

図1 A, B 点状高エコー
56歳 男性 アルコール性 膵体尾部

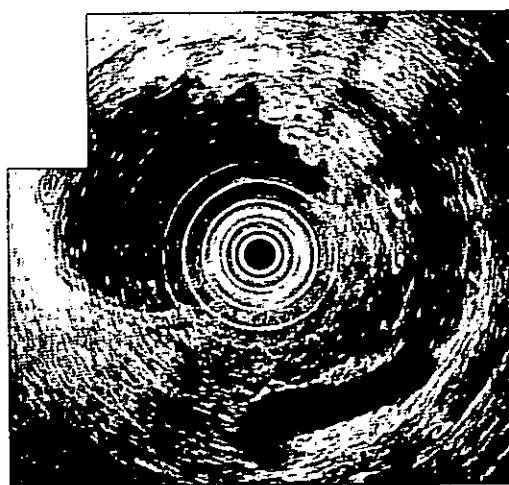


図2 点状高(不均一)エコー
57歳 男性 アルコール性

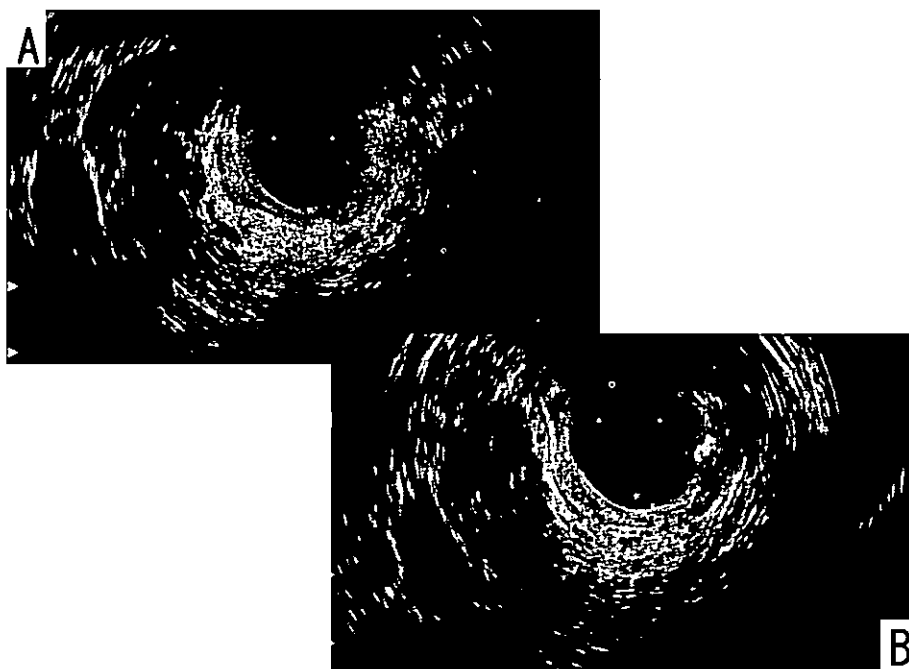


図3 A, B 索状高エコーと分葉状エコー
71歳 男性 アルコール性 膵体尾部

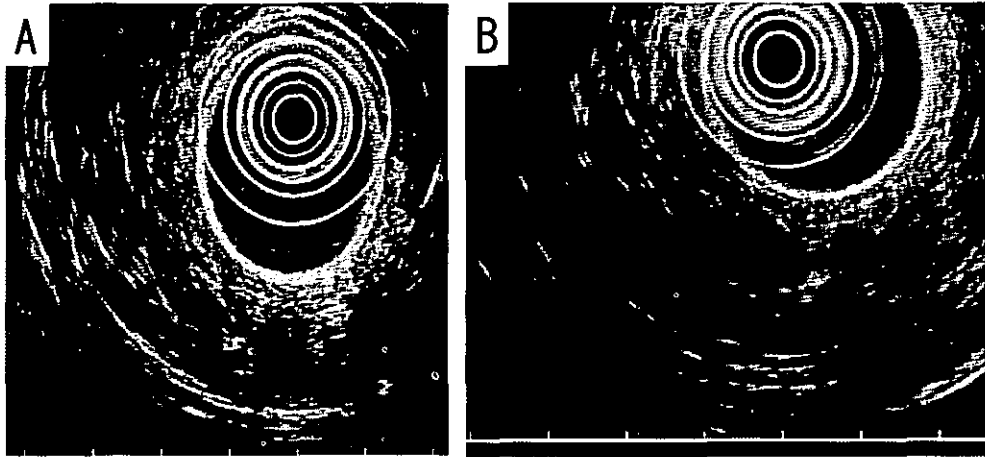


図4 索状高エコー

A: 56歳 女性 特発性 膵頭部
 B: 56歳 男性 アルコール性 膵頭部

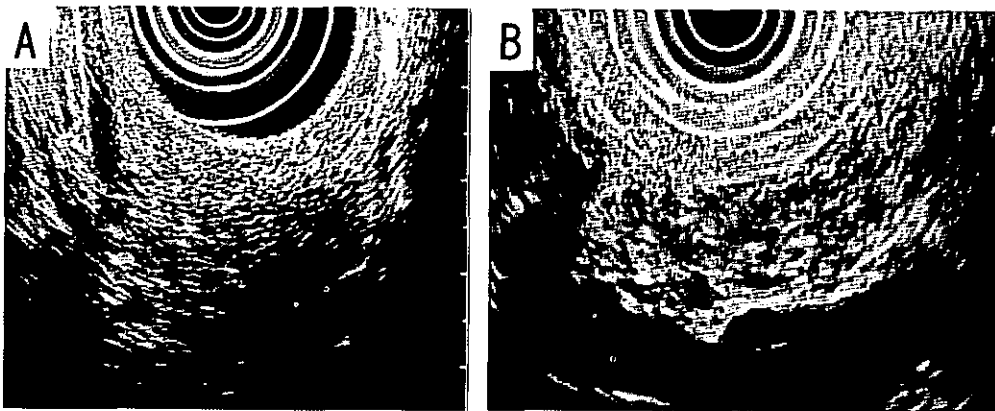


図5 索状高エコー

A: 56歳 女性 特発性 膵頭部
 B: 56歳 男性 アルコール性 膵頭部

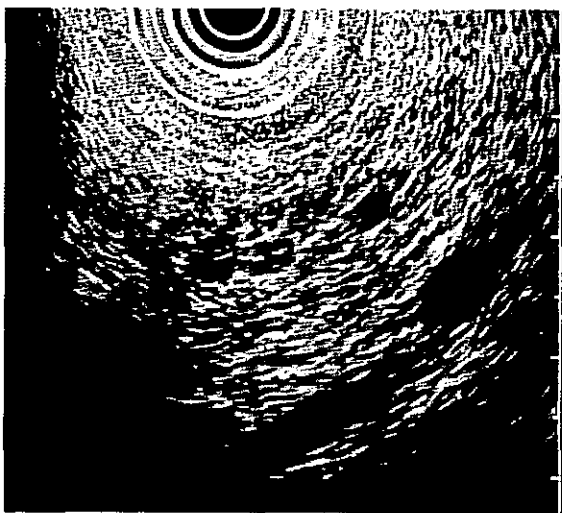


図6 分葉状エコー
 52歳 男性 アルコール性 膵体尾部

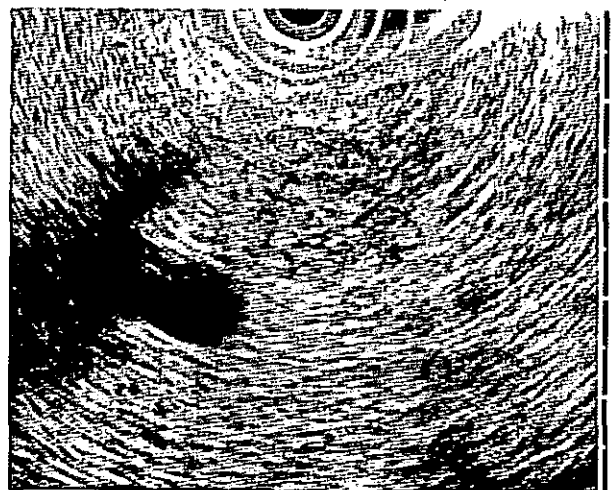


図7 点状高エコー
 53歳 男性 アルコール性膵石症 膵頭部(十二指腸)

