

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18年度 総括・分担研究報告書

平成19(2007)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」の主任研究者を務め、二期目の2年を終えました。

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。すでに二期目の2年目が終わり、現在までに完成した仕事の公表と、新しい仕事の成果を示す年でもありました。残念ながら満足できる成果をあげることができたとはいえませんが、ここに平成18年度研究報告書を発刊することができ、関係各位の絶大なお協力に対して心からお礼申し上げます。

今年度の新たな成果としましては、日本膵臓学会と共同で自己免疫性膵炎の診断基準を改訂し、「自己免疫性膵炎臨床診断基準2006」を和文だけではなく英文で発表したことがあげられます。この自己免疫性膵炎臨床診断基準が、世界で認められる診断基準となるように、平成19年3月23日には韓国との合同シンポジウムも開催することになっております。さらに自己免疫性膵炎に合併する胆管病変と原発性硬化性胆管炎との病理・病態の異同を解明するために、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」（主任研究者：大西三朗）と共同研究を開始しました。

その他、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の改訂案を作成しましたし、急性膵炎の新しい重症度判定基準を作成し、公開討論会を開催し、検証を進めています。さらに、慢性膵炎患者の標準化死亡率(SMR)は1.55と一般集団に比べ高く、死因別にみると悪性新生物によるSMRは2.02で、特に膵臓癌では、SMR 7.84と著しく高いことなども明らかにしました。

このように、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」に留めるのではなく、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ぬと考えております。

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19年3月3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

### 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・重症度判定基準の改訂と検証	29
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)	
須賀俊博 (札幌厚生病院)	
小泉 勝 (栗原市立栗原中央病院)	
佐田尚宏 (自治医科大学消化器・一般外科)	
白鳥敬子 (東京女子医科大学消化器内科)	
峯 徹哉 (東海大学医学部消化器内科学)	
元雄良治 (金沢医科大学腫瘍治療学)	
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)	
北川元二 (名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科)	
片岡慶正 (京都府立医科大学大学院消化器病態制御学)	
竹山宜典 (近畿大学医学部外科学肝胆膵部門)	
伊藤鉄英 (九州大学大学院病態制御内科学)	
広田昌彦 (熊本大学医学薬学研究部消化器外科学)	
松野正紀 (東北厚生年金病院)	
下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)	
古屋智規 (市立秋田総合病院外科)	
木村憲治 (国立病院機構仙台医療センター消化器科)	
(2) ERCP 後膵炎診断基準の作成— ERCP 後膵炎の前向き検討—	32
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)	
五十嵐良典 (東邦大学大橋病院消化器内科)	
乾 和郎 (藤田保健衛生大学第二教育病院内科)	
入澤篤志 (福島県立医科大学内科学第二講座)	
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)	
川 茂幸 (信州大学健康安全センター)	

川口義明 (東海大学医学部消化器内科)  
 木田光広 (北里大学東病院消化器内科)  
 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)  
 西森 功 (高知大学医学部消化器内科学)  
 花田敬士 (尾道総合病院消化器内科)  
 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) 特殊治療の適正化指針の作成

- (1) 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 ..... 37  
 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学肝胆膵部門)  
 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)  
 北川元二 (名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科)  
 安田健治朗 (京都第二赤十字病院消化器科)  
 坂田育弘 (近畿大学医学部救急医学部門)  
 古屋智規 (市立秋田総合病院外科)  
 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) 消化管内除菌, 経腸栄養の方法と開始時期の検討 ..... 41  
 竹山宜典 (近畿大学医学部外科学肝胆膵部門)  
 大槻 眞, 木原康之 (産業医科大学消化器・代謝内科)
- 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 ..... 44  
 下瀬川徹, 正宗 淳, 佐藤晃彦, 桑 潔, 高木康彦 (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)  
 片岡慶正 (京都府立医科大学大学院消化器病態制御学)  
 広田昌彦 (熊本大学医学薬学研究部消化器外科学)  
 永井秀雄 (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)
- 4) 特定疾患治療研究事業 ..... 48  
 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) 慢性膵炎早期像の解明と早期慢性膵炎診断方法の確立

- (1) 慢性膵炎診断基準の再検討—早期慢性膵炎は— ..... 55  
 小泉 勝 (栗原市立栗原中央病院)  
 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)  
伊藤敏文 (関西労災病院内科)  
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 (福島県立医科大学内科学第二講座)  
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)  
川 茂幸 (信州大学健康安全センター)  
黒田嘉和 (神戸大学大学院消化器外科学)  
佐田尚宏 (自治医科大学消化器・一般外科)  
下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)  
須賀俊博 (札幌厚生病院)  
鈴木範明 (石巻市立病院消化器内科)  
中村光男 (弘前大学医学部保健学科病因・病態検査学)  
成瀬 達 (名古屋大学大学院消化器内科学)  
西森 功 (高知大学医学部消化器内科学)  
広田昌彦 (熊本大学医学薬学研究部消化器外科)

