

200460827B

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14年度～16年度 総合研究報告書

平成17(2005)年3月

主任研究者

大槻

眞

## 序 文

厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策事業「難治性膵疾患に関する調査研究班」の主任研究者を仰せつかり、何とか3年間を終えることができました。本研究班では、難治性膵疾患として、重症急性膵炎、慢性膵炎、膵嚢胞線維症の三疾患を対象として、患者数の推計、予後・転帰、病態・原因の解明、診断と治療ガイドラインに関する共同研究プロジェクトとともに、各班員による実験ならびに臨床研究を行ってきました。ここに3年間のまとめを発刊することができ、関係各位の絶大なご協力に対して心からお礼申し上げます。

3年間の本研究班の活動を振り返ってみますと、Ⅰ. 重症急性膵炎では、腹痛患者の実に4.9%が急性膵炎であることや、急性膵炎患者が漸増していること、さらに、アルコール性急性膵炎では再発が多く、慢性膵炎へ進展する率が高いことを明らかにしました。また、特定疾患治療研究事業制度の運用状況調査や更新申請用基準の作成、急性膵炎の診断基準・重症度判定基準の改定、「エビデンスに基づいた急性膵炎診療ガイドライン」(2003年7月)と「急性膵炎における初期診療のコンセンサス」(2005年3月)を発刊しました。Ⅱ. 慢性膵炎では、自己免疫性膵炎全国疫学調査を初めて行いましたし、慢性膵炎患者が増えていることを示しました。断酒会の男性会員では実に17.4%がアルコール性膵炎の既往を有していましたが、アルコール性膵炎の原因遺伝子は明らかにすることができませんでした。慢性膵炎の8年間追跡調査では、膵癌による死亡が多いことを明らかにしました。さらに、自己免疫性膵炎診断基準の改定と治療指針作成しました。Ⅲ. 膵嚢胞線維症では、日本人の*CFTR* 遺伝子変異の解析や汗中*Cl*<sup>-</sup>濃度の簡便な測定法の開発など多くの研究を行ってきました。ご協力いただきました多くの施設・先生方に感謝しますとともに、疫学調査では2次調査票から調査期間外の症例が含まれていることが判明するなど、正確な調査の困難さを実感しました。

3年間の研究班の活動に対する事後評価では、行政的評価点は7.00点で、平均6.94点を上回りましたが、学術評価点は平均7.04点よりもかなり悪く6.83点でした。「病因・予防に関して進歩なくマンネリ化している」「全国実態調査に始終している」と厳しい批評を受けました。3年間で最終結論にまで達することができなかった研究課題も多くありますが、幸い、この研究班の継続が決定されました。本研究班が「調査研究」を主体としている以上、日本における「重症急性膵炎」、「慢性膵炎」、「膵嚢胞線維症」の三疾患の可能な限り正確な実態を明らかにすることが第一の目的であり、その上で、病態の解明と治療法の開発を考えております。平成17年度からは「病因・予防に関して」進歩させたいと考えております。

分担研究者、研究協力者をはじめ、調査活動にご協力いただきました全国各施設の諸先生、始終ご助言とご理解をいただいた厚生労働省健康局疾病対策課の技官、事務官の方々に深く感謝いたします。

平成17年4月8日

主任研究者 大槻 眞

# 目 次

## 構成員名簿

難治性膵疾患に関する調査研究班	3
-----------------	---

## 総合総括研究報告

総括研究報告書	7
主任研究者 大槻 眞	

## 総合分担研究報告

### I. 重症急性膵炎

1. 急性膵炎の早期診断と初期治療のあり方—腹痛患者における急性膵炎の頻度—	25
大槻 眞, 木原康之	
2. 急性膵炎全国疫学調査	31
大槻 眞, 木原康之	
3. 小児急性膵炎全国疫学調査	40
玉腰暁子, 広田昌彦, 大槻 眞, 木原康之	
4. 重症急性膵炎申請状況	43
大槻 眞, 木原康之	
5. 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	48
松野正紀, 武田和憲, 北川元二, 伊藤鉄英, 片岡慶正, 竹山宜典, 広田昌彦, 大槻 眞	
6. 急性膵炎の重症化要因—急性膵炎臨床調査の解析から—	55
大槻 眞, 伊藤鉄英, 小泉 勝, 下瀬川徹	
7. 急性膵炎診療における問題点と予後に関する研究—急性膵炎臨床調査解析の最終報告—	62
大槻 眞, 伊藤鉄英, 小泉 勝, 下瀬川徹	
8. 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	68
下瀬川徹, 松野正紀, 成瀬 達, 黒田嘉和, 大槻 眞	
9. 急性膵炎における初期診療のコンセンサスの作成	73
大槻 眞, 眞弓俊彦, 荒田慎寿, 伊藤鉄英, 乾 和郎, 三好広尚, 岡崎和一, 片岡慶正, 神澤輝実, 江川直人, 川 茂幸, 北川元二, 黒田嘉和, 小泉 勝, 税所宏光, 澤武紀雄, 下瀬川徹, 武田和憲, 竹山宜典, 田中滋城, 広田昌彦	
10. 重症急性膵炎における至適腸管対策の確立	79
竹山宜典, 大槻 眞, 下瀬川徹, 片岡慶正	

11. 重症急性膵炎短期転帰調査—特定疾患治療研究事業重症急性膵炎の医療費受給者の転帰—…82  
大槻 眞, 木原康之
12. 重症急性膵炎の長期転帰調査……………89  
黒田嘉和

## II. 慢性膵炎

1. 慢性膵炎診断基準の再検討 (1) 慢性膵炎の早期像 ……95  
小泉 勝, 入澤篤志, 石幡良一, 乾 和郎, 大原弘隆, 片岡慶正, 神澤輝実, 桐山勢生,  
澤武紀雄, 下瀬川徹, 朝倉 徹, 須賀俊博, 須田耕一, 税所宏光, 永井秀雄, 中村光男,  
広田昌彦, 大槻 眞
2. 慢性膵炎診断基準の再検討 (2) 慢性膵炎におけるEUSの有用性の検討—基礎的検討— ……101  
小泉 勝, 入澤篤志, 乾 和郎, 石幡良一, 大原弘隆, 片岡慶正, 神澤輝実, 桐山勢生,  
澤武紀雄, 大坪公士郎, 下瀬川徹, 朝倉 徹, 須賀俊博, 宮川宏之, 税所宏光, 山口武人,  
須田耕一, 大槻 眞
3. アルコール性膵障害に対する新たな診断基準案および「アルコール性膵症 (alcoholic  
pancreatopathy)」妥当性の検討……………107  
永井秀雄, 佐田尚宏, 乾 和郎, 越智浩二, 片岡慶正, 神澤輝実, 木村 理, 小泉 勝,  
税所宏光, 下瀬川徹, 杉山政則, 須田耕一, 中村光男, 成瀬 達, 松野正紀, 大槻 眞
4. アルコール性膵炎の実態調査と原因遺伝子の解析……………112  
丸山勝也, 大槻 眞, 成瀬 達, 広田昌彦, 西森 功, 税所宏光, 澤武紀雄, 丹藤雄介,  
中村光男, 川 茂幸
5. 慢性膵炎の遺伝的背景：日本人の*CFTR*遺伝子多型の研究……………117  
成瀬 達, 藤木理代, 石黒 洋, 洪 繁, 山本明子, 竹村俊洋, 北川元二, 近藤孝晴,  
早川哲夫
6. 遺伝子異常に起因する膵炎の診断体系の確立と診療指針の作成……………121  
広田昌彦, 西森 功, 中村政明, 安東由喜雄, 大村谷昌樹, 橋本大輔, 山村研一, 大槻 眞
7. 慢性膵炎の全国疫学調査……………125  
大槻 眞, 田代充生, 西森 功, 伊藤鉄英, 須賀俊博, 下瀬川徹, 神澤輝実, 吉田 仁,  
丸山勝也, 岡崎和一, 成瀬 達, 税所宏光
8. 慢性膵炎におけるステント・ESWL治療の適応と長期outcome調査……………130  
税所宏光, 石原 武, 山口武人
9. 慢性膵炎の転帰調査……………135  
大槻 眞, 黒田嘉和, 上田 隆, 白鳥敬子, 成瀬 達, 北川元二, 神澤輝実, 伊藤鉄英,  
下瀬川徹

