

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

難治性膝疾患に関する調査研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

平成20(2008)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研究班」の主任研究者を務め、二期目の3年で、最後の年を終えました。

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共に、各班員による実験並びに臨床研究を行ってきました。すでに二期目で最後の3年目が終わり、現在までに完成した仕事の成果を公表する年でもありました。残念ながら十分な成果をあげることができたとは言えませんが、ここに平成19年度の研究報告書を発刊することができ、関係各位の絶大なご協力に対して心からお礼申し上げます。

今年度の新たな成果としましては、急性膵炎の診断基準と重症度判定基準を改訂し重症急性膵炎医療受給者証新規並びに更新用臨床調査個人票を改訂したこと、英文併記の「自己免疫性膵炎アトラス」を発刊したこと、自己免疫性膵炎の日韓シンポジウムを開催して「自己免疫性膵炎アジア診断基準」を作成したことが挙げられます。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による難治性の肝・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炎の分類と治療の指針」を作成したことです。

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るために現在出版を進めております。

分担研究者、研究協力者をはじめ、調査活動にご協力頂きました全国各施設の諸先生、始終ご助言とご理解を頂いた厚生労働省健康局疾病対策課の技官、事務官の方々、また、本研究班の事務局として、事務だけではなく研究報告会から資料の整理までしてくれました有吉加代子氏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、難治性膵疾患のさらなる病態の解明と適切な診断と治療指針が確立されていくことを確信しています。

平成20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
-----------------	---

総括研究報告書

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) 急性膵炎重症度判定基準最終改訂案の検証	29
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)	
(2) 急性膵炎初期診療のコンセンサスの改訂	34
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) ERCP 後膵炎の前向き検討の進捗状況および ERCP 後膵炎の診断基準・病態・治療に 対する考察と今後の対策	37
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消化器・代謝内科学)	
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学)	
木田光弘 (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)	
西森 功 (高知大学医学部光学医療診療部)	
花田敬士 (広島県厚生連尾道総合病院消化器内科)	
森實敏夫 (神奈川歯科大学)	
大槻 眞 (産業医科大学消化器・代謝内科)	
難治性膵疾患に関する調査研究分担研究者・研究協力者	

2) 治療

- (1) 膵局所動注療法の適応，開始時期および施行期間の検討
—急性膵炎全国前向き調査研究からの解析— 44
片岡慶正（京都府立医科大学大学院消化器内科学）
大槻 眞，木原康之（産業医科大学消化器・代謝内科）
阪上順一（京都府立医科大学大学院消化器内科学）
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）
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）
古屋智規（市立秋田総合病院外科）
田中滋城（昭和大学医学部第二内科）
佐田尚宏（自治医科大学鏡視下手術部，消化器・一般外科）
内田尚仁（香川大学医学部消化器・神経内科）
広田昌彦（熊本大学大学院消化器外科学）
明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター）
- (2) 消化管内除菌，経腸栄養の方法と開始時期の検討 52
竹山宜典（近畿大学医学部外科肝胆膵部門）
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 56
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内科学）
広田昌彦（熊本大学大学院消化器外科学）
永井秀雄（自治医科大学鏡視下手術部，消化器・一般外科）
大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科）
- 4) 医療経済
- (1) 急性膵炎の治療費—包括医療導入の影響— 61
大槻 眞，木原康之（産業医科大学消化器・代謝内科）
- (2) 平成 18 年度重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況 65
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) 早期慢性膵炎の病態と診断

- (1) 早期慢性膵炎診断の基準と治療指針の作成 75
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（関西労災病院第 7 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消化器・代謝内科学）
 片岡慶正（京都府立医科大学大学院消化器内科学）
 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）
 黒田嘉和（神戸大学大学院消化器外科学）
 佐田尚宏（自治医科大学鏡視下手術部，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科）
 中村光男（弘前大学医学部病因・病態検査学）
 成瀬 達（三好町民病院）
 西森 功（高知大学医学部光学医療診療部）
 広田昌彦（熊本大学大学院消化器外科学）

(2) 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—…………… 80
 佐田尚宏（自治医科大学鏡視下手術部，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および遺伝子多型と

- アルコール性膵炎の関連の解明 …………… 86
 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）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（高知大学医学部光学医療診療部）
 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）
 成瀬 達（三好町民病院）
 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）
 佐田尚宏（自治医科大学鏡視下手術部，消化器・一般外科）
 古屋智規（市立秋田総合病院外科）
 朴沢重成（慶應義塾大学医学部消化器内科）

