

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

難治性膝疾患に関する調査研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

平成18(2006)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班」の主任研究者を平成14年度から16年度まで3年間一期を終えましたが、再び主任研究者を務めることになりました。

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、診断と治療に関する共同研究とともに、各班員による実験ならびに臨床研究を行ってきました。二期目の初年度ではありますが、一期目に積み残した仕事のまとめと、新しい仕事の始まりの年でもありました。ここに平成17年度研究報告書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。

本研究班で作成した重症急性膵炎の特定疾患医療受給者証更新用臨床調査個人票が平成15年度から採用されましたが、期待に反し平成16年度には複数年度にわたる更新受給者数は増加しておりました。特定疾患治療研究事業の対象疾患の大部分が慢性疾患であるの対し、重症急性膵炎は急性疾患であり、更新を減らすように更新用臨床調査個人票を作成したにもかかわらず、担当部署(保健所など)から患者様に更新を促す連絡が行われているなど、班研究が現場で生かされていないことも知らされました。

平成15年には、「エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン」を発刊しましたが、さらに本研究班では、ガイドラインには記載されていない急性膵炎の初期診療における注意事項、初期治療の基本、他院への転送などに関する診療指針を「急性膵炎における初期診療のコンセンサス」として平成17年に発刊いたしました。自己免疫性膵炎の診断基準改定に関しても、日本膵臓学会と合同で公開討論会を開催し、診断基準改定の修正を行い膵臓(20:560-563, 2005)に掲載しましたし、急性膵炎診断基準・重症度判定基準改定の最終案をまとめるなど研究班の活動でいくつかの成果を上げることができました。研究班での成果を「研究報告書」にとどめるのではなく、医学の進歩と医療の質の向上の一助になるように普及させなければならな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。

今後も本研究班の継続が認められ、多施設の協力による地道な活動が難治性膵疾患の克服につながると確信しています。

平成18年3月1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
-----------------	---

総括研究報告

難治性膵疾患に関する調査研究班 主任研究者 大槻 眞	7
-------------------------------	---

I. 分担・共同研究報告

1. 重症急性膵炎

1) 診断・重症度判定

(1) 急性膵炎の診断基準・重症度判定基準最終改定案	27
----------------------------	----

武田和憲（国立病院機構仙台医療センター外科）
大槻 眞, 木原康之（産業医科大学消化器・代謝内科）
片岡慶正（京都府立医科大学大学院消化器病態制御学）
北川元二（名古屋大学大学院消化器内科学）
小泉 勝（大原総合病院附属大原医療センター）
竹山宜典（近畿大学医学部外科）
広田昌彦（熊本大学医学薬学研究部消化器外科）
伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）
乾 和郎（藤田保健衛生大学第二教育病院内科）
大原弘隆（名古屋市立大学大学院臨床機能内科学）
細谷 亮（神戸市立中央市民病院外科）
難治性膵疾患に関する調査研究班分担研究者・研究協力者

(2) ERCP 後膵炎の前向き検討	35
--------------------	----

峯 徹哉（東海大学医学部消化器内科学）
明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター）
伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）
乾 和郎（藤田保健衛生大学第二教育病院内科）
大原弘隆（名古屋市立大学大学院臨床機能内科学）
神澤輝実（東京都立駒込病院内科）
須賀俊博（札幌厚生病院）
田中滋城（昭和大学医学部第二内科学）
大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科）
難治性膵疾患に関する調査研究班分担研究者・研究協力者

2) 治療の実態

(3) 重症急性膵炎の治療の実態—輸液と蛋白分解酵素阻害薬	40
-------------------------------	----

大槻 眞, 木原康之（産業医科大学消化器・代謝内科）
難治性膵疾患に関する調査研究班分担研究者・研究協力者

(4) 重症急性膵炎における動注療法の適応と開始時期，施行期間の検討と今後の prospective study について	45
片岡慶正（京都府立医科大学大学院消化器病態制御学）	
大槻 眞，木原康之（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）	
武田和憲（国立病院機構仙台医療センター外科）	
竹山宜典（近畿大学医学部外科）	
成瀬 達（名古屋大学大学院消化器内科学）	
伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）	
乾 和郎（藤田保健衛生大学第二教育病院内科）	
細谷 亮（神戸市立中央市民病院外科）	
難治性膵疾患に関する調査研究班分担研究者・研究協力者	
(5) 重症急性膵炎における消化管内除菌，経腸栄養の方法と開始時期の検討と治療指針の作成 ...	50
竹山宜典（近畿大学医学部外科）	
大槻 眞，木原康之（産業医科大学消化器・代謝内科）	
乾 和郎（藤田保健衛生大学第二教育病院内科）	
黒田嘉和（神戸大学大学院消化器外科学）	
片岡慶正（京都府立医科大学大学院消化器病態制御学）	
田中滋城（昭和大学医学部第二内科学）	
細谷 亮（神戸市立中央市民病院外科）	
3) 特定疾患重症急性膵炎医療受給者証交付申請状況	
(6) 平成 16 年度特定疾患重症急性膵炎医療受給者証交付申請状況と問題点	54
大槻 眞，木原康之（産業医科大学消化器・代謝内科）	
2. 慢性膵炎	
1) 発症機序と診断基準	
(7) 慢性膵炎診断基準の再検討—早期慢性膵炎は—	61
小泉 勝（大原総合病院附属大原医療センター）	
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）	
乾 和郎（藤田保健衛生大学第二教育病院内科）	
入澤篤志，佐藤 愛（福島県立医科大学第二内科）	
大原弘隆（名古屋市立大学大学院臨床機能内科学）	
片岡慶正（京都府立医科大学大学院消化器病態制御学）	
神澤輝実（東京都立駒込病院内科）	
須賀俊博，宮川宏之（札幌厚生病院）	
中村光男（弘前大学医学部病因・病態検査学）	
(8) アルコール性膵障害診断基準(案)の現状と今後— alcoholic pancreatopathy —	67
佐田尚宏（自治医科大学消化器・一般外科）	
大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科）	
乾 和郎（藤田保健衛生大学第二教育病院内科）	
片岡慶正（京都府立医科大学大学院消化器病態制御学）	

神澤輝実 (東京都立駒込病院内科)
川 茂幸 (信州大学健康安全センター)
小泉 勝 (大原総合病院附属大原医療センター)
須賀俊博 (札幌厚生病院)
小泉 大 (自治医科大学消化器・一般外科)