(2) 早期慢性膵炎診断方法の確立— EUS 有用性の検討— ..... 61

小泉 勝 (栗原市立栗原中央病院)  
大槻 眞 (産業医科大学消化器・代謝内科)  
入澤篤志, 佐藤 愛 (福島県立医科大学内科学第二講座)  
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)  
桐山勢生 (大垣市民病院消化器科)  
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)  
安田健治朗 (京都第二赤十字病院消化器科)  
山雄健次 (愛知県がんセンター消化器内科)  
山口武人 (千葉大学大学院腫瘍内科学)

(3) アルコール性膵傷害の初期像

—大酒家で腹部不定愁訴を有する症例が慢性膵炎へ進展するか— ..... 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)  
小泉 大 (自治医科大学消化器・一般外科)

2) 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 ..... 72

丸山勝也 (国立病院機構久里浜アルコール症センター)  
原田勝二 (株式会社 SRL 遺伝子・染色体解析センター)  
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内科学)

広田昌彦 (熊本大学医学薬学研究部消化器外科学)  
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

### 3) 合併症と治療の実態

- (1) 慢性膵炎における糖尿病の合併頻度と病態 ..... 77  
大槻 眞, 田代充生 (産業医科大学消化器・代謝内科)
- (2) 膵性糖尿病の全国疫学調査 2005 年 ..... 82  
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) 慢性膵炎転帰調査における膵性糖尿病の発症に関する検討 ..... 86  
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)
- (4) 慢性膵炎登録患者の予後および死因に関する検討 ..... 91  
大槻 眞 (産業医科大学消化器・代謝内科)  
藤野善久 (産業医科大学公衆衛生学)

## 3. 自己免疫性膵炎

### 1) 診断基準と活動評価

- (1) 自己免疫性膵炎のアトラス作成 ..... 101  
岡崎和一, 内田一茂 (関西医科大学内科学第三)  
西森 功 (高知大学医学部消化器内科学)  
神澤輝実 (東京都立駒込病院内科)  
川 茂幸, 浜野英明 (信州大学健康安全センター)  
大原弘隆, 中沢貴宏 (名古屋市立大学大学院臨床機能内科学)  
田中滋城, 吉田 仁 (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, 河辺 顕 (九州大学大学院病態制御内科学)  
乾 和郎, 中村雄太 (藤田保健衛生大学第二教育病院内科)  
小泉 勝 (栗原市立栗原中央病院)  
須田耕一, 高瀬 優 (順天堂大学大学院人体病理病態学)  
西野隆義 (東京女子医科大学八千代医療センター消化器内科)  
土岐文武 (土岐医院)  
大槻 眞 (産業医科大学消化器・代謝内科)
- (2) 自己免疫性膵炎の活動評価方法, 治療適応と再発に関する研究 ..... 104  
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内科学)  
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 (栗原市立栗原中央病院)  
能登原憲司 (倉敷中央病院病理検査科)  
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)

- (3) 自己免疫性膵炎の膵外合併症：胆管病変 (2002 年自己免疫性膵炎全国調査より) ..... 108  
西森 功 (高知大学医学部消化器内科学)  
川 茂幸 (信州大学健康安全センター)  
大槻 眞 (産業医科大学消化器・代謝内科)
- (4) 硬化性胆管病変 (二次性硬化性胆管炎を除く) についての臨床調査 ..... 114  
西森 功 (高知大学医学部消化器内科学)  
伊藤鉄英 (九州大学大学院病態制御内科学)  
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)  
川 茂幸 (信州大学健康安全センター)  
能登原憲司 (倉敷中央病院病理検査科)  
大槻 眞 (産業医科大学消化器・代謝内科)
- (5) 自己免疫性膵炎の膵外合併症：胆管病変を除く膵外病変 (2002 年自己免疫性膵炎全国調査より)  
..... 120  
西森 功 (高知大学医学部消化器内科学)  
川 茂幸 (信州大学健康安全センター)  
大槻 眞 (産業医科大学消化器・代謝内科)
- (6) 自己免疫性膵炎に合併する膵外病変の実態調査 ..... 125  
川 茂幸 (信州大学健康安全センター)  
西森 功 (高知大学医学部消化器内科学)  
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)  
大原弘隆 (名古屋市立大学大学院臨床機能内科学)  
元雄良治 (金沢医科大学腫瘍治療学)  
能登原憲司 (倉敷中央病院病理検査科)
- (7) 自己免疫性膵炎についての合同臨床調査 ..... 133  
西森 功 (高知大学医学部消化器内科学)  
岡崎和一 (関西医科大学内科学第三)  
川 茂幸 (信州大学健康安全センター)  
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

- (1) 第3回膵嚢胞線維症全国疫学調査（個人調査票の解析）…………… 139  
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（国立長寿医療センター治験管理室）  
吉村邦彦（国家共済虎の門病院呼吸器センター内科）  
広田昌彦（熊本大学医学薬学研究部消化器外科学）  
大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科）
- (2) 膵嚢胞線維症の診断法の改良…………… 152  
成瀬 達, 洪 繁（名古屋大学大学院消化器内科学）  
石黒 洋, 山本明子, 中莖みゆき, 近藤孝晴（名古屋大学大学院健康栄養医学）