査による慢性膵炎の膵異常所見として用いられている用語から EUS に応用できる体外エコーの所見は表 2 に示した。しかし EUS にはより具体的で共通に使用できる用語の設定が必要と考えられた。

そこで Digestive Endoscopy の the International Working Group が提案した The Minimal Standard Terminology (MST) in Gastrointestinal Endosonography, version 1.0, ³⁾ を参考にすることが適当と思われた ⁵⁾。これらの局所の表現、所見の用語を規定した。膵は mass, cyst, parenchymal change, pancreatolithiasis, pancreatic duct change, lymphnode/adenopathy, ventral anlage の順に観察する。例えば膵腫瘍を認識したらその大きさ、形、辺縁、エコー像 (normal, hypoechoic, hyperechoic, homogenous, lobulated など)、周辺臓器との関係を順に記載することとした。

膵の EUS 観察所見については、Wallace TB の提案を参考として表 2 のように 14 所見を取り上げ、慢性膵炎での出現を検討した ⁶⁾。

4) 標準画像

膵実質の異常所見、Hyperechoic foci (点状高エコー)、Hyperechoic strand (索状高エコー)、Lobularity (分葉状エコー) について複数の施設から提出された標準画像を図 1-7 に示した。

D. 考察

慢性膵炎の診断に用いられる基準の多くは、膵組織の異常がある一定以上に進行したときに示されるものである。また、他疾患、特に膵癌との鑑別を重視することから、より確実な異常所見が取りあげられている。慢性膵炎の予後を改善するためには生活療法を含めて早期の治療が必要であり、診断基準の見直しも必要である。この点に対して EUS の早期診断への関与が可能か検討した。Kahl S⁷⁾ や Wallace MB ⁸⁾ は EUS の早期膵炎、特に慢性膵炎診断への有用性を示している。しかし組織との対比は必ずしもなされておらず、確実性がいまひとつと最近レビューされている ⁹⁾。今回入澤らの検討では膵管像軽度な変化例では膵実質異常所見が有用であることが改めて示唆された。これまで日本では EUS での膵実質観察が十分でなかったことより、新しく知見が蓄積される期待がある。他の検査法との比較検討が必要であるが、膵組織所見との対比が困難と予想される。特に早期と思

われる所見を示した症例は既存の検査法では異常が指摘されないことが多く、慢性膵炎と最終的に診断するためには臨床経過のみの評価となる。今後長期追跡するための登録集計を準備することが望まれる。このためにも所見の取り方、用語の共通化が必要と思われた。

検査法、とくにファイバーの位置などについては日本消化器内視鏡学会の膵・胆道領域の標準的描出法に関する検討会から「超音波内視鏡による膵・胆道領域の標準的描出法」が公表されており、今後の普及、画像の処理などに大きく貢献するものと考えられる。用語については石灰化、嚢胞をはじめ共通な所見も少ないが、今回 14 の所見を取り上げ、議論の多い所見については標準画像を提示することとした。今回は早期病変に関係深い点状高エコー像などの所見を提示したが更なる検討が必要である。

E. 結語

膵管像の軽度変化例で EUS による膵実質での異常像が見られ、とくに点状高エコーが早期慢性膵炎の診断に有用な可能性が示された。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。これらのうち見解の統一が必要な膵実質の所見を画像として示した。

F. 参考文献

1. 北川元二, 成瀬 達, 石黒 洋, 早川哲夫, 玉腰暁子, 大野良之, 武田和憲, 松野正紀, 広田昌彦, 小川道雄, 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. 慢性膵炎の予後. 膵臓 1999; 14: 74-9.
2. 日本膵臓学会, 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準 2001. 膵臓 2001; 16: 560-1.
3. Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. J Gastroenterol 2003; 38: 315-26.
4. Sarer M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. Gut 1984; 25: 756-9.
5. Minimal Standard Terminology in Gastrointestinal Endosonography. Dig Endosc 1998; 10: 159-84.
6. Wallace MB, Hawes RH. Endoscopic ultrasound in the evaluation and treatment of chronic

pancreatitis. Pancreas 2001; 23: 26-35.

7. Kahl S, Glasbrenner B, Leodolter A, Pross M, Schulz HU, Malfertheiner P. EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. Gastrointest Endosc 2002; 55: 507-11.
8. Wallace MB, Hawes RH, Durkalski V, Chak A, Mallery S, Catalano MF, Wiersema MJ, Bhutani MS, Ciaccia D, Kochman ML, Gress FG, Van Velse A, Hoffman BJ. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis: interobserver agreement among experienced endosonographers. Gastrointest Endosc 2001; 53: 294-9.
9. Raimondo M, Wallace MB. Diagnosis of early chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound. Are we there yet? J Pancreas(online) 2004; 5: 1-7.

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

慢性膵炎診断基準の再検討 (ii) 慢性膵炎の早期像

研究報告者 小泉 勝 大原総合病院附属大原医療センター 院長

共同研究者

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)

【研究要旨】

良性疾患でありながら生存期間が短いこと、悪性腫瘍、膵癌の併発が多いことが最近判明した慢性膵炎は早期の段階での診断、積極的な治療が重要である。早期診断への診断基準の見直しを図るため、慢性膵炎の早期の臨床像を明らかとすることを目的とした。これまでの診断基準で慢性膵炎と確認できた症例の臨床症状発現からの期間について検討した。

1. 急性膵炎からの経過では一線病院(大垣市民病院)の急性膵炎初診 258 例ではアルコール性例の 12.9%が、その後再発した例では 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。大学病院(東北大学第三内科)では急性膵炎 63 例の 3.1%、男性で大酒家、膵炎を繰り返した例であった。2. 慢性膵炎例の臨床症状発現からの期間、病態を検討すると一線病院の 60 症例では受診前に腹部症状を示した例がアルコール性例で 17.8%、特発性症例ではなかった。初診時の膵石灰化は 56.8%と 33.3%であった。大学病院 94 例では受診前 6 ヶ月以内の症状発現はアルコール性例で 24.6%に認めた。また 5 年以上前から症状を示した例は 28.0%であった。特発性例では症状発現後 6 ヶ月以内が 59.5%と多く、5 年以上が 24.3%であった。早期から膵炎として把握していた例の多くは腹痛を繰り返す大量の飲酒を続ける男性であった。このようにアルコール性症例と特発性症例では経過が異なり、早期慢性膵炎の臨床像も違ったものと推測された。

