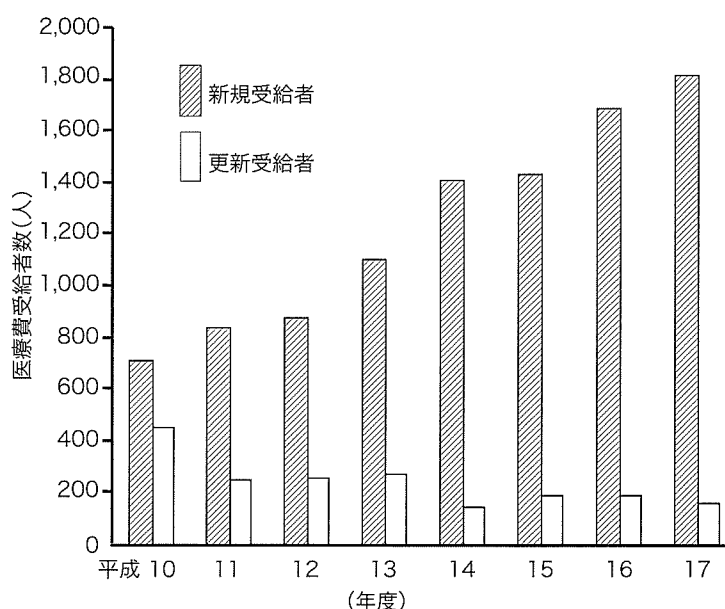


A. 重症急性膵炎医療受給者数の推移



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	17年度
前々年度以前	14人 (5.0)	5人 (3.3)	2人 (1.1)	9人 (4.7)	3人 (1.8)
前々年度	21人 (7.6)	9人 (5.9)	7人 (3.8)	11人 (5.7)	16人 (9.5)
前年度	163人(58.6)	88人(57.9)	63人(34.4)	85人(44.3)	78人(46.4)
該当年度	80人(28.8)	50人(32.9)	111人(60.6)	87人(45.3)	71人(42.3)
合計	278人	152人	183人	192人	168人

() : 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17年度には1,822人であった(A)。一方、更新受給者数は、平成14年度では152人であったが、平成16年度には192人にまで増加していたが、平成17年度には168人にまで減少した(B)。

特定疾患審査会が審査機能を果たしていないことが考えられる。さらに、都道府県によっては、健康対策課疾病対策係より患者宛に継続申請書送付されており、更新申請を促すような状態になっていることも更新者数が減少しない理由となっている可能性がある。

そこで、「重症急性膵炎が原因で発症した合併症(膵および膵周囲膿瘍、膵液瘻、腸瘻)の治療が継続している場合」、および「初回認定時から膵炎治療目的による入院が継続している場合」の2項目のうち1項目以上を認め、かつ更新理由記載欄に更新が必要である具体的な理由が記載されている場合にのみ更新可能とした、更新用臨床個人調査票の改訂案を作成した。

II. 慢性膵炎

1. 早期慢性膵炎の診断

アルコール性急性膵炎は高頻度で慢性膵炎へ

進展することから、成因がアルコールで、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、男性1点、飲酒歴有1点、膵炎発作の回数で0~3点、EUSのhyperechoic foci 1点、ERCP・MRCPでの分枝膵管数本の異常1点、それ以上の異常を2点とした点数による早期慢性膵炎の診断基準を考えた。この基準に従ってアルコール性25例(男性24例)、非アルコール性13例(男性11例)を検討した。慢性膵炎確診例と診断される前の最終診察時の点数をみると、アルコール性例では5点以上が72%(18例)であったが、非アルコール性例では5点以上は38%のみであった。アルコール性ではEUSの異常頻度が高く、非アルコール性ではERCPによる膵管像の異常頻度が高かった。アルコール性で初回3点、4点であった14例では、慢性膵炎確診例と診断される前には4点は2例のみで、12例(85.7%)は5点以上に悪化しており、3点、4点を慢性膵炎

疑診とすることが適当考えられた。一方、非アルコール性例では、初回2点が8例と多かったが、最終時点でも5点以上は3例にすぎず、早期の把握は難しかった。このような結果から、慢性膵炎は成因別に早期像を規定すべきであると考えられる。今回の慢性膵炎早期診断基準の検討からみても特発性に関しては診断能の改善は困難であるといえる。

可逆性のある、すなわち治療効果が期待される慢性膵炎の診断はアルコール性の症例において可能であると考えられる。今回5点以上を慢性膵炎早期とし、3～4点を慢性膵炎早期が疑われるとしたが、前向き研究でさらに妥当性を確かめる必要がある。

2. 早期慢性膵炎診断方法の確立：EUS有用性の検討

EUSでは、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所見を有用とした。またERPで軽度の膵管変化を示す症例では、EUS点状高エコー、斑状高エコーなどの膵実質の変化が高頻度に観察された。慢性膵炎早期と疑診した例では、初回EUS検査時に点状高エコーと索状高エコーが全例にみられ、EUSで経過観察中の異常所見数の変動は小さく、経過中悪化と改善例が各2例、変化なしが7例であった。EUSで慢性膵炎早期の診断が可能であることが示されたが、慢性膵炎早期を示唆するEUS所見の多くは可逆性であると推測された。

3. アルコール性膵傷害の初期像の解明

1) 慢性膵炎全国調査の解析

1994年と1998年にアルコール性慢性膵炎と診断された1,023例では、現在も飲酒している症例が41%で、52%は現在禁酒していると回答した。飲酒量に関しては、アルコール換算で1日摂取量0～39gが20%、40～79gが25%と、80g未満が全体の約半数を占めていた。飲酒期間では、20年以上の長期飲酒例が過半数であった。

アルコール性膵障害に飲酒量の閾値はないとされている。大酒家のうち膵障害をおこす頻度は10%程度であり⁷⁾、アルコール性慢性膵炎症例の30%は機会飲酒程度のアルコール摂取量であるとしている研究もある⁸⁾。今回の解析では、飲酒期間に関しては20年以上の長期飲酒症例が

過半数を占めていたが、1日飲酒量では80g未満の症例が45%を占めていた。2005年度に作成したアルコール性膵症診断基準案では、飲酒量をZurich classification 1997⁹⁾に準じて、「1日80g以上のアルコール摂取歴があり」としており、基準飲酒量設定の妥当性が問題となる。しかし、飲酒例では飲酒量を過少申告する傾向があり、これらの症例がアルコール性膵症診断基準案に合致しないわけではないと考えられる。

アルコール性慢性膵炎症例では喫煙率(現在喫煙者もしくは喫煙歴がある症例)が78%であったのに対し、非アルコール性慢性膵炎症例では25%にすぎなかった。

アルコール性慢性膵炎症例では40%以上に膵石や糖尿病がみられたのに対し、腹痛・背部痛・脂肪便の頻度は5～20%程度と低かった。アルコール性膵障害の初期像を解明するため提唱したアルコール性膵症の診断基準案に、「飲酒に起因し、反復する消化器症状(腹痛、下痢、脂肪便など)があるもの」を設定したが、完成されたアルコール性慢性膵炎症例でも、腹痛・脂肪便などの陽性率が低いことを考慮すると、より詳細・軽微な症候・所見を捉えることが必要であると考えられた。