## II . 各個研究

### 1. 重症急性膵炎

- (1) 胆石膵炎に対する重症度判定基準の適合性の比較検討  
— Ranson スコアと厚生労働省判定基準を比較して—…………… 161  
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）
- (2) 胆石膵炎診断における ERCP と結石描出…………… 165  
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）
- (3) 急性膵炎における perfusion CT の有用性…………… 169  
武田和憲（国立病院機構仙台医療センター外科）  
木村憲治（国立病院機構仙台医療センター消化器科）
- (4) 急性膵炎発症早期の腸管血行動態と麻痺性イレウスの関係…………… 173  
片岡慶正, 阪上順一, 十亀義生, 高田龍介, 元好朋子, 伊藤令子, 泰井敦子, 馬場武彦, 土佐正俊,  
信田みすみ, 谷口浩也, 保田宏明, 光藤章二, 岡上 武  
（京都府立医科大学大学院消化器病態制御学）
- (5) 重症急性膵炎における High Mobility Group Box Chromosomal Protein 1 (HMGB1) の動態と意義  
…………… 177  
黒田嘉和, 安田武生, 上田 隆, 新関 亮, 沢 秀博, 中島高広（神戸大学大学院消化器外科学）
- (6) 重症急性膵炎に対する Plasma Dia-Filtration (PDF) の有用性…………… 182  
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, 江口 豊（滋賀医科大学救急集中治療医学）



- (7) 遺伝子改変マウスを用いた膵炎発症機構の解析 ..... 186  
 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学)  
 大村谷昌樹, 橋本大輔, 陶山浩一, 尾崎宣之  
 (熊本大学医学薬学研究部消化器外科学, 熊本大学発生医学研究センター)  
 荒木喜美, 山村研一 (熊本大学発生医学研究センター)

- (8) 急性膵炎の進展における凝固線溶系の関与  
 — $\alpha 2$  antiplasmin ノックアウトマウスを用いた検討— ..... 188  
 竹山宜典, 里井俊平, 新崎 亘 (近畿大学医学部外科学肝胆膵部門)  
 岡田清孝, 松尾 理 (近畿大学医学部第2生理)

## 2. 慢性膵炎

- (1) 超音波定量解析を用いた慢性膵炎の早期診断についての研究  
 —超音波内視鏡 (EUS) から— ..... 193  
 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)
- (2) 原因を特定できない上腹部・背部症状を訴える患者における, 膵の超音波内視鏡所見に  
 ついての検討 ..... 196  
 入澤篤志, 佐藤 愛, 高木忠之, 大平弘正 (福島県立医科大学内科学第二講座)
- (3) メタボリックシンドロームにおける膵障害の検討 ..... 200  
 北川元二 (名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科)  
 高橋 玲 (全国土木建築国民健康保険組合中部健康管理センター)
- (4) 膵性糖尿病の臨床的検討—インスリンシグナル伝達の抑制因子 SHIP2 の発現異常による病態—  
 ..... 205  
 船越顕博 (国立病院機構九州がんセンター消化器内科)  
 瀧口総一 (国立病院機構九州がんセンター臨床研究部)  
 宮坂京子 (東京都老人総合研究所臨床生理)
- (5) 圧負荷による活性酸素種依存性シグナルの検討 ..... 210  
 大槻 眞, 浅海 洋, 宮本珠生, 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

- (1) 自己免疫性膵炎の画像診断 ..... 217  
 大原弘隆, 中沢貴宏, 安藤朝章, 林 香月, 田中創始, 小川観人, 城 卓志  
 (名古屋市立大学大学院臨床機能内科学)
- (2) 十二指腸乳頭部生検の IgG4 免疫染色による自己免疫性膵炎の診断の有用性に関する検討 ..... 221  
 神澤輝実, 屠 幸揚, 雨宮こずえ, 来間佐和子, 江川直人 (東京都立駒込病院内科)
- (3) EUS-FNA による自己免疫性膵炎の診断と病態解明 ..... 224  
 山雄健次, 水野伸匡, 澤木 明, 石川英樹, 伯耆徳之  
 (愛知県がんセンター中央病院消化器内科部)  
 成瀬 達, 洪 繁 (名古屋大学大学院消化器内科学)