(9) 慢性膵炎早期像の解明と早期慢性膵炎診断方法の確立— EUS 有用性の検討— …………… 71

小泉 勝 (大原総合病院附属大原医療センター)
大槻 眞 (産業医科大学消化器・代謝内科)
入澤篤志, 佐藤 愛 (福島県立医科大学第二内科)
乾 和郎 (藤田保健衛生大学第二教育病院内科)
大原弘隆 (名古屋市立大学大学院臨床機能内科学)
片岡慶正 (京都府立医科大学大学院消化器病態制御学)
神澤輝実 (東京都立駒込病院内科)
下瀬川徹, 朝倉 徹 (東北大学大学院消化器病態学)
須賀俊博, 宮川宏之 (札幌厚生病院)
須田耕一 (順天堂大学大学院人体病理病態学)

(10) アルコール性膵炎におけるアルコール依存症の検討と遺伝子多型とアルコール性膵炎の
関連の解明 …………… 77

丸山勝也 (国立病院機構久里浜アルコール症センター)
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)
西森 功 (高知大学医学部消化器病態学)
広田昌彦 (熊本大学医学薬学研究部消化器外科)
船越顕博 (国立病院機構九州がんセンター消化器内科)
難治性膵疾患に関する調査研究班分担研究者・研究協力者

2) 合併症と治療の実態

(11) 慢性膵炎の合併症と治療の実態 …………… 88

大槻 眞, 田代充生 (産業医科大学消化器・代謝内科)
西森 功 (高知大学医学部消化器病態学)
伊藤鉄英 (九州大学大学院病態制御内科学)
須賀俊博, 宮川宏之 (札幌厚生病院)
下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)
神澤輝実 (東京都立駒込病院内科)
吉田 仁 (昭和大学医学部第二内科学)
丸山勝也, 中村雄二 (国立病院機構久里浜アルコール症センター)
岡崎和一 (関西医科大学内科学第三)
成瀬 達 (名古屋大学大学院消化器内科学)

(12) 慢性膵炎転帰調査における膵性糖尿病に関する検討 …………… 93

伊藤鉄英 (九州大学大学院病態制御内科学)
大槻 眞 (産業医科大学消化器・代謝内科)

- (13) 膵性糖尿病の全国疫学調査 98
伊藤鉄英 (九州大学大学院病態制御内科学)
大槻 眞 (産業医科大学消化器・代謝内科)

3. 自己免疫性膵炎

1) 診断基準と活動評価

- (14) 自己免疫性膵炎診断基準の改定と自己免疫性膵炎の活動評価方法の検討 105
岡崎和一 (関西医科大学内科学第三)
西森 功 (高知大学医学部消化器病態学)
下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)
神澤輝実 (東京都立駒込病院内科)
川 茂幸 (信州大学健康安全センター)
大原弘隆 (名古屋市立大学大学院臨床機能内科学)
田中滋城 (昭和大学医学部第二内科学)
成瀬 達 (名古屋大学大学院消化器内科学)
伊藤鉄英 (九州大学大学院病態制御内科学)
乾 和郎 (藤田保健衛生大学第二教育病院内科)
小泉 勝 (大原総合病院附属大原医療センター)
須田耕一 (順天堂大学大学院人体病理病態学)
大槻 眞 (産業医科大学消化器・代謝内科)

2) 黄疸合併例の初期治療の実態

- (15) 自己免疫性膵炎：黄疸合併例の初期治療の実態調査 110
西森 功 (高知大学医学部消化器病態学)
伊藤鉄英 (九州大学大学院病態制御内科学)
乾 和郎 (藤田保健衛生大学第二教育病院内科)
大原弘隆 (名古屋市立大学大学院臨床機能内科学)
岡崎和一 (関西医科大学内科学第三)
神澤輝実 (東京都立駒込病院内科)
川 茂幸 (信州大学健康安全センター)
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)
須田耕一 (順天堂大学大学院人体病理病態学)
田中滋城 (昭和大学医学部第二内科)
成瀬 達 (名古屋大学大学院消化器内科学)
大槻 眞 (産業医科大学消化器・代謝内科)

4. 膵嚢胞線維症

1) 疫学調査

- (16) 第3回膵嚢胞線維症全国疫学調査の集計結果について 123
成瀬 達 (名古屋大学大学院消化器内科学)
石黒 洋 (名古屋大学大学院健康栄養医学)
玉腰暁子 (名古屋大学大学院予防医学 / 医学推計・判断学)
吉村邦彦 (国家共済虎の門病院呼吸器センター内科)
大槻 眞 (産業医科大学消化器・代謝内科)

Ⅱ . 各個研究

1. 急性膵炎

- (1) ERCP 後膵炎, EST 後膵炎の“発症までの時間, 発症時のアミラーゼ値”の検討
— ERCP 関連膵炎診断基準作成のために— 135
明石隆吉 (熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター)
清住雄昭, 相良勝郎 (熊本地域医療センター医師会病院)
浜田知久馬 (東京理科大学工学部経営工学科)
- (2) 胆石性膵炎の臨床像 142
乾 和郎, 芳野純治, 奥嶋一武, 三好広尚, 中村雄太, 野村幸伸
(藤田保健衛生大学第二教育病院内科)
- (3) 急性膵炎重症化の分子病態の解明と予防, 治療法の確立
—急性膵炎患者の遺伝子異常と侵襲関連分子の遺伝子多型の検討— 146
下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)
船越顕博 (国立病院機構九州がんセンター消化器内科)
- (4) 重症急性膵炎に対する plasma dia-filtration (PDF) の試み 150
藤山佳秀, 安藤 朗, 畑 和憲 (滋賀医科大学消化器内科学)
五月女隆男 (滋賀医科大学救急集中治療医学)
- (5) 遺伝子改変マウスを用いた膵炎発症機構の解析 153
広田昌彦, 市原敦史, 藤村美憲, 馬場秀夫 (熊本大学医学薬学研究部消化器外科)
大村谷昌樹, 橋本大輔, 陶山浩一
(熊本大学医学薬学研究部消化器外科, 熊本大学発生医学研究センター)
山村研一 (熊本大学発生医学研究センター)
- (6) ラット急性膵炎モデルにおける macrophage inhibitory factor の動態とその制御 156
片岡慶正, 阪上順一, 高田龍介, 元好朋子, 伊藤令子, 泰井敦子, 土佐正俊, 馬場武彦,
保田宏明, 岡上 武 (京都府立医科大学大学院消化器病態制御学)
- (7) 実験膵炎におけるポリヒドロキシ酪酸投与の影響について 162
竹山宜典, 山崎満夫, 里井俊平, 川辺高史, 土師誠二 (近畿大学医学部外科)
片岡慶正 (京都府立医科大学大学院消化器病態制御学)
栗山昌樹 (有限会社アーザス)
- (8) 重症急性膵炎における腸管粘膜上皮のアポトーシスに対する VEGF の効果 165
黒田嘉和, 中島高広, 上田 隆, 安田武生, 沢 秀博 (神戸大学大学院消化器外科学)
- (9) ラット重症急性膵炎における好中球に由来した gut bacterial translocation の検討 168
砂村眞琴, 三上幸夫, 福山尚治, 江川新一, 海野倫明 (東北大学大学院消化器外科学)

