭細像が膵全体の1/3以下であったことが挙げられる。疑い例が確診例とほぼ同数であったことより、今後疑い例を拾いあげる方向への診断基準の改訂が望まれる。

#### 膵嚢胞線維症

平成11年の第2回疫学調査のデータを基にCFの発症頻度を推計したところ、1人/174万人と非常に低い値が出た。CFは非常に稀な疾患であるため、数例の調査もれによっても推計値に大きな誤差を生む可能性がある。今後は登録制を導入するなど、より正確な疫学データを得ることにより、CF患者のQOLの改善と予後の改善に役立つ対策を講じる必要があると思われる。

平成16年度にはCFの第3回全国疫学調査を予定しており、これまでの調査で集められた症例の追跡調査もする予定である。

CFの的確な早期診断をめざして新たな検査法の開発を試みた。診断基準の必須項目である汗のCl<sup>-</sup>濃度を高感度クロライド電極で10<sup>-6</sup>Mまで測定することが可能であった。膵外分泌機能検査として便中エラスターゼ-1を測定することによりCFの重症度判定に必要なPIとPSを判定することが

可能であると考えられた。

CFTR 遺伝子の病的変異は 1,000 種以上報告されているが、わが国の CF 患者における CFTR 遺伝子変異はきわめて稀なもの、あるいはこれまで報告のないものが大半を占め、欧米人の変異スペクトラムと全く異なっている。したがって欧米人を対象としたスクリーニング体系では日本人の CFTR 変異は検出されない可能性が高い。今後日本人 CF の原因となる CFTR 遺伝子の病的変異の種類、頻度を明らかにし、わが国独自の、かつ疾患特異的なスクリーニング体制を確立してゆかなければならない。

## E. 結語

本研究班では、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。

重症急性膵炎による特定疾患医療費新規受給者の致死率は 12.3%であった。1995 年～1998 年発症の急性調査では、急性膵炎全体の致死率は 5.9%、重症急性膵炎の致死率は 14.2%であった。急性膵炎は良性疾患であるながら致死率が依然として高い。

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、急性膵炎診断基準・重症度判定基準の改訂案を作成した。これらが普及すれば、今後急性膵炎の救命率の向上が期待される。

慢性膵炎の年間推計受領患者数も有病率も 1999 年の調査より増加していた。大酒家ではアルコール性膵炎が 10.1%、原因不明の膵炎が 9.9%と、膵炎の頻度が高かった。アルコール性膵炎において、急性膵炎の再発、慢性膵炎確診例への移行、糖尿病の合併が多く、予後不良であった。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」の概念を提唱し、その診断基準案を作成した。

膵嚢胞線維症の発症頻度の推計値は 174 万人に 1 人で、日本人には非常に稀であり、しかも、日本人の CFTR 遺伝子変異はきわめて稀なもの、あるいはこれまで報告のないものが大半を占めることから、今後わが国独自の、かつ疾患特異的なスクリーニング体制を確立してゆかなければならない。

## F. 参考文献

1. 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.

2. Mann DV, Hershman MJ, Hittinger R, Glazer G. Multicentre audit of death from acute pancreatitis. *Br J Surg* 1994; 81: 890-3.
3. Toh SK, Phillips S, Johnson CD. A prospective audit against national standards of the presentation and management of acute pancreatitis in the South of England. *Gut* 2000; 46: 239-43.
4. Eland IA, Sturkenboom MJ, Wilson JH, Stricker BH. Incidence and mortality of acute pancreatitis between 1985 and 1995. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1110-6.
5. Gullo L, Migliori M, Olah A, Farkas G, Levy P, Arvanitakis C, Lankisch P, Beger H. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas* 2002; 24: 223-7.
6. 税所宏光, 跡見 裕, 大槻 眞, 加嶋 敬, 早川哲夫, 松野正紀, 西森 功, 池井 聰, 池田靖洋, 今泉俊秀, 衛藤義勝, 大井 至, 小倉嘉文, 木村 理, 黒田嘉和, 下瀬川徹, 白鳥敬子, 高田忠敬, 田代征記, 玉腰暁子, 中尾昭公, 中村光男, 野田愛司, 馬場忠雄, 船越顕博, 丸山勝也, 山城雄一郎, 吉村邦彦. 慢性膵炎の実態調査. 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 2001: 74-9.
7. 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班. 慢性膵炎全国集計調査報告. *胆と膵* 1987; 8: 359-87.
8. Klöppel G, Maillet B. Pathology of acute and chronic pancreatitis. *Pancreas* 1993; 8: 659-70.
9. Ammann RW, Heitz PU, Kloppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological longterm study. *Gastroenterology* 1996; 111: 224-31.

# 分担研究報告

## I. 重症急性膵炎

### 1) 共同研究プロジェクト

## 平成 14 年度重症急性膵炎申請状況と問題点

研究報告者 大槻 眞 産業医科大学第三内科 教授  
共同研究者 木原康之 産業医科大学第三内科

### 【研究要旨】

平成 14 年度の重症急性膵炎の医療受給者証申請の現状とその問題点について検討した。重症急性膵炎に対する医療受給者証の平成 14 年度の新規受給者数は平成 10 年度に比し増加したが、更新受給者数は平成 11 年度以後減少し、医療受給者証の総受給者数に対する更新受給者数の割合は平成 14 年度に 9.6%まで低下した。新規受給者数、更新受給者数は都道府県により差がみられた。主治医が重症急性膵炎発症から 1 週以後に臨床調査個人票を作成したものが 39.4%を占めていた。申請前に死亡した患者は特定疾患医療受給者証が交付されないことから、主治医が入院後出来るだけ早期に書類を作成する必要がある。今後も新規申請者数の少ない県を中心に、尚一層、制度の普及を図る啓蒙活動を行う必要がある。

### A. 研究目的

重症急性膵炎は平成 3 年 1 月に特定疾患治療研究事業の対象疾患に指定されたが、難治性膵疾患調査研究班(小川班)が平成 9 年度に行った重症急性膵炎に対する特定疾患治療研究事業の実態調査により、1) 複数年にわたり医療費証の受給が継続されている場合が多いことと、2) 都道府県間で制度の運用に差があることが明らかにされた<sup>1)</sup>。平成 10 年度に特定疾患治療研究事業の改正が行われ、公費で全額負担していた医療費自己負担分の一部を患者が自己負担する制度が導入されたが、重症急性膵炎は良性疾患でありながら致命率が高く、急速に進行することから、平成 15 年度の制度改正においても引き続き医療費自己負担分の全額が公費で負担されることとなった。平成 14 年度の本制度の運用実態を明らかにするため、都道府県に対してアンケート調査を行い、重症急性膵炎の医療受給者証申請の現状とその問題点について検討した。

