

表8 入院時軽症膵炎が入院後重症化して死亡した症例

1. O.K. (831) 57歳 女性	重症度スコア* : 0-0	死因 : 多臓器不全 (28病日)
<ul style="list-style-type: none"> ・ 23日目転入 ・ 臨床徴候の記載無し ・ CRP 25.7 : 発症時の検査か転入時の検査か不明 ・ 最初の3日間の輸液 : 1,700-1,700-1,700 mL/日 ・ 最初の3日間のFOY : 600 mg /日 		
2. N.K. (527) 73歳 男性	重症度スコア* : 0-5	死因 : 多臓器不全 (50病日)
<ul style="list-style-type: none"> ・ 9日目転入 ・ 腹腔ドレナージ ・ 輸液 : 9日目まで不明~7,245-8,310-8,222mL/日 ・ FOY : 9日目まで不明~600 mg /日 		
*重症度スコアは入院24時間後と48時間後		

表9 入院時中等症膵炎が入院後重症化して死亡した症例

1. O.S. (715) 38歳 男性	重症度スコア* : 1-4	死因 : 腎不全 (17病日)
<ul style="list-style-type: none"> ・ 10日目転入 ・ CT grade IV, SIRS陽性, 検査データ不十分 ・ 最初の3日間の輸液 : 1,500-2,600-3,000 mL/日 ・ 最初の3日間のFOY : 2,000 mg/日 		
2. S.Y. (282) 53歳 男性	重症度スコア* : 1-3	死因 : 心循環不全 (9病日)
<ul style="list-style-type: none"> ・ ショック状態で来院 ・ CT Grade IV ・ 最初の3日間の輸液 : 10,561-7,825-2,552 mL/日 ・ 最初の3日間のFOY : 2,000 mg/日 ・ 腹腔ドレナージ 		
3. K.S. (1039) 63歳 女性	重症度スコア* : 1-?	死因 : 多臓器不全 (14病日)
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発症後6日間外来治療他科へ5日間入院後転科 ・ 血小板6.3万, 48時間後検査データ無し ・ 最初の3日間の輸液 : 1,000-1,000-1,000 mL/日 ・ 最初の3日間のFOY : 600 mg/日 		
4. O.Y. (411) 75歳 男性	重症度スコア* : 1-?	死因 : 呼吸不全 (38病日)
<ul style="list-style-type: none"> ・ 5日目転入 ・ 血小板1.1万, BUN 39, CRP 22.2, 48時間後 : 検査データ無し ・ 最初の3日間の輸液 : 2,200-2,200-2,200 mL ・ 最初の3日間のFOY : 600 mg/日 		
*重症度スコアは入院24時間後と48時間後		

なっており、実際は入院時重症膵炎であった可能性が高かった。

4症例全例で重症度判定に必要な臨床徴候と検査結果の記載が不十分であったことから、重症度スコアは1点の中等症急性膵炎と診断するのではなく、重症度スコア1点以上とするのが正しいと言える。症例1. と2. では、入院24時間以内

の重症度スコアは1点であったが、24~48時間の重症度スコアはそれぞれ4点、3点になったし、症例3. と症例4. では入院48時間後の臨床徴候と検査結果が全く記載されておらず重症度判定不能であったことから、入院48時間以内の重症度が中等症であった症例の死亡は無いと考えられる。

急性膵炎としての入院初日の輸液量を見ると、4症例中3例では1,000~2,200 mlと少なかったのに対し、症例2・S.Y.では10,561 mlと大量輸液がなされていた。4例全例で蛋白分解酵素阻害薬 gabexate mesilate が使用されていたが、1日投与量は症例1と症例2では2,000 mgであったが、症例3と症例4では600 mgであった。

D. 考察

「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日の間に班員とその関連病院を受療した急性膵炎1,240例の臨床調査票の再検討を行ったところ、調査対象期間外の症例や、急性膵炎とは診断できない症例が多数含まれていた。更に重複報告例や、複数回急性膵炎発症例もあり、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の全国調査集計は1,088症例の1,131回の急性膵炎発症調査であった。

急性膵炎全国調査で集計された臨床調査票の主治医(記載者)判定による重症度と、我々が重症度スコアに基づいて判定した重症度では異なる症例が多く見られた。さらに、現在の重症度スコアは、臨床徴候5項目、血液検査10項目、CT、SIRS診断の4項目、年齢に基づくが、これらの項目が全て記載されていた調査票は少なく、正確な重症度スコアを計算できた症例は非常に少なかった。今後重症度判定基準に必要な項目と項目数を再検討し、正確な重症度判定が容易に出来るようにする必要があると考えられた。

1995年1月1日から1998年12月31日までの急性膵炎1,240例の調査結果報告では、軽症膵炎(0点, Stage 0)が約44%, 中等症膵炎(1点, Stage 1)が約20%, 重症膵炎(2点以上, Stage 2~4)が34%と報告されていたが¹⁾、我々が同じ臨床調査票を用いて1,131回の急性膵炎発作の重症度を再検討したところ、軽症膵炎が39%, 中等症膵炎が22%, 重症膵炎が39%と、軽症膵炎の頻度は減少し、重症急性膵炎の頻度が増加した。さらに、急性膵炎1,240例の調査結果報告では、急性膵炎による死亡は94例で、致命率は、膵炎全体では7.5%, 重症急性膵炎では22.5%と報告されていたが¹⁾、我々が同じ臨床調査票を用いて再検討したところ、死亡5例は調査対象期間外であったし、重複報告が2例あった。その上、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。残る86例に関して、現病歴、急性膵炎発症後の経過を詳細に検討したところ19例は急性膵炎とは関連の無い疾患にて死亡していた。更に、生存例とされていた症例の中にも、急性膵炎快復後胆管癌の手術を受け、術後合併症で死亡した症例が1例含まれていた。即ち、急性膵炎非関連による死亡が20例あり、その中では、肝疾患関連と急性膵炎快復後の内視鏡的処置による死亡が多かった。このような急性膵炎非関連による死亡例を除くと、致命率は、急性膵炎全体では5.9%, 重症急性膵炎では14.2%であった。同じ臨床調査票を用いながらこの様に大きな違いが生じた理由として、①急性膵炎の診断を記載者(主治医)の判定に従うのではなく、我々4人が独自に判定し、3人以上が急性膵炎と診断できないとした症例は除外したこと、②死亡例に関しても単に「死亡」の記載に従うのではなく、現病歴と急性膵炎後の経過から我々4人が独自に判定し、3人以上が急性膵炎に関連した疾患による死亡と判定できないとした症例は、急性膵炎による死亡から除外したこと、③臨床徴候と検査結果の記載が不十分な症例や、現病歴と経過が曖昧な調査票に関しては再調査を行い可能な限り完全な調査を行ったこと、④急性膵炎発症年月日から対象期間外の急性膵炎症例を除外したこと、さらに、⑤生年月日、急性膵炎発症年月日、イニシアル、現病歴から重複症例と思われる症例を拾い上げ、再調査を行って確認し、除外したことなどがあげられる。Stage 0の軽症膵炎症例数が551例¹⁾から436例に減少したのは、急性膵炎の重症度を臨床調査票の主治医(記載者)判定に従うのではなく、我々が重症度スコアを再計算して判定したことと、我々が急性膵炎と診断出来なかった症例の大部分がStage 0の軽症膵炎であったことによると考えられる。

文献的には急性膵炎の致命率は、急性膵炎全体では6~9%と報告されている²⁻⁸⁾。今回の調査結果の解析による急性膵炎の致命率が5.9%と低かったのは、軽症膵炎が40%と多かったことによると考えられる。Tohらは⁵⁾、英国 Wessex 地方で186人の急性膵炎患者を調査し、急性膵炎全体での致命率は9.1%であったが、重症急性膵炎の致命率は28.3%にも達したと報告している。Gulloらは⁸⁾、1990年1月から1994年12月までにヨーロッパ5カ国の病院へ入院した急性膵炎1,068例を調査し、浮腫性急性膵炎の致命率は