### Ⅲ. 自己免疫性膵炎

1. 自己免疫性膵炎の疫学調査, 自己免疫性疾患に合併する慢性膵炎の疫学調査……………143  
西森 功, 大槻 眞
2. 自己免疫疾患(膠原病)に合併する慢性膵炎の実態調査……………147  
西森 功, 大槻 眞
3. 自己免疫性膵炎における糖尿病の合併……………151  
西森 功, 大槻 眞
4. 自己免疫性膵炎の病態解明と診断基準の指針に関する研究……………156  
岡崎和一, 西森 功, 川 茂幸, 神澤輝実, 須田耕一, 若林時夫, 澤武紀雄, 田中滋城,  
大原弘隆, 乾 和郎, 伊藤鉄英, 白鳥敬子, 小泉 勝, 大槻 眞
5. 自己免疫性膵炎の治療についてのコンセンサス……………161  
西森 功, 岡崎和一, 須田耕一, 川 茂幸, 神澤輝実, 田中滋城, 大原弘隆, 白鳥敬子,  
成瀬 達, 伊藤鉄英, 小泉 勝, 大槻 眞

### Ⅳ. 膵嚢胞線維症

1. 膵嚢胞線維症の疫学調査……………173  
成瀬 達, 玉腰暁子, 林 櫻松, 吉村邦彦, 広田昌彦, 大槻 眞
2. 膵嚢胞線維症の診断法と診断体制の問題点……………177  
成瀬 達
3. 膵嚢胞線維症の診断方法の検討……………182  
成瀬 達, 玉腰暁子, 林 櫻松, 吉村邦彦, 広田昌彦, 大槻 眞

### 資料

- 資料1 急性膵炎全国疫学調査票 ……………189
- 資料2 急性膵炎臨床診断基準 ……………190
- 資料3 急性膵炎臨床調査票 ……………191
- 資料4 小児急性膵炎全国疫学調査票 ……………199
- 資料5 重症急性膵炎臨床調査個人票 ……………201
- 資料6 アルコール性膵炎のアンケート調査票 ……………203
- 資料7 アルコール性膵炎の原因遺伝子の解析についての研究計画書 ……………204
- 資料8 慢性膵炎症例調査票 ……………217
- 資料9 慢性膵炎予後調査票 ……………223
- 資料10 自己免疫性膵炎の全国調査: 一次調査票(再調査) ……………224
- 資料11 自己免疫性膵炎(確診, 疑い例), 自己免疫疾患(膠原病)合併膵炎 二次調査票……………225
- 資料12 膵嚢胞線維症全国疫学調査 調査個人票, 説明書, 主治医への説明文書 ……………231

- 研究成果の刊行に関する一覧表 ……………245

# 構成員名簿

## 難治性膵疾患に関する調査研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
主任研究者	大 槻 眞	産業医科大学消化器・代謝内科	教 授
分担研究者	岡 崎 和 一	関西医科大学内科学第三	教 授
	黒 田 嘉 和	神戸大学大学院消化器外科学	〃
	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	〃
	竹 山 宜 典	近畿大学医学部外科学肝胆膵部門	助 教 授
	成 瀬 達 彦	名古屋大学大学院病態修復内科学	助 教 授
	西 森 功 一	高知大学医学部消化器病態学	講 師
	広 田 昌 彦	熊本大学大学院消化器外科学	講 師
	松 野 正 紀	東北大学大学院消化器外科学	教 授
	丸 山 勝 也	国立病院機構久里浜アルコール症センター	院 長
研究協力者	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	講 師
	伊佐地 秀 司	三重大学医学部外科学第一	助 教 授
	石 井 裕 正	慶應義塾大学医学部消化器内科学（平成14～15年当時）	教 授
	伊 藤 鉄 英	九州大学大学院病態制御内科学	講 師
	乾 和 郎	藤田保健衛生大学第二教育病院内科	教 授
	大 原 弘 隆	名古屋市立大学大学院臨床機能内科学	講 師
	越 智 浩 二	岡山大学大学院生体情報医学	助 教 授
	片 岡 慶 正	京都府立医科大学大学院消化器病態制御学	〃
	加 藤 眞 三	慶應義塾大学医学部消化器内科学	講 師
	神 澤 輝 実	東京都立駒込病院内科	医 長
	川 茂 幸 理	信州大学医学部内科学第二	助 教 授
	木 村 理 生	山形大学医学部消化器・一般外科学	教 授
	桐 山 勢 生	大垣市民病院消化器科	医 長
	小 泉 勝 彦	大原総合病院附属大原医療センター	院 長
	澤 武 紀 雄	金沢大学がん研究所腫瘍内科	教 授
	白 鳥 敬 子	東京女子医科大学消化器内科学	〃
	須 賀 俊 博	札幌厚生病院	院 長
	杉 山 政 則	杏林大学医学部外科学	教 授
	須 田 耕 一	順天堂大学医学部病理学第一	教 授
	田 中 滋 城	昭和大学医学部第二内科学	助 教 授
	玉 腰 暁 子	名古屋大学大学院予防医学/医学推計・判断学	〃
	永 井 秀 雄	自治医科大学消化器一般外科	教 授
	中 村 光 男	弘前大学医学部病因・病態検査学	〃
	早 川 哲 夫	国家共済名城病院	院 長
	平 田 公 一	札幌医科大学外科学第一	教 授
	藤 山 佳 秀	滋賀医科大学消化器内科学	〃
細 谷 亮 亮	神戸市立中央市民病院外科	参 事	
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	
三田村 圭 二	昭和大学医学部第二内科学（平成14年当時）	教 授	
吉 村 邦 彦	国家共済虎の門病院呼吸器センター内科	部 長	
事務局	木 原 康 之	産業医科大学消化器・代謝内科 〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1 E-mail : suizobyo@mbox.med.uoeh-u.ac.jp TEL (093) 691-7437 FAX (093) 692-0107	学内講師

# 総合総括研究報告



## 総括研究報告書

研究報告者 大槻 眞 産業医科大学消化器・代謝内科 教授

### A. 研究目的

本研究班では、難治性膵疾患として、重症急性膵炎、慢性膵炎、膵嚢胞線維症を対象として、その実態を疫学的に調査し、成因や病態を解明し、難治性膵疾患患者が合理的かつ効率的で、均質な診療を享受するための適切な診断と治療指針を確立することを目的とし、対象疾患毎に以下の目標を掲げた。