### B. 研究方法

全国 47 都道府県に対して 1) 平成 14 年度の重症急性膵炎に対する医療受給者証の新規受給者数および更新受給者数、2) 平成 14 年度に更新した患者の受給開始年度を調査し、すべての都道府県から回答を得た。同様の方法で前年度に行った平成 10 年度から 14 年度の調査結果と比較検討した。(倫理面への配慮)調査対象は 1) 平成 14 年度の重症急性膵炎に対する医療受給者証の新規受給者数および更新受給者数、2) 平成 14 年度に更新した患者の受給開始年度についてであり、患者個人情

報について調査を行っていない。

### C. 研究結果

重症急性膵炎に対する医療受給者証の新規受給者数は平成 10 年度以後増加し、平成 14 年度の新規受給者数は全国で 1,427 人であった。一方、更新受給者数は平成 10 年度以後減少し、平成 14 年度の更新受給者数は全国で 152 人であった(図 1)。医療受給者証の総受給者数に対する更新受給者数の割合は平成 10 年度は 38.8%であったが、以後漸減し、平成 14 年度は 9.6%であった。

平成 14 年度の都道府県別の新規受給者数を検討すると東京都、大阪府、福岡県、兵庫県、広島県の順で新規受給者数が多かったが、東京都の人口 100 万人当たりの新規受給者数は全国平均以下であった。一方、徳島県、宮崎県、和歌山県、佐賀県、石川県は新規受給者数の下位 5 都道府県であり、都道府県人口 100 万人当たりの新規受給者数でも、5 県とも当該年度の全国平均を下回っていた。さらに愛知県、千葉県は都道府県人口 100 万人当たりの新規受給者数で下位 3 都道府県に位置し、両県は平成 13 年度も下位 5 都道府県にあり、医療受給者証の新規受給者数は都道府県により差がみられた(表 1)。

平成 14 年度の都道府県別の更新受給者数を検討すると東京都、福島県、青森県、福岡県、石川県が上位 5 都道府県を占め、人口 100 万人当たりの更新受給者数でも、東京都を除く 4 県で全国平均を上まわっていた。一方、平成 14 年度では 9 県で更新者数が 0 人で、特に鳥取県は平成 10 年度から 5 年連続で更新者数が 0 人であった(表

2) .平成 14 年度に医療受給者証を更新した患者の初回申請年度を検討すると平成 11 年度に新規申請した患者が 5 人、平成 12 年度が 9 人、平成 13 年度が 88 人で、平成 12 年度以前より 3 年度以上にわたり更新している例（北海道 3 例、石川県 3 例、沖縄県 2 例、大阪府 2 例、福井県 1 例、香川県 1 例、長野県 1 例、新潟県 1 例）が更新者全体の 9.2%に認められたが、平成 13 年度の更新者全体に占める 3 年度以上にわたる更新者数の頻度（12.6%）に比し低下していた（表 3）。

平成 14 年度に新規に特定疾患医療受給者証の申請の際に提出された臨床調査個人票の主治医記載日が重症急性膵炎発症から 2 日以内のものは 18.3%にすぎず、1 週以後のものが 39.4%を占めていた（表 4）。

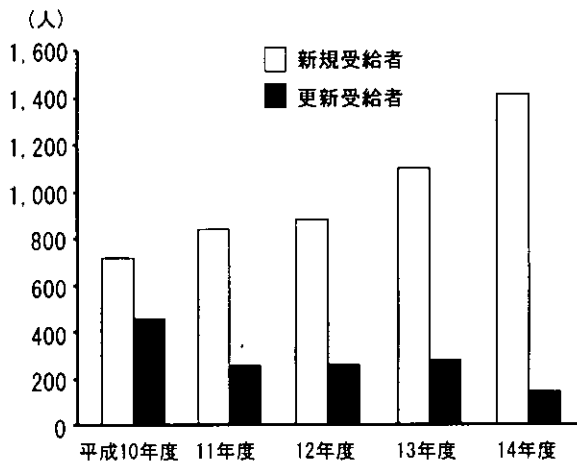


図 1 重症急性膵炎医療受給者証受給者数

表 1 都道府県別新規受給者数  
—都道府県人口100万人当たり—

	平成13年度		平成14年度	
上位 5 都道府県	福井県	40.29	青森県	21.74
	秋田県	29.51	島根県	21.14
	島根県	25.10	広島県	21.02
	沖縄県	19.83	鳥取県	19.67
	山形県	19.37	山形県	19.37
下位 5 都道府県	熊本県	4.31	高知県	6.17
	千葉県	4.09	宮崎県	6.00
	愛知県	4.04	千葉県	5.79
	山梨県	3.42	茨城県	5.75
	徳島県	1.22	愛知県	1.22
全国平均		10.62		12.08

表 2 都道府県別更新受給者数  
—都道府県人口100万人当たり—

	平成13年度		平成14年度	
上位 5 都道府県	広島県	12.61	石川県	7.67
	高知県	8.63	和歌山県	7.51
	秋田県	8.43	福島県	6.61
	富山県	8.09	青森県	6.11
	熊本県	8.09	熊本県	4.31
更新受給者が いない都道府県	青森県	鳥取県	山形県	鳥取県
	岩手県	山口県	栃木県	佐賀県
	千葉県	徳島県	静岡県	大分県
	三重県		岐阜県	宮崎県
			富山県	
全国平均		3.16		1.54

表 3 更新者の初回申請年度

	平成13年度	平成14年度
前々年度以前	14人 (5.0)	5人 (3.3)
前々年度	21人 (7.6)	9人 (5.9)
前年度	163人 (58.6)	88人 (57.9)
該当年度	80人 (28.8)	50人 (32.9)

( ) : 更新者に占める割合 (%)

表 4 膵炎発症から申請までの日数

時間	患者数	頻度 (%)
2日以内	210	18.3
3-7日	470	41.1
8-14日	171	14.9
15-30日	158	13.8
2-3ヶ月	95	8.3
4-6ヶ月	27	2.4
不明	14	1.2
合計	1,145	100