1.0%であったが、壊死性急性膵炎の致命率は16.1%であったと報告している。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。

急性膵炎による死亡は治療開始2週以降に多く、死因としては敗血症(感染症)と多臓器不全が多かった。一方、急性膵炎早期の死因としては心・循環不全と多臓器不全が多かった。死亡例の治療内容を調査すると、急性膵炎発症早期の輸液量が2,000 ml 前後と少ない症例が多かったが、中には、中等症急性膵炎であるにも関わらず10,000 ml 以上の輸液がなされている症例もあった。特に他院よりの搬入例では、初期輸液量が少なかつたし、抗菌薬・蛋白分解酵素阻害薬に関しても不適當・不十分と考えられる症例が多く見られた。急性膵炎の救命率を改善するには、急性膵炎発症早期の治療法、特に輸液量の指針を確立する必要がある。さらに、急性膵炎による死亡例の58.2%は他院・他科からの搬入・転科してきた症例であり、しかも、約半数は急性膵炎としての治療開始後4日以降に搬入・転科していることから、今後、高次診療施設への搬入・転科基準も明らかにしなければならない。

急性膵炎重症度スコアの経時的変化と致命率の関係を見ると、入院24時間以内の重症度スコアが0点でも24~48時間の重症度スコアが2点以上であれば致命率が10.7%に達したし、入院24時間以内の重症度スコアが3点以上でも24~48時間の重症度スコアが2点以下であれば致命率は0%であった。入院24時間以内の重症度スコアや、3日目以降の重症度スコアは急性膵炎の予後とは殆ど関係が無く、急性膵炎発症後24~48時間の重症度スコアが2点以上であれば致命率が高かったことから、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る事を示している。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る。このような結果からも、搬送・転科は急性膵炎の診断がつけば専門病院へ可能な限り早急に行うべきであると言える。

E. 結論

①「重症急性膵炎の救命率を改善するための研究

班」による1995年1月1日から1998年12月31日の急性膵炎調査は、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39%、中等症膵炎が22%、重症膵炎が39%であった。

③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。

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、輸液量の不足や蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬の投与開始時期と投与量が不適當・不十分である等、初期治療が悪く、重症化してから搬入されてきていた(図3)。

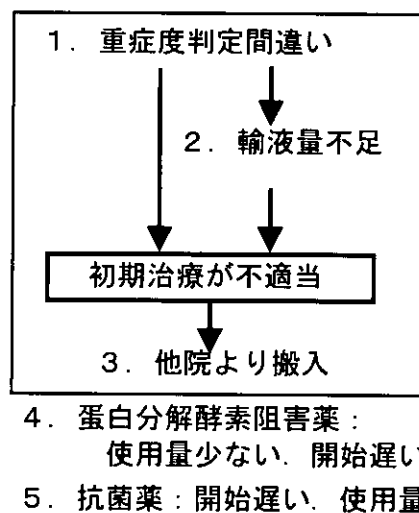


図3 発症時軽症・中等症膵炎と診断された症例の重症化と死亡の原因

⑤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ある。

⑥入院初期の輸液量、蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬の投与量が不適當と考えられる症例が多かったことから、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ある。

⑦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。

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. Halvorsen FA, Ritland S. Acute pancreatitis in Buskerud County, Norway. Incidence and etiology. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 411-4.
4. John KD, Segal I, Hassan H, Levy RD, Amin M. Acute pancreatitis in Sowetan Africans. A disease with high mortality and morbidity. *Int J Pancreatol* 1997; 21: 149-55.
5. 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.
6. Floyd A, Pedersen L, Nielsen GL, Thorladsen-Ussing O, Sorensen HT. Secular trends in incidence and 30-day case fatality of acute pancreatitis in North Jutland County, Denmark: a register-based study from 1981-2000. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1461-5.
7. 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.
8. 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.

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 (予定も含む.)

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

急性膵炎の診断基準・重症度判定基準の改定案

研究報告者 松野正紀 東北大学大学院消化器外科学 教授

共同研究者

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)

【研究要旨】

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。また、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ている。こうした背景をもとに、急性膵炎の診断基準・重症度判定基準の改定案を検討した。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。また、CT検査については、これを独立させ、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。改定案における判定因子はBE, BUN, LDH, 血小板数, Ca, PaO₂/FI_{O2}, 年齢, SIRS陽性項目数, CRPの9つの因子である。また、あらたに造影CT Gradeを作成し、CT単独でも重症度の判定が可能であるよう工夫した。

A. 研究目的

我が国の急性膵炎診断基準・重症度判定基準は1987年にはじめて作成され、1990年にCT所見を加えて改訂された。現在、この判定基準にもとづいて重症急性膵炎の患者から公費負担の申請を受け付けている。厚生労働省(以下、厚労省)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、現行の急性膵炎診断基準・重症度判定基準は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。また、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ている。こうした背景をもとに、急性膵炎の診断基準・重症度判定基準の改定案を検討した。

B. 研究方法

急性膵炎の診断基準・重症度判定基準の改定ワーキンググループで、現行の基準の問題点を抽出し、試案を作成した。小川班での全国集計症例(1995-1998年調査, 1,088症例, 1,131発症)を対象として、重症度判定基準については、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 Curveの面積によりその有用性を比較した。また、CT Gradeについては、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。なお、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。

C. 研究結果

1. 急性膵炎診断基準(表1)

現行の急性膵炎診断基準は概ねコンセンサスが得られており、臨床の現場で広く用いられている。しかし、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する必要がある。ワーキンググループでの議論は、以下のごとくである。(1)急性膵炎は発症早期の診断がもっとも重要であり、血中の膵酵素上昇がもっとも鋭敏であることから、現行の「血中、尿中あるいは腹水中に膵酵素の上昇がある」という項目は、「血中に膵酵素の上昇がある」という表現に改訂する。(2)現行の診断基準では「画像で膵に急性膵炎に伴う異常がある」とされているが、画像診断を具体的に示したほうがよい。すなわち、「US, CT または MRI で膵に急性膵炎を示す所見がある」と改訂する。MRIはいまだ急性膵炎の診断において一般的ではないが、将来を見越

して追加する。(3)注の部分では、急性膵炎の診療ガイドラインがリパーゼの測定を推奨していることから、これを追加した。

2. 重症度判定基準 (表2)

ワーキンググループで検討した現行の重症度判定基準の問題点は以下のごとくである。(1)判定項目が多く、緊急検査に含まれない項目もあり、全国調査でもデータの欠損値が多い。(2)原則として、発症から48時間以内に重症度を判定することが推奨されているが、臨床徴候などは早期には出現しないことが多い。(3)臨床徴候と検査値に類似の病態を示す重複した因子がある(ショックとBase excess, 呼吸困難とPaO₂<60mmHgなど)。(4)検査値にも類似の病態を示す重複した判定因子がある(血小板数とプロトロンビン

時間など)。(5)一般緊急検査に含まれない項目がある(プロトロンビン時間など)。(6)現行のCT Gradeは予後を反映していない¹⁾(7)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。ワーキンググループでは、これらの議論を踏まえて、判定基準を改定した。

改定案は表2に示すごとくである。判定因子はBE, BUN, LDH, 血小板数, Ca, PaO₂/FI_{O2}, 年齢, SIRS陽性項目数, CRPの9つの因子とした。BE, BUN, LDH, 血小板数, Ca, 年齢, SIRS陽性項目数の基準値については、現行の判定基準をそのまま用いた。

改訂案にもとづいたスコア(新スコア)と現行の厚労省重症度判定基準にもとづいたスコア(厚

表1 急性膵炎診断基準の改定案

現行

1. 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある。
2. 血中, 尿中あるいは腹水中に膵酵素の上昇がある。
3. 画像で膵に急性膵炎に伴う異常がある。

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、慢性膵炎の急性発症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(p-amylaseなど)を測定することが望ましい。

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。

表2 重症度判定基準・スコア (改定案)