2) 大量飲酒例を対象とした食事習慣・腹部症状調査

今年度は調査票を作成した。平成19年度に大量飲酒例非慢性膵炎症例100例、アルコール性慢性膵炎症例100例を目標に、調査を実施することにした。痛みとまで表現されない軽微な症候を捉えうるように設問の設定を検討し、食事習慣・排便習慣に関しては別項目で詳細に調査を行うことにした。大量飲酒例のうち慢性膵炎に進展する例の症候・所見に関して何らかの有益な知見が得られることが期待される。

4. 遺伝子多型とアルコール性膵炎の関連の解明

本年度はアルコール性慢性膵炎患者が9例しか確保できず、依存症の有無の検討および遺伝子多型について検討ができなかった。アルコール性慢性膵炎の対照となる明らかな膵障害のないアルコール依存症患者54例および健常者42例のMDR1遺伝子のC3435TおよびG2677A変異、さらにADH2遺伝子の多型を測定した。

表3 慢性膵炎に合併した糖尿病患者366例と2型糖尿病患者における糖尿病合併症の頻度の比較

	慢性膵炎に合併した 糖尿病(n=366)	2型糖尿病 ¹⁾ (n=244)	糖尿病疑い症例 ²⁾ (n=226)
神経障害	8.2%	15.6%	2.7%
網膜症	9.6%	13.1%	0%
腎症	6.8%	15.2%	3.1%
足壊疽	0.5%	1.6%	0%
心臓病	0.8%	15.8%	10.0%
脳卒中	1.1%	7.9%	5.3%

2型糖尿病および糖尿病疑い症例のデータは平成14年度糖尿病実態調査に基づく(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/08/s0806-4.html>)

¹⁾現在糖尿病治療を受けている人

²⁾HbA1cが6.1%以上であるが現在治療を受けていない人

アルコール依存症者では、*MDR1* 遺伝子の C3435T の mutant allele *T* の頻度が健常者に比較して高い傾向を示した($p < 0.1$)が、G2677A の変異は両者において有意差が認められなかった。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 ($p < 0.001$) に高かった。

今後、アルコール性慢性膵炎および非アルコール性慢性膵炎の検体の確保が重要案件となる。

5. 慢性膵炎における糖尿病の合併頻度と病態

慢性膵炎患者957例中365例(38.1%)が糖尿病を合併していた(膵性糖尿病)。糖尿病を合併した慢性膵炎の75.3%(275例)はアルコール性であり、76.7%(289例)は膵石灰化を有していた。85.2%は糖尿病に対する何らかの治療を受けており、半数以上でインスリン治療が行われていたが、グリコヘモグロビン(HbA1c)値は平均7.5%で、糖尿病のコントロールが悪かった。膵性糖尿病においてはインスリンのみならずグルカゴン分泌能も低下しており、低血糖を起こしやすいことから、緩めの血糖コントロールが行われている結果であると考えられる。慢性膵炎に伴う糖尿病の頻度は、慢性膵炎の診断に用いた基準や成因、慢性膵炎の病期によって大きく異なっている^{10,11)}。さらに膵外分泌機能障害の程度に相関して、糖尿病の頻度が増加し糖尿病の程度が重症となりインスリン治療が必要となる症例が増加する¹⁰⁾。

糖尿病合併症は17.3%(63例)に認められ、神経障害は8.2%、網膜症9.6%、腎症6.8%で、合併症の発症頻度は2型糖尿病患者の約半分で

あった。一方、膵性糖尿病患者における心臓病と脳卒中の合併頻度は、2型糖尿病患者の1/20、1/8と非常に低かったが(表3)、アルコール性慢性膵炎では糖尿病合併症を有する割合が多かった。

6. 膵性糖尿病の全国疫学調査

一次調査の回答率は35.2%で、回答で解析可能症例数は3,915例、そのうち1,874例(47.9%)は慢性膵炎に伴う膵性糖尿病であった。膵性糖尿病の2005年1年間の受療患者数は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、全糖尿病患者の0.57%に相当した(2002年の糖尿病が強く疑われる人:約740万人<http://www.dm-net.co.jp/calendar/2003/08/001954.php>)。現在二次調査をもとに、成因別受療者数、新規発症数、病態、治療などについて解析を行い、膵性糖尿病の病態を明らかにする。

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年に糖尿病を認めなかった408例の、2002年における飲酒状況別の糖尿病の発症率をみると、飲酒継続群で40.9%(57/127)、禁酒群で30.8%(25/81)、非飲酒群で20.8%(31/149)であり、飲酒継続群の糖尿病発症率が最も高かった。薬物治療別に糖尿病の発症率をみると、camostatと消化酵素薬併用投与群では24.7%(24/97)、camostat単独投与群で23.6%(13/55)であり、両者を併せたcamostat投与群では24.3%(37/152)であった。一方、消化酵素薬単独投与群では37.8%(31/82)、無治療群では30.0%(42/141)に糖尿病が発症しており、両者を camo-

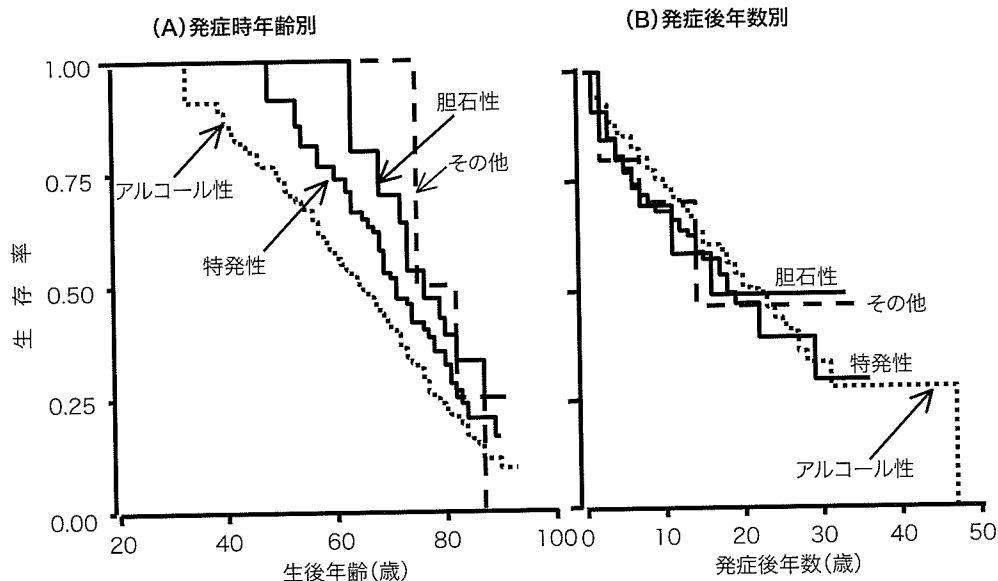


図3 慢性膵炎男性患者の成因別生存曲線(Kaplan-Meier survival estimates, by etiology) 生後年齢(A)と、慢性膵炎発症時の年齢を0歳としての生存曲線(B)。アルコール性慢性膵炎の発症年齢が比較的若く、胆石性慢性膵炎は発症年齢は比較的高齢である(A)。成因によって予後に大きな差は認めないが、アルコール性慢性膵炎が比較的緩やかなカーブを示すのに比して、胆石性はやや急峻なカーブを示し予後が比較的悪いことを示唆している(B)。

stat非投与群としてまとめると32.7%(73/223)であり、camostat投与群に比し糖尿病の発症が高率であった。石灰化慢性膵炎群では新規糖尿病発症率35.3%(49/139)で、非石灰化慢性膵炎群では26.7%(72/269)であり、膵石合併例では糖尿病発症率が非合併例より高かった。慢性膵炎患者の診療においては、膵性糖尿病発症の点からも、禁酒を第一とした生活指導が必要であると考えられた。また、camostat投与は慢性膵炎の進展を抑制することで糖尿病発症を低下させている可能性が示唆された。