} 39.4%



#### D. 考察

重症急性膵炎は平成 3 年に特定疾患の対象疾患に指定された。平成 14 年度の特定疾患医療受給者証の新規受給者数は 1,427 人で平成 10 年度の 1.97 倍に増加しているが、急性膵炎の全国疫学調査の結果から推計された重症急性膵炎の年間発症患者数 4,900 人<sup>2)</sup>の 29%にすぎない。特定疾患治療研究事業の対象が保健診療の際に自己負担がある患者で、医療保険に加入していない患者や申請前に死亡した患者は対象から除外されることを考慮しても、特定疾患医療受給者証の新規受給者数は依然として少ない。新規受給者数は都道府県によりばらつきがあり、新規受給者数の下位 5 県は、人口 100 万人当たりの新規受給者数で検討してもいずれも全国平均以下である。今後も新規申請者数の少ない県を中心に、尚一層、制度の普及を図る啓蒙活動を行う必要がある。

特定疾患医療受給者証の申請の際に必要な臨床調査個人票を主治医が重症急性膵炎発症から 1 週以後に作成したものが 39.4%を占めていた。申請前に死亡した患者は特定疾患医療受給者証が交付されないことから、主治医が入院後出来るだけ早期に書類を作成する必要がある。

平成 10 年度の制度の改訂後、重症急性膵炎患者の医療受給者証の有効期間はその病態に鑑み原則として 6 ヶ月とされた。一方、新規認定から 6 ヶ月後においても診断基準に照らして重症急性膵炎が継続した状態にあると認められる者については、この限りではないとされるが、医療受給者証の更新は慎重になされなければならない。平成 14 年度の全国の更新受給者数は 152 人で平成 10 年度の 34.3%にまで減少し、総受給者数に対する更新受給者数も平成 10 年度の 38.8%から平成 14 年度には 9.6%まで減少しており、制度の適切な運用がなされるようになってきたと考えられる。昨年度、本研究班で重症急性膵炎の治療内容、治療後の経過、現在の後遺症および申請時における問題点が明らかになるよう新しい更新申請用の臨床調査個人票を作成したので、この更新調査票が適用されるようになった平成 15 年度では重症急性膵炎医療受給者証の更新受給者数の低下していると予想される。

#### E. 結語

平成 14 年度の重症急性膵炎の医療受給者証申請の現状とその問題点について検討した。新規受

給者数は増加しているが、重症急性膵炎の推定受療者数に比し少ないことから、今後も新規申請者数の少ない県を中心に、尚一層、制度の普及を図る啓蒙活動を行う必要がある。主治医が重症急性膵炎発症から 1 週以後に臨床調査個人票を作成したものが 39.4%を占めていた。申請前に死亡した患者は特定疾患医療受給者証が交付されないことから、主治医が入院後出来るだけ早期に書類を作成する必要がある。

#### F. 参考文献

1. 小川道雄, 広田昌彦. 重症急性膵炎医療費給付制度の見直し. 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 9 年度研究報告書 1998: 24-8.
2. 玉腰暁子, 林 櫻松, 大野良之, 川村 孝, 小川道雄, 広田昌彦. 急性膵炎の全国疫学調査成績. 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 年度研究報告書 2000: 36-41.

#### 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(予定を含む.)

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

## 重症急性膵炎実態調査

研究報告者 大槻 眞 産業医科大学第三内科 教授  
共同研究者 木原康之 産業医科大学第三内科

### 【研究要旨】

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、特定疾患医療費受給者証の新規受給者1,145例を対象とし、全国調査を行った。特定疾患医療費受給者証新規受給者1,145例の平均年齢は $54.9 \pm 16.7$ 歳で、男性：女性=2.2：1であった。成因はアルコール性が44.5%で最も多く、次いで特発性(26.1%)、胆石性(15.2%)であった。転帰調査で回答を得た545例中、膵炎が原因で死亡した患者が67例で、致命率は12.3%であり、1998年に行われた全国調査における致命率22%に比し改善がみられた。年齢別では80歳以上の致命率が高率であった。重症急性膵炎治癒後、初めて急性膵炎が再発した際に、再発例の9.3%が重症化したことから、退院後も生活指導を含め、慎重に経過観察する必要がある。

### A. 研究目的

重症急性膵炎は良性疾患でありながら致命率の高い疾患であり、1998年の重症急性膵炎の全国調査でも致命率は22%であった<sup>1)</sup>。1997年に急性膵炎重症度スコア、1998年にStage分類が定められたし、近年、重症急性膵炎の新しい治療として蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動注療法、持続的血液濾過透析が行われていることから、平成14年度の重症急性膵炎の臨床実態を調査し、診断、治療法の評価を行うため全国調査を行った。

### B. 研究方法

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、特定疾患医療費受給者証の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1,145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(回収率47.6%)。

(倫理面への配慮)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。

### C. 研究結果

#### 1. 性別・年齢分布

特定疾患医療費受給者証の新規受給者1,145例中、男性は792例、女性は353例で、男性：女性=2.2：1であった。患者の平均年齢は $54.9 \pm 16.7$ 歳で、40代から70代に分布していた。男性は50

代が最も多く、平均年齢は $52.7 \pm 15.7$ 歳、女性は60代が最も多く、平均年齢は $59.7 \pm 17.9$ 歳であった(図1)。

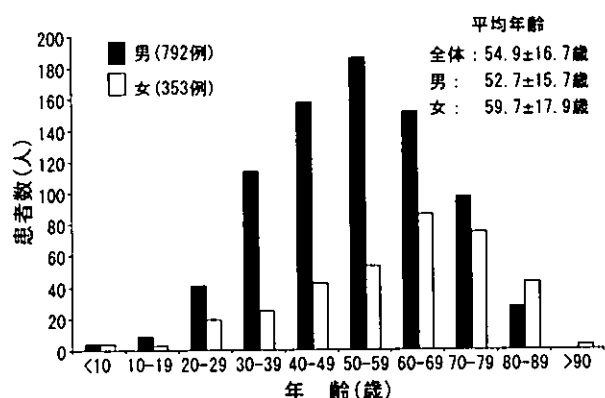


図1 重症急性膵炎患者の性別年齢分布

#### 2. 成因

特定疾患医療費受給者証新規受給者1,145例の成因としてアルコール性が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。アルコール性は圧倒的に男性が多く、女性の11倍であった(表1)。アルコール性は50代で最も多く、30代から60代に分布した。男性は50代で、女性は40代で最も多かった(図2, 3)。胆石性は加齢とともに増加し、男女ともに60代が最も多かった(図2, 4)。特発性も加齢とともに増加し、男女ともに70代が最も多かった(図2, 5)。