現行の重症度判定基準・スコアの算出法

予後因子①	ショック, 呼吸困難, 神経症状, 重症感染症, 出血傾向, Ht ≤ 30 %, BE ≤ -3 mEq/l, BUN ≥ 40 mg/dl (or Cr ≥ 2.0 mg/dl)
予後因子②	Ca ≤ 7.5 mg/dl, FBS ≥ 200 mg/dl, PaO ₂ ≤ 60 mmHg, LDH ≥ 700 IU, 総蛋白 ≤ 6.0 g/dl, プロトロンビン時間 ≥ 15秒, 血小板 ≤ 10万/mm ³ CT Grade IV, V
予後因子③	SIRS診断基準における陽性項目数 ≥ 3, 年齢 ≥ 70歳

軽症: ①, ②の項目陰性
中等症: ①を認めず, ②が1項目陽性
重症: ①が1項目以上陽性か, ②が2項目以上陽性

重症度スコアの算出法-----軽症は0点, 中等症は1点
重症は①+②+③の合計点数
①を2点, ②を1点, ③SIRS 2点, 年齢 1点としてscoring

改定案の重症度判定基準・スコアの算出法

1. BE ≤ -3 mEq/L
2. BUN ≥ 40mg/dl または Cr ≥ 2.0 mg/dl
3. LDH ≥ 700 IU/L
4. 血小板数 ≤ 10万/mm ³
5. Ca ≤ 7.5 mg/dl
6. PaO ₂ /FI _{O2} < 300 mmHg
7. 年齢 ≥ 70歳
8. SIRSスコア ≥ 3
9. CRP ≥ 15 mg/dl

原則として、発症から48時間以内に判定する。
予後因子は各1点。
2点以下は軽症とし、3点以上を重症とする。

表3 Area Under Curveによる改定案（新スコア）と現行のスコア（厚労省スコア），APACHE II score, Ranson scoreとの比較.

	24時間	48時間
厚労省スコア	0.826	0.856
APACHE-II	0.842	0.902
Ranson	—	0.842
新スコア	0.788	0.890

表5 造影CT Gradeと致命率

CT Grade	致命率
1	3.3%
2	21.9%
3	33.3%

(小川班1995-1998集計症例)

表4 改定案スコア（新スコア）と現行のスコア（厚労省スコア）におけるスコアと致命率

新スコア (48時間)				厚労省スコア			
スコア	例数	死亡	致命率	スコア	例数	死亡	致命率
0	150	0	0%	0	436	1	0.2%
1	152	3	2%	1	244	1	0.4%
2	88	4	5%	2-8	345	27	7.8%
3	46	7	15%	9-14	73	22	30.1%
4	37	8	22%	15-	25	17	68.0%
5	27	16	59%				
6	8	3	38%				
7	5	2	40%				
8	0	—	—				
9	0	—	—				
	513	43	8%		1,123	68	6.1%

(*欠損値が3項目以上の症例を除く)

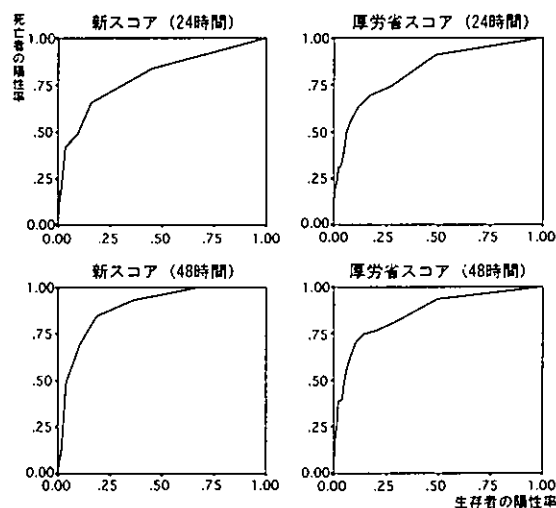


図1 ROC曲線による現行のスコア（厚労省スコア）および改定案によるスコア（新スコア）の比較

労省スコア)についてROC曲線を作成した(図1)。また、APACHE IIスコア、Ransonスコアを加えて、ROC曲線におけるArea Under Curve(AUC)を算出し、有用性を比較した(表3)。AUCは発症後24時間以内では、新スコアは厚労省スコアに比較してやや低値であるが、48時間では逆に新スコアが厚労省スコアに比較して高値であ

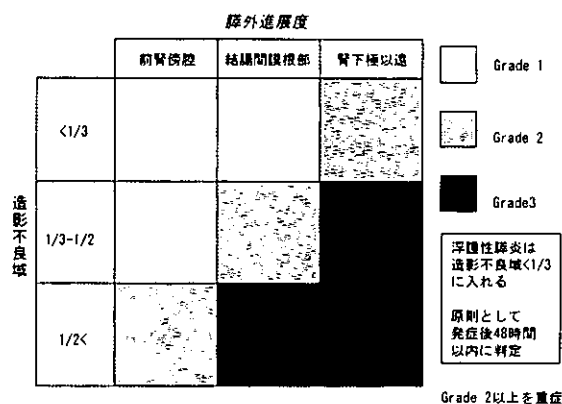


図2 造影CT Grade分類

り、APACHE II score とほぼ同等であった。さらに、新スコア、厚労省スコアと致命率の関連を表4にまとめた。新スコアが0点では死亡例がなく、1点で2%、2点で5%であった。2点以下の390症例では致命率は1.8%である。これに対して、3点では致命率は15%、4点で22%であり、3点以上の123症例全体では致命率29.3%であった。スコア2点以下と3点以上で致命率に明らかな差がみられた。

造影CTによるCT Gradeは図2のごとく分類した。すなわち、膵の造影不良域(<1/3, 1/3-1/2,

1/2<)と炎症の膵外進展度(前腎傍腔まで、結腸間膜根部まで、腎下極以遠)から9つのカテゴリを作成した。すべての症例はいずれかのカテゴリに属することになる。小川班での全国集計症例(1995-1998年調査, 1,088症例, 1,131発症)を対象として、壊死性膵炎についてCT Gradeと致命率を算出すると、表5のごとく、CT Grade 1では致命率3.3%, Grade 2では21.9%, Grade 3では33.3%であった。

D. 考察

現行の急性膵炎診断基準は概ねコンセンサスが得られており、臨床の現場で広く用いられているが、一方、近年の画像診断の進歩や膵酵素検査に関するエビデンスなどを反映したものに改訂する機運も高まっている。急性膵炎は発症早期の診断がきわめて重要であり、血中の膵酵素上昇がもっとも鋭敏であること、急性膵炎の診断には画像診断を併施するのが実際的であることから、現行の「血中、尿中あるいは腹水中に膵酵素の上昇がある」という項目は、「血中に膵酵素の上昇がある」という表現に改訂した。また、現行の診断基準では「画像で膵に急性膵炎に伴う異常がある」とされているが、画像診断を具体的に示したほうがよいとの考えから、「US, CT または MRI で膵に急性膵炎を示す所見がある」と改訂した。MRI はいまだ急性膵炎の診断において一般的ではないが、将来を見越して追加した。測定する膵酵素としては、急性膵炎の診療ガイドライン²⁾がリパーゼの測定を推奨していることから、これを追加した。

現行の重症度判定基準・スコアはこれまでの全国調査集計例での検討から、APACHE II score, Ranson score などと比較して妥当な基準であることが報告されている³⁾。また、Stage 分類も生命予後を end point とした評価では妥当性が認められている⁴⁾。しかし、現行の重症度判定基準は煩雑であり、使いにくいとの意見も多い。現行の重症度判定基準の判定因子のひとつである CT Grade IV, V に関しては、重症度・予後を反映せず、妥当性に欠けるという報告もあり¹⁾、改訂が必要とされるひとつの根拠になっている。