2. 慢性膵炎

- (8) 日本人における *CEL* 遺伝子多型とアルコール性膵炎の関連について 175
船越顕博 (国立病院機構九州がんセンター消化器内科)
志津野江里, 柳町 幸, 丹藤雄介 (弘前大学医学部内分泌・代謝・感染症内科)
太田 稔, 宮坂京子 (東京都老人総合研究所)
中村光男 (弘前大学医学部病因・病態検査学)
- (9) ヒストグラム解析を用いた超音波内視鏡による慢性膵炎の早期診断 179
須賀俊博, 宮川宏之, 岡村圭也, 長川達哉, 平山 敦, 松永隆裕, 大関令奈
(札幌厚生病院)
- (10) Benzoyl-L-tyrosyl-[1-¹³C]alanine を用いた膵外分泌不全の診断 183
中村光男 (弘前大学医学部病因・病態検査学)
松本敦史, 田村綾女, 志津野江里, 松橋有紀, 田中 光, 柳町 幸, 長谷川範幸,
丹藤雄介 (弘前大学医学部内分泌・代謝・感染症内科)
野木正之 (弘前大学医学部保健学科)
- (11) 慢性膵炎における合併血管 (静脈) 病変の病理組織学的検討 189
須田耕一, 高瀬 優, 福村由紀, 柏木聡子, 比佐岳史, 園上浩司, 細川義則,
阿部 寛, 柿沼千早 (順天堂大学大学院人体病理病態学)
- (12) 慢性膵炎における膵内神経の支配様式 193
岡崎和一, 高御堂祥一郎, 池浦 司, 松下光伸, 内田一茂 (関西医科大学内科学第三)
片岡洋祐, 山田久夫 (関西医科大学第一解剖)
- (13) 低酸素状態が膵線維化進展に与える影響 196
大槻 眞, 渡邊史郎, 浅海 洋, 野見山陽子, 田口雅史, 田代充生, 木原康之,
中村早人 (産業医科大学消化器・代謝内科)

3. 自己免疫性膵炎

- (14) 自己免疫性膵炎における補体活性化機序の検討 203
川 茂幸 (信州大学健康安全センター)
浜野英明, 越知泰英, 新倉則和, 小松健一, 村木 崇, 尾崎弥生 (信州大学消化器内科)
- (15) 自己免疫性膵炎における血中 IgG4 高値例と低値例との臨床病理学的差異 208
神澤輝実, 陳 鵬羽, 屠 聿揚, 中嶋 均, 江川直人 (東京都立駒込病院内科)
- (16) 自己免疫性膵炎の病理学的検討 213
大原弘隆, 中沢貴宏, 安藤朝章, 高田博樹, 林 香月, 城 卓志
(名古屋市立大学大学院臨床機能内科学)
- (17) 自己免疫性膵炎の治療指針の検討と長期予後調査 217
田中滋城, 吉田 仁, 新川淳一, 池上覚俊, 北村勝哉, 本間 直, 山崎貴久,
井廻道夫 (昭和大学医学部第二内科学)
今村綱男 (国家共済虎の門病院消化器科)

4. 腭嚢胞線維症

- (18) わが国における cystic fibrosis 患者の *CFTR* 遺伝子変異検索 223
吉村邦彦, 安齋千恵子 (国家共済虎の門病院呼吸器センター内科)
衛藤義勝 (東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所遺伝子治療研究部門)
- (19) 腭嚢胞線維症における $\text{Na}^+\text{-H}^+$ exchanger 227
成瀬 達, 洪 繁, 吉川俊之, 二口祥子, 北川元二 (名古屋大学大学院消化器内科学)
山本明子, 石黒 洋, 中莖みゆき, 近藤孝晴 (名古屋大学大学院健康栄養医学)

研究成果の刊行に関する一覧表	233
----------------------	-----

参 考

第1回研究打ち合わせ会プログラム	251
第2回研究報告会プログラム	259
各種ワーキンググループ会議	267

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
	片 岡 慶 正	京都府立医科大学大学院消化器病態制御学	助 教 授
	下瀬川 徹	東北大学大学院消化器病態学	教 授
	武 田 和 憲	国立病院機構仙台医療センター	外 科 医 長
	竹 山 宜 典	近畿大学医学部外科	助 教 授
	成 瀬 達	名古屋大学大学院消化器内科学	助 教 授
	西 森 功	高知大学医学部消化器病態学	講 師
	広 田 昌 彦	熊本大学医学薬学研究部消化器外科	助 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	峯 徹 哉	東海大学医学部消化器内科学	教 授
	明 石 隆 吉	熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター	所 長
	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
	神 澤 輝 実	東京都立駒込病院内科	医 長
	川 茂 幸	信州大学健康安全センター	教 授
	黒 田 嘉 和	神戸大学大学院消化器外科学	教 授
	小 泉 勝	大原総合病院附属大原医療センター	院 長
	坂 田 育 弘	近畿大学医学部救急医学部門	教 授
	佐 田 尚 宏	自治医科大学消化器・一般外科	助 教 授
	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	順天堂大学大学院人体病理病態学	教 授
	砂 村 眞 琴	東北大学大学院消化器外科学	助 教 授
	田 中 滋 城	昭和大学医学部第二内科学	助 教 授
	中 村 光 男	弘前大学医学部病因・病態検査学	教 授
	藤 山 佳 秀	滋賀医科大学消化器内科学	教 授
	船 越 顕 博	国立病院機構九州がんセンター消化器内科	医 長
	細 谷 亮	神戸市立中央市民病院外科	参 事
	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	中 村 早 人	産業医科大学消化器・代謝内科	助 教 授
	木 原 康 之	〒 807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1 E-mail : suizobyoy@mbox.mcd.uoch-u.ac.jp TEL 093-691-7437 FAX 093-692-0107	学 内 講 師