(4) 自己免疫性膵炎再燃に関する検討 .....	228
乾 和郎, 芳野純治, 奥嶋一武, 三好広尚, 中村雄太, 服部昌志 (藤田保健衛生大学第二教育病院内科)	
(5) 自己免疫性膵炎に合併する膵外病変の検討 .....	232
川 茂幸 (信州大学健康安全センター) 浜野英明, 新倉則和, 村木崇, 尾崎弥生, 清澤研道 (信州大学医学部消化器内科)	
(6) IgG4 関連硬化性唾液腺炎と自己免疫性膵炎の病理組織学的相違点 .....	237
能登原憲司, 和仁洋治, 津嘉山朝達 (倉敷中央病院病理検査科)	
(7) IgG4 関連リンパ節病変の病理学的検討 .....	241
能登原憲司, 和仁洋治, 津嘉山朝達 (倉敷中央病院病理検査科) 藤澤真義 (姫路赤十字病院検査部)	
(8) 顆粒球の浸潤を伴う自己免疫性膵炎の病理組織学的検討 .....	245
須田耕一, 高瀬 優, 福村由紀, 柏木聡子, 内藤嘉紀, 阿部 寛, 柿沼千早 (順天堂大学大学院人体病理病態学)	
(9) WBN/Kob ラットの膵炎・耳下腺炎における自己免疫性機序の関与及び調節性 T 細胞の免疫応答 .....	250
岡崎和一, 坂口雄沢 (関西医科大学内科学第三) 稲葉宗夫, 津田雅庸, 福井淳一, 上田祐輔, 大前麻理子, 安藤祐吾, 郭 可泉, 池原 進 (関西医科大学第一病理学)	

#### 4. 膵嚢胞線維症

(1) RNA 干渉法 (siRNA) を用いた CFTR 機能異常の解析 .....	257
成瀬 達, 洪 繁 (名古屋大学大学院消化器内科学) 石黒 洋, 山本明子, 中莖みゆき, 近藤孝晴 (名古屋大学大学院健康栄養医学)	
(2) わが国の嚢胞性線維症症例における CFTR 遺伝子変異に関する解析 .....	261
吉村邦彦, 安斎千恵子 (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)	

研究成果の刊行に関する一覧表 .....	267
----------------------	-----

#### 参 考

第 1 回研究打ち合わせ会プログラム .....	285
第 2 回研究報告会プログラム .....	293
Korea-Japan Symposium on Autoimmune Pancreatitis (KOKURA 2007) program .....	299
各種ワーキンググループ会議 .....	302

# 構成員名簿



# 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最終改訂案の妥当性を検証するために急性膵炎を対象に前向き調査を行った。
- ②ERCP後膵炎の診断基準を作成するためにERCP後膵炎の前向き調査を行い、332例中37例(11.1%)がERCP後膵炎と診断された。
- ③動注治療、選択的消化管除菌、および経腸栄養の適応、開始時期、施行期間の適正化と指針を作成するために急性膵炎症例で前向き調査を行った。
- ④急性膵炎患者の4.6%に*PSTI*遺伝子変異を認め(健常対照群では0.6%)、アルコール性急性膵炎の発症に*PSTI*遺伝子変異が関連している可能性を示した。また、*TLR2* intron2 GT repeat多型は健常者に比べ重症急性膵炎患者で有意に短く、膵炎の病態との関連が示唆された。
- ⑤*PSTI*の発現欠損マウスを用いて、膵内で異所性に活性化されたトリプシンの活性が内因性の制御能を超えると膵障害が発症することを明らかにした。
- ⑥重症急性膵炎の医療費新規受給者数は年々増加し、平成17年度には1,822人であった。一方、更新受給者数は平成16年度の192人から168人にまで減少した。
- ⑦医療費受給証更新理由が記載されていないにもかかわらず更新された例が20例もあったことから、更新が必要である具体的な理由を記載する条件などを加えた更新用臨床個人調査票の改訂案を作成した。

#### 慢性膵炎

- ①スコアリングシステムによる慢性膵炎早期の診断を試みたところ、アルコール性では慢性膵炎と確定診断される前に72%が合計点5点(8点満点)以上であったが、非アルコール性では38%と少なく、非アルコール性の早期の把握は難しかった。
- ②膵管像の軽度変化例ではEUSの膵実質異常像がみられたが、慢性膵炎早期を示唆するEUS所見の多くは可逆性であった。
- ③アルコール性慢性膵炎症例の45%は飲酒量1日平均80g未満で、腹痛・背部痛・脂便などの陽性率は低く、その初期病変を捉えるためには、より詳細・軽微な症候・所見を検討する必要がある。
- ④アルコール依存症者では、健常者に比し*ADH1B\*1/1B\*1*(typical ADH)の頻度が有意に高く、*multi-drug resistance 1(MDR1)*遺伝子変異の頻度も高い傾向にあった。
- ⑤慢性膵炎全国調査で集計した慢性膵炎患者957例中365例(38.1%)が糖尿病を合併していた。糖尿病を合併した慢性膵炎の75.3%はアルコール性で、また、76.7%は膵石灰化を有していた。
- ⑥慢性膵炎に合併した糖尿病患者における糖尿病合併症の頻度は17.3%で、2型糖尿病患者の約半分であった。アルコール性慢性膵炎で糖尿病合併症を有する頻度が高かった。
- ⑦2005年の1年間に受療した膵性糖尿病患者の全国調査を層化無作為抽出法にて実施した。一次調査回答で解析可能症例数は3,915例で、47.9%は慢性膵炎に伴う膵性糖尿病であった。
- ⑧膵性糖尿病の2005年の年間受療患者数は42,100人、有病患者数は人口10万人当たり32.9人と推定され、膵性糖尿病は糖尿病総患者の0.57%であった。
- ⑨慢性膵炎の8年間経過観察調査の結果、糖尿病発症率は飲酒継続群(40.9% vs 非飲酒群20.8%)、*camostat*非投与群(32.7% vs *camostat*投与群24.3%)、および石灰化慢性膵炎群(35.3% vs 非石灰化慢性膵炎群26.7%)で高いことを明らかにした。

⑩慢性膵炎患者の標準化死亡率(SMR)は1.55, 悪性新生物によるSMRは2.02と一般集団よりも有意に高率であった. 特に膵臓癌では, SMR 7.84と著しく高かった.