2) 慢性膵炎登録患者の予後および死因に関する検討

慢性膵炎患者1,656例の男女別の生存曲線からみると、慢性膵炎発症年齢は男女ほぼ同じであったが、長期の予後では女性の方がやや良好であった。アルコール性慢性膵炎の発症年齢は比較的若く、胆石性慢性膵炎の発症年齢は比較的高齢であったが(図3A)、成因によって予後には大きな差を認めなかった(図3B)。慢性膵炎患者のSMRは1.55と一般集団に比べ高かった。死因別にみると悪性新生物が117例と最も多く、SMRは2.02(95%信頼区間:1.67~2.43)と一般集団よりも有意に高率であった。悪性新生物の臓器別では、肝臓、胆嚢・胆管、膵臓、大腸でSMR

が高かった。特に膵臓癌ではSMR 7.84と著しく高かった(表4, 図4)。しかし、膵癌のリスク推定に際しては、膵摘された症例は、膵摘時点で打ち切りとして扱うべきであるが、本解析においては膵摘後も膵癌リスクがあるものとして計算しており、今回の調査した症例の中に膵摘症例が含まれていた場合には、本来の膵癌リスクよりも結果を過小評価している可能性がある。さらに、慢性膵炎が原因ではなく、膵癌が原因で慢性膵炎と診断されていた因果の逆転の可能性を考慮して、登録時(1994年)から2~3年以内に発症した膵癌症例は除外して解析する方法が望ましいが、今回は考慮していない。したがって、膵癌に続発した慢性膵炎患者も解析集団に含まれている可能性があり、今回の解析結果の解釈には注意を要する。

各種要因の膵癌死亡のハザード比(HR)をコックス比例ハザードモデルで推定すると、背部痛と糖尿病は慢性膵炎患者の膵癌死亡のリスクを高めていた。一方、有膵石患者では膵癌死亡リスクは低かった。糖尿病は、膵石を有しない群では膵癌リスクを有意に増加させたが、膵石を有する群では膵癌リスクの減少傾向を認めた(表5)。従来膵石は膵癌リスクの1つで、石灰化慢性膵炎における膵癌の頻度は3.7~25%と報告され

表4 慢性膵炎の標準化死亡比

	観察値	期待値	SMR	95% 信頼区間
全死亡	265	170.92	1.55	1.37 - 1.75
悪性新生物	117	57.81	2.02	1.67 - 2.43
肝 癌	14	7.74	1.81	0.99 - 3.04
胆嚢・胆管癌	9	2.62	3.44	1.57 - 6.52
膵臓癌	27	3.44	7.84	5.17 - 11.41
胃 癌	9	10.73	0.84	0.38 - 1.59
大腸癌	12	6.62	1.81	0.94 - 3.17
肺 癌	16	11.82	1.35	0.77 - 2.20
肝硬変	8	2.10	3.81	1.64 - 7.50
肝疾患 ¹⁾	18	3.28	5.49	3.25 - 8.68
消化器疾患 ²⁾	26	6.89	3.77	2.47 - 5.53

SMR; standardized mortality ratio

¹⁾肝疾患：肝硬変，肝膿瘍，肝不全，硬化性胆管炎含む。

²⁾消化器疾患：肝硬変，肝膿瘍，肝不全，硬化性胆管炎，重症急性膵炎，消化管出血含む。

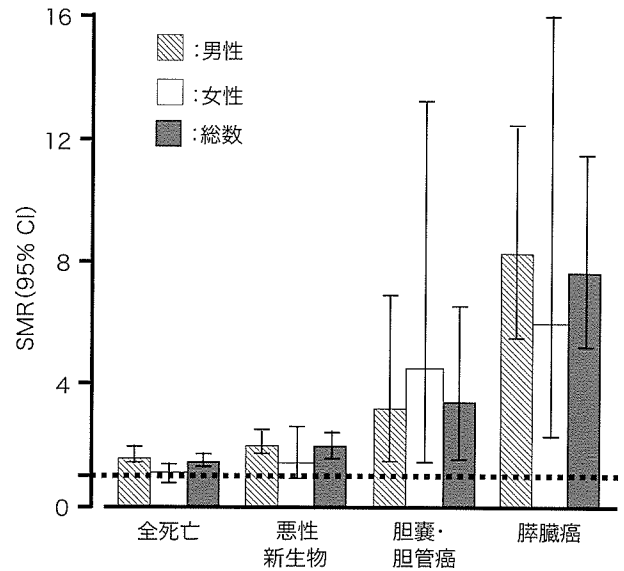


図4 慢性膵炎患者の標準化死亡比(standardized mortality ratio; SMR)

慢性膵炎患者の追跡期間中の死亡について死因別のSMRを、1998年全国人口動態統計を基準に算出したものである。算出には人年法を用いた。

表5 各種要因の膵癌に対するリスク

因子	Hazard Ratio	95%信頼区間	P
性別(男=0, 女=1)	0.42	0.12 - 1.41	0.159
年齢(5歳階級)	1.44	1.17 - 1.77	0.001
成因別(アルコール性を基準)			
胆石性	1.90	0.46 - 7.79	0.375
特発性	0.93	0.31 - 2.75	0.893
その他	2.42	0.31 - 18.83	0.400
背部痛の有無	4.24	1.41 - 12.75	0.010
糖尿病の有無	2.66	1.14 - 6.17	0.023
脂肪便の有無	2.42	0.50 - 11.75	0.274
膵石の有無	0.41	0.16 - 1.03	0.059

男性のアルコール性慢性膵炎で背部痛，糖尿病，脂肪便，膵石のない症例が対照

ており¹²⁻¹⁴⁾，本解析で示された結果と異なることから，さらなる検討を要する。

Ⅲ. 自己免疫性膵炎

1. 自己免疫性膵炎診断基準

自己免疫性膵炎では血清IgG4が高値であること，限局性の膵腫大や膵管狭細像を示す症例も少なくないことから，2006年4月22日に自己免疫性膵炎診断基準改訂案に対する公開討論会を開催した後，「自己免疫性膵炎臨床診断基準2006」を発表した¹⁵⁾(表6)。さらに，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(2007年3月23日)，ステロイド治療による診断

的治療の是非を議論した。また，自己免疫性膵炎がまだまだ十分認識されていないことから，典型的な自己免疫性膵炎の画像アトラス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た自己免疫性膵炎の診断・活動度スコアは，自己免疫性膵炎の診断感度81.3%，特異度100%であった。今後この活動度スコアを用いて，自己免疫性膵炎の病期を分類することが可能であると考えられた。

