

4. ERCP 時のチェック

- 1) 検査時間：()分
- 2) 膵管造影の有無 (1) なし (2) あり
- 3) 膵房造影の有無 (1) なし (2) あり
- 4) Santrini 管の描出の有無 (1) なし (2) あり
- 5) 膵管癒合不全 (1) なし (2) あり
- 6) 膵管胆管合流異常 (1) なし (2) あり
- 7) 胆管造影の有無 (1) なし (2) あり
- 8) 膵管ガイドワイヤー留置の有無 (1) なし (2) あり
- 9) 併用した診断手技〔施行したものを○で囲んでください〕(複数回答)
 - (1) IDUS (①膵管 ②胆管) (2) 生検 (①膵管 ②胆管) (3) 細胞診 (①膵液 ②胆汁)
 - (4) ブラッシング細胞診 (①膵管 ②胆管) (5) その他 ()
- 10) 併用した手術手技〔施行したものを○で囲んでください〕(複数回答)
 - (1) EST
 - (2) EPBD
 - (3) EBD (①チューブ ()Fr.) ②メタリック)
 - (4) ENBD ()Fr.)
 - (5) 治療的ステント留置 ()Fr.)
 - (6) 膵炎の予防的膵管ステント留置 ()Fr.)
 - (7) その他 ()
- 11) カニューレションの回数 (おおよその回数) ()回
使用カニューレ名 (1) 先細 (2) 標準 (3) その他
- 12) EST 切開範囲 (1) 小切開 (2) 中切開 (3) 大切開
使用パピロトーム名 (1) Clever Cut (2) Autotome (3) その他
高周波装置 (1) ICC200 (2) その他
- 13) EPBD 拡張バルーン径 () 拡張気圧 () 拡張時間 ()
使用バルーン名 (1) Maxpass (2) Hurricane (3) その他

5. アミラーゼ, リパーゼ, CRP, WBC (枠内に数値を記入)

	(1) ERCP 前	(2) ERCP 後 3hr	(3) 腹痛時	(4) 翌朝
アミラーゼ				
リパーゼ				
CRP				
WBC				

6. 検査前, あるいは入院時の血液生化学的検査項目

7. 膵炎の診断は今回の診断基準案

- 1) 膵炎時の腹痛等の自覚症状の評価 (ERCP 後 3 時間ないし 4 時間目を 1 つのエンドポイントとする.)
あるもの全てに○をする。(複数回答)
 - (1) 上腹部痛 (2) 悪心・嘔吐 (3) 背部痛 (4) 食欲不振 (5) 腹部膨満感 (6) 軟便・下痢
- 2) 腹痛の程度の評価 (ペインスケールの使用) (択一回答)
 - (1) (-) (2) (+) (3) (++) (4) (+++) (5) (++++)

8. 膵炎の重症度判定

- 1) 厚労省基準 (択一回答)
重症度：(1) 軽症 (2) 中等症 (3) 重症 I (4) 重症 II (5) 重症 III
- 2) ランソンスコア ()

9. 膵炎発症時の痛みの評価 (択一回答) グレード 0, 自制範囲

- 1) NSAID
- 2) ペンタジン (量：)A/日)
- 3) レペタン (量：)A/日)
- 4) 硬膜外麻酔 (種類：) (量：)A/日)

10. その後の経過

- 1) 絶食日数 (日)
- 2) 偶発症 (複数回答)
 - (1) 呼吸不全 (2) 腎不全 (3) 消化管出血 (4) DIC (5) 仮性膵嚢胞 (6) 感染性膵壊死
 - (7) その他 ()
- 3) 予後
 - (1) 生存：後遺症 ①なし ②あり ()
 - (2) 死亡：() 病日

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

研究報告者 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

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），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

【研究要旨】

蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動脈内注入療法（以下，動注療法）は今日の重症急性膵炎診療の場において広く認知され，高次医療機関における特殊療法の1つとして動注療法の位置付けが明確化されてきた。最近の調査では，救命目的での動注療法の適応拡大のもとに動注開始が遅すぎる例や逆に膵壊死のない軽症例での施行例もあり，施設間での成績にバラツキが出ている。急性膵炎搬送基準（重症度スコア2点以上）の啓蒙に伴い動注療法目的での高次医療機関への転院例が今後さらに増加する可能性が予想される。このような状況のもと，動注療法の適応，開始時期，施行期間の適正化と指針作成の必要性から，2006年3月1日以降1年間の急性膵炎発症例について，現在本研究班構成メンバーおよびその関連施設において前向き調査実施中である。2007年3月に症例調査票を回収して，動注施行例では開始時期，カテーテル留置部位，使用薬剤，施行期間を詳細に調査するとともに施行前後の重症度スコア，CT Gradeを検討し，動注非施行例と階層別に対比して動注療法の臨床的意義を再評価することにより新たな指針作成を行う。現在は調査実施期間中である。

A. 研究目的

蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動脈内注入療法（以下，動注療法）はわが国で開発された治療法¹⁾であり，今日の重症急性膵炎診療の場において，その臨床的有用性は広く認知されている。

急性膵炎診療ガイドライン²⁾（2003年）では，動注療法は推奨度Cとされ，急性膵炎における初期診療のコンセンサス³⁾（2005年）での診療指針にも，高次医療機関における特殊治療法の1つとして動注療法の位置付けが明確化された。さらに，急性膵炎重症度スコア2点以上が搬送基準^{2,3)}として啓蒙されることにより，今後ますます動注療法が普及すると予想されるが，本治療法の適応，開始時期あるいはその成績に施設間での差がクローズアップされつつある。重症急性膵炎の救命率が徐々に向上するわが国の医療

情勢の中で，動注療法の必要性の確かな見極めの時期にきている。今回，本研究班一丸となって動注療法の適応，開始時期，実施方法ならびに施行期間を再評価し，世界に発信しうる適切な指針作成を目的とする。

B. 研究方法

FileMaker Developer を用いてランタイムアプリケーション形式での急性膵炎臨床調査票データベースCDを作成し，本研究班分担研究者および研究協力者ならびにそれぞれの関連施設にデータベースCDを2006年3月から6月にかけて配布し，前向き急性膵炎全国調査を行っている。現在調査実施中であり，2007年3月には調査票を回収して解析の準備段階にある。2006年3月1日から2007年2月28日の1年間に発症した急性

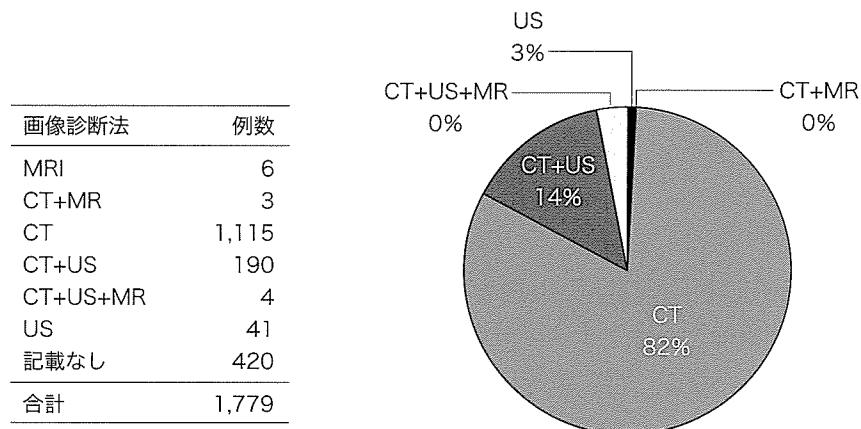


図1 2003年急性膵炎全国調査における診断時点での画像診断法の選択の実態とCT診断の割合

膵炎症例について、重症度スコア、CT Gradeから層別化した動注療法の有無、転機と予後を解析するとともに動注療法実施例については開始時期、使用カテーテル、カテーテル留置部位、使用薬剤、実施期間を解析し、動注前後の重症度スコア、CT Gradeを評価することとした。