### 自己免疫性膵炎

- ①「自己免疫性膵炎臨床診断基準2006」を「膵臓」と「Journal of Gastroenterology」に公表した.
- ②国際的に共通する自己免疫性膵炎診断基準を作成するために, 「日韓自己免疫性膵炎シンポジウム」を開催した.
- ③年齢, 性, 飲酒量, 画像所見, 血液検査所見, 組織所見, 膵外病変などをスコア化した自己免疫性膵炎の診断・活動度スコアは, 診断感度は81.3%, 特異度100%であった.
- ④自己免疫性膵炎の81%に硬化性胆管病変が存在し, 10%の症例には膵外胆管の狭窄を合併していた.
- ⑤191例の自己免疫性膵炎において胆管病変以外の膵外病変としては, 唾液腺病変(9.4%), 後腹膜線維症(7.3%), 慢性甲状腺炎(2.6%)などがあつた. 唾液腺病変合併例では血清IgG4値が著明な高値を示し, 臨床像はミクリッツ病に近かった.
- ⑥原因不明の硬化性胆管病変の臨床像を明らかにするため, 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の肝・胆道疾患に関する調査研究班(主任研究者: 大西三朗)と共同で硬化性胆管病変についての臨床調査を行うことにし, 臨床調査票を作成した.

### 膵嚢胞線維症

- ①膵嚢胞線維症の典型的な患者では, 繰り返す呼吸器感染により呼吸不全が進行し, 同時に栄養状態が悪化し, 入院治療を必要とする期間が徐々に長くなり, 15~20歳で死亡しており, 白人の膵嚢胞線維症と類似していた.
- ②膵嚢胞線維症の診断に必要な, 汗のCl<sup>-</sup>濃度の測定は高感度クロライド電極法の導入により簡便となり, 膵外分泌不全の診断には便中エラスターゼが有用であった.

## A. 研究目的

本研究班の目的は, 重症急性膵炎, 慢性膵炎, 膵嚢胞線維症患者の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, 研究成果を普及することであり, これらの研究の結果により, 医療費の節減だけでなく, 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.

### I. 重症急性膵炎

2003年の急性膵炎推計受療患者数は35,300人で, 1998年調査時の1.8倍に増加していた. 急性膵炎全体の致命率は2.9%に低下していたものの最重症例の致命率は60%にも達していた. 重症急性膵炎の致命率を改善するために, ①簡便で明解, かつ客観的に判定できる急性膵炎(ERCP後膵炎を含む)の診断と重症度判定基準の作成と検証, ②特殊治療(動注, 消化管内除菌, 経腸栄養)の適応と開始時期・施行期間の指針作成, ③急性膵炎重症化の分子病態の解明と重症化阻止

法の開発, ④重症急性膵炎医療受給者証新規および更新用臨床個人調査票の改訂を行うことを目的とした. 得られた研究成果を普及することにより, 急性膵炎の重症化阻止と, 救命率の改善ができるだけでなく, 特定疾患治療研究事業の適正運用にも繋がり, 医療費の節減が期待される.

### II. 慢性膵炎

現行の慢性膵炎診断基準は, すべての成因の慢性膵炎に共通する終末像を診断する基準であり, この基準で診断された慢性膵炎は非可逆性で, 慢性膵炎患者の平均寿命は短く, 悪性腫瘍の合併が多い. そこで, ①慢性膵炎早期像の解明と早期慢性膵炎診断方法の確立, ②成因別慢性膵炎の診断基準作成のためのアルコール性膵傷害の初期像の解明と, ③アルコール性膵炎におけるアルコール依存症遺伝子多型との関連解明, ④慢性膵炎の転帰(悪性腫瘍の種類と頻度)と合併症(膵性糖尿病)の解明, ⑤膵性糖尿病の疫学調査, ⑥自己免疫性膵炎の診断基準, 膵外

病変と活動評価方法を検討することを目的とした。得られた研究成果を普及することで医療費の節減と患者のQOLを改善する。

### 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。本邦では極めて稀であるが、①本邦におけるCF患者の実態と病態を明らかにし、②本邦におけるCFの原因遺伝子(CFTR)変異を解明する。さらに、③CFTR機能異常とCF発症機序を解明し、④CFの早期診断と治療支援体制を確立して、患者の生命予後とQOLを改善することを目的とした。

