

ある現状から、「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。血清カルシウム値についてもイオン化カルシウム値と総カルシウム値のいずれを用いるべきかの議論もあったが、簡便な測定法である総カルシウム値を引き続き用いることにした。改定案では呼吸不全の指標としてFIO₂/PaO₂を提案したが、PaO₂/FIO₂ (P/F ratio) が一般臨床医にとって馴染みにくいと多くの意見が多く、臨床現場での混乱を避けるため、従来どおりPaO₂ \leq 60 mmHgに修正した。

重症度判定基準の改定でもっとも問題になったのが、臨床徴候を削除したことと予後因子に重み付けを行わなかったことである。臨床徴候を削除したことで予後因子が明快にはなったものの、臨床医にとって急性膵炎患者の臨床徴候やバイタルサインを観察することが基本的に重要であること、臨床の現場では臨床徴候が使いやすいこと、検査が抜けた場合に予後因子の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。また、臨床徴候についても明快になるよう、数値基準を記載することにした。現行の判定基準のように予後因子に重み付けをした方がよいとの意見もある反面、重み付けをすることで判定基準を複雑化するとの意見もある。そこで、重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班で報告された生命予後、感染、臓器障害のいずれにも有意差を認める予後因子であるLDHとBUNを各2点として重み付けを行った修正案についても検討することにした。まず、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、この二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の集計症例を対象として、ROC解析を行い、AUCを比較した。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、修正案1では、ほぼスコアと死亡率に相関が見

られるのに対して、修正案2では、スコア2の死亡率とスコア3の死亡率が逆転しており、重み付けを加えた修正案2は判定基準としては不適当と考えられた。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)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ところ、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。

造影CT Gradeについては、「結腸間膜根部」という表記がわかりにくい、造影不良域を正確に読影できるのかなどの意見もあったが、アンケートではおおむね妥当とされている。造影CT Gradeは判定基準としては修正案1と独立しており、「重症」と判定するのに必須ではないので、今後のprospectiveな集計をもとに再検討する方針とした。

E. 結語

平成15年度の急性膵炎診断基準・重症度判定基準改定案をもとに再検討を行い、修正案としてまとめた。今後は新たにprospectiveな全国集計を行い、妥当性を検証する必要がある。

F. 参考文献

1. 松野正紀. 急性膵炎の診断基準・重症度判定基準の改定案. 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: 41-46.
2. 早川哲夫, 烏崎修次, 杉山 貢, 他. 急性膵炎の重症化の予知に関する研究. 厚生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11年度研究報告書. 2000: 15-23.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

I. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

急性膵炎重症化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（東北大学大学院消化器外科学），成瀬 達（名古屋大学大学院病態修復内科学）
黒田嘉和（神戸大学大学院消化器外科学），大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科）

【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物質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。148 例の急性膵炎症例中、PSTI 遺伝子の N34S 変異は 6 例（4.1 %）に、-215 G > A 変異は 2 例（1.4 %）に認められたが健常対照群 165 例では N34S 変異を 1 例（0.6 %）に認めるのみで、急性膵炎の発症に PSTI が関与している可能性が考えられた。しかし、重症例と軽・中等症例の間では変異の頻度に有意差を認めなかった。急性膵炎 75 例について検討した入院時の血清 MIF および血清 TAP は、重症例が軽・中等症よりも有意な高値を示し、重症化の早期予知マーカーになる可能性が考えられた。特に入院後早期の血清 MIF の高値は、その後の重症感染症の合併を予測すると考えられた。

A. 研究目的

重症急性膵炎全国調査（小川班，2001 年）の死亡例の解析から、発症から死亡までの期間が 5 日以下の急性経過をとる症例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、一方、死亡までの期間が 15 日以上でアルコー性頻度が高く、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 日以上長期経過をとった症例では敗血症の頻度が高い傾向が見られることを報告したり。この結果から、膵酵素の活性化の程度、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病態や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、膵酵素活性化の内因性抑制因子の遺伝的異常と重症化との関連性について検討する。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）とマクロファージ遊走阻止因子（macrophage

migraton inhibitory factor : MIF）の血清値を測定し、急性膵炎重症化の早期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

本研究の参加施設と関連施設で平成 15 年 4 月～平成 17 年 1 月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 57 例を対象とした。さらに平成 12 年 3 月～平成 15 年 3 月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 91 例についても検討を行った。165 例の健常成人を対照とした。

末梢白血球より genomic DNA を抽出し、PSTI 遺伝子の promotor 領域と、4 つの各 exon を nested PCR で増幅した。ABI 3100 を使用し、direct DNA sequence を行った。また、N34S と -215 G > A について、制限酵素 *TspR1* と *Bgl1* を用いた PCR-RFLP によっても解析した。統計解析は、Fisher's probability test によって行った。

表1 患者背景— PSTIの遺伝子解析

	急性膵炎	軽・中等症	重症
患者数	148	92	56
発症年齢	43.2 ± 1.8	39.5 ± 2.2	49.8 ± 2.7
男女比	102 : 46	60 : 32	42 : 14
病因			
アルコール性	43	28	15
特発性	64	47	17
胆石性	16	3	13
ERCP後	8	3	5
高脂血症性	3	0	3
腫瘍	3	3	0
癒合不全	2	2	0
SLE	1	0	1
その他	8	6	2
重症度スコア	2.0 ± 0.3	0.2 ± 0.1	6.6 ± 0.6
CT Grade	3.3 ± 0.1	2.5 ± 0.2	4.2 ± 0.1

表2 急性膵炎患者の PSTI 遺伝子変異の頻度

病因	[N34S; IVS1-37T > C]			[-215G > A; IVS3 + 2T > C]			
	患者数	頻度	p 値 *	患者数	頻度	p 値 *	
アルコール	n = 43	2 (ht)	4.7 %	0.109	1 (ht)	2.3 %	0.206
特発性	n = 64	3 (ht)	4.7 %	0.067	1 (ht)	1.6 %	0.279
胆石	n = 16	0	0 %	—	0	0 %	—
ERCP後	n = 8	0	0 %	—	0	0 %	—
高脂血症	n = 3	0	0 %	—	0	0 %	—
腫瘍	n = 3	0	0 %	—	0	0 %	—
癒合不全	n = 2	0	0 %	—	0	0 %	—
SLE	n = 1	1 (ht)	100 %	0.012	0	0 %	—
その他	n = 8	0	0 %	—	0	0 %	—
総計	n = 148	6 (ht)	4.1 %	0.045	2 (ht)	1.4 %	0.223
健常者	n = 165	1 (ht)	0.6 %	—	0	0 %	—

p 値* : 各遺伝子変異の頻度を病因別患者群と健常者群とで比較検定 ht: heterozygous

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測

平成 11 年 3 月～平成 16 年 11 月に東北大学消化器内科で加療を受けた急性膵炎患者 75 例を対象とした。急性膵炎の診断および重症度は、厚生労働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、経時的に採血を行った。血清 MIF は、human MIF enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (札幌イムノ・ダイアグノスティック・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計画は、東北大学医学部倫理委員会および検体を供与していただいた参加各施設の倫理委員会にて承認された。