3) 合併症

- (1) 膵性糖尿病の全国疫学調査（2005 年）二次調査報告 …………… 93
 伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）
 大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科）

4) 予後

- (1) 慢性膵炎登録患者の予後および死因に関する検討 …………… 98
 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

(1) 自己免疫性膵炎診断基準と治療指針の国際化にむけて—日本の立場より— 105

岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座）
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）
伊藤敏文（関西労災病院第7内科）
西森 功（高知大学医学部光学医療診療部）
伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）
乾 和郎（藤田保健衛生大学第二教育病院内科）
大原弘隆（名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学）
小泉 勝（栗原市立栗原中央病院）
田中滋城（昭和大学医学部第二内科）
成瀬 達（三好町民病院）
能登原憲司（倉敷中央病院病理検査科）
須田耕一（東京西徳洲会病院病理科）
大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科）

(2) 自己免疫性膵炎に合併する膵外病変の実態調査 109

川 茂幸（信州大学健康安全センター）
西森 功（高知大学医学部光学医療診療部）
岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座）
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消化器・代謝内科学）
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）

(3) 膵癌との鑑別の向上と診断指針の作成 114

川 茂幸（信州大学健康安全センター）
神澤輝実（東京都立駒込病院内科）
明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター）
伊藤敏文（関西労災病院第7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消化器・代謝内科学）
小泉 勝（栗原市立栗原中央病院）
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）
能登原憲司（倉敷中央病院病理検査科）
羽鳥 隆（東京女子医科大学消化器外科）
広田昌彦（熊本大学大学院消化器外科学）
船越顕博（国立病院機構九州がんセンター消化器内科）
水野伸匡（愛知県がんセンター中央病院消化器内科部）
須田耕一（東京西徳洲会病院病理科）

(4) 自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎の病態の解明	122
西森 功 (高知大学医学部光学医療診療部)	
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消化器・代謝内科学)	
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)	
小侯政男 (東京大学大学院消化器内科学)	
中沼安二 (金沢大学大学院形態機能病理学)	
滝川 一 (帝京大学医学部内科)	
栗山茂樹 (香川大学医学部消化器・神経内科)	
向坂彰太郎 (福岡大学医学部第三内科)	
大西三朗 (高知大学医学部消化器内科)	

2) 治療と予後

(1) 自己免疫性膵炎の治療適応と再発に関する検討活動評価法に対する治療効果の検討	133
岡崎和一 (関西医科大学内科学第三講座)	
神澤輝実 (東京都立駒込病院内科)	
川 茂幸, 伊藤敏文 (信州大学健康安全センター)	
西森 功 (高知大学医学部光学医療診療部)	
伊藤鉄英 (九州大学大学院病態制御内科学)	
乾 和郎 (藤田保健衛生大学第二教育病院内科)	
大原弘隆 (名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学)	
小泉 勝 (栗原市立栗原中央病院)	
田中滋城 (昭和大学医学部第二内科)	
成瀬 達 (三好町民病院)	
能登原憲司 (倉敷中央病院病理検査科)	
須田耕一 (東京西徳洲会病院病理科)	
大槻 眞 (産業医科大学消化器・代謝内科)	
(2) 自己免疫性膵炎のステロイド治療の可否と再発に関する検討	137
西森 功 (高知大学医学部光学医療診療部)	
大槻 眞 (産業医科大学消化器・代謝内科)	

4. 膵嚢胞線維症

1) 膵嚢胞線維症の診療マニュアルの作成	147
成瀬 達 (三好町民病院)	
石黒 洋 (名古屋大学大学院健康栄養医学)	
玉腰暁子 (愛知医科大学医学部公衆衛生学)	
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 (熊本大学大学院消化器外科学)	
大槻 眞 (産業医科大学消化器・代謝内科)	