#### I. 重症急性膵炎

重症急性膵炎は良性疾患でありながら、致命率が高く、年間 1,100 人近くが急性膵炎で死亡していると推計されている。重症急性膵炎は 40～59 歳の働き盛りの男性に多いことから日本の労働損失は相当額に達する。重症急性膵炎の致命率を改善し重症急性膵炎に要する医療費を節減させると共に労働損失の抑制に寄与するために、3 年間で、①急性膵炎の実態調査と、②急性膵炎重症化の背景因子を解明し、さらには、重症化の予知と予防・治療法を研究し、③急性膵炎の診断と重症度判定の的確・迅速化、④急性膵炎の早期診断と初期治療のあり方の指針を作成して、急性膵炎の重症化を阻止し、重症急性膵炎の致命率を 10 %程度にまで飛躍的に低下させるとともに、⑤重症急性膵炎の転帰調査を行う。

重症急性膵炎は急性疾患であるにも関わらず特定疾患治療研究事業による重症急性膵炎の医療費受給更新例が多いことから、研究班では、⑥医療費給付状況を調査し、重症急性膵炎に関して特定疾患治療研究事業の運用状況を明らかにし、⑦重症急性膵炎臨床調査個人票を改訂すると共に、更新用臨床調査個人票を新たに作成して、不必要な更新を無くし、軽快した者は一般医療へ移行させることも目的とした。

#### II. 慢性膵炎

慢性膵炎は非可逆性に膵の線維化が進行し、

終には消化吸収不良や糖尿病などの膵外・内分泌機能不全症状を伴うだけではなく、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。本研究班の目的は、①慢性膵炎の早期像を明らかにし、②早期治療が開始できるように慢性膵炎の診断基準を再検討すること、③アルコール性膵炎の実態調査と、④慢性膵炎と自己免疫性膵炎の疫学調査、⑤自己免疫性疾患に合併する慢性膵炎の疫学調査、⑥自己免疫性膵炎の発症機序の解明と治療指針を作成すること、⑦アルコール性膵炎の原因遺伝子を解析し、発症予防法の解明と治療指針を作成すること、⑧遺伝子異常に起因する膵炎の診断体系の確立、発症予防法の解明と治療指針を作成すること、⑨慢性膵炎の合併症に対するステント留置と ESWL 治療の効果に関する調査を行い、適応を明らかにすること、さらに、⑩慢性膵炎の転帰調査を行い膵癌合併頻度を明らかにすることである。

#### III. 膵嚢胞線維症

膵嚢胞線維症は本邦では極めて稀であり、原因遺伝子 (*CFTR*) の変異が欧米とは異なることも明らかになりつつある。本研究班の目的は、①本邦における膵嚢胞線維症の *CFTR* 変異を解明し、②日本人の膵嚢胞線維症のスクリーニングシステムを確立し、膵嚢胞線維症の疫学調査を行うと共に、③診断基準と治療指針を作成することと、④ *CFTR* 遺伝子変異と慢性膵炎の関連に関しての調査を行うことである。

### B. 研究方法

#### I. 重症急性膵炎

##### 1. 急性膵炎全国疫学調査

層化無作為抽出法で、2003 年 1 年年間に急性膵炎で受療した患者を調査した。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）を用いた。

## 2. 特定疾患治療研究事業

全国47都道府県に対して、平成15年度の重症急性膵炎に対する新規医療費受給者数と更新受給者数の調査を行い、重症急性膵炎の医療受給者証申請の現状とその問題点を検討した。

## 3. 病態と背景因子の解明

1995年から1998年に発症した急性膵炎の調査票の現病歴、検査結果、治療内容、転帰・死因などを詳細に検討した。

## 4. 膵炎重症化に関与する遺伝子異常と血清マーカーの解析

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/SPINK1）の遺伝子解析と、血清マーカーとして血清トリプシノーゲン活性化ペプチド（TAP）とマクロファージ遊走阻止因子（macrophage migration inhibitory factor: MIF）の血清濃度を測定した。

## 5. 急性膵炎の診断基準・重症度判定基準の改定

現行の急性膵炎診断基準・重症度判定基準の問題点をワーキンググループで抽出し、試案を作成し、改定試案に対し、日本膵臓学会役員を対象に、アンケート調査を行い、さらに検討を重ね、修正案を作成した。重症度判定基準については、重症急性膵炎医療費受給者証交付者（2003年11月～2005年12月）集計症例、小川班の急性膵炎集計症例（1996年～1998年症例）をデータベースとして改定案を検証した。

## 6. 急性膵炎における診療指針の作成

日本腹部救急医学会・日本膵臓学会が合同で「エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン」の作成と、急性膵炎の初期治療（発症48時間以内）について、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会議で討議して、「エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン」に記載されていない実践的な初期診療指針案を作成した。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。

## 7. 重症急性膵炎における感染症対策

重症急性膵炎症例における選択的消化管除菌

と経腸栄養の効果を検討した。

## 8. 重症急性膵炎の転帰調査

平成14年度特定疾患（重症急性膵炎）医療費新規受給者（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）を対象とした転帰調査を2004年に実施した。都道府県に重症急性膵炎患者の臨床個人調査票の提供を依頼し、43道府県から1,145症例の臨床個人調査票の提供を受けた。臨床個人調査票を基に予後調査票を作成し、診療にあたった医療機関に送付し、545例の回答を得た。

さらに、重症および中等症急性膵炎に対し、発症13～18年後の追跡調査を行った。今回、発症後の飲酒状況と、①急性膵炎の再発、②慢性膵炎確診例への移行、③糖尿病の合併との関連がみられるかを解析した。

## II. 慢性膵炎

### 1. 慢性膵炎の早期像

急性膵炎後経過観察中に慢性膵炎に進展した症例や慢性膵炎と診断した症例の受診以前の症状、検査所見を調べ、慢性膵炎の早期像を解析し、慢性膵炎の発症、進展機序と臨床症状発現から診断までの期間を分析し、早期での診断の可能性を探った。また、慢性膵炎早期診断に関連する超音波内視鏡検査（EUS）の異常所見を決定し、EUSによる早期慢性膵炎診断への標準化を試みた。

### 2. アルコール性膵炎の実態調査

大量飲酒が明らかな全日本断酒連盟の男性会員を対象とし、飲酒を開始した年齢、飲酒量、飲酒期間、膵炎罹患の有無とその年齢等に関してアンケート調査を行った。

### 3. 慢性膵炎疫学調査

層化無作為抽出法によって、2002年1年間に慢性膵炎で受療した患者（継続療養症例を含む）を調査した。1次調査で「患者あり」と報告のあった診療科には、2次調査票（患者個人票）を送付した。

### 4. 膵炎発症に関与する遺伝子の解析

慢性膵炎患者において、細胞毒性物質を無害化する第二相解毒酵素 glutathione S-transferase M1 (GSTM1), glutathione S-transferase theta 1

(GSTT1), NADPH-quinone oxidoreductase 1 (NQO1), NRH-quinone oxidoreductase 2 (NQO2), N-acetyl transferase (NAT) の遺伝子多型と、高 TG 血症をきたす lipoprotein lipase (LPL) および アポリポ蛋白 C-II (アポ C-II) 遺伝子変異を検討した。さらに、アルコール性膵炎および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カチオニックトリプシノーゲン (CT/PRSS1), 膵分泌性トリプシンインヒビター (PSTI/SPINK1), CFTR,  $\alpha$ 1-antitrypsin ( $\alpha$ 1AT) 遺伝子変異を解析した。

