

## 第3回腭嚢胞線維症全国疫学調査の集計結果について

研究報告者 成瀬 達 名古屋大学大学院消化器内科学 助教授

### 共同研究者

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）

### 【研究要旨】

疫学班(特定疾患の疫学に関する研究班)と共同で、2004年1年間ならびに過去10年間の腭嚢胞線維症患者に関する第3回全国疫学調査を実施した。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対する1次調査により、474科(回収率80.3%)から過去1年で7名、10年で16名の患者報告を受けた。これとは別に、一部の患者を有する可能性のある呼吸器科、文献検索、および過去2回の全国疫学調査から確認した症例に対する副次調査を行い、推計数に加算した結果、2004年中の患者は13名、過去10年間の患者数は38名程度と考えられた。

### A. 研究目的

腭嚢胞線維症(CF)は、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator(CFTR)の遺伝子異常を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である。CFTR Cl<sup>-</sup>チャンネルは全身の上皮膜細胞に発現し、機能不全の程度により、腭、消化管、気道粘膜、輸精管、汗管など全身の上皮膜組織にさまざまな障害が生じるため、多彩な病態を示す。CFは欧米人に多いが、本邦では極めて稀である。Yamashiro<sup>1)</sup>は、1980～1993年までに文献上報告されたCF症例数よりわが国におけるCFの発症頻度を出生350,000人に1人と推定している。一方、Imaizumi<sup>2)</sup>は人口動態統計より、1969～1980年におけるCFの発症頻度は出生1,000,000人に3.1人と推定している。また、平成11年の疫学調査<sup>3)</sup>では、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、この年の人口動態統計による0～19歳の人口から発症頻度の推計値は1人/1,740,000人(95%信頼区間:1/218万～1/145万)であった<sup>4)</sup>。本年は、日本人のCFの症例数、病態、長期経過を明らかにして治療指針を作成するために、2004年1年間ならびに過去10年間のCF受療患者数の推計と臨床像の把握を目的として、疫学班(特定疾患の疫学に関する研究班)と共同で第3回の全国疫学調査を行った。

### B. 研究方法

#### 1. 1次調査

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調査を依頼した。調査は郵送法で、2005年1月に依頼状、診断基準、調査依頼票を対象科に発送した。2月末までに回答のない施設に対しては、3月下旬に再依頼した。

#### 2. 2次調査

2次調査としては、①1次調査で「症例あり」と回答された施設、②症例報告(論文発表および学会発表)がされている施設、③過去の全国調査で患者ありだった施設、④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・同意書を配布した(49施設71症例)。

#### 3. 受療患者数の推計

難病の疫学調査研究班サーベイランスの提唱する方法<sup>5)</sup>を用いた。呼吸器科からの報告は推計から除き、別に確認のできた論文報告などによる患者数とともに推計数に合算した。

(倫理面への配慮)

本研究は名古屋大学倫理委員会(承認番号:

表1 肺嚢胞線維症受療患者の報告状況（1次調査）

	対象	返送	回収率(%)	2004年	1995～2004年
400～499床	195	155	79.5	1	1
500～599床	212	162	76.4	1	8
特別階層病院	58	48	82.8	0	0
大学病院	125	109	87.2	5	7
	590	474	80.3	7	16

表2 肺嚢胞線維症1次調査で拾い出すことができなかった原因

	全体(46例)* の中で	生存が確認された (18例)の中で
1次調査の対象病院からはずれていた	2例	0例
対象病院であったが、診療科が小児科ではなかった	31例	13例
対象病院であったが、「症例なし」と回答された	5例	2例
対象病院であったが、回答がなかった	8例	3例

\*副次調査で拾い出された56例から1次調査の重複10例を除いた46例

217)および産業医科大学倫理委員会(承認番号:04-57)による承認を受けた。2次調査は、追跡調査も念頭に置き、患者あるいは代諾者から同意を得て行った。研究協力者の個人情報を守るため匿名化し、独立した個人情報管理者を設置した。

### C. 研究結果

#### 1. 1次調査によるCF受療患者の報告状況(表1)

474科(回収率80.3%)から、過去1年で7名、10年で16名の患者報告を受けた。調査を依頼した400床以上の病院の小児科を受診した2004年中の患者数は8名(7～11名)、過去10年では20名(16～24名)と推計された(表1)。

#### 2. DPB班関連の呼吸器科からの報告、文献検索、過去の全国疫学調査で拾い出された症例

一次調査では過去1年に7名、10年では16名のCF患者の報告を受けたが、わが国におけるCFの希少性に鑑み、2次調査では一次調査からもれた症例の拾い上げを併せて試みた。1995年から10年間に発症もしくは生存の可能性のある症例を、文献検索および過去の全国調査で回答のあった施設の症例を検索した結果、52症例が拾い出された。この52症例について2次調査を依頼したところ、47施設中32施設より35症例に関する回答があり、24症例に関しては1995～2004年のいずれかの時期に生存していたことが確認でき、このうち6症例は2004年に生存して

いたが、11症例は追跡不能、あるいは1994年以前に死亡していた。残りの17症例に関しては回答を得ることができなかった。この調査に加え、DPB班の呼吸器科2施設より、1995～2004年に生存していたことが確認された4症例が報告され、このうち1名は2004年に生存していた。すなわち、文献検索や過去の全国調査、DPB班の報告から拾い上げたCF患者は56症例で、1995～2004年の間に確実に生存していたことが確認されたのは28症例で、残りの28症例に関しては1994年以前に死亡などの理由のため追跡調査不能、あるいは調査に対して回答を得ることができなかった(図1)。副次調査で2004年に生存が確認された7症例のうち2症例は、1次調査で報告を受けた症例であった。

副次調査で拾い上げ、1995～2004年の間に確実に生存していたことが確認された28症例のうち10症例は、今回の1次調査で報告を受けた症例と同一であった。残りの18症例は今回の1次調査では拾い出されていなかった。しかし、今回の一次調査で全く新規に拾い出された症例も6例あった。

今回の1次調査でCF患者18症例が拾い出されなかったのは、調査対象の小児科以外の診療科に通院していたCF患者が多い(13症例)ことが主な原因であった(表2)。

#### 3. 受療患者数の推計

1次調査からの推計値に副次調査から確認され

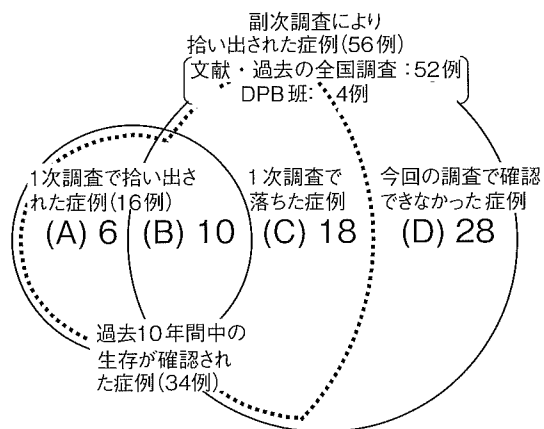


図1 過去10年間の腭嚢胞線維症患者

(A)今回の一次調査で新規に報告された6症例、(B)一次調査と副次調査でともに報告された10症例、(C)副次調査で確認されたが一次調査では報告されなかった18症例、(D)副次調査で拾い出されたが追跡調査で確認できなかった28症例。

表3 腭嚢胞線維症2次調査票の回収状況

発送数	71症例(49施設)
回収数	19症例(そのうち、2例は1994年以前の死亡のため除外)
該当者不明	6症例
同意得られず	1症例
他疾患判明	1症例

た症例を加えると、2004年中の患者は13名、過去10年間の患者数は38名程度と考えられた。男女比はほぼ1:1であった。

#### 4. 2次調査(表3)

平成18年1月31日時点で17例の2次調査票が得られた。今後、個人情報管理者による重複症例の有無などの確認後、解析を行う予定である。

#### D. 考察

厚生省特定疾患難治性腭疾患研究班による集計では、昭和57年以降平成6年度までに29例(男14例、女15例)の症例が集積された<sup>6)</sup>。また、前回の全国疫学調査(1999年)では1年間の受療患者数は15人(95%信頼区間:12~18)と推計された<sup>3)</sup>。この数は今回のもの(13人)より多いが、稀な疾患であるため、患者数が減ったというよりはわずかな誤差によるものと考えられる。

今回の調査において、過去10年間中の生存が確認された症例は34例であった(図1)。そのうちで、1次調査で拾い出された症例は約半数(16例)であった。1次調査で拾い出すことができな

かった原因を調べてみると(表2)、そのほとんどは症例の「診療科が小児科ではなく」呼吸器科、内科、小児外科などであったことが理由であった。出生後1年以内に診断される古典的(Classic CF)ばかりでなく、非定形的(non-classic CF)の診断が増えていること、呼吸器感染症の治療・対策が進歩し、CFの予後が改善していることなどが原因であると推定される。