石灰化以外の確実な症状所見、さらには成因を加味した診断基準が早期診断に結びつくと考えられた。

A. 研究目的

現在の慢性膵炎の臨床診断基準は慢性膵炎で見られる症候、検査所見のうち確実な異常所見が取り上げられ、設定された^{1,2)}。一方慢性膵炎症例の予後調査からは糖尿病、悪性腫瘍、特に膵癌などの併発が予期値以上であり生存期間が短いことが知られ³⁾、早期の段階で慢性膵炎を診断する必要性が明らかとなった。今年度は急性膵炎の経過観察から慢性膵炎に進展した症例、一方受診時慢性膵炎であった例の臨床症状発現からの期間、病態を検討した。慢性膵炎早期の臨床像を明らかとし、早期診断基準の条件を考察した。

B. 研究方法

急性膵炎の経過で慢性膵炎に進展した症例および慢性膵炎確診例、準確診例診断前の病態を分析し慢性膵炎の早期像の解析に努めた。このため各施設での検討を進めた。

今年度は

1. 急性膵炎の経過観察例: 救急患者を受け入れている一線病院(大垣市民病院)と紹介患者が多い大学病院(東北大学第三内科)の経過を観察した。対象は大垣市民病院の初診で診療した急性膵炎 258 例と東北大学第三内科 63 例でその経過を追った。

2. 慢性膵炎と確診した症例の受診前の期間と病態: 一線病院(大垣市民病院, アルコール性 45 例, 男性 34 例, 受診時 56.2 歳, 非アルコール性例 15 例, 男性 13 例, 受診時 60.9 歳)と紹介患者が多い大学病院(東北大学第三内科, アルコール性 57 例, 男性 55 例, 受診時 46.2 歳, 非アルコール性例 37 例, 男性 25 例, 受診時 50.0 歳)の症例で検討した。

(倫理面への配慮)なお患者のプライバシー保護のためイニシャル, 年齢, 男女別で患者さんを同定した。診療, 予後の解析については十分な説明と同意を得た。

C. 研究結果

1. 各施設から

ワーキンググループメンバーが経験した慢性膵炎確診例まで経過を追えた症例の多くは急性膵炎を繰り返した例であり, とくに大量の飲酒を続ける男性がその大多数を占めた。初回急性膵炎発症から慢性膵炎確診までの期間は数年から十数年で幅広く分布していたが, 5年以内の例が多く報告された。特に複数回の急性膵炎を経過する例は慢性膵炎への進展が高率であった。

2. 急性膵炎から

大垣市民病院の初診急性膵炎 258 例は, すでに初診時点で慢性膵炎が 3%含まれた。アルコール性急性膵炎は約 65%が急性膵炎を再発し, これら膵炎を再発した症例の 32.4%, 初回から経過を追ったアルコール性全症例の 12.9%が慢性膵炎まで進展した。なおこの出現頻度は急性膵炎の初診時の重症度とは必ずしも一致しなかった。他の成因の急性膵炎では極めて低頻度であった。

表 2 慢性膵炎確診までの経過

	症状→確診	例数	比率 (%)	初診時 年齢	腹痛 なし	膵石灰化	インスリン 治療糖尿病
アルコール性							
(男性 55 例, 女性 2 例)	6ヶ月まで	14	24.6	46.9	3	8(57.1%)	2
(初診時年齢 46.2 歳)	6-12ヶ月	9	15.8	43.7	1	5(55.6%)	1
(疼痛無し 6 例, 10.5%)	1-5年	18	31.6	45.4	1	11(61.1%)	1
	5年を超える	16	28.0	47.8	1	14(87.5%)	7
特発性							
(男性 25 例, 女 12 例)	6ヶ月まで	22	59.5	55.5	8	12(54.5%)	—
(初診時年齢 50.0 歳)	6-12ヶ月	3	8.1	49.0	0	0	
(疼痛無し 10 例, 27.0%)	1-5年	3	8.1	35.7	0	2(66.7%)	
	5年を超える	9	24.3	41.8	2	6(66.7%)	3

東北大学第三内科の急性膵炎 63 例の約 3.1%が慢性膵炎に進展した。それらはいずれも男性で大酒家, 急性膵炎を繰り返す例であった(表 1)。なお再発例からの頻度, アルコール性急性膵炎に限った頻度は不明であった。

3. 慢性膵炎診断までの臨床症状発現からの期間と症状

一線病院のアルコール性例 45 例のうち受診前に症状を呈していた例は 8 例 17.8%であった。初めて受診した例 37 例では腹痛が 67.6%, 糖尿病が 52.4%, 膵石灰化が 56.8%にみられた。しかし特発性の 15 症例は全例以前症状がなく初めての消化器科受診であり, 腹痛が 53.3%, 糖尿病が 26.7%, 膵石灰化が 33.3%にみられた。受診時腹痛を訴えない症例がアルコール性例で 12 例, 非アルコール性例で 7 例存在した。

大学病院では受診 5 年以上前からの症状があった例はアルコール性例で 28%, 特発性で 24.3%であり, 症状が発現してから 6 か月以内の受診例はアルコール性例 24.6%, 特発性例 59.5%であった。この 6 か月以内に受診した例でもアルコール性例では膵石灰化 57.1%, 糖尿病 14.2%, 特発性例では 54.5%と 0%であった(表 2)。

表 1 大学病院, 急性膵炎例の経過
(慢性膵炎確診例急性増悪例は除く)
1985-1998 年東北大学第三内科

63 例(受診時 51.9±17.2 歳), 男性 40 例, 女性 23 例	
重症急性膵炎	6 例
慢性膵炎へ進展 (41, 47 歳, 男性大酒家, 急性発作繰り返す)	2 例
胆道疾患	15 例
悪性疾患	6 例

このようにアルコール性症例と特発性症例では経過が異なり、早期慢性膵炎も違ったものと推測された。

D. 考察

今回急性膵炎から慢性膵炎への進展を性格の違う一線病院と大学病院で検討した。その結果救急患者を多く取り扱う病院での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。1987年発病の重症急性膵炎の予後調査では24%が慢性膵炎に進展したと報告されている⁴⁾。一方紹介患者や退院疾患に伴う急性膵炎が多い大学病院では全体の約3%が慢性膵炎に進展した。その2例は膵炎発作を繰り返したアルコール大量摂取者で男性であった。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、強力に治療すべきと考えられた。

つぎに慢性膵炎と診断した例で症状発現から医療機関受診までの経過を検討した。この結果症状発現から受診までの期間が1年を超す例が少ないことが明らかとなった。一線病院では症状発現時に受診している例が多く、アルコール性例で17.8%が以前から症状保有者であったにすぎなかった。非アルコール性例では全例初めての症状、膵炎として初めての受診であった。これに対して大学病院ではアルコール性例の28%は5年以上前に症状が認められたが、早期受診例も少なくなく、6か月以内がアルコール性例24.6%、特発性例で59.5%であることが確認された。

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%と小さい⁵⁾。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、アルコール性と判定することが多いためと考えられる。しかし、necrosis-fibrosis sequence theoryがあるように、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た⁶⁻⁸⁾。アルコール性膵炎では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と考えられる。

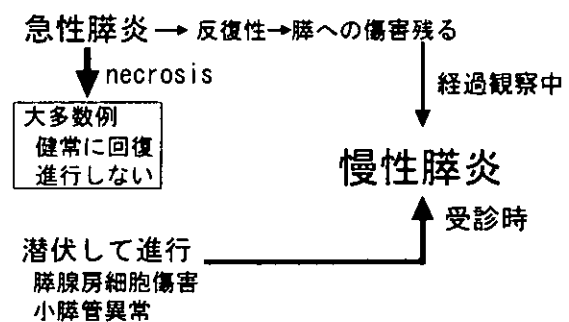
一方特発性症例では膵石灰化や糖尿病が併発していながら症状に乏しく、また受診までの期間も短いことが示された。