さらに、慢性膵炎の遺伝的背景を明らかにする目的で、健常人 162 名、慢性膵炎患者 65 名 (アルコール性 51 名、特発性 14 名) を対象にして、嚢胞線維症 (cystic fibrosis; CF) の原因遺伝子 CFTR の変異および多型、特に exon 9 の欠損が高まる (TG) repeat と poly T および Cl<sup>-</sup>チャネル機能を低下させる M470V 多型を中心に解析した。

#### 5. 体外衝撃波結石破碎療法と膵管ステント留置術治療の転帰調査

研究班構成員、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と膵石症に対する ESWL および主膵管狭窄に対する膵管ステント治療について報告のあった医療施設を抽出し、当該治療の有無と治療患者数を調査した (1 次調査)。ESWL あるいは膵管ステント治療有りとした施設に対し治療適応、治療内容、治療効果などについて個人票形式の 2 次調査を行った。

#### 6. 慢性膵炎長期転帰調査

1994 年に本研究班 (松野正紀班長) で実施した慢性膵炎全国調査に基づいて、2003 年に調査票による追跡調査を行い、慢性膵炎の合併症、膵癌の頻度を解析した。

### Ⅲ. 自己免疫性膵炎

#### 1. 慢性膵炎、自己免疫性膵炎の疫学調査

層化無作為抽出法によって、2002 年 1 年間に次の項目に該当する疾患で受療した患者 (継続療養症例を含む) を調査した。①日本膵臓学会による診断基準を満たす自己免疫性膵炎症例、②日本膵臓学会による診断基準は満たさないが

自己免疫性膵炎と考えられる症例、③上記以外で自己免疫疾患 (膠原病) に合併した慢性膵炎症例。1 次調査で「患者あり」と報告のあった診療科には、2 次調査票 (患者個人票) を送付した。

#### 2. 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

自己免疫性膵炎の疫学調査により回答のあった症例に対して、2 次調査票を送付し、発症年齢、症状、糖尿病合併の有無、膵内外分泌機能、血液検査成績、膵画像所見、病理学的所見、治療内容、寛解・再燃について調査した。さらに、自己免疫性膵炎が強く疑われるものの現在の自己免疫性膵炎診断基準を満たさない症例を対象に検査所見、病理所見を検討し、現在の自己免疫性膵炎診断基準 2002 (日本膵臓学会) の改定案を作成した。

### Ⅳ. 膵嚢胞線維症

#### 1. 全国疫学調査

平成 11 年度の第 2 回全国調査における受療患者数の推計値から、わが国における CF の発症頻度の推定を行った。さらに、“特定疾患の疫学に関する研究班” と協議し、第 3 回重症 CF 患者全国疫学調査の計画し、個人調査票を作成した。

#### 2. 病態・原因の解明と診断

CF の診断のため、被験者の負担が少ない汗中 Cl<sup>-</sup>濃度の簡便な測定法として、高感度のクロライド選択電極 (ラジオメーター社) を用いて迅速に測定する方法を検討した。

CF の膵外分泌機能不全の鑑別が便エラスターゼ 1 の測定により可能か否かを、健常人と進行期の慢性膵炎患者 (セクレチン試験にて 3 因子低下に相当) の便にて比較検討した。

(倫理面への配慮)

臨床調査は、主任研究者の所属する機関の倫理委員会の承認後に「疫学研究に関する倫理指針」(平成 14 年 6 月 17 日文部科学省・厚生労働省 平成 14 年 7 月 1 日施行) に従い実施した。今回使用した臨床調査票ではイニシアル、年齢、男女別で患者を同定し、個人情報保護に努めた。

血清酵素及び遺伝子解析においては、主任研究者と分担研究者の所属する施設、および検体を採取する施設の倫理審査委員会の認可を得、また患者及び家族に対して検査、治療法、予後などについて十分説明し、文書による同意を得た上で行った。

## C. 研究結果

### I. 重症急性膵炎

#### 1. 腹痛患者に占める急性膵炎の頻度

2002年11月～2003年1月までに腹痛を主訴に難治性膵疾患に関する調査研究班の班員およびその関連施設を受診した患者2,297人中113人(4.9%)が急性膵炎と診断され、急性膵炎が腹痛の原因疾患の第8位を占めた。

#### 2. 急性膵炎全国疫学調査

2003年に受療した急性膵炎患者に対する第1次調査の結果から、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)、重症度別では軽症23,000人(95%信頼区間18,900～27,000人)、中等症7,200人(95%信頼区間6,200～8,300人)、重症5,100人(95%信頼区間4,300～5,800人)と推定された。第2次調査の結果、男女比は2.2:1で、平均年齢は57.0±18.0歳で、アルコール性が37.3%で最も多かった。急性膵炎全体の致命率は2.9%で、重症急性膵炎では8.9%で、急性膵炎の救命率の改善が認められた。

#### 3. 特定疾患治療研究事業

平成10年度の特定疾患治療研究事業制度の改訂後、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、更新受給者数も減少したが、複数年度にわたり更新が繰り返されている患者が認められたことから、不必要な更新をなくし、軽快した者は一般医療へ移行させるようにするために、重症急性膵炎の治療内容、治療後の経過、現在の後遺症および問題点が明らかになるように、更新申請用の臨床調査個人票を新たに作成した。申請書類には更新可能な具体的基準例を挙げた。

この更新調査票が適用されるようになった平成15年度では当該年度における重症急性膵炎医療受給者証の更新者数は増加していたが、当該

年度以上の複数年度に及ぶ更新受給者は平成14年度の102人(平成14年度の更新受給者の67.2%)に比べ平成15年度では72人(平成15年度の更新受給者の39.4%)に減少していた。

#### 4. 急性膵炎診断基準・重症度判定基準の改訂

現行の急性膵炎診断基準は臨床の現場で広く用いられているが、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した。

重症度判定基準の改定案では、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、「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。判定因子はすべて1点とし、3点以上を「重症」、2点以下を一括して「軽症」とした。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。

#### 5. 病態と背景因子の解明

1995年から1998年に発症した急性膵炎患者の調査票を再検討したところ、急性膵炎全体の致命率は5.9%で、重症急性膵炎の致命率は13.8%であった。急性膵炎治療開始早期の死亡は心・循環不全を主とする多臓器不全で、特発性膵炎に多く、15日以降の死亡は感染症を主とする多臓器不全で、アルコール性が多かった。入院初期の輸液量が少ない症例が多く、死亡症例の約80%で輸液量不足が考えられた。

#### 6. 膵炎重症化に關与する遺伝子異常と血清マーカーの解析

PSTI 遺伝子変異と膵炎発症の関連は認められたが、重症度との関連はなかった。血清MIFおよびTAPが重症化や感染症合併の早期予知マーカーとなる可能性があった。

#### 7. 急性膵炎の診療指針

平成15年7月に、本研究班と日本腹部救急医学会・日本膵臓学会が合同で「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、急性膵炎では早期の迅速で適切な診断、重症度判定、治療に関する指標の記載が不足していたことから、ガイドラインには記載されていない急性膵炎発症早期の診療指針を「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、①急性膵炎では初期の十分な輸液が不可欠であること、②膵壊死の範囲の正確な評価には造影 CT を行う必要であること、③十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ことを強調した。