3. 自己免疫性膵炎の膵外病変

自己免疫性膵炎患者の81%にERCPで胆管の

表6 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006

1. 膵画像検査で特徴的な主膵管狭細像と膵腫大を認める。
2. 血液検査で高 γ グロブリン血症，高IgG血症，高IgG4血症，自己抗体のいずれかを認める。
3. 病理組織学的所見として膵にリンパ球，形質細胞を主とする著明な細胞浸潤と線維化を認める。

上記の1を含め2項目以上を満たす症例を自己免疫性膵炎と診断する。ただし，胆管癌・膵癌を除外することが必要である。

狭窄あるいは閉塞が認められ，胆管狭窄のない自己免疫性膵炎は16%のみであった。胆管の狭窄(閉塞)部位は61%の症例で膵内(下部)総胆管のみであったが，10%では膵部の胆管狭窄の有無とは関係なく，膵外～肝門部あるいは肝内胆管の狭窄が認められた。

唾液腺病変の合併は9.4%にあり，合併する唾液腺病変は性，年齢，血清SS-A/SS-B抗体などより，ミクリッツ病の臨床像に近いと考えられた。その他，後腹膜線維症(7.3%)，慢性甲状腺炎(2.6%)，間質性腎炎(1.0%)，間質性肺炎(1.0%)の合併がみられた。

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，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，硬化性胆管病変についての臨床調査票を作成した。今後，本調査票を用いた調査を行い，想定される硬化性胆管病変の鑑別のための臨床項目を解析し，硬化性胆管病変の診断と治療についての指針の策定を目指す。

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

過去10年間に生存が確認されたCF患者34症例のうち17症例の個人調査票が回収できたが，調査時点で17症例中12症例が死亡していた。死因は全て呼吸器感染あるいは呼吸不全であった。生存期間の中央値は18歳(2～36歳：生存中)であった。

長期経過としては，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歳で死亡する症例が典型的であり，白人のCFと類似していた。本症の予後を改善するた

めには，CFを早期に診断し治療を開始する必要がある。このためには，汗中Cl⁻濃度と膵外分泌機能の検査方法の一般化が必要である。

2. 膵嚢胞線維症の診断法の改良

わが国のCF診断基準は，①汗中Cl⁻濃度の異常，②膵外分泌不全，③呼吸器症状，④胎便性イレウスまたはCFの家族歴である¹⁶⁾。汗のCl⁻濃度の測定法として高感度Cl⁻電極を用いた微量の汗Cl⁻濃度解析法を開発した。本法により汗のCl⁻濃度の測定が正確かつ簡便に測定できるようになった。また，便中エラスターゼは感度(72.2%)，特異度(90.5%)と再現性もよく，CFにおける膵外分泌不全の診断に有用と考えられた。

D. 今後の課題と計画

- ①急性膵炎診断基準・重症度判定基準の最終改訂案を検証し公表する。
- ②ERCP後膵炎の前向き検討結果を解析し，診断基準を作成する。さらに，予防・治療法などに関して検討する。
- ③重症急性膵炎に対する特殊治療の前向き検討結果を解析し，実際に施行可能なSDDとENのプロトコルを確立と，動注療法の適応，実施方法，開始時期ならびに施行期間を明確化する。
- ④特定疾患治療研究事業(重症急性膵炎)の医療受給者証新規申請者数が少ないことから，今後も本制度の普及を図る。一方，医療受給者証更新申請者数は増加しているし，複数年度に及ぶ更新受給者数も増加していたことから，医療受給者証更新申請の条件を改訂する。
- ⑤アルコール性と特発性では臨床経過が異なっており，アルコール性慢性膵炎診断基準を作成する。
- ⑥EUS画像における異常所見の基準を明確にし，

典型的な慢性膵炎膵炎のEUS画像アトラスを作成する。

- ⑦一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はない可能性があり、スクリーニングテストを用いて明らかにする。
- ⑧薬物代謝関連酵素の遺伝子多型とアルコール性慢性膵炎との関連について検討する。
- ⑨本邦における膵性糖尿病の発症頻度、病態、臨床像、治療の現況などを解析し、診断基準の作成と治療についてのガイドライン策定を目指す。
- ⑩慢性膵炎の長期予後を解析し、慢性膵炎が膵癌の高危険因子であることを明らかに、生活習慣の改善の必要性を公表する。
- ⑪自己免疫性膵炎がまだまだ十分認識されていないことから、典型的な自己免疫性膵炎の画像アトラスを作成する。
- ⑫国際的に共通する自己免疫性膵炎診断基準を作成する。
- ⑬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、原因不明の硬化性胆管病変の臨床像を明らかにする。
- ⑭汗中Cl⁻濃度と膵外分泌機能の検査方法を一般化し、膵嚢胞線維症患者の的確な早期診断ができるようにする。

E. 参考文献

1. 金子榮蔵, 原田英雄, 春日井達造, 小越和恵, 丹羽寛文. 消化器内視鏡関連の偶発症に関する第3回全国調査報告—1993年より1997年までの5年間. *Gastroenterol Endosc* 2000; 42: 308–313.
2. 松野正紀, 小川道雄, 渡辺伸一郎, 跡見 裕, 武田和憲. 重症急性膵炎に対する膵酵素阻害剤・抗生物質持続動注療法の施行状況, 効果についての調査. 厚生省特定疾患消化器系疾患調査研究班難治性膵疾患分科会 平成9年度研究報告書 1998; 29–39.
3. 松野正紀, 跡見 裕, 早川哲夫, 下瀬川徹, 高田忠敬, 田代征記, 小川道雄. 重症急性膵炎に対する動注療法施行症例集計. 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 平成12年度研究報告書 2001; 39–42.
4. 松野正紀, 跡見 裕, 早川哲夫, 下瀬川徹, 高田忠敬, 田代征記, 小川道雄. 重症急性膵炎に対する動注療法の治療効果—1990～2001年症例の調査報告—. 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 平成13年度研究報告書 2002; 69–73.
5. Yim JJ, Lee HW, Lee HS, Kim YW, Han SK, Shim YS, Holland SM. The association between microsatellite polymorphisms in intron II of the human Toll-like receptor 2 gene and tuberculosis among Koreans. *Genes Immun* 2006; 7: 150–155.
6. 大槻 眞, 木原康之. 急性膵炎全国疫学調査. 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膵疾患に関する調査研究班 平成16年度総括・分担研究報告書 2005; 56–63.
7. Maruyama K, Otsuki M. Incidence of alcoholic pancreatitis in Japanese alcoholics: survey of male sobriety association members in Japan. *Pancreas* 2007; 34: 63–65.
8. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain JE, Bakken LJ, DiMaggio EP. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 1481–1487.
9. Ammann RW, Muellhaupt B, Meyenberger C, Heitz PU. Alcoholic nonprogressive chronic pancreatitis: prospective long-term study of a large cohort with alcoholic acute pancreatitis (1976–1992). *Pancreas* 1994; 9: 365–373.
10. Koizumi M, Yoshida Y, Abe N, Shimosegawa T, Toyota T. Pancreatic diabetes in Japan. *Pancreas* 1998; 16: 385–391.
11. Malka D, Hammel P, Sauvanet A, Rufat P, O'Toole D, Bardet P, Belghiti J, Bernades P, Ruzsniwski P, Levy P. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000; 119: 1324–1332.
12. 鈴木敏行, 早川哲夫, 野田愛司, 青木 勲, 井上淳子, 堀口裕爾, 神谷夏吉, 戸田安士. 膵石症と膵癌の合併症の検討. *日本消化器病学会誌* 1975; 72: 1563–1568.
13. 木南義男, 小西孝司, 喜多一郎, 高田道明, 新

村康二, 宮崎逸夫, 中沼安二, 田中良則. 膵石膵癌合併例の臨床病理学的所見の検討. 日本消化器病学会雑誌 1982; 79: 259-265.