早期発見、診断の問題点は現在の検査法が鋭敏

でないことである。すなわち組織診を除けば少量の膵組織破壊線維化の把握は困難とされてきた。今回腹痛などの症状が明らかになり、直ちに診断しても、膵石灰化、糖尿病などが併発しており進行している病態であることがあらためて推定された。

慢性膵炎成立までの過程は図1のように考えられる。アルコール性症例と特発性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た。成因別に慢性膵炎の臨床診断基準を設定することが、多くの成因から様々な症例を含んでいる現在の慢性膵炎症候群を整理するため^{8,9)}だけではなく早期診断のために必要であることが示唆された。

図1 慢性膵炎の成立過程は



特発性症例では膵石灰化がすべて慢性膵炎進行例で観察されると限らないことから微少なものは早期の慢性膵炎として診断できる可能性がある。また膵石灰化以外の確実な症状所見、とくに成因を加味した診断基準が早期診断に結びつくと考えられた。

E. 結語

慢性膵炎の早期臨床像は成因により異なる。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。一方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、また受診までの罹病期間が短いと思われた。早期診断のための基準は成因別に設定される必要がある。

F. 参考文献

1. 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準検討委員会. 慢性膵炎臨床診断基準(日本膵臓学会, 1995年) 膵臓 1995; 10: xxii-vi.
2. 日本膵臓学会. 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診

断基準 2001. 膵臓 2001; 16 : 560-1.

3. 北川元二, 成瀬 達, 石黒 洋, 早川哲夫, 玉腰暁子, 大野良之, 武田和憲, 松野正紀, 広田昌彦, 小川道雄, 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. 慢性膵炎の予後. 膵臓 1999; 14: 74-9.
4. 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.
5. 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.
6. Klöppel G, Maillet B. Pathology of acute and chronic pancreatitis. Pancreas 1993; 8: 659-70.
7. Ammann RW, Heitz PU, Klöppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. Gastroenterology 1996; 111: 224-31.
8. Ammann RW. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an internal workshop on chronic pancreatitis. Pancreas 1997; 14: 215-21.
9. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology 2001; 120: 682-707.

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

慢性膵炎診断基準の再検討 (iii) アルコール性膵障害に対する新たな診断基準案作成 「アルコール性膵症(alcoholic pancreatopathy)」の提唱

研究報告者 永井秀雄 自治医科大学消化器一般外科学 教授

共同研究者

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困・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)

【研究要旨】

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、すでに大量のアルコール摂取により病状が終末像として完成している。アルコール性膵障害全体を俯瞰すると、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。その中で、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。今後当診断基準案の妥当性の検証および臨床的有用性の評価が必要である。

A. 研究目的

慢性膵炎の成因の過半数を占めるアルコール性膵炎は、他の成因による慢性膵炎とは異なり、患者自身がアルコール多飲・依存から離脱できないという personal problem が最も大きな問題である。現在の慢性膵炎診断基準により診断されるアルコール性慢性膵炎の大半は、すでにかかなりのアルコール摂取がなされており、病状が終末像として完成されている。当科受診したアルコール性慢性膵炎手術例のアルコール摂取量を表1に示す。これらの症例にアルコール性肝障害におけるアルコール摂取量基準(表2)¹⁾を敷衍して適応すると、かなりの長期間飲酒を継続した「大酒家」であることがわかる。本人のアルコール依存および問題性格が病状形成に大きな役割を果たしていること、およびこのような個人的事情により多くの医療資源が消費されることを考慮すると、軽微な変化を示すごく早期の段階で、治療的アプローチ(すなわち断酒)を開始することがアルコール性膵障害治療には非常に重要と考えられる²⁾。そのためには現在の診断基準による慢性膵炎確診、準確診よ

表1 アルコール性慢性膵炎自験例における飲酒量
AI: アルコールインデックス, 一日飲酒量 ethanol 換算量×飲酒年数

症例	一日飲酒量 (エタノール)	年数	総飲酒量 (AI)
1	215 g	14	2,500
2	125 g	30	3,750
3	100 g	30	3,000
4	100 g	20	2,000
5	100 g	25	2,500
6	140 g	20	2,800
7	60 g	35	2,100

表2 アルコール性肝障害における飲酒量定義

- ・常習飲酒家
毎日、日本酒に換算して平均3合以上の飲酒を、少なくとも5年以上続けた者
- ・大酒家
毎日、日本酒に換算して平均5合以上の飲酒を10年以上続けた者、あるいはこれに相当する積算飲酒量を有するもの

表3 「アルコール性膵障害」診断基準案

りも早期の病状を定義し、軽度から重度、急性から慢性まですべての膵障害を一連のスペクトラムで定義することが必要である。今回このような観点から、「アルコール性膵障害」を新たに定義することを試みた。

B. 研究方法

当班会議内に「アルコール性慢性膵炎診断基準再検討ワーキンググループ」を設立し、メーリングリストを作成、メールベースの議論を行った。診断基準作成には、現在ある慢性膵炎、急性膵炎、アルコール性肝障害における飲酒量の定義など、現在臨床的に使用されている診断基準を最大限反映し、それらの診断基準と整合性を保つことを第一義的に考慮した。

当研究を施行するにあたり、患者個人情報、プライバシーの保護など倫理面の配慮は十分に行った。

C. 研究結果

アルコール性膵障害診断基準作成に際し、現在の慢性膵炎、急性膵炎の診断基準はそのまま適応し、ごく軽度の変化を示す病態に対し「アルコール性膵症(alcoholic pancreatopathy: APP)」という用語を新たに使用した。また、アルコール摂取量に関してはアルコール性肝障害の定義をそのまま使用し、新たにアルコールインデックス(AI)を定義した。AIは喫煙量におけるBlickmann Indexと同様の係数で、「1日アルコール摂取量(単位: g, 日本酒1合はアルコール量約27g)」と「アルコール摂取年数」の積で表す。AIに従えば、飲酒家(moderate drinker)はAI>400と、大酒家(heavy drinker)はAI>1400と定義される。具体的な診断基準案を表3に示す。

D. 考察

今回アルコール膵障害の初期段階を表す用語として「アルコール性膵症(alcoholic pancreatopathy)」を定義した。「pancreatopathy」という用語をMEDLINEで検索すると、1995年以降13件がヒットした。Pancreatopathyは主にイタリア、タイなど非英語圏で一般的な「膵障害」を示す用語として使用されており、明確な定義は現時点では存在しない。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、現在診

「アルコール性膵障害」は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、下記の3疾患群より構成される。

1. アルコール性急性膵炎(alcoholic acute pancreatitis:AAP)
2. アルコール性慢性膵炎(alcoholic chronic pancreatitis:ACP)
3. アルコール性膵症 (alcoholic pancreatopathy:APP)

アルコール性急性膵炎は、飲酒家または大酒家で急性膵炎臨床診断基準(厚生省特定疾患難治性膵炎疾患調査研究班1990)に合致し、アルコール以外の原因が否定されるものとする。アルコール性慢性膵炎は、飲酒家または大酒家で慢性膵炎臨床診断基準(日本膵臓学会2001)に合致し、アルコール以外の原因が否定されるものとする。この2つの疾患群に含まれず、現在の慢性膵炎診断例を除くアルコール多飲による膵異常を「アルコール性膵症」とする。その診断基準は以下の通りである。