表 1 重症急性膵炎患者の成因

成因	男	女	男女比	計
アルコール	472 (59.0)	43 (11.7)	11:1	515 (45.0)
胆石	80 (10.6)	94 (27.1)	0.9:1	174 (15.2)
診断的ERCP	19 (2.2)	23 (5.7)	0.8:1	42 (3.7)
内視鏡的乳頭処置	22 (2.2)	16 (2.8)	1.4:1	38 (3.3)
高脂血症	22 (3.1)	11 (3.1)	2:1	33 (2.9)
薬剤	4 (0.5)	6 (1.7)	0.7:1	10 (0.9)
手術	5 (0.6)	4 (1.1)	1.3:1	9 (0.8)
膵胆管合流異常	4 (0.5)	1 (0.3)	4:1	5 (0.4)
膵管癒合不全	4 (0.5)	0 (0)	4:0	4 (0.3)
腹部外傷	2 (0.3)	1 (0.3)	2:1	3 (0.3)
その他	8 (1.3)	5 (2.3)	1.6:1	13 (1.1)
特発性	150 (19.7)	149 (43.9)	1:1	299 (26.1)
合計	792	353	2.2:1	1,145

( ): 頻度(%)

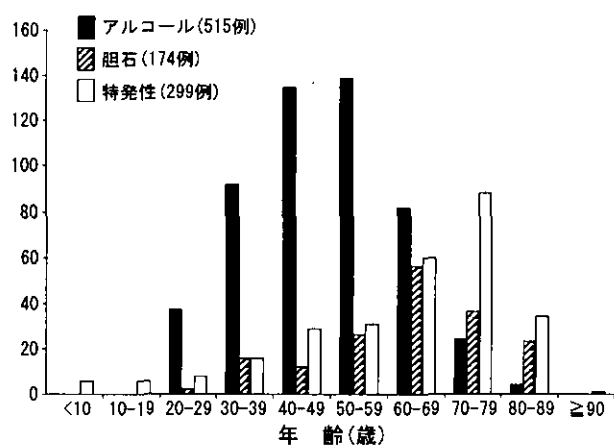


図 2 重症急性膵炎患者の成因別年齢分布

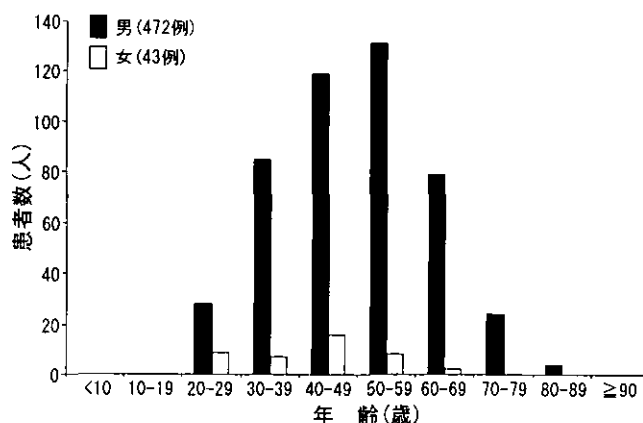


図 3 アルコール性重症急性膵炎患者の性別年齢分布

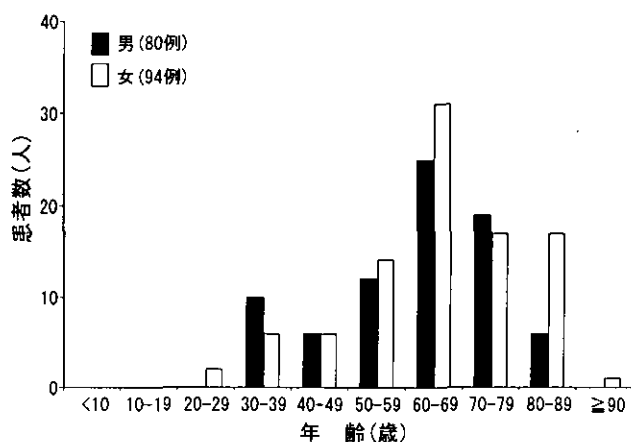


図 4 胆石性重症急性膵炎患者の性別年齢分布

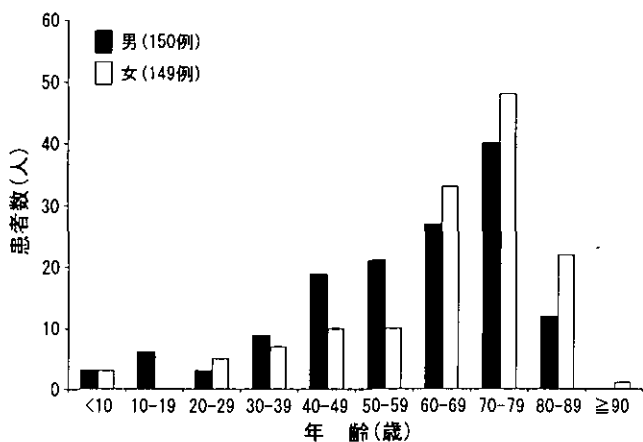


図 5 特発性重症急性膵炎患者の性別年齢分布

### 3. 転帰

転帰調査の回答を得た 545 例中、生存は 433 例で、死亡が 88 例、転院などで転帰が不明の症例が 24 例であった。死亡 88 例中、膵炎が原因で死亡した患者が 67 例(76.1%)、膵炎に関連のない死亡が 18 例(20.5%)、不明 3 例であった。重症急性膵炎が原因で死亡した患者数を重症急性膵炎患者数で除した値の百分率を重症急性膵炎の致命率とすると、重症急性膵炎全体の致命率は 12.3% であった。年齢別にみると 20 歳未満の致命率は 0% で、40 代以下では 10% 以下であったが、50 代以後は増加し、特に 80 歳代では 32.4% に達した(図 6)。成因別では手術(60%)、診断的 ERCP(23.5%)の致命率が高かったが、アルコール性の致命率は 9.8% で重症急性膵炎全体の致命率より低値であった(表 2)。

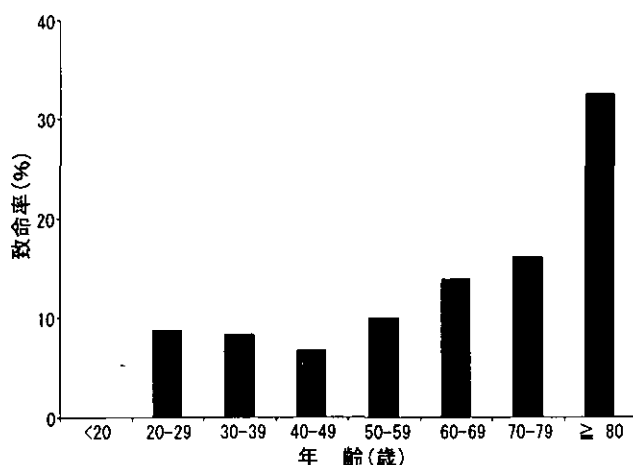


図 6 重症急性膵炎患者の年齢別致命率

表 2 重症急性膵炎成因別の致命率

成因	患者数	膵炎が原因で死亡した患者数	致命率(%)
アルコール	256	25	9.8
胆石	76	11	14.5
診断的 ERCP	17	4	23.5
内視鏡的乳頭処置	18	2	11.1
高脂血症	17	0	0
薬剤	3	0	0
手術	5	3	60
膵胆管合流異常	1	0	0
膵管癒合不全	2	0	0
腹部外傷	1	0	0
その他	6	0	0
特発性	143	22	15.4
合計	545	67	12.3