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

解析を行った急性膵炎患者 148 例の臨床像を表に示す (表 1)。PSTI 遺伝子の N34S 変異例はすべてヘテロ接合体であり、急性膵炎 148 例中、アルコール性の 2 例、特発性の 3 例、SLE 1 例の計 6 例 (4.1 %) に認められたが、健常者では 165 例中 1 例 (0.6 %) にしか認めず、急性膵炎例で有意に高い頻度であった。一方、-215 G > A 変異はアルコール性と特発性急性膵炎の各 1 例 (1.4 %) に認め、健常者では検出されなかったが、両群間に統計学的な有意差を認めなかった (表 2)。

重症と軽・中等症で PSTI の遺伝子変異の頻度を比較した (表 3)。N34S は重症 56 例中 2 例 (3.6 %), 軽・中等症 92 例中 4 例 (4.3 %) に認

表3 重症度別にみた *PSTI* 遺伝子変異

	重症 (n=56)	軽・中等症 (n=92)	p 値*
	患者数 (頻度)	患者数 (頻度)	
[N34S; IVS1-37T > C]	2 (3.6%)	4 (4.3%)	0.5897
[-215G > A; IVS3 + 2T > C]	0 (0.0%)	2 (2.2%)	0.3848
<i>PSTI</i> 遺伝子変異	2 (3.6%)	6 (6.5%)	0.3571

p 値* : 各遺伝子変異の頻度を重症群と軽・中等症群で比較検定

表4 患者背景—血清 MIF, TAP の解析

重症度	軽症	中等症	重症
n	18	19	38
平均年齢	42.3	58.6	49.8
性 (男:女)	8:10	14:5	24:14
成因アルコール	4	6	12
胆石	2	6	11
その他	12	7	15
死亡率	0	0	5.2 (%)

めたが、両群間に有意な差はなかった。-215 G > A は重症例では認めず、軽・中等症では2例 (2.2%) に検出されたが、両群間に有意な差を認めなかった。また、N34S と -215 G > A の頻度を併せて比較しても、重症例 (3.6%) と軽・中等症例 (6.5%) の間に有意な差は得られなかった。

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測

解析を行った75例の臨床像を表に示した (表4)。重症例中2例が死亡した。

入院時の血清 MIF 濃度は重症例 45.0 ± 24.8 ng/ml、中等症 16.2 ± 22.4 ng/ml、軽症 11.9 ± 39.3 ng/ml だった。重症例と中等症および軽症例の間には有意な差が認められたが、中等症と軽症例の間には差を認めなかった (図1)。一方、入院時の血清 TAP は、重症例 8.7 ± 2.4 ng/ml、中等症 6.2 ± 2.9 ng/ml、軽症 6.0 ± 2.4 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、軽症と中等症の間には差を認めなかった (図2)。入院時の血清 MIF, TAP について ROC 曲線を描き、感度と特異度を比較した。血清 MIF で比較的良好な ROC 曲線が描け、カットオフ値を 40 ng/ml に設定すると感度、特異度はそれぞれ 75.7%, 73.7% であった

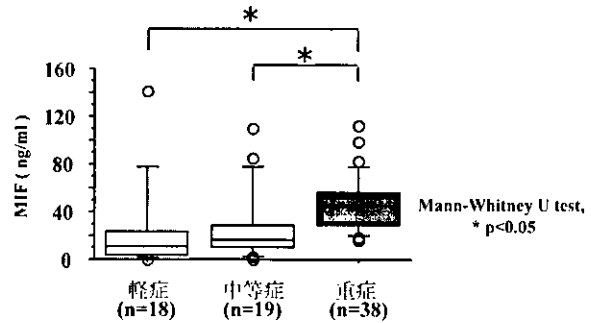


図1 急性膵炎患者の入院時血清 MIF 濃度

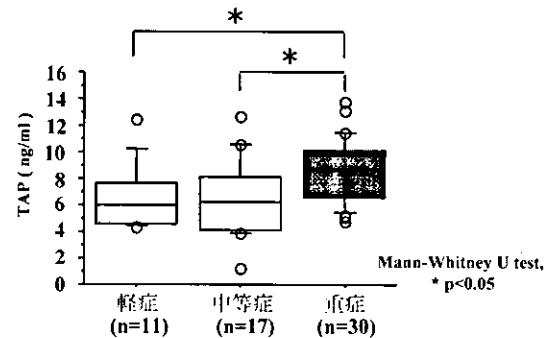


図2 急性膵炎患者の入院時血清 TAP 濃度

(図3)。

重症38例を Stage 別に分けて検討した。内訳は Stage2 が 29 例 (平均年齢 48.3 歳, 男:女 17:12, アルコール 10, 胆石性 6, その他 13), Stage3 が 8 例 (平均年齢 54.6 歳, 男:女 7:1, アルコール 3, 胆石 5), Stage4 が 1 例 (57 歳, 女, 特発性) であった。Stage 別にみた入院後3日以内の血清 MIF のピーク値は、Stage2 が 57.7 ± 33.2 ng/ml, Stage3 が 51.6 ± 27.1 ng/ml, Stage4 が 210 ng/ml だった (図4)。この値を成因別に比較すると、アルコール性 13 例の平均値は 43.0 ± 26.5 ng/ml, 胆石性 11 例では 55.3 ± 31.9 ng/ml, その他 14 例の平均は 65.0 ± 48.8 ng/ml であり、アルコール性とその他の成因間に有意な差を認めたが、アルコール性と胆石性の2群間には差を認めなかった (図5)。最後に、経過中に感染症を合併した 11 例と非合併 27 例

