

(回収率52.3%)。このうち857名(20.8%)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%)。アルコール性と原因不明例をまとめ、その中で膵炎の発症までの飲酒量がマイナス例および不明例を除外した718例(17.4%)をアルコール性膵炎症例とすると、①アルコール性膵炎診断年齢は43.0±10.5歳であり、40代が最も多かった。②初飲年齢はアルコール性膵炎例が膵炎既往のない症例に比べ有意に若年であった。③一日平均の飲酒量は、日本酒換算でアルコール性膵炎例で、膵炎既往のない症例に比べ有意に多かった。④飲酒期間は、アルコール性膵炎例に比べ、膵炎既往のない症例で有意に長く、純エタノール換算での総飲酒量も膵炎既往のない症例でアルコール性膵炎例に比し有意に多かった。

### 3. 慢性膵炎診断基準の再検討

#### 1) 慢性膵炎の早期像

①アルコール性急性膵炎の約37%は急性膵炎を再発し、そのうち35.5%が慢性膵炎に進展した。アルコール性急性膵炎全症例でみると12.9%が慢性膵炎まで進展した。他の成因例の慢性膵炎へ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。

#### 2) 慢性膵炎診断におけるEUSの有用性

ERCPで軽度の膵管変化を示す症例におけるEUSの異常所見としては、出現頻度順に主膵管辺縁高エコー、点状高エコー、線状高エコーであり、いずれも60%以上の高率で認められたが、異常所見として有意差があったのは点状エコーであった。

### 4. 膵炎発症に関与する遺伝子の解析

アルコール性慢性膵炎の*GSTM1*, *GSTT1*, *NQO1*, *NAT*, *LPL*, *PRSS1*, *PSTI*, *CFTR* 遺伝子異常を解析したが、特異的な遺伝子変異・亜型はみられなかった。

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* 遺伝子変異を解析した結果、*CT/PRSS1*の遺伝子変異に起因

する膵炎は優性遺伝形式で発症し、*PSTI/SPINK1*変異では、劣性遺伝形式での発症と考えられた。*α1AT*変異と膵炎発症との関連性は明らかではなかった。

### 5. 自己免疫疾患(膠原病)に合併する慢性膵炎の実態調査

調査票が回収された301症例のうち、膠原病に合併した慢性膵炎症例は31例(10%)で、SS/MDが24例、SLEとSS/MDの合併例が3例、SLEが2例、全身性硬化症が1例、慢性関節リウマチが1例であった。31例中17例が自己免疫性膵炎の診断基準に合致し、全例にSS/MDの合併例であった。

SS/MD合併の27例を自己免疫性膵炎の診断基準合致例と非合致例に大別すると、膵炎の発症年齢、腹痛、黄疸、糖尿病の合併、抗核抗体(ANA)、リウマチ因子(RA)、 $\gamma$ グロブリン値、IgG値は両群間で有意差はなかったが、下部総胆管狭窄が合致例の81%で認められたのに対し、非合致例では全く見られなかった。

### 6. 自己免疫性膵炎の病態解明と診断基準の改定、治療指針の作成

自己免疫性膵炎では、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ある。病理組織学的所見はリンパ球、形質細胞浸潤と共に、閉塞性静脈炎を認めlymphoplasmacytic sclerosing cholangitisの所見に相当する。画像上膵の異常領域が1/3未満の限局性膵病変の症例でも、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する。さらに、血液所見においては、IgGのサブクラスであるIgG4高値例を高頻度に認める。これらの最近の知見をとりいれ、自己免疫性膵炎診断基準の改定案を作成した。

全国から集計された167例の自己免疫性膵炎症例確診例の治療内容と寛解・再燃についての結果をワーキンググループで解析・検討し、自己免疫性膵炎の治療についてのコンセンサスを図4のごとく集約した。

### 7. 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

2次調査では604例(男性494例、女性110例)

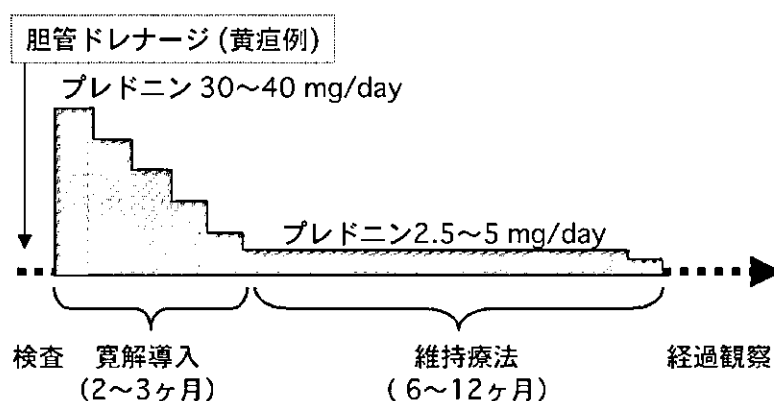


図4 自己免疫性膵炎の治療指針

黄疸例では胆管ドレナージを行い、診断後はプレドニン30～40 mg/日から投与を始める。2～3カ月で減量し、2.5～5 mg/日の維持量で半年から1年経過をみて、一旦投与を中止し、その後経過観察を行う。

の回答を得た。治療例の男女比は4.4：1で、成因はアルコール性70.5%，特発性23%，胆石性0.7%であり、アルコール性症例が多く治療されていた。80%を超える症例で排石効果があり、70%を超える症例で治療により疼痛が改善したが、膵外・内分泌機能は治療前後で有意差が認められなかった。

#### 8. 慢性膵炎長期予後調査

1995年から2002年8年間の慢性膵炎予後調査を行ったのは1,914例であり、回答が得られなかったのが387例(20.2%)、転医・不明の回答が563例(29.4%)、死亡266例(13.9%)、生存698例(36.5%)となり、生死が確認できた964例から見ると、8年間の観察期間で死亡は27.6%に達した。

慢性膵炎患者の死亡時年齢は、男女とも平均66歳で、人口動態統計から見た日本人の平均寿命より男性では11歳、女性では17歳若かった。死因の第1位は悪性新生物で、117例(44.0%)、2位が脳血管障害17例(6.4%)、次が肝不全・肝硬変16例(6.0%)と腎不全16例(6.0%)であった(表2-A)。悪性新生物では膵癌が最も多く、悪性新生物による死亡117例中30例(25.6%)にみられた。次いで、肺癌、肝癌、大腸癌の順であった。生死が確認できた慢性膵炎963例の12.1%が悪性新生物によって死亡し、膵癌合併死が3.1%であった(表2-B)。

### Ⅲ. 膵嚢胞線維症

#### 1. 膵嚢胞線症疫学調査

一次調査票を590施設に郵送し、2005年2月15日現在、380施設から回答があり、11症例が確認されている。“びまん性肺疾患に関する調査研究班”からは、2症例の回答があった。

1989年以降の症例報告を調査したところ、37症例の報告があった。

1994年および1999年の調査において、調査時点で生存していた症例は32症例である。

これらの症例を対象として、本年4月に二次調査を行う予定である。

#### 2. CFTR遺伝子変異検索

今回提示した症例の遺伝子変異解析では、まずエクソン11にミスセンス変異L548Qが、もう一方のアリルのエクソン15にframe shift変異2848delAが認められた。この変異を有するCF例はこれまでにカナダのトロント大学から1例報告があり、日本人の祖先を有するCF患者に認められたとされている。

### D. 考察

#### I. 急性膵炎

平成15年度の特定疾患医療費新規受給者は1,433人で平成10年度の2倍に増加していたが、重症急性膵炎の推定患者数5,100人の28%にすぎず、依然として少なかった。平成15年度の更新受給者数は、平成14年度に比べ増加していたが、平成15年度から、更新用の臨床個人調査票が採用されたことから、更新受給者の増加は当該年