14. 石川 治, 大東弘明, 今岡真義, 佐々木洋, 岩永 剛, 北村次男, 堀内成人. 膵石合併膵癌—自験3例を含む本邦報告33例の臨床的検討. 胆と膵 1984; 5: 753-759.
15. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, Ohara H, Ito T, Kiriya S, Inui K, Shimosegawa T, Koizumi M, Suda K, Shiratori K, Yamaguchi K, Yamaguchi T, Sugiyama M, Otsuki M. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. J Gastroenterol 2006; 41: 626-631.
16. 小川道雄, 玉腰暁子, 衛藤義勝, 山城雄一郎. 嚢胞線維症の全国調査. 厚生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 平成11年度研究報告書 2000; 66-68.

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

急性膵炎

- 1) 大槻 眞. 急性膵炎. 北村 聖編. 臨床病態学. ヌーヴェルヒロカワ, 東京 2006; 176-182.
- 2) 大槻 眞. アミラーゼ, アミラーゼアインザイム, 尿中アミラーゼ. 橋本信也編, 最新臨床検査のABC. 日本医師会, 東京 2006; S124-S127.
- 3) 大槻 眞. エラスターゼ1. 橋本信也編. 最新臨床検査のABC. 日本医師会, 東京 2006; S130-S131.
- 4) Otsuki M, Hirota M, Arata S, Koizumi M, Kawa S, Kamisawa T, Takeda K, Mayumi T, Kitagawa M, Ito T, Inui K, Shimosegawa T, Tanaka S, Kataoka K, Saisho H, Okazaki K, Kuroda Y, Sawabu N, Takeyama Y, The Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Consensus of primary care in acute pancreatitis in Japan. World J Gastroenterol 2006; 12: 3314-3323.
- 5) Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T,

Yoshida M, Sekimoto M, Hirota M, Kimura Y, Takeda K, Isaji S, Koizumi M, Otsuki M, Matsuno S. JPN guidelines for the management of acute pancreatitis: cutting-edge information. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2006; 13: 2-6.

- 6) Yoshida M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Sekimoto M, Hirota M, Kimura Y, Takeda K, Isaji S, Koizumi M, Otsuki M, Matsuno S. Health insurance system and payments provided to patients for the management of severe pancreatitis in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2006; 13: 7-9.
- 7) Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, Hirota M, Kimura Y, Takeda K, Isaji S, Koizumi M, Otsuki M, Matsuno S. JPN guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2006; 13: 10-24.
- 8) Koizumi M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, Sekimoto M, Hirota M, Kimura Y, Takeda K, Isaji S, Otsuki M, Matsuno S. JPN guidelines for the management of acute pancreatitis: diagnostic criteria for acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2006; 13: 25-32.
- 9) Hirota M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, Sekimoto M, Kimura Y, Takeda K, Isaji S, Koizumi M, Otsuki M, Matsuno S. JPN guidelines for the management of acute pancreatitis: severity assessment of acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2006; 13: 33-41.
- 10) Takeda K, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, Sekimoto M, Hirota M, Kimura Y, Isaji S, Koizumi M, Otsuki M, Matsuno S. JPN guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2006; 13: 42-47.
- 11) Isaji S, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, Sekimoto M, Hirota M, Kimura Y, Takeda K, Koizumi M, Otsuki M, Matsuno S.

- JPN guidelines for the management of acute pancreatitis: surgical management. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13: 48–55.
- 12) Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, Sekimoto M, Hirota M, Takeda K, Isaji S, Koizumi M, Satake K, Otsuki M, Matsuno S. JPN guidelines for the management of acute pancreatitis: treatment of gallstone-induced acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13: 56–60.
 - 13) Mayumi T, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Yoshida M, Sekimoto M, Hirota M, Kimura Y, Takeda K, Isaji S, Koizumi M, Otsuki M, Matsuno S. Management strategy for acute pancreatitis in the JPN guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13: 61–67.
 - 14) 大槻 眞. 膵炎 (急性・慢性). *薬局* 2006; 57 (Suppl): 686–703.
 - 15) 大槻 眞, 木原康之. 急性膵炎における初期輸液. *医薬の門* 2006; 46: 274–277.
 - 16) 木原康之, 大槻 眞. 急性膵炎の疫学—全国調査から. *治療学* 2006; 40: 1039–1041.
 - 17) 大槻 眞, 田代充生, 西森 功, 伊藤鉄英. 慢性膵炎の疫学—全国調査から. *治療学* 2006; 40: 1067–1069.
 - 18) 大槻 眞. ガイドライン改訂へ向けた提言. *消化器外科* 2006; 29: 1729–1734.
 - 19) 大槻 眞. 急性膵炎の診断と治療. *EBM ジャーナル* 2007; 8: 76–83.
 - 20) 大槻 眞. 難治性膵疾患の克服を目指して—厚生労働省特定疾患重症急性膵炎の現状と課題. *日本消化器病学会雑誌* 2007; 104: 1–9.
- 3) Yamamoto M, Otsuki M. Effect of inhibition of α -glucosidase on age-related glucose intolerance and pancreatic atrophy in rats. *Metabolism* 2006; 55: 533–540.
 - 4) Yamamoto M, Otani M, Otsuki M. A new model of chronic pancreatitis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G700–G708.
 - 5) Maruyama K, Otsuki M. Incidence of alcoholic pancreatitis in Japanese alcoholics. *Pancreas* 2007; 34: 63–65.
 - 6) Otsuki M, Tashiro M. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer, lifestyle-related diseases. *Intern Med* 2007; 46: 109–113.
 - 7) 宮本珠生, 田代充生, 大槻 眞. 慢性膵炎. *日本臨牀* 2006; 64 (増刊 1): 22–26.
 - 8) 大槻 眞. 慢性膵炎. *今月の治療* 2006; 13 (臨増): S220–S225.
 - 9) 西森 功, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎の疫学. *治療学* 2006; 40: 1095–1097.
 - 10) 大槻 眞. 慢性膵炎の合併症と長期予後. *日本消化器病学会雑誌* 2006; 103: 1103–1112.
 - 11) 田代充生, 大槻 眞. 疫学: 厚労省研究班全国調査より—慢性膵炎は最近増加しているか. *肝胆膵* 2006; 53: 455–459.
 - 12) 大槻 眞. 慢性膵炎は膵癌に進展するか? *肝胆膵* 2006; 53: 531–538.
 - 13) 渡邊史郎, 大槻 眞. 膵管・膵組織内圧による膵星細胞の活性化. *胆と膵* 2006; 27: 717–721.