同時に、本年度は2003年1月1日から同年12月31日に発症した急性膵炎全国疫学調査⁴⁾で集計された急性膵炎症例1,779例の中で、診断時点でのCT実施状況を検討するとともに動注療法が施行された139例について実態と成績を解析した。

(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を受けている(承認番号：第03-15号)。調査は「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。

C. 研究結果

1. CT診断と動注療法の実態調査

2003年実施の急性膵炎全国疫学調査⁴⁾での急性膵炎1,779例では、診断法としての画像について記載なし420例を除いた1,359例中、CT+MR、CT+US、CT+US+MR、CT単独を含めてCTを診断法として選択している症例が1,312例(96.5%)であり、中でもCT単独での診断が1,115

例(82.0%)と最も多かった(図1)。単純CTもしくは造影CTの選択については調査されていないので詳細は不明であった。

動注療法が施行された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⁵⁻⁸⁾の中では最も優れた結果であった(表1)。動注療法開始時の重症度スコアについて解析した結果、139例中95例が重症度スコア2点以上で最大18点の重症例であった(図2)。しかし一方では重症度スコア0~1点の軽症・中等症の40例(28.8%)にも動注療法が施行されている実態が判明し、動注療法開始時重症度スコア0点の軽症例1例が第31病日に敗血症で死亡していた。この症例は44歳の胆石性膵炎の症例であった。

2. 急性膵炎臨床調査表CDの配布と回収状況

2006年3月1日以降1年間に発症した急性膵炎症例について、現在本研究班構成メンバーおよびその関連施設において前向き調査実施期間中である。2007年3月には症例調査票を回収予定であり、現在は調査票回収とその後のデータ解析に向けた準備中である。

D. 考察

わが国で開発された動注療法は、本来壊死性膵炎対策の特殊治療としてスタートし、膵壊死進展阻止および感染性膵壊死発症阻止を目的に実施されてきた。この膵局所の重症化対策が、全身性重症化すなわち臓器機能不全、全身性重

表1 動注療法の年次別全国調査と致命率(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 ⁵⁾	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 ⁶⁾	班研究構成メンバー 関連施設	1995年～1998年症例	92例	18.5%
平成13年度(2001) 松野 ⁷⁾	班研究構成メンバー 関連施設	1999年～2001年症例	104例	17.3%
平成17年度(2005) 片岡・大槻 ⁸⁾	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%

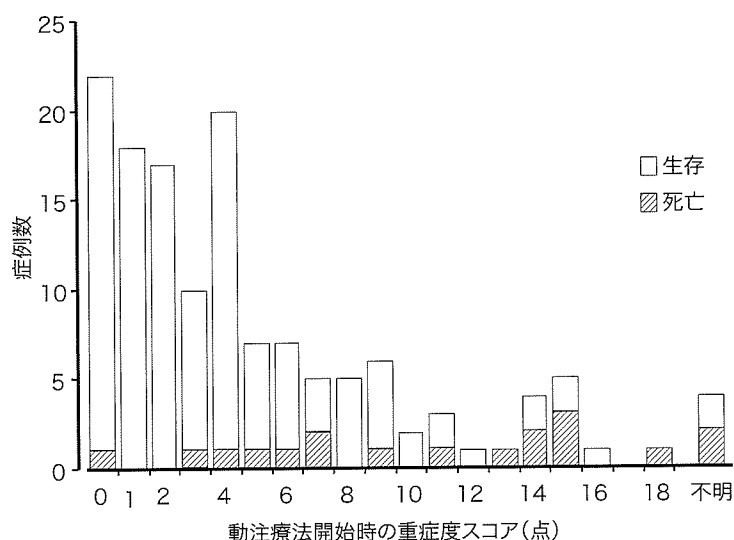


図2 2003年急性膵炎全国調査における動注療法施行139症例における動注療法開始時の重症度スコアと転帰

症感染症, DICなどの致命的経過を阻止しうる理論的な治療的戦略として急速に普及しつつあり, 対象施設は異なるが表1の全国調査でもわかるよう動注療法施行症例は確実に増えている。一方, 膵壊死の評価にはCT診断が他の画像診断法に比して確実に優れている。今まで急性膵炎重症度判定としてのCT Gradeは単純CTに基づく評価法であったが, 最近の臨床研究の成果から造影CTが単純CTよりも確実かつ正確な評価が可能であり, 特に膵壊死の早期診断には造影CTの有用性が広く認識されるようになってきた³⁾。その結果, 動注療法の適応は徐々に変化しており, 開発当初の「壊死性膵炎」から「造影CTでの造影不良域³⁾」に変わりつつある。施行開始時期についても発症48時間以内の早期実施を推奨する傾向にある³⁾。

このような現状から, 動注療法の早期施行があたかも救命対策として最優先と考えられた結

果, 図2のように重症スコア0～1点の軽症・中等症にも数多く動注療法が行われた可能性も考えられる。これら症例の中には一部ではCT Grade IIIの症例も含まれていた可能性もあり, 従来の適応基準からみて動注療法実施の妥当性を否定し得ない症例があったかもしれない。いずれにせよ, 現状では動注療法の適応が流動的な状況下において拡大解釈のもとに適応拡大されているのは事実である。早期に施行したから致命率が下がったのか。施行する必要性がない症例にも適応されたのか。克服すべき課題は多々あるが, 動注施行例だけではなく, 非施行例との層別化比較解析での検討が望まれる。動注療法が膵局所の重症化制御が目的である限りにおいて, その適応と造影CT評価は表裏一体の相関にあり, 本研究班において同時進行の共同研究プロジェクトである「急性膵炎診断基準・重症度判定基準改正, 妥当性の検証」との共同で, 新たな

CT Grade分類による膵局所重症度と、新たな重症度判定基準に基づく全身性重症度との対比から、動注療法開始時の病態を明らかにする。より客観性の高いEBMと指針作成の必要性が急務であり、今回の急性膵炎調査票ではCT画像添付様式を採用して動注開始時の膵局所病態、動注療法の使用薬剤、施行期間などを詳細に解析する目的で、調査票回収に向けた準備状況にある。

E. 結論

重症急性膵炎の救命率が改善しつつある中で、救命対策として大きな期待のもとに普及しつつある動注療法の適応、実施方法、開始時期ならびに施行期間を明確化する目的で現在、前向き急性膵炎臨床調査が実施中である。平成19年度には調査票回収のもとにデータ解析を行い、重症急性膵炎に対する動注療法の厳密な指針作成を行う予定である。

F. 参考文献

1. Takeda K, Matsuno S, Sunamura M, Kakugawa Y. Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotics in acute necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1996; 171: 394-398.
2. 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会編. 第Ⅷ章 急性膵炎の治療. エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン. 金原出版, 東京 2003; 68-91.
3. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス作成委員会. 厚生労働省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編. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス. アークメディア, 東京 2005; 4-25.
4. 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 平成14年度～16年度総合研究報告書 2005; 31-39.
5. 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. 厚生省特定疾患難治性膵疾患分科会 平成9年度研究報告書 1998; 29-39.
6. 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. 厚生省特定疾患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.