表2 慢性膵炎の死因

(A) 慢性膵炎患者 266例の死因		(B) 死因となった悪性新生物	
死 因	症例数	臓 器	症例数
悪性新生物	117	膵 癌	28 (30)
脳血管障害	17	肺 癌	15 (16)
肝不全・肝硬変	16	肝 癌	13 (14)
腎不全	16	大腸癌	12 (13)
肺 炎	15	食道癌	9 (13)
心不全	12	胆管・胆嚢癌	9
栄養障害	11	胃 癌	8
糖尿病	9	咽頭・喉頭癌	6 (9)
感染症	6	白血病	4
事 故	5	悪性リンパ腫	3
膵 炎	4	前立腺癌	2
消化管出血	4	重複癌*	5
その他	34	その他	3
合 計	266	合 計	117 (129)

( )内：重複癌を加えた症例数

度のみで、複数年度に及ぶ更新受給者数は減少しており、更新用の臨床個人調査票が有効に機能していると考えられた。

2003年1年間の急性膵炎推定受療患者数は35,300人で、1998年の疫学調査19,500人に比べ著明に増加していた<sup>1)</sup>。一方、2003年の15歳以下発症の小児急性膵炎患者数は740例と推定された。1998年の急性膵炎推定受療患者数は19,500(95%信頼区間17,000～22,000)例であり、今回の内科・外科を対象とした2次調査で15歳未満の患者の占める割合は2.1%であったことから、単純に計算すれば、1998年の15歳未満の急性膵炎推定受療患者数は409.5(357～462)例となり、年齢区分と調査方法が異なることから一概に比較はできないが、最近6年間の小児急性膵炎患者数も増加したと考えられる。

今回の調査では重症急性膵炎が30.8%を占めており、前回調査の25.3%に<sup>1)</sup>比べ重症膵炎の割合は増加していたが、致命率は急性膵炎全体では2.9%で、重症急性膵炎では8.9%と、今までの調査結果に比べて著明に改善していた<sup>2, 3)</sup>。近年、重症急性膵炎患者に対して行なわれるようになった蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動注療法などの新しい治療法が致命率の改善に寄与している可能性が考えられる。

平成15年度にまとめた急性膵炎臨床診断基準・重症度判定基準の改訂案について広く専門家の意見を聴取し、改定案の問題点を検討し、

修正した。その結果、「尿中膵酵素」を残し、「血中あるいは尿中に膵酵素の上昇がある」とした。重症度判定基準においても、ショック、呼吸不全、乏尿を臨床検査項目と併記し、検査値と臨床徴候のいずれでも予後因子を判定できるように修正した。検査値・臨床徴候の9項目中3項目以上陽性を重症、2項目以下を軽症とした。また、造影CT所見を独立させ、造影CT Grade $\geq$ 2をみたせば単独でも重症とした。

膵炎発症に関与する患者側因子として、*CT/PRSSI*、*PSTI/SPINK1*、 *$\alpha$ 1AT*の三遺伝子変異の解析系を確立した。*CT/PRSSI*の遺伝子変異に起因する膵炎は優性遺伝形式で発症し、*PSTI/SPINK1*変異による膵炎は劣性遺伝形式での発症が示唆された。しかし、*PSTI/SPINK1*変異が急性膵炎の重症化に関与している可能性は少ないと考えられた。遺伝子異常に起因する膵炎では、膵炎に対する一般的な診療内容に加えて、①遺伝カウンセリングと、②膵癌の発生、について、特に留意して診療を行う必要がある。

急性膵炎早期の死因としては心・循環不全、呼吸不全、腎不全を主とする多臓器不全が、15日以降の死因としては敗血症(感染症)とDICを主とする多臓器不全が多かったことから、急性膵炎の救命率を改善するには、発症早期では循環動態の回復と維持が重要であり、後期には感染症の克服が重要であると言える。急性膵炎での死亡例の80%では第1病日の輸液量が3,500

mL未満であり、特に他院よりの搬入例では初期輸液量が少なかった。そこで、急性膵炎の初期治療（特に発症48時間以内）の具体的な診療指針を、急性膵炎診療の専門家のコンセンサスとしてまとめた。この急性膵炎診療指針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。

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、約30%の症例が飲酒を継続しており、飲酒継続例において、急性膵炎の再発率（57.7%）、慢性膵炎確診例への移行率（40.9%）、糖尿病の合併率（37.2%）が高く、長期予後不良であった。アルコール性膵炎における発症後の禁酒指導の徹底が長期予後の改善に重要と考えられた。

## II. 慢性膵炎

慢性膵炎の推計患者数は1999年の第4回全国調査では<sup>4)</sup>、42,000人で、今回の2002年の調査では45,200人であった。今回と前回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年間で約7.6%増加した。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人と、この3年間で6.9%増加したことになる。成因別では、アルコール性67.7%、特発性20.5%、胆石性3.0%で、成因別頻度順位は前回調査（1999年）<sup>4)</sup>と同じであったが、アルコール性が54.0%から67.7%へ増加し、特発性が30.0%から20.5%へ減少した。

大酒家の男性で、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、強力に治療し、膵炎発作再発および急性膵炎重症化を阻止すべきである。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、成因別に慢性膵炎の臨床診断基準を設定することが、慢性膵炎の早期診断に必要である<sup>5)</sup>。

全国の男性断酒会会員にアンケート調査からアルコール性膵炎の発症頻度は9.1～17.4%と考えられ、今までの報告<sup>6,7)</sup>と異なり、大量飲酒者では高率にアルコール性膵炎が認められた。ア

ルコール性膵炎は40歳代の前半に発病する症例が多く、飲酒開始年齢が比較的若年（19歳）であり、一日の飲酒量が多かった（日本酒換算一日平均7.3合）。アルコール性慢性膵炎に特異的な遺伝子変異・亜型は認められず、今後の新たな遺伝子の検索が必要と思われた。

今回の調査ではじめて自己免疫性膵炎の治療についてのコンセンサスをまとめることが出来た。黄疸例では原則的に胆道ドレナージを行い、黄疸、胆管狭窄、腹痛等の臨床症状の軽快しない症例に対しては、経口プレドニン30～40mg/日から投与を開始し、臨床徴候の改善をみながら、維持量まで漸減する。重要なことは、自己免疫性膵炎の診断がつかない時点で、安易にステロイド治療を行ってはならないことであり、ステロイド治療の経過から膵腫瘍が否定されない場合には、プレドニンを早期に減量・中止し、膵癌を念頭においた再評価を行うことである。

1995年から2002年までの8年間の慢性膵炎予後調査で、964例の生死が確認でき、生存は698例（72.4%）、死亡266例（27.6%）であった。Hayakawaらは5年間の観察期間で155例中20例（12.9%）<sup>8)</sup>、Miyakeらは平均7.1年間の観察期間で135例中31例（23.0%）<sup>9)</sup>、平野らは142例中27例（19.0%）<sup>10)</sup>と報告している。これらの報告に対し、今回の8年間の観察期間での致命率27.6%、1994年新規発症例での致命率32.6%と高いが、Ammannらは35.1%<sup>11)</sup>、Lowenfelsらは27.7%<sup>12)</sup>、Cavalliniらは24.6%と報告しており<sup>13)</sup>、今回の観察結果とほぼ一致している。

今回の調査では、8年間経過観察中の死亡266例中悪性新生物による死亡が117例と最も多く、慢性膵炎963例の12.1%が悪性新生物によって死亡し、膵癌合併死が3.1%であった。慢性膵炎は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ことを明らかにした。

## III. 膵嚢胞線維症

膵嚢胞線維症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。今回の調査では、第1回、第2回の調査で集められた症例の追跡調査を併せ

て実施し、さらに症例報告（原著論文、会議録）を調べて、調査報告と重複しない例について調査を依頼することにした。

今後、膵嚢胞線維症患者の予後ならびにQOLを改善のためには、欧米で施行されているような患者の登録制を導入するなど、より正確な疫学と長期の臨床経過記録に基づき、低栄養、慢性呼吸器不全を抱えた成人の膵嚢胞線維症患者への対策と支援体制を確立する必要がある。