継続的に飲酒している飲酒家または大酒家で

- (1) 急性膵炎の既往歴のあるもの。
- (2) 反復する腹痛発作のあるもの。
- (3) 血中P型アミラーゼもしくは血清リパーゼ値が高値を示すもの。
- (4) 画像診断・膵組織像においてアルコール多飲に起因すると考えられる軽微な変化が観察されるもの。

(1)-(4)のいずれかを示し、他疾患(胆石性膵炎、膵癌、胃十二指腸潰瘍など)が否定されるものを、「アルコール性膵症」とする。

(注1)この診断基準での飲酒基準は、1986年アルコール性肝障害の定義をそのまま使用し、

- ・飲酒家(moderate drinker)---1日日本酒換算3合以上の飲酒を5年以上続けたもの(>AI 400*)
 - ・大酒家(heavy drinker)---1日日本酒換算5合以上の飲酒を10年以上続けたもの(>AI 1400*)
- と定義する。

*アルコールインデックス(AI)=1日飲酒アルコール量(単位: g) × 飲酒年数(単位: 年)(日本酒1合=アルコール27gで換算)。

(注2)(4)の画像診断・膵組織像における基準は、慢性膵炎の確診基準・準確診基準は除く。

(注3)なお病理学的診断基準項目は、手術または剖検で得られた資料に対する診断の便に供するもので、臨床診断に必要な項目ではない。

断基準が存在する「急性膵炎」「慢性膵炎」はそのままの定義を使用し、これらと並列的に「膵症(pancreatopathy)」を位置づけた。Pancreatopathyの定義については、膵酵素としてlipaseだけではなく、p-amylaseを採用するなど、通常の医療機関で簡単に測定、定義できることを念頭においた。またアルコール性以外の成因によるpancreatopathyの定義、および剖検時の定義も念頭に置き、組織像の定義も追加した。組織像および画像上の所見は、現在の慢性膵炎診断および診断の定義にはいるものは除き、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状スペクトラムは、アルコール性急性膵炎後、アルコール多飲による軽微な膵変化など、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カバーにすることになる。

今後当診断基準案に関しては、ワーキンググループ内および班会議内での更なる検討を行い、本年7月催行される日本膵臓学会にて公開討論会を予定している。その後最終案を作成し、pancreatopathy から慢性膵炎への移行およびそれぞれの病態の関連に関して、retrospective もしくは prospective な調査を行い、pancreatopathy 定義の妥当性に関して検証を行う必要があると考えられる。

E. 結語

アルコール多飲による膵障害を連続的に捉えるために「アルコール性膵障害」および「アルコール性膵症」を定義し、診断基準案を作成した。今後当診断基準案の妥当性を検証するために、更なる議論および retrospective もしくは prospective な調査を行うことが必要である。

F. 参考文献

1. 蓮村 靖, 竹内重五郎. アルコール性肝障害の実態—全国調査による成績から—. アルコール代謝と肝研究会編. アルコール代謝と肝 vol. 7. 東京: 東洋書店, 1988: 377-84.
2. 丸山勝也. 慢性膵炎患者の断酒指導. 小川道雄編. 消化器病セミナー90 慢性膵炎—診断と治療のコンセンサス. 東京 へるす出版, 2003: 119-28.

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

小児膵炎全国疫学調査 中間報告

研究報告者 玉腰暁子 名古屋大学大学院予防医学/医学推計・判断学 助教授
共同研究者 広田昌彦 熊本大学医学部消化器外科

【研究要旨】

2003年1年間の小児膵炎受療患者数の推計と臨床像の把握を目的として全国疫学調査を開始した。調査対象疾患である小児膵炎を2003年1年間に「満15歳以下に発症した急性膵炎」と定義し、全国の20床以上の医療機関から小児科、小児外科を抽出し、定義に合致した患者についての調査を依頼した。調査は郵送法で、2004年1月に依頼状、診断基準、調査依頼票を対象科に発送し、1回の調査で患者数とその成因を尋ねることとした。2004年2月10日現在、約4割から回答を得ている。

A. 研究目的

2003年1年間の小児膵炎受療患者数の推計と臨床像の把握を目的として全国疫学調査を開始したので、概要を報告する。

B. 対象および方法

今回は、小児膵炎を「満15歳以下に発症した急性膵炎」と定義し、全国から抽出された小児科、小児外科に対し、2003年1年間に定義に合致した患者についての調査を依頼した。調査は郵送法で、2004年1月に依頼状、診断基準、調査依頼票を対象科に発送し、1回の調査で患者数とその成因を尋ねることとした。受療患者数の推計には、難病の疫学調査研究班サーベイランスの提唱する方法(全国疫学調査マニュアル)を用いる予定である¹⁾。また、15歳以下で発症し、現在は内科などに受診している患者の情報は、別に当班で実施される急性膵炎全国調査で把握される患者のうち、年齢が該当するものがあれば数を加えるものとした。

なお、本調査は受診者の数のみに関するものであるので、とくに倫理審査を受けることなく実施した。

C. 研究結果

調査対象診療科は1211件(小児科=904, 小児外科=303, その他=4件)となり、2004年1月10日に調査票を郵送した。2004年2月10日現在、約4割から回答を得ている。

D. 考察

調査は現在順調に進んでおり、2月末までに

返送のない医療機関に対しては、再度依頼状を送付し、回収率向上に努める予定である。

E. 結語

小児膵炎の全国疫学調査を開始した。患者数の推計など詳細な結果については、次年度に報告する予定である。

F. 参考文献

1. 橋本修二. 全国疫学調査に基づく患者数の推計方法. 大野良之編. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班. 1994: 12-24.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 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. 消化器病セミナー90 慢性膵炎—診断と治療のコンセンサス. 東京: へるす出版 2003: 13-21.

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

2004. 藤-依 1

2004 年 1 月

診療科 責任者様

厚生労働省厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)
難治性肺炎に関する調査研究班 主任研究者 大槻 眞
(産業医科大学第三内科)
疫学調査担当 広田 昌彦
(熊本大学大学院医学薬学研究部)

特定疾患の疫学に関する研究班 主任研究者 稲葉 裕
(順天堂大学医学部衛生学)
疫学調査担当 玉腰 暁子
(名古屋大学大学院医学系研究科)

拝啓

初春の候、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

このたび、厚生労働省厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)「特定疾患の疫学に関する研究班」と「難治性肺炎に関する調査研究班」共同研究により、わが国における小児急性肺炎の実態を把握するために全国疫学調査を実施することになりました。

つきましては、ご多忙中のところ大変恐縮でございますが、過去 1 年間 (2003 年 1 月 1 日から 2003 年 12 月 31 日まで) に発症 (急性肺炎としての症状が出現した時点) し、貴診療科を受診した『小児急性肺炎：満 15 才以下の小児に発症した急性肺炎』の症例数を同封の葉書にご記入の上、2004 年 2 月末日までにご返送くださいますようお願い申し上げます。慢性肺炎の急性発症 (急性増悪) も急性肺炎としてお取り扱い下さい。

また、該当する患者がない場合も、全国の患者数推計に必要ですので、葉書の「1.なし」に○をつけ、ご返送くださいますようお願い申し上げます。

なお、本調査票を基にした二次調査は予定しておりません

この件に関しましてご不明の点がございましたら、下記までお問い合わせください。

何卒ご協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

敬具

全国疫学調査事務局: 〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65
名古屋大学大学院医学系研究科 予防医学/医学推計・判断学教室気付
特定疾患の疫学に関する研究班 全国疫学調査事務局
電 話: 052-744-2132
ファクシミリ: 052-744-2971