#### 8. 重症急性膵炎における感染症対策

重症急性膵炎症例で選択的消化管除菌と経腸栄養の両者を施行した群では、臓器障害発生率、感染併発率、感染に対する手術施行率を減少させることができ、致命率も低下した。

#### 9. 重症急性膵炎の転帰調査

平成 14 年度特定疾患（重症急性膵炎）医療費新規受給者を対象とした転帰調査で 545 例から回答を得た。重症急性膵炎全体の致命率は 12.3 %であった。しかし、6 例が肺炎で死亡しており、その内 5 例は重症急性膵炎としての入院期間中であったことから、肺炎は重症急性膵炎後の病態に関連している可能性が考えられ、肺炎を重症急性膵炎に関連のある死因とすると、重症急性膵炎の致命率は 13.4 %になった。職業を軽いものに変更した患者や仕事ができなくなった患者が 16.7 %もあり、急性膵炎は予後不良の疾患であると言える。さらに、急性膵炎再発が 12.5 %に認められ、アルコール性重症急性膵炎例では 16.7 %が再発したことから、退院後も生活指導を含め、慎重に経過観察する必要がある。

中等症・重症急性膵炎の発症後 13～18 年経過した症例を対象とした転帰調査で、完全禁酒ができていた症例は 39.3 %で、30.4 %の症例は以前と同様に飲酒を継続していた。急性膵炎の再発が 20.3 %に、慢性膵炎確診例への移行は 14.8 %に、糖尿病の合併が 13.0 %に見られたが、飲酒継続例ではそれぞれ 57.7 %、40.9 %、37.2 %と高率であった。

## II. 慢性膵炎

### 1. 慢性膵炎の早期像

臨床経過観察中に慢性膵炎確診・準確診例に進展した症例から慢性膵炎の早期像を解析し、以下の点を明らかにした。①急性膵炎として複数回受療した症例は早期の慢性膵炎と考えられた。②膵炎を発症した患者の 3～5 %、男性の

飲酒家で急性膵炎を繰り返す症例で 35.5 %が慢性膵炎へ進展した。他の成因例の慢性膵炎への進展は低頻度であった。慢性膵炎の早期臨床像は成因により異なり、成因別の診断基準が早期診断に結びつくと考えられた。

### 2. アルコール性膵炎の実態調査

大酒家の 17.4 %にアルコール性膵炎既往があり、アルコール性膵炎診断年齢は 43.0 ± 10.5 歳、初飲年齢 19.1 ± 3.9 歳、一日平均の飲酒量は日本酒換算で 7.3 ± 5.3 合であり、膵炎既往のない症例に比べ初飲年齢は若く、飲酒量は多かった。

### 3. 慢性膵炎全国疫学調査

2002 年 1 年間の慢性膵炎の受療患者数は 45,200 (95 %信頼区間 35,600～54,700) 人、有病患者数は、人口 10 万人当たり 35.5 人と推定され、受療患者数、有病患者数が増加していた。2002 年 1 年間の新規発症率は、人口 10 万人当たり 14.4 人で急増していた。男女比は 4.6 : 1 で、アルコール性 67.7 %、特発性 20.5 %、胆石性 3.0 %であった。第 1 回の全国調査以降、アルコール性の頻度が増加し、特発性と胆石性の頻度が減少傾向であった。

### 4. 膵炎発症に関与する遺伝子の解析

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

*CT/PRSS1* 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* 変異起因する膵炎は劣性遺伝形式での発症と考えられた。 $\alpha$ 1AT 変異と膵炎発症との関連性は明らかではなかった。

健常人と慢性膵炎患者では、欧米および日本で報告されている 29 の *CFTR* 変異を認めなかった。しかし、正常な *CFTR* 蛋白量が減少する (TG) 12 多型が、日本人では白人に比べ非常に多かった。アルコール性慢性膵炎では、M470-(TG) 12 ホモ接合体の頻度が健常人に比べて有意に高かった。一方、特発性慢性膵炎は、*CFTR* 機能が低下する (TG) 11-V470 ホモ接合体に Q1352H または R1453W 多型を合併する症例が多かった。

## 5. 遺伝子異常に起因する膵炎の診断体系の確立

*PSTI/SPINK1* 遺伝子の *N34S* 変異の頻度（アレル頻度）は、膵炎発症者で 10.6%，非膵炎発症者で 0.7% と膵炎患者に多く、*PSTI/SPINK1* 遺伝子変異は膵炎の発症に強く関与していた。*CT/PRSS1* 遺伝子変異に起因する膵炎は優性遺伝形式で発症することがすでに明らかであるが、*PSTI/SPINK1* 変異患者の報告を集積したところ、ヘテロ接合体での発症率は低いものに対して、ホモ接合体での発症率はきわめて高いことから、劣性遺伝形式での発症と考えられた。

## 6. 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 例の回答を得た。治療例の男女比は 4.4 : 1 で、70.5% がアルコール性であった。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を認めなかった。

## 7. 慢性膵炎転帰調査

1995 年から 2002 年まで 8 年間の慢性膵炎予後調査を行い、964 例の生死が確認できた。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。117 例が悪性新生物で死亡しており、死因の第 1 位であった。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。

## Ⅲ. 自己免疫性膵炎

### 1. 自己免疫性膵炎の疫学調査

2002 年に医療機関を受診した診断基準を満たす自己免疫性膵炎推定患者数は 900 人（95% 信頼区間：670 ~ 1,110 人）であった。診断基準は満たさないが自己免疫性膵炎と考えられる推定患者数は 800 人（95% 信頼区間：410 ~ 1,180 人）であった。自己免疫疾患（膠原病）に合併した慢性膵炎推定患者数は 530 人（95% 信頼区間：250 ~ 810 人）であった。自己免疫性膵炎は慢性膵炎全体の 1.95% であった。

## 2. 自己免疫性膵炎の病態の解明と診断基準の改定

自己免疫性膵炎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。多臓器に線維化を生じる multifocal fibrosclerosis との強い関連性が推察された。膵管病変は限局性にとどまる例や、び漫性に移行する症例、自然軽快する症例があった。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た。

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ことや、高頻度に IgG のサブクラスである IgG4 高値例を認めることなど、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。改定案では画像による膵管狭細の範囲として「膵臓全体の 1/3 以上」の制限を除き、IgG4 の因子を加味した。

## 3. 自己免疫性膵炎の病態解明と治療指針の作成

全国から集計された自己免疫性膵炎 167 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、次のような自己免疫性膵炎の治療指針を作成した。

自己免疫性膵炎の治療は、経口プレドニンを 30 ~ 40 mg/日より開始し、初期量を 2 ~ 4 週間投与した後、臨床徴候の改善をみながら、2 ~ 3 カ月を目安に維持量まで漸減するのが現時点で妥当と考えられる治療法である。ステロイド治療の効果判定および再燃についての経過観察には、血清  $\gamma$  グロブリンや IgG、IgG4 などの血液生化学検査所見、腹部画像所見、黄疸や腹部不快感などの臨床徴候を参考にする。なお、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、経口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が必要である。

## Ⅳ. 膵嚢胞線維症

### 1. 膵嚢胞線症疫学調査

1999 年 1 年間の受療患者数は 15 人（95% 信頼区間：12 ~ 18）と集計された。この年の人口動態統計による 0 ~ 19 歳の人口から CF 発症