世界の地理、人種や民族によりCFTR変異のスペクトラムが大きく異なっている。したがって、診断や保因者スクリーニングの上で、対象集団の人種、民族性がきわめて重要である。わが国の膵嚢胞線維症患者におけるCFTR遺伝子変異は極めて稀なもの、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様相を異にしている<sup>14,15)</sup>。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変異は検出され得ないことから、わが国独自の、疾患特異的なスクリーニング体制をさらに確立してゆかなければならないものと考えられる。

## E. 結語

2003年1年間の急性膵炎推定受療患者数は35,300人であり、調査毎に増加しているが、重症急性膵炎の致命率は8.9%と、改善が認められた。しかし、重症急性膵炎に対する新規医療費受給者数は重症急性膵炎の推定患者数の28%に過ぎず依然として少なかった。当該年度の更新受給者は増加したが、複数年度に及ぶ更新受給者数は減少していた。急性膵炎の初期治療（特に発症48時間以内）の具体的な診療指針を、「急性膵炎における初期診療のコンセンサス」としてまとめたので、この指針が普及すれば急性膵炎の致命率はさらに低下すると期待される。

2002年の1年間の慢性膵炎受療患者数は45,200人、有病患者率は人口10万人当たり35.5人、新規発症率は人口10万人当たり14.4人と増加していた。全国の男性断酒会会員の17.4%にアルコール性膵炎の既往があった。1995年から2002年までの8年間の慢性膵炎追跡調査で、27.7%が死亡し、死因では、悪性新生物が44.0%と最も多く、慢性膵炎は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ことを明らかにした。

日本人の膵嚢胞線維症患者におけるCFTR遺伝子変異は、世界的に稀なものが大半を占め、欧米人のCFTR変異スペクトラムと明らかに異なっており、日本人独自のCFTR遺伝子変異スクリーニング体制が必要であることを明らかにした。

## 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. 日本における重症急性膵炎—診断と治療の手びき—. 齊藤洋一, 編, 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. 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 聡, 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 2002; 74-79.
5. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682-707.
6. Harber P, Wilson J, Apte M, Korsten M, Pirola R. Individual susceptibility to alcoholic pancreatitis: still an enigma. *J Lab Clin Med* 1995; 125: 305-312.
7. 中村光男, 丹藤雄介, 柳町 幸: 酒の種類は膵炎に関係するか? *医薬の門* 2000; 41: 348-351.
8. Hayakawa T, Noda A, Kondo T. Medical treatment for chronic pancreatitis: A long-term follow-up

- study. In: Pancreatitis. eds. Sato T, Yamauchi H. University of Tokyo Press, Tokyo, 1985; 359–366.
9. Miyake H, Harada H, Ochi K, Kunichika K, Tanaka J, Kimura I. Prognosis and prognostic factors in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 449–455.
  10. 平野 賢, 小口寿夫, 小岩井俊彦, 川 茂幸, 古田精市, 本間達二. 慢性膵炎の自然経過と予後. *臨床消化器内科* 1989; 4: 93–102.
  11. Ammann RW, Akovbiantz A, Largiader F, Schueler G. Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology* 1984; 86: 820–828.
  12. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, DiMagno EP, Andren-Sandberg A, Domellof L, Di Francesco V, et al. Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. International Pancreatitis Study Group. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1467–1471.
  13. Cavallini G, Frulloni L, Pederzoli P, Talamini G, Bovo P, Bassi C, Di Francesco V, Vaona B, Falconi M, Sartori N, Angelini G, Brunori MP, Filippini M. Long-term follow-up of patients with chronic pancreatitis in Italy. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 880–889.
  14. 吉村邦彦. のう胞性線維症. *日内会誌* 2003; 92 : 1198–1205.
  15. 吉村邦彦, 安斎千恵子, 衛藤義勝. 日本人cystic fibrosis患者のCFTR遺伝子変異解析. 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膵疾患に関する調査研究. 平成15年度総括・分担研究報告書 2004; 239–243.

# 分担研究報告

# I. 重症急性肺炎

## 1) 共同研究



## 急性膵炎の重症化要因 —急性膵炎臨床調査解析の最終報告—

研究報告者 大槻 眞 産業医科大学消化器・代謝内科 教授

### 共同研究者

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）

#### 【研究要旨】

1995年1月1日から1998年12月31日までに発症した1,088症例における1,131回の厚生省研究班急性膵炎臨床調査票を再検討したところ、重症度別では、軽症38.5%、中等症21.8%、重症39.0%であった。急性膵炎全体の致命率は5.9%であり、Stage 2以上の重症急性膵炎の致命率は13.8%であった。急性膵炎による死亡67例中38例（56.7%）は他院・他科からの転入例であった。死亡例67例の急性膵炎発症48時間以内の最高重症度スコアの平均は $9.8 \pm 0.7$ 点であったが、第3病日までの死亡例では重症度スコアは $16.5 \pm 2.2$ 点と最も高値で、第57病日以降の死亡例では $7.6 \pm 1.5$ 点と最も低値であった。急性膵炎治療開始14日以内の死亡は27例（40.3%）で、特発性膵炎に多く、死因は心・循環不全、呼吸不全、腎不全を主とする多臓器不全であった。一方、15日以降の死亡は40例（59.7%）で、アルコール性慢性膵炎が多く、死因としては敗血症と播種性血管内凝固症候群を主とする多臓器不全であった。死亡症例の輸液量を見ると第1病日では平均 $2,788 \pm 246$  mL（ $n = 52$ 、平均値±標準誤差）であり、1日の輸液量が3,500 mL未満の症例が78.9%を占めた。急性膵炎発症早期の正確な重症度の判定と十分な輸液が重要であり、重症と判定されれば早期に高次医療施設へ搬送すべきである。

### A. 研究目的

急性膵炎の救命率を改善するためには早期に重症化を予知し、その予防と治療を行うことが重要である。重症化の指標としてわが国では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（小川道雄班長）が作成した重症度判定基準<sup>1)</sup>が一般に用いられている。しかしながらこの基準では臨床徴候5項目、血液検査10項目とCT・USが含まれ、重症度スコアが2点以上の症例ではさらにsystemic inflammatory response syndrome (SIRS) 診断の4項目と年齢が加わり、判定に必要な項目が多い。また、たとえ重症度が正確に判定されたとしても、予後はその後の治療法によって左右されることになる。そこで、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、「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の臨床調査票を再検討した。

### 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対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と、死亡例では死因が膵炎関連死か非関連死かを著者4人が個別に判定し、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。

結果は平均値±標準誤差で示し、Student t検定で $p < 0.05$ を有意差ありとした。

## (倫理面への配慮)

臨床調査票には患者氏名は記載されておらず、イニシャル、年齢、男女別で患者を同定しており、患者を特定することはできないことから、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

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 例とされていた<sup>2)</sup>。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 (1994 年 12 月 31 日以前、あるいは 1999 年 1 月 1 日以降に発症) が 52 例 (内死亡症例 5 例) 含まれていた。また、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た重複が 13 例 (内死亡症例 2 例)、急性膵炎とは診断できないと判定された症例が 44 例あった。その上、急性膵炎による死亡例と集計された症例の内 19 症例は急性膵炎を発症したが、急性膵炎とは関連しない疾患による死亡例であった。さらに、生存と報告されていた症例の内 1 例は急性膵炎回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。以上より調査対象期間外の 52 例、重複症例の 13 例、急性膵炎と診断できなかった 44 例の計 109 例を除くと対象は 1,131 症例で、膵炎による死亡は 67 例となった。

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。したがって、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。

### 2. 重症度と致命率

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 (重症度スコア 0 点, Stage 0) が 38.5 %,

表 1 1,088 症例における急性膵炎 1,131 回発症の重症度スコア・ステージ別発症頻度と致命率

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 (38.5 %)	1	0.2 %
1 点 Stage 1	247 (21.8 %)	4	1.6 %
2 ~ 8 点 Stage 2	343 (30.3 %)	24	7.0 %
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

【注釈】入院 48 時間以内の最高重症度スコア 0 点と 1 点で死亡した 5 例では、重症度スコア計算に必要な検査の実施項目が少なく (表 5 参照)、判定は不正確である。表 5 に示す結果から、Stage 0 と Stage 1 の致命率は 0 % に近いと考えられる。