重症度判定基準改定案の作成にあたっては、(1)客観性(2)明解性(3)簡便性をみたく項目を抽出し、重複を整理・統合するとともに、簡便なマーカーなどを追加した。また、CT 検査については、これを独立させ、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。客観性という条件を満たすために、臨床徴候を削除し、数値化できるもののみを選択した。明解性という条件を満たすために、重複した因子を整理統合し、48時間以内に陽性となる項目を選択し、判定因子はすべてスコア1点として取り扱った。また、CT Grade を独立させた。簡便性という条件を満たすために、一般緊急検査で対応可能な因子を選択した。呼吸困難・肺障害を示す判定因子として PaO₂/FI₀₂ を用いた。PaO₂/FI₀₂ は急性肺障害の指標として一般的に用いられ、PaO₂/FI₀₂ < 300 mmHg がおよそ現行の PaO₂ < 60 mmHg (room air) に相当する。また、酸素投与下でも算出できる指標であり、実際の臨床現場で有用・簡便である。鼻カニューラ、酸素マスク、リザーバマスクの際には FI₀₂ を実測してもよいが、投与される酸素量と FI₀₂ の簡便な換算表を付記することで対応する。CRP > 15mg/dl は国際膵臓学会のガイドラインでも推奨されている基準であり、そのまま判定基準に追加した。

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た。「重症」と判定するスコアは、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」とすることが妥当と考えられた。また、現行の重症度判定では、「軽症」、「中等症」、「重症」の3段階に分けられているが、重症度判定基準は発症早期に「重症例」を拾い出し、適切な治療を開始すること、公費申請の対象とすることが本来の主旨である。この観点からは、「軽症」、「中等症」を分ける意味合いが少ない。改訂案スコアが2点以下では致命率が1.8%ときわめて低いことから、一括して「軽症」として扱うことにした。

急性膵炎の重症度判定における CT Grade はこれまでも、その煩雑さと重症度を反映していないことが問題になってきた。急性膵炎では、浮腫性膵炎と壊死性膵炎では重症度に明らかな差があり、壊死性膵炎では感染性膵壊死や膵膿瘍など感染の合併頻度が高いこと、また、臓器障害の合併頻度が高いことが指摘されてきた。現行の CT Grade は単純 CT による評価であるため、浮腫性か壊死性かの鑑別診断はできないため、「膵実質内部不均一」をもって壊死性膵炎を示唆する所見としてきた。これが曖昧さを残した判定となる最大の原

因であるが、重症度判定基準を作成した当時の医療水準では、急性膵炎に対して造影を行うことの可否について十分な検証が行われていなかったことも事実である。昨年刊行された「急性膵炎の診療ガイドライン」²⁾では、重症度判定における造影 CT は推奨度 A であり、造影に伴う腎機能の増悪やアレルギー反応の可能性に留意しながら施行すべきとされている。造影 CT を用いた CT Grade としては東北大学から提起された CT Grade 分類⁵⁾があり、これまで自験症例⁵⁾をはじめ、厚生労働省難治性膵疾患調査研究班による全国調査集計をもとにした検討^{6,7)}も行われており、上記ガイドラインでも推奨されている。こうした背景から、改訂案では、この造影 CT による Grade を採用すべきとされた。しかし、東北大学の CT Grade では、「膵壊死範囲」と表現されており、造影にて膵実質に低吸収域を認めることが必ずしも膵壊死そのものを示すわけではないため、「造影不良域」と表記を改めた。また、「膵壊死範囲」として<30%、30%-50%、50%>と表記されているが、これはおおよそその目分量であり、臨床の現場では造影不良域の面積を算出できるわけではないので、「造影不良域<1/3、1/3-1/2、1/2<」と分類することにした。造影不良域と炎症の膵外進展度から9つのカテゴリーを作成すると、すべての症例はこのいずれかのカテゴリーに分類されることになる(浮腫性膵炎は造影不良域<1/3として扱うこともできる)。一方、夜間の緊急検査での制限や患者の状態により、すべての症例に造影 CT を行えない場合もありうる。したがって、造影 CT が行えない場合でも重症度を判定できるためには、造影 CT Grade を検査値や年齢などの一般的判定因子から独立させたほうが良いと考えられる。したがって、重症度判定を年齢や検査値にもとづく一般的項目の判定基準と造影 CT Grade を併記することで、どちらからでも「重症」と判定できるようにした。

E. 結語

急性膵炎診断基準、重症度判定基準の改訂案をワーキンググループで作成した。ROC 解析による検討では、予後の判定に関して現行の重症度判定基準と差がなく、発症早期に判定する基準として、より簡便で、明解かつ客観的なものになっている。今後、あらたに全国集計症例を対象として改訂案の妥当性について検証し、一年後を目途に改定

案の施行をめざしたい。

F. 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.
2. 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会編. エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン. 東京: 金原出版, 2003
3. 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.
4. 早川哲夫, 島崎修次, 杉山 貢, 上原総一郎, 遠藤重厚, 小泉 勝, 野田愛司, 山本正博, 小川道雄. 急性膵炎の重症化予知に関する研究—全国集計症例からの解析— 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 1999 ; 34-41
5. 武田和憲, 松野正紀. CT grading による急性壊死性膵炎に対する手術術式および治療法の選択. 日腹部救急医学会誌 1998 ; 18 : 961-5.
6. 松野正紀, 小川道雄, 武田和憲, 広田昌彦. 急性膵炎の CT Grade 分類の再検討. 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 1998 ; 42-7.
7. 松野正紀, 小川道雄, 武田和憲, 広田昌彦. 急性膵炎の CT Grade 分類の再検討—全国集計症例からの解析による最終報告— 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 ; 19-26.

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

1. 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. 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

研究報告者 下瀬川徹 東北大学大学院消化器病態学 教授
共同研究者 松野正紀¹⁾, 成瀬 達²⁾, 黒田嘉和³⁾, 大槻 眞⁴⁾

¹⁾東北大学大学院消化器外科学, ²⁾名古屋大学大学院病態修復内科学

³⁾神戸大学大学院消化器外科学, ⁴⁾産業医科大学第三内科

【研究要旨】

急性膵炎重症化の生体側因子として、活性化膵酵素の内因性抑制因子である膵分泌性トリプシンインヒビター(PSTI)の遺伝子変異を、また、急性膵炎重症化の早期予知マーカーとして、血清 MIF および血清 TAP の有用性について検討した。49 例の急性膵炎症例中、PSTI 遺伝子の N34S 変異は重症例 2 例(6.1%)に、-215G>A 変異は中等症以下の 16 例中、軽症 1 例(6.3%)に認められた。一方、健常対照群には全く検出されず、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考えられた。急性膵炎 64 例について検討した血清 MIF および血清 TAP は、入院時の血清値が重症例では中等症や軽症例よりも有意な高値を示し、重症化の早期予知マーカーとなる可能性が考えられた。今後、より多くの症例を用いた詳細な検討が必要である。

A. 研究目的

昨年度は、「重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班」(小川班)が 2001 年に行った重症急性膵炎全国調査の対象例 1,240 例中の死亡例について再検討を加え、発症から死亡までの日数が 5 日以下の極めて急性の経過をとるものの成因としては特発性の比率が高く、死因としてショックや多臓器不全が多いこと、また、死亡までの日数が 15 日以上の場合ではアルコール性の頻度が高く、死因としては多臓器不全と敗血症の頻度が高く、特に死亡まで 61 日以上経過をとった症例では敗血症の頻度が高くなる傾向がみられることを報告した¹⁾。この結果から、膵酵素の活性化の程度、活性化とその抑制機構の異常、免疫機能の低下などが重症急性膵炎の予後に関連する可能性を考え、以下の 2 点を本研究の目的とした。

急性膵炎重症化の患者側背景因子として膵分泌性トリプシンインヒビター(pancreatic secretory trypsin inhibitor: PSTI)の遺伝子解析を行い、急性膵炎重症化への膵酵素活性化の内因性抑制因子の遺伝的異常の関与について検討する。また、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)、マクロファージ遊走阻止因子(macrophage migration inhibitory factor: MIF)を取り上げ、これらの血清値測定による急性膵炎重症化の予知の可能性について検討する²⁾。