頻度の推定値は1例/1,740,000人(95%信頼区間: 1/218万~1/145万)であった。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。

## 2. CFTR 遺伝子変異検索

日本人のCF患者のCFTR遺伝子変異は、欧米人の変異スペクトラムとは異なっており、欧米人を対象としたスクリーニング体系では日本人のCFTR変異は検出されない可能性が高く、わが国独自の、かつ疾患特異的なCFTR遺伝子変異スクリーニング体制を確立して、わが国におけるCF患者数を正確に把握する必要がある。

## 3. 汗中Cl<sup>-</sup>濃度の簡便な測定法の開発

CFの診断にはCFTR Cl<sup>-</sup>チャンネル機能の指標である汗中Cl<sup>-</sup>濃度の異常高値(>60 mEq/L)を認めることが必須である。簡単で再現性(3.3~6.6%)も良く、被験者の負担が少ない、高感度クロライド電極法では汗中Cl<sup>-</sup>濃度を10<sup>-6</sup>Mまで測定することが可能であった。便中エラスターゼ-1測定により膵外分泌不全の程度をほぼ確実に判定することができた。

## D. 考察

### I. 急性膵炎

特定疾患医療費新規受給者数は年々増加しているが、重症急性膵炎の推定患者数の30%以下と少ないし、そのうえ、特定疾患医療受給者証の申請が重症急性膵炎発症から2日以内のものは18.3%にすぎず(平成14年度調査)、1週以後のものが39.4%を占めていた。急性膵炎による死亡の約30%は急性膵炎発症1週間以内であったこと、また、申請前に死亡した患者は特定疾患医療受給者証が交付されないことから、主治医が入院後出来るだけ早期に書類を作成する必要がある。今後も制度の普及を図る啓蒙活動を行う必要がある。平成15年度から、更新用の臨床個人調査票が採用され、複数年度に及ぶ更新受給者数は減少しており、制度の適切な運用がなされるようになってきたと考えられる。しかし、平成15年度も数年間にわたって更新している症例もあり、更新の適応を厳格にして不

要な更新をなくし、軽快した者は一般医療へ移行させていく必要がある。

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。重症急性膵炎も、前回調査の25.3%から30.8%に増加していたが、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明らかに低下していた。急性膵炎に対する治療法が一般に理解され始めたことと、近年重症急性膵炎患者に対して行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救命率の改善に寄与している可能性が考えられる。蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動注療法を保険診療として認可する必要がある。

急性膵炎重症度判定基準を改定し、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重症度を判定できるようにした。また、造影CT所見を独立させ、造影CT所見のみからでも重症度を判定出来るようにした。このような改定により急性膵炎の診断と重症度判定が的確・迅速に出来るようになり、救命率の向上に繋がると期待される。

急性膵炎発症に関与する患者側因子として、CT/PRSSIとPSTI/SPINK1遺伝子変異が確認されたが、重症度との関連性は認められなかった。血清MIFおよびTAPが重症化や感染症合併の早期予知マーカーとなる可能性があり、さらに検討する必要がある。

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。今回、急性膵炎診療ガイドラインと初期治療の具体的な指針を、急性膵炎診療の専門家のコンセンサスとしてまとめたので、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。さらに、選択的消化管除菌と経腸栄養の併用で臓器障害発生率、感染併発率、致命率も低下する事を明らかにしたので、本治療法を普及させれば急性膵炎の救命率をさらに向上させることが期待される。

平成 14 年度に発症した重症急性膵炎患者で、特定疾患医療費受給者証の新規受給者を対象とした転帰調査の結果、致命率は 12.3 %であった。退院後も仕事が出来なくなっている患者が 9.3 %もいたことから、急性膵炎は予後不良の疾患であると言える。急性膵炎の再発を防止し、予後を改善するには、退院後も患者の生活指導を徹底し、禁酒を含めた生活習慣の改善が重要であると考えられる。急性膵炎発症後 13-18 年経過例を対象とし、長期転帰を調査したところ、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、慢性膵炎確診例への移行率、糖尿病の合併率が高く、予後不良であり、アルコール性膵炎における発症後の禁酒指導の徹底が予後改善に重要である。

## II. 慢性膵炎

飲酒家の男性で、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、アルコール性症例と特発性症例では臨床像も経過も異なることから、成因別に慢性膵炎の臨床診断基準を設定することが、慢性膵炎の早期診断に必要であり、成因別の診断基準が早期診断に結びつくと考えられる。

慢性膵炎の年間推定患者数は 1999 年に行われた前回の全国調査に比べ、この 3 年間で約 7.6 %増加し、推定有病患者率もと約 6.9 %増加した。特に、アルコール性慢性膵炎が前回調査の 54.0 %から 67.7 %へ増加しており、慢性膵炎の増加を阻止するには、生活習慣の改善を啓蒙する必要がある。

大酒家では高率にアルコール性膵炎が認められたが、膵炎発症に関与する患者側因子として、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。アルコール性慢性膵炎では CFTR の蛋白量が減少する (TG) 12 ホモ接合体が多く、一方、特発性慢性膵炎は CFTR 機能が低下する (TG) 11/V470 ホモ接合体に Q1352H, R1453W などが合併する遺伝子型と関連していた。

CT/PRSS1 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 変異に起因す

る膵炎は劣性遺伝形式での発症と考えられた。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。

1995 年から 2002 年までの 8 年間の慢性膵炎予後調査で、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。慢性膵炎の増加を阻止するには、生活習慣を改善させなければならない。

## III. 自己免疫性膵炎

今回の全国調査により、はじめて自己免疫性膵炎の患者数の実態が明かとなった。また、診断基準を満たさないが自己免疫性膵炎と考えられる症例が多く存在することが示された。自己免疫性膵炎における膵以外の臓器疾患の合併、IgG4 高値例などの特徴も明らかにされつつある。硬化性胆管炎や唾液腺炎の病理も膵所見と類似しており、これらの臓器炎は一連の疾患群である可能性があり、全身疾患である可能性も指摘されている。しかしながら、疾患の原因は勿論のこと IgG4 の病態生理における意義も不明である。自己免疫性膵炎の病態を明らかにすると共に、自己免疫性膵炎診断基準 2002 の改定案を作成した。

自己免疫性膵炎に対する経口プレドニン投与の有効性を確認したが、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し、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が重要である。

## IV. 膵嚢胞線維症

CF は非常に稀な疾患であるため、数例の調査もれによっても推計値に大きな誤差を生む可能性がある。今回の調査では、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。



今回の第3回全国疫学調査の集計により、この15年間のわが国におけるCFの実態と動向が判明すると考えられる。この調査をふまえて、わが国独自の、本疾患特異的なスクリーニングと診断体制を確立すると共に治療指針を作成する。今後、CF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。今回の調査では、臨床症状、治療内容、栄養状態の経過と管理の実態を調査する。

## E. 結語

1. 本研究班では、重症急性膵炎、慢性膵炎、膵嚢胞線維症を対象として、その実態を疫学的に調査し、成因や病態を解明し、適切な診断と治療指針を確立することを目的とした。
2. 2003年1年間の急性膵炎推定受療患者数は35,300人で、重症急性膵炎の致命率は8.9%であった。
3. 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%に過ぎなかった。平成15年度では、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た。
4. 急性膵炎の診療指針として「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、さらに、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。
5. 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。
6. 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。
7. 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、悪性腫瘍の中では、