7. 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—1999～2001年症例の調査報告—. 厚生省特定疾患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.
8. 片岡慶正, 大槻 眞, 木原康之, 下瀬川徹, 武田和憲, 竹山宜典, 成瀬 達, 伊藤鉄英, 乾和郎, 細谷 亮. 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. 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; 45-49.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) 片岡慶正, 阪上順一. 内科よりみた重症急性膵炎診療の現状と今後の課題. 第33回日本集中治療医学会学術集会, 大阪 2006年3月2-4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

消化管内除菌，経腸栄養の方法と開始時期の検討

研究報告者 竹山宜典 近畿大学医学部外科学肝胆膵部門 助教授

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）

【研究要旨】

重症急性膵炎治療における至適腸管対策の探索を目的とし，2003年度の急性膵炎全国調査のデータから，選択的消化管除菌(selective digestive decontamination; SDD)と経腸栄養(enteral nutrition; EN)の実態を解析し，重症急性膵炎におけるSDDとENの施行率はともに低かった。さらに，抗菌薬を投与しないSDDのプロトコルや，感染性合併症発症後にENが開始された症例なども少なからず存在することが問題と考えられた。2003年7月に「急性膵炎の診療ガイドライン」が発表されており，その結果がどのように反映されるか，今年度実施中の前向き全国調査の結果を解析する予定であり，腸管対策の重要性の啓蒙とともに，実際に施行可能なプロトコルの確立が重要である。

A. 研究目的

重症急性膵炎の主たる死因となっている敗血症の原因として，腸内細菌が膵や膵周囲の壊死部に移行して感染を惹起する，いわゆるbacterial translocationが重要であることが報告されている¹⁻³⁾。一方，重症急性膵炎を含む高度侵襲時の感染対策として，選択的消化管除菌(selective digestive decontamination; SDD)や経腸栄養法(enteral nutrition; EN)などの腸管を介した治療法の有用性が報告され^{4,5)}，その結果，2003年7月に発表された「エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン」でも，重症例におけるENとSDDの推奨度はそれぞれB, Cとなっている⁶⁾。さらに特化された治療法であるimmunonutrition, synbiotics⁷⁾や，発症早期の経胃的栄養法も注目を集めている⁸⁾。ENを代表とする腸管対策は，費用対効果に優れており，医療経済的理由からもENを含めた腸管対策が，重症急性膵炎治療の重要な軸となることが期待されるが，現時点では，わが国では重症急性膵炎治療におけるENの施行率は極めて低い。そこで，全国調査の結果から，その実態を解析し問題点を抽出することにした。

B. 研究方法

2003年度急性膵炎全国疫学調査における急性

膵炎症例1,779例の中でSDDとENが施行されていた137例について治療方法，治療内容，治療期間を解析し，その結果，現時点での本邦における重症急性膵炎に対する腸管対策の問題点を抽出した。

(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を受けている(承認番号：第03-15号)。調査は「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)」に従い施行した。特に調査票の患者氏名はイニシアルで記載し，個人情報保護に努めた。

C. 研究結果

1. 選択的消化管除菌(SDD)

SDDを施行していた症例は88例で，そのうち78例(89%)が重症急性膵炎例であった。急性膵炎全症例でのSDD施行率は4.9%，重症急性膵炎例に限るとSDD施行率は14.2%であった。

重症急性膵炎症例に絞って解析すると，投与部位は胃が12例(15.3%)，十二指腸4例(5.1%)，空腸35例(44.9%)，経口4例(5.1%)，不明27例(34.6%)であった。SDDを施行した54例(69.2%)では急性膵炎発症後4日以内に開始しており，開始日の中央値は3日(平均値±標準誤差；5.6±

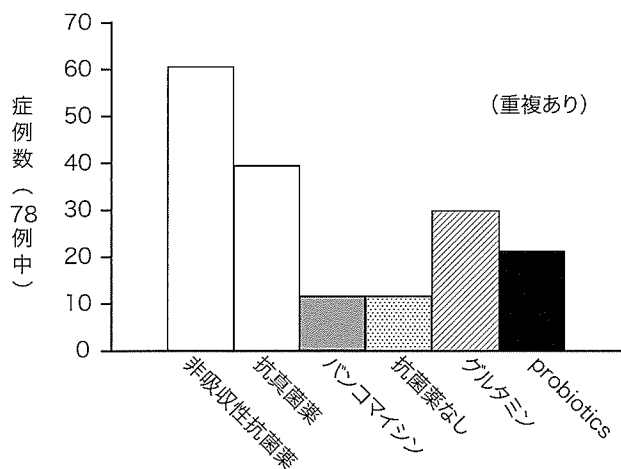


図1 重症急性性膵炎におけるSDD投与内容
(2003年度急性性膵炎全国調査)

8.7日)であった。SDDの投与内容を見ると、61例ではポリミキシンBやカナマイシンなどの非吸収性抗菌薬を投与されており、抗真菌薬が40例に、バンコマイシンが12例に投与されていた。一方で、抗菌薬が全く投与されていない症例も17例みられ、ラクツロースのみの投与が10例含まれていた。また、グルタミンの投与が30例に、乳酸菌製剤などのprobioticsの投与が22例に行われていた(図1)。

2. 経腸栄養(EN)

ENが施行されていた症例は、全症例中70例(3.9%)で、そのうち62例(85.7%)が重症急性性膵炎症例であり、重症急性性膵炎症例に限るとEN施行率は11.3%であった。重症症例を対象にEN施行状況を解析すると、投与部位は胃が7例(11.2%)、十二指腸7例(11.2%)、空腸37例(59.6%)、不明11例(17.7%)であった。EN開始日を見ると、7例(30.6%)では急性性膵炎発症後4日以内にENが開始されており、発症後5日目から9日目に開始された症例が22例(25.8%)であった。しかし、いったん急性性膵炎の再重症化後にENを開始した症例もみられ、急性性膵炎発症30日以降にENを開始した症例も12例登録されていた。これらの症例を除外しても、開始日の中央値は8.5日(平均値±標準誤差; 10.7±6.8日)であった。発症後9日目までに比較的早期からENを開始した症例の開始時の投与カロリーをみると、80~1,000 kcal/日で平均393±234 kcal/日であり、投与部位は空腸が14例(64%)を占めた(図2)。

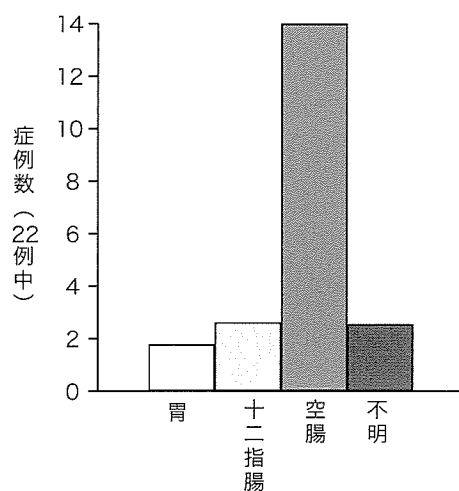


図2 重症急性性膵炎早期EN施行例における投与部位
発症後9日以内開始症例 22例
投与カロリー 393±234 kcal/日
(2003年度急性性膵炎全国調査)

投与された栄養剤の内容を見ると、成分栄養剤が33例(53.2%)、半消化態栄養剤が17例(27.4%)、免疫能強化製剤が8例(12.9%)に選択されており、ペプチド栄養剤は1例に選択されていたのみであった。また、それ以外の症例では、経腸栄養剤の種類に関しては不明であった。

D. 考察

平成10年度の本研究班の調査では、重症急性性膵炎192例中にENを施行された症例は12例(6%)であり⁹⁾、本研究におけるENの施行率11%と比較して、5年の経過で、いまだ不十分ではあるが施行率が上昇していた。

本調査結果では、SDD、ENともに半数の症例に空腸内投与が実施されており、空腸内投与が実施可能であることを示していた。また、開始時期に関してはSDDでは4日以内、ENでは9日以内に開始されている症例が半数を占め、比較的早期からの開始も可能であることが示された。

しかし、SDDに抗菌薬が投与されていない症例や、発症30日以降にENが開始された症例も少なからず存在し、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実態も明らかとなった。2003年時点での本邦の重症急性性膵炎に対する腸管対策の問題点を表1に要約する。SDDでは、定義に混乱がみられ、投与期間も長すぎて耐性菌の出現が必至と考えられる。ENでは、目的としての感染対策と栄養経路の両者の