わが国ではCFの病態の長期経過に関する報告は全くなく、欧米の教科書を参考に診療が進められてきた。今後、今回の調査で得られた17症例分の2次調査票(個人調査票)の解析を行い、日本人のCF患者の長期経過をまとめる。その結果をふまえて、本症の診断ならびに治療指針を作成し、診療マニュアルを作成する予定である。日本人のCF患者の特徴が明らかになり、的確な早期診断、気道感染対策、栄養管理の方法を提唱することができると期待される。

#### E. 結論

第3回の腭嚢胞線維症全国疫学調査を行った。2004年中の患者数は13名、過去10年間の患者数は38名程度と推計された。

#### F. 参考文献

1. Yamashiro Y, Shimizu T, Oguchi S, Shioya T, Nagata S, Ohtsuka Y. The estimated Incidence of cystic fibrosis in Japan. J Pediatr Gastr Nutr 1997; 24: 544-547.
2. Imaizumi Y. Incidence and mortality rates of cystic fibrosis in Japan, 1969-1992. Am J Med Genet 1995; 58: 161-168.
3. 玉腰暁子, 林 櫻松, 大野良之, 小川道雄, 広田昌彦, 衛藤義勝, 山城雄一郎. 厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性腭疾患に関する調査研究班 平成12年度研究報告書 2001; 92-95.
4. 成瀬 達, 玉腰暁子, 林 櫻松, 吉村邦彦, 広田昌彦, 大槻 眞. 腭嚢胞線維症の診断基準と疫学調査. 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腭疾患に関する調査研究班 平成15年度研究報告書 2004; 231-235.
5. 橋本修二. 全国疫学調査に基づく患者数の推計方法. 大野良之編. 難病の患者数と臨床疫学像

把握のための全国疫学調査マニュアル。厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班 1994; 12-24.

6. 田代征記, 佐々木賢二. 本邦における腭嚢胞性線維症(Cystic fibrosis)の遺伝子診断, N1303Kの変異解析. 厚生省特定疾患難治性腭疾患調査研究班 平成6年度研究報告書 1994; 20-123.

## G. 健康危険情報

該当なし

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 成瀬 達. 日本人の *CFTR* 遺伝子変異と多型—慢性膵炎患者の解析から—. *Therapeutic Research* 2005; 26: 1461-1466.

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

## J. 謝辞

第3回腭嚢胞線維症全国疫学調査にご協力いただきました患者様ならびに先生方に深謝致します。

JA北海道厚生連旭川厚生病院小児科, 市立旭川病院小児科, 旭川赤十字病院小児科, 総合病院釧路赤十字病院小児科, 釧路労災病院小児科, 砂川市立病院小児科, 手稲溪仁会病院小児科, 市立札幌病院小児科, 財団法人小児愛育協会附属愛育病院小児科, JA北海道厚生連札幌厚生病院小児科, 五輪橋産科婦人科小児科病院小児科, 独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター小児科, 日鋼記念病院小児科, 市立小樽病院小児科, 北海道立小児総合保健センター小児科, 王子総合病院小児科, 苫小牧市立総合病院小児科, 市立函館病院小児科, 共愛会病院小児科, 函館厚生院函館中央病院小児科, 美唄労災病院小児科, 青森市民病院小児科, 青森県立中央病院小児科, 八戸市立市民病院小児科, 盛岡赤十字病院小児科, もりおかこども病院小児科, 公立気仙沼総合病院小児科, 古川市立病

院小児科, 独立行政法人国立病院機構仙台医療センター小児科, 東北厚生年金病院小児科, 仙台市立病院小児科, 東北労災病院小児科, 仙台社会保険病院小児科, 宮城県立こども病院総合診療科, 独立行政法人国立病院機構西多賀病院小児科, 仙台赤十字病院小児科, 独立行政法人国立病院機構宮城病院小児科, 平鹿総合病院小児科, 秋田赤十字病院小児科, 市立秋田総合病院小児科, 明和会中通総合病院小児科, 秋田組合総合病院小児科, 雄勝中央病院小児科, 山本組合総合病院小児科, 由利組合総合病院小児科, 済生会山形済生病院小児科, 山形市立病院済生館小児科, 山形県立中央病院小児科, 市立酒田病院小児科, 山形県立新庄病院小児科, 鶴岡市立荘内病院小児科, 産婦人科小児科三井病院小児科, 公立置賜総合病院小児科, いわき市立総合磐城共立病院小児科, 竹田総合病院小児科, 新生会内科小児科佐藤病院小児科, 太田総合病院附属太田西ノ内病院小児科, 財団法人星総合病院小児科, 太田総合病院附属太田熱海病院小児科, 脳神経疾患研究所附属総合南東北病院小児科, 白河厚生総合病院小児科, 大原総合病院小児科, 筑波メディカルセンター病院小児科, 慈愛会秋葉産婦人科小児科病院小児科, 総合病院取手協同病院小児科, 茨城県立こども福祉医療センター小児科, 総合病院水戸協同病院小児科, 水戸赤十字病院小児科, 茨城県立こども病院小児科, 水戸済生会総合病院小児科, 独立行政法人国立病院機構水戸医療センター小児科, 茨城県立中央病院小児科, 独立行政法人国立病院機構霞ヶ浦医療センター小児科, 株式会社日立製作所日立総合病院小児科, 済生会宇都宮病院小児科, 独立行政法人国立病院機構栃木病院小児科, 芳賀赤十字病院小児科, 大田原赤十字病院小児科, 下都賀総合病院小児科, 伊勢崎市民病院小児科, 独立行政法人国立病院機構高崎病院小児科, 小児科佐藤病院小児科, 群馬県立小児医療センター小児科, 前橋赤十字病院小児科, 富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科, 埼玉社会保険病院小児科, さいたま赤十字病院小児科, 越谷市立病院小児科, 土屋小児病院小児科, 独立行政法人国立病院機構西埼玉中央病院小児科, 愛友会上尾中央総合病院小児科, 川口市立医療センター小児科, 北里研究所メディカルセンター病院小児科, 独立行政法人国立

病院機構東埼玉病院小児科，鉄蕉会亀田総合病院小児科，独立行政法人国立病院機構下志津病院小児科，千葉労災病院小児科，国立精神・神経センター国府台病院小児科，千葉県済生会習志野病院小児科，成田赤十字病院小児科，総合病院国保旭中央病院小児科，独立行政法人国立病院機構千葉東病院小児科，独立行政法人国立病院機構千葉医療センター小児科，千葉県こども病院，社会保険船橋中央病院小児科，船橋市立医療センター小児科，東京都済生会中央病院小児科，都立広尾病院小児科，日本赤十字社医療センター小児科，JR東京総合病院小児科，公立昭和病院小児科，大日会太陽こども病院小児科，国立国際医療センター小児科，東京厚生年金病院小児科，社会保険中央総合病院小児科，吉川内科小児科病院小児科，都立清瀬小児科病院小児科・呼吸器科，青梅市立総合病院小児科，三井記念病院小児科，東京警察病院小児科，東京通信病院小児科，国立がんセンター中央病院小児科，聖路加国際病院小児科，東京臨海病院小児科，都立八王子小児科病院小児科，都立豊島病院小児科，明芳会板橋中央総合病院小児科，NTT東日本関東病院小児科，鶴風会東京小児療育病院小児科，武蔵野赤十字病院小児科，都立駒込病院小児科，都立大塚病院小児科，同愛記念病院小児科，都立墨東病院小児科，独立行政法人国立病院機構東京医療センター小児科，総合病院伊勢原協同病院小児科，横須賀市立市民病院小児科，総合病院横須賀共済病院小児科，明芳会横浜旭中央総合病院小児科，独立行政法人国立病院機構横浜医療センター小児科，済生会横浜市南部病院小児科，済生会神奈川県病院小児科，横浜市アレルギーセンター小児科，神奈川県立こども医療センター小児科，仁愛会海老名総合病院小児科，茅ヶ崎徳洲会総合病院小児科，小田原市立病院小児科，川崎市立川崎病院小児科，関東労災病院小児科，相模原協同病院小児科，独立行政法人国立病院機構相模原病院小児科，藤沢市民病院小児科，平塚共済病院小児科，平塚市民病院小児科，新潟県立中央病院小児科，新潟県済生会新潟第二病院小児科，新潟県はまぐみ小児療育センター小児科，新潟県立がんセンター新潟病院小児科，新潟県立新発田病院小児科，立川メディカルセンター立川総合病院小児科，長岡中央総合病院小児科，黒部市