慢性膵炎

- 1) 大槻 眞. 慢性膵炎. 金澤一郎, 北原光夫, 山口 徹, 小俣政男編. *内科学*. 医学書院, 東京 2006; 1653–1660.
 - 2) Asaumi H, Watanabe S, Taguchi M, Tashiro M, Nagashio Y, Nomiyama Y, Nakamura H, Otsuki M. Green tea polyphenol(-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits ethanol-induced activation of pancreatic stellate cells. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 113–122.
- 1) Nishimori I, Tamakoshi A, Kawa S, Tanaka S, Takeuchi K, Kamisawa T, Saisho H, Hirano K, Okamura K, Yanagawa N, Otsuki M. Influence of steroid therapy on the course of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2006; 32: 244–248.
 - 2) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, Ohara H, Ito T, Kiriyama S, Inui K, Shimosegawa T, Koizumi M, Suda K, Shiratori K, Yamaguchi K, Yamaguchi T, Sugiyama M, Otsuki M. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006; 41: 626–631.

- 3) 西森 功, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎の疫学. 治療学 2006; 40: 1095-1097.

2. 学会発表

急性膵炎

- 1) Taguchi M, Watanabe S, Asaumi H, Nagashio Y, Nomiyama Y, Otsuki M. iRNA for collagen-specific chaperone, heat shock protein 47 prevents collagen secretion from pancreatic stellate cells in rats. The 107th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, Los Angeles, U. S. A. May 20-25, 2006
- 2) Miyamoto T, Nakamura H, Asaumi H, Nomiyama Y, Watanabe S, Nagashio Y, Tashiro M, Otsuki M. Overexpression of Smad6 enhances pancreatic fibrosis in transgenic mice. The 107th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, Los Angeles, U. S. A. May 20-25, 2006
- 3) Miyamoto T, Nakamura H, Asaumi H, Nomiyama Y, Watanabe S, Nagashio Y, Tashiro M, Otsuki M. Overexpression of Smad6 pancreatic fibrosis induced by chronic pancreatic injury in transgenic mice. The 38th Meeting of the European Pancreatic Club, Tampere, Finland June 7-10, 2006
- 4) Nakamura H, Tashiro M, Asaumi H, Nomiyama Y, Watanabe S, Miyamoto T, Otsuki M. Increased expression of Smad6 deteriorates murine acute edematous pancreatitis. The 7th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association, Edinburgh, Scotland September 3-7, 2006
- 5) Kihara Y, Otsuki M. Incidence of acute pancreatitis in patients complaining of acute abdominal pain in Japan. 2006 Joint Meeting of the American Pancreatic Association & International Association of Pancreatology, Chicago, U. S. A. November 1-4, 2006
- 6) 木原康之, 大槻 眞. 急性膵炎全国疫学調査. 第 42 回日本腹部救急医学会総会, 東京 2006 年 3 月 9-10 日
木原康之, 田代充生, 大槻 眞. 急性膵炎重症

化の危険因子. 第 92 回日本消化器病学会総会, 北九州 2006 年 4 月 20-22 日

- 7) 田代充生, 秋山俊治, 大槻 眞. 急性膵炎の栄養管理. 第 37 回日本消化吸収学会総会, 札幌 2006 年 10 月 11-14 日

慢性膵炎

- 1) Asaumi H, Taguchi M, Tashiro M, Watanabe S, Nomiyama Y, Otsuki M. The stimulatory effect of various extracellular matrices on rat pancreatic stellate cells. The 107th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, Los Angeles, U. S. A. May 20-25, 2006
- 2) Asaumi H, Miyamoto T, Watanabe S, Taguchi M, Tashiro M, Otsuki M. Pressure induces extracellular matrix and cytokine synthesis in pancreatic stellate cells via generation of reactive oxygen species. The 38th Meeting of the European Pancreatic Club, Tampere, Finland June 7-10, 2006
- 3) 田口雅史, 浅海 洋, 大槻 眞. コラーゲン特異的シャペロン HSP47siRNA を用いた新たな膵線維化治療について. 第 92 回日本消化器病学会総会, 北九州 2006 年 4 月 20-22 日
- 4) 宮本珠生, 中村早人, 浅海 洋, 野見山陽子, 田代充生, 大槻 眞. 膵腺房内 Smad6 過剰発現が膵線維化に及ぼす影響. 第 92 回日本消化器病学会総会, 北九州 2006 年 4 月 20-22 日
- 5) 山口泰三, 木原康之, 中村早人, 山本光勝, 田代充生, 田口雅史, 大谷宗規, 野見山陽子, 浅海 洋, 宮本珠生, 大槻 眞. 膵星細胞における遊走抑制による線維化予防の検討. 第 92 回日本消化器病学会総会, 北九州 2006 年 4 月 20-22 日
- 6) 浅海 洋, 渡邊史郎, 野見山陽子, 田代充生, 田口雅史, 大槻 眞. 膵星細胞が各種細胞外マトリックスより受ける影響. 第 92 回日本消化器病学会総会, 北九州 2006 年 4 月 20-22 日
- 7) 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, 大槻 眞. 低酸素状態が膵線維化に与える影響. 第 92 回日本消化器病学会総会, 北九州 2006 年 4 月 20-22 日

- 8) 宮本珠生, 中村早人, 田代充生, 浅海 洋, 野見山陽子, 渡辺史郎, 大槻 眞. 膵腺房内 Smad6 過剰発現が膵線維化に及ぼす影響. 第 48 回日本消化器病学会大会, 札幌 2006 年 10 月 11-13 日
- 9) 浅海 洋, 渡邊史郎, 田口雅史, 田代充生, 大槻 眞. 圧負荷により誘導された活性酸素種は, 細胞外基質・サイトカイン産生における重要なシグナルとして働く. 第 48 回日本消化器病学会大会, 札幌 2006 年 10 月 11-13 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

I. 分担・共同研究

1. 重症急性膵炎

- 1) 診断・重症度判定
- 2) 特殊治療の適正化指針の作成
- 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
- 4) 特定疾患治療研究事業

急性膵炎の診断基準・重症度判定基準の改訂と検証

研究報告者 武田和憲 国立病院機構仙台医療センター 外科医長

共同研究者

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）

【研究要旨】

急性膵炎診断基準・重症度判定基準の改訂に向けて平成15年度～17年度に改訂試案の作成と厚生労働省難治性膵疾患調査研究班による急性膵炎全国疫学調査集計症例を対象とした改訂試案の妥当性の検証が行われた。その結果、予後因子としては、①BE \leq -3 mEq/Lまたはショック，②PaO₂ \leq 60 mmHg(room air)または呼吸不全，③BUN \geq 40 mg/dl（またはCr \geq 2.0 mg/dl）または輸液後の乏尿，④LDH \geq 基準値上限の2倍，⑤血小板数 \leq 10万/mm³，⑥血清総Ca値 \leq 7.5 mg/dl，⑦CRP \geq 15 mg/dl，⑧SIRS診断基準における陽性項目数 \geq 3，⑨年齢 \geq 70歳の9項目，各因子を1点として2点以下は軽症，3点以上は重症と判定する，また，造影CT Grade \geq 2を満たせば造影CT所見単独でも重症とする急性膵炎重症度判定基準案が作成された。平成18年度はこの最終改訂案についてprospectiveに検証を行うこととし，平成18年3月から1年間の予定で急性膵炎症例全国調査を行っている。