### 4. 死因

膵炎に関連した死因として多臓器不全が 46 例で、膵炎に関連した死因の 68.7% を占めた(表 3)。発症後 2 週間以内に死亡した患者は全体の 22.7% で、発症 1 ヶ月以後に死亡した患者が 56.1% を占めた(図 7)。発症後 2 週間以内に臓器不全で死亡した患者は全体の 73.3% を占めたが、以後漸減し、発症後 3 ヶ月以上で死亡した患者では 33.3% であった。一方、感染症は発症後 2 週間以内に死亡した患者の死因の 6.7% にすぎなかったが、発症後 3 ヶ月以上で死亡した患者では 33.3% を占めた(図 8)。膵炎に関連のない死亡例の死因として、肺炎が 6 例(33.3%)で最も多く、癌を含む腫瘍が 3 例(16.7%)、自殺が 3 例(16.7%)、急性心筋梗塞 2 例(11.1%)であった(表 4)。肺炎により死亡した患者の平均年齢は 65.8 ± 8.0 歳で、6 例中 4 例が 65 歳以下であった。肺炎による死亡は死亡日不明の 1 例を除いた 5 例すべてが重症急性膵炎による特定疾患医療費受給者証の申請を行った入院期間中に死亡していて、5 例中 2 例(40%)が重症急性膵炎発症 2-3 ヶ月後に、3 例(60%)が 4-6 ヶ月後に死亡した。

### 5. 重症急性膵炎治癒後の再発

重症急性膵炎治癒後の再発が生存例の 12.5% に認められ、2 回以上再発した患者は再発例の 29.6% に達した(表 5)。アルコール性重症急性膵炎の 16.7% が再発したが、胆石性の再発は 5.2% で、診断的 ERCP あるいは内視鏡的乳頭処置後の重症急性膵炎例に再発はみられなかった(表 6)。

表 3 重症急性膵炎に関連した死因

	患者数	頻度(%)
多臓器不全	46	68.7
敗血症	5	7.4
呼吸不全	5	7.4
心不全・循環不全	2	3.0
腎不全	2	3.0
肝不全	2	3.0
消化管・腹腔内出血	2	3.0
感染症	2	3.0
DIC	1	1.5
合計	67	100

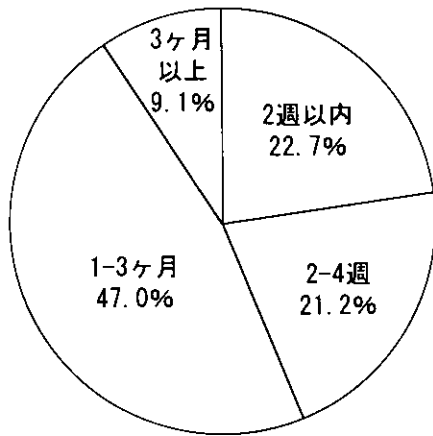


図7 重症急性膵炎患者の発症から死亡までの期間

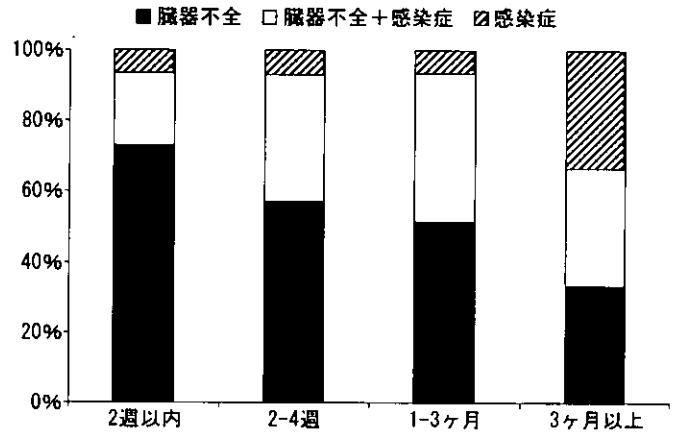


図8 重症急性膵炎患者の発症から死亡までの期間別の死因の割合

表4 重症急性膵炎に関連のない死因

	患者数	頻度 (%)
肺炎	6	33.3
自殺	3	16.7
急性心筋梗塞	2	11.1
肺動脈塞栓症	1	5.5
脳出血	1	5.5
胆管炎	1	5.5
虚血性腸炎	1	5.5
胆管癌	1	5.5
直腸癌	1	5.5
第3脳室腫瘍	1	5.5
合計	18	100

表5 生存例の転帰

転帰	患者数	(%)
治癒後再発なし	337	77.8
再発	54	12.5
1回再発	38	
2回再発	9	
3回再発	6	
4回再発	1	
入院中	2	0.5
不明	40	9.2
合計	433	100

表6 成因別の再発頻度

申請時の成因	治癒	再発	入院中	不明	再発頻度
アルコール	159	36	1	19	16.7%
胆石	51	3	0	4	5.2%
特発性	77	10	0	14	9.9%
高脂血症	11	4	0	1	25.0%
診断的ERCP	11	0	0	0	0%
内視鏡的乳頭処置	14	0	0	0	0%

重症急性膵炎治癒後、初めて急性膵炎が再発した際に、再発例の9.3%が重症化した。胆石性重症急性膵炎を除いて、成因間で第1回目再発時の重症度に差はみられなかった(表7)。再発例の77.4%が重症急性膵炎発症後1年以内に再発した(図9)。重症急性膵炎発症から再発までの期間は第1回目が268±135日、第2回目が355±146日、第3回目が371±152日であった。重症急性膵炎再発時の重症の頻度は第1回目が9.3%、第2回目が18.8%、第3回目には28.6%に及んだ(表8)。社会復帰の状況として入院前と同じ生活状況ができる患者は333例(76.9%)であったが、職業を軽いものに変更した患者が32例(7.4%)、仕事ができなくなった患者が9.3%にのぼった(表9)。