判定不能は重症度スコア計算に必要な検査結果がほとんど記載されていない症例である。

中等症膵炎 (重症度スコア 1 点, Stage 1) が 21.8 %、重症膵炎 (重症度スコア 2 点以上, Stage 2~4) が 39.0 % であった (表 1)。1,131 回の急性膵炎発症全体の致命率は 5.9 % であり、Stage と共に致命率は上昇し、Stage 4 では 64.0 % に達した (表 1)。

### 3. 急性膵炎による死亡例の解析

#### (1) 治療開始後死亡に至るまでの期間

急性膵炎による死亡症例 67 例の治療開始後死亡に至るまでの期間は、急性膵炎治療開始後 14 日以内の早期死亡が 27 例 (40.3 %)、15 日以降の死亡が 40 例 (59.7 %) であった (図 1, 表 2)。急性膵炎治療開始後 14 日以内の死亡 27 例中 14 例 (51.9 %) は第 3 病日以内の死亡であった。

#### (2) 重症度スコアと死亡病日

死亡例 67 例の急性膵炎発症 48 時間以内の最高重症度スコアの平均は  $9.8 \pm 0.7$  点であった。第 7 病日以内に死亡した 19 症例の急性膵炎発症 48 時間以内の最高重症度スコアは  $13.2 \pm 1.2$  点で、それ以降の死亡例 ( $8.4 \pm 0.8$  点) に比べて有意に高値であった。特に第 3 病日の死亡例では重症度スコアが  $16.5 \pm 2.2$  点と最も高値で、第 57 病日以降の死亡例では  $7.6 \pm 1.5$  点と最も低値であった (図 2)。

#### (3) 成因別治療開始後死亡に至るまでの期間

成因別に見ると、死亡 67 例中 27 例 (40.3 %) がアルコール性膵炎であり、その内 20 例 (74.1 %) が発症 15 病日以降の死亡であった

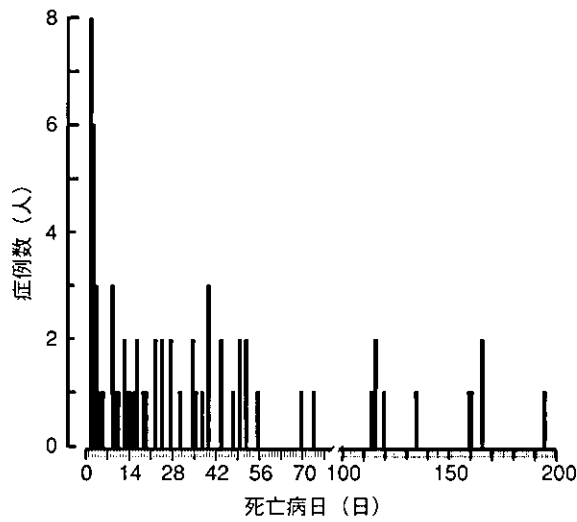


図1 急性膵炎による死亡症例 67 例の治療開始後死亡に至るまでの期間

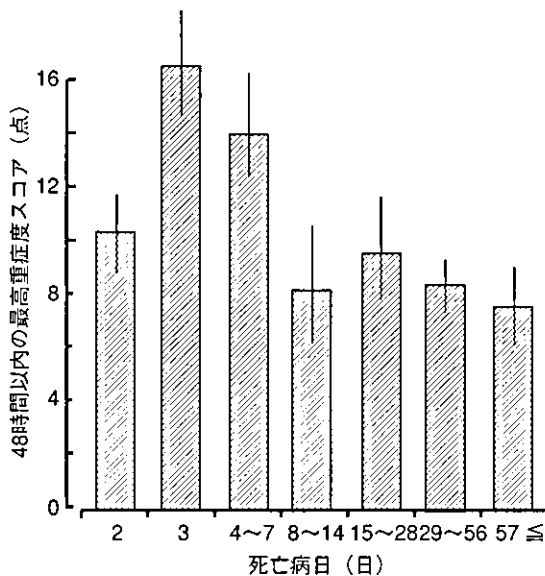


図2 急性膵炎発症 48 時間以内の最高重症度スコアと急性膵炎死亡病日

入院 48 時間以内の最高重症度スコアが高い症例（重症Ⅱ，最重症）は，発症 7 日以内の早期死亡が多く，重症Ⅰの症例は発症 8 日以降の死亡が多い。

表2 成因別の死亡までの日数

	アルコール性	胆石性	特発性	ERCP/EST	その他*	計
7 日以内	5	3	10	1	0	19
8 ~ 14 日	2	3	2	0	1	8
15 ~ 28 日	6	2	4	0	0	12
29 ~ 56 日	8	3	1	2	2	16
57 日以降	6	1	3	2	0	12
合計	27	12	20	5	3	67

\*高カルシウム血症，高脂血症，薬剤性各 1 例

(表 2)．発症 15 病日以降の死亡 20 例中 6 例は慢性膵炎の急性発症であり，3 例は再発性急性膵炎で，1 例は糖尿病を有しており，臨床調査票で急性膵炎発症時の背景膵が正常と記載されていたのは 4 例のみであった（残る 6 例は背景膵に関する質問に対する回答が記載されていなかった）．ERCP や EST 後の膵炎による死亡が 5 例あり，その内 4 例（80 %）は発症 29 日以降の死亡であった．一方，特発性膵炎による死亡は 20 例（29.9 %）で，その内 10 例（50 %）が発症 7 病日以内の死亡例であった．胆石性膵炎による死亡例は 12 例（17.9 %）で，発症 14 病日以内と 15 病日以降の死亡がそれぞれ 6 例であった．

#### (4) 死因

急性膵炎治療開始後 14 病日以内の死亡の死因としては心・循環不全，呼吸不全，腎不全を主とする多臓器不全が 85.2 % を占め，15 日以降の死因としては敗血症（感染症）と DIC を主とする多臓器不全が 87.5 % と多かった（表 3）．57 病日以降の死亡で多臓器不全では無かった症例として，肝不全，消化管出血と敗血症が各 1 例あった．

#### (5) 他院・他科よりの転入

死亡症例 67 例中 38 例（56.7 %）は他院・他科からの転入症例であった（表 4）．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 日後に転入した症例もあった．治療開始後 15 日以降の死亡例では他院・他科からの転院症例が多く，65.0 %（26/40）を占めていた．

#### (6) 入院時軽症膵炎が入院後重症化して死亡した症例

入院 24 時間以内の重症度スコアが 0 点の軽症膵炎で入院後重症化して死亡した症例が 4 例あった．1 例は，入院後 24 時間，48 時間，72 時間の重症度スコアが 0 点であったにも関わらず死亡しており，他の 3 例は入院後 24 時間の重症度スコアは 0 点であったが 24 ~ 48 時間には重症度スコアが 4 ~ 6 点と重症膵炎となり死亡した．したがって，入院 48 時間以内の最高重症度スコアが 0 点で死亡したのは 1 症例のみであった．

表3 急性膵炎死亡例の死亡日別不全臓器

死亡数	単臓器 不全	不全臓器					多臓器 不全	不全臓器					敗血症		
		心	呼	肝	腎	消化管		心	呼	肝	腎	DIC		消化管	
7病日以内	19	3	2	0	0	1	0	16	16	14	7	15	5	5	2
8～14病日	8	1	1	0	0	0	0	7	5	7	1	7	3	1	2
15～28病日	12	0	0	0	0	0	0	11	10	10	4	10	8	2	7
29～56病日	16	1	0	1	0	0	0	15	6	12	9	13	9	6	11
57病日以降	12	2	0	0	1	0	1	9	6	6	4	6	8	4	10
合計	67	7	3	1	1	1	1	58	43	49	25	51	33	18	31