臨床事項に関する問い合わせ: 〒860-8556 熊本市本荘 1 丁目 1-1
熊本大学大学院医学薬学研究部 消化器外科
難治性肺炎に関する調査研究班 疫学調査担当 広田 昌彦
電 話: 096-373-5212
ファクシミリ: 096-371-4378

I. 急性膵炎臨床診断基準

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、他の膵疾患及び急性腹症を除外したものを急性膵炎とする。ただし、慢性膵炎の急性発症（急性増悪）は急性膵炎に含める。

今回の調査は、
発症時満 15 才以下の小児を対象として
おります。

II. 急性膵炎の重症度判定基準と重症度スコア

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、 $Ht \leq 30\%$ 、 $BE \leq -3mEq/l$ 、 $BUN \geq 40mg/dl$ or $Cr \geq 2.0mg/dl$	各 2 点
予後因子②	$Ca \leq 7.5mg/dl$ 、 $FBS \geq 200mg/dl$ 、 $PaO_2 \leq 60mmHg$ 、 $LDH \geq 700IU/l$ 、 $TP \leq 6.0g/dl$ 、 $PT \geq 15$ 秒、血小板 ≤ 10 万/ mm^3 、CT Grade IV/V	各 1 点
予後因子③	SIRS 診断基準における陽性項目数 ≥ 3 年齢 ≥ 70 才	2 点 1 点

1) 原則として入院 48 時間以内に判定し、以後、経時的に検索する。

2) 臨床徴候、及び CT Grade の診断は以下の基準とする。

- シ ョ ッ ク : 収縮期血圧が 80mmHg 以下、及び 80mmHg 以上でもショック症状を認めるもの
- 呼 吸 困 難 : 人工呼吸器を必要とするもの
- 神 経 症 状 : 中枢神経症状で意識障害（痛みにのみ反応）を伴うもの
- 重 症 感 染 症 : 白血球増多を伴う 38℃ 以上の発熱に、血液細菌培養陽性やエンドトキシンの証明、
あるいは腹腔内膿瘍を認めるもの
- 出 血 傾 向 : 消化管出血、腹腔内出血（Cullen 徴候、Grey-Turner 徴候を含む）、あるいは
DIC を認めるもの
- SIRS 診断基準項目：1. 体温 $> 38^\circ C$ あるいは $< 36^\circ C$ 、
2. 脈拍 > 90 回/分、
3. 呼吸数 > 20 回/分、あるいは $PaCO_2 < 32$ torr、
4. 白血球数 $> 12,000/mm^3$ か $< 4,000/mm^3$ 、または $> 10\%$ の幼稚球出現

CT Grade IV/V : Grade IV は膵内部不均一が膵全体にみられるか、あるいは炎症の波及が膵周囲を越えるもの
Grade V は膵内部不均一が膵全体にみられ、かつ炎症の波及が膵周囲を越えるもの

- 3) 全身状態が良好で、予後因子①及び②をいずれも認めず、血液検査成績も正常に近いものを軽症と判定する。
- 4) 予後因子①を認めず、予後因子②が 1 項目のみ陽性のものを中等症と判定する。
- 5) 予後因子①が 1 項目以上、あるいは予後因子②が 2 項目以上陽性のものを重症と判定する。
- 6) 重症急性膵炎症例では、予後因子③を含めた各予後因子の陽性項目の点数の合計を計算し、それを重症度スコアとする。

III. 急性膵炎の Stage 分類

Stage 0 軽症急性膵炎	Stage 2 重症急性膵炎（重症 I） : 重症度スコア 2 ~ 8 点
Stage 1 中等症急性膵炎	Stage 3 重症急性膵炎（重症 II） : 重症度スコア 9 ~ 14 点
	Stage 4 重症急性膵炎（最重症） : 重症度スコア 15 点以上

小児急性膵炎（発症時 満 15 才以下の小児）全国疫学調査票

記載者御氏名： _____

担当科名: 1.小児科 2.小児外科 3.その他 (_____)

記載年月日: 2004 年 _____ 月 _____ 日

		男性例	女性例
1. なし	うち 重症度スコア		
2. あり 男: _____ 例 女: _____ 例	2点以上の症例		
	うち 死亡例		
成 因 の 内 訳	薬剤性		
	膵管胆道合流異常		
	膵管癒合不全		
	高脂血症		
	遺伝性		
	胆石性		
	内視鏡的 乳頭操作(ERCP, EST, EPBD, 等)		
	アルコール性		
	特発性 (原因不明)		
	その他 (_____)		
(詳細) (_____)			

記入上の注意事項

- 2003 年 1 月 1 日から 2003 年 12 月 31 日までに発症（急性膵炎としての症状が出現した時点）し、貴診療科を受診した小児急性膵炎：「満 15 才以下の小児に発症した急性膵炎」の症例数をご記入ください。慢性膵炎の急性発症（急性増悪）も急性膵炎としてお取り扱い下さい。なお、本調査票を基にした二次調査は予定しておりません。
- 全国有病患者数の推計を行いますので、該当する患者のない場合でも「1. なし」に○をつけ、ご返送ください。
- ご住所、貴施設名、貴診療科名に誤りがありましたら、お手数ですがご訂正をお願いします。

2004 年 2 月末日までにご返送いただければ幸いです

膵炎発症に関与する遺伝子異常の解析系の確立

研究報告者 広田昌彦 熊本大学医学部消化器外科 講師

共同研究者 西森 功¹⁾, 中村政明, 安東由喜雄²⁾, 大槻 眞³⁾

¹⁾高知大学医学部消化器病態学, ²⁾熊本大学医学部臨床検査医学

³⁾産業医科大学第三内科

【研究要旨】

膵炎発症の家系内集積がある患者, 若年発症の膵炎患者を解析対象とし, 解析希望の有る場合, 当該施設でインフォームドコンセントを得ていただいた上で, *CT/PRSS1*, *PSTI/SPINK1*, α *IAT* の三遺伝子の変異を解析した. 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 α *IAT* 変異を認めた. N34S の *PSTI/SPINK1* 変異を認めた患者には同時に IVS1-37T>C 変異を認めた. 膵炎発症との関連性が明らかである *CT/PRSS1*, *PSTI/SPINK1* の二遺伝子の変異に加えて, α *IAT* の変異も膵炎発症に関与する可能性がある.

A. 研究目的

膵炎(急性膵炎, 及び慢性膵炎を含む)の原因の第一はアルコール過飲とされるが, アルコールに対する個々人の感受性の違いもあり, その病態は不明な点が多い. また, 原因の特定できない, いわゆる特発性の膵炎も多く認められる. 一方, 膵炎患者が家系内に集積する家族性及び遺伝性膵炎については疾患遺伝子の研究が進められ, 次第に原因遺伝子の特定と遺伝子異常が明らかになりつつある. 膵炎遺伝子の解析は家族性及び遺伝性膵炎の病態を解明し, 将来の新しい治療方法の開発に寄与するばかりでなく, 急性あるいは慢性を問わず膵炎全般の病態解明に役立つと考えられる.