表1 本邦における急性膵炎腸管対策の問題点

問題点	
SDD	定義が不明確 抗菌薬以外が使用されている
	投与期間が長すぎる 耐性菌の出現
	目的の混同 感染対策か栄養投与か
EN	投与経路 空腸でなければならないか
	投与時期 早期投与例が少ない

混同がみられ、感染対策としてのENが啓蒙されていない。また、開始時期が遅いことと投与部位としての空腸へのこだわりが関連している可能性があり、今後は経胃投与の是非も含め、検討が必要と考えられた。

E. 結論

本邦における急性膵炎治療としてのSDD, ENの実態を解析し、問題点を明らかにした。さらに今年度の詳細な調査結果をふまえて、重症急性膵炎治療におけるSDDとENを用いた腸管対策の施行可能なプロトコールを作成・提案する必要がある。

F. 参考文献

1. Runkel NS, Moody FG, Smith GS, Rodroquez LF, LaRocco MT, Miller TA. The role of the gut in the development of sepsis in acute pancreatitis. *J Surg Res* 1991; 51: 18–23.
2. Gianotti L, Munda R, Alexander JW, Tchervenkov JI, Babcock GF. Bacterial translocation: a potential source for infection in acute pancreatitis. *Pancreas* 1993; 8: 551–558.
3. Kazantsev GB, Hecht DW, Rao R, FENorak IJ, Gattuso P, Thompson K, Djuricin G, Prinz RA. Plasmid labeling confirms bacterial translocation in pancreatitis. *Am J Surg* 1994; 167: 201–206.
4. Windsor AC, Kanwar S, Li AG, Barnes E, Guthrie JA, Spark JI, Welsh F, Guillou PJ, Reynolds JV. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and

improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42: 431–435.

5. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 1997; 84: 1665–1669.
6. エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン(第1版). 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会編. 金原出版, 東京2003.
7. Olah A, Belagyi T, Issekutz A, Gamal ME, Bengmark S. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89: 1103–1107.
8. Eckerwall GE, Axelsson JB, Andersson RG. Early nosogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 2006; 244: 959–967.
9. 小川道雄, 広田昌彦, 早川哲夫, 松野正紀, 渡辺伸一郎, 跡見 裕, 加嶋 敬, 山本正博. 重症急性膵炎全国調査: 不明例の追跡調査を加えた最終報告. 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10年度研究報告書 1999; 23–35.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
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

急性膵炎重症化の分子病態の解明と予防，治療法の確立

研究報告者 下瀬川徹 東北大学大学院消化器病態学 教授

共同研究者

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）
正宗 淳，佐藤晃彦，糸 潔，高木康彦（東北大学大学院消化器病態学）
大槻 真（産業医科大学消化器・代謝内科）

【研究要旨】

急性膵炎重症化の生体側因子として，活性化膵酵素の内因性抑制物質である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）の遺伝子変異について検討した。130例の急性膵炎患者中，PSTI遺伝子のN34S変異を5例，[-215G>A; IVS3+2T>C]変異を1例の計6例（4.6%）に認めたと健常対照群165例ではN34S変異を1例（0.6%）に認めるのみで，アルコール性急性膵炎の発症にPSTI遺伝子N34Sの変異が関連している可能性が考えられた。IVS3+2T>C変異による膵炎発症機序としてexon skippingの関与を明らかにした。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，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，膵炎の病態に関与している可能性が考えられた。

A. 研究目的

1995年から1998年に発症した重症急性膵炎の全国調査（班長小川道雄）の死亡例の解析から，急性膵炎治療開始14日以内の死亡は特発性膵炎が多く，死因は心・循環不全，呼吸不全，腎不全を主とする多臓器不全であった¹⁾。一方，15日以降の死亡はアルコール性膵炎が多く，死因としては敗血症と播種性血管内凝固症候群を主とする多臓器不全であった。この結果から，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可能性を考え，膵分泌性トリプシンインヒビター（pancreatic secretory trypsin inhibitor; PSTI (SPINK1)），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。

B. 研究方法

1. PSTIの遺伝子解析

本研究の参加施設と関連施設で1996年4月か

ら2006年12月までに急性膵炎と診断され，本研究への参加の同意が得られた130例を対象とした。なお慢性膵炎の確診・準確診患者の急性増悪例は除外した。165例の健常成人を対照とした。末梢血白血球よりgenomic DNAを抽出し，PSTI遺伝子のpromoter領域と，4つの各exon領域をnested PCRで増幅した。ABI3100を使用しdirect DNA sequenceを行った²⁾。制限酵素TspR1とBglIを用いたPCR-RFLPによっても解析した。-215G>A変異とIVS3+2T>C変異は完全連鎖不均衡にあり，これらの遺伝子変異を有する患者および健常者の胃粘膜生検材料から逆転写PCRによりcDNAを合成しdirect DNAシーケンスで塩基配列を決定した³⁾。

2. 血清MIF測定とMIFの遺伝子解析による急性膵炎重症化の予測

急性膵炎患者106例（重症51例，軽・中等症55例），健常成人78例を対象として解析した。急性膵炎の診断および重症度は，厚生労働省臨床診断基準ならびに重症度判定基準によった。血清MIFはhuman MIF enzyme-linked immunosor-

表1 急性膵炎患者のPSTI遺伝子変異の頻度

成 因	[N34S; IVS1-37T>C]			[-215G>A; IVS3+2T>C]			
	患者数	頻度	p値*	患者数	頻度	p値*	
アルコール	n=32	3 (ht)	9.4%	0.0145	1 (ht)	3.1%	0.1624
特発性	n=59	1 (ht)	2.0%	0.4578	0	0%	—
胆石	n=23	0	0%	—	0	0%	—
ERCP後	n=6	0	0%	—	0	0%	—
腫瘍	n=5	0	0%	—	0	0%	—
高脂血症	n=4	0	0%	—	0	0%	—
SLE	n=1	1 (ht)	100%	0.0120	0	0%	—
総計	n=130	5 (ht)	3.8%	0.0621	1 (ht)	0.8%	0.4407
健常者	n=165	1 (ht)	0.6%	—	0	0%	—

p値*：各遺伝子変異の頻度を成因別患者群と健常者群とで比較検定

ht: heterozygous

bent assay(ELISA)kitを用いて測定した。MIF-173C/G遺伝子のpromoter領域をPCRにより増幅し、PCR産物を制限酵素Alu Iを用いたPCR-RFLPにて解析した。MIF-794[CATT]₍₅₋₈₎遺伝子多型はpromoter領域をPCRにて増幅し、産物をdirect DNA sequenceにて解析した。臨床項目ではLDH値、CRP値、呼吸不全、敗血症、仮性嚢胞(>5 cm)の有無、生命予後について検討した。

3. TLR2の遺伝子解析

重症急性膵炎患者50例、健常対照群91例を対象とした。TLR2遺伝子のintron2領域をFAMで蛍光標識したprimerを用いてPCRにより増幅した。PCR産物をキャピラリー電気泳動およびdirect DNA sequenceにて解析してrepeat数を決定した。GT repeat数においては12-16 repeatをS(short)allele、17-28 repeatをL(long)alleleと分類した。統計解析はFisher's probability testによって行った。

(倫理面への配慮)

血清MIF測定ならびに遺伝子解析においては、東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会の承認(承認番号：2003-069と2005-247)および、産業医科大学倫理委員会の承認(承認番号：第七03-05号)を得て実施した。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。

C. 研究結果

1. PSTIの遺伝子解析

解析を行った急性膵炎患者中、アルコール性

の3例(9.4%)、特発性の1例(2.0%)、SLE 1例の計5例にN34S変異を認めしたが、健常者では165例中1例(0.6%)にのみ認められた。N34S変異はアルコール性急性膵炎例で有意に高頻度であった。一方、[-215G>A; IVS3+2T>C]変異はアルコール性急性膵炎の1例(3.1%)に認め、健常者では検出されなかったが、両群間に統計学的な有意差を認めなかった(表1)。健常者の胃粘膜では正常なPSTI mRNAの生成が認められたのに対し、IVS3+2T>C変異を有する患者では短いもう1本のバンドが認められた。この短い逆転写PCR産物をクローニングし、その塩基配列を決定したところ、exon3全体が欠失していた。N34S変異を有する患者ではexon skippingを認めなかった。