B. 研究方法

1. 膵分泌性トリプシンインヒビター(PSTI)の遺伝子解析

平成 15 年 4 月から 12 月までに急性膵炎と診断された患者で、本研究への参加の同意が得られた 11 例を対象とした。さらに平成 12 年 3 月から平成 15 年 3 月までの間に東北大学消化器内科に入院し加療を受けた急性膵炎患者 38 例についても検討を行った。80 例の健常人を対照とした。-215G>A に関しては、PCR-RFLP にて更に健常人 85 例を解析し、対照に加えた。

末梢血白血球より genomic DNA を抽出し、PSTI 遺伝子の promoter 領域と、4 つの各 exon を nested PCR で増幅した。ABI3100 を使用し、direct DNA sequence を行った。

また、N34S と -215G>A について、制限酵素 *TspR1* と *Bgl1* を用いた PCR-RFLP にて解析した。統計解析は、Fisher's probability test によって行った。

2. 血清トリプシノーゲン活性化ペプチド(TAP)、マクロファージ遊走阻止因子(MIF)測定による急性膵炎重症化の予後予測

平成 11 年 3 月から平成 15 年 8 月までに東北大学消化器内科で加療を受けた急性膵炎患者 64 例を対象とした。急性膵炎の診断および重症度は、厚生省臨床診断基準ならびに重症度判定基準によった。

入院時より、経時的に採血と採尿を行った。血清MIFは、human MIF enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (札幌イムノ・ダイグノスティック・ラボラトリー) で、血清TAP濃度は、改良TAP kit (オリエンタル酵母工業) を用いて測定した。(倫理面への配慮) 遺伝子解析を含む本研究は、主任研究者(大槻 眞)の帰属施設である産業医科大学倫理委員会(受付番号: 第セ03-05号, 第03-22号)と分担研究者(下瀬川徹)の帰属施設である東北大学医学部倫理委員会承認(受付番号: 2003-069)済みである。また、検体採取は、各施設の倫理委員会の承認を得た上で行われている。

C. 研究結果

1. 膵分泌性トリプシンインヒビター(PSTI)の遺伝子解析

解析を行った11例の臨床像を表1に示す(表1)。9例が重症、1例が中等症、1例が軽症で、重症例のStageはStage 2が7例、Stage 3が2例であった。成因としては、アルコール性が6例と最も多かった。PSTI 遺伝子異常は、N34Sのヘテロ接合性の変異を重症度スコア7のアルコール性重症急性膵炎患者1例に認められたが、他8例の重症急性膵炎患者および中等症、軽症の各患者には異常を認めなかった。

表1 昨年度中の研究対象患者一覧

	年齢	性	重症度	病因	CT Grade	重症度スコア	Stage	PSTI 遺伝子
1	42	男	重症	高脂血症	IV	8	2	wild type
2	49	男	重症	胆石	IV	14	3	wild type
3	60	女	重症	ERCP	V	6	2	wild type
4	39	男	重症	アルコール	IV	7	2	N34S / IVS1-37T>C
5	62	男	重症	アルコール	IV	2	2	wild type
6	73	男	重症	胆石	III	2	2	wild type
7	51	男	重症	アルコール	III	8	2	wild type
8	74	男	重症	胆石	IV	10	3	wild type
9	32	男	重症	アルコール	IV	5	2	wild type
10	63	男	中等症	アルコール	IV	1	1	wild type
11	47	男	軽症	アルコール	III	0	0	wild type

平成12年3月から平成15年3月までの間に東北大学消化器内科で急性膵炎と診断され、加療を受けた患者38例の解析結果を加えて検討を行った。表2に示すように全49症例では重症例が33例(平均年齢48.4±3.2歳, 男:女22:11, アルコール11, 特発性5, 胆石性9, 高脂血症4, 薬剤性1, ERCP後2, その他1), 中等症および

軽症例が16例(平均年齢36.4±5.0歳, 男:女10:6, アルコール6, 特発性7, 胆石性2, その他1)であった(表2)。PSTI 遺伝子異常は、N34Sのヘテロ接合性の変異が薬剤性と考えられた重症急性膵炎1例にあらたに検出され、PSTI 遺伝子プロモーター領域の-215G>A変異がアルコール性の軽症急性膵炎1例に認められた。従って、49例の解析では、重症例33例中N34S変異が2例(6.1%), -215G>A変異が中等症以下の16例中1例(6.3%)に認められ、重症例と中等症・軽症の間でPSTI 遺伝子変異の頻度に有意な差を認めることはできなかった(表3)。一方、N34S変異の検討で対照とした健常人80例ではこの変異は全く認められず、-215G>A変異の検討で対照とした165例の健常人でも、-215G>A変異は全く検出されなかった。

表2 重症度別患者群の臨床背景

	急性膵炎	重症型	軽・中等症型
患者数	49	33	16
発症年齢	44.4±2.8	48.4±3.2	36.4±5.0
男女比	32:17	22:11	10:6
病因			
アルコール性	17	11	6
特発性	12	5	7
胆石性	11	9	2
高脂血症性	4	4	0
薬剤性	1	1	0
ERCP後	2	2	0
その他	2	1	1
重症度スコア	4.9±0.7	7.0±0.7	0.4±0.1
CT Grade	3.8±0.2	4.2±0.1	2.7±0.4

表3 重症度別膵炎患者群におけるPSTI 遺伝子変異の頻度の比較

	重症型	軽・中等症型	p 値
	患者数 (頻度)	患者数 (頻度)	
N34S / IVS1-37T>C	2/33 (6.1%)	0/16 (0%)	0.4490
-215G>A / IVS3+2T>C	0/33 (0%)	1/16 (6.3%)	-
PSTI 遺伝子変異	2/33 (6.1%)	1/16 (6.3%)	0.7547

2. 血清トリプシノーゲン活性化ペプチド(TAP), マクロファージ遊走阻止因子(MIF)測定による急性膵炎重症化の予後予測

解析を行った64例の臨床像を表4に示した。重症32例，中等症16例，軽症16例であり，重症例中2例が死亡した(表4)。

表4 患者プロフィール

重症度	軽症	中等症	重症
n	16	16	32
平均年齢	48.9	57.3	49.1
性(男:女)	6:10	13:3	20:12
成因			
アルコール	3	6	12
胆石	2	6	9
その他	11	4	11
致命率	0	0	6.3 (%)

入院時の血清MIF濃度は重症例 42.7 ± 4.5 ng/ml，中等症 31.3 ± 5.65 ng/ml，軽症 13.9 ± 3.05 ng/mlであった。重症例と軽症例，中等症例と軽症例の間には有意な血清濃度の差が認められたが，重症例と中等症例の間には有意差を認めなかった(図1)。一方，入院時の血清TAP濃度は，重症例 7.9 ± 0.4 ng/ml，中等症 5.5 ± 0.5 ng/ml，軽症 5.5 ± 0.6 ng/mlであり，重症例は軽症および中等症に比べて有意な高値を示したが，軽症例と中等症例の間には有意差を認めなかった(図2)。