膵癌合併の死亡が死亡例の11.3%、生死が確認出来た慢性膵炎の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。

8. 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. 論文発表

### I. 重症急性膵炎

- 1) 竹山宜典, 黒田嘉和. 選択的消化管除菌. 臨床医のための膵炎. 大槻 眞 編. 東京, 現代医療社, 2002; 112-115.
- 2) 広田昌彦, 小川道雄. 重症化因子と予後予測. 臨床医のための膵炎. 大槻 眞 編. 東京, 現代医療社, 2002; 83-85.
- 3) 広田昌彦, 小川道雄. 特定疾患の仕組みと医療費給付の実態. 臨床医のための膵炎. 大槻 眞 編. 東京, 現代医療社, 2002; 127-128.
- 4) Taguchi M, Yamaguchi T, Otsuki M. Induction of PDX-I-positive cells in the main duct during regeneration after acute necrotizing pancreatitis in rats. J Pathol 2002; 197: 638-646.
- 5) Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Takase K, Nishikawa J, Kuroda Y. Functional alterations of splenocytes in severe acute pancreatitis. J Surg Res 2002; 102: 161-168.
- 6) 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: 245-250.
- 7) Shiratori K, Takeuchi T, Satake K, Matsuno S, The Study Group of Loxiglumide in Japan. Clinical evaluation of oral administration of a cholecystokinin-A receptor antagonist (loxiglumide) to patients with acute, painful attacks of chronic pancreatitis: a multicenter dose-response study in Japan.

- Pancreas 2002; 25: e1-5.
- 8) Mikami Y, Takeda K, Shibuya K, Qiu-Feng H, Egawa S, Sunamura M, Matsuno S. Peritoneal inflammatory cells in acute pancreatitis: relationship of infiltration dynamics and cytokine production with severity of illness. *Surgery* 2002; 132: 86-92.
  - 9) Takaoka K, Kataoka K, Sakagami J. The effect of steroid pulse therapy on the development of acute pancreatitis induced by closed duodenal loop in rats. *J Gastroenterol* 2002; 37: 537-542.
  - 10) 大槻 眞. 重症急性膵炎治療のストラテジー. *救急医学* 2002; 26: 783-787.
  - 11) 広田昌彦, 野澤文昭, 岡部明宏, 柴田宗征, 小川道雄. 急性膵炎における血中サイトカイン動態と多臓器不全発症の予知. *膵臓* 2002; 17: 76-77.
  - 12) 松野正紀, 武田和憲, 小川道雄, 広田昌彦. 急性膵炎 CT Grade 分類の再検討, 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班からの報告. *膵臓* 2002; 17: 93-99.
  - 13) 広田昌彦, 小川道雄. 急性膵炎患者の重症度判定法, 重症度スコア, ステージ分類. *救急医学* 2002; 26: 770-777.
  - 14) 広田昌彦, 小川道雄. 重症急性膵炎の医療費公費負担制度について. *救急医学* 2002; 26: 860-864.
  - 15) 加嶋 敬, 片岡慶正, 阪上順一. 重症急性膵炎治療の最前線. *日本内科学会雑誌* 2002; 91: 285-291.
  - 16) 桐山勢生, 熊田 卓, 谷川 誠, 中野 哲. 重症急性膵炎の長期予後. *救急医学*. 2002; 26: 855-859.
  - 17) Hirota M, Kuwata K, Ohmuraya M, Ogawa M. Significance of trypsin inhibitor gene mutation in the predisposition to pancreatitis. The biological response to planned and unplanned injuries: cellular, molecular and genetic aspects. Ogawa M, Yamamoto T, Hirota M ed. Amster Dam. Elsevier 2003; 41-48.
  - 18) 大槻 眞, 税所宏光, 広田昌彦, 荒田慎寿, 伊佐地秀司, 桐山勢生, 小泉 勝, 白鳥敬子, 平田公一, 真弓俊彦 (関与した班員). エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン第1版. 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会 (日本腹部救急医学会, 日本膵臓学会, 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) 編. 東京. 金原出版. 2003
  - 19) Yasuda T, Takeyama Y, Ueda T, Hori Y, Nishikawa J, Kuroda Y. Nonocclusive visceral ischemia associated with severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2003; 26: 95-97.
  - 20) Sakai Y, Masamune A, Satoh A, Nishihara J, Yamagiwa T, Shimosegawa T. Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 725-736.
  - 21) 大槻 眞, 広田昌彦, 小泉 勝. 急性膵炎の診断と重症化予知に必要な病歴と臨床所見・臨床徴候—厚生労働省特定疾患難治性膵患者に関する調査研究班研究報告書と文献に基づく検討一. *膵臓* 2003; 18: 180-190.
  - 22) 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. *日本消化器病学会雑誌* 2003; 100: 965-973.
  - 23) 真弓俊彦, 平田公一, 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). *EBM ジャーナル* 2003; 4: 54-59.
  - 24) 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: 1769-1774.
  - 25) 広田昌彦, 小川道雄. 重症急性膵炎と輸液・栄養管理. *外科治療* 2003; 88: 284-289.
  - 26) 広田昌彦, 小川道雄. 重症急性膵炎の治療で知っておきたいこと 重症急性膵炎の医療費公費負担制度. *外科治療* 2003; 88: 68-72.
  - 27) Inoue N, Ito T, Akashi T, Kawabe K, Oono T, Gibo J, Arita Y, Nawata H, Funakoshi A. Acute pancreatitis in the early stage of pregnancy associated with