民病院小児科，富山赤十字病院小児科，石川県立中央病院小児科，独立行政法人国立病院機構金沢医療センター小児科，董仙会恵寿総合病院小児科，産婦人科小児科玉井病院小児科，福井県小児療育センター小児科，福井県立病院小児科，福井県済生会病院小児科，山梨県立中央病院小児科，慈泉会相澤病院小児科，諏訪赤十字病院小児科，長野県厚生農業協同組合連合会北信総合病院小児科，長野県厚生農業協同組合連合会篠ノ井総合病院小児科，長野県立こども病院小児科，長野県厚生農業協同組合連合会佐久総合病院小児科，飯田市立病院小児科，蘇西厚生会松波総合病院小児科，岐阜市民病院小児科，独立行政法人国立病院機構長良病院小児科，岐阜県立岐阜病院小児科，高山赤十字病院小児科，岐阜県立多治見病院小児科，大垣市民病院小児科，厚生会木沢記念病院小児科，掛川市立総合病院小児科，独立行政法人国立病院機構静岡医療センター小児科，沼津市立病院小児科，焼津市立総合病院小児科，独立行政法人国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科，静岡済生会総合病院小児科，静岡市立清水病院小児科，静岡市立静岡病院小児科，静岡赤十字病院小児科，静岡県立総合病院小児科，藤枝市立総合病院小児科，磐田市立総合病院小児科，聖隷三方原病院小児科，聖隷浜松病院小児科，浜松労災病院小児科，富士市立中央病院小児科，愛知県厚生農業協同組合連合会安城更生病院小児科，一宮市立市民病院小児科，岡崎市民病院小児科，海南病院小児科，豊田会刈谷総合病院小児科，昭和病院小児科，愛知県心身障害者コロニー中央病院小児科，春日井市民病院小児科，小牧市民病院小児科，西尾市民病院小児科，あいち小児医療総合センター小児科，半田市立半田病院小児科，豊橋市民病院小児科，愛知県厚生農業協同組合連合会加茂病院小児科，トヨタ記念病院小児科，中部労災病院小児科，名鉄病院小児科，名古屋市立東市民病院小児科，独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター小児科，名古屋掖済会病院小児科，名古屋第一赤十字病院小児科，名古屋記念病院小児科，社会保険中京病院小児科，独立行政法人国立病院機構三重中央病院小児科，市立四日市病院小児科，三重県立総合医療センター小児科，済生会松阪総合病院小児科，独立行政法人国立病院機構

三重病院小児科，三重県厚生連鈴鹿中央総合病院小児科，近江八幡市民病院小児科，滋賀県立小児保健医療センター小児科，大津市民病院小児科，市立長浜病院小児科，彦根市立病院小児科，第二岡本総合病院小児科，独立行政法人国立病院機構宇多野病院小児科，洛和会音羽病院小児科，京都第二赤十字病院小児科，京都社会事業財団京都桂病院小児科，京都市立病院小児科，医仁会武田総合病院小児科，公立南丹病院小児科，独立行政法人国立病院機構舞鶴医療センター小児科，京都府立舞鶴こども療育センター小児科，大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科，独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター小児科，高槻赤十字病院小児科，愛仁会高槻病院小児科，清恵会清恵会病院小児科，大阪労災病院小児科，市立堺病院小児科，大阪府済生会吹田病院小児科，真美会中野こども病院小児科，大阪府立急性期・総合医療センター小児科，景岳会南大阪病院小児科，大阪府済生会野江病院小児科，大手前病院小児科，独立行政法人国立病院機構大阪医療センター小児科，NTT西日本大阪病院小児科，大阪府警察協会大阪警察病院小児科，大阪市立総合医療センター小児科内科，淀川キリスト教病院小児科，関西電力病院小児科，田附興風会北野病院小児科，財団法人住友病院小児科，東大阪市立総合病院小児科，市立豊中病院小児科，星ヶ丘厚生年金病院小児科，市立伊丹病院小児科，公立学校共済組合近畿中央病院小児科，独立行政法人国立病院機構兵庫中央病院小児科，神戸市地域医療振興財団西神戸医療センター小児科，神戸市立中央市民病院小児科，兵庫県立西宮病院小児科，関西労災病院小児科，兵庫県立塚口病院小児科，姫路赤十字病院小児科，独立行政法人国立病院機構姫路医療センター小児科，宝塚市立病院小児科，公立豊岡病院小児科，奈良県立奈良病院小児科，日本赤十字社和歌山医療センター小児科，鳥取県立中央病院小児科，鳥取県立皆生小児療育センター小児科，島根県立中央病院小児科，独立行政法人国立病院機構松江病院小児科，松江市立病院小児科，松江赤十字病院小児科，岡山赤十字病院小児科，岡山労災病院小児科，川崎医学振興財団川崎病院小児科，独立行政法人国立病院機構南岡山医療センター小児科，中国労災病院小児科，独立行政法人国立病

院機構呉医療センター小児科，広島市立安佐市民病院小児科，広島市立広島市民病院小児科，広島赤十字・原爆病院小児科，広島県立広島病院小児科，広島県厚生農業協同組合連合会広島総合病院小児科，広島県厚生農業協同組合連合会尾道総合病院小児科，独立行政法人国立病院機構福山医療センター小児科，下関市立中央病院小児科，山口赤十字病院小児科，総合病院社会保険徳山中央病院小児科，山口県立中央病院小児科，周東総合病院小児科，徳島赤十字病院小児科，高杉内科外科小児科脳外科病院小児科，徳島県立中央病院小児科，高松赤十字病院小児科，香川県立中央病院小児科，三豊総合病院小児科，独立行政法人国立病院機構香川小児病院小児科，市立宇和島病院小児科，独立行政法人国立病院機構愛媛病院小児科，愛媛県立中央病院小児科，松山市民病院小児科，松山赤十字病院小児科，高知赤十字病院小児科，雪ノ聖母会聖マリア病院母子総合医療センター，独立行政法人国立病院機構福岡東医療センター小児科，高邦会高木病院小児科，大牟田市立総合病院小児科，麻生飯塚病院小児科，独立行政法人国立病院機構九州医療センター小児科，福岡市立こども病院・感染症センター小児科，浜の町病院小児科，独立行政法人国立病院機構福岡病院小児科，福岡赤十字病院小児科，独立行政法人国立病院機構九州がんセンター小児科，総合病院千鳥橋病院小児科，九州労災病院小児科，北九州総合病院小児科，健和会大手町病院小児科，北九州市立医療センター小児科，九州厚生年金病院小児科，新日鐵八幡記念病院小児科，北九州市立八幡病院小児科，佐賀整肢学園こども発達医療センター小児科，佐賀県立病院好生館小児科，独立行政法人国立病院機構東佐賀病院小児科，独立行政法人国立病院機構嬉野医療センター小児科，佐世保共済病院小児科，佐世保市立総合病院小児科，長崎市立市民病院小児科，県立こども医療福祉センター小児科，熊本県こども総合療育センター小児科，独立行政法人国立病院機構熊本再春荘病院小児科，熊本市立熊本市市民病院小児科，熊本赤十字病院小児科，独立行政法人国立病院機構熊本医療センター小児科，熊本労災病院小児科，大分こども病院小児科，独立行政法人国立病院機構別府医療センター小児科，宮崎県立延岡病院小児科，独立行政法人国立

病院機構南九州病院小児科，鹿児島市立病院小児科，人天会鹿児島こども病院小児科，沖縄小児発達センター小児科，那覇市立病院小児科，沖縄県立那覇病院小児科，札幌医科大学医学部附属病院小児科学，北海道大学病院生殖・発達医学(小児科学)，旭川医科大学附属病院小児科学，弘前大学医学部附属病院小児科学，岩手医科大学附属病院小児科学，岩手医科大学附属循環器医療センター小児科，東北大学医学部附属病院小児科，秋田大学医学部附属病院生殖発達医学(小児科学)，山形大学医学部附属病院小児医科学，福島県立医科大学医学部附属病院小児科学，筑波大学附属病院小児科学，茨城県立医療大学附属病院小児科，獨協医科大学病院小児科学(内分泌)，獨協医科大学病院小児科学(血液)，群馬大学医学部附属病院小児生体防御学，獨協医科大学越谷病院小児科，埼玉医科大学総合医療センター小児科，埼玉医科大学病院小児科学，防衛医科大学校病院小児科学，東京慈恵会医科大学附属柏病院小児科学，順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院小児科学，千葉大学医学部附属病院小児科，東邦大学医学部附属佐倉病院小児科，帝京大学医学部附属市原病院小児科学，日本医科大学附属千葉北総病院小児科，順天堂大学医学部附属順天堂医院小児科学，東京医科歯科大学医学部附属病院小児科，日本医科大学附属病院小児科学，東京女子医科大学附属第二病院小児科，東京慈恵会医科大学附属青戸病院小児科学，昭和大学附属豊洲病院小児科，東邦大学医学部附属大森病院第1小児科学，東邦大学医学部附属大橋病院第2小児科学，東京医科大学病院小児科学，東京女子医科大学病院小児科学，帝京大学医学部附属病院小児科学，日本大学医学部附属板橋病院小児科学，日本大学医学部附属練馬光が丘病院小児科学，杏林大学医学部附属病院小児科学，東京医科大学八王子医療センター小児科学，東京慈恵会医科大学附属第三病院小児科学，日本医科大学附属多摩永山病院小児科学，東海大学医学部附属八王子病院小児科，聖マリアンナ医科大学東横病院小児科，日本医科大学附属第二病院小児科学，聖マリアンナ医科大学病院小児科学，帝京大学医学部附属溝口病院小児科学，昭和大学藤が丘病院小児科，北里大学病院小児科学，横浜市立大学医学部附属病院小児科学，東海大学医学部附属