Ⅱ．各個研究

1. 急性膵炎

- (1) メシル酸ナファモスタットは膵腺房細胞内外のトリプシン活性を抑制し自己消化反応を防ぐ
..... 155
広田昌彦, 橋本大輔, 大村谷昌樹, 陶山浩一, 尾崎宣之, 井田 智, 馬場秀夫
(熊本大学大学院消化器外科学)
- (2) 重症急性膵炎モデルにおける 抗 High Mobility Group Box Chromosomal Protein 1 (HMGB1)
抗体の効果..... 158
黒田嘉和, 新関 亮, 上田 隆, 安田武生, 沢 秀博, 中島高広 (神戸大学大学院消化器外科学)
- (3) Perfusion CT による急性壊死性膵炎の診断 163
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 (自治医科大学鏡視下手術部, 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消化器・代謝内科学)
北川元二 (名古屋学芸大学管理栄養学部健康栄養学科)
片岡慶正 (京都府立医科大学大学院消化器内科学)
竹山宜典 (近畿大学医学部外科肝胆膵部門)
伊藤鉄英 (九州大学大学院病態制御内科学)
広田昌彦 (熊本大学大学院消化器外科学)
- (4) 当科における ERCP 後膵炎の高危険群の再検討とその予防に関する考察 169
朴沢重成, 相馬宏光, 佐伯恵太, 宮田直輝, 山岸由幸, 日比紀文
(慶應義塾大学医学部消化器内科)
- (5) ERCP 関連膵炎予防法としての膵管ステント留置術 173
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, 上田城久朗, 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)
- (6) 重症急性膵炎に対する Plasma Dia-Filtration (PDF) の有用性の検討 180
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)

2. 慢性膵炎

- (1) 低酸素条件下の膵星細胞における Hypoxia-inducible factor (HIF) -1 発現の検討 187
大槻 眞, 渡邊史郎, 浅海 洋, 野見山陽子, 永塩美邦, 田口雅史, 木原康之, 中村早人
(産業医科大学消化器・代謝内科)

(2) 膵外分泌機能の再生をめざした基礎研究	191
船越顕博, 川波賢子, 瀧口総一 (国立病院機構九州がんセンター消化器内科、臨床研究部)	
宮坂京子 (東京都老人総合研究所臨床生理)	
(3) 慢性膵炎、特に臨床的疑診例と Functional Dyspepsia (FD) との鑑別診断	195
伊藤敏文 (関西労災病院第7内科)	
三善英知 (大阪大学大学院保健学専攻機能診断科学)	
(4) 早期慢性膵炎の EUS 診断における正常膵実質所見 (fine reticular pattern) の意義	199
入澤篤志, 佐藤 愛, 高木忠之, 渋谷悟朗, 大平弘正	
(福島県立医科大学内科学第二講座)	
(5) EUS による早期慢性膵炎の検討	203
須賀俊博, 宮川宏之, 吉田英敏, 岡村圭也, 長川達哉, 平山 敦, 松永隆裕, 岡村圭也,	
大関令奈 (札幌厚生病院)	
(6) 慢性膵炎における血中可溶性 fractalkine 測定の有用性の検討	206
伊藤鉄英, 安田幹彦, 大野隆真, 松尾 享, 中村太一, 加来豊馬, 河邊 顕, 五十嵐久人,	
高柳涼一 (九州大学大学院病態制御内科学)	
(7) Benzoyl-L-Tyrosyl-[l-13C]Alanine を用いた呼気膵外分泌機能検査法に関する検討	211
中村光男 (弘前大学医学部病因・病態検査学)	
松本敦史, 田村綾女, 佐藤江里, 松橋有紀, 田中 光, 柳町 幸, 丹藤雄介, 小川吉司	
(弘前大学医学部内分泌・代謝内科学)	
野木正之 (弘前大学医学部保健学科)	
松本敦史 (青森市民病院第一内科)	
(8) メタボリックシンドロームにおける膵障害の検討	217
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)	
(9) 疼痛を有する慢性膵炎治療に成分栄養剤 (ED) は有効か	222
片岡慶正, 阪上順一, 泰井敦子, 馬場武彦, 土佐正俊, 谷口浩也, 信田みすみ, 鈴木教久,	
長谷川弘人 (京都府立医科大学大学院消化器内科学)	
保田宏明 (京都府立与謝の海病院消化器内科)	
大澤さおり (愛寿会同仁病院内科)	
高田龍介, 藤原 淳 (大津市民病院消化器内科)	
尾藤展克 (大阪府済生会吹田病院内科)	
(10) 慢性膵炎の長期予後と問題点	227
乾 和郎, 芳野純治, 奥嶋一武, 三好広尚, 中村雄太, 中井喜貴, 塩田國人	
(藤田保健衛生大学第二教育病院内科)	