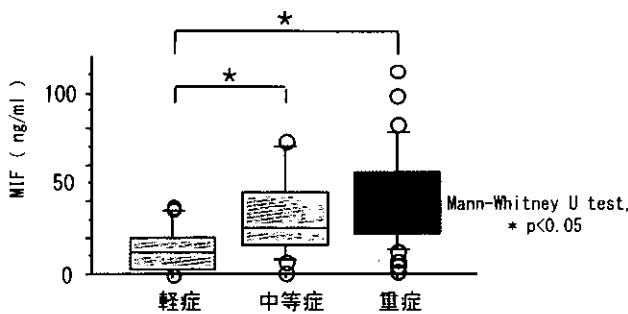


図1 急性膵炎患者の入院時血清MIF濃度

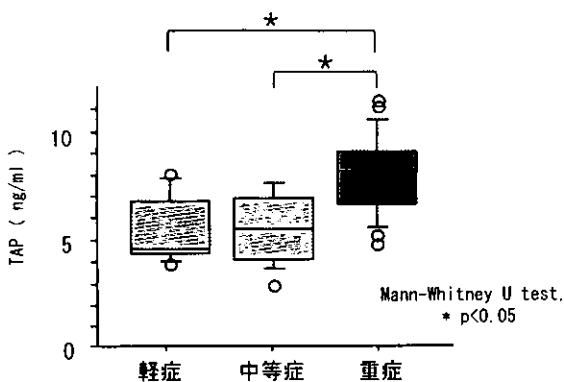


図2 急性膵炎患者の入院時血清TAP濃度

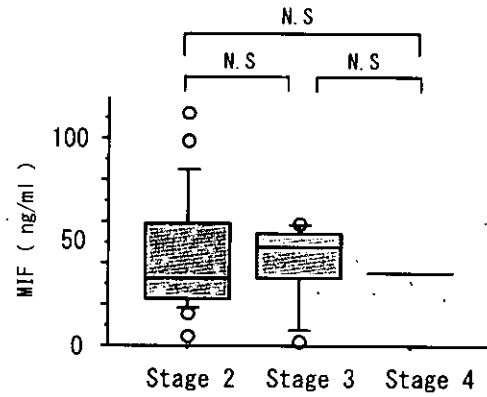


図3 重症膵炎患者の血清MIF濃度-Stage分類別-

ついて，重症例32例をStage別に分けて検討した。内訳はStage2が24例(平均年齢47.0歳，男:女14:10，アルコール9，胆石性5，その他10)，Stage3が7例(平均年齢55.3歳，男:女6:1，アルコール3，胆石4)，Stage4が1例(57歳，女，特発性)であった。重症急性膵炎患者の感染症合併はStage2の24例中7例(29.2%)，Stage3の7例中2例(28.6%，うち1例が死亡)，Stage4の1例であった。Stage2の感染合併7例中6例に腹腔内膿瘍が証明され，膿瘍ドレナージ，ネクロセクトミーが行われた。Stage別にみた患者の入院時血清MIF濃度は，Stage2が 43.4 ± 5.7 ng/ml，Stage3 41.2 ± 7.4 ng/ml，Stage4 35.4 ± 0.7 ng/mlであり，各Stage間に有意な差を認めなかった(図3)。

また，成因別に血清MIF濃度を検討したが，アルコール，胆石，その他の成因の各群間に入院時の血清MIF濃度には有意な差を認めなかった。

次に，入院時から経時的に血清濃度を測定できた10例の血清MIFの変化を示す。グラフのように，死亡例および膵膿瘍を合併した3例では，入院後5日以内に血清MIF濃度は一過性の上昇を示しており，経過良好であった他の6例とは異なる時間的推移を示した(図4)。

図5には，血清MIF濃度の変化が感染症合併を予想しえたと思われる1例を示す(図5)。症例は60歳女性で，Stage2の重症急性膵炎であった。入院時より，抗酵素薬と抗生物質の持続動注療法と選択的腸管内殺菌療法を併用した。我々は，末梢血単核球のHLA-DR発現率が急性膵炎の経過中の感染症合併の早期指標として有用であることを既に発表しているが³⁾，この症例でも入院時のHLA-DRは80%(健常人では99.0%)と低下してい

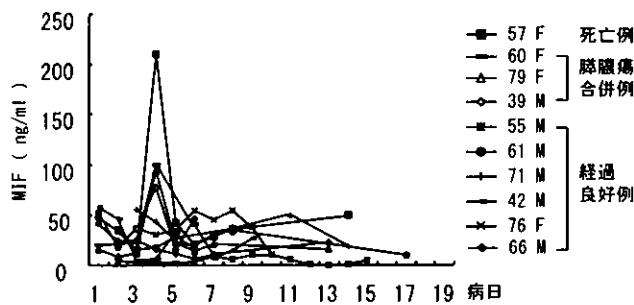


図4 重症膵炎患者血清MIF濃度経時変化

症例：60F: Stage 2. sepsis/abscess 合併例

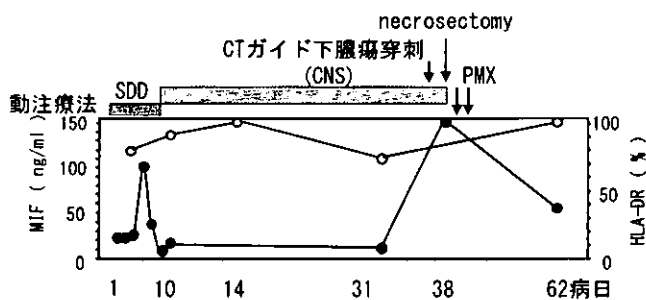


図5 血清MIF濃度および末梢血単核球HLA-DR発現率の経時変化

た。血清MIFは入院7日目に一過性のピークを示したがその後は低下し、HLA-DRも上昇して14病日にはほぼ100%に回復していた。しかし、第30病日より白血球増多、発熱、CRPの上昇を認め、感染症の合併が疑われた。CTガイド下に膵膿瘍穿刺を行い、培養にてコアグラウゼ陰性ブドウ球菌を同定できたため、ネクロセクトミーとエンドトキシン除去療法を行い救命できた症例である。感染合併が確認される前に末梢血単核球のHLA-DRは低下しており、血清MIFは感染症発症時には再び著明な上昇を示していた。

D. 考察

「重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班」(小川班, 2001年)が行った重症急性膵炎の全国調査では、急性膵炎症例の重複報告や重症度の判定に必要な項目の記載漏れ、死亡原因に急性

膵炎以外の背景疾患や合併疾患が含まれるなど、多くの問題を有していた。本研究では、研究班に参加している31施設の協力を得て、新たに発症する急性膵炎症例を登録し、急性膵炎症例の臨床経過、治療への反応、生体側因子などを前向きに解析し、急性膵炎重症化の背景因子の同定と重症化の予知に有用な指標を明らかにしようとする試みである²⁾。しかし、これまでの症例の集積は不十分で、今回はPSTI遺伝子変異については11例のみの検討に終わった。そこで、東北大学消化器内科の急性膵炎38例を加えた49例について解析を行ったところ、N34S変異は重症急性膵炎33例中2例(6.1%)に、-215G>A変異は中等症以下の16例中1例(6.3%)に検出された。重症例と中等症以下の症例の間にPSTI遺伝子変異の頻度に有意な差は認められなかったが、対照とした健常人80例にはN34S変異は全く検出されず、-215G>A変異についても健常対照165例には全く認められなかったことから、急性膵炎の発症にPSTIが何らかの関与を有している可能性が考えられた。今後、症例を増やして検討する必要がある。

重症化の予測因子を探るため、血清MIFと血清TAPについて検討を行った。本検討においても症例の集積が不十分で、今回は東北大学消化器内科の急性膵炎64例について検討を行った。入院時の血清MIF、血清TAPともに、重症例では中等症や軽症例に比べて有意な高値を示しており、重症化の早期予知マーカーとなる可能性が示された。特に、血清MIF濃度は、後に重篤な感染症を合併した症例では入院早期に高値を示しており、また、感染症を合併した症例の経時的変化を追うと、感染併発時に再上昇を示し、末梢血単核球のHLA-DRの発現率とともに、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考えられた。しかし、重症例をStage別に分けて検討した場合、および、成因別に分けて検討した場合のいずれにおいても、入院時血清MIF値に各群間で差を認めなかった。この点についても、今後症例を集積しての検討を要すると考えられた。

E. 結語

症例数が少なく、まだ十分な検討には至っていないが、PSTIの遺伝子変異が急性膵炎の発症に関連する可能性と、入院時の血清MIF、血清TAPの測定が急性膵炎重症化の早期予測マーカーとなる可能性が考えられた。

F. 参考文献

1. 下瀬川徹. 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. 厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成 14 年度 総括・分担研究報告書 2003: 41-4.
2. 下瀬川徹. 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. 厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成 15 年度第 1 回研究打ち合わせ会プログラム.
3. Satoh A, Miura T, Satoh K, Masamune A, Yamagiwa T, Sakai Y, Shibuya K, Takeda K, Kaku M, Shimosegawa T. Human leukocyte antigen-DR expression on peripheral monocytes as a predictive marker of sepsis during acute pancreatitis. *Pancreas* 2002; 25: 245-50.