心：心・循環不全，呼：呼吸不全，DIC：播種性血管内凝固症候群

表4 膵炎による死亡67症例中急性膵炎治療開始後他院・他科よりの転入した症例の転入するまでの期間

膵炎発症後（日）	症例数
1日	2
2日	14
3日	5
4日	5
5～7日	3
8～14日	4
15～21日	3
22～60日	2
合計	38

膵炎による死亡67症例中38例（56.7%）が他院・他科で治療開始後搬入・転科した症例である

(7) 入院時中等症膵炎が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は6例あった。その内2例は入院24～48時間で重症度スコアが2点以上の重症となったことから、入院48時間以内の最高重症度スコアが1点の中等症膵炎で死亡したのは4症例であった。しかし、これら4例では、入院24～48時間の重症度判定に必要な項目の記載が不十分で重症度判定は不確実であった。6例中5症例は他院よりの転入例であった。

(8) 死亡症例の輸液量

死亡症例の輸液量は第1病日では最低500 mLから最高10,561 mLまでで（図3）、平均2,788 ± 246 mL（n = 52、平均値 ± 標準誤差）であった。15例に関しては輸液量の記載がなかった。1日の輸液量が3,500 mL未満の症例が41例（78.9%）あった。第2病日では最低1,000 mLから最高10,337 mLの輸液がなされ、平均3,596 ± 308 mL（n = 49）であった。8例は第2病日に死亡し、10例では輸液量の記載がなかったが、1日の輸液量が3,500 mL未満の症

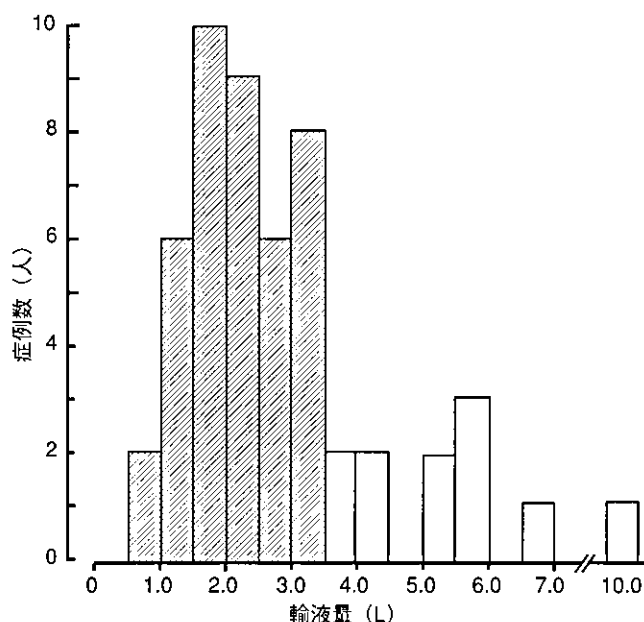


図3 急性膵炎による死亡67例の第1病日の輸液量別症例数  
1日の輸液量が3,500 mL未満の症例が41例（78.9%）あった。

例が33例（67.3%）もあった。

D. 考察

急性膵炎では発症早期に重症度を判定し、重症度に応じた適切な治療を行うことが救命率を改善することになる。重症度の判定あるいは重症化予知の指標としてはRansonスコア<sup>2)</sup>やAPACHE-II (acute physiology and chronic health evaluation-II) スコア<sup>3)</sup>、厚生省難治性膵疾患の重症度判定基準<sup>1)</sup>などが知られている。わが国では、厚生省の重症度判定基準が一般に用いられているが、この重症度判定基準では、重症度判定項目として臨床徴候5項目、血液検査10項目、CT・US、SIRS診断のための4項目と年齢からなり、APACHE-IIスコアよりも複雑である。その結果、今回検討した臨床調査票にこれらの項目すべてが記載されていた症例はほとんどな

く、正確な重症度スコアを算出して比較検討することはできなかった。血液検査で最も記載が少なかったのは base excess (BE) で、次が PaO<sub>2</sub> とプロトンピン時間 (PT) であった。これらの結果から、今後急性膵炎重症度判定に必要な項目と項目数を再検討する必要があると考えられた。

現在の厚生省の重症度判定基準項目には加えられていないが、単一検査では、急性期反応蛋白である CRP が最も優れた予後予測因子であると報告されている<sup>4)</sup>。近年、通常の CRP 測定では異常値が認められない急性膵炎発症 24 時間以内でも、高感度 CRP は高値を示すことが報告されている<sup>5)</sup>。CRP 値と膵および膵周囲の壊死の間には強い相関があり、浮腫性膵炎と壊死性膵炎を感度と特異度が共に 80 % 以上で鑑別可能で、膵壊死診断の精度は 86 % にも達する<sup>4)</sup>。このような報告から、現在の厚生省の重症度判定の項目を減らし、CRP を新たに加えるべきであると言える。

入院時の造影 CT は急性膵炎の重症度と良く相関し、一般的な検査を用いた Ranson スコアなどに代えることができないことが報告されている<sup>6)</sup>。現在の厚生省の重症度判定基準では CT・US Grade IV/V を臨床徴候や血液検査と同じように重症度判定の一因子として扱われており、CT・US 検査を毎日施行しなければ判定項目の一つが欠落することになることから、CT 検査は臨床徴候や血液検査とは独立した重症度判定基準にすべきであると考えられる。

現在の厚生省の重症度判定基準では多くの判定項目に基づいて総点数を計算し、急性膵炎を軽症、中等症、重症だけではなく、Stage 0 から Stage 4 にまで 5 段階に分類している<sup>1)</sup>。急性膵炎の致命率は Stage と共に高くなり、治療法や経過観察項目は軽症・中等症と重症では異なるが<sup>7)</sup>、重症急性膵炎の Stage 2 から Stage 4 で大きく変わらないことから、重症急性膵炎を 3 段階に分類する必要性はないと考える。

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<sup>8-15)</sup>。急性膵炎の Stage 別致命率の計算においては、前述のごとく重症度スコア計算に必要な検査項目の記

載が少なく、正確な重症度スコアを算出して比較検討する事は出来なかったが、今回の調査での急性膵炎致命率が 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<sup>11)</sup>、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 %、重症急性膵炎の致命率は 28.3 % と報告している。Gullo らは<sup>14)</sup>、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 %、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ことはできないが、日本における急性膵炎の致命率は諸外国とはほぼ同じであると言える。最近実施した、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 例を対象とした転帰調査でも、膵炎が原因となる死亡は回答を得た 545 例中 67 例で、致命率は 12.3 % であり<sup>16)</sup>、今回報告した 1995 年 1 月 1 日から 1998 年 12 月 31 日までに発症した重症急性膵炎の致命率 13.8 % と近似していた。しかし、特定疾患医療費受給者証の新規受給者調査では、主治医が特定疾患医療受給者証の申請に必要な臨床調査個人票を重症急性膵炎発症から 1 週以後に作成したものが 39.4 % もあり、申請前に死亡した患者は対象から除外されていることから、この致命率は実際の致命率より低いと考えられる。

急性膵炎による治療開始 14 日以内の死亡例は特発性膵炎に多く見られたのは急性膵炎の成因为十分検索される前に死亡した結果である可能性もあるが、成因为不明例の致命率が高いと考えられる。アルコール性膵炎では急性膵炎としての治療開始 15 日以降の死亡例が多かった。現在日本で用いられている急性膵炎診断基準では、慢性膵炎の急性発症は急性膵炎に含めることになっており、アルコール性急性膵炎の多くが、慢性膵炎の急性発症であったと考えられ、発症早期に十分な治療がなされていなかった可能性がある。

急性膵炎としての治療開始 15 日以降の死亡例

は他院・他科からの転入症例が多数を占めていたのは、他院・他科で重症化し、治療に難渋した症例が転入してきていることを示唆している。実際、膵炎による死亡67症例中38例(56.7%)が他院・他科で治療開始後転入した症例である。de Beauxらも<sup>17)</sup> 直接入院した急性膵炎患者の致命率は1.9%であったが、他院よりの転入例の致命率は18.8%で、特に1週間以降の転入例では致命率が35%にも達したと報告している。