大磯病院小児科学，東海大学医学部附属病院小児科学，横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター小児科，昭和大学藤が丘リハビリテーション病院小児科，昭和大学横浜市北部病院こどもセンター，新潟大学医歯学総合病院小児科，富山医科薬科大学医学部附属病院小児科学，金沢大学医学部附属病院小児科，福井大学医学部附属病院小児科，山梨大学医学部附属病院小児科学，信州大学医学部附属病院小児科学，岐阜大学医学部附属病院小児科，順天堂大学医学部附属順天堂伊豆長岡病院小児科学，名古屋大学医学部附属病院小児科，名古屋市立大学病院生殖・遺伝医学(先天異常・新生児・小児医学)，藤田保健衛生大学病院小児科学，愛知医科大学病院小児科学，三重大学医学部附属病院小児科学，滋賀医科大学附属病院小児科学，京都府立医科大学附属病院小児発達医学，京都大学医学部附属病院発生発達医学(発達小児科学)，関西医科大学附属男山病院小児科，京都府立大学附属こども病院小児内科部門，大阪市立大学医学部附属病院発達小児医学，大阪大学医学部附属病院小児発達医学(旧小児科学)，大阪医科大学附属病院小児科学，関西医科大学附属香里病院小児科，近畿大学医学部附属病院小児科学，近畿大学医学部堺病院小児科，神戸大学病院小児科学，兵庫医科大学附属病院小児科学，兵庫医科大学篠山病院小児科，奈良県立医科大学附属病院小児科学，近畿大学医学部奈良病院小児科，和歌山県立医科大学附属病院小児科学，和歌山県立医科大学附属病院紀北分院小児科，鳥取大学医学部附属病院周産期・小児医学(旧小児科学)，島根大学医学部附属病院小児科学，岡山大学医学部・歯学部附属病院小児神経科，川崎医科大学附属病院小児科学1，川崎医科大学附属病院小児科学2，徳島大学病院発生発達医学(小児医学)，香川大学医学部附属病院小児科学，愛媛大学医学部附属病院小児科学，高知大学医学部附属病院小児思春期医学，産業医科大学病院小児科学，九州大学大学院医学研究院長成発達医学分野，福岡大学病院小児科学，福岡大学筑紫病院小児科，久留米大学病院小児科学，久留米大学医療センター小児科学，佐賀大学医学部附属病院小児科学，長崎大学医学部・歯学部附属病院小児科，熊本大学医学部附属病院小児科学，熊本大学医学部附属病院小児発達学，大分大学医

学部附属病院脳・神経機能統御講座小児科学，宮崎大学医学部附属病院小児科学，鹿児島大学病院小児発達機能病態学(小児科学)，琉球大学医学部附属病院病態解析医科学(育成医学)，埼玉県立小児医療センター感染免疫科，日本赤十字社医療センター呼吸器内科，都立八王子小児病院外科，神奈川県立こども医療センター，独立行政法人国立病院機構神奈川病院，木沢記念病院内科，聖隷三方原病院消化器科，兵庫県立こども病院外科，天理よろづ相談所病院呼吸器内科，札幌医科大学医学部附属病院第三内科，筑波大学附属病院小児外科，群馬大学医学部附属病院放射線科，東京医科歯科大学医学部附属病院呼吸器内科，帝京大学医学部附属溝口病院耳鼻科，東海大学医学部附属病院放射線診断科，浜松医科大学附属病院第二内科，名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科，徳島大学病院呼吸器・膠原病内科，長崎大学医学部・歯学部附属病院病態解析・制御学(旧内科学第2)，セントマザー産婦人科医院



## II. 各個研究

## 1. 急性腭炎

## 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－

研究報告者 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

共同研究者

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）

### 【研究要旨】

現在使用されているERCP関連膵炎の臨床診断基準につき，当院でのERCP後膵炎，EST後膵炎について，発症までの時間，発症前後のアミラーゼ値を検討することで，1) 現行のERCP関連急性膵炎の診断基準の妥当性，2) 検査後何時間目に血中膵酵素を測定すれば良いか，その値がどの程度であれば膵炎発症を予知できるのか，3) ERCP後膵炎，EST後膵炎の診断につき同一の診断基準を使用することが妥当であるか検討した．結果的に1) 膵炎発症時のアミラーゼの最高値は，ERCP後膵炎15,580 IU/L，EST後膵炎7,250 IU/Lで重症度との相関はなかった．2) 発症時のアミラーゼの最低値は，ERCP後膵炎555 IU/L，EST後膵炎510 IU/Lで正常値上限の約4倍であった．3) 膵炎発症までの最短時間は，ERCP後膵炎0時間，EST後膵炎1時間であった．最長時間は，ERCP後膵炎16時間，EST後膵炎18時間でいずれも24時間以降の発症は認めなかった．4) 膵炎発症までの平均時間は，ERCP後膵炎4時間，EST後膵炎5.4時間であった．すなわち，1) 膵炎発症の予知としてはERCP（EST）終了後4～5時間目に採血すること，2) 発症時のアミラーゼ値はERCP後膵炎555～15,580 IU/L，EST後膵炎510～7,250 IU/Lであったために，発症時のcut-off値は，正常値の3倍程度とすること（血清アミラーゼの正常値上限：135 IU/L）が妥当と考えられた．

### A. 研究目的

現在使用されているERCP関連膵炎の臨床診断基準<sup>1)</sup>，1. 上腹部にERCP（EST）後24時間以上続く自発痛と圧痛がある（前からあるときは疼痛の増強があること）2. 血中膵酵素の上昇がERCP後24時間以後も続いている（前値が異常高値のときはさらに上昇していること）3. 画像で膵に急性膵炎に伴う異常がある（以前から異常のときはさらに増強していること）．以上の3項目中2項目が該当し，穿孔，出血，感染など他の偶発症の合併を除外できるとき，とされている．しかし，臨床的にはERCP後に上腹部や血中膵酵素の上昇が出現すれば，膵炎が発症したと考えて直ちに治療を開始する．したがって，診断基準に記述されている「上腹部にERCP（EST）後24時間以上続く自発痛と圧痛がある」などは現状にそぐわないと考えられる．また，検査後何時間目に血中膵酵素を測定すれば良いか，その値がどの程度であれば膵炎発症を予知できるのか

など明らかな指標は今日でもない．今回ERCP後膵炎，EST後膵炎について，発症までの時間，発症前後のアミラーゼ値を検討することで，1) 現行のERCP関連急性膵炎の診断基準の妥当性，2) 検査後何時間目に血中膵酵素を測定すれば良いか，その値がどの程度であれば膵炎発症を予知できるのか，3) ERCP後膵炎，EST後膵炎の診断につき同一の診断基準を使用することが妥当であるか検討する．

### B. 研究方法

対象：当院で発症したERCP後膵炎23例，EST後膵炎19例．

方法：各膵炎の年齢，発症までの時間，発症前後のアミラーゼ値を，次に各膵炎の軽症例と重症例での年齢，発症までの時間，発症前後のアミラーゼ値，各膵炎のアミラーゼ値最高値，最低値に相関があるか統計解析した．重症度はランソンスコアによるスコア2以下を軽症，スコ

表1 ERCP後膵炎とEST後膵炎例の臨床像(N = 23)

No.	A年齢	B年齢	A性	B性	A腹痛 出現まで の時間 (hr)	B腹痛 出現まで の時間 (hr)	A血清 アミラーゼ 前値 (IU/L)	B血清 アミラーゼ 前値 (IU/L)	A発症時 の血清 アミラーゼ値 (IU/L)	B発症時 の血清 アミラーゼ値 (IU/L)	A重症度 (Ranson score 最大値)	B重症度 (Ranson score 最大値)
1	20	36	M	M	4	2	177	85	2,340	1,831	0	1
2	48	44	M	M	3	12	146	90	930	1,377	0	1
3	60	55	M	M	4	2	131	72	1,031	3,375	1	1
4	61	69	M	M	4	16	107	80	3,970	3,520	1	1
5	36	71	F	M	2	6	113	75	15,580	1,955	2	2
6	48	77	F	M	0	3	57	44	1,545	1,737	0	2
7	49	50	F	F	1	4	137	264	4,662	685	0	0
8	54	55	F	F	1	1	88	131	2,330	1,088	0	2
9	63	57	F	F	4	5	101	115	1,685	7,250	1	2
10	66	58	F	F	6	2	70	123	5,640	4,298	1	2
11	70	69	F	F	16	4	99	540	1,698	5,765	1	2
12	70	69	F	F	4	2	190	56	4,180	1,054	1	1
13	70	70	F	F	8	12	116	231	3,990	6,207	1	1
14	72	76	F	F	4	4	78	52	561	2,032	2	1
15	75	77	F	F	4	4	105	65	2,367	4,986	2	1
16	78	77	F	F	1	1	203	58	555	1,114	1	1
17	29	80	M	F	4	2	62	80	5,000	510	5	1
18	38	82	M	F	3	18	68	126	3,110	763	5	1
19	50	73	M	F	2	3	161	162	4,077	6,507	4	9
20	56		F		10		79		2,340		4	
21	68		F		1		88		2,848		3	
22	78		F		7		95		910		6	
23	81		F		1		138		1,192		6	
mean	58.3	65.53			4.1	5.42	113.44	128.89	3,153.96	2,950.21	2.04	1.68
median	61	69			4	4	105	85	2,340	1,955	1	1