3. 自己免疫性膵炎

- (1) 自己免疫性膵炎におけるオステオポンチンの発現 233
大原弘隆, 中沢貴宏, 安藤朝章, 高田博樹, 城 卓志
(名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学)
- (2) 年齢別にみた自己免疫性膵炎の臨床像の差異に関する検討 236
神澤輝実, 今井光穂, 陳 鵬羽, 雨宮こずえ, 来間佐和子, 屠 聿揚, 江川直人
(東京都立駒込病院内科)
- (3) 超音波内視鏡を用いた自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別 239
水野伸匡, 伯耆徳之, 澤木 明, 石川英樹, 高木忠之, 山雄健次
(愛知県がんセンター中央病院消化器内科部)
- (4) FDG-PET による膵癌と自己免疫性膵炎の鑑別について 242
川 茂幸 (信州大学健康安全センター)
浜野英明, 北原 桂, 尾崎弥生, 高山真理, 新倉則数 (信州大学消化器内科)
- (5) 膵癌周囲にみられる組織学的変化と自己免疫性膵炎の比較検討 246
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)
小嶋基寛 (国立がんセンター東病院)
伴 慎一, 清水道生 (埼玉医科大学国際医療センター病理診断科)
浜野英明 (信州大学医学部消化器内科)
上原 剛 (信州大学医学部附属病院臨床検査部)
加藤 洋 (癌研究会癌研究所病理部)
- (6) IgG4 陽性形質細胞の出現する病態の検討 251
須田耕一 (東京西徳洲会病院病理科)
福村由紀, 高瀬 優, 阿部 寛, 柿沼千早 (順天堂大学人体病理病態学講座)

4. 膵嚢胞線維症

- (1) 膵重炭酸イオン分泌における CFTR と SLC26 の機能連関の解析 259
石黒 洋, 山本明子, 中茎みゆき, 近藤孝晴 (名古屋大学大学院健康栄養医学)
Andrew Stewart (Molecular and Vascular Medicine Unit and Renal Division,
Harvard Medical School)
洪 繁 (名古屋大学大学院消化器内科学)
成瀬 達 (三好町民病院)
大槻 眞 (産業医科大学消化器・代謝内科)
- (2) わが国の嚢胞性線維症患者における責任 CFTR 遺伝子変異の解析 263
吉村邦彦, 安斎千恵子 (国家公務員共済組合連合会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)
- (3) CFTR 遺伝子の非コード領域解析 266
成瀬 達 (名古屋大学大学院消化器内科学)

藤木理代（名古屋学芸大学管理栄養学部）
石黒 洋，中莖みゆき，山本明子，近藤孝晴（名古屋大学大学院健康栄養医学）

(4) 膵嚢胞線維症 1 家系における CFTR 遺伝子解析 270
遠藤 彰（県西部浜松医療センター小児科）
石黒 洋，中莖みゆき，山本明子，近藤孝晴（名古屋大学大学院健康栄養医学）
藤木理代（名古屋学芸大学管理栄養学部）

研究成果の刊行に関する一覧表 277

参 考

第 1 回研究打ち合わせ会プログラム 295
第 2 回研究報告会プログラム 301
・ Symposium on Classification of Pancreatitis: Definition and Diagnostic Criteria 307
・ International Consensus Meeting of Clinical Diagnostic Criteria for
Autoimmune Pancreatitis in Kobe 310
・ Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis (KOKURA 2008) 315
各種ワーキンググループ会議 318

構成員名簿

難治性瘧疾患に関する調査研究班

[illegible]

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

研究報告者 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。

I. 重症急性膵炎

- ①急性膵炎診断基準と重症度判定基準改訂最終案を検証し,改訂した。
- ②ERCP後膵炎の診断基準として3時間後のアミラーゼ値が適当であるとした。
- ③急性膵炎発症から2～3日以内に動注療法を開始し,5～6日間の施行で,疼痛の軽減効果とともに重症度スコアの改善を認めた。
- ④重症急性膵炎患者では,Toll様受容体(Toll-like receptor 2: TLR2)遺伝子intron2 GT repeat多型のS(short)アレル(GT repeat数16以下)と,CD14 -260 C/T多型のTアレルと-550 C/T多型のCアレルが健常者に比べ高頻度であった。
- ⑤『急性膵炎における初期治療のコンセンサス』を改訂した。
- ⑥平成18年度の重症急性膵炎の新規医療費受給者数は1,926人,更新受給者数は224人であった。
- ⑦医療費受給証新規ならびに更新用臨床調査個人票を改訂した。
- ⑧急性膵炎重症Ⅱ以上ではDPCの保険点数は出来高より低く,重症急性膵炎患者を診療すると診療報酬が低く抑えられることを明らかにした。