総括研究報告

難治性膵疾患に関する調査研究班 総括研究報告書

主任研究者 大槻 眞 産業医科大学 消化器・代謝内科 教授

【研究要旨】

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。

重症急性膵炎

- ①急性膵炎診断基準と重症度判定基準改定最終案を作成し、検査値や年齢などの予後判定因子と、造影CT検査によるCT Gradeを独立させ、造影CTが行えない場合でも重症度を判定できるようにし、急性膵炎は「軽症」と「重症」に分類した。
- ②2003年に受療した重症急性膵炎549例で、第一病日の輸液量が3～5Lの症例の致命率が最も低く、最重症例で3L未満の輸液量群の致命率は100%であった。
- ③動注療法が施行されていた急性膵炎139例について解析すると、動注開始日が4日目以降の重症例や、膵壊死のない軽症例での施行などがあり、動注療法の適応、開始時期、施行期間を再評価する必要があった。
- ④重症急性膵炎における選択的消化管除菌(SDD)と経腸栄養(EN)の施行率はそれぞれ14.4%、10.7%と低かった。
- ⑤平成16年度の新規医療受給者数は1,692人で平成10年度以後増加し続けている。平成16年度の更新受給者数は192人で、平成15年度に比べ9人増加していた。

慢性膵炎

- ①アルコール性急性膵炎では慢性膵炎への進展が多く認められた。アルコール性では慢性膵炎と確診される以前から腹部症状を示した例が多かったが、特発性では受診前6カ月以内の症状発現が主であった。
- ②ERCPで膵管像に軽度の変化を示す症例では、EUSで点状高エコー、あるいは斑状高エコーなどの膵実質の変化が特異的に観察された。
- ③EUSの膵に関する所見は、ERCP軽度変化例の検討から膵実質7所見、膵管系4所見、膵石灰化に関するもの3所見、計14所見を有用な所見とした。
- ④EUSの膵所見で、点状高エコー、索状高エコーと分葉状エコーに関しては読影者による違いはほとんどなかったが、辺縁不規則な凹凸、萎縮、不均一エコー、斑状(粗大)高エコーに関しては読影者による差異があった。
- ⑤アルコール性慢性膵炎患者に対し、早期より治療を開始できる診断基準を作成し、禁酒による発症防止を明確にした。
- ⑥2003年の慢性膵炎全国調査で集計した慢性膵炎957症例において、アルコール性慢性膵炎では非アルコール性に比べ膵石灰化(65.8% vs 51.2%)、糖尿病(41.7% vs 30.3%)および消化不良(11.5% vs 4.3%)の合併が有意に多かった。
- ⑦慢性膵炎に対する外科的治療の理由として、疼痛、嚢胞、悪性腫瘍との鑑別の順に多かった。
- ⑧慢性膵炎患者の糖尿病合併率は罹病期間とともに増加し、1994年の35.1%から、2003年には50.4%になった。膵石合併率も1994年の30.6%から、2003年には40.5%に増加した。
- ⑨1994～2003年の間に418例の慢性膵炎患者のうち121例(28.9%)で新規に糖尿病を発症し、成因はアルコール性68.8%、特発性25.6%、胆石性4.9%とアルコール性で糖尿病発症頻度が高かった。新規に糖尿病を発症した患者の43%が飲酒継続者であった。

自己免疫性膵炎

- ①本研究班の作成した自己免疫性膵炎診断基準改定試案に対して日本膵臓学会との公開討論会を経て画像による1/3領域の制限をなくし、IgG4の因子を加味した改正案を作成した。
- ②自己免疫性膵炎で黄疸を合併した症例の91%でステロイド治療が施行されており、ステロイド投与が自己免疫性膵炎の治療の基本であることが確認された。
- ③自己免疫性膵炎における黄疸はある程度は自然に軽快し、黄疸の程度、あるいは肝・胆道系酵素値はステロイド単独治療の適否には関係ないと考えられた。
- ④ステロイド単独治療に際しては、投与前に胆道感染の有無を慎重に判断するとともに、ステロイド投与開始後も厳重な経過観察を行い、胆道感染の疑われた場合は、速やかに胆道ドレナージを行うことが重要である。

膵嚢胞線維症

2004年1年間ならびに過去10年間の膵嚢胞線維症患者に関する第3回全国疫学調査を実施し、2004年中の患者は13名、過去10年間の患者数は38名程度であることを明らかにした。

A. 研究目的

本研究班の目的は、重症急性膵炎、慢性膵炎、膵嚢胞線維症の患者実態把握と疫学的解析、診断基準と治療指針の見直しを行い、難治性膵疾患の治療成績を改善させるとともに、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し、QOLを改善することができるように研究成果を普及することであり、対象疾患ごと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るにも関わらず致死率が高い。救命率を改善するには、急性膵炎の診断と重症度判定を簡単・迅速に行い、適切な治療を開始する必要がある。そこで、今年度は、①重症急性膵炎患者の実態把握と疫学的解析、②急性膵炎の診断と重症度判定基準の改定と検証、③急性膵炎初期診療指針の作成を行い、今後3年間で、④ERCP後膵炎と胆石急性膵炎の診断基準の作成と重症化機序の解明、さらに、⑤動注治療の適応と開始時期・期間の指針と、⑥重症感染症対策としての消化管内除菌と栄養治療(経腸栄養)の指針を作成して重症化阻止法を開発する。本研究成果を普及させ、急性膵炎の重症化を阻止し救命率を改善できると期待される。

II. 慢性膵炎

慢性膵炎は増加傾向にあり、現在の診断基準による慢性膵炎は、進行性で非可逆的であり、悪性腫瘍の合併が多く、予後不良である。今年度は、①慢性膵炎の病態、疫学・転帰調査結果の解析、②自己免疫性膵炎の診断基準の改定と治療指針の検証を行う。今後3年間で、③早期慢性膵炎の診断基準を確立し、④慢性膵炎診断基準の改定と、⑤慢性膵炎診療ガイドラインを作成する。さらに、⑥アルコール性膵炎の発症に関与する遺伝子の検索、⑦慢性膵炎疑診例が疑診・確診例へ進展するか否かの長期経過観察と治療介入試験、⑧新たな治療法開発のための疾病モデルを開発する。これらの研究により、慢性膵炎を早い時期に診断し、進展を阻止でき、患者のQOLを改善できると期待される。