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

1. 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

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の検討

研究報告者 真弓俊彦 名古屋大学大学院救急部・集中治療医学 講師

共同研究者

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(藤田保健衛生大学第2教育病院消化器内科), 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(東京都立駒込病院内科), 江川直人(東京都立駒込病院内科)
片岡慶正(京都府立医科大学大学院消化器病態制御学), 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(千葉大学大学院腫瘍内科学), 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(神戸大学大学院消化器外科学), 上田 隆(神戸大学大学院消化器外科学)
岡崎和一(関西医科大学第三内科), 久保田佳嗣(関西医科大学第三内科)
川 茂幸(信州大学医学部内科学第二), 越知泰英(信州大学医学部内科学第二)
澤武紀雄(金沢大学がん研究所腫瘍内科), 元雄良治(金沢大学がん研究所腫瘍内科)
永井秀雄(自治医科大学消化器一般外科学), 佐田尚宏(自治医科大学消化器一般外科学)
大槻 眞(産業医科大学第三内科), 木原康之(産業医科大学第三内科)

【研究要旨】

急性膵炎では早期の迅速で適切な診断, 重症度評価, 治療が肝心である. この研究では, 急性膵炎専門家によるカンファレンスによって, 主に, 救急患者を扱う一般臨床医に急性膵炎の初期治療(発症 48 時間以内)について, 実践的な指針を提示することが目的である. 電子メールおよび2回のコンセンサスカンファレンスによる討議によって初期診療指針案が作成された. 構成は1. 急性膵炎の初期診療における注意事項, 2. 初期治療(発症 48 時間以内を基本とする) 1)重症度評価, 2)成因の検索, 3)CT検査, 4)循環動態の把握, モニタリングと輸液, 5)鎮痛剤, 6)抗菌薬, 7)蛋白分解酵素阻害薬, 8)その他の留意事項, 3. 他院への転送, 4. 公費負担制度である. 特に, 急性膵炎では初期の十分な輸液療法が不可欠であり, その点を強調した. 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.

A. 研究目的

救急患者を扱う一般臨床医を中心とし, 膵炎を専門としない消化器科医までを対象として, 急性膵炎の初期治療(発症 48 時間以内)について, ガイドラインで記載されていない実践的な指標を, 急性膵炎の専門家によるコンセンサスによって提示する.

B. 研究方法

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る討議によって, 初期診療指針案を作成した.
(倫理面への配慮)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.

C. 研究結果

ここでは紙面の都合上, 急性膵炎の初期診療における注意事項のみを掲載する.

I. 急性膵炎の初期診療における注意事項(研修医, 一般臨床医への注意)

急性膵炎では早期の診断, 治療開始が肝心である. 消化器症状のある症例では鑑別診断として急性膵炎を考慮すべきである. 問診, 理学所見, リパーゼ, アミラーゼなどの血液検査, 腹部単純 X-P, 腹部超音波検査などの画像所見から, 急性膵炎の診断を迅速に行う. そのため, 救急患者を診察する施設では緊急検査等の整備が望ましい. なお, 腹痛を訴え受診した患者にしめ

る急性膵炎患者の頻度は 4.6%であり、また腹痛のない、あるいは無症状の急性膵炎患者もいることを留意する。

- ・診断、重症度判定は厚生労働省の基準を用いて判定し、特に重症度判定は発症後 48 時間以内は繰り返して評価する^{1,2)}。
- ・血中アミラーゼ値やリパーゼ値の高低やその推移は重症度を反映しない。
- ・急性膵炎例では血圧、脈拍、呼吸数、尿量などのモニタリングが必要である。
- ・来院時軽症でも急激に重篤化する場合がある(特に発症後 48 時間以内): 来院後 24 時間以内は軽症でも 24~48 時間以内に重症化した症例での致命率は約 10%との報告がある。
- ・十分な初期の輸液が必要である。早期死亡は、その多くが初期の輸液不足に起因すると考えられている。
- ・膵壊死の有無やその範囲、膵炎の炎症性変化の広がりには重症度や予後と関連し、その評価のためには、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。
- ・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(転送の際には「Ⅲ. 他院への転送」の注意事項を参照)

以下の構成は、Ⅱ. 初期治療(発症 48 時間以内を基本とする)、1)重症度評価、2)成因の検索、3)CT 検査、4)循環動態の把握、モニタリングと輸液^{3,4)}、5)鎮痛剤、6)抗菌薬、7)蛋白分解酵素阻害薬^{5,6)}、8)その他の留意事項、Ⅲ. 他院への転送、Ⅳ. 公費負担制度である。

D. 考察

急性膵炎では早期の迅速で適切な診断、重症度評価、治療が肝心である。急性膵炎は早期に診断し、重症度を繰り返して評価することが肝要である。治療においては、初期の循環血漿量減少時での輸液不足が早期死亡の一因と考えられており、急性膵炎の初期対応に当たることの多い一般臨床医に、初期の十分な輸液療法的重要性を強調した。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。

E. 結語

急性膵炎では初期の迅速で適切な対応が早期死

亡の減少を可能にすると考えられ、急性膵炎の専門家によるカンファレンスによって急性膵炎の初期診療指針を作成し、急性膵炎を専門としない一般臨床医に提示した。この指針が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。

F. 参考文献

1. 斉藤洋一. 急性膵炎重症度判定基準作成の経緯. 斉藤洋一 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.
2. 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.
3. 北野光秀, 吉井 宏, 奥沢星二郎, 掛札敏裕, 長島 敦, 茂木正寿, 山本修三. 急性膵炎発症早期の循環動態の変動に関する臨床的研究. 日外会誌 1993; 94: 824-31.
4. 武田和憲. 重症急性膵炎における体液変動と輸液管理. 日消誌 1998; 95: 1-8.
5. 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会. 蛋白分解酵素阻害薬. 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会編. エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン 東京: 金原出版, 2003: 73-4.
6. 早川哲夫, 宮崎逸夫, 馬場忠雄, 武田喜信, 木村寿成. 酵素阻害剤の用法・用量に関する指針. 斉藤洋一編. 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: 44-7.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会(真弓俊彦). 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会編. エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン 東京: 金原出版, 2003.
 - 2) 真弓俊彦, 北川元二, 武澤 純. 緊急時に画像診断を使いこなす 鑑別診断のための画像

診断 急性膵炎を疑う. Medicina 2003; 40: 696-700.

- 3) 真弓俊彦, 平田公一, 大槻 眞, 松野正紀, 高田忠敬. 実例にみる診療ガイドラインの成果と問題点 エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン(案). EBM ジャーナル2003; 4: 310-5.
- 4) 平田公一, 真弓俊彦, 大槻 眞, 松野正紀, 高田忠敬. エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン(案)の紹介. 日消誌 2003; 100: 965-73.
- 5) 真弓俊彦, 荒田慎寿, 浦 英樹, 北村伸哉, 木村康利, 桐山勢生, 渋谷和彦, 関本美穂, 名郷直樹, 広田昌彦, 吉田雅博, 伊佐地秀司, 北川元二, 白鳥敬子, 武田和憲, 竹山宜典, 小泉勝, 平田公一, 安田秀喜, 税所宏光, 福井次矢, 大槻 眞, 松野正紀, 高田忠敬. 救急医療とガイドライン 急性膵炎. 救急医学 2003; 27: 1769-74.