M: 男, F: 女, 血清アミラーゼ正常値: 40~135 IU/L, A: ERCP後, B: EST後

表2 ERCP後膵炎とEST後膵炎例の臨床像(N = 23)

No.	A年齢	B年齢	A腹痛 出現 までの 時間(hr)	B腹痛 出現 までの 時間(hr)	A血清 アミラーゼ 前値 (IU/L)	B血清 アミラーゼ 前値 (IU/L)	A発症時 の血清 アミラーゼ 値(IU/L)	B発症時 の血清 アミラーゼ 値(IU/L)	A重症度 (Ranson score 最大値)	B重症度 (Ranson score 最大値)
平均値	58.3	65.5	4.1	5.4	113.4	128.9	3,154	2,950	2	1.7
中央値	61	69	4	4	105	85	2,340	1,955	1	1

A: ERCP後, B: EST後, 血清アミラーゼ正常値: 40~135 IU/L

ア3以上を重症と判定する。当院の血清アミラーゼの正常値は40~135 IU/Lである。統計解析はMann-Whitney U検定を使用する。有意水準を両側5%とする。

(倫理面への配慮)

対象は過去20年間にERCP関連膵炎を発症した42例の一般的臨床データであり、特に倫理面には問題がないと判断した。

### C. 研究結果

表1, 2のように、発症年齢はERCP後膵炎20~81歳、平均58.3歳、EST後膵炎36~82歳、平均65.5歳あった。発症までの時間はERCP後膵炎0~16時間、平均4.1時間、EST後膵炎2~18時間、平均5.4時間であった。発症前のアミラーゼ値はERCP後膵炎57~190 IU/L、平均113.4 IU/L、EST後膵炎52~540 IU/L、平均128.9 IU/Lであった。発症時のアミラーゼ値はERCP後膵炎555~15,580 IU/L、平均3,154 IU/L、EST後

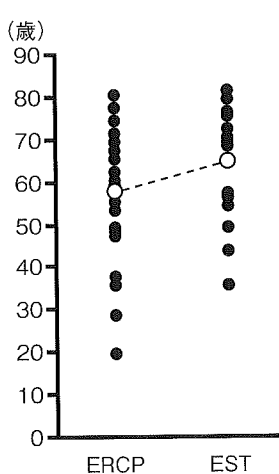


図1 年齢

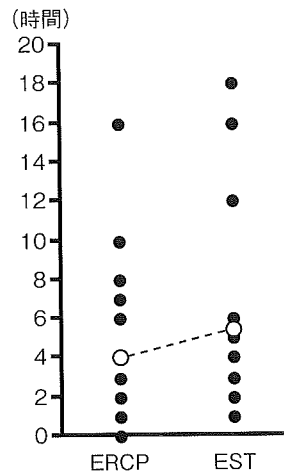


図2 発症までの時間

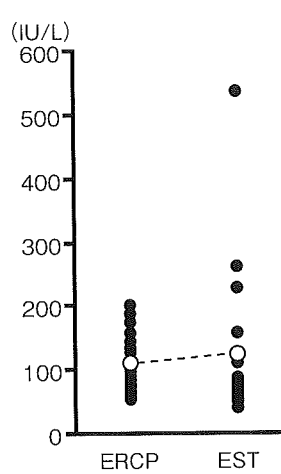


図3 発症前のアミラーゼ値

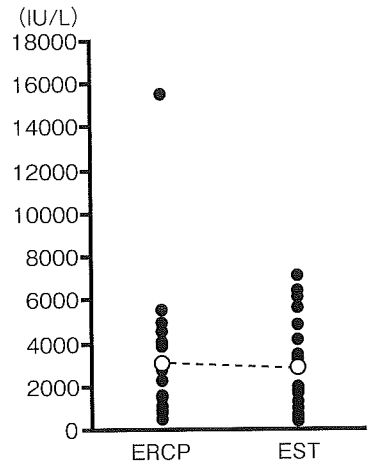


図4 発症時のアミラーゼ値

膵炎510～7,250 IU/L, 平均2,950.2 IU/Lであった。ERCP後膵炎の発症までの時間は軽症膵炎0～16時間, 平均4.1時間, 重症膵炎1～10時間, 平均4時間, 発症前のアミラーゼ値は膵炎軽症例70～203 IU/L, 平均119.9 IU/L, 重症例62～161 IU/L, 平均98.7 IU/L, 発症時のアミラーゼ値は膵炎軽症例555～15,580 IU/L, 平均3,316.5 IU/L, 重症例910～5,000 IU/L, 平均3,316.5 IU/L, EST後膵炎の発症までの時間は軽症膵炎1～18時間, 平均5.6時間, 重症膵炎3時間, 発症前のアミラーゼ値は膵炎軽症例52～540 IU/L, 平均127.1 IU/L, 重症例162 IU/L, 発症時のアミラーゼ値は膵炎軽症例555～15,580 IU/L, 平均3,316.5 IU/L, 重症例6,507 IU/Lであった。

以上を, ERCP後膵炎とEST後膵炎について発症までの時間, アミラーゼ値をMann-Whitney U検定により比較検討した。

発症年齢, 発症までの時間, 発症前のアミラーゼ値, 発症時のアミラーゼ値にはERCP後膵炎とEST膵炎膵炎でいずれも有意差を認めなかった(図1～4)。発症までの時間, 発症前のアミラーゼ値, 発症時のアミラーゼ値にはERCP後膵炎の軽症例と重症例, EST後膵炎の軽症例と重症例でいずれも有意差を認めなかった(図5～10)。

発症までの時間, 発症前のアミラーゼ値, 発症時のアミラーゼ値にはERCP後膵炎とEST後膵炎の軽症例, ERCP後膵炎とEST後膵炎の重症例でいずれも有意差を認めなかった(図11～16)。

#### D. 考察

Gottliebら<sup>1)</sup>はERCP後膵炎発症の予知指標としては2時間目の血清アミラーゼ値276 U/L, リパーゼ値1,000 U/L以下 (negative predictive value 0.97, 0.98) は膵炎発症の除外指標とし, さらに2時間目の血清アミラーゼ値が正常値上限の6倍以上は90%以上の確率で膵炎が発症するとした(正常値上限アミラーゼ115 U/L, リパーゼ240 U/L)。Thomasら<sup>2)</sup>はERCP後膵炎発症の予知指標としては4時間目の血清アミラーゼ値がcut-off値正常の1.5倍以下が膵炎発症の除外指標(negative predictive value 100%)とし, 一方, 血清アミラーゼ値が正常値上限の3倍以上が膵炎発症の予知指標(positive predictive value 36.8%)として有用であり入院のうえ経過観察すべきであるとした(正常値上限200 IU/L)。Testoniら<sup>3)</sup>はEST後8時間目に血清アミラーゼ値はピークとなるが, 膵炎発症の予知指標としては4時間目の血清アミラーゼ値が正常の5倍以上であることとし, さらに, 血清アミラーゼの膵炎発症予知に関する感度は4時間目68%, 8時間目100%で, 2時間目は26%にすぎないとした(正常値上限220 IU/L)。

したがって, ERCP後4時間目の血清アミラーゼ値が正常上限の3～5倍以上が膵炎発症の予知指標として有用と考えられる。

今回の膵炎発症時の血清アミラーゼ値の検討では, 1) 膵炎発症時のアミラーゼの最高値は, ERCP後膵炎15,580 IU/L, EST後膵炎7,250 IU/Lで重症度との相関はなかった。2) 発症時のアミラーゼの最低値は, ERCP後膵炎555 IU/L, EST