A. 研究目的

現在，わが国で用いられている急性膵炎診断基準・重症度判定基準は1990年に作成されたが，予後因子の項目数が多く，煩雑でわかりにくい。また，全国調査における調査票でも予後判定因子に記載のない欠損値が多いことも問題になっている。こうした背景をふまえて，本研究班では急性膵炎診断基準・重症度判定基準の改訂にむけた作業が進められてきた。平成17年度には，最終改訂案として表1のごとくまとめられた¹⁾。本年度は，この改訂案の妥当性を検証するためにprospectiveな急性膵炎症例全国調査を行う。

B. 研究方法

平成18年3月1日から平成19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，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，本研究班の構成施設を中心に前向き調査を行う。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。

（倫理面への配慮）

臨床調査は，すでに主任研究者（大槻 眞）の所属する産業医科大学倫理委員会の承認（承認番号：第03-15号）を得ている。調査は「疫学研究に関する倫理指針」に従い施行した。特に，調査票の患者氏名はイニシャルで記載し，個人情報の保護に努めた。

表1 急性膵炎診断基準・重症度判定基準改訂最終案

<p>急性膵炎診断基準</p> <p>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</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。 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>																									
<p>重症度判定基準</p> <p>予後因子</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. BE\leq-3mEq またはショック 2. PaO₂\leq60mmHg (room air) または呼吸不全 3. BUN\geq40mg/dl (または Cr\geq2.0mg/dl) または乏尿 4. LDH\geq基準値上限の2倍 5. 血小板数\leq10万/mm³ 6. 総Ca値\leq7.5mg/dl 7. CRP\geq15mg/dl 8. SIRS 診断基準における陽性項目数\geq3 9. 年齢\geq70歳 <p>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$>$38°Cあるいは$<$36°C、(2)脈拍$>$90回/分、(3)呼吸数$>$20回/分あるいはPaCO₂$<$32torr、(4)白血球数$>$12,000/mm³か$<$4,000/mm³または10%幼若級出現</p> <p>原則として発症後48時間以内に判定する。 予後因子は各1点とする。スコア2点以下は軽症、3点以上を重症とする。 また、造影CT Grade\geq2であれば、スコアにかかわらず重症とする。</p>																									
<p>造影CTによる CT Grade 分類</p> <p>浮腫性膵炎は造影不良域$<$1/3とする。 原則として発症後48時間以内に判定する。</p> <p> <input type="checkbox"/> CT Grade 1 <input type="checkbox"/> CT Grade 2 <input type="checkbox"/> CT Grade 3 </p>	<table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="3">炎症の膵外進展度</td> </tr> <tr> <td></td> <td>前腎傍腔</td> <td>結腸間膜根部</td> <td>腎下極以遠</td> </tr> <tr> <td>造影不良域</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>$<$1/3</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1/3-1/2</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1/2$<$</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		炎症の膵外進展度				前腎傍腔	結腸間膜根部	腎下極以遠	造影不良域				$<$ 1/3				1/3-1/2				1/2 $<$			
	炎症の膵外進展度																								
	前腎傍腔	結腸間膜根部	腎下極以遠																						
造影不良域																									
$<$ 1/3																									
1/3-1/2																									
1/2 $<$																									

C, D, E. 研究結果, 考察および結論

本年度は調査期間であり、平成19年3月以降に調査結果をまとめ、重症度判定基準改訂案の妥当性について検証する。

F. 参考文献

1. 武田和憲, 大槻 眞, 木原康之, 片岡慶正, 北川元二, 小泉 勝, 竹山宜典, 広田昌彦, 伊藤鉄英, 乾 和郎, 大原弘隆, 細谷 亮, 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. 急性膵炎の診断基準・重症度判定基準最終改訂案. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究平成17年度総括・分担研究報告書 2006; 27-34.

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 武田和憲. 急性膵炎重症度判定基準の現状と将来. 消化器外科 2006; 29: 1671-1678.
 - 2) 武田和憲. 急性膵炎の診断基準・重症度判定基準の改訂に向けて. 消化器科 2006; 43: 139-146.
 - 3) 武田和憲. 急性膵炎の診療ガイドライン—重症度判定の問題点一. 膵臓 2006; 25: 495-499.
2. 学会発表
 - 1) 武田和憲. 急性膵炎の診療ガイドライン—重症度判定基準の問題点一. 第37回日本膵臓学会大会, 横浜 2006年6月29-30日

H. 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

ERCP 後膵炎診断基準の作成 — ERCP 後膵炎の前向き検討 —

研究報告者 峯 徹哉 東海大学医学部消化器内科学 教授

共同研究者

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

【研究要旨】

今回ERCP後膵炎の診断基準を改正するためにERCP後膵炎のアンケート調査の前向き検討を行った。そのために学内で臨床研究審査委員会を通し研究協力者に配布してその施設での委員会に審査していただきようやくほとんどの施設で行えるようになった。現在アンケートを集計し、ERCP後膵炎の実態を明らかにし、新たな診断基準を考える方向で進んでいる。

A. 研究目的

1969年からERCP(内視鏡的逆行性膵胆管造影)が臨床的に行われるようになって胆膵疾患の緻密な検査が世界的に普及していった。しかし、この検査に偶発症が比較的多いことが報告されている。しかし、この検査は非常に有効性が確立されておりMRIを用いた非侵襲的なMRCP(磁気共鳴膵胆管造影)が開発されても必ずしもERCPの件数は減っていない。その1つは膵臓の疾患が膵管を中心に生じていることが多いことがあげられERCP検査のみが膵管の分枝像の読影に耐えられる画像を提供することが多い。さらにERCPを応用して診断治療が一気にできてしまう。しかし、偶発症を生じ死に至らしめることもある。最も重篤な偶発症の1つは今回の共同研究のテーマであるERCP後膵炎であり場合によっては前述のごとく死亡事故に至ることもある。他に胆管炎や穿孔もあるがこのような偶発症については死に至ることは少ないと思われる

る。しかし、膵炎はいまだにその機序が解決されていない問題である。しかも、最近ERCPを応用した手技も多数開発されておりより詳細な情報を得るためにERCPを行う機会は必ずしも減っておらず、この場合ERCP後膵炎によって死に至った場合訴訟に至ることもある。

ERCP後膵炎については機序を含めさまざまな問題点があげられるがその1つに診断基準が十分に検討されていないことがあげられる。表1¹⁾は日本消化器内視鏡学会偶発症対策委員会が2001年に作成したものであるが第1項目にあるように24時間以上続くなど少し改良すべき文章からなっている。さらに外国でもPeter Cottonら²⁾によって1991年に作られた基準がいまだに使われている。これはその重症度を入院日数により分けているが、現代の医療にはすでに合わなくなっている。それらの問題点をあげると以下ようになる。