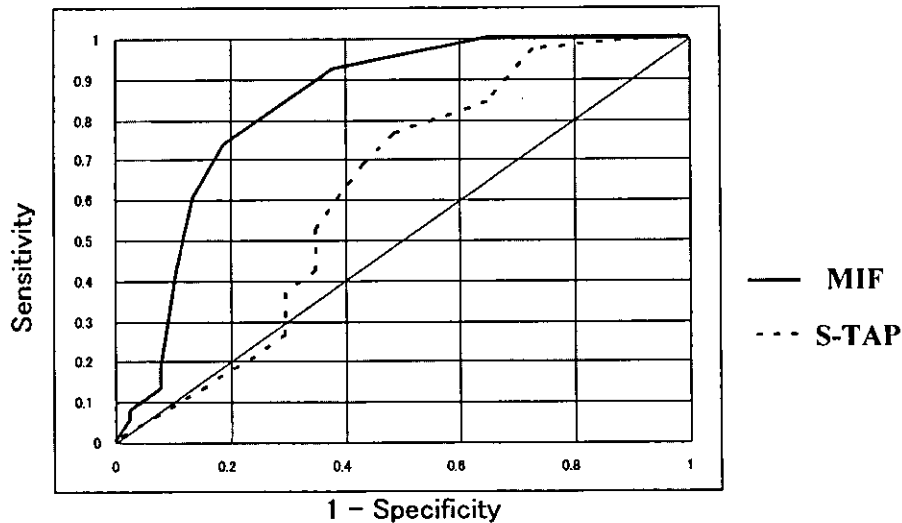


図3 ROC curveによるMIFとsTAPの比較

MIFのCut off値を40 ng/mlに設定すると、感度、特異度はそれぞれ75.7%、73.7%であり、重症化の診断により有用であった。

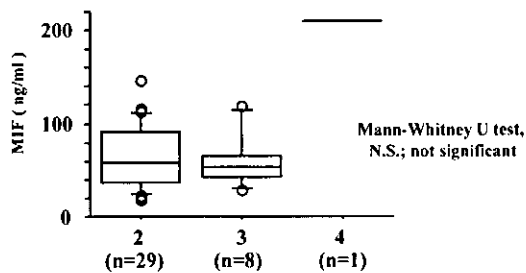


図4 重症肺炎 Stage 別の血清MIF濃度

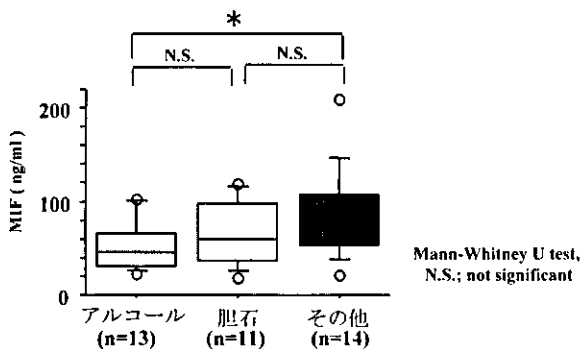


図5 重症肺炎成因別の血清MIF濃度

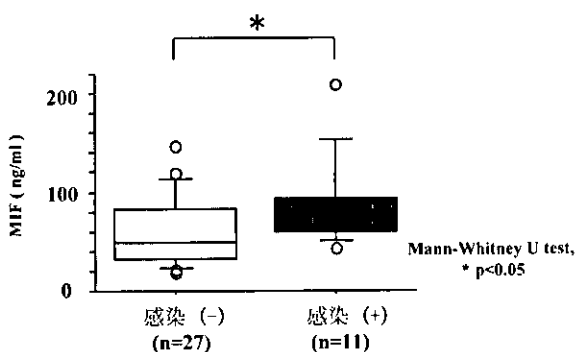


図6 感染合併の有無でみた血清MIF濃度

で入院後3日以内の血清MIFのピーク値を比較した。感染合併例の平均値は66.2 ± 46.6 ng/mlと、非合併例の48.9 ± 35.5 ng/mlに比べ有意な高値を示した(図6)。

D. 考察

本研究は、研究班に参加している31施設の協力をえて、新たに発症する急性膵炎症例を登録し、その臨床経過、治療への反応、生体側因子などを解析し、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、昨年までの症例の集積は不十分で、PSTI遺伝子変異については49例のみの検討に終わっていた。そこで、本年度は各施設に検体提供を文書で再度依頼した結果、平成17年1月の時点で148例が集積され、これらについてPSTI遺伝子変異の解析が可能となった。また、従来は対照群としてN34Sについては健常成人80例を、-215 G > A変異解析の対照としては85例を追加した165例について解析し、急性膵炎患者群の遺伝子変異率と比較していたが、今回はN34Sと-215 G > Aのいずれの解析にも共通の健常成人165例を対照として比較検討を行った。

その結果、N34Sは急性膵炎患者の4.1%に認めたが健常対照群では0.6%にしか認めず、急性膵炎患者で有意に高い頻度を示した。一方、-215 G > A変異は膵炎群1.4%、対照群

0%であり、両群間で差を認めなかった。N34Sと-215 G > Aの両方を併せた頻度は急性膵炎患者148例中8例、5.5%に対して、健常成人165例では1例のみの0.6%であり、PSTI遺伝子の変異は急性膵炎の発症に関連すると考えられた。しかし、重症例と軽・中等症で比較した場合、N34Sと-215 G > Aのいずれにおいても変異頻度は両群間で有意な差を認めず、PSTI遺伝子の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。

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。本検討においても新たに集積された11例を加え、急性膵炎75例について検討を行うことができた。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、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、ROC曲線を比較すると感度、特異度ともに血清TAPよりも優れた重症化の指標となる可能性が示された。しかし、重症例をStage別あるいは成因別に分けて検討した場合のいずれにおいても、各群間で血清MIF値に差を認めなかった。以上より、入院時の血清MIFと血清TAPは膵炎重症化の早期予測に有用であり、特に入院早期の血清MIFの高値例は、経過中に重症感染症を合併する危険性が高く注意を要すると考えられた。

E. 結語

PSTIの遺伝子変異が急性膵炎の発症に関連する可能性を報告した。また、入院時や入院後早期の血清MIF、血清TAPの測定が急性膵炎重症化や感染症合併の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 (主任研究者: 大槻 眞). 平成14年度 総括・分担研究報告

書 2003; 41-44.

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 (主任研究者: 大槻 眞). 平成15年度 第1回研究打ち合わせ会プログラム.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

- | | |
|---------|------|
| 1. 論文発表 | 該当なし |
| 2. 学会発表 | 該当なし |

I. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

- | | |
|-----------|------|
| 1. 特許取得 | 該当なし |
| 2. 実用新案登録 | 該当なし |
| 3. その他 | 該当なし |

急性膵炎における初期診療のコンセンサスの作成

研究報告者 真弓俊彦 名古屋大学医学部附属病院救急部・集中治療医学 講師

共同研究者

大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科），伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）
荒田慎寿（横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター高度救命救急センター）
岡崎和一（関西医科大学内科学第三），片岡慶正（京都府立医科大学大学院消化器病態制御学）
川 茂幸（信州大学医学部内科学第二），北川元二（名古屋大学大学院病態修復内科学）
黒田嘉和（神戸大学大学院消化器外科学），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），澤武紀雄（金沢大学がん研究所腫瘍内科）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学），武田和憲（東北大学大学院消化器外科学）
竹山宜典（近畿大学医学部外科学肝胆膵部門），田中滋城（昭和大学医学部第二内科学）
乾 和郎，三好広尚（藤田保健衛生大学第二教育病院内科）
神澤輝実，江川直人（東京都立駒込病院内科）
広田昌彦（熊本大学大学院消化器外科学）

【研究要旨】

2003年7月に日本腹部救急医学会，日本膵臓学会との共同で「エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン」を発刊したが，この研究ではプライマリーケア，救急患者を扱う一般臨床家を中心とし，膵炎を専門としない消化器科医までを対象として，ガイドラインに記載されていない急性膵炎の初期治療の具体的な診療指針を提示しようとした。

急性膵炎の診療においては，早期の診断と治療の開始が肝心である。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。急性膵炎と診断した後は入院治療とする。急性膵炎例では血圧，脈拍数，呼吸数，体温，尿量などのモニタリングが必須である。静脈ラインの確保と十分な輸液，必要に応じた呼吸管理を行いながら，重症度判定，成因検索等を進めて，重症と判定すれば，適切な高次医療機関への転送も考慮する。

A. 研究目的

2003年7月に日本腹部救急医学会，日本膵臓学会との共同で「エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン」を発刊したが，この研究ではプライマリーケア，救急患者を扱う一般臨床家を中心とし，膵炎を専門としない消化器科医までを対象として，ガイドラインに記載されていない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，その普及を目的とした。