III. 膵嚢胞線維症

膵嚢胞線維症(CF)は、膵臓を含む全身の外分泌腺臓器が障害される難治性の遺伝性疾患であるが、本邦では極めて稀で、原因遺伝子(CFTR)の異常は欧米と異なる。本年度は、①CF患者の実態把握と疫学的解析と、②本邦におけるCFのCFTR変異を解明する。今後3年間で、③CFの発症予防・阻止方法を開発するとともに、④効率的なスクリーニングシステムを確立し、⑤診断基準と治療指針を作る。これら研究成果を普及させることにより、CF患者の生命予後とQOLを改善できると期待される。

B. 研究方法

I. 重症急性膵炎

1. 急性膵炎の診断基準・重症度判定基準の改定

2004年に実施した急性膵炎全国疫学調査症例を対象として平成16年度に作成した改定試案の検証を行った。平成16年度改定試案については、ROC解析により現行の重症度判定基準とほぼ同等であるとの結果が報告されており、今回は軽症と重症を分ける予後因子数(スコア)の検討を新たな全国集計症例を対象として行った。

2. ERCP後膵炎と胆石急性膵炎の診断基準の作成と重症化機序の解明

まず、ERCP後膵炎診断基準を作成するためにERCP後の膵酵素異常と膵炎の実態を調査することにし、調査対象症例、調査方法、検討項目などに関してワーキンググループで検討を重ねた。

3. 重症急性膵炎における治療の実態調査

2004年に実施した急性膵炎全国調査における重症急性膵炎に対する以下の治療内容を検討した。

1) 輸液量、蛋白分解酵素阻害薬

膵の安静、循環動態の改善、膵局所および全身臓器の合併症の予防がすべての急性膵炎に共通する基本治療であることから、549例の重症急性膵炎症例における輸液量と蛋白分解酵素阻害薬の使用状況とその効果を検討した。

2) 動注療法の適応と開始時期、施行期間の検討

動注療法が施行された139例について、その実態と成績を解析した。さらに、本研究班所属機関ならびにその関連施設で前向き研究を行うこ

とし、新たに急性膵炎臨床調査票を作成した。

3) 至適腸管対策

選択的消化管除菌(SDD)が施行されていた93例と経腸栄養(EN)が施行された70例について、重症感染症対策としての方法と開始時期の実態を解析し問題点を検討した。

4. 特定疾患治療研究事業

全国47都道府県に対して、平成16年度の重症急性膵炎に対する医療受給者証の新規受給者数および更新受給者数、平成16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10～14年度の調査結果と比較検討した。

II. 慢性膵炎

1. 慢性膵炎の早期像

アルコール性慢性膵炎と確定診断された症例と非アルコール性慢性膵炎症例を対象に、受診前の期間と病態を検討した。さらに、上腹部痛を訴えて受診した症例で、明らかな原因を同定できなかったが初回EUS検査時で早期の慢性膵炎像を認めた症例の前向き研究を行った。

2. 慢性膵炎早期像の解明と早期慢性膵炎診断方法の確立—EUS有用性の検討—

臨床上慢性膵炎を疑い、ERCPとEUSを同時に施行した症例を対象とし、ERCPで膵管像に異常がなかった症例と軽度の変化を認めた症例を検討した。EUSは、hyperechoic forci(点状高エコー)、hyperechoic strand(線状高エコー)、lobular out gland margin(辺縁不整)、lobularity(実質分葉化)、cyst(嚢胞)、atrophy(萎縮)、inhomogenous echo pattern(不均一エコー)、duct dilatation(膵管拡張)、side branch dilatation(分枝膵管拡張)、duct irregularity(膵管不整)、hyperechoic duct margins(膵管辺縁高エコー)、stone(膵石)、calcification(石灰化)、さらに斑状(粗大)高エコーを所見として取り上げ、その出現頻度を検討した。

3. アルコール性膵障害診断基準案の作成

慢性膵炎と診断されるよりも早期のアルコール性膵障害の診断基準に関して、ワーキンググループ内で検討した。その検討により、2003年に作成した診断基準案2003を改変し、より実状

に即した診断基準案を作成することを企図した。

4. アルコール性膵炎におけるアルコール依存症の検討

アルコール性慢性膵炎患者のアルコール脱水素酵素(*ADH*)遺伝子多型の分布は、アルコール依存症とは異なり、健常者と類似していたことから、一般病院におけるアルコール性慢性膵炎患者はアルコール依存症でない可能性があり、アルコール依存症のスクリーニングテストとしての久里浜式アルコール症スクリーニングテスト(KAST)、CAGE、AUDITを用いて検討する。

5. 遺伝子多型とアルコール性膵炎の関連の解明

アルコール性慢性膵炎患者、非アルコール性慢性膵炎患者、明らかな膵障害のないアルコール依存症患者と、健常対照者を対象とし、薬物代謝酵素である各種cytochrome P450(CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4)および各種薬物などを輸送する蛋白であるmultidrug resistance 3(MDR3)、multidrug resistance-associated protein 1(MRP1)、multidrug resistance-associated protein 2(MRP2)解析する。この他最近アルコール性膵炎との関連が報告されている遺伝子である*carboxylester lipase(CEL)*とアルコール脱水素酵素(*ADH2*)も検討する。

6. 慢性膵炎の合併症と治療の実態

2003年に実施した慢性膵炎全国調査で集計した、アルコール性慢性膵炎660例と非アルコール性慢性膵炎297例、計957症例の慢性膵炎合併症と治療の実態を解析した。

7. 慢性膵炎転帰調査における膵性糖尿病に関する検討

1995年に実施された慢性膵炎全国調査の二次調査票が集められた患者のうち、1998年と2003年に転帰調査を行い生存が確認された慢性膵炎665例中、糖尿病に関する調査項目が記載されていた656例を解析した。

8. 膵性糖尿病の全国疫学調査

2005年1月1日～2005年12月31日までの過去1年間に受療した膵性糖尿病患者(膵炎、膵外傷、膵手術後、膵腫瘍、膵ヘモクロマトーシス、自己免疫性膵炎、膵形成不全などに伴う糖尿病)を対象として膵性糖尿病の全国疫学調査を実施する。一次調査の調査対象は層化無作為抽出法で