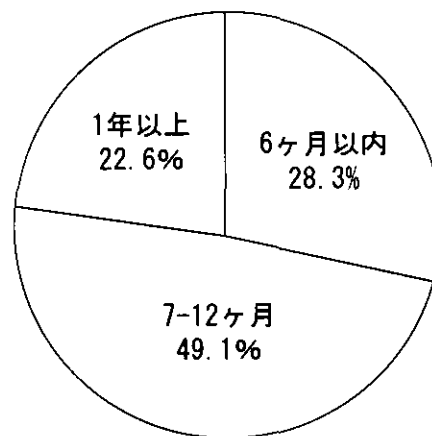


図9 重症急性膵炎発作から第1回目再発までの期間

表7 第1回目再発時の重症度

第1回目再発時の重症度	患者	申請時の成因			
		アルコール	胆石	特発性	高脂血症
軽症	29(53.7)	19(52.8)	2(66.7)	5(50)	3(60)
中等症	17(31.5)	13(36.1)	1(33.3)	2(20)	1(20)
重症I	4(7.4)	1(2.8)	0(0)	2(20)	1(20)
重症II	1(1.9)	0(0)	0(0)	1(10)	0(0)
不明	3(5.5)	3(8.3)	0(0)	0(0)	0(0)
合計	54(100)	36(100)	3(100)	10(100)	5(100)

( ): 頻度 (%)

表8 生存例の急性膵炎再発までの期間、再発時の重症度

再発	再発までの日数	再発時の重症度					再発時の重症の頻度
		軽症	中等症	重症I	重症II	不明	
1回目	268±135	29	17	4	1	3	9.3%
2回目	355±146	9	4	3	0	0	18.8%
3回目	371±152	4	1	2	0	0	28.6%
4回目	440	1	0	0	0	0	0%

表9 重症急性膵炎患者の社会復帰の状況

転帰	患者数	(%)
入院前と同じ生活状況	333	76.9
膵炎後、職業を軽いものに変更した	32	7.4
膵炎後、仕事は出来ないが、身の回りのことは出来る	30	6.9
膵炎後、身の回りのことに時々介護が必要になった	5	1.2
膵炎後、ほとんどのことに介護が必要になった	5	1.2
不明	28	6.4
合計	433	100

#### D. 考察

重症急性膵炎の致命率は1982-1986年に30%<sup>2)</sup>、1995-1998年に21%<sup>3)</sup>、1998年に22%<sup>1)</sup>と改善してきているが、依然として高率である。今回、死因に関して大きく重症急性膵炎に関連のある死因と重症急性膵炎に関連のない死因の2項目に分けて調査を行った結果、転帰調査の回答を得た重症急性膵炎545例中、膵炎が原因で死亡した患者が67例、膵炎に関連のない死亡が18例であり、平成14年度の特定疾患医療受給者証を新規に受給した重症急性膵炎患者の致命率は12.3%であった。一方、肺炎は全例、重症急性膵炎に関連のない死因とされたが、肺炎による死亡が重症急性膵炎発症後比較的早期に起こっていること、肺炎により死亡した重症急性膵炎患者6例中4例が65歳以下で壮年層に多くみられたことから、重症急性膵炎後の肺炎は重症急性膵炎の病態に関与している可能性が考えられる。肺炎を重症急性膵炎に関連のある死因と考えると、致命率は13.4%となる。今回の検討では医療保険に加入していない患者や申請前に死亡した患者は特定疾患医療費受給者証が交付されないため対象から除外されたが、今回と同様、特定疾患医療受給者証を新規に受給した重症急性膵炎患者を対象に行われた1991-1995年、1996年の全国調査の致命率はそれぞれ17.8%<sup>4)</sup>、27%<sup>5)</sup>であり(表10)、今回の調査では致命率の改善が認められた。蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動注療法や持続的血液濾過透析治療が致命率の改善に寄与したと考えられた。成人例では加齢に伴い、致命率は上昇したが、80歳以上で著しく高率となり、32.4%に達したことか

ら、80歳以上の高齢者ではより慎重に治療する必要がある。

重症急性膵炎後に生存した症例の77.4%が発症後1年以内に再発し、アルコール性重症急性膵炎患者では高頻度に再発したことから、アルコール性重症急性膵炎患者は治癒後も禁酒が守れず、飲酒を持続し再発したと考えられた。さらに、再発回数が多いほど、再発時に重症化する傾向があることから、退院後も患者への生活指導を徹底し、慎重に経過観察する必要がある。

表10 重症急性膵炎の致命率の推移

調査年度	致命率
1991-1995年	17.8%
1996年	27.0%
2002年(今回調査)	12.3%

#### E. 結語

平成14年度に発症した重症急性膵炎患者で、特定疾患医療費受給者証の新規受給者を対象とした全国調査の結果、致命率は12.3%であり、1998年に行われた全国調査における致命率22%に比し改善がみられた。重症急性膵炎治癒後、初めて急性膵炎が再発した際に再発例の9.3%が重症化したことから、退院後も生活指導を含め、慎重に経過観察する必要がある。

#### F. 参考文献

1. 玉腰暁子, 林 櫻松, 大野良之, 川村 孝, 小川道雄, 広田昌彦. 急性膵炎の全国疫学調査成績. 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年度総合研究報告書 2000: 36-41.
2. 山本正博. わが国における重症急性膵炎の臨床統計. 斎藤洋一編. 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: 11-26.
3. 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.
4. 松野正紀, 武田和憲. わが国における重症急

性膵炎の実態. 松野正紀監. 難病・重症急性膵炎—診療の手引き— 東京: 医学図書出版, 1997: 13-7.

5. 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 2002: 23-35.

#### 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 (予定を含む.)

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



## 急性膵炎重症化に関する研究

研究報告者 大槻 眞 産業医科大学第三内科 教授  
共同研究者 伊藤鉄英<sup>1)</sup>, 小泉 勝<sup>2)</sup>, 下瀬川徹<sup>3)</sup>  
<sup>1)</sup>九州大学大学院病態制御内科学  
<sup>2)</sup>大原総合病院附属大原医療センター  
<sup>3)</sup>東北大学大学院消化器病態学

### 【研究要旨】

「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, 以下の結論と問題点を明らかにした. ①1995 年 1 月 1 日から 1998 年 12 月 31 日までの急性膵炎調査は, 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, 軽症膵炎が 39%, 中等症膵炎が 22%, 重症膵炎が 39%であった. ②急性膵炎全体の致命率は 5.9%であり, 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. ③入院時の重症度判定に間違いが多く, 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, 初期治療が悪く, 重症化してから搬入されてきた症例が多かった. ④現在の重症度判定基準では, 判定に必要な臨床徴候と検査項目が多く, 重症度が正確に判定されていなかったことから, より簡便にかつ正確に重症度を判定出来るように重症度判定に必要な項目を再検討する必要が感じられた. 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ことから, 今後急性膵炎初期治療の指針を作成することと共に, 高次医療施設への搬送基準を明確に示す必要が感じられた. 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.