B. 研究方法

急性膵炎診療の専門家による会議とメールに

よる意見交換に加え，質の高い研究を参考にし，日本における現状での急性膵炎発症早期での対応についてのコンセンサスをまとめた。

C. 研究結果

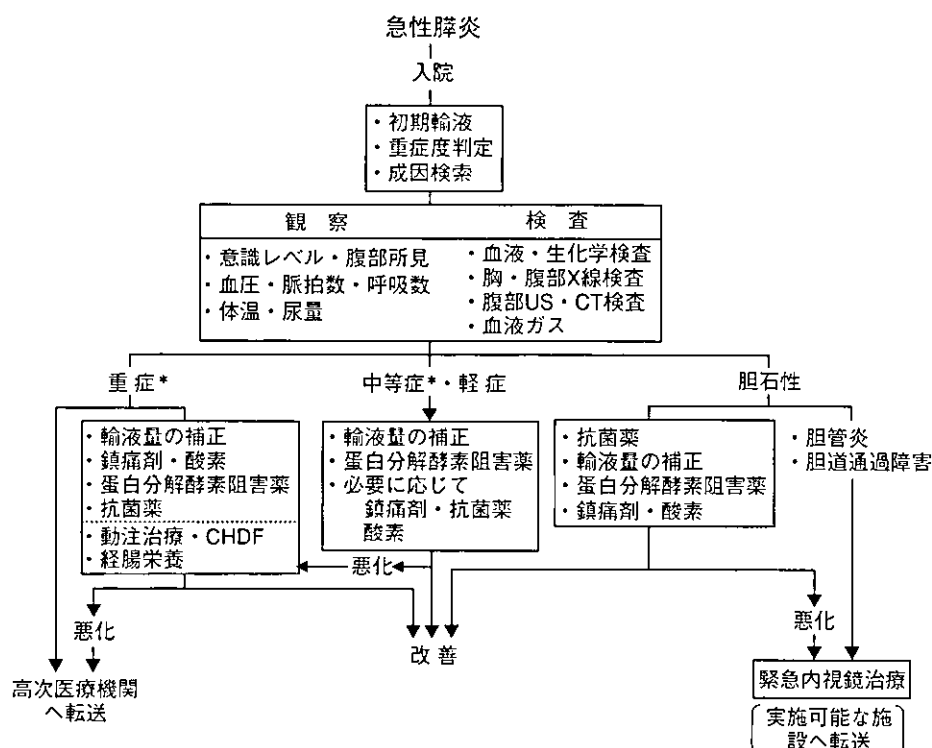
この初期診療案はあくまでも実践的な標準的診療の紹介であり，実際の診療行為を強制し規定するものではなく，施設の状況や個々の患者の個別性を加味して対処を決定すべきである。

対象としては，プライマリーケア，救急患者を扱う一般臨床家を中心とし，膵炎を専門としない消化器科医までとした。

表 急性膵炎初期診療コンセンサスー初期・早期の治療方針ー

	観察項目	検査	治療
発症から24時間以内 初期輸液と重症度判定・成因検索 <u>「重症」例は高次医療機関*に転送</u>	症状 腹部所見 意識レベル 血圧・脈拍数 呼吸数 体温 尿量	血液・生化学検査 胸・腹部X線検査 腹部超音波(US)検査 腹部CT検査 血液ガス分析	静脈ラインの確保 初期輸液(60~160ml/kg/日)・1日総輸液量の1/2~1/3を最初の6時間で投与 必要に応じて鎮痛剤・酸素の投与 蛋白分解酵素阻害薬の投与 重症例、胆道感染合併例に対しては抗菌薬の投与 重症例では特殊治療の適応判断と実施 胆管炎・胆道通過障害があれば緊急内視鏡的治療(EST, EBDなど)(実施可能な施設へ転送)
24~48時間 再度、重症度判定 <u>「重症」例は高次医療機関*に転送</u>		血液・生化学検査(胸・腹部X線検査) 血液ガス分析 必要に応じて造影CT検査	上記に準じる、さらに以下の治療を考慮する 輸液量の補正 イレウス徴候や消化管出血がない場合には経腸栄養の可否を検討し、可能であれば開始
48時間以降 軽症・中等症は基本的治療 <u>重症例は上記に準ずる</u>		血液・生化学検査(胸・腹部X線検査) 血液ガス分析 必要に応じて造影CT検査	

*消化器内科医と外科医が常勤し、モニタリングと全身管理が可能な施設



*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

図 急性膵炎の初期診療指針

1. 急性膵炎の初期診療における注意事項

1) 基本的診療方針(表, 図)

急性膵炎と診断した後は入院治療とする。静脈ラインの確保と十分な輸液、必要に応じた呼吸管理を行いながら、重症度判定、成因検索などを進めて、重症と判定すれば、適切な高次医療機関への転送も考慮する。

2. 初期治療

1) 重症度評価

厚生労働省の急性膵炎診断基準¹⁾を用いて診断、さらに重症度判定基準²⁾に従って重症度判定を行い、造影CT検査の適応、抗菌薬・蛋白分解酵素阻害薬投与、ならびに蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動注療法、持続的血液濾過透

析，選択的消化管除菌などの特殊治療の適応を判断する。重症度スコア2点以上の重症急性膵炎症例は消化器内科医，外科医が常勤し，モニタリングと全身管理が可能な医療機関へ搬送し，診療することが望ましい。

2) 成因の検索（胆石性膵炎の診断）

胆石性膵炎において胆道通過障害を疑う症例，胆管炎合併例では緊急の内視鏡的処置により予後が改善すると報告されており，膵炎の成因が胆石性であるか否かを検索することが必要である。

入院時胆管炎や胆道閉塞所見を伴い胆石性膵炎が強く疑われる場合は，早期に endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) による胆道造影検査や endoscopic sphincterotomy (EST) などによる内視鏡的治療が必要であり^{3,4)}，対応可能な高次医療機関への転送が推奨される。

3) 循環動態の把握，モニタリングと輸液

①モニタリングの指標

急性膵炎の発症初期では有効循環血漿量が著しく減少しており，ショックを呈することも稀ではない。適切な輸液のために，まず循環動態の評価とモニタリングを行う。

輸液の最も重要な目標は循環動態の安定である。個人の適切な循環血漿量や血圧は尿量と密接に関連し，尿量の維持がモニタリングしやすく，おおむね1 mL/kg/時間が最低確保されるべき尿量と考える。

十分な初期輸液にもかかわらず，循環動態の不安定化，特に意識状態の悪化，代謝性アシドーシスの出現や増悪が認められれば，中心静脈圧 (CVP) や肺動脈カテーテルモニタリングなどさらなる循環動態の評価や腸管の循環不全など他要因の検討が必要で，高次医療機関への転送を考慮すべきである。

②輸液

急性膵炎の輸液は初期には細胞外液（アセテートリンゲルあるいはラクテートリンゲルなど）を末梢輸液ルートから行う。

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。来院時にショックあるいはプレショックを呈していれば通常成人では500 mL～1,000 mL/時間の急速輸液を行う。これで循環不全から離脱しなければカテコラミンの併用を考慮しつつ速やかに集中治療室 (ICU) 管理の手配をすすめ，高次医療機関への転送を考慮すべきである。

尿量が順調に確保されるまでは大量の輸液が必要である。十分な輸液がなされる前の利尿剤の投与は状況を悪化させる可能性が高い。

③輸液ルート

軽症例では中心静脈ルートは必要ないが，中等症以上では長期間に渡る輸液管理と蛋白分解酵素阻害薬の持続投与が必要な場合があり，中心静脈ルートの確保が望ましい。重症例では中心静脈ルートを確保して経時的に中心静脈圧 (CVP) をモニタリングし，輸液の量や速度の目安とする。