2. 血清MIF測定とMIFの遺伝子解析による急性膵炎重症化の予測

遺伝子解析を行った急性膵炎106例のMIF-173G/C多型のgenotypeではG/G 63.2%、G/C 33.0%、C/C 3.8%であり、健常対照群G/G 60.2%、G/C 38.5%、C/C 1.3%であった(表2-A)。C allele頻度は急性膵炎群20.3%、対照群20.5%と差を認めなかった。急性膵炎重症群のC allele頻度は18.6%、軽・中等症群では21.8%と有意差を認めなかった(表2-B)。また-173G/Cの各genotypeと血清MIFピーク値、呼吸不全、敗血症、仮性嚢胞(>5 cm)の有無、生命予後との間に相関は認めなかった。LDH値、CRP値がC allele保持者で高い傾向を認めたが、統計学的に有意ではなかった。

表2 MIF遺伝子-173G/C多型と急性膵炎

A 健常対照群			
Genotype	急性膵炎群 (n=106)	健常対照群 (n=78)	p値*
-173G/G	67 (63.2%)	47 (60.2%)	0.6837
-173G/C	35 (33.0%)	30 (38.5%)	0.4453
-173C/G	4 (3.8%)	1 (1.3%)	0.3043

p値*：各遺伝子変異の頻度を急性膵炎群と健常対照群で比較検定

B 急性膵炎重症群

Genotype	重症 (n=51)	軽・中等症 (n=55)	p値*
-173G/G	34 (66.7%)	33 (60.0%)	0.4770
-173G/C	15 (29.4%)	20 (36.4%)	0.4470
-173C/G	2 (3.9%)	2 (3.6%)	0.9386

p値*：各遺伝子変異の頻度を急性膵炎群と健常対照群で比較検定

表3 MIF遺伝子CATT repeat多型と急性膵炎

Genotype (CATT repeat)	急性膵炎群 (n=22)	健常対照群 (n=21)	p値*
5/7+6/7+7/7	8 (36.4%)	7 (33.3%)	0.5450
5/5+5/6+6/6	14 (63.6%)	14 (66.7%)	

p値*：7 repeat数の頻度を急性膵炎と健常対照群で比較検定

表4 TLR2遺伝子多型と急性膵炎

allele class	重症急性膵炎 (n=50)	健常対照群 (n=91)	p値*
S	39/100 (39.0%)	45/182 (24.7%)	0.0120
L	61/100 (61.0%)	137/182 (75.3%)	

p値*：S alleleの頻度を重症急性膵炎と健常対照群で比較検定

(S allele：GT12～16 repeat, L allele：GT17～28 repeat)

MIF-794 [CATT]₍₅₋₈₎ 遺伝子多型で、急性膵炎患者(22例)と健常対照群(21例)との比較検討を行ったところ、CATT 5/7+6/7+7/7と5/5+5/6+6/6との間に差を認めず(表3)、膵炎重症度との関連も認めなかった。

3. TLR2の遺伝子解析

重症急性膵炎群50例においてGT repeat多型のS allele頻度は39.0%、L allele頻度は61.0%であった。一方、健常対照群においてはS allele 24.7%、L allele 75.3%であった(表4)。重症膵炎群においてGT repeat多型は有意に短かった(p=0.012)。

D. 考察

本研究は、研究班に参加している施設の協力を得て、新たに発症した急性膵炎症例を登録し、その臨床経過、治療への反応、生体側因子などを解析し、急性膵炎重症化の背景因子の同定と重症化の予知に有用な指標を明らかにしようとする試みである。今回、急性膵炎の発症、重症化における患者背景因子としてPSTI、MIF、TLR2の遺伝子変異を検討した。

2006年までに130例が集積され、これらについてPSTI遺伝子変異の解析を行った。なお本検討では慢性膵炎の急性増悪例を除いた急性膵炎患者群を対照とした。その結果、N34Sはア

ルコール性急性膵炎患者の9.4%に認めたが、健常対照群では0.6%にしか認めず、アルコール性急性膵炎患者で有意に高い頻度を示した。一方、[-215G>A; IVS3+2T>C]変異はアルコール性急性膵炎群3.1%、対照群0%であり、両群間に差を認めなかった。N34Sと[-215G>A; IVS3+2T>C]の両方を併せた頻度は急性膵炎患者130例中6例、4.6%に対して、健常成人165例では1例のみであり、PSTI遺伝子の変異は急性膵炎の発症に関連する可能性が考えられた。

これまでPSTI遺伝子変異による膵炎発症の機序は不明であった。そこで発現量は1/40～50と少ないがPSTIを発現している胃粘膜上皮を用い、変異保持者のPSTI mRNAを解析した。[-215G>A; IVS3+2T>C]変異保持者では、intron3のスプライス供与部位に異常を生じ、exon3のskippingによる異常mRNAが生成されることを確認した。異常mRNAではトリプシン活性の抑制に最も重要な第17～19位のアミノ酸配列が完全に欠如しており、これによるトリプシン抑制活性の障害が膵炎発症の機序と考えられた。一方、N34S変異ではスプライシングの異常が生じないことをわれわれは最近見いだしており、その膵炎発症機序は未解明である。

MIF-173遺伝子多型は、若年性関節リウマチ・潰瘍性大腸炎などでの関連が報告されている⁴⁾。

C alleleの存在は activator protein 4の結合部位を示し、C/C genotypeが最も高い転写レベルを有し、MIF産生亢進に関与すると想定される。一方、*MIF-794*[CATT]₍₅₋₈₎ 遺伝子多型においては、repeat数がMIF産生抑制に関与すると考えられる。本検討では、*MIF-173* 遺伝子多型と-794 [CATT]₍₅₋₈₎ 遺伝子多型のいずれも急性膵炎の発症、重症化との関連は認めなかった。血清MIFピーク値と遺伝子多型とに関連を認めず、急性膵炎における*MIF* 遺伝子多型の関与は否定的と考えられた。

TLRは微生物の菌体成分などをパターン認識することでシグナル伝達を活性化し、炎症性サイトカインや抗菌ペプチドなどの産生誘導を介し自然免疫に重要な役割を果たしている。現在、人では14種類のTLRが報告されており、TLR2はグラム陽性菌や真菌に関与している。*TLR2* 遺伝子にはいくつかの多型が報告されており⁵⁾、そのうちintron2 GT repeatは結核、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⁶⁾。関節リウマチにおいてはS (short) allele (GT repeat数16以下)の存在がTLRのプロモーター活性を高め、炎症性メディエーター産生誘導を促すことにより病態に関与すると報告されている。本検討では重症急性膵炎患者では*TLR2* intron2 GT repeatが有意に短かった。今後は軽・中等症群や感染症合併例との比較検討が必要と考えられた。

E. 結論

PSTI 遺伝子のN34S変異がアルコール性急性膵炎の発症に関連する可能性を報告した。IVS3+2T>C変異による膵炎発症機序としてexon skippingの関与が考えられた。一方MIFの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。TLR2の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、膵炎の病態に関与している可能性が考えられた。

F. 参考文献

1. 大槻 眞, 伊藤鉄英, 小泉 勝, 下瀬川徹. 急性膵炎の致死率と重症化要因—急性膵炎臨床解析—. 膵臓 2005; 20: 17-30.