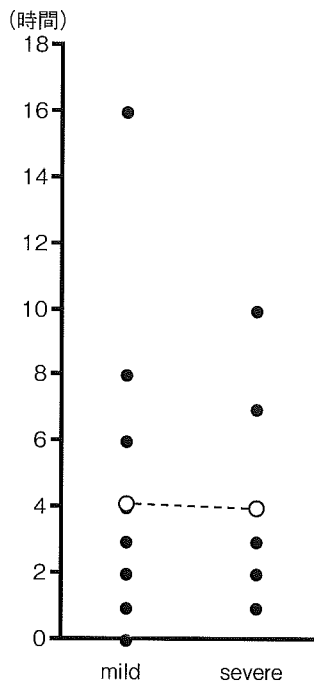


図5 ERCP後膵炎の軽症例と重症例での発症までの時間

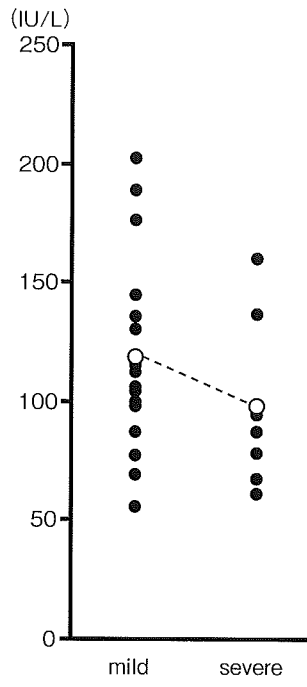


図6 ERCP後膵炎の軽症例と重症例での発症前アミラーゼ値

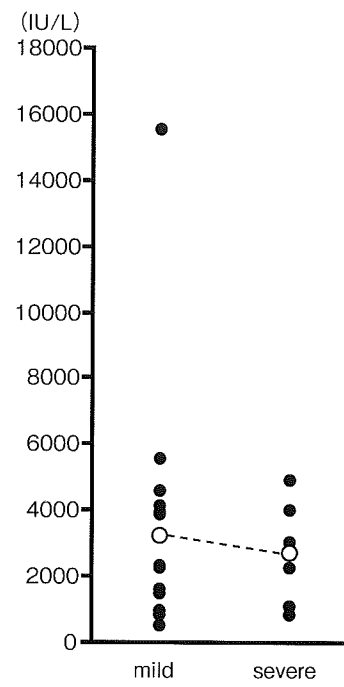


図7 ERCP後膵炎の軽症例と重症例での発症時アミラーゼ値

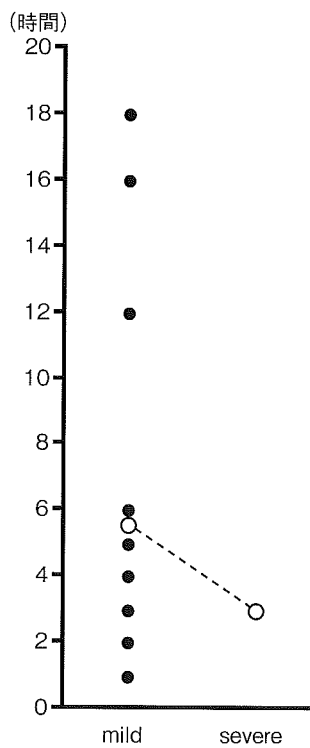


図8 EST後膵炎の軽症例と重症例での発症までの時間

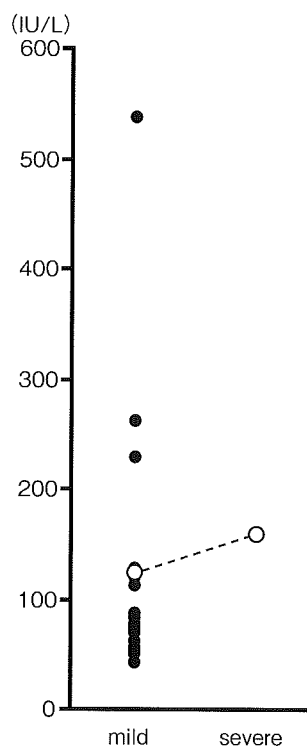


図9 EST後膵炎の軽症例と重症例での発症前アミラーゼ値

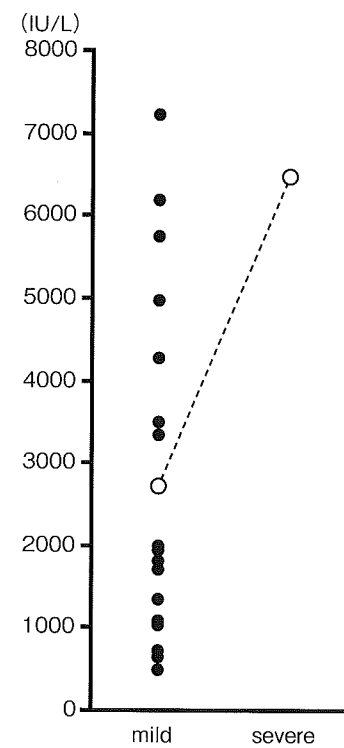


図10 EST後膵炎の軽症例と重症例での発症時アミラーゼ値

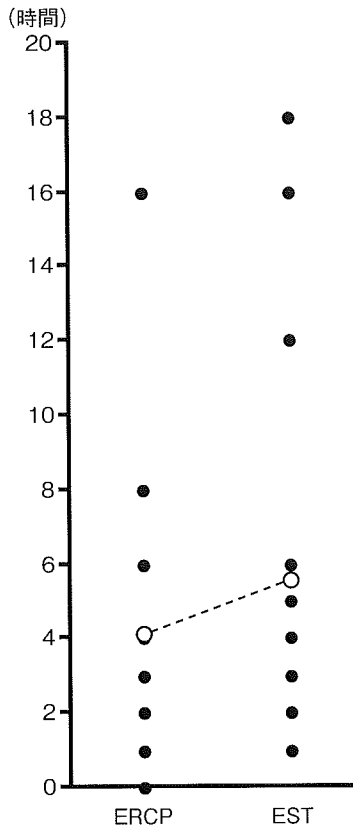


図11 軽症例でのERCP後膵炎とEST後膵炎の発症時間

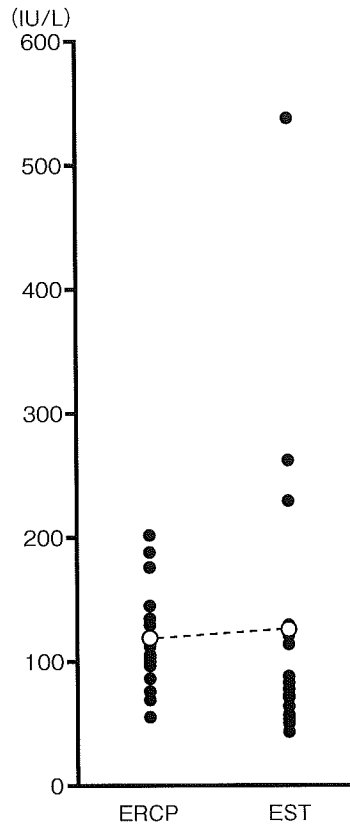


図12 軽症例でのERCP後膵炎とEST後膵炎の発症前アミラーゼ値

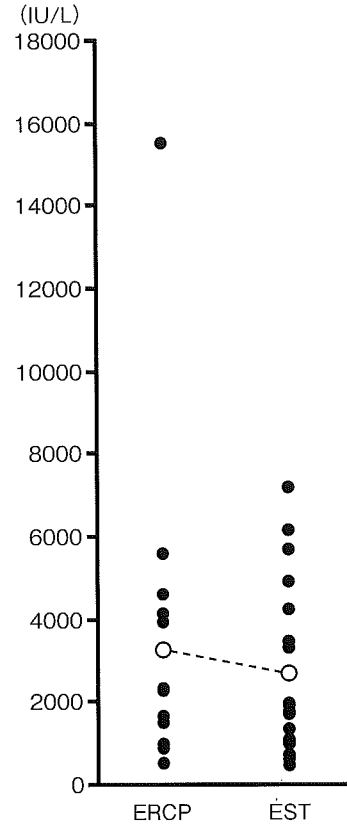


図13 軽症例でのERCP後膵炎とEST後膵炎の発症時アミラーゼ値

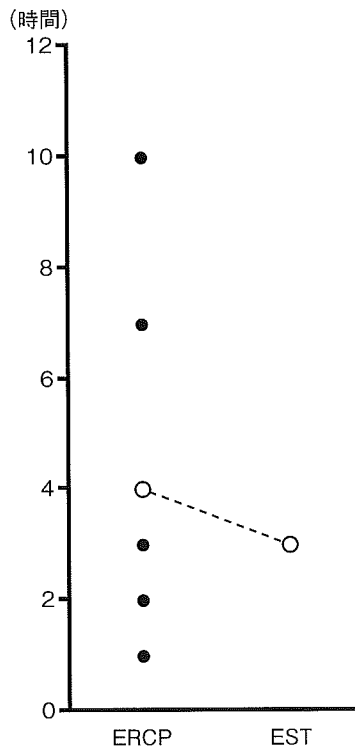


図14 重症例でのERCP後膵炎とEST後膵炎の発症時間

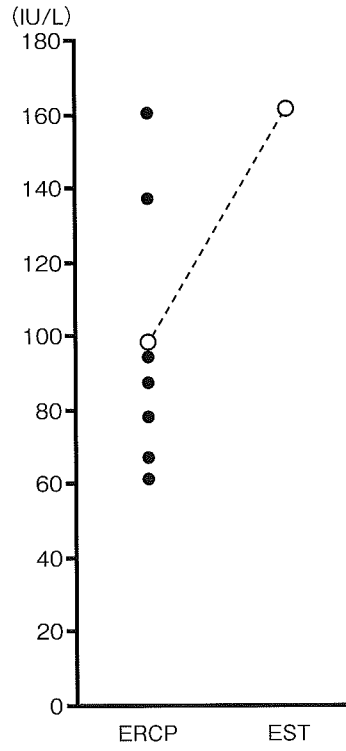


図15 重症例でのERCP後膵炎とEST後膵炎の発症前アミラーゼ値

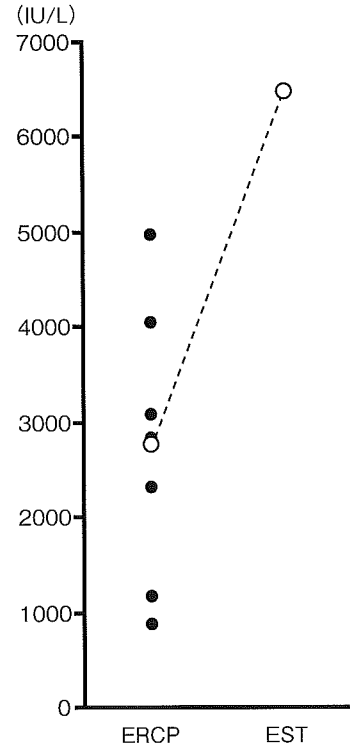


図16 重症例でのERCP後膵炎とEST後膵炎の発症時アミラーゼ値

後膵炎510 IU/Lで正常値上限の約4倍であった。3) 膵炎発症までの最短時間は、ERCP後膵炎0時間、EST後膵炎1時間であった。最長時間は、ERCP後膵炎16時間、EST後膵炎18時間でいずれも24時間以降の発症は認めなかった。4) 膵炎発症までの平均時間は、ERCP後膵炎4時間、EST後膵炎5.4時間であった。すなわち、1) 膵炎発症の予知としてはERCP (EST)終了後4～5時間目に採血すること、2) 発症時の血清アミラーゼ値はERCP後膵炎555～15,580 IU/L、EST後膵炎510～7,250 IU/Lであったために、血清アミラーゼのcut-off値は、正常値の3倍程度とすること(血清アミラーゼの正常値上限：135 IU/L)が妥当と考えられた。

現行のERCP後急性膵炎臨床診断基準<sup>1)</sup>は、1. 上腹部にERCP (EST)後24時間以上続く自発痛と圧痛がある(前からあるときは疼痛の増強があること)、2. 血中膵酵素の上昇がERCP後24時間以後も続いている(前値が異常高値のときはさらに上昇していること)、3. 画像で膵に急性膵炎に伴う異常がある(前から異常のときはさらに増強していること)。以上の3項目中2項目が該当し、穿孔、出血、感染など他の偶発症の合併を除外できるとき、とされている。

一方、今回の検討結果からは、そのERCP後急性膵炎臨床診断基準を、1. 上腹部にERCP後24時間以内に自発痛と圧痛が出現(前からあるときは疼痛の増強があること)、2. 血中膵酵素の上昇をERCP後24時間以内に認める(上昇はERCP前の血中膵酵素値を考慮して判断するが原則として正常値の3倍以上とする。前値が異常高値のときはさらに上昇していること)、3. 画像で膵に急性膵炎に伴う異常がある(前から異常のときはさらに増強していること)以上3項目中2項目が該当し、穿孔、出血、感染など他の偶発症の合併を除外できるときに改変したが妥当かと考えられた。また、発症までの時間、発症前の血清アミラーゼ値、発症時の血清アミラーゼ値にはERCP後膵炎とEST後膵炎の軽症例、ERCP後膵炎とEST後膵炎の重症例でいずれも有意差を認めなかったために、ERCP後膵炎およびEST後膵炎の診断基準として同一の診断基準を使用することも妥当性と考えられる。

## E. 結論

1. ERCP後急性膵炎臨床診断基準を、1. 上腹部にERCP後24時間以内に自発痛と圧痛が出現(前からあるときは疼痛の増強があること)、2. 血中膵酵素の上昇をERCP後24時間以内に認める(上昇はERCP前の血中膵酵素値を考慮して判断するが原則として正常値の3倍以上とする。前値が異常高値のときはさらに上昇していること)、3. 画像で膵に急性膵炎に伴う異常がある(前から異常のときはさらに増強していること)以上3項目中2項目が該当し、穿孔、出血、感染など他の偶発症の合併を除外できるときに改変したが妥当であると考えられる。

2. ERCP後膵炎およびEST後膵炎の診断基準として同一の診断基準を使用することは妥当であると考えられる。

3. 膵炎発症の予知のためには検査後約4時間目に採血すること、血清アミラーゼのcut-off値は、正常値の3倍程度とすること(血清アミラーゼの正常値上限：135 IU/L)が妥当であると考えられる。

## F. 参考文献

1. 金子栄蔵, 小越和栄, 明石隆吉, 赤松泰次, 池田靖洋, 乾 和郎, 大井 至, 大橋計彦, 須賀俊博, 中島正継, 早川哲夫, 原田英雄, 藤田直孝, 藤田力也, 峯 徹哉, 山川達郎. 内視鏡的逆行性膵胆管造影検査(ERCP)の偶発症防止のための指針. Gastroenterol Endosc 2000; 42 : 2294-2301.