1996年にカチオニックトリプシノーゲン(*CT/PRSS1*)の遺伝子変異と膵炎発症の関係, 続いて2000年に膵分泌性トリプシンインヒビター(pancreatic secretory trypsin inhibitor: *PSTI/SPINK1*)の遺伝子変異と膵炎発症の関係が示されて以来, 膵炎発症におけるトリプシンとそのインヒビターの意義が再認識されている¹⁻³⁾. その後のデータの蓄積とともに, *CT/PRSS1* と *PSTI/SPINK1* の二遺伝子の変異については膵炎発症との関連性は確立されたと言ってよい状況である. また, α -antitrypsin(α *IAT*)は主に肝で合成され血中へ分泌されるトリプシンインヒビターであるが, 最近では膵腺房細胞にも α *IAT*が存在することが確認されている^{4,5)}. 現在のところ, 膵炎発症との関連性は明らかではないが, 膵腺房細胞内の第二のトリプシンインヒビターであることを考えると, その変異により膵炎発症の閾値は

低下する可能性がある. そこで, *CT/PRSS1*, *PSTI/SPINK1*, 及び α *IAT* の三つを膵炎発症に関与する主要遺伝子とし, その解析系の確立を目的として本研究を行った.

B. 研究方法

膵炎発症の家系内集積がある患者, 若年発症の膵炎患者を解析対象とした. 解析希望の有る場合, 当該施設でインフォームドコンセントを得ていただいた上で, 血液10mLをEDTA入り真空採血管を用いて採血し, それを熊本大学あてに送っていただくと, DNAを抽出し遺伝子解析を行うシステムとした. *CT/PRSS1*ではN29IとR122H, *PSTI/SPINK1*ではIVS1-37T, N34S, 及びR67C, α *IAT*ではE264VとE342Kの変異を解析した. 各領域をPCRにて増幅した後, SSCPによって遺伝子変異のスクリーニングを行い, その結果, 変異が疑われる検体に対してはDNA配列のシーケンスを行った. (倫理面への配慮)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.

C. 研究結果

本年度は, 23名の検体について*CT/PRSS1*, 11名の検体について*PSTI/SPINK1*と α *IAT*の変異検索を行った. 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 α *IAT*変異を認めた. なお, N34Sの*PSTI/SPINK1*変異を認めた患者には同時にIVS1-37T>C変異を認めた(表1).

表 1 膵炎発症に関与する遺伝子異常の解析結果

解析遺伝子	変異の種類	変異頻度
CT/PRSS1	N29I	3/23
	R122H	0/23
PSTI/SPINK1	IVS1-37T>C + N34S	1/11
	R67C	0/11
α 1AT	E264V	1/11
	E342K	0/11

D. 考察

膵炎を惹起する遺伝子異常としては、CT/PRSS1, PSTI/SPINK1, α 1AT, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) などの膵外分泌細胞で発現される遺伝子の変異がまずあげられる。その他、高脂血症、高 Ca 血症、有機酸血症を惹起する遺伝子変異など、膵外で発現され、全身状態の変化の結果、膵炎惹起に関与する遺伝子変異もあげられる⁶⁾。これらの中で、遺伝子変異が膵炎の発症に関与することが明らかなものとしては、CT/PRSS1, PSTI/SPINK1, 及び CFTR の 3 遺伝子があげられる。しかし、CFTR の日本人における変異頻度は極めて低く、その変異は欧米におけるものとは全く異なっていることから、CFTR 遺伝子の解析は現実的ではない。一方、 α 1AT の変異は現在のところ膵炎発症との関連性は明らかではないが、 α 1AT が膵腺房細胞内の第二のトリプシンインヒビターであることを考えると、その変異により膵炎発症の閾値は低下する可能性がある。そこで、本研究では、CT/PRSS1, PSTI/SPINK1, α 1AT の三遺伝子の変異を解析した。遺伝子変異に起因する膵炎の診断体系としては、膵炎が若年発症の場合と、家系内に複数の発症者がある場合に遺伝子変異に起因する可能性を考え、遺伝子の変異検索を行うとよいと考える。本研究で、 α 1AT の変異が膵炎患者に同定されたが、今後、家系解析を行い、その意義を考察する予定である。

E. 結語

膵炎発症の家系内集積がある患者、若年発症の膵炎患者を解析対象とし、解析希望の有る場合、当該施設でインフォームドコンセントを得ていただいた上で、遺伝子解析を行った。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 α 1AT 変異を認めた。N34S の PSTI/SPINK1 変異を認めた患者には同時に IVS1-37T>C 変異を認めた。

F. 参考文献

- Hirota M, Kuwata K, Ohmuraya M, Ogawa M. From acute to chronic pancreatitis: the role of the mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene. JOP 2003; 4: 83-8.
- 広田昌彦, 桑田絹子, 小川道雄. 遺伝子変異による膵炎の発症機構. 小川道雄編. 消化器病セミナー90 慢性膵炎—診断と治療のコンセンサス. 東京: へるす出版 2003: 179-90.
- 桑田絹子, 広田昌彦, 小川道雄. 膵疾患とプロテアーゼ, プロテアーゼインヒビター. Molecular Medicine 2002; 39: 68-75.
- Robanal R, Fondevila D, Vargas A, Ramis A, Badiola J, Ferrer L. Immunohistochemical detection of amylase, carboxypeptidase A, carcinoembryonic antigen and alpha 1-antitrypsin in carcinoma of the exocrine pancreas of the dog. Res Vet Sci 1992; 52: 217-23.
- 稲垣朋子, 諸星利男. 発生と構造. 大槻 眞編. 臨床医のための膵炎. 東京: 現代医療社, 2002; 2-6.
- 広田昌彦. 遺伝子異常に起因する膵炎の診断体系. 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: 119-22.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

- 論文発表
 - Hirota M, Kuwata K, Ohmuraya M, Ogawa M. From acute to chronic pancreatitis: the role of the mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene. JOP 2003; 4: 83-8.
 - Hirota M, Kuwata K, Ohmuraya M, Ogawa M. Significance of trypsin inhibitor gene mutation in the predisposition to pancreatitis. In: Ogawa M, Yamamoto T, Hirota M, eds. International Congress Series. Amsterdam: Elsevir, 2003; 1255: 41-8.

- 3) Kuwata K, Hirota M, Nishimori I, Otsuki M, Ogawa M. Mutational analysis of the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene in familial and juvenile pancreatitis in Japan. J Gastroenterol 2003; 38: 365-70.
- 4) Kuwata K, Hirota M, Ogawa M. Functional analysis of pancreatic secretory trypsin inhibitor protein with amino acid substitution. In: Ogawa M, Yamamoto T, Hirota M, eds. International Congress Series. Amsterdam: Elsevir, 2003; 1255: 193-6.
- 5) Omuraya M, Hirokawa K, Araki M, Araki K, Hirota M, Ogawa M, Yamamura K. Generation of pancreatic secretory trypsin inhibitor gene knockout mice. In: Ogawa M, Yamamoto T, Hirota M, eds. International Congress Series. Amsterdam: Elsevir, 2003; 1255: 197-8.
- 6) 広田昌彦, 桑田絹子, 小川道雄. 遺伝子変異による膵炎の発症機構. 小川道雄編. 消化器病セミナー90 慢性膵炎—診断と治療のコンセンサス. 東京: へるす出版 2003: 179-90.