2. Kume K, Masamune A, Mizutamari H, Kaneko K, Kikuta K, Satoh M, Satoh K, Kimura K, Suzuki N, Nagasaki Y, Horii A, Shimosegawa T. Mutations in the serine protease inhibitor Kazal Type 1 (SPINK1) gene in Japanese patients with pancreatitis. *Pancreatology* 2005; 5: 354-360.
3. Kume K, Masamune A, Kikuta K, Shimosegawa T. [-215G>A; IVS3+2T>C] mutation in the SPINK1 gene causes exon 3 skipping and loss of the trypsin binding site. *Gut* 2006; 55: 1214.
4. Donn RP, Shelley E, Ollier WE, Thomson W. British Paediatric Rheumatology Study Group. A novel 5'-flanking region polymorphism of macrophage migration inhibitory factor is associated with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1782-1785.
5. Bochud PY, Hawn TR, Aderem A. Cutting edge: a Toll-like receptor 2 polymorphism that is associated with lepromatous leprosy is unable to mediate mycobacterial signaling. *J Immunol* 2003; 170: 3451-3454.
6. 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.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
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

特定疾患治療研究事業

研究報告者 大槻 眞 産業医科大学消化器・代謝内科 教授
共同研究者 木原康之 産業医科大学消化器・代謝内科 学内講師

【研究要旨】

平成17年度の重症急性膵炎の医療受給者証申請の現状と現在の更新用臨床個人調査票の問題点を検討し、更新用臨床個人調査票改訂案を作成した。平成17年度の新規受給者数は1,822人で、平成10年度以後増加し続けているが、重症急性膵炎の推定患者数に比し、依然として少なかった。平成17年度の更新受給者数は168人で、最も少なかった平成14年度に比べ増加していた。複数年度に及ぶ更新受給者数も平成16年度に比べ増加していた。また、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35.1%にも達していた。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、瘻孔(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。

A. 研究目的

重症急性膵炎は平成3年1月に特定疾患治療研究事業の対象疾患に指定された。平成10年度に特定疾患治療研究事業の改正が行われ、公費で全額負担していた医療費自己負担分の一部を患者が自己負担する制度が導入されたが、重症急性膵炎は良性疾患でありながら致命率が高く、急速に進行することから、医療費自己負担分の全額が公費で負担されることとなり、平成15年度の制度再改正以後も、引き続き医療費自己負担分の全額が公費で負担されている。

平成17年度の本制度の運用実態を明らかにするため、都道府県に対してアンケート調査を行い、重症急性膵炎の医療受給者証申請の現状とその問題点について検討し、更新用臨床個人調査票の改訂案を作成した。

B. 研究方法

全国47都道府県に対して、①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、②平成17年度に更新した患者の受給開始年度、③重症急性膵炎の医療費受給者証の更新を決定する機関、決定の基準項目を調査し、すべての都道府県から回答を得た。①②に関しては同様の方法で平成10年度

から16年度の調査結果と比較検討した。

さらに、全国47都道府県に対して平成16年度に更新が認められた患者の更新用の重症急性膵炎臨床調査個人票の写しの提供を依頼し、回収し得た臨床調査個人票を基に更新の実態を調査した。

(倫理面への配慮)

臨床調査個人票はすべて患者あるいは患者の家族が特定疾患受給者証申請時に個人情報の開示に同意したものであるが、個人情報の保護に努めるため患者氏名、生月日、住所に関する情報を伏せた状態で都道府県から提供を受けた。

特定疾患医療費受給者証申請患者数の調査は患者数のみの報告であり、個々の患者個人情報は含まれていない。

C. 研究結果

1. 平成17年度重症急性膵炎申請状況

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17年度の新規受給者数は全国で1,822人であった(図1)。平成17年度の都道府県別の新規受給者数は東京都、大阪府、福岡県、神奈川県、兵庫県の順で多かったが、各都府県の人口あたりで計算すると、東京都、神奈川県の人口100万人当たりの新

表1 都道府県別人口100万人当たりの重症急性肺炎医療受給者証新規申請数

	平成16年度		平成17年度	
上位5都道府県	沖縄県	44.24	熊本県	31.91
	大分県	31.25	沖縄県	30.55
	熊本県	30.20	福井県	28.15
	佐賀県	24.03	香川県	27.61
	秋田県	21.92	秋田県	26.63
下位5都道府県	愛知県	7.07	山梨県	4.58
	鹿児島県	6.73	北海道	4.07
	群馬県	6.51	和歌山県	3.81
	宮城県	3.40	佐賀県	3.45
	埼玉県	2.62	滋賀県	2.23
全国平均	13.47		15.51	

表2 都道府県別人口100万人当たり重症急性肺炎医療受給者証更新申請数

	平成16年度		平成17年度	
上位5都道府県	青森県	8.83	石川県	6.82
	秋田県	5.90	秋田県	6.01
	長野県	4.13	長野県	5.05
	山梨県	3.42	香川県	4.93
	宮城県	3.40	奈良県	4.20
更新受給者がいない都道府県	岐阜県	徳島県	栃木県	島根県
	富山県	高知県	群馬県	高知県
	石川県	宮崎県	富山県	宮崎県
	山口県		兵庫県	
	島根県		鳥取県	
全国平均	1.54		1.34	

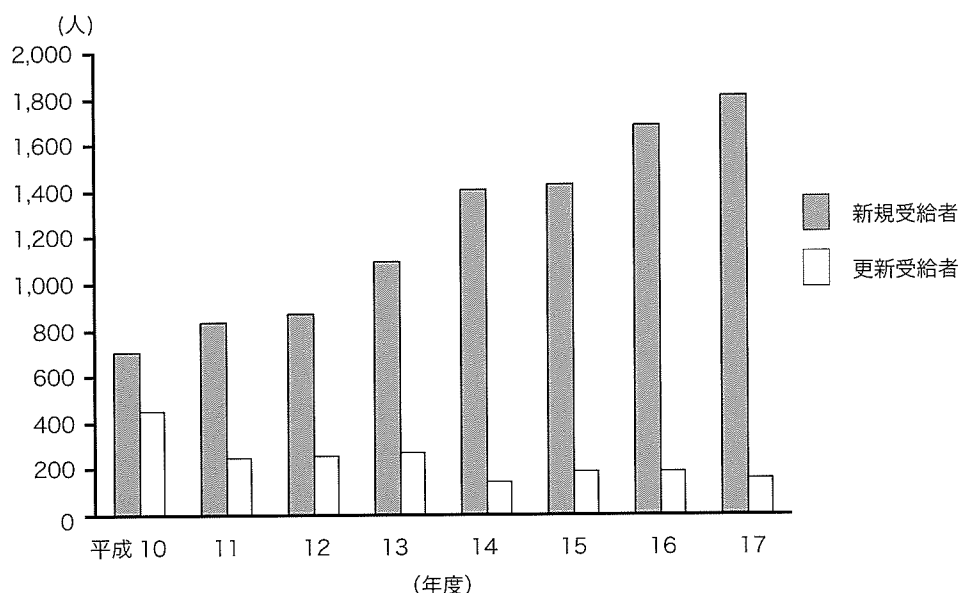


図1 重症急性肺炎医療受給者数と更新申請者数の推移

規受給者数は全国平均以下であった。一方、新規受給者数が少なかったのは滋賀県、佐賀県、和歌山県、山梨県、徳島県であり、各県の人口あたりで計算しても、5県とも当該年度の全国平均を下回っていた。人口100万人あたりの新規受給者数は熊本県、沖縄県、福井県、香川県、秋田県が多く、滋賀県、佐賀県、和歌山県、北海道、山梨県が少なかった(表1)。

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、以後再び増加し、平成17年度は168人であった(図1)。医療受給者証の総受給者数に対する更新受給者数の割合は平成10年度は38.8%であったが、以後漸減し、平成17年度は8.4%であった。平成17年度の都道府県別の更新受給者数は北海道、東京都、福

岡県、長野県、石川県の順で多く、各都道府県の人口あたりで計算しても、東京都を除き全国平均を上回っていた。人口100万人あたりの更新受給者数の上位5県は石川県、秋田県、長野県、香川県、奈良県の順で多かった。一方、平成17年度では8県で更新者数が0人であった(表2)。