2. 学会発表 該当なし

1. 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

重症急性膵炎の長期予後調査

研究報告者 黒田嘉和 神戸大学大学院消化器外科学 教授

【研究要旨】

1987年度の本研究班全国調査症例のうち2000年度の本研究班追跡調査で有効回答を得た症例(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。急性膵炎の再発は全体で20.3%にみられ、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。慢性膵炎確診例への移行は全体で14.8%にみられ、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。糖尿病合併率は全体で13.0%にみられ、アルコール性膵炎では20.6%と高かった。悪性腫瘍による死亡率は6.0%にみられ、そのうち膵癌によるものは18.6%であった。以上より、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、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、今後追加調査を実施する予定である。

A. 研究目的

急性膵炎の長期予後に関しては、アルコール性膵炎で再発率が高い¹⁾、壊死性膵炎では慢性膵炎への移行が多い²⁾、壊死性膵炎や外科的治療群で糖尿病合併率が高い^{3,4)}、などの報告があるが詳細はいまだに不明である。

1987年度に本研究班(神戸大学、斎藤班長)で実施した全国調査の症例(重症および中等症急性膵炎2533例)のうち、2000年度に本研究班(熊本大学、小川班長)で調査可能であった2399例に追跡調査を行い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、重症急性膵炎の長期予後(転帰、死因、再発、再発の頻度、再発の時期、再発時の重症度、慢性膵炎との関係、社会復帰、その後の飲酒)について報告している⁵⁾。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。

B. 研究方法

2000年度本研究班追跡調査の有効回答症例714例(発症後13-18年経過した症例)を対象とし、これらの症例の1987年度全国調査での調査票を拾い上げ、発症時のデータを入力し、2000年度追跡調査のデータとの関連を解析した。検討項目は、発症時の①重症度、②成因、③膵壊死の有無、④外科手術の有無と、2000年度までの①急性膵炎の再発、②慢性膵炎確診への移行、③糖尿病の合併、④悪性腫瘍による死亡とのそれぞれの関連とした。

(倫理面への配慮) 今回の臨床調査においては、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した。

C. 研究結果

解析結果を表1に示す。

表1 発症時の重症度、成因、膵壊死の有無、外科手術の有無と2000年度までの急性膵炎の再発、慢性膵炎確診への移行、糖尿病の合併、悪性腫瘍による死亡とのそれぞれの関連。

		急性膵炎再発率 (%)	慢性膵炎確診例への移行率 (%)	糖尿病合併率 (%)	悪性腫瘍による死亡率 (%)
重症度	中等症	23.1	14.9	10.7	6.9
	重症	16.7	14.8	16.1	4.8
成因	アルコール	32.4	26.0	20.6	3.6
	胆石	7.4	1.7	9.1	2.5
	特発	17.9	13.0	9.9	7.4
	その他	10.7	6.7	5.3	12.0
膵壊死	なし	21.4	16.2	14.4	6.0
	あり	17.3	5.1	7.1	0
	不明	17.5	17.1	12.0	11.1
手術	なし	21.4	14.5	11.5	6.7
	膵炎	21.3	16.4	17.4	4.3
	胆道	9.4	3.1	3.1	3.1
全体		20.3	14.8	13.0	6.0

急性膵炎の再発は、全体で 20.3%にみられた。重症度との関連はなかったが、成因別ではアルコール性膵炎で 32.4%と高く、胆石性で 7.4%と低かった(図 1)。膵壊死との関連、外科手術との明らかな関連はみられなかった。

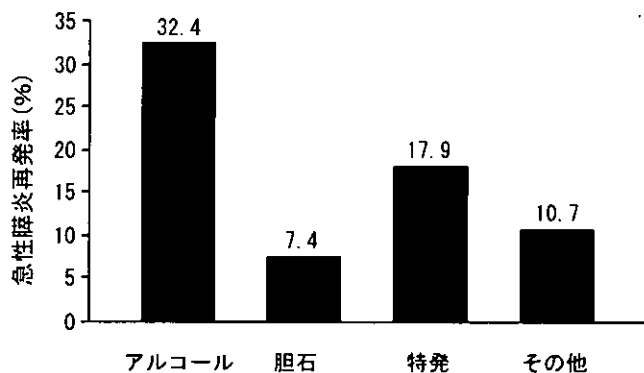


図 1 成因と急性膵炎再発との関係

慢性膵炎確定例への移行は 14.8%にみられた。重症度との関連はなかったが、成因別ではアルコール性膵炎で 26.0%と高く、胆石性で 1.7%と低かった(図 2)。膵壊死との関連、外科手術との明らかな関連はみられなかった。

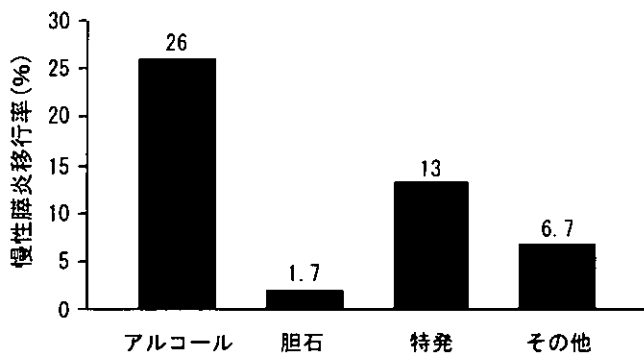


図 2 成因と慢性膵炎確定例への移行との関係

糖尿病の合併は 13.0%にみられた。重症度別では重症例で 16.1%とやや高く、成因別ではアルコール性膵炎で 20.6%と高かった(図 3)。膵壊死との関連はなく、外科手術との関連では膵炎に対する手術(腹腔ドレナージ、膵床ドレナージ、膵切除)例で 17.4%とやや高かった。

悪性腫瘍による死亡は 6.0%にみられた。重症度との関連はなかったが、成因別ではその他(膵癌を含む)で 12.0%と高かった(図 4)。膵壊死との関連、外科手術との明らかな関連はみられなかった。

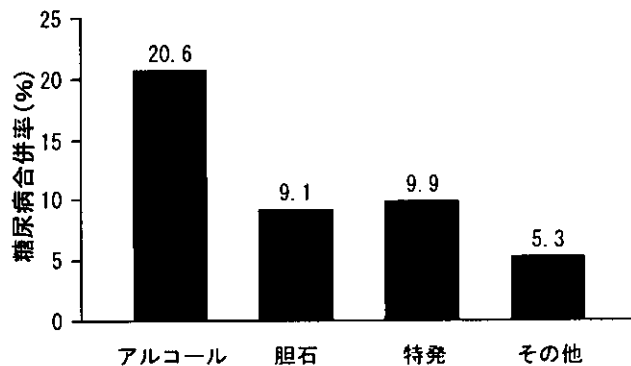


図 3 成因と糖尿病合併との関係

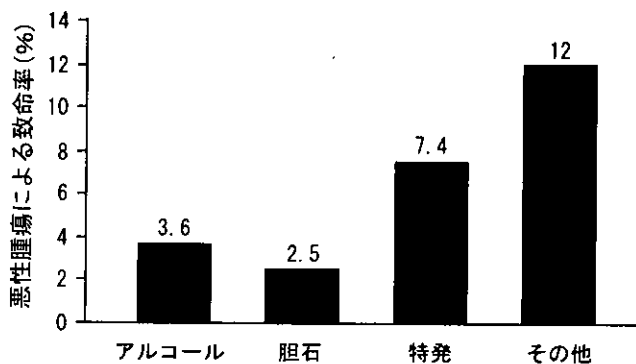


図 4 成因と悪性腫瘍による死亡との関係

死亡例(199例)中、死因として悪性腫瘍がしめる率は 21.6%(43例)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。また悪性腫瘍(43例)のうち膵癌がしめる率は 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。膵癌による死亡例 8 例の詳細であるが、発症時の重症度は、中等症 6 例、重症 2 例であった。成因は、アルコール性 2 例、胆石性 0 例、特発性 1 例、その他 5 例であった。しかしながら、その他の 5 例中 3 例は明らかに膵炎の原因疾患が膵癌であったと判断できた。膵壊死があった症例はなく、手術は 2 例に施行されていたが、いずれも癌に対する手術であった。慢性膵炎との関係は、なしが 1 例、不明が 7 例であった。

D. 考察

本研究により、アルコール性膵炎において、急性膵炎の再発、慢性膵炎確定例への移行、糖尿病の合併が多いことが明らかとなった。2000 年度追跡調査における「その後の飲酒状況」では、完全禁酒できた症例が 38.6%、禁酒できない症例