- a *PSTI* gene mutation. *Pancreas* 2004; 29: 242-243.
- 28) 平田公一, 真弓俊彦, 木村康利, 吉田雅博, 大槻 眞, 松野正紀, 高田忠敬. 急性膵炎の診療ガイドライン—ガイドラインの解説と問題点一. *胆と膵* 2004; 25: 67-73.
  - 29) 平田公一, 木村康利, 吉田雅博, 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の概要. *Current Therapy* 2004; 22: 563-568.
  - 30) 角みどり, 大槻 眞. 膵酵素の生理的活性化抑制機構と急性膵炎におけるその破綻の機序. *日本臨牀* 2004; 62: 1977-1983.
  - 31) 下瀬川徹, 正宗 淳, 木村憲治. 急性膵炎—エビデンスに基づく診療ガイドライン— 2. 診断と重症度判定. *日本内科学会雑誌* 2004; 93: 10-15.
  - 32) 新関 亮, 竹山宜典, 上田 隆, 安田武生, 松村直樹, 沢 秀博, 黒田嘉和. 重症急性膵炎における感染防御法としての腸管対策. *消化器科* 2004; 39: 306-311.
  - 33) 成瀬 達. 急性膵炎臨床診断基準および急性膵炎重症度判定基準による病態評価法. *日本臨牀* 2004; 62: 2027-2032.
  - 34) 小泉 勝. ガイドラインからみた重症急性膵炎の診断. *侵襲と免疫* 2004; 12: 52-57.
  - 35) 浦 英樹, 木村康利, 平田公一. ガイドラインからみた重症急性膵炎の治療. *侵襲と免疫* 2004; 12: 58-63.
  - 36) Takeyama Y. Significance of apoptotic cell death in systemic complications with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2005; 40: 1-10.
- ## II. 慢性膵炎
- 1) 伊藤鉄英, 有田好之, 宮原稔彦. 形態と機能の相関・乖離. *臨床医のための膵炎*. 大槻 眞編. 東京. 現代医療社 2002; 48-54.
  - 2) Yamaguchi T, Nakamura H, Kihara Y, Taguchi M, Yoshikawa H, Otsuki M. Long-term overexpression of membrane type-1 matrix metalloproteinase and matrix metalloproteinase-2 in oleic acid-induced pancreatitis in rats. *Pancreas* 2002; 24: 348-356.
  - 3) Hirota M, Kuwata K, Ohmuraya M, Ogawa M. From acute to chronic pancreatitis: the role of mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene. *J Pancreas* 2002; 4: 83-88.
  - 4) 税所宏光, 山口武人, 石原 武. 膵石をともなう慢性膵炎の内科的治療. *日本消化器病学会雑誌* 2002; 99: 1186-1190.
  - 5) 田中宗浩, 貞元洋二郎, 原田直彦, 伊藤鉄英. 慢性膵炎と膵癌の EUS による鑑別. *消化器内視鏡* 2002; 14: 966-970.
  - 6) 石原 武, 山口武人, 税所宏光. 膵管ステント. *肝・胆・膵疾患の最新医療*. 戸田剛太郎, 沖田極, 松野正紀 編. 東京. 先端医療技術研究所 2003; 319-324.
  - 7) 石原 武, 山口武人, 税所宏光. 慢性膵炎の内視鏡治療. *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*. 小川道雄 編. 東京. へるす出版 2003; 111-118.
  - 8) 丸山勝也. 慢性膵炎患者の断酒指導. *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*. 小川道雄 編. 東京, へるす出版, 2003; 119-128.
  - 9) 玉腰暁子, 林 櫻松. 慢性膵炎の発生要因と疫学. *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*. 小川道雄 編. 東京. へるす出版 2003; 13-21.
  - 10) 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: 365-370.
  - 11) Maruyama K, Takahashi H, Okuyama K, Yokoyama A, Nakamura Y, Kobayashi Y, Ishii H. Low serum amylase levels in drinking alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 16s-21s.
  - 12) Kuno A, Yamada T, Masuda K, Ogawa K, Sogawa M, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Nomura T, Joh T, Shirai T, Itoh M. Angiotensin-converting enzyme inhibitor attenuates pancreatic inflammation and fibrosis in male Wistar Bonn/Kobori rats. *Gastroenterology* 2003; 124: 1010-1019.
  - 13) Yamada T, Kuno A, Masuda K, Ogawa K, Sogawa M, Nakamura S, Ando T, Sano H, Nakazawa T,

- Ohara H, Nomura T, Joh T, Itoh M. Candesartan, an angiotensin II receptor antagonist, suppresses pancreatic inflammation and fibrosis in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307: 17-23.
- 14) Sugiyama M, Abe N, Izumisato Y, Masaki T, Mori T, Atomi Y. Risk factors for acute pancreatitis after endoscopic papillary balloon dilation. *Hepatogastroenterolo* 2003; 50: 1796-1798.
- 15) 下瀬川徹. アルコール性膵障害：発症機序と病態. *日本消化器病学会雑誌* 2003; 100: 1198-1205.
- 16) 柳町 幸, 丹藤雄介, 中村光男. 膵疾患の発症とアルコール・食事の関係. *臨牀消化器内科* 2003; 18: 73-80.
- 17) Nagashio Y, Asaumi H, Watanabe S, Nomiya Y, Taguchi M, Tashiro M, Sugaya T, Otsuki M. Angiotensin II type 1 receptor interaction is an important regulator for the development of pancreatic fibrosis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G170-177.
- 18) Watanabe S, Nagashio Y, Asaumi H, Nomiya Y, Taguchi M, Tashiro M, Kihara Y, Nakamura H, Otsuki M. Pressure activates rat pancreatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G1175-1181.
- 19) Nagashio Y, Ueno H, Imamura M, Asaumi H, Watanabe S, Yamaguchi T, Taguchi M, Tashiro M, Otsuki M. Inhibition of transforming growth factor  $\beta$  decreases pancreatic fibrosis and protects the pancreas against chronic injury in mice. *Lab Invest* 2004; 84: 1610-1618.
- 20) Otsuki M. Chronic pancreatitis: the problems of diagnostic criteria. *Pancreatology* 2004; 4: 28-41.
- 21) Masamune A, Mizutamari H, Kume K, Asakura T, Satoh K, Shimosegawa T. Hereditary pancreatitis as the premalignant disease: a Japanese case of pancreatic cancer involving the SPINK1 gene mutation N34S. *Pancreas* 2004; 28: 305-310.
- 22) Nakamura Y, Kobayashi Y, Ishikawa A, Maruyama K, Higuchi S. Severe chronic pancreatitis and severe liver cirrhosis have different frequencies and are independent risk factors in male Japanese alcoholics. *J Gastroenterol* 2004; 39: 879-887.
- 23) Inui K, Yoshino J, Okushima K, Miyoshi H, Nakamura Y. Merits and demerits of metallic stent for treatment of pancreatic duct strictures in patients with chronic pancreatitis. *Dig Endosc* 2004; 16: S54-57.
- 24) 大槻 眞. 慢性膵炎疑診例. *医薬の門* 2004; 44: 358-360.
- 25) 大槻 眞. 成因に基づく慢性膵炎診断基準の必要性. *胆と膵*. 2004; 25: 545-550.
- 26) 西森 功, 大西三朗. 膵炎発症にかかわる遺伝子異常. *日本臨牀* 2004; 62: 2122-2127.
- 27) 乾 和郎, 田妻 進, 山口武人, 大原弘隆, 辻忠男, 宮川宏之, 五十嵐良典, 中村雄太, 跡見裕. ESWLによる膵石治療指針. *胆と膵*. 2004; 25: 97-102.
- 28) 乾 和郎, 芳野純治, 奥嶋一武, 三好広尚, 中村雄太. 膵石・膵管狭窄に対する内視鏡的治療. *胆と膵* 2004; 25: 393-395.
- 29) 宮川宏之, 須賀俊博, 岡村圭也, 長川達哉, 平山 敦, 阿部 環. EUSによる新たな慢性膵炎の診断. *胆と膵* 2004; 25: 481-484.
- 30) Inui K, Tazuma S, Yamaguchi T, Ohara H, Tsuji T, Miyagawa H, Igarashi Y, Nakamura Y, Atomi Y. Treatment of pancreatic stones with extracorporeal shock wave lithotripsy: results of a multicenter survey. *Pancreas* 2005; 30: 26-30.

### III. 自己免疫性膵炎

- 1) Akahane C, Takei Y, Horiuchi A, Kawa S, Nishimori I, Ikeda S. A primary Sjögren's syndrome patient with marked swelling of multiple exocrine glands and sclerosing pancreatitis. *Intern Med* 2002; 41: 749-753.
- 2) Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut* 2002; 51: 1-4.
- 3) Hamano H, Kawa S, Ochi Y, Unno H, Shiba N, Wajiki M, Nakazawa K, Shimojo H, Kiyosawa K. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002; 359: 1403-1404.
- 4) Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, Horiuchi A, Hamano H, Ochi Y, Nakayama K, Tokutake Y, Katsuyama Y, Saito S, Hasebe O, Kiyosawa K. HLA