施行する。回答を得られた施設に対して二次調査票(症例調査票)を送付する。一次調査による受療患者数の推定には、厚生省特定疾患の疫学調査班による全国疫学調査マニュアルを用いる。

Ⅲ. 自己免疫性膵炎

1. 自己免疫性膵炎の診断基準の改定と検証

平成15～16年度に本研究班が作成した自己免疫性膵炎診断基準の改定試案をもとに、日本膵臓学会と公開討論会を行い、改正案を作成・公開した。また、研究班ワーキンググループで集積した自己免疫性膵炎(疑いを含む)を対象に、現行の診断基準と改定案の診断能の比較による改定案の検証を行った。さらに、スコア化による自己免疫性膵炎の活動評価方法を検討した。

2. 自己免疫性膵炎治療指針の検証

本研究では平成16年度に発表した自己免疫性膵炎の治療に関するコンセンサスにおいて新たに提起された問題点の1つである黄疸合併例の初期治療についての実態を明らかにするため、研究班の参加施設を対象に自己免疫性膵炎診断基準を満たす自己免疫性膵炎症例のうち、治療前に黄疸を呈した症例の臨床像と治療について郵送法にて調査した。

Ⅳ. 膵嚢胞線維症

1. 膵嚢胞線維症の疫学調査

全国の小児科を標榜する400床以上の病院、大学附属病院の小児科、50余の小児専門病院に、2004年1年間および過去10年間の受療患者(死亡例も含む)について膵嚢胞線維症患者調査を依頼した。また、びまん性肺疾患に関する研究班(DPB班)の協力を得て、患者を有する可能性のある呼吸器科に対して患者調査を依頼した。1次調査で「症例あり」と回答された施設、症例報告(論文発表および学会発表)がされている施設、過去の全国調査で患者ありだった施設、患者ありと回答されたDPB班関連の呼吸器科へ、個人調査票と患者への説明書・同意書を配布し二次調査を行った(49施設71症例)。

(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。

膵嚢胞線維症の疫学調査では、主任研究者(大槻眞)の所属する産業医科大学と、分担研究者(成瀬達)の所属する名古屋大学医学部倫理委員会にて承認された後に開始し、個人情報を保護するため患者は匿名化し、独立した個人情報管理者を設置した。事務局(名古屋大学予防医学教室)に届いた調査個人票は、個人情報管理者が、症例の重複をチェックした上で、症例の匿名化(連結可能)を行った。数年後の追跡調査をする可能性を考慮して、連結可能な匿名化とした。

血清酵素およ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、また患者およ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。病理組織を含めた検査所見の本研究への利用については、患者本人の承諾を得るとともに、解析にあたっては年齢と性別のみの情報とし個人が特定されることがないようにした。

現在、主任研究者の所属する産業医科大学の倫理委員会の承認が得られている調査・研究は次の通りである。①急性膵炎全国実態調査(第03-15号)、②慢性膵炎全国実態調査(第03-17号)、③自己免疫性膵炎全国実態調査(第03-21号)、④慢性膵炎予後調査(第03-18号)、⑤慢性膵炎疑診例の実態調査と治療ならびに予後効果(第05-42号)、⑥アルコール性膵炎の原因遺伝子の解析(第セ03-04号)、⑦膵嚢胞線維症の全国疫学調査(第04-57号)、⑧トリプシノーゲン活性化ペプチド、プロフォスフォリパーゼA₂(PROP)およびマクロファージ遊走化阻止因子測定による急性膵炎重症化の患者背景因子の検討(第03-22号)、⑨膵分泌性トリプシンインヒビター(PSTI)遺伝子分析による、急性膵炎重症化の患者側背景因子の検討(第セ03-05号)、⑩重症急性膵炎症例における侵襲関連因子の遺伝子多型性に関する研究(第セ04-3号)、⑪膵性糖尿病の全国調査(第05-59号)。

表1 急性膵炎診断基準改定最終案

<p>1. 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある</p> <p>2. 血中または尿中に膵酵素の上昇がある</p> <p>3. US, CTあるいはMRIで膵に急性膵炎を示す所見がある</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
--

C. 研究結果と考案

I. 重症急性膵炎

1. 急性膵炎診断基準・重症度判定基準の改定

1) 急性膵炎診断基準

急性膵炎の診断基準に関してはおおむねコンセンサスが得られており、近年の画像診断や膵酵素検査の進歩にあわせて改定した(表1)。

2) 急性膵炎重症度判定基準

急性膵炎重症度判定基準の問題点として、①現行の重症度判定基準では予後因子の項目数が多く煩雑であり、緊急検査に含まれていない項目もあるため検査が行われていない項目が多い。②臨床症状などは必ずしも急性膵炎発症早期に出現しないこともある。③臨床徴候と検査項目に類似の病態を示す重複した因子がある。④検査項目にも類似の病態を示す重複した因子がある。⑤一般病院での緊急検査に含まれていない項目がある(プロトロンビン時間など)。⑥単純CTによるCT Gradeは予後を反映していないとの報告がある⁹⁾。また、CTは一般病院では夜間などでは必ずしも対応できない。⑦現行の予後判定基準では予後因子に重みづけがなされているが、重みづけの根拠が希薄である。

これらの議論をもとに、急性膵炎重症度判定基準平成15年、16年度改定試案を経て本年度は、2004年に実施した急性膵炎全国疫学調査で集計した症例1,432例を対象に、急性膵炎重症度判定基準改定案における重症度スコアと致命率を検討した。その結果、重症度スコア2点以下の致命率が0.8%、重症度スコア3点以上の致命率が24%と明らかに差がみられることから、重症度スコア3点以上を「重症」と判定するのが妥当であるとした。以上の検討から、急性膵炎重症度判定基準の最終案を作成した(図1)。今後、公聴会などで多くの意見を聞くとともに、今年行わ

れる急性膵炎症例全国調査にてさらに検証する。

2. ERCP後膵炎の診断基準の作成と重症化機序の解明

ワーキンググループで検討を重ね、調査対象症例、調査方法、検討項目を決定した。

ERCPは入院のうえ施行することを原則とし、検査当日は検査後の飲水は可とするが、食事摂取は不可とした。併用薬剤に関しては、その名称、用法、容量および投与期間等を調査票に記載することにし、①ERCPの前投薬として使用される鎮痛・鎮痙薬はしばりをつけない。②造影剤の種類は規定しない。③前投薬として蛋白分解酵素阻害剤の投与を行ってよいとした。