II. 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,アルコール性慢性膵炎ではスコア3以上で慢性膵炎疑診と考えられたが,非アルコール性の早期の把握は難しかった。
- ②アルコール性慢性膵炎では膵実質の異常を示すEUSのスコアが高率であり,非アルコール性慢性膵炎ではERCPの膵管異常が高率であった。
- ③「超音波内視鏡(EUS)による慢性膵炎の診断」を出版した。
- ④急性膵炎や糖尿病の既往,体重減少,喫煙習慣,食後腹痛や飲酒後腹痛,脂肪便が大量飲酒者の中で慢性膵炎発症を予測する因子として有用であることを明らかにした。
- ⑤血中soluble fractalkineは比較的慢性膵炎の早期と思われる膵萎縮のない症例でのみ有意な上昇を認め,早期慢性膵炎の診断マーカーとなり得る可能性を示した。
- ⑥一般病院を受診しているアルコール性慢性膵炎患者は,必ずしもアルコール依存症ではない可能性を示した。
- ⑦アルコール性慢性膵炎とMDR1遺伝子の多型性部位(C3435T, G2677A, G2677T)およびCYP関連遺伝子のうちCYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2A13について検討したが遺伝子多型は認められなかった。
- 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,新規発症数は約2.4人と推定され,膵性糖尿病は糖尿病総患者の1.7%であった。
- ⑨膵性糖尿病の成因では,慢性膵炎40.0%,膵癌24.6%,膵切除後10.2%,急性膵炎7.5%,自己免疫性膵炎6.1%の順であった。
- ⑩1994年に登録した慢性膵炎患の2006年における追跡調査から,慢性膵炎の標準化死亡比(SMR)は

1.56, 悪性新生物によるSMRは2.01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 7.33と著しく高かった。

Ⅲ. 自己免疫性膵炎

①日本, 韓国, 米国の自己免疫性膵炎診断基準の比較検討を行い, 膵外病変, ステロイド効果, ERCPの必要度, 血中自己抗体, 病理所見での単独診断の各項目に相違が認められ, これらの項目に関して日韓シンポジウムを3回開催し, アジア診断基準を提唱した。

②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。

③原因不明の硬化性胆管炎をステロイド治療に対する反応性の違いから大きく2つのtypeに分類し, 「原因不明の硬化性胆管炎の分類と治療の指針」を作成した。

④「自己免疫性膵炎の治療についてのコンセンサス」を改訂し, ステロイド治療は3年間を目安とし, PSLの維持量は5.0~7.5mg/日とするが, 自己免疫性膵炎の活動性や体重により10mg/日の維持量も考慮するとした。

⑤初診時に1/3以上の膵腫大, ガリウムシンチにおける膵外臓器へのガリウムの集積, 下部総胆管を除く硬化性胆管炎の合併を示す症例は再燃率が高かった。

⑥自己免疫性膵炎には多様な膵外病変が存在し, 涙腺・唾液腺病変合併例では血中IgG4が高値で活動性の高い病態を示していた。

⑦自己免疫性膵炎と膵癌の臨床病理学的な差異を明らかにして, 両者の鑑別診断指針を作成した。

Ⅳ. 膵嚢胞線維症

①膵嚢胞線維症患者の生存期間が延長してきており, 呼吸管理や栄養管理の進歩, および非定型例(軽症~中等症)が診断されるようになってきたと考えられる。

②「膵嚢胞線維症の診療の手引き」を作成した。

③脂肪便と呼吸器症状から膵嚢胞線維症(CF)が疑われた10カ月の女兒のCFTR遺伝子解析を行い, 患児のCFTR遺伝子は1609delCA変異とG542X変異の複合ヘテロ接合体であり, 古典的CFであることを明らかにした。

④慢性膵炎患者および健常人のCFTR遺伝子のプロモーター領域の多型解析を行い, 5つの変異・多型を同定し, -1523G/A (1例), -790delT (2例)は患者群でのみ見いだされた。

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はなく,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を改善することである。