急性膵炎早期の死因としては心・循環不全、呼吸不全、腎不全を主とする多臓器不全が、15日以降の死因としては敗血症(感染症)とDICを主とする多臓器不全が多かったことから、急性膵炎の救命率を改善するには、発症早期では循環動態の回復と維持が重要であり、後期には感染症の克服が重要であると言える。

成人では健常時に1日水分量として1,500~2,000 mL(30~40 mL/kg)必要であり、急性膵炎時にはこの2~4倍量(60~160 mL/kg)が必要となる。急性膵炎の重症度は刻々変化するため、当初は軽症であっても十分な輸液を行う必要があり、輸液量不足によるその後の重症化を防がねばならないが、死亡例の治療内容を調査すると、78.9%の症例で第1病日の輸液量が3,500 mL未満であり、第2病日も輸液量が3,500 mL未満の症例が67.3%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った。Brownらは<sup>18)</sup>、急性膵炎患者のヘマトクリット値(Ht)を入院時と24時間後を比較して、24時間後のHtが低下しなかった症例は壊死性膵炎に進展したことを報告している。急性膵炎第1病日の輸液量が4.0 LではHtが上昇し、4.5 LではHtが低下していることから<sup>18)</sup>、急性膵炎では4.0 L以上の輸液が必要と考えられる。急性膵炎患者にデキストラン60を投与してHtが30%で、中心静脈圧(CVP)を $6.0 \pm 2.0$  mmHgになるように血液希釈を行うと平均Ransonスコアが5点の重症急性膵炎の致命率が7.7%に低下したとの報告もあり<sup>19)</sup>、急性膵炎発症24時間以内にHtが30%台になるように、また第2病日のHtが第1病日よりも上昇しないように十分な輸液をする必要が考えられる。

## E. 結語

1995年1月1日から1998年12月31日までに発症した1,088症例における1,131回の厚生省研究班急性膵炎臨床調査票を再検討したところ、重症度別では、軽症38.5%、中等症21.8%、重症39.0%であった。急性膵炎全体の致命率は5.9%であり、Stage 2以上の重症急性膵炎の致命率は13.8%であった。

1. 他院・他科からの転入例が急性膵炎による死亡例の56.7%を占めた。

2. 死亡例では急性膵炎発症48時間以内の最高重症度スコア高値例は早期死亡例が多く、低値例では晩期の死亡であった。

3. 急性膵炎治療開始14日以内の死亡は40.3%で、特発性膵炎に多く、死因は心・循環不全、呼吸不全、腎不全で、15日以降の死亡は59.7%で、アルコール性慢性膵炎が多く、敗血症と播種性血管内凝固症候群であった。

4. 死亡症例の輸液量を見ると第1病日では平均 $2,788 \pm 246$  mLで、1日の輸液量が3,500 mL未満の症例が78.9%を占めた。

5. 急性膵炎発症早期の正確な重症度の判定と十分な輸液が重要であり、重症と判定されれば早期に高次医療施設へ搬送すべきである。

## 謝 辞

急性膵炎臨床調査にご協力して頂きました先生方に深謝いたします。また、貴重な急性膵炎臨床調査票を提供していただきました小川道雄先生に御礼申し上げます。

## 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, 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. 小川道雄, 編. 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.
2. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. Surg Gynecol Obstet 1974; 139: 69-81.
3. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman

- JE. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13: 818-829.
4. Werner J, Hartwig W, Uhl W, Muller C, Buchler MW. Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis. Pancreatology 2003; 3: 115-127.
  5. Imamura T, Tanaka S, Yoshida H, Kitamura K, Ikegami A, Takahashi A, Niikawa J, Mitamura K. Significance of measurement of high-sensitivity C-reactive protein in acute pancreatitis. J Gastroenterol 2002; 37: 935-938.
  6. Lankisch PG, Struckmann K, Assmus C, Lehnick D, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Do we need a computed tomography examination in all patients with acute pancreatitis within 72 h after admission to hospital for the detection of pancreatic necrosis? Scand J Gastroenterol 2001; 36: 432-436.
  7. 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会. 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, 71-74.
  8. Mann DV, Hershman MJ, Hittinger R, Glazer G. Multicentre audit of death from acute pancreatitis. Br J Surg 1994; 81: 890-893.
  9. Halvorsen FA, Ritland S. Acute pancreatitis in Buskerud County, Norway. Incidence and etiology. Scand J Gastroenterol 1996; 31: 411-414.
  10. 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: 149-155.
  11. 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: 239-243.
  12. 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: 1461-1465.
  13. Eland IA, Sturkenboom MJ, Wilson JH, Stricker BH. Incidence and mortality of acute pancreatitis between 1985 and 1995. Scand J Gastroenterol 2000; 35: 1110-1116.
  14. 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: 223-227.
  15. Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, Borgstrom A. Trends in incidence of acute pancreatitis in a Swedish population: is there really an increase? Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 831-837.
  16. 大槻 眞, 木原康之. 平成 14 年度 重症急性膵炎申請状況と問題点. 難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成 15 年度 総括・分担研究報告書 2004; 23-32.
  17. de Beaux AC, Palmer KR, Carter DC. Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis; an analysis of 279 cases. Gut 1995; 37: 121-126
  18. Brown A, Baillargeon JD, Hughes MD, Banks PA. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? Pancreatology 2002; 2: 104-107.
  19. Klar E, Foitzik T, Buhr H, Messmer K, Herfarth C. Isovolemic hemodilution with dextran 60 as treatment of pancreatic ischemia in acute pancreatitis. Clinical practicability of an experimental concept. Ann Surg 1993; 217: 369-374.
- G. 健康危険情報**  
該当なし
- H. 研究発表**
1. 論文発表
    - 1) 大槻 眞, 伊藤鉄英, 小泉 勝, 下瀬川 徹. 急性膵炎の致命率と重症化要因—急性膵炎臨床調査の解析—. 膵臓 2005; 20: 17-30.
  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

## 急性膵炎の診断基準・重症度判定基準の改定に関する検討

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）、北川元二（名古屋大学大学院病態修復内科学）  
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）  
竹山宜典（近畿大学医学部外科学肝胆膵部門）、広田昌彦（熊本大学大学院消化器外科学）  
大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科）

### 【研究要旨】

1990年に作成された厚生労働省難治性膵疾患調査研究班急性膵炎診断基準・重症度判定基準の見直しを行い、改定案を検討した。現行の急性膵炎重症度判定基準は判定因子が多く煩雑でわかりにくい。全国調査における調査票でも予後因子に記載のない欠損値が多い。重症急性膵炎の救命率向上のためには、発症早期（48時間以内）に重症度を判定することが望ましく、より簡便で、明快かつ客観的な項目設定が望まれている。本共同研究プロジェクトでは、平成15年度に報告した急性膵炎診断基準・重症度判定基準改定案についてアンケート調査を行うとともに、ワーキンググループで平成15年度案の見直しを行ったのち、重症急性膵炎医療費受給者証交付者を対象として行った全国集計症例、小川班の急性膵炎集計症例（1996年～1999年）をデータベースとして改定案の検証を行った。平成16年度の重症度判定修正案では、予後判定因子として、①BE-3 mEq/Lまたはショック、②PaO<sub>2</sub> ≤ 60 mmHgまたは呼吸不全、③BUN ≥ 40 mg/dl（またはCr ≥ 2.0 mg/dl）または乏尿、④LDH ≥ 700 IU/L、⑤血小板数 ≤ 10万/mm<sup>3</sup>、⑥Ca ≤ 7.5 mg/dl、⑦CRP ≥ 15 mg/dl、⑧SIRS診断基準における陽性項目数 ≥ 3、⑨年齢 ≥ 70歳の9項目を用い、3項目以上を重症、2項目以下を軽症とした。また、造影CT所見を独立させ、造影CT Grade ≥ 2を満たせば単独でも重症とした。