## B. 研究方法

### I. 重症急性膵炎

#### 1. 急性膵炎の診断基準と重症度判定基準の改訂案の検証と公聴会

急性膵炎診断基準と重症度判定基準最終改訂案の妥当性を検証するために、本研究班班員と関連施設において、既存の重症度判定項目と重症度判定基準改訂案における判定項目および予後について急性膵炎を対象に前向き調査を行った。さらに、公聴会を開催して一般からの意見を聞いた。

#### 2. ERCP後膵炎診断基準の作成

ERCP後膵炎の診断基準を作成するために本研究班班員施設において、ERCP後膵炎の前向き調査を行った。

#### 3. 重症急性膵炎における特殊治療の適正化指針の作成

急性膵炎全国疫学調査票で、動注治療、選択的消化管除菌(SDD)および経腸栄養(EN)が施行されていた症例の治療方法、治療内容、治療期間を解析し、重症急性膵炎に対する特殊治療の問題点を明らかにした。さらに、本研究班班員および関連施設において、重症急性膵炎における特殊治療の前向き調査を行った。

#### 4. 急性膵炎重症化機序の解明

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患者背景因子が重症急性膵炎の病態や予後に関連すると考え、本研究班班

員および関連施設において同意が得られた症例の膵分泌性トリプシンインヒビター(pancreatic secretory trypsin inhibitor; PSTI)、マクロファージ遊走阻止因子(macrophage migration inhibitory factor; MIF)、Toll様受容体(Toll like receptor 2; TLR2)の遺伝子解析を行った。また、種々の遺伝子改変マウスを作成し、膵腺房細胞内のトリプシン活性、および膵炎像を解析した。

### 5. 特定疾患治療研究事業

全国47都道府県に対して、平成17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アンケート調査し、すべての都道府県から回答を得た。同様の方法で行った平成10～16年度の調査結果と比較検討した。

### Ⅱ. 慢性膵炎

#### 1. 慢性膵炎早期像の解明と早期慢性膵炎診断方法の確立

##### 1) 早期慢性膵炎像

慢性膵炎早期の診断を目指した臨床診断基準を設けた。本研究班班員施設で慢性膵炎と確定診断された例の、確定診断される前で、過去の臨床経過、検査所見を確認できる症例を対象とし、男性1点、飲酒歴有1点、膵炎発作回数で0から3点、EUSのhyperechoic foci 1点、ERCP・MRCP分枝膵管数本の異常を1点とし、それ以上を2点とし、点数を加算してスコアを算出した。

##### 2) 早期慢性膵炎診断方法の確立；EUS有用性の検討

①臨床像から膵炎を疑い、ERPとEUSを同時期に施行できた例のうち、ERPでの膵管像がCambridge criteriaの軽度変化例におけるEUS異常所見の出現頻度を求めた。

②明らかな原因を同定できない上腹部痛で早期の慢性膵炎を疑い、初回にEUSで異常所見を呈した症例においてEUSの異常所見項目数の推移を検討した。

#### 2. アルコール性膵傷害の初期像の解明

大酒家で腹部不定愁訴を有する症例が慢性膵炎へ進展するか否かを明らかにしようとした。

##### 1) 慢性膵炎全国調査の解析

1994年に登録し、1998年および2002年に追跡



調査を行った慢性膵炎症例を対象に、成因、飲酒状況、喫煙状況、症候・所見などについて解析した。

## 2) 大酒家を対象とした食事習慣・腹部症状調査

大酒家をアルコール性慢性膵炎症例および非慢性膵炎症例に層別化し、前者は本研究班班員に調査を依頼し、後者は久里浜アルコール症センターに依頼することにした。

## 3. アルコール性膵炎におけるアルコール依存症の検討

試料提供者本人の記載による提供者の性別、年齢、飲酒開始年齢、久里浜式アルコール症スクリーニングテスト(KAST)、CAGE、AUDITを用いたアンケート調査を行う。

## 4. 遺伝子多型とアルコール性膵炎の関連

①アルコール性慢性膵炎患者、②アルコール多飲歴のない慢性膵炎患者(非アルコール性慢性膵炎患者)、③明らかな膵障害のないアルコール依存症患者と、④健状人を対象とし、multidrug resistance 1 (MDR1)とアルコール脱水素酵素1B (ADH1B)遺伝子の多型を検討した。

## 5. 慢性膵炎における糖尿病の合併頻度と病態

慢性膵炎全国調査で集計した慢性膵炎957例の臨床調査票を基に、糖尿病合併症例の特徴、糖尿病に対する治療内容と血糖コントロール状況、糖尿病合併症に関して解析した。

## 6. 膵性糖尿病の全国疫学調査

2005年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層化無作為抽出法で実施した。回答を得られた施設に対して二次調査票(症例調査票)への記載を依頼した。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た。

## 7. 慢性膵炎転帰調査の解析

### 1) 膵性糖尿病に関する検討

1994年に慢性膵炎として登録された患者のうち、1998年と2002年に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例を対象に、アルコール摂取の有無、薬物治療の有無、膵石合併の有無と膵性糖尿病