2. Gottlieb K, Sherman S, Pezzi J, Ebster E, Leman GA. Early recognition of post-ERCP pancreatitis by clinical assessment and serum pancreatic enzymes. Am J Gastroenterol 1996; 91 : 1553-1557.
3. Thomas PR, Sengupta S. Prediction of pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography by the 4 hour post-procedure amylase level. J Gastroenterol Hepatol 2001; 16 : 923-926.
4. Testoni PA, Bagnolo F, Caporuscio S, Lella F. Serum amylase measured four hours after endoscopic sphincterotomy is a reliable predictor of



postprocedure pancreatitis. Am J Gastroenterol  
1999; 94 : 1235-1241.

## 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
  - 1) 明石隆吉. 胆膵良悪性疾患の内視鏡診断と治療.  
第 18 回日本消化器内視鏡学会九州セミナー, 福岡 2005 年 2 月 5-6 日
  - 2) 清住雄昭, 明石隆吉, 相良勝郎. 高齢者の総胆管結石に対するステント長期留置. 第 7 回日本高齢者医学会, 名古屋 2005 年 2 月
  - 3) 明石隆吉. 総胆管結石治療困難例に対する Non-EST・EBD の有用性—早期偶発症・長期予後の検討から—. 第 17 回日本消化器結石診療研究会, 広島 2005 年 3 月
  - 4) 陣内克紀, 明石隆吉. W2-6ERCP 関連膵炎の重症化機序とその予防法. 第 36 回日本膵臓学会大会, 東京 2005 年 7 月 28-29 日
  - 5) 清住雄昭, 明石隆吉. 胆石膵炎診断のファーストチョイスは?— ERCP と結石描出—. 第 41 回日本胆道学会学術集会, 岡山 2005 年 9 月 29-30 日
  - 6) 清住雄昭, 明石隆吉, 相良勝郎. ERCP 後膵炎の重症化阻止とペインコントロール. 第 86 回日本消化器病学会九州支部例会, 熊本 2005 年 11 月 18-19 日

## 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

## 胆石性膵炎の臨床像

研究報告者 乾 和郎 藤田保健衛生大学第二教育病院内科 教授

### 共同研究者

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)

### 【研究要旨】

胆石性膵炎の臨床像と早期内視鏡治療の安全性と有効性を明らかにするために、本研究を実施した。胆石性膵炎20例では他の原因による急性膵炎55例と比べ、炎症反応、重症度には差はみられなかったが、血清アミラーゼ値が有意に上昇していた。72時間以内にERCPを実施した症例では93%で翌日のアミラーゼ値が改善し、アミラーゼ値が上昇した1例も翌々日には改善し、膵炎の重症度を進行させることはなかった。したがって、胆石性膵炎が疑われたら、早期に内視鏡治療を実施し、結石除去に努めることが肝要であると考えられた。

### A. 研究目的

胆石性膵炎はアルコール性に次いで急性膵炎の2大成因であり、中には重症膵炎や死亡例も報告されている。しかしながら、アルコール性膵炎に比べると点滴などの保存的治療のみでなく、膵炎の原因となる結石の除去をERCPを中心とした内視鏡的手技で行うことが可能である。本研究では胆石性膵炎の臨床像を検討し、早期の内視鏡治療の安全性と有効性を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

対象は最近経験した胆石性膵炎20例であり、男女比1.2:1、平均年齢は67.1歳(45~86歳)であった。胆石性膵炎の定義は、急性膵炎のうち胆道系酵素(ALP,  $\gamma$ -GTP)の正常値の2倍以上の上昇を認めるもので、1. 総胆管内(乳頭部嵌頓結石も含む)に結石を画像診断で認めたものを確診例、2. 総胆管内結石は認めないものの、胆嚢結石を有するものをpassed stoneとし、両者を胆石性膵炎とした。対象のうち胆石性膵炎確診例は12例、passed stoneは8例であった。同時期に経験した他の原因による急性膵炎55例(アルコール性28例、特発性13例、膵石5例、高脂血症3例、膵管癒合不全2例、その他4例)と臨床像を比較検討し、胆石性膵炎の胆嚢所見、治療成績と予後、早期内視鏡治療における血清アミラー

表1 臨床像の比較

	胆石性膵炎	他の急性膵炎	
症例数 (n)	20	55	
男女比	1.2 : 1	1.5 : 1	
発症年齢 (歳)	67.1 ± 11.3	60.1 ± 19.3	NS
血清アミラーゼ値 (IU/L)	1,863 ± 1,153	1,131 ± 933	P < 0.05
WBC (/ $\mu$ L)	13,805 ± 4,850	13,076 ± 7,422	NS
CRP (mg/dl)	9.4 ± 8.4	7.6 ± 8.9	NS

mean ± SD

ゼ値の推移を検討した。

(倫理面への配慮)