### A. 研究目的

わが国では1990年に作成された急性膵炎診断基準・重症度判定基準に基づいた医療費の公費負担制度が確立しているが、現行の急性膵炎重症度判定基準は判定因子が多く煩雑でわかりにくい。全国調査における調査票でも予後因子に記載のない欠損値が多い。重症急性膵炎の救命率向上のためには、発症早期（48時間以内）に重症度を判定することが望ましく、より簡便で、明快かつ客観的な項目設定が望まれている。こうした背景をもとに、昨年度の共同研究プロジェクトにより重症度判定改定案<sup>1)</sup>を作成したが、改定案については幅広く専門家の意見を聴取する必要があり、また、新たなデータベースを用いて改定案の妥当性を検証する必要がある。本年度は、こうした検証作業により昨年度の重症度判定改定案を修正した。

### B. 研究方法

日本膵臓学会役員を対象に、平成15年度改訂案についてアンケート調査を行った。これをもとにワーキンググループ会議で、さらに検討を重ね、修正案を作成し、重症急性膵炎医療費受給者証交付者（2003年11月～2005年12月）を対象として行った集計症例、小川班の急性膵炎集計症例（1996～1999年症例）をデータベースとして改定案の検証を行った。これらのデータベースを用いて生命予後をend pointとしたROC曲線を描き、ROC曲線のArea Under Curveの面積を比較し、その有用性を検討した。なお、今回対象としたデータベースでは症例の氏名など個人情報特定されないよう倫理面でも配慮されている。



表1 急性膵炎診断基準・重症度判定基準改定案（平成15年度）

急性膵炎診断基準

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。

重症度判定基準

予後因子

- 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/mm<sup>3</sup>, ⑤ Ca  $\leq$  7.5 mg/dl, ⑥ PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> < 300 mmHg (付表参照), ⑦ 年齢  $\geq$  70 歳, ⑧ SIRS score  $\geq$  3, ⑨ CRP  $\geq$  15 mg/dl

付表.

鼻カニューラ		酸素マスク		リザーバー付きマスク	
酸素	FIO <sub>2</sub>	酸素	FIO <sub>2</sub>	酸素	FIO <sub>2</sub>
1 L/m	24 %	5 ~ 6 L/m	40 %	6L/m	60 %
2 L/m	28 %	6 ~ 7 L/m	50 %	7L/m	70 %
3 L/m	32 %	7 ~ 8 L/m	60 %	8L/m	80 %
4 L/m	36 %				
5 L/m	40 %				
6 L/m	44 %				

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, 2 点以下は軽症, 3 点以上を重症とする。

また、造影 CT Grade  $\geq$  2 であれば、スコアにかかわらず重症とする。

造影 CT による CT Grade 分類

浮腫性膵炎は造影不良域 < 1/3 とする。

原則として発症後 48 時間以内に判定する。

造影 CT Grade2 以上を重症とする。

	膵外進展度		
造影不良域	前腎傍腔	結腸間膜根部	腎下極似達
< 1/3			
1/3 ~ 1/2			
1/2 <			

CT Grade 1  
 CT Grade 2  
 CT Grade 3

C. 研究結果

1. 急性膵炎診断基準・重症度判定基準改定案 (表1) に対するアンケート調査結果

日本膵臓学会役員へのアンケートを実施した。アンケート回収率は 45.5 % であった。

急性膵炎診断基準・重症判定基準を改訂することについて、改訂に反対とする意見は 1 名のみであり、他は改訂に関して賛成とする意見 (98.5 %) であった。診断基準改定案については、概ね賛成 (95.5 %) が得られたが、修正が必要とする意見 (4.5 %) もみられた。重症度判定基準改定案については、賛成・概ね賛成が 89.4 %

であり、不適當・修正が必要とする意見 (6 %) もみられた。診断基準については、尿中 TAP, trypsinogen-2 など新しいマーカーの保険適応も検討されているので、診断基準項目の中に「尿中膵酵素」を残すべきとする意見があった。重症度判定基準改定案については、修正意見として臨床徴候を削除せず、予後因子に加えるべきとする意見が多かった。また、呼吸不全の指標として PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> 比を用いたが、一般臨床の現場ではわかりにくく、実施困難なことも多いとする意見も多かった。さらに、予後因子に重み付けを行うべきとする意見もみられた。

表2 重症度判定基準修正案1

<p><b>予後因子</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. BE <math>\leq</math> -3 mEq またはショック</li> <li>2. PaO<sub>2</sub> <math>\leq</math> 60 mmHg (room air) または呼吸不全</li> <li>3. BUN <math>\geq</math> 40 mg/dl (または Cr <math>\geq</math> 2.0 mg/dl) または乏尿</li> <li>4. LDH <math>\geq</math> 基準値上限の2倍以上</li> <li>5. 血小板数 <math>\leq</math> 10 万/mm<sup>3</sup></li> <li>6. 総 Ca 値 <math>\leq</math> 7.5 mg/dl</li> <li>7. CRP <math>\geq</math> 15 mg/dl</li> <li>8. SIRS 診断基準における陽性項目数 <math>\geq</math> 3</li> <li>9. 年齢 <math>\geq</math> 70 歳</li> </ol> <p>臨床徴候は以下の基準とする。                  ショック：収縮期血圧が 80 mmHg 以下                  呼吸不全：人工呼吸を必要とするもの                  乏尿：輸液後も一日尿量が 400 ml 以下であるもの</p> <p>SIRS 診断基準項目：                  1. 体温 <math>&gt;</math> 38 °C あるいは <math>&lt;</math> 36 °C                  2. 脈拍 <math>&gt;</math> 90 回/分                  3. 呼吸数 <math>&gt;</math> 20 回/分 あるいは PaCO<sub>2</sub> <math>&gt;</math> 32 torr                  4. 白血球数 <math>&gt;</math> 12,000/mm<sup>3</sup> かつ <math>&lt;</math> 4,000/mm<sup>3</sup> または <math>&gt;</math> 10 % 幼若球出現</p>
--

2. 急性膵炎診断基準・重症度判定基準改訂案 (平成 15 年度改定案, 表 1) の検討

ワーキンググループでは、前述のアンケート調査をもとに再度、改定案の検討を行った。

急性膵炎診断基準については、尿中 TAP, trypsinogen-2 など新しいマーカーの保険適応も検討されているので、「尿中膵酵素」を残し、「血中あるいは尿中に膵酵素の上昇がある」とした。また、「手術、剖検で確認されたものはその旨を付記する」は診断基準としては不要であり、これを削除することにした。

重症度判定基準平成 15 年度改定案では、臨床徴候を削除したが、臨床の現場では臨床徴候が使いやすいこと、欠損値を補える利点があることなどから、発症早期の予後因子として妥当とされた「ショック、呼吸不全、乏尿」を臨床検査項目と併記し、検査値と臨床徴候のいずれでも予後因子を判定できるように修正した。

PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> (P/F ratio) が一般臨床医にとって馴染みにくく混乱するとの意見が多いことから、修正案では「PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>  $\leq$  300 mmHg」を削除し、「PaO<sub>2</sub>  $\leq$  60 mmHg または人工呼吸を必要とするもの」とした。

LDH の測定法が施設によって異なる問題については、現行の LDH の基準は pyruvate を基質

表3 重症度判定基準修正案2

<p><b>予後因子①</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. BE <math>\leq</math> -3 mEq またはショック</li> <li>2. PaO<sub>2</sub> <math>\leq</math> 60 mmHg (room air) または呼吸不全</li> </ol> <p><b>予後因子②</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. BUN <math>\geq</math> 40 mg/dl (または Cr <math>\geq</math> 2.0 mg/dl) または乏尿</li> <li>4. LDH <math>\geq</math> 基準値上限の2倍以上</li> <li>5. 血小板数 <math>\leq</math> 10 万/mm<sup>3</sup></li> <li>6. 総 Ca 値 <math>\leq</math> 7.5 mg/dl</li> <li>7. CRP <math>\geq</math> 15 mg/dl</li> <li>8. SIRS 診断基準における陽性項目数 <math>\geq</math> 3</li> <li>9. 年齢 <math>\geq</math> 70 歳</li> </ol> <p>予後因子①は 2 点、予後因子②は 1 点とする。</p> <p>臨床徴候は以下の基準とする。                  ショック：収縮期血圧が 80 mmHg 以下                  呼吸不全：人工呼吸を必要とするもの                  乏尿：輸液後も一日尿量が 400 ml 以下であるもの</p> <p>SIRS 診断基準項目：                  1. 体温 <math>&gt;</math> 38 °C あるいは <math>&lt;</math> 36 °C                  2. 脈拍 <math>&gt;</math> 90 回/分                  3. 呼吸数 <math>&gt;</math> 20 回/分 あるいは PaCO<sub>2</sub> <math>&gt;</math> 32 torr                  4. 白血球数 <math>&gt;</math> 12,000/mm<sup>3</sup> かつ <math>&lt;</math> 4,000/mm<sup>3</sup> または <math>&gt;</math> 10 % 幼若球出現</p>
---