4) 鎮痛薬

急性膵炎では極度の腹痛を生じ，それに伴い，呼吸循環機能に障害をきたすことがあるため，十分な除痛を行う。

軽度の疼痛では，diclofenac (ボルタレン) 坐薬，indomethacin (インダシン) 坐薬など非ステロイド抗炎症薬 (NSAID) も使用できるが，血液・肝・腎障害，消化性潰瘍出血，血小板減少，アスピリン喘息，間質性肺炎などの副作用があることに留意する。基本的には中等症以上には使用しない。プレショック時には禁忌である。

5) 抗菌薬

軽症例および中等症例では致死的な合併症である膵および膵周囲の感染症の発生頻度が低いいため，基本的には予防的抗菌薬投与は不要である。

重症例では早期から予防的に抗菌薬を静脈投与する⁵⁾。使用する抗菌薬は，抗菌スペクトラムが広く，膵組織への移行のよいカルバペネム系の imipenem (チエナム)⁶⁾，meropenem (メロペン)⁷⁾ などが望ましい。抗菌薬使用に際しては，菌交代現象を常に念頭に置く必要がある。

膵および周囲の炎症が高度な症例では bacterial translocation を阻止する目的に，選択的消化管

除菌を行うこともある。

6) 蛋白分解酵素阻害薬

急性膵炎と診断された時点から蛋白分解酵素阻害薬 gabexate mesilate (エフオーワイ; FOY) か nafamostat mesilate (フサン; FUT), ulinastatin (ミラクリッド; UTI) を使用する。重症膵炎では DIC やショックを合併することが多く、それらに準じた用法用量を使用する。

7) 経腸栄養

重症例における早期からの経腸栄養 (enteral nutrition) の併用は完全静脈栄養 (total parenteral nutrition) に比べ感染症の合併症を低下させる可能性がある。重症例でも明らかなイレウス徴候、消化管出血がなければ経腸栄養の併用を検討する。持続動注療法の前に空腸に栄養チューブを留置するとよい。

3. 他院への転送

1) 高次医療機関への転送時期

急性膵炎では入院治療が原則であり、急性膵炎を疑った場合には腹部 CT 検査および緊急血液検査が施行できる施設で診療を行う。重症度に応じて high care unit (HCU) や ICU などでの全身管理が必要である。適切なモニタリングや十分な全身管理を行えない施設では、高次医療機関に転送すべきである。

蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動注療法、持続血液濾過透析のような治療を施行するために、重症あるいは重症化が予測される症例は、早期に高次医療機関に転送する必要がある。

搬送にあたっては、病初期の十分な輸液が必要な時期での長時間の路上搬送などの病態への影響についても考慮して判断しなければならない。

4. 高次医療施設における特殊治療法

1) 蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動注療法

膵を灌流する動脈にカテーテルを留置し、蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬を膵局所に持続動注することによって膵組織へ到達する薬剤濃度を高め、急性膵炎の進展増悪に関わる膵酵素の活性化を抑制する治療法で、炎症の早期鎮静化と疼痛の軽減が期待される⁸⁾。

本療法は腹部造影 CT 検査で膵実質に造影不良域がみられる場合 (膵の虚血または壊死) な

どに適応される。発症から 48 時間以内に本療法を開始した症例ではそれ以降に施行した症例と比べ、死亡率が低いという報告がある⁹⁾。持続動注療法期間は 5 日程度が標準であり、症状・経過によってはさらに数日継続する。

急性膵炎に対する動注療法は現在のところ保険適応がない。患者・家族にはこの点を説明し、同意を得ておく必要がある。

2) 持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration: CHDF)

持続血液濾過に透析の原理を加えた方法で、原則的に 24 時間連続で行い、3 ~ 14 日間施行する。本治療法は水分負荷が過剰であるものの利尿が十分に得られない場合などの水分管理に適応となるが、尿量が十分あっても積極的に導入する施設もある。

5. 公費負担制度

重症急性膵炎は特定疾患治療研究事業、すなわち医療費の公費負担制度対象疾患の一つで、認可されると、原則として 6 カ月間 (重症急性膵炎の状態が継続している場合には更新できる) の医療保険の自己負担分が、国と都道府県とで折半して負担される。なお、申請後の医療費しか公費負担の対象ではないので急いで手続きを行う必要がある。

難病情報センター 重症急性膵炎:

http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/048_i.htm

臨床調査個人票のダウンロード:

http://www.nanbyou.or.jp/pdf/048_r.pdf

D. 考察

急性膵炎の診療においては、早期の診断と治療の開始が肝心である。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。急性膵炎と診断した後は入院治療とする。

急性膵炎例では血圧、脈拍数、呼吸数、体温、尿量などのモニタリングが必須であり、静脈ラインの確保と十分な輸液、必要に応じた呼吸管理を行いながら、重症度判定、成因検索等を進めて、重症と判定すれば、適切な高次医療機関への転送を考慮しなければならない。

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いことから，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¹⁰⁾。

急性膵炎の救命率を改善するには，まず早期の死因となっている心・循環不全，呼吸不全，腎不全の発症を防止することが重要である。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病日でも輸液量が3,500 mL未満の症例が67.3%もあったことが報告されている¹⁰⁾。特に他院よりの搬入例では初期輸液量が少なかった¹⁰⁾。

今回，膵炎を専門としない消化器科医までを対象として，ガイドラインに記載されていない急性膵炎の初期治療の具体的な診療指針として作成した「急性膵炎における初期診療のコンセンサス」が，一般診療医師に普及すれば，急性膵炎早期の死亡を減少させることができる可能性がある。

E. 結語

プライマリーケア，救急患者を扱う一般臨床家を中心とし，膵炎を専門としない消化器科医までを対象とした，急性膵炎の初期治療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」として提示した。今後，この指針に沿った診療が行われ，急性膵炎の救命率が改善されるようになることが望まれる。

F. 参考文献

1. 齊藤洋一. 急性膵炎重症度判定基準作成の経緯. 齊藤洋一編. 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. 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.
3. Kaw M, Al-Antably Y, Kaw P. Management of gallstone pancreatitis: cholecystectomy or ERCP and endoscopic sphincterotomy. *Gastrointest Endosc.* 2002; 56: 61-65.
4. Kozarek R. Role of ERCP in acute pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56 (6 Suppl) : S231-236.
5. 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; 71-72.
6. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet.* 1993; 176: 480-483.
7. Manes G, Rabitti PG, Menchise A, Riccio E, Balzano A, Uomo G. Prophylaxis with meropenem of septic complications in acute pancreatitis: a randomized, controlled trial versus imipenem. *Pancreas* 2003; 27: e79-83.
8. 武田和憲. 重症急性膵炎に対する膵酵素阻害剤・抗生物質持続動注療法. 早川哲夫, 武田和憲編. 難病・重症急性膵炎—診療の手引き—. 東京, 医学図書出版, 1997; 82-86.
9. Takeda K, Matsuno S, Ogawa M, Watanabe S, Atomi Y. Continuous regional arterial infusion (CRAI) therapy reduces the mortality rate of acute necrotizing pancreatitis: results of a cooperative survey in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 216-220.
10. 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.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 真弓俊彦, 有嶋拓郎, 高橋英夫, 武澤 純. 重症肺炎. 救急医学 2004; 28: 205-208.
- 2) 真弓俊彦, 武澤 純. 急性肺炎における栄養療法とその役割. 日本臨床 2004; 62: 2079-2085.
- 3) 真弓俊彦, 伊藤亜抄子, 小野寺睦夫, 阿部知伸, 福岡敏雄, 有島拓郎, 榊原陽子, 高橋英夫, 武澤 純. 急性肺炎の栄養管理. 臨床栄養 2004; 104 : 818-821.
- 4) 真弓俊彦, 武澤 純. 急性肺炎にマーゲンゾンデは必要か? 医薬の門 2004; 44: 42-43.
- 5) 大槻 眞, 伊藤鉄英, 小泉 勝, 下瀬川徹. 急性肺炎の致命率と重症化要因—急性肺炎臨床調査の解析—. 臓臓 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