①上腹部ERCP後24時間以上とあるがこれはあ

表1 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

- | |
|---|
| 1. 上腹部ERCP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.) |
| 3項目中2項目が該当し、穿孔、出血、感染などの他の偶発症の合併を除外できるとき。 |

まりに判定が遅すぎる。今の時代ではなるべく早くERCP後膵炎を診断することが求められている。

- ②画像的な診断はERCP後の早期ではほとんど役に立たない。
- ③臨床急性膵炎の定義とは異なり、ERCP後膵炎は内視鏡の操作が加わっており、通常の臨床急性膵炎診断基準ではすべて膵炎になる可能性がある。これらのことを考えるとERCP後膵炎の診断基準の見直しが必要でありそのためにはERCP後膵炎の前向き検討を行う必要があると考えられるので今回その検討を行なうことにした。
- ④Peter Cottonらの重症度判定基準では現在の医療では十分な基準にはなり得ないのではないかと思われる。

研究目標として以下のことをあげた。

- ①診断基準案作成のためにERCP後膵炎に対して前向き検討を行う³⁾。ERCP後膵炎の実態と危険因子などの解析を行う。
- ②ERCP後膵炎について新たな診断基準を作成する。
- ③重症度判定基準として当班会議で作成されたものの妥当性を検討する。

B. 研究方法

まず、以下に示すようにERCPおよび関連手技において検討項目を羅列し、多施設共同研究ができるように検討した。ほとんど一般臨床の枠内でできることであり、あえて倫理面において不都合なことは生じないと思われるが、施設によっては臨床研究を行う場合、書類が必要となることもあると思われるので書類を作成し、東海大学の臨床研究審査委員会に提出し、承認を得た[臨審委(受)第06-012号](2006年4月18日)。また、主任研究者(大槻 眞)の所属する産業医科大学倫理委員会の承認(承認番号:第04-57)も

受けている。特に倫理面に対しては情報管理の仕方、匿名化の方法、情報の保護・保管については十分に注意をすることを内容に入れた。その後上記の各施設に送り大体の施設で承認を得て研究を開始した。

C. 研究結果

1. ERCP後膵炎アンケート調査票の作成
別紙のようなアンケートを作成した。

2. アンケートの集計

1) ERCP後膵炎の数

37/332 (ERCP後膵炎/総ERCP数) 11.1%

この数は一般的な日本から報告より多いと思われる。しかし、米国と比べるとほとんど同じと考えられる。その理由についてははっきりしないがまだ十分な数が集まっていないのが原因ではないかと思われる。ERCPを応用した手技もはいつているのでERCPの内容も現在検討中であるがIDUSやEST, EPBDなどの手技が多いためかもしれない。

2) 班会議で決定した重症度分類ではどうか

従来 of 班会議での重症度分類でみると軽症が34例で中等症が1例で重症は2例であった。やはり圧倒的に軽症が多かった。

Ransonスコアでも重症が1例で27例が軽症であった。比較的に関係があるのではないかと考えられた。絶食期間でみると3日未満が17日、4日から9日まで12人、10日以上では8人である。残念ながら、厚労省の班会議の診断基準とは関係がなかった。

D. 考察

今回の結果は一部の結果に過ぎないと思われる。できればもう一年班会議でアンケート調査を継続し十分な数を集計してERCP後膵炎の実態とそこから新たな診断基準作りをしていきたい。

E. 結論

今回のアンケート調査でわかったことは膵臓の専門家が行ってもやはり ERCP 後重症膵炎が存在することが判明した。アンケートにはさまざまな因子が記載されておりその因子を分析して危険因子を把握すると同時に ERCP 後膵炎の診断基準を現在の医療水準に合わせたものにしていく必要があることを痛切に感じた。

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. 日本消化器内視鏡学会雑誌2000; 42: 2294-2301.
2. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 383-393.
3. 峯 徹哉. ERCP 後膵炎の前向き検討. 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17年度総括・分担研究報告書 2006; 35-39.

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 峯 徹哉. ERCP 後膵炎. 胆と膵 2006; 27: 525-528.
 - 2) Mine T. Is post-ERCP pancreatitis the same as acute clinical pancreatitis? *J Gastroenterol* 2007; 42: 265-266.
2. 学会発表 該当なし

H. 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

番号の場合：あてはまる番号を○印で囲んで下さい。() はアンダーラインの上に記入して下さい。

(択一回答)：主たるものを1つ選んで下さい。

(複数回答)：該当するものを選んで下さい。

診療施設名 ()

(担当医名) ()

I 受診者

- 1) 氏名 (アルファベット) ()
- 2) 性別 (1) 男 (2) 女
- 3) 年齢 () 歳
- 4) 身長 () cm
- 5) 体重 () kg
- 6) BMI = 体重 (kg) / 身長 (m)² → ()

II 膵疾患の診断名と施行した検査 (択一回答)

- 1) 通常の ERCP
- 2) 無処置乳頭に対する EST
- 3) 無処置乳頭に対する EPBD
- 4) 無処置乳頭に対する IDUS, ENBD などの処置
- 5) その他

1. 既往歴・背景疾患のチェック

- 1) 急性膵炎の既往 (特に、以前施行の ERCP 後) (1) なし (2) あり
ある場合：成因 (1) アルコール (2) 胆石 (3) ERCP (4) 薬剤 (5) その他
- 2) 慢性膵炎の有無 (1) なし (2) あり
ある場合：成因 (1) アルコール (2) 胆石 (3) その他
- 3) 悪性腫瘍の有無 (1) なし (2) あり
ある場合：疾患名 (1) 膵癌 (2) IPMN (3) MCN (4) その他
- 4) アルコール摂取歴, 量 (1) なし (2) あり
ある場合
摂取量 () g (アルコール換算) / 週 × () 歳 ~ () 歳
摂取量 () g (アルコール換算) / 週 × () 歳 ~ () 歳
摂取量 () g (アルコール換算) / 週 × () 歳 ~ () 歳
- 5) 高カルシウム血症 (1) なし (2) あり
- 6) 高脂血症 (中性脂肪値の上昇) (1) なし (2) あり
- 7) 腹部外傷 (1) なし (2) あり
ある場合：種類 (1) 交通事故 (2) その他
- 8) 手術歴 (1) なし (2) あり
ある場合：種類 (1) 胆道系 (2) 胃 (3) 大腸 (4) その他
- 9) 1 カ月以内の薬剤内服の既往特に、膵炎を惹起されるとされる薬剤 (1) なし (2) あり
ある場合：種類 (1) ステロイド (2) 降圧剤 (3) その他
- 10) SIRS 項目：(1) 体温 () (2) 呼吸数 () (3) 脈拍数 () (4) WBC ()

2. 前投薬

- 1) 鎮痛剤：(1) なし (2) あり ある場合：製剤名 () 投与量 ()
- 2) 鎮痙剤：(1) なし (2) あり ある場合：製剤名 () 投与量 ()
- 3) 蛋白分解酵素阻害剤：(1) なし (2) あり
ある場合：①製剤名 (1) FOY (2) フサン (3) ミラクリッド (4) その他
②投与法 (1) 30 分前 (2) 検査中 (3) 検査後 (4) その他
③投与量 ()

3. 造影剤

製剤名 (1) ウログラフィン (2) その他 濃度 () 使用量 () mL