### A. 研究目的

「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, 言い換えると膵炎治療に関し経験を有する病院を受療した急性膵炎 1,240 例の調査の致命率は, 膵炎全体では 7.5%, 重症急性膵炎では 22.5%と報告されている<sup>1)</sup>. 急性膵炎の重症度別頻度, 致命率, 重症化の原因を検索する目的で, 1,240 例の臨床調査票の再検討を行った.

### B. 研究方法

「重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班」より提供された急性膵炎 1,240 例の臨床調査票の現病歴, 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基準を満たしているか, 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に依るのかを大槻 眞, 伊藤鉄英, 小泉 勝, 下瀬川徹の 4 人が独自に判定し, 3 人以上の一致した判定を採用した. なお, 急性膵炎の重症度は臨床調査票に記載した医師の判定ではなく, 改めて重症度スコアを計算し, 重症度スコアに基づいて判定した.(倫理面への配慮)「重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班」が 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を対象に実施した臨床調査票を解析したものであり, しかも, 臨床調査票には患者氏名は記載されておらず, 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.

### C. 研究結果

#### 1. 急性膵炎集計 1,240 症例の再判定結果

急性膵炎調査票の集計結果では, 急性膵炎 1,240 症例, その内死亡例が 94 例であった.

「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」を対象とした調査であったが、調査対象期間外に急性膵炎を発症した症例(1995年1月1日以前の発症,あるいは1998年12月31日以降に発症)が52例(内死亡症例5例)含まれていた。さらに、同一施設内における重複症例,あるいは同一症例が第一病院(転出病院)と第二病院(転入病院)の両病院から報告されている重複が13例(内死亡症例2例),我々4人による検討の結果急性膵炎とは診断出来ないと判定した症例が44例あった。その上,急性膵炎による死亡例と集計されていた症例の内19症例は急性膵炎を発症しているが,急性膵炎とは関連しない疾患による死亡例であった(表1, 2)。さらに,生存と報告されていた症例の内1例は,急性膵炎快復後膵炎非関連疾患で死亡したことが現病歴に記載されていたし,死亡と報告されていた1例は再調査の結果軽快退院していたことが判明した。

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を対象として調査集計した急性膵炎1,240症例の再判定

	最終判定	調査対象期間外	重複症例	不適当症例
膵炎関連死	67	5	2	0
膵炎発症後他病死	20	0	0	0
生存	1,044	47	11	44
合計	1,131	52	13	44

#### 急性膵炎発症回数

急性膵炎による死亡: 67  
急性膵炎非関連疾患による死亡: 20 } + 生存1,044 = 1,131

#### 2. 急性膵炎発症後膵炎非関連疾患による死亡20例の内訳

急性膵炎非関連疾患による死亡の原因としては,肝癌による死亡5例,劇症肝炎,亜急性肝炎,B型慢性肝炎急性増悪による死亡が各1例,肝腫瘍破裂による出血性ショック死1例,膵炎快復後内視鏡的乳頭括約筋切開術(EST)を施行後肝不全と腎不全を来して死亡した症例が各1例,急性膵炎快復後ERCPを施行し,胆嚢炎と敗血症を合併して死亡1例,膵体尾部癌による死亡1例,胆管癌手術時出血による死亡1例,胸部大動脈瘤破裂,脳出血,維持透析中カテーテル感染,嚥下性肺炎,不整脈(剖検で膵病変は認められていない)による

死亡が各1例であった(表2)。カテーテル感染からの死亡例は,透析中に急性膵炎を発症し,急性膵炎が軽快した後で感染を発症しており,急性膵炎による死亡からは除外した。

表2 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を対象として調査集計した急性膵炎1,240症例中急性膵炎発症後膵炎非関連疾患により死亡した20例の死因

死因	症例数
肝癌	5
肝炎(劇症・亜急性・急性増悪)	3
肝腫瘍破裂による出血性ショック	1
膵炎快復後のEST合併症(肝・腎不全)	2
膵炎快復後のERCP合併症(胆嚢炎)	1
膵体尾部癌	1
胆管癌手術時の出血	1
胸部大動脈瘤破裂	1
脳出血	1
不整脈(剖検で膵病変認めず)	1
悪性リンパ腫	1
維持透析中カテーテル感染	1
嚥下性肺炎	1
計	20

#### 3. 複数回発症重複症例

調査対象期間内に急性膵炎を複数回発症した症例が32例あった。急性膵炎を2回発症した症例が27例,3回発症した症例が3例,6回発症した症例が2例であり,急性膵炎の全国調査集計結果1,131症例には32症例の延べ75回の複数回発症も加えられていた。従って,今回集計された急性膵炎は1,088症例における1,131回の発症であった(表3)。

#### 4. 重症度スコアと致命率

1,131回の急性膵炎発作の重症度を入院48時間以内の最高重症度スコアで分類すると,軽症膵炎(0点,Stage 0)が39%,中等症膵炎(1点,Stage 1)が22%,重症膵炎(2点以上,Stage 2~4)が39%であった。Stage別(重症度スコア)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。急性膵炎全体の致命率は5.9%であり,Stage 2以上の重症急性

表3 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を対象として調査集計した急性膵炎1,240症例の症例数と発症回数

I 複数回発症症例

発症回数	症例数	延べ回数
2回発症	27	54
3回発症	3	9
6回発症	2	12
合計	32	75

II 急性膵炎発症症例

分類	症例数
総発症回数	1,131
複数回発症	75
小計	1,056
複数回発症症例	32
合計	1,088

したがって、1,088症例における1,131回急性膵炎発症の調査である。

膵炎の致命率は14.2%であった(表4)。なお、調査票記載が不十分で重症度判定不能であった症例の致命率は16.7%であった。

表4 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時間以内の最高重症度スコア

5. 急性膵炎として治療開始後死亡に至るまでの日数

急性膵炎による死亡症例 67 例のうち、急性膵炎治療開始後2週間以内の死亡は40.3%であったが、治療開始2週以降の死亡が59.7%と多かった(表5)。多臓器不全が死因の大部分を占めたが、急性膵炎治療開始後2週間以内の死因では心・循環不全が、2週以降の死因としては敗血症が最も多かった。