平成17年度に医療受給者証を更新した患者の初回申請年度をみると平成14年度以前に新規申請した患者が3人、平成15年度が16人、平成16年度が78人で、平成15年度以前より3年度以上にわたり更新している患者は、宮城県3例、静岡県3例、秋田県2例、香川県2例、熊本県2例、新潟県1例、山梨県1例、岐阜県1例、京都府1例、大阪府1例、岡山県1例、福岡県1例の合計19例で、更新者全体の11.3%を占め、平成16年度の

表3 初回申請年度別重症急性膵炎医療受給者証更新申請者数

	平成16年度	平成17年度
前々年度以前	9人(4.7)	3人(1.8)
前々年度	11人(5.7)	16人(9.5)
前年度	85人(44.3)	78人(46.4)
該当年度	87人(45.3)	71人(42.3)

() : 更新者に占める割合(%)

表4 平成16年度重症急性膵炎医療受給者証更新者の更新理由

更新理由	更新者数(%)
・初回認定時から膵炎治療目的により入院が継続している	15人(26.3)
・膵炎治療目的で行った手術などの創処置を継続して行っている	19人(33.3)
・膵液瘻、腸瘻などが残存し処置を継続している	19人(33.3)
・急性膵炎治療目的で造設された人工肛門などの閉鎖を行う	2人(3.5)
・急性膵炎治療目的で行った手術創部の形成手術を行う	1人(1.8)
・理由なし	20人(35.1)

() : 更新者に占める割合(%)

3年度以上にわたる更新者数の更新者全体に占める割合(10.4%)に比し増加していた(表3)。

2. 重症急性膵炎に対する医療受給者証更新の実態

重症急性膵炎の更新は各都道府県の特定疾患審査会(専門医により構成)において、①初回認定時から膵炎治療目的により入院が継続している場合(入院継続)、②膵炎治療目的で行った手術などの創処置を継続して行っている場合(創処置継続)、③膵液瘻、腸瘻などが残存し処置を継続している場合(膵液瘻、腸瘻)、④急性膵炎治療目的で造設された人工肛門などの閉鎖を行う場合(人工肛門閉鎖)、⑤急性膵炎治療目的で行った手術創部の形成手術(手術創部の形成手術)を行う場合の5項目の中で1項目以上該当するものを対象に、更新理由を参考にして審査し、審査会の審査結果に基づき各都道府県が決定している。

平成16年度に更新され、更新用の重症急性膵炎臨床調査個人票を回収し得たのは57例で、入院継続が理由で更新されたものが15例(26.3%)、創処置継続が19例(33.3%)、膵液瘻、腸瘻が19例(33.3%)であったが、人工肛門閉鎖は2例(3.5%)、手術創部の形成手術は1例(1.8%)にすぎず、上記5項目の更新理由が1項目も記載されていないにもかかわらず、更新が認められていたものが20例(35.1%)あった(表4)。2回以上更

新された患者は38例で、更新の妥当性を検討したところ、更新が妥当と考えられたものは18例(47.4%)にすぎなかった。更新が妥当と考えられた理由として膵膿瘍、感染性膵壊死、膵周囲の感染、創部感染が11例(61.1%)、膵液瘻、腸瘻などの瘻孔形成3例(16.7%)、仮性嚢胞2例(11.1%)、膵炎後の胆管狭窄1例(5.6%)、仮性動脈瘤破裂1例(5.6%)、であった。更新理由に妥当性のないものとして仮性嚢胞9例、理由なし4例、再発3例、その他4例であった。

D. 考察

平成17年度の特定疾患医療受給者証の新規受給者数は1,822人で、平成10年度の2.4倍に増加していたが、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発症患者数5,100人¹⁾の36%にすぎない。特定疾患治療研究事業の対象患者は保険診療の際に自己負担がある患者で、医療保険に加入していない患者や生活保護を受給している患者は対象から除外される。これらのことを考慮しても、特定疾患医療受給者証の新規受給者数は依然として少ない。

重症急性膵炎の推定年間患者数に比べて新規受給者数が少ない理由として、対象者が重症急性膵炎に罹患し、医療を受けており、保険診療の際に自己負担がある者であり、保険診療を受けていない者や、障害者医療証や母子家庭医療

受給者番号		記載年月日		平成 年 月 日	
ふりがな 氏名	性別	1. 男 2. 女	生年 月日	1. 明治 3. 昭和	2. 大正 4. 平成 年 月 日 (満 歳)
住所			出生 都道府県	発症時在住 都道府県	
急性膵炎の症状 発現日	平成 年 月 日		重症急性膵炎診断 基準を満たした日	平成 年 月 日	
重症急性膵炎診断基準を 満たした時点の重症度スコア		点	重症急性膵炎診断基準を 満たした時点の重症度stage		Stage 2 3 4
臨床調査個人票 (新規)を提出した日	平成 年 月 日		更新回数		回
身体障害者手帳	1. あり (等級 級) 2. なし		介護認定	1. 要介護 (要介護度) 2. 要支援 3. なし	
重症急性膵炎の医療受給者証の有効期限は原則として6ヶ月である。 更新が可能なものは以下の状態である。該当する番号に○をつけること					
1. 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、瘻孔 (膵液瘻、腸瘻)) の治療が継続している場合 2. 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					
更新に必要な上記の条件に該当する具体的な合併症の状態、治療経過を詳細に記すこと。 (本欄に記載がなければ更新は認められない)					
医療機関名					
医療所在地			電話番号 ()		
記載医師氏名			印		

図2 更新用臨床個人調査票改訂案

証など他の法令により国または地方公共団体の負担による医療に関する給付が行われている者は除かれることや、申請が承認されるまでに死亡した症例も含まれていないことがあげられる。

平成15年度から新規申請の臨床調査個人票とは別に、新たに更新用の臨床個人調査票が採用されたが、平成17年度の全国の更新受給者数は168人で依然として多いし、初回申請から3年度以上にわたり更新している患者数の割合も平成15年度の4.9%²⁾から平成17年度は11.3%にまで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いえない。

特定疾患治療研究事業の研究期間は原則として1年間(有効期間：10月1日～翌年9月30日)であるが、重症急性膵炎患者の医療受給者証の有効期間はその病態に鑑み原則として6カ月とされたが、新規認定から6カ月後においても基準に照らして重症急性膵炎が継続した状態にあると

認められる者については、この限りではないとされている。更新は、更新理由が示されている患者が更新対象となり、都道府県の特定疾患審査会で審査後に、更新が決定されることになっているが、都道府県によっては、健康対策課疾病対策係より「特定疾患医療受給者証の有効期間満了に伴う継続について」に関する説明とともに「継続申請書」が同封して患者に送られている。その中には、主治医と相談のうえ、提出するように書かれてはいるが、書類を持ってこられた患者さんに対して、主治医が更新申請用の書類を書かないことは難しい場面もある。現在用いられている更新用の臨床個人調査票では5項目の更新理由が示されていて、1項目以上該当する患者が更新対象となるが、主治医が断ることができない結果、更新理由を記載していない可能性も考えられる。継続申請の案内の書類には、継続の可否について審査を行うことも書かれて

いるが、更新理由が全く書かれていないにもかかわらず、20例(35.1%)で更新申請が認められており、都道府県の特定疾患審査会が審査機能を果たしていないことが、更新者が減少しない主な原因と考えられる。仮に更新理由が記載されていなかった更新申請患者20例の更新を認めなかったら、平成17年度の更新は148人となり、更新者数は最低となっていたはずである。このような調査結果から、医療受給者証更新基準をさらに明確にした新しい更新用臨床調査個人票(案)を作成した。