重症急性膵炎における至適腸管対策の確立

研究報告者 竹山宜典 近畿大学医学部外科学肝胆膵部門 助教授

共同研究者

大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科），下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）
片岡慶正（京都府立医科大学大学院消化器病態制御学）

【研究要旨】

重症急性膵炎治療における隘路となっている感染対策としての至適腸管対策の探索を目的とし、研究報告者の施設の症例を後方視的に解析し、経腸栄養と選択的消化管除菌の意義を解析した。その結果、選択的消化管除菌と早期経腸栄養を組み合わせることで、感染に対する手術頻度と死亡率を低下させることが判明した。さらに、免疫賦活を目的とした Immunonutrition 製剤の早期使用は、発症後期の細胞性免疫を賦活する可能性が示唆された。医療経済的理由からも経腸栄養を含めた腸管対策が、重症急性膵炎治療の重要な軸となることが期待されるが、現時点では、わが国重症急性膵炎治療における経腸栄養の施行率は極めて低い。今後、腸管対策の重要性の啓蒙とともに、実際に施行可能なプロトコルの確立が重要と考えられた。

A. 研究目的

重症急性膵炎は良性疾患でありながら死亡率が高く、その主たる死因となっている敗血症の原因として、腸内細菌が膵や膵周囲の壊死部に移行して感染を惹起する、いわゆる bacterial translocation が重要であることが報告されている¹⁻³⁾。一方、最近では、重症急性膵炎を含む高度侵襲時の感染対策として、選択的消化管除菌 (selective digestive decontamination; SDD) や経腸栄養法 (enteral nutrition; EN) などの腸管を介した治療法の有用性が報告され^{4,5)}、さらに特化された治療法である immunonutrition や synbiotics なども注目を集めている⁶⁾。特に、EN を代表とする腸管対策は、費用対効果に優れており、医療費抑制の観点からも、有効なプロトコルの確立が急務と考えられる。しかし、重症急性膵炎における bacterial translocation 抑止を目的とした至適腸管対策は確立されていない。そこで、本研究では、重症急性膵炎治療としての至適腸管対策の探索を目的とした。

B. 研究方法

研究報告者の施設の症例を後方視的に解析し、経腸栄養と選択的消化管除菌の意義を解析した。

さらに、免疫賦活を目的とした immunonutrition 製剤の効果も臨床的に解析した。Immunonutrition 製剤としては、アミノ酸としてアルギニン、核酸として RNA、脂肪酸として ω -3 系脂肪酸を強化した Impact™ を使用し、対照としての通常の経腸栄養剤であるエレンタールと臨床経過と検査成績を比較解析した。また、重症急性膵炎症例での経腸栄養施行の実態を、アンケートにより調査した。

本研究は、prospective randomized control study ではなく、historical control study であり、患者の個人情報も匿名化されているので、医学倫理上の問題はないものと判断した。

C. 研究結果

重症急性膵炎症例 84 例を対象として、SDD も EN も施行しなかった A 群 (16 例)、SDD のみ施行した B 群 (32 例)、両者を施行した C 群 (36 例) につき、臨床成績を比較した。重症度や患者背景には差を認めなかったが、臓器障害発生率は、それぞれ 68.8 %、59.4 %、52.8 % と、両者を施行した群で最も低かった。また、感染併発率はそれぞれ、36.3 %、21.9 %、22.2 % であり、SDD 施行により感染合併率が低下する結

果であった。また、感染に対する手術施行率は、それぞれ、37.5%、25.0%、16.7%であり、両者を組み合わせることで感染に対する手術療法施行例を減少させることができる結果であった。さらに、死亡率もそれぞれ、37.5%、28.1%、16.7%であった。

一方、経腸栄養施行群37例のうち、immunonutrition製剤ではない経腸栄養剤としてエレンタール™を使用した群(n=27)と、immunonutrition製剤であるインパクト™を使用した群(n=10)を比較すると、臓器障害発生率や、死亡率には差は認めなかったが、インパクト使用群では、感染防御に重要であるとされる末梢血リンパ球数が、発症後2週目に有意に増加していた(図)。

これらの結果を総合すると、重症急性膵炎の初期治療として、何らかの腸管対策を施行することは、合併症発生率低下に寄与する可能性が極めて高いと考えられる。しかし、平成10年度の本研究班の調査では、重症急性膵炎192例中に経腸栄養療法を施行された症例は12例(6%)に過ぎず、本邦では有用性は認識されているものの、その普及率は極めて低い。

その原因を明らかにする目的で、本会議班員に対してアンケート調査を行った。その結果では、本研究班班員の所属する専門施設においても、SDD実施率は85%と高いものの、経腸栄養実施率は23%と1/4以下の頻度であり、空腸内チューブ挿入率に至っては12%と極めて低い(表1)。その理由としては空腸内チューブ挿入困難95%、空腸チューブ維持困難54%、腸管麻痺を危惧60%、などとなっており(表2)、空腸チューブの挿入が経腸栄養普及の障害となっていることが明らかとなった。

D. 考察

本調査研究班の全国調査結果から、重症急性膵炎の致死率は10%以下となり、本疾患の治療戦略にも経済性、すなわち費用対効果効率が要求されることは明らかである。重症急性膵炎の治療成績の着実な改善の背景には、初期輸液の重要性の啓蒙が主役を担ったことを考えると、さらなる成績の改善にはすでに十分なエビデン

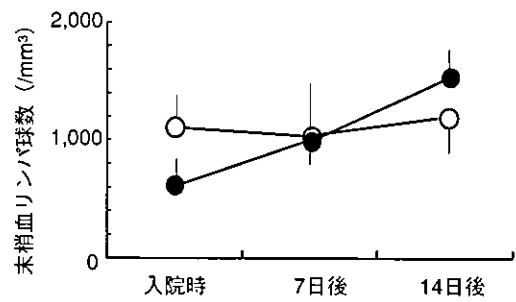


図 重症急性膵炎における Immunonutrition の末梢血リンパ球増加効果
○：エレンタール群 (n = 27)、●：インパクト群 (n = 10)