の発症の関連について検討した。

### 2) 慢性膵炎の予後と死因

1994年に登録された慢性膵炎患者のうち2002年の状態が追跡確認できた1,656例を対象に、予後および死因に関して検討した。慢性膵炎患者の1994年から2002年までの追跡期間中の死亡265例の死因別標準化死亡率(SMR)を人年法を用い、1998年全国人口動態統計を基準に算出した。

## III. 自己免疫性膵炎

### 1. 自己免疫性膵炎診断基準

自己免疫性膵炎臨床診断基準改訂案に対する公開討論会を開催した。また、自己免疫性膵炎臨床診断基準2006と、韓国および米国Mayo Clinicから報告された自己免疫性膵炎診断基準を比較し、2007年3月23日に「日韓自己免疫性膵炎シンポジウム」を開催し、国際的に共通する自己免疫性膵炎診断基準を作成することにした。

### 2. 自己免疫性膵炎活動評価

年齢、性、飲酒量、画像所見、血液検査所見、組織所見、膵外病変などをスコア化し、総点数から活動性を評価する試案を作成し、その意義を検討した。

### 3. 膵外病変の検討

1) 2002年の自己免疫性膵炎全国調査で二次調査票が得られ、2006年に改訂された自己免疫性膵炎臨床診断基準を満たした191例の、肝・胆管など膵外病変合併について解析した。

2) 本研究班と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の肝・胆道疾患に関する調査研究班(主任研究者:大西三朗)から、共同ワーキンググループを組織し、鑑別すべき硬化性胆管病変について検討し、鑑別のための臨床調査票を作成した。両研究班の参加施設等を対象に臨床調査を行い、硬化性胆管病変の鑑別に有用な項目を抽出する。

## IV. 膵嚢胞線維症

### 1. 第3回膵嚢胞線維症全国疫学調査個人調査票の解析

2004年1年間ならびに過去10年間のCF患者に関する第3回全国疫学調査を実施した。2次調査

で回収された17症例の個人調査票を解析し、日本人のCF患者の病状の経過と治療の実態を明らかにした。

## 2. 膵嚢胞線維症の診断法の改良

ラジオメーター社の高感度クロライド電極(ISE/HS25C1)と不感電極(REF601)を用いた微量の汗Cl<sup>-</sup>濃度解析法を開発した。また、便中エラスターゼ測定による膵外分泌不全の診断能を検討した。

(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16年文部科学省・厚生労働省告示第1号)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やIDは使用せず、施設番号、年齢、男女別の記載とし、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うえで、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承認を得、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うえで行った。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)、③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A<sub>2</sub>(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)、④膵分泌性トリプシンインヒビター(PSTI)遺伝子解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)、⑤慢性膵炎全国実態調査(第03-17号)、⑥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)、⑦アルコール性膵炎の原因遺伝子の解析(第セ03-04号)、⑧膵性糖尿病の全国調査(第05-59号)、⑨慢性膵炎予後調査(第03-18号)、⑩自己免疫性膵炎全国実態調査(第03-21号)、⑪膵嚢胞線維症の全国疫学調査(第04-57号)、⑫内視鏡的逆行性胆管膵管造影(ERCP)後膵炎実態調査(第06-42号)、⑬早期慢性膵炎診断基準の妥当性の検討—前向き研究—(第06-61号)。

## C. 研究結果および考察

### 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訂

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訂した(表1)。

急性膵炎重症度判定基準に関しては、平成15年度と16年度の改訂試案を経て、血液検査と臨床徴候、年齢など9項目からなる予後因子と、造影CT Grade分類を独立させた最終改訂案を作成した。平成17年度には平成15年(2003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訂案の有用性と、重症度スコア別致命率を検討したところ、重症度スコア2点以下の致命率が0.8%であったのに対し、重症度スコア3点以上では致命率が24%と明らかに差がみられたことから、重症度スコア3点以上を「重症」と判定し、2点以下

表1 急性膵炎診断基準改訂最終案

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

上記3項目中2項目以上を満たし、他の膵疾患および急性腹症を除外したものを急性膵炎と診断する。ただし、慢性膵炎の急性増悪は急性膵炎に含める。

注：膵酵素は膵特異性の高いもの(膵アマラーゼ、リパーゼなど)を測定することが望ましい。

## A. 予後因子

1. BE  $\leq$  -3 mEq/lまたはショック
2. PaO<sub>2</sub>  $\leq$  60 mmHg (room air)または呼吸不全
3. BUN  $\geq$  40 mg/dl(または Cr  $\geq$  2.0 mg/dl)または乏尿
4. LDH  $\geq$  基準値上限の2倍
5. 血小板数  $\leq$  10 万/mm<sup>3</sup>
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 PaCO<sub>2</sub>  $<32$  torr  
 (2) 脈拍  $>90$  回/分 (4) 白血球数  $>12,000/\text{mm}^3$ か  $<4,000/\text{mm}^3$ 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

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

□ Grade 1    ▨ Grade 2    ■ Grade 3

造影CT Grade  $\geq$  2：重症

		炎症の膵外進展度		
		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 急性膵炎重症度判定基準改訂最終案

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)は独立した重症度判定因子であり、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。