今回の検討では、創処置継続あるいは腓液瘻、腸瘻などの瘻孔形成が更新理由の33.3%を占めていたし、複数回更新されている患者の更新理由として腓膿瘍、感染性腓壊死、創部感染の処置および腓液瘻、腸瘻などの瘻孔形成が全体の73.7%を占めていたことから、「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、瘻孔(腓液瘻、腸瘻))の治療が継続している場合」を更新条件にあげた。さらに、更新理由の26.3%が初回認定時から膵炎治療目的により入院が継続している場合であったことから、「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」も更新条件とした。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のみ更新できるとした更新用臨床調査個人票の改訂案を作成した(図2)。

E. 結論

平成17年度の重症急性膵炎の医療受給者証申請の現状とその問題点について検討した。新規受給者数は増加しているが、重症急性膵炎の推定患者数に比し、依然として少ないことから、さらに本制度の啓蒙に努めることが重要である。平成17年度の更新受給者数は最も少なかった平成14年度に比し増加していたし、複数年度に及ぶ更新受給者数も平成16年度に比し増加していた。更新理由が記載されないまま更新が認められた例が35.1%に達していたことから、「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、瘻孔(腓液瘻、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できるものとした更新用臨床調査個人票の改訂案を作成した。

F. 参考文献

1. 玉腰暁子, 林 櫻松, 大野良之, 川村 孝, 小川道雄, 広田昌彦. 急性膵炎の全国疫学調査成績. 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 平成11年度総合研究報告書 2000; 36-41.
2. 大槻 眞, 木原康之. 重症急性膵炎における特定疾患医療受給者証申請状況. 膵臓 2005; 20: 85-89.

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 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.
 - 2) 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.
2. 学会発表
 - 1) 大槻 眞. 難治性膵疾患の克服を目指して. 第92回日本消化器病学会総会, 北九州 2006年4月20-22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

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
- 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
- 3) 合併症と治療の実態

慢性膵炎診断基準の再検討 —早期慢性膵炎は—

研究報告者 小泉 勝 栗原市立栗原中央病院 院長
大槻 眞 産業医科大学消化器・代謝内科 教授

共同研究者

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態・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）

【研究要旨】

現行の診断基準で確診される慢性膵炎は、生存期間が短いこと、悪性腫瘍、膵癌の併発が多く、難治性膵疾患である。本研究は早期の診断を目的として慢性膵炎早期診断基準を設定した。この基準は男性で1点、飲酒歴有で1点、膵炎発作の回数で0から3点までとした。検査所見では超音波内視鏡検査(endoscopic ultrasonography; EUS)でhyperechoic fociがみられるとき1点とした。ERCP・MRCPでは分枝膵管数本の異常を1点とし、それ以上を2点とした。膵炎発作時およびEUS, ERCP・MRCP検査時に以上の5項目の点数を加算してスコアを算出した。

東北大学第3内科で慢性膵炎と診断した13例でアルコール性9例(男性8例, 確診時年齢49.6歳), 非アルコール性4例(男性3例, 確診時年齢22.7歳)を検討した。

アルコール性9例は慢性膵炎確診前の最終時点でスコア3が5例, 4が1例, 5が2例, 6が1例で全員, 慢性膵炎の確診以前に慢性膵炎早期を疑うことが可能であった。初回の膵炎発作から確診までの期間は2年から21年と幅広かったが10年未満が5例であった。一方非アルコール性例の成因は遺伝性が3例, 特発性1例で急性膵炎発病は8, 11, 22, 27歳と若年であり, 確診までの期間は3, 4, 6, 10年と短かった。またスコアは2が1例, 4が2例, 5が1例であった。スコア2の1例は女性でもあり早期の把握が困難といえた。また4例中3例でERCPが行われ分枝膵管数本以上の中等度の変化が存在していた。

多施設でのアルコール性25例(男性24例), 非アルコール性13例(男性11例)も検討した。慢性膵炎確診前の最終診察時のスコアをみると, アルコール性例がスコア5以上18例72%, 3以上を含めれば92%であった。一方非アルコール性例ではスコア5以上38%, 3以上で92%であった。EUSとERCPの異常所見の頻度ではアルコール性例ではEUSが, 非アルコール性例ではERCPの頻度が高かった。急性膵炎はアルコール性例が25例中23例発病しており, 2回以上は16例(64%), 非アルコール性例は13例中11例で2回以上は9例(69%)で大きな違いはなかった。アルコール性でスコア3, 4の14例は最終回4が2例, 5以上が12例(85.7%)で明らかに悪化しており, スコア3, 4を疑診とすることは適当であった。一方非アルコール性例では初回スコア2が8例と多かったが最終時点でも5以上は3例にすぎず, 早期の把握は難しかった。

A. 研究目的

慢性膵炎の疾患概念はこれまで膵の非可逆的な形態変化を伴った炎症性病態の持続と定義され、日本でもこれに沿った臨床診断基準が公表されてきた^{1,2)}。しかし、これらの基準で診断される症例の多くは慢性膵炎の終末期であり、悪性疾患の併発など予後が悪く、難治性とされる慢性膵炎³⁾の健常への回復はもちろん、進展阻止にも貢献できないことが問題とされている。

本研究の目的は、慢性膵炎の早期診断を可能とすることである。このため今年度はスコア方式による早期慢性膵炎診断基準を作り、多施設で確診した慢性膵炎症例を対象に逆行性にその妥当性を検討した。

B. 研究方法

1. 対象

1) 1980年から1998年3月まで東北大学第3内科で慢性膵炎と診断した例のうち、逆行性に臨床経過、検査所見を確認できた13例を対象とした。アルコール性9例(男性8例、確診時年齢49.6歳)、非アルコール性4例(男性3例、確診時年齢22.7歳)である。いずれも急性膵炎で受診しており、そのときの年齢は平均38.9歳と17歳であった。

2) 研究班構成メンバーの13施設で、過去に慢性膵炎と診断された例で、逆行性に臨床経過、検査所見を確認できる例を対象とした。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)である。

2. 方法

1) 診断基準(表1)

男性で1点、飲酒歴有で1点膵炎発作の回数で0から3点までとした。検査所見では超音波内視鏡検査(endoscopic ultrasonography; EUS)での膵実質所見は早期に病態と関係することが示されている hyperechoic foci がみられるとき1点とした。ERCP・MRCPでの膵管所見はケンブリッジ分類に基づいて分枝膵管数本の異常を1点とし、それ以上を2点とした。以上の5項目の点数を加算してスコアを算出とした。

2) 調査および判定

調査用紙を表2に示したが、膵炎発作時およびEUS, ERCP・MRCP検査時に評価した。(倫理面への配慮)

今回の調査は後ろ向き研究であり、性と年齢のみの記載とし、患者の同定を不能とした。

C. 研究結果

1. 東北大学第三内科での検討(表3)

アルコール性例9例は慢性膵炎確診前の最終時点でスコア3が5例、4が1例、5が2例、6が1例であった。初回の膵炎発作から確診までの期間は2年から21年と幅広かったが10年以下が7例と多数を占めた。一方非アルコール性例の成因は遺伝性が3例、特発性1例であった。急性膵炎発病は8, 11, 22, 27歳と若年であり、確診までの期間は3, 4, 6, 10年と短いものが多かった。

表1 スコアによる早期慢性膵炎診断基準
以下に示す項目に沿って点数を付け、合計点で判定する。

(1)男性	1点
(2)アルコール摂取:	1点
(注) 80 ml/日(350 ml缶ビール4本, 清酒3合, 焼酎1.6合)以上ほぼ連日, 飲酒期間は問わない または100 ml/日以上(ビール1,800 ml, 清酒4合, 焼酎2.2合), 週3回以上, 飲酒期間は問わない	
(3)膵炎発作(外来・入院)	
(注)血清アミラーゼまたはリパーゼ上昇を伴う腹痛発作	
(i) 1回	1点
(ii) 2回	2点
(iii) 3回以上	3点
(4) EUSの hyperechoic foci	1点
(注)未施行は0点, 他の所見は点数としない	
(5) ERCP/MRCP	
(i)分枝膵管・数本異常	1点
(ii)上記以上の異常所見	2点