表1 専門施設の重症急性膵炎治療における腸管対策の実態

SDD 実施率：	85 %
経腸栄養実施率：	23 %
空腸内チューブ挿入率：	12 %

表2 専門施設において経腸栄養を行わない理由

空腸内チューブ挿入が困難：	95 %
空腸チューブ維持が困難：	54 %
腸管麻痺を危惧：	60 %

スのある経腸栄養を軸とした、重症膵炎症例に対して実施可能な腸管対策プロトコルの確立が肝要である。そのためには、学会や専門科の枠を越えた横断的検討会を構成して、上記課題を検討する必要がある、本調査研究班がその核となる必要があると思われる。

E. 結語

経腸栄養チューブの挿入時期や経腸栄養製剤の選択など、標準的プロトコルが存在しないことが、本邦で重症急性膵炎治療としての経腸栄養が普及しない理由である。今後は、重症急性膵炎治療における腸管対策の有用性の証明とともに、実際に施行可能なプロトコルの作成に向けて、コンセンサスを形成する必要がある。

F. 参考文献

1. Runkel NS, Moody FG, Smith GS, Rodroquez LF, LaRocco MT and Miller TA. The role of the gut in the development of sepsis in acute pancreatitis. J Surg Res 1991; 51: 18-23.
2. Gianotti L, Munda R, Alexander JW, Tchervenkov JI and Babcock GF. Bacterial translocation: a potential source for infection in acute pancreatitis.

Pancreas 1993; 8: 551–558.

3. Kazantsev GB, Hecht DW, Rao R, Fedorak IJ, Gattuso P, Thompson K, et al. Plasmid labeling confirms bacterial translocation in pancreatitis. Am J Surg 1994; 167: 201–206.
4. Windsor AC, Kanwar S, Li AG, Barnes E, Guthrie JA, Spark JJ, et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. Gut 1998; 42: 431–435.
5. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. Br J Surg 1997; 84: 1665–1669.
6. Olah A, Belagyi T, Issekutz A, Gamal ME, Bengmark S. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. Br J Surg 2002; 89: 1103–1107.

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

平成 15 年度重症急性膵炎申請状況

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

木原康之（産業医科大学消化器・代謝内科）

【研究要旨】

平成 15 年度の重症急性膵炎の医療費受給者証申請の現状を検討した。平成 15 年度の新規受給者数は 1,433 人で平成 10 年度以後増加し続けているが、重症急性膵炎の推定患者数に比べ、依然として少なかった。平成 15 年度の更新受給者数は 183 人で、平成 14 年度の 152 人に比べ増加していた。しかし、更新受給者の増加は当該年度のみで、複数年度に及ぶ更新受給者数は減少しており、平成 15 年度から採用された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。

A. 研究目的

重症急性膵炎は平成 3 年 1 月に特定疾患治療研究事業の対象疾患に指定されたが、難治性膵疾患調査研究班（班長：小川道雄）が平成 9 年度に行った重症急性膵炎に対する特定疾患治療研究事業の実態調査により、1) 複数年にわたり医療費証の受給が継続されている場合が多いことと、2) 都道府県間で制度の運用に差があることが明らかにされた。平成 10 年度に特定疾患治療研究事業の改正が行われ、公費で全額負担していた医療費自己負担分の一部を患者が自己負担する制度が導入されたが、重症急性膵炎は良性疾患でありながら致命率が高く、急速に進行することから、平成 15 年度の制度改正においても引き続き医療費自己負担分の全額が公費で負担されることとなった。さらに、医療費受給者証の有効期限が新規認定から 6 カ月間となり、平成 15 年度から新規申請とは別に、更新申請の臨床調査個人票が採用された。

制度の変更にあたり、平成 15 年度の本制度の運用実態を明らかにするため、都道府県に対してアンケート調査を行い、重症急性膵炎の医療費受給者証申請の現状とその問題点について検討した。

B. 研究方法

全国 47 都道府県に対して、1) 平成 15 年度

の重症急性膵炎患者数および更新受給者数、2) 平成 15 年度に更新した患者の受給開始年度を調査し、すべての都道府県から回答を得た。同様の方法で前年度に行った平成 10 ～ 15 年度の調査結果と比較検討した。

（倫理面への配慮）

特定疾患医療費受給者証申請患者数のみに関する調査で、個々の患者の個人情報に含まれていない。

C. 研究結果

重症急性膵炎に対する医療費受給者証の新規受給者数は平成 10 年度以後増加し、平成 15 年度

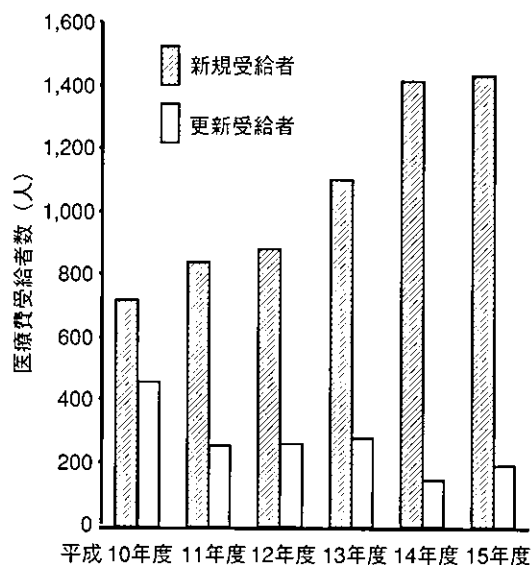


図 重症急性膵炎医療費受給者証受給者数

表1 府県別重症急性性肺炎医療費新規受給者数
(府県部人口100万人当たり)

	平成14年度		平成15年度	
上位5都道府県	青森県	21.7	熊本県	28.6
	鳥根県	21.1	秋田県	27.0
	広島県	21.0	三重県	24.0
	鳥取県	19.7	福岡県	23.9
	山形県	19.4	滋賀県	22.7
下位5都道府県	高知県	6.2	鳥取県	4.9
	宮崎県	6.0	長崎県	4.7
	千葉県	5.8	埼玉県	3.5
	茨城県	5.8	神奈川県	3.5
	愛知県	1.2	京都府	3.1
全国平均	12.1		12.3	

の新規受給者数は全国で1,433人であった(図)。

平成15年度の都道府県別の新規受給者数は、東京都、大阪府、福岡県、兵庫県、静岡県の順で多かったが、各都府県の人口当たりで計算すると、東京都では人口100万人当たりの新規受給者数は12.3人で、全国平均の12.3人とほぼ同じであった。一方、新規受給者数が少なかったのは鳥取県、徳島県、大分県、石川県、長崎県であり、各県の人口当たりで計算しても、5県とも当該年度の全国平均を下回っていた。新規受給者数を各都道府県の人口100万人当たりとして計算すると、熊本県、秋田県、三重県が多く、京都府、神奈川県、埼玉県が少なかった(表1)。

更新受給者数は平成10年度以後減少し、平成14年度は152人であったが、平成15年度には183人に増加した(図)。平成15年度の都道府県別の更新受給者数は、福岡県、広島県、東京都、兵庫県、大阪府の順で多く、各都府県の人口当たりとして計算しても、福岡県、広島県、兵庫県では全国平均を上まわっていた。一方、平成15年度では9県で更新者数が0人で、特に鳥取県は平成10年度から6年連続で更新者数が0人であった(表2)。

平成15年度に医療受給者証を更新した患者の初回申請年度は、平成12年度に新規申請した患者が2人、平成13年度が7人、平成14年度が63人で、平成13年度以前より3年度以上にわたり更新している患者は、東京都4例、香川県3例、兵庫県1例、秋田県1例で、更新者全体