2. 学会発表

- 1) Hirota M, Ohmuraya M, Ogawa M. Significance of PSTI/SPINK1 in the maintenance of pancreatic integrity: analysis of PSTI/SPINK1 knockout mice. 4th International Symposium on Inherited Diseases of the Pancreas. Chicago November 7-9, 2003

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

慢性膵炎におけるステント・ESWL 治療の適応と 長期 outcome 調査

研究報告者 税所宏光 千葉大学大学院腫瘍内科学 教授

共同研究者

大槻 眞(産業医科大学第三内科), 石原 武(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), 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)

【研究要旨】

慢性膵炎に対する体外衝撃波結石破砕療法(extracorporeal shock wave lithotripsy: ESWL)および膵管ステントの実施状況と長期成績を明らかにする目的で、本調査研究班では昨年度より全国調査を行っている。

調査対象として 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)を抽出し一次調査として当該治療の有無と治療患者数の調査を依頼した。332 施設診療科(28%)より回答があり、ESWL 施行ありとした施設 47(治療患者数 694 例)、膵管ステント治療ありとした施設 65(治療患者数 518 例)であった。これらの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依頼した。

A. 研究目的

慢性膵炎に合併する膵石症、主膵管狭窄に対して体外衝撃波結石破砕療法(extracorporeal shock wave lithotripsy: ESWL)や膵管ステント留置術は現在まで多数の施設で施行されその有用性が論じられている。本調査は上記治療の実態を把握すること、ならびにその長期治療成績を明らかにすることを目的として計画され、平成 14 年度より全国規模の実態調査を行っている¹⁾。本年度は 2 年目に当たり初年度に立案した計画に従い一次調査、二次調査を施行した。本報告書では一次調査の結果と二次調査の途中経過として現在までに回収された個人票の解析結果を基に報告する。

B. 研究方法

1. 一次調査

調査対象として、1. 一般病床数 500 床以上で内科・外科・消化器科(内科・外科)を標榜する施設診療科、2. 膵石症に対する ESWL および主膵管狭窄に対する膵管ステント療法について報告のあった医療施設、3. 本調査研究班構成員施設診療科を選定した(1,184 施設診療科)。選定施設の診

療科長宛に調査協力依頼状と共に一次調査票を送り、当該治療の有無と現在までに行った治療件数を回答してもらった。一次調査は回収率を上げるため簡単なアンケートにとどめ、当該治療法を実施した概数把握を目的として行った。

2. 二次調査

一次調査にて当該治療の経験ありと回答のあった施設診療科に対して、二次調査を依頼した。二次調査では治療患者の個人票を送付し、当該治療法の内容、治療効果についてより詳細なデータの記載を依頼した。

個人票に関しては本研究班の平成 14 年度第二回研究報告会にて原案を呈示し、同会での討議内容を基に修正を加えたものを用いた。

集計、報告にあたっては個人情報の厳守を徹底するとともに倫理面に十分配慮し、医学的見地から十分なコンセンサスが得られていない治療法や医学常識からかけ離れた治療成績等が記載されていた場合には、慎重に取り扱い、必要に応じて記載者に再調査を依頼することとした。

C. 研究結果および考察

1. 一次調査回答数: 334 施設診療科 (28%)

1) 膵石に対する ESWL

あり: 47 施設診療科 (14.1%)
 なし: 287 施設診療科
 症例数: 男性 578 人, 女性 116 人

2) 膵管ステント

あり: 65 施設診療科 (19.5%)
 なし: 269 施設診療科
 症例数: 男性 454 人, 女性 64 人

一次調査で回答のあった施設をもとに考察するならば、膵石に対する ESWL および膵管ステントは全国的におおむね 50~70 前後の医療施設で施行されていることになる。この数値そのものは対象医療機関の選定および回答率に左右されるためあくまでも参考値にすぎないが、それでも学会、研究会、論文等で把握される施設数よりも多いため、当該治療が一般医療機関へも浸透してきていることが伺える。ESWL に関しては施設に機器が導入されていなければ実施困難であるため、ESWL 装置の普及度に規定される要素が大きい。これに対し膵管ステントは内視鏡スタッフがいる施設であれば実施可能であり、手技的にも胆管ステントの応用であるため feasibility は ESWL よりも高いといえる。

2. 二次調査回答数 (2004 年 1 月 28 日現在): 222 人 (男性 181 人, 女性 41 人)

個人票回収率の点から治療成績等の詳細な検討

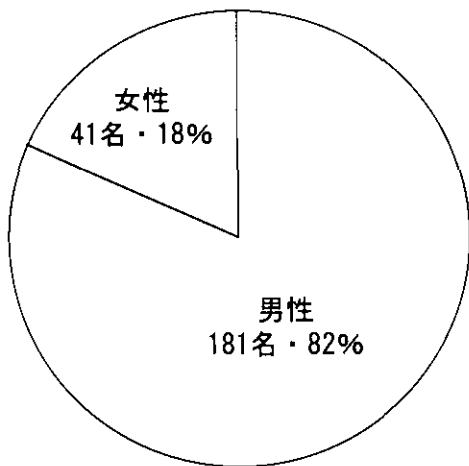


図 1 ESWL およびステント治療を行った慢性膵炎患者 222 例の男女比

は次年度に行うこととし、本年度は一般的な治療動向を概観するにとどめる。

治療例の男女比は 4.4:1 であった(図 1)。成因に関して、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(図 2)。膵石症、膵管狭窄は慢性膵炎合併症のうち比較的進行した病態でみられることより、アルコール性の進行した慢性膵炎症例が治療適応になっていることが示された。

治療内容に関しては ESWL 単独 125 例、膵管ステント単独 39 例、ESWL+膵管ステント 30 例、他の併用療法 18 例であり、ESWL が単独で施行される例が多い結果が示された(図 3)。主膵管狭窄のある症例が 123 例(58%)あるのに対し(図 4)膵管ステント留置例は 69 例であり、主膵管狭窄があ

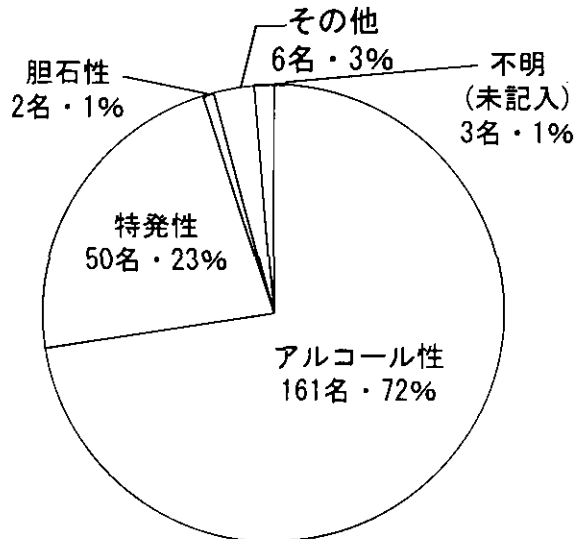


図 2 ESWL およびステント治療を行った慢性膵炎患者 222 例の慢性膵炎成因

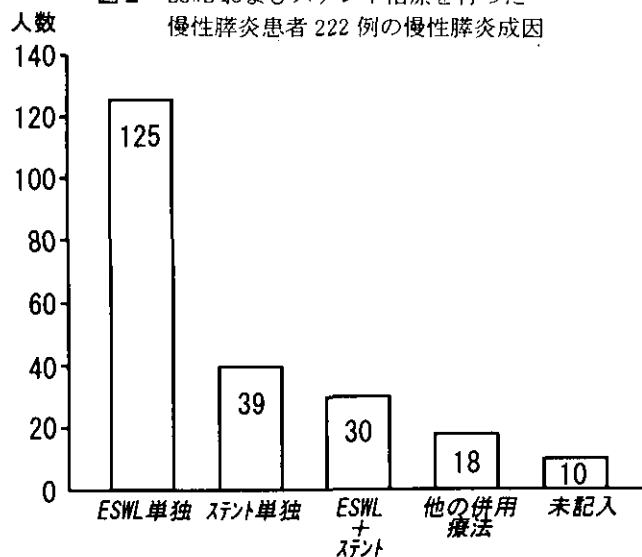


図 3 ESWL およびステント治療を行った慢性膵炎患者 222 例の治療内訳