とした測定法によるものであり、「lactate を基質とする測定法の場合は、LDH  $\geq$  300 IU/L」と付記することにした。

予後因子に重み付けが必要か否かについては、現行の重症度判定基準の予後因子で特に致死率との相関が高いものとされる BE と BUN<sup>2)</sup> を予後因子① (各 2 点)、その他を予後因子② (各 1 点) とした新たな判定基準を作成し、共通のデータベースを用いて解析し、比較した。

以上から、臨床徴候を併記した修正案 1 (表 2)、さらに予後因子に重み付けをした修正案 2 (表 3) を作成し、まず、この 2 つの修正案について、本研究班で調査した重症急性膵炎医療費受給者証交付者 (2003 年 11 月～2005 年 12 月) の集計症例 (全症例 1,186 例, 生存 415 例, 死亡 83 例, 不明 688 例) を対象として、ROC 解析を行い、AUC を比較した。ROC 曲線の AUC は表 4 のごとくであり、発症 48 時間以内のデータからは、修正案 1、修正案 2 両群において AUC の差はみられなかった。しかし、予後因子によるスコアと死亡率の相関をみると、表 5 に示したごとく、修正案 1 では、ほぼスコアと死亡率の相関が見られるのに対して、修正案 2 では、スコ

表4 重症急性膵炎医療費受給証交付者の集計症例を対象としたROC曲線のArea Under Curve (AUC)

判定基準	AUC
現行の判定基準	0.837
平成15年度改定案	0.798
修正案1	0.796
修正案2	0.810

表5 重症急性膵炎医療費受給証交付者の集計症例におけるスコアと死亡率

修正案1			
スコア	例数	死亡数	死亡率
0	18	0	0%
1	54	1	2%
2	54	3	6%
3	68	10	15%
4	57	19	33%
5	45	21	47%
6	24	10	42%
7	10	6	60%
全体	330	70	21%
修正案2			
スコア	例数	死亡数	死亡率
0	18	0	0%
1	44	0	0%
2	37	3	8%
3	51	1	2%
4	41	8	20%
5	39	13	33%
6	40	16	40%
7	30	14	47%
8	20	9	45%
9	10	6	60%
全体	330	70	21%

ア2の死亡率とスコア3の死亡率が逆転しており、修正案2は判定基準としては不相当と考えられた。

次に、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）所属の27施設とその関連施設53の計80施設における急性膵炎症例調査（平成7～10年症例）をもとに本研究班により再調査されたデータベースにより、現行の重症度判定基準、平成15年度改定案、修正案1についてAPACHE II score, Ranson scoreを含めてROC解析により検討した。

まず、修正案1の各予後因子と死亡率について予後因子の陽性・陰性別に分けて検討すると、表6のごとく、年齢を除き、他の8項目はいずれも陽性例の死亡率が陰性例の死亡率に比べて

表6 急性膵炎症例調査（平成7～10年症例、小川班）の集計症例における予後因子と死亡率（修正案1による）

	陽性例の死亡率	陰性例の死亡率	有意差検定
BE	39%	10%	0.01
PaO <sub>2</sub>	24	6	0.01
BUN/Cr	42	4	0.01
LDH	22	4	0.01
PLT	22	6	0.01
Ca	24	4	0.01
CRP	11	4	0.05
SIRS	21	5	0.01
年齢	11	7	NS

表7 急性膵炎症例調査（平成7～10年症例、小川班）の集計症例を対象としたROC曲線のArea Under Curve (AUC)

判定基準	AUC
現行の判定基準	0.859
平成15年度改定案	0.890
修正案1	0.907
APACHE II score	0.904
Ranson score	0.845

表8 急性膵炎症例調査（平成7～10年症例、小川班）の集計症例におけるスコアと死亡率（修正案1による）

スコア	例数	死亡	死亡率
0	151	0	0%
1	148	2	1%
2	92	4	4%
3	49	5	10%
4	34	6	18%
5	29	14	48%
6	16	8	50%
7	7	5	71%
8	2	1	50%
9	0	—	—
全体	528	45	8%

有意に高かった。

ROC解析では、ROC曲線によるAUCは表7のごとくであり、修正案1のAUCがもっとも良好であった。

修正案1におけるスコアと死亡率の関連をみると、表8のごとくスコアが増加するにつれて死亡率は高くなっている。現行の重症度判定基準では重症Iの死亡率が8%であることをふまえて、修正案でもスコアが3点以上を重症と判定するのが妥当であると考えられた。表9に平成16年度急性膵炎診断基準・重症度判定基準修正案を示した。

表9 急性膵炎診断基準・重症度判定基準修正案（平成16年度）

急性膵炎診断基準

1. 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある
2. 血中または尿中に膵酵素の上昇がある
3. US, CT あるいは 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。

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。

重症度判定基準

- 予後因子
1. BE  $\leq$  -3 mEq またはショック
  2. PaO<sub>2</sub>  $\leq$  60 mmHg (room air) または呼吸不全
  3. BUN  $\geq$  40 mg/dl (または Cr  $\geq$  2.0 mg/dl) または乏尿
  4. LDH  $\geq$  基準値上限の2倍以上
  5. 血小板数  $\leq$  10 万/mm<sup>3</sup>
  6. 総Ca 値  $\leq$  7.5 mg/dl
  7. CRP  $\geq$  15 mg/dl
  8. SIRS 診断基準における陽性項目数  $\geq$  3
  9. 年齢  $\geq$  70 歳

臨床徴候は以下の基準とする。

- ショック：収縮期血圧が 80 mmHg 以下
- 呼吸不全：人工呼吸を必要とするもの
- 乏尿：輸液後も一日尿量が 400 ml 以下であるもの

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、2 点以下は軽症、3 点以上を重症とする。  
また、造影 CT Grade  $\geq$  2 であれば、スコアにかかわらず重症とする。

造影 CT による CT Grade 分類

浮腫性膵炎は造影不良域  $<$  1/3 とする。

原則として発症後 48 時間以内に判定する。

造影 CT Grade 2 以上を重症とする。

		膵外進展度			
		造影不良域	前腎傍腔	結腸間膜根部	腎下極似遠
< 1/3	1/3 ~ 1/2	1/2 <	□ CT Grade 1	□ CT Grade 2	■ CT Grade 3

D. 考察

本研究班では、共同研究プロジェクトとして急性膵炎臨床診断基準・重症度判定基準の改訂にむけて平成14年度より検討を重ね、平成15年度の研究成果として改定案をまとめ、報告した。今年度は、改定案について広く専門家の意見を聴取し、改定案の問題点を検討し、改定案を修正した。その結果、平成15年度改定案では、診断基準の項目で現行の「血中、尿中あるいは腹水中に膵酵素の上昇がある」を「血中に膵酵素の上昇がある」と改訂したが、尿中 TAP,

trypsinogen-2 など新しいマーカーの保険適応も検討されていることを踏まえて、「尿中膵酵素」を残し、「血中あるいは尿中に膵酵素の上昇がある」とした。また、「手術、剖検で確認されたものはその旨を付記する」は診断基準としては不要であり、これを削除することにした。

重症度判定基準においても、いくつかの問題点が指摘された。LDH の測定法が施設によって異なる問題については、現行の LDH の基準は pyruvate を基質とした測定法によるものであり、最近では lactate を基質した測定法が普及しつつ