表2 都道府県別更新受給者数
(都道府県人口100万人当たり)

	平成14年度		平成15年度	
上位5都道府県	石川県	7.7	福岡県	6.8
	和歌山県	7.5	広島県	6.3
	福島県	6.6	熊本県	5.4
	青森県	6.1	秋田県	5.1
	熊本県	4.3	香川県	4.9
	全国平均	1.4	1.6	
更新受給者0の都道府県	山形県	鳥取県	岐阜県	長崎県
	栃木県	佐賀県	富山県	宮崎県
	静岡県	大分県	鳥取県	鹿児島県
	岐阜県	宮崎県	愛媛県	沖縄県
	富山県		山口県	

表3 更新者の初回申請年度

	平成14年度	15年度
前々年度以前	5人(3.2)	2人(1.1)
前々年度	9人(4.6)	7人(3.8)
前年度	88人(57.8)	63人(34.4)
該当年度	50人(32.8)	111人(60.6)

() : 更新者に占める割合(%)

の4.9%を占めていたが、平成14年度の更新者全体に占める3年度以上にわたる更新者数に比べ低下していた(表3)。

平成15年度の当該年度における更新受給者は111人(平成15年度の更新受給者の60.6%)で、平成14年度の当該年度における更新受給者は50人(平成14年度の更新受給者の32.8%)に比べ著明に増加していたが、当該年度以上の更新受給者は平成14年度では102人(平成14年度の更新受給者の67.2%)であったが、平成15年度では72人(平成15年度の更新受給者の39.4%)に著明に減少していた(表3)。

D. 考察

重症急性性肺炎は平成3年に特定疾患の対象疾患に指定された。平成15年度の特定疾患医療受給者証の新規受給者数は1,433人で平成10年度の2倍に増加しているが、平成15年に行った急性肺炎の全国疫学調査の結果から推計された重症急性肺炎の年間受領患者数5,100人の28%にすぎない。特定疾患治療研究事業の対象が保険診療の際に自己負担がある患者で、医療保険に加入していない患者や申請前に死亡した患者は対象から除外されることを考慮しても、特定疾

患医療受給者証の新規受給者数は依然として少ない。

平成10年度の制度の改訂後、重症急性膵炎患者の医療受給者証の有効期間はその病態に鑑み原則として6カ月とされた。一方、新規認定から6カ月後においても診断基準に照らして重症急性膵炎が継続した状態にあると認められる者については、この限りではないとされている。

平成15年度から、更新用の臨床個人調査票が採用され、更新が可能な症例の具体的規準例として、1) 初回認定時から膵炎治療目的により入院が継続している場合、2) 膵炎治療の目的で行った手術などの創の処置を継続して行っている場合、3) 膵液瘻や腸瘻などが残存し処置を継続している場合、4) 急性膵炎治療の目的で造設された人工肛門などの閉鎖を行う場合、5) 急性膵炎治療の目的で行った手術創部の形成手術を行う場合などとし、急性膵炎の再燃再発と考えられる場合は、その都度重症度を判定するものとする。また、急性膵炎治療後の経過観察や後遺的变化としての膵内外分泌障害に対する補充療法は対象外とすることが明記された。

平成15年度の当該年度における更新受給者は平成14年度の当該年度における更新受給者の2.22倍に増加していたが、複数年度に及ぶ更新受給者数は減少しており、平成15年度から採用された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。

E. 結語

平成15年度の重症急性膵炎の医療費受給者証申請の現状を検討した。新規受給者数は増加しているが、重症急性膵炎の推定患者数に比し、依然として少ないことから、今後も本制度の普及を図る必要がある。平成15年度の更新受給者数は平成14年度に比し増加していたが、複数年度に及ぶ更新受給者数は減少しており、平成15年度から採用された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。

F. 参考文献

1. 小川道雄，広田昌彦．重症急性膵炎医療費受給制度の見直し．厚生労働省特定疾患消化器系疾

患調査研究班難治性膵疾患分科会．平成9年度研究報告書1998；24-28．

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

急性膵炎全国疫学調査

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

木原康之（産業医科大学消化器・代謝内科）

研究協力者

菊池 馨（沖縄県立中部病院消化器科），石川英樹（豊橋市民病院消化器内科）
江副康正（済生会熊本病院消化器科），小野里康博（豊田会刈谷総合病院内科）
中江康之（前橋赤十字病院消化器科），太田英敏（王子総合病院消化器科）
明石隆吉（熊本地域医療センター消化器内科），飯田洋三（社会保険小倉記念病院消化器科）
木戸川秀生（北九州市立八幡病院外科），小山元一（杏林大学医学部付属病院第三内科）
田中滋城（昭和大学医学部第二内科学），重松 忠（済生会滋賀県病院消化器科）
豊川達也（三豊総合病院内科），糸井隆夫（東京医科大学第四内科学）

【研究要旨】

全国の内科（消化器科を含む）と外科（消化器外科を含む）を標榜する診療科 13,765 科より層化無作為抽出法で 3,048 科（43 %）を選定し、2003 年 1 月 1 日～12 月 31 日までに急性膵炎で受療した患者に関して調査を行った。第 1 次調査の結果、2003 年 1 年間の急性膵炎受療患者数は 35,300 人（95 %信頼区間 30,500～40,000 人）と推定され、急性膵炎の患者数は増加してきている。第 1 次調査で患者数の報告のあった診療科から回収し得た 1,779 例を解析した結果、男性：女性＝2.2：1 で、平均年齢は 57.0 ± 18.0 歳で、30 代から 70 代に分布していた。成因としてアルコール性が 37.3 % で最も多く、次いで胆石性（23.8 %）、特発性（22.6 %）であった。重症急性膵炎の致命率は 8.9 % であり、1982～1986 年、1995～1998 年に行われた全国調査に比し改善が認められた。

A. 研究目的

重症急性膵炎は良性疾患でありながら致命率の高い疾患であり、1998 年の重症急性膵炎の全国調査でも致命率は 22 % であった。近年、急性膵炎の新しい治療として蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動注療法、持続的血液濾過透析が行われるようになっており、さらに、前回の全国調査から 5 年過ぎていることから、2003 年に発症した急性膵炎の全国調査を行った。

B. 研究方法

全国の内科（消化器科を含む）と外科（消化器外科を含む）を標榜する診療科 13,765 科より層化無作為抽出法で 3,048 科（43 %）を選定し、2003 年 1 月 1 日～12 月 31 日までに急性膵炎で受療した患者に関して調査を行った。抽出層は大学附属病院、一般病院 500 床以上、400～499

床、300～399 床、200～299 床、100～199 床、99 床以下で、抽出率はそれぞれ、100 %、100 %、80 %、40 %、20 %、10 %、5 %とした。特に症例が集中すると考えられる病院は特別階層病院として、全病院を調査対象とした。第 1 次調査で患者ありと報告された診療科には 2 次調査票（症例調査票）を送付した。受療患者数の推計には、難病の疫学調査班サーベイランス分科会の提唱する全国疫学調査マニュアルを用いた。

（倫理面への配慮）

臨床調査においては、主任研究者（大槻眞）の所属する産業医科大学倫理委員会の承認後に行った。