なお、本研究における治療行為に関しては通常の診療で行われるものであり、倫理上の問題はないものと考えられる。ただし、ERCP・PTCSを行うに際しては、あらかじめ口頭および書面にてインフォームドコンセントを得た。

### C. 研究結果

#### 1. 臨床像の比較

他の急性膵炎との臨床像の比較では男女比、発症年齢に差はなく、発症時の白血球数、CRPの炎症反応にも差はみられなかった(表1)。血清アミラーゼ値は胆石性膵炎が1,863 ± 1,153 U/L、他の急性膵炎が1,131 ± 933 U/Lと胆石性膵炎が有意に上昇していた。

#### 2. 胆嚢所見

胆石性膵炎20例の胆嚢所見では胆嚢結石あり

表2 重症度の比較

	胆石性膵炎 (20)	その他の膵炎 (55)
軽症	11 (55%)	35 (64%)
中等症	5 (25%)	10 (18%)
重症	4 (20%)	10 (18%)

表3 胆石性膵炎の治療

	胆管結石確診例 (12例)	Passed stone (7例)
48時間 以内	EST 3例 ERCP→PTBD 2例 NBD 1例(重症) PTBD 1例	ERCP 4例 (3例は重症)
48～72時間 以内	EST 2例 ERCP 1例	ERCP 1例
72時間 以降	EST 1例 ERCP→PTBD 1例	ERCP 1例

13例(65%)、胆嚢結石なし4例(20%)、胆嚢摘出後3例(15%)であった。胆嚢結石を有した13例の結石最大径は5mm未満が10例(77%)、5mm以上が3例(23%)と小結石が多くを占めた。

### 3. 膵炎の重症度

胆石性膵炎では軽症11例(55%)、中等症5例(25%)、重症4例(20%)であり、その他の膵炎との比較では明らかな差はみられなかった(表2)。胆石性膵炎中等症の4例中3例は総蛋白の1項目のみ陽性を示し、臨床的にはほぼ軽症と同等であった。重症の4例中1例は急性閉塞性化膿性胆管炎を併発していた。

### 4. 胆管結石の画像診断率

胆管結石を有した12例におけるUS、CTによる結石描出率はUSが33%(4/12)、CTが42%(5/12)でいずれも低率であった。

### 5. 胆石性膵炎の治療

当教室では胆石性膵炎が疑われたら、早期にERCPを行い、結石除去を行うことを基本方針にしている。その治療結果を表3に示した。passed stoneの1例は患者からの検査拒否があり、MRCPにて胆管結石のないことを確認し、最終診断とした。全体の58%(11/19)は入院

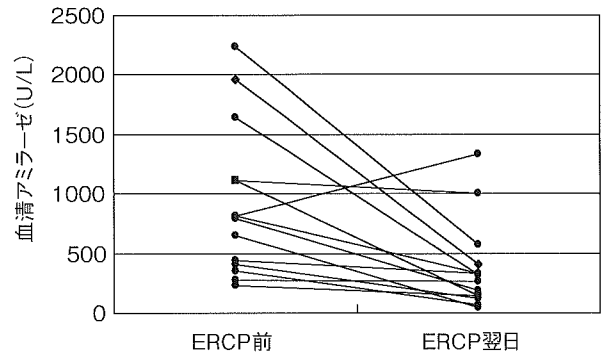


図1 入院3日以内に実施したERCP前後の血清アミラーゼ値の推移

48時間以内にERCPを、72時間以内には全体の84%(16/19)で実施した。胆管結石を有した症例ではESTを中心とした内視鏡治療を実施したが、術後胃、憩室内開口、胆管造影困難などで4例はPTBDを留置し、胆道鏡を使用して結石の除去を行った。

入院72時間以内に実施した14例におけるERCP前後の血清アミラーゼ値の推移では、1例を除き、検査翌日にはアミラーゼ値の低下がみられた(図1)。アミラーゼ値が上昇した1例も保存的治療で翌々日には改善がみられ、術後に重症度が悪化した症例はみられなかった。

### 6. 予後

軽症膵炎12例は全例軽快退院し、PTCSを実施した1例は入院日数72日であったが、他の10例は平均入院日数19日(8～36日)であった。

中等症膵炎5例中4例は軽快退院し、4例中3例にPTCSが実施されたため、平均入院日数は43日(26～55日)であった。残りの1例は入院後75日目に重症薬疹による急性腎不全を発症し、90日目に他院に転院した。

重症膵炎4例中2例は入院日数22日、27日で軽快退院した。残りの2例はpassed stoneであったが、仮性嚢胞や重症真菌性肺炎を併発し、おのおの入院日数が205日、235日と長期となったが、いずれも軽快退院した。

### D. 考察

本邦における胆石性膵炎の頻度は急性膵炎の20%前後と報告されている<sup>1)</sup>。その発症機序として、1)感染胆汁の膵管内逆流、2)活性化された消化酵素を含む十二指腸液の膵管内逆流、3)膵管閉塞時の膵管内圧の上昇があげられている<sup>2)</sup>。

明石<sup>2)</sup>は早期にESTを実施することで膵管口の閉塞を解除し、重症化の進行の阻止をし、結果として胆石性膵炎の予後が良好であることより、膵管閉塞による内圧上昇が発症機序して有力であるとしている。

本検討では他の急性膵炎に比べて炎症反応、年齢、性差などの臨床像では明らかな差はみられなかったが、血清アミラーゼ値が胆石性膵炎では上昇していた。これは結石が乳頭部で膵管を急速に閉塞状態に陥れることが原因となっているものと推測される。

胆石性膵炎を発症する有石胆嚢例では5 mm以下の小結石が77%と多くみられた。杉山ら<sup>3)</sup>による検討においても、胆嚢結石5 mm以下、20個以上が胆石性膵炎を発症する危険因子とまとめられており、このような胆嚢結石例は無症状であっても積極的に手術を勧めていくことが望ましいものと思われる。

胆石性膵炎の臨床的問題点として、その画像診断があげられる。当科では主にUS、CTで胆管結石の有無を入院してすぐに行っているが、今回の検討では胆管結石の描出率はいずれも低率であった。したがって、腹痛の状態、肝胆道系酵素の全般的上昇、胆嚢結石の有無など総合して、内視鏡治療を行うか否かを判断する必要がある。胆石性膵炎では早期の内視鏡治療が膵炎の重症化を防ぐ治療法として有効であると報告されている<sup>4)</sup>。本研究でも重症膵炎4例を含む早期にERCPを実施した14例では、術後アミラーゼが上昇し、膵炎をより重症化させた症例はなく、ERCPの合併症で最も頻度が高い術後膵炎を危惧することはない結果であった。さらに早期に原因結石を除去し、ESTを実施し膵管口を解放することは、膵炎の進行を阻止することも可能と考えられた。

胆石性膵炎の予後は他の急性膵炎に比べると、比較的良好な予後が報告されている<sup>2)</sup>。一方で高木ら<sup>5)</sup>は胆石性膵炎の重症率は69% (24/35)であったとし、そのうち2例が死亡しており、他の原因の膵炎と比較して重症化しやすく、死亡率も高くなる傾向があったと報告している。これは比較的古い症例や、早期内視鏡治療を行った症例が少ないことに起因している可能性もある。

本研究では、重症率は20%と比較的低率で死亡例もなかったが、入院時すでに重症化していた急性膵炎では50%が200日以上長期入院加療を要し、急性膵炎に併発した仮性嚢胞、真菌性難治性肺炎がその原因となっており、重症膵炎は当然ながら慎重な全身管理が必要である。

胆石性膵炎はこれまでの報告からも早期内視鏡治療の有用性が認められているが、真に有用か否かは胆石性膵炎に対して、内視鏡治療を実施する群としない群によるrandomized studyが必要であるが、現実的に実施することは難しいものと考えられる。

## E. 結論

胆石性膵炎に対する早期内視鏡治療は安全な手技であり、胆石性膵炎が疑われたら、積極的に実施すべき治療手技と考えられた。

## F. 参考文献

1. 大槻 眞, 木原康之. 急性膵炎全国疫学調査. 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16年度総括・分担研究報告書 2005; 56-63.
2. 明石隆吉. ERCP膵炎の重症化機序— EST後膵炎, 胆石膵炎と比較して—. 膵臓 2001;16: 83-94.
3. 杉山政則, 鈴木 裕, 阿部展次, 脱 紅芳, 森俊幸, 跡見 裕. 胆石性膵炎の危険因子. 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16年度総括・分担研究報告書 2005; 75-77.
4. Shimizu S. Gall stone pancreatitis: Sixteen years of clinical management. J Hepatobiliary Pancreat Surg 1997; 4: 436-440.
5. 高木健司, 高田忠敬, 安田秀喜, 天野穂高, 吉田雅博, 山川泰彦, 豊田真之, 和田慶太, 伊藤康治, 守屋由紀. 胆石性膵炎の重症度と治療法に関する検討—急性膵炎における位置づけと特徴—. 膵臓 2000; 15: 505-512.

## G. 健康危険情報

該当なし