表5 急性膵炎死亡例における治療開始後死亡に至るまでの日数

急性膵炎治療開始後(日)	症例数	%
0~2	9	13.4
3~4	8	11.9
5~7	2	3.0
8~14(2週間)	8	11.9
15~28(4週間)	12	17.9
29~56(8週間)	16	23.8
57~84(12週間)	2	3.0
85日以降(12週間~)	10	14.9
合計	67	100.0

6. 他院・他科よりの転入

急性膵炎で死亡した67例中5例(7.5%)は他科から転科した症例であった。このうち2例は他科入院中に急性膵炎を発症し、発症日に内科へ転科となったが、他の3例は他科で初期治療を行ってから転科した症例であった。急性膵炎による死亡67例中34例(50.7%)は他院から転入症例であった(表6)。転入日としては、急性膵炎発症2日目が最も多かったが、急性膵炎発症60日後に転入してきた症例もあった。

表6 膵炎による死亡67症例中急性膵炎治始後他院・他科よりの搬入・転科した症例の搬入・転科するまでの期間と症例数

膵炎発症後(日)	症例数	
	搬入	転科
1日	0	2
2日	12	2
3日	5	
4日	5	
5~7日	3	
8~14日	3	1
15~21日	3	
22~60日	3	
合計	34	5

膵炎による死亡67症例中39例(58.2%)が他院・他科で治療開始後搬入・転科した症例である

7. 入院48時間以内の重症度スコアと致命率

入院24時間以内の重症度スコアが0点の軽症急性膵炎でも、入院後24~48時間の重症度スコアが2点以上の重症になると致命率は10.7%に達した(表7)。さらに、入院24時間以内の重症

度スコアに関係なく、入院後 24～48 時間の重症度スコアが 2 点以上の場合には致命率が 15.1%に達した。しかし、入院 24 時間以内の重症度スコアが 3 点以上の重症急性膵炎でも、入院後 24～48 時間の重症度スコアが 2 点以下に軽快した症例では致命率は 0%であった。

表 7 入院48時間以内の重症度スコアと致命率

重症度スコアの変化	症例数	死亡数	致命率%
24時間以内 : 0 24～48時間 : 2以上	28	3	10.7
24時間以内 : 1 24～48時間 : 2以上	51	1	2.0
24時間以内 : 2 24～48時間 : 2以上	28	2	7.1
24時間以内 : 3以上 24～48時間 : 2以上	231	45	19.4
24時間以内 : 3以上 24～48時間 : 2以下	57	0	0

} 15.1%

入院 24 時間以内の重症度スコアが 0～1 点の軽症・中等症急性膵炎で、3 日以降の重症度スコアが 2 点以上の重症膵炎に増悪した症例でも、24～48 時間の重症度スコアが 0～1 点であれば致命率 0%であったし、2 点以上であった症例では致命率が 6.3%になった(図 1)。

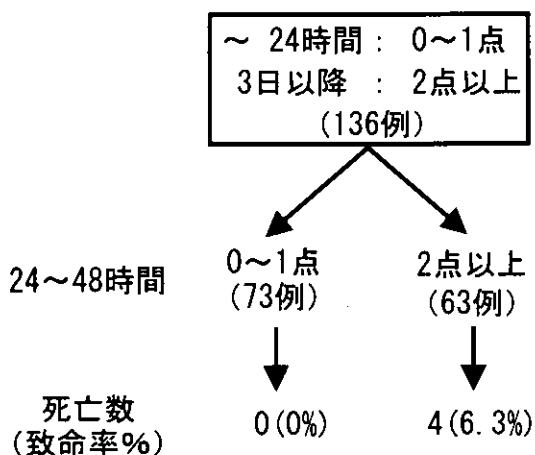


図 1 入院24～48時間後の重症度スコアと致命率

入院 24 時間以内の重症度スコアが 2 点以上の重症急性膵炎で、3 日目以降も 2 点以上の重症膵炎であっても、24～48 時間の重症度スコアが 0

～1 点であった症例では致命率 0%であったが、24～48 時間の重症度スコアが 2 点以上であった症例では致命率 16.5%に達した(図 2)。

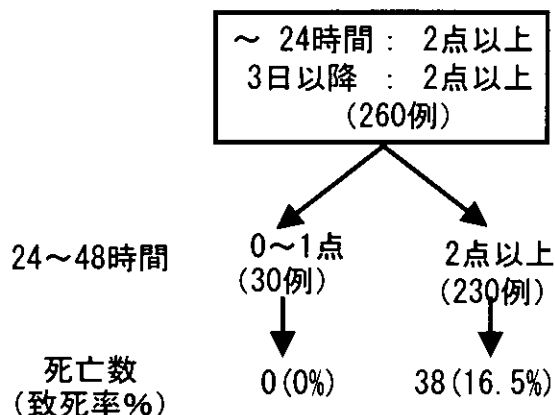


図 2 入院24～48時間後の重症度スコアと致死率

8. 入院時軽症膵炎が入院後重症化して死亡した症例

入院時軽症膵炎で入院後重症化して死亡した症例が 2 例あった(表 8)。2 例とも急性膵炎としての加療開始後 23 日目と 9 日目に他院から搬送された症例であり、記載されている臨床徴候と検査結果が搬送元病院のデータか搬入時のデータか明らかでなかった。

症例 1. O.K. では、搬入院後 3 日間の輸液量は 1,700 ml / 1,700 ml / 1,700 ml と少なかった。一方、症例 2. N.K. では、急性膵炎発症 9 日目までの輸液量が不明であるが、搬入後の 3 日間、すなわち急性膵炎発症 10 日目から 12 日目までの 3 日間で 7,245 ml / 8,310 ml / 8,222 ml と、大量の輸液がなされていた。本症例は 73 歳であり、急性膵炎発症 10 日目以降の輸液量としては多すぎると考えられる。両症例とも蛋白分解酵素阻害薬 gabexate mesilate が使用されていたが、1 日投与量は 600 mg であった。

9. 入院時中等症膵炎入院後重症化して死亡した症例

入院時中等症膵炎で入院後重症化して死亡した症例が 4 例あった(表 9)。4 例中 2 例は急性膵炎発症 5 日目と 10 日目に他院から搬送されてきた症例で、1 例は他科で 10 日間治療後に転科した症例であった。症例 2. S.Y. は、CT grade IV のみの中等症急性膵炎と判定した。しかし、現病歴にはショック状態で来院したと記載されていたが、臨床徴候記載欄ではショックは無かったことに