今回アンケートの土台となる項目の選定を行い、アンケート調査票を完成した。今後倫理委員会申請用の書類を作成し、配布する予定である。

3. 重症急性膵炎治療の実態

1) 輸液量

2003年に発症した重症急性膵炎549例中急性膵炎発症後24時間の輸液量が明らかであった384例では、発症後24時間の輸液量が3.0L未満の症例が62.8%を占めており、5.0L以上輸液されていたのは6.2%であった。輸液量は重症度スコアと相関して多くなっていた。

重症Iでは、急性膵炎発症後24時間の輸液量の違いによる致命率の差異は認められなかったが、重症IIおよび最重症では3~5L輸液した群の致命率が3L未満および5L以上輸液した群より有意に低かった。特に、最重症例で、発症24時間以内の輸液量が3.0L未満の症例の致命率は100%であり、発症早期の輸液量不足は致命的であると考えられた。一方、重症IIおよび最重症で5L/日以上輸液された患者の致命率が3~5L/日輸液された場合より有意に高かったのは、過剰

A. 予後因子

1. BE \leq -3 mEq/lまたはショック
2. PaO₂ \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
5. 血小板数 \leq 10万/mm³
6. 総Ca値 \leq 7.5mg/dl
7. CRP \geq 15mg/dl
8. SIRS診断基準における陽性項目数 \geq 3
9. 年齢 \geq 70歳

原則として発症後48時間以内に判定する。

臨床徴候は以下の基準とする。

- ・ショック：収縮期血圧が80mmHg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400ml以下であるもの。

SIRS診断基準項目：

- (1) 体温 $>38^{\circ}\text{C}$ あるいは $<36^{\circ}\text{C}$ (3) 呼吸数 >20 回/分あるいはPaCO₂ <32 torr
- (2) 脈拍 >90 回/分 (4) 白血球数 $>12,000/\text{mm}^3$ か $<4000/\text{mm}^3$ または10%幼若球出現

予後因子はすべて各1点：スコア合計 \leq 2点：軽症
スコア合計 \geq 3点：重症

B. 造影CT Grade 分類

浮腫性肺炎は造影不良域 $<1/3$ とする。
原則として発症後48時間以内に判定する。

□ Grade 1 ▨ Grade 2 ■ Grade 3

造影CT Grade \geq 2：重症

		炎症の肺外進展度		
		前腎 傍腔	結腸 間膜	腎下極 以遠
造影不良域	$<1/3$			
	1/3- 1/2			
	1/2 $<$			

図1 急性肺炎重症度判定基準改定最終案

原則として発症後48時間以内に判定する。

検査値や年齢などの予後判定因子(A)と、造影CT検査によるCT Grade(B)

を独立させ、造影CTが行えない場合でも重症度を判定できる。

予後因子は各1点とする。スコア2点以下は軽症、3点以上を重症とする。

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

な輸液が心不全および急性肺障害を惹起し、予後不良となった可能性も考えられるが、これらの症例が大量輸液を必要とするほど重症であって、予後不良となった可能性も考えられる。いずれにしても、輸液の際にはバイタルサイン、尿量、中心静脈圧などを指標にして輸液量を調節し、過不足のない輸液を行うことが重要である。

2) 蛋白分解酵素阻害薬

重症急性肺炎の93.7%に蛋白分解酵素阻害薬が静脈内投与されており、蛋白分解酵素阻害薬が急性肺炎における治療の第一選択薬剤であると考えられていることが確認された。蛋白分解酵素阻害薬が投与された重症急性肺炎(蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬動注療法施行例を除く)の致命率は6.8%で、非投与例では10.3%であった。

重症急性肺炎では播種性血管内凝固症候群(DIC)やショックを合併することが多く、蛋白

分解酵素阻害薬はそれらに準じた用法・用量を使用することになっているが、今回の調査では重症例であるにもかかわらず、常用量あるいはそれ以下しか使用されていなかった症例が多く認められた。その理由として、保険診療における急性肺炎に対する認可量が関与していると考えられる。

今回の調査で常用量以上投与例や、2種類の蛋白分解酵素阻害薬併用例の致命率が常用量静注例あるいは単独投与例に比べ有意に高かった。その理由として、①重症例ほど蛋白分解酵素阻害薬が大量投与されていたこと、②重症例ほど蛋白分解酵素阻害薬併用投与の頻度が高かったことから、これらの症例が蛋白分解酵素阻害薬の大量投与を必要とするほど重症であり、予後不良になったと考えられた。しかし、gabexate mesilate 900~4,000 mg/日を持続点滴静注しても、急性肺炎の致命率は改善しなかったことも

報告されており²⁾、今後蛋白分解酵素阻害薬の投与量に関して前向き研究を行い検討していく必要がある。

3) 動注療法の適応と開始時期、施行期間の検討

動注療法の目的は局所治療により膵壊死の進展抑制と感染性膵壊死の発症阻止から、全身性重症化への進展阻止が主目的であるが、動注療法が行われた139例中40例(28.8%)は動注開始時膵壊死のない軽症・中等症であった。急性膵炎発症後3日以内に動注療法が施行された症例が76.3%を占めたが³⁾、8日目以降に開始された症例もあった。

動注療法施行例の致命率は平成9年度難治性膵疾患分科会での全国調査では196例中17.9%³⁾、平成12年度の全国調査では92例中18.5%⁴⁾、平成13年度同研究班全国調査では104例中17.3%⁵⁾であったが、今回の調査での動注療法施行例の致命率は12.9%(18/139)と改善していた。動注療法が施行された139例中49.6%は他院からの搬送例であった。今後ますます動注療法が増加すると予想されるが、完成された多臓器不全状態の重症急性膵炎例においては動注療法の効果にも限界があり、動注療法の適応、開始時期、その施行期間の妥当性を検証する必要がある。

4) 重症急性膵炎における至適腸管対策の確立

選択的消化管除菌(SDD)を施行していた症例は、急性膵炎全症例中わずかに93例(5.2%)であった。重症急性膵炎でのSDD施行率は14.4%であった。経腸栄養(EN)は、急性膵炎全症例中70例(3.9%)で、重症急性膵炎でのEN施行率は10.7%であった。SDDは急性膵炎発症後4日以内の開始が、ENは9日以内の症例が最も多かった。