を「軽症」とした。また、造影CT Gradeが2以上であれば、予後因子スコアにかかわらず重症とした(図1)。この急性膵炎重症度判定基準の最終案に対する公聴会を2006年4月20日に北九州国際会議場で開催し、多くの意見を聞いた。さらに、2006年3月1日から2007年2月28日までの1年間に発症した急性膵炎症例について、現在の重症度判定項目と重症度判定基準改訂案における判定項目および予後について、本研究班班員と関連施設で前向き調査を行った。調査結果の集計と重症度判定基準改訂案の妥当性については平成19年3月以降に行う。

## 2. ERCP後膵炎の診断基準の作成

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、前向き調査を行い、332例の調査票を回収した。このうち37例がERCP後膵炎と診断され、ERCP後膵炎発

症率は11.1%にも達し、日本内視鏡学会の報告(0.083%)<sup>1)</sup>に比べ約133倍であった。この理由については現時点では明らかではないが、膵臓を専門にしている施設での調査であり、これらの施設では、IDUSやEST、EPBDなど急性膵炎を合併する率が高い手技が多い可能性が考えられ、さらに症例を蓄積し、手技内容に関する調査する予定である。

## 3. 重症急性膵炎に対する特殊治療(動注治療、SDD、EN)の適正化指針の作成

1) 動注治療の適応と開始時期、施行期間の検討  
 動注治療が施行された139例中では121例(87.1%)が救命され、致命率12.9%と以前の年次別全国調査成績に比べ<sup>2-4)</sup>、最も優れた結果であった(表2)。しかし、動注治療が行われた症例の68.3% (139例中95例)は重症度スコア2点以上(最大18点)の重症例であったが、28.8% (40例)

表2 動注療法の年次別全国調査(難治性膵疾患に関する調査研究班)

報告年度 報告者	対象	期間	例数	致命率
平成9年度(1997) 松野 <sup>2)</sup>	全国基幹病院を中心とするアンケート調査	～1997年12月 までの症例	196例	17.9%
平成12年度(2000) 松野 <sup>3)</sup>	研究班構成メンバー関連施設	1995年～1998年 症例	92例	18.5%
平成13年度(2001) 松野 <sup>4)</sup>	研究班構成メンバー関連施設	1999年～2001年 症例	104例	17.3%
平成17年度(2005) 片岡・大槻	全国調査層化 無作為抽出法	2003年1月～12月 1年間症例	139例	12.9%

は重症度スコア0～1点の軽症・中等症であったことから、動注治療例の致命率が低下したのは、動注治療を早期に施行された結果か、あるいは、施行する必要性がない軽症例にも本治療が実施された結果なのかを明らかにする必要がある。

動注治療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であり、その適応決定には造影CTが不可欠である。今回の急性膵炎前向き調査ではCT画像を添付することにしており、動注開始時の膵局所病態、動注治療における使用薬剤、施行期間などを詳細に解析する目的で、調査票回収を進めている。

#### 2) SDD, EN治療の適応と開始時期、施行期間の検討

重症急性膵炎でのSDDとENの施行率はそれぞれ14.4%、10.7%であった。急性膵炎発症後4日以内の開始はSDDで69.2%、ENでは30.6%であった。SDDの投与部位では空腸(44.9%)が最も多かったが、15.3%では胃内に投与されていた。投与内容ではポリミキシンBやカナマイシンなどの非吸収性抗菌薬の投与が最も多かったが、抗菌薬が全く投与されていない症例が21.8%もあった。このような結果は、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を示しており、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る。

現在本研究班班員と関連施設において、重症急性膵炎に対する特殊治療の前向き調査を実施中で、2007年3月には症例調査票を回収予定である。

#### 4. 急性膵炎重症化機序の解明

急性膵炎患者の4.6%(130例中6例)にPSTI遺伝子変異を認めたが、健常対照群ではPSTI遺伝子変異は0.6%(165例1例)のみであり、アルコール性急性膵炎の発症にPSTI遺伝子変異が関連している可能性が考えられた。MIF遺伝子多型と急性膵炎重症化との間に関連を認めなかった。一方、結核、関節リウマチなどの炎症性疾患との関連が報告されているTLR2 intron2 GT repeat<sup>5)</sup>の多型は健常者に比べ重症急性膵炎患者で有意に短く、膵炎の病態に関与している可能性が考えられた。今後軽・中等症群や感染症合併例との比較検討が必要である。

PSTIの発現欠損マウスを用いて、膵内で異所性に活性化されたトリプシンの活性が内因性PSTIの制御能を超えると膵障害が発症することを明らかにした。

#### 5. 特定疾患治療研究事業

平成17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は全国で1,822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<sup>6)</sup>の35.7%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。一方、平成17年度の更新受給者数は168人で、3年度以上にわたり更新した患者は更新者全体の11.3%を占めていた。平成17年度に更新された症例のうち57例の更新用の重症急性膵炎臨床調査個人票を検討したところ、更新理由が1項目も記載されてないにもかかわらず更新が認められていたものが20例もあった。更新者数が減少しない主な原因として、都道府県の