SDD施行例で、抗菌薬が全く投与されていない症例も17例みられた。EN施行症例の中には、いったん経口摂取が開始された後に急性膵炎が重症化してENを開始した症例や、急性膵炎発症30日以降にENを開始した症例もあった。このような結果から、感染防止対策としてのSDDやENが十分に認識されていないことも明らかとなり、今後重症急性膵炎治療におけるSDDとENを用いた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ールを作成する必要があった。

4. 特定疾患治療研究事業

重症急性膵炎に対する医療受給者証の新規受給者数は平成10年度以後増加し、平成16年度の新規受給者数は全国で1,692人であった(図2)。しかし、急性膵炎の全国疫学調査の結果から推計された重症急性膵炎の年間推定受療患者数5,100人⁶⁾の33%にすぎず、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。

更新受給者数は平成10年度以後減少し、平成14年度には152人であったが、平成16年度は192人に増加した(図2)。平成16年度に医療受給者証を更新した患者で3年度以上にわたり更新した患者は更新者全体の10.4%を占め、平成15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の割合(4.9%)に比し著しく増加していた。

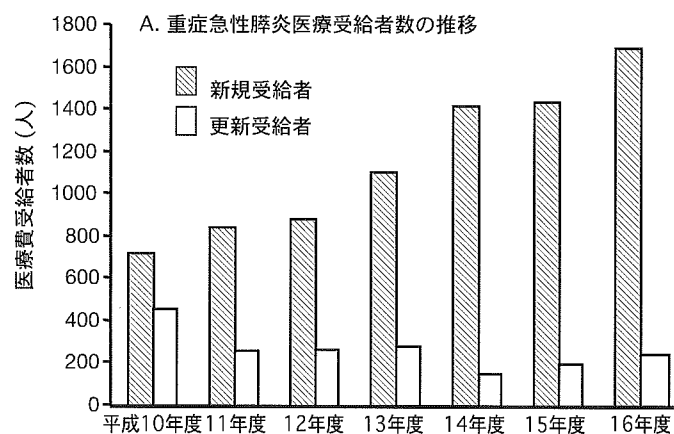
医療受給者証更新用の臨床個人調査票が平成15年度から採用され、更新が可能な具体的な基準例が示されるようになったが、平成16年度の全国の更新受給者数は増加しているし、更新者全体に占める初回申請から3年度以上にわたり更新している患者数も増加していたことから、更新用の臨床個人調査票が有効に機能しているとは考えられない。今後、医療受給者証申請を更新した重症急性膵炎の患者の実態を調査して、客観的に更新できる方法を検討していく必要があると考えられた。

II. 慢性膵炎

1. 慢性膵炎診断基準の再検討—早期慢性膵炎—

アルコール性急性膵炎は高頻度で慢性膵炎へ進展した。成因がアルコールの過飲の例で、臨床的に急性膵炎を繰り返す例に早期慢性膵炎が含まれていると考えられる。

初回急性膵炎の重症度と慢性膵炎への進展頻度には関連が認められないが、アルコール性急性膵炎では再発が32.4%にも認められているし、慢性膵炎確診例への移行も26.0%に達しているのに対し、特発性急性膵炎症例では、再発率は17.9%で、慢性膵炎への進展率は13.0%であったことから、急性膵炎から慢性膵炎への進展には膵の傷害の程度よりも急性膵炎の成因が大きく関与しているといえる⁷⁾。大酒家で急性膵炎を繰



B. 更新者の初回申請年度

	平成13年度	14年度	15年度	16年度
前々年度以前	14人 (5.0)	5人 (3.3)	2人 (1.1)	9人 (4.7)
前々年度	21人 (7.6)	9人 (5.9)	7人 (3.8)	11人 (5.7)
前年度	163人(58.6)	88人(57.9)	63人(34.4)	85人(44.3)
該当年度	80人(28.8)	50人(32.9)	111人(60.6)	87人(45.3)

() : 更新者に占める割合(%)

図2 重症急性膵炎医療受給者数と更新申請者数の推移

特定疾患治療研究事業による重症急性膵炎に対する新規医療費受給者数は年々増加し、平成16年度には1,692人であった(A)。一方、更新受給者数は年々減少し、平成14年度では152人であったが、平成16年度には再び増加し192人に達した(B)。

り返す症例は慢性膵炎早期として治療すべきである(図3)。

アルコール性では慢性膵炎と確診される相当前から腹部症状を示した例が多かったが、特発性では受診前6カ月以内の症状発現が主であった。すなわち、特発性慢性膵炎の早期では膵炎に結びつく症状がなく、無症状で膵傷害が進行し、症状発現から確診までの期間が短く、早期での把握は困難と思われた(図3)。

上腹部痛を訴えて受診した症例で、明らかな原因を同定できなかったが初回内視鏡超音波検査(EUS)で早期の慢性膵炎像に一致する異常所見を認めた7例を前向きに経過観察したところ、入院を必要とするような膵炎発作がない症例では、膵傷害が回復する可能性が示された。EUS所見から早期の慢性膵炎と考えられる症例が、現在の診断基準に合致する慢性膵炎へ進展するとは考え難かった。

慢性膵炎は多くの成因を含む臨床症候群であり、成因別に早期像を規定すべきであると考えられる。可逆性のある慢性膵炎、すなわち治療効果が明らかな早期慢性膵炎の診断基準はアルコール性膵炎症例においてまず試みるべきであ

る。

2. 慢性膵炎早期像の解明と早期慢性膵炎診断方法の確立—EUS有用性の検討—

現行の慢性膵炎臨床診断基準における体外腹部エコー検査による慢性膵炎における膵の異常所見を表わす用語はEUSには不十分であり、具体的で共通に使用できる用語を設定した。膵のEUS観察所見については、膵実質7所見、膵管系4所見、膵石灰化に関するもの3所見、計14所見を有用な所見とした。

ERCPにおける膵管像軽度変化例のEUSの異常所見は、膵管辺縁高エコー、点状高エコー、線状高エコーがよくみられ、いずれも60%以上の高率であった。しかし、ERCP上膵管に異常を認めなかった例でも膵管辺縁高エコーや線状高エコーが過半数に認められ、統計学的に有意差のあった異常所見は点状高エコーのみであった。ERCPにおける膵管像軽度変化例と正常例の鑑別には、これまで重要視されてきた膵管像よりも実質の変化が重要であった。

共同研究者による同一画像の検討では、点状高エコー、線状高エコー、実質分葉化に関しては共通の認識が得られ、所見の判定の違いは小