I. 重症急性膵炎

急性膵炎は良性疾患であるにもかかわらず最重症例の致命率は60%にも達している。重症急性膵炎の致命率を改善するために,①急性膵

炎の診断基準と重症度判定新基準の検証と,②ERCP後膵炎の診断基準・治療指針を作成する。さらに,③特定疾患医療受給者証新規および更新交付申請書も改訂して不必要な更新例をなくする。また,④急性膵炎重症化の分子病態を解明し重症化阻止法を開発し,⑤特殊治療(動注,消化管内除菌,栄養)の適応と治療指針を作成し,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だけではなく,特定疾患治療研究事業の適正運用と医療費の節減に寄与する。

II. 慢性膵炎

現行の慢性膵炎診断基準で診断された慢性膵

炎は非可逆性であり、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、可逆性慢性膵炎を診断し治療する必要がある、①早期慢性膵炎の診断と治療指針と、②アルコール性膵症の診断基準と治療指針を作成する。また、慢性膵炎の進展を阻止するために、③1994年に登録した慢性膵炎患者の2006年における転帰調査(悪性腫瘍の種類と頻度)を行い、④膵癌へ進展した慢性膵炎の特徴を解明するとともに、⑤膵性糖尿病の実態調査と病態の解明・治療指針を作成する。

Ⅲ. 自己免疫性膵炎

①自己免疫性膵炎(AIP)診断基準と治療指針の国際化、②AIP活動性の評価、③AIPと膵癌の鑑別能の向上を図る。研究成果を普及して、医療費の節減と慢性膵炎患者のQOLの改善に寄与する。

Ⅳ. 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、③CFの効率的なスクリーニングシステムと診断基準、治療指針を作成し、④CFの早期診断と、発症を抑制と合併症発症を阻止できるようになり、患者の生命予後とQOLの改善に寄与する。

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最終案の検証

本研究班班員と関連施設において、急性膵炎を対象に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前向き調査を行い、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した。

2. 急性膵炎初期診療指針の改訂

平成19年6月28日に福岡にて第1回急性膵炎初期診療指針改訂ワーキンググループ(WG)会議

を開催し、改訂の方向性を決定した。各WG委員に作業を分担し、改訂作業を開始した。平成19年10月18日に神戸にて第2回WG会議を開催し、改訂案についての意見交換を行った。メールによる意見交換を行い、現在、最終作業に取り組んでおり、平成20年4月発刊を予定している。

3. ERCP後膵炎診断基準の作成

ERCP後膵炎アンケート調査票を作成し、本研究班班員施設において、ERCP後膵炎の前向き調査を行い、ERCP後膵炎の診断基準を作成した。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。

4. 重症急性膵炎における特殊治療の適正化指針の作成

急性膵炎臨床調査票データベース(FileMaker Developerを用いたランタイムアプリケーション形式)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月に配布し、急性膵炎の前向き全国調査を行った。2006年3月1日～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32施設34診療科から204例のデータベースを回収し、動注治療、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、適応と方法、開始時期を検討し指針を作成した。

5. 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。

6. 急性膵炎の治療費—包括医療導入の影響—

産業医科大学消化器・代謝内科に入院した急性膵炎患者38例を対象に、患者ごとのDPC制度および出来高払い制度で算定された診療報酬明細書から診療点数を比較した。

7. 特定疾患治療研究事業

全国47都道府県に対して、平成18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18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10～17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

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、性別、飲酒歴、膵炎発作歴、EUS検査成績、ERP検査成績の5項目で検討するスコア方式による慢性膵炎の診断基準を後ろ向きおよび前向きに検討した。

2. アルコール性膵傷害の初期像

アルコール性慢性膵炎発症に関連する症候・所見を明らかにするために、大量飲酒例を対象とした食事習慣・腹部症状を調査した。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した。

3. 慢性膵炎における血中可溶性fractalkine測定の有用性の検討

炎症早期に関与する新たなケモカインであるfractalkine (S-FRA)を慢性膵炎39例、急性膵炎4例および正常16例の59例を対象に測定した。同時に、血中MCP-1, TGF- β を測定した。さらに、慢性膵炎症例において膵萎縮群と膵非萎縮群の2群に分類し、血中S-FRA, MCP-1, TGF- β 値との関連を検討した。

4. アルコール性膵炎におけるアルコール依存症の検討

試料提供者に本人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った。

5. 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明らかな

膵障害のないアルコール依存症患者と③健康人を対象とし、chytocrome P450, multdrug resistance (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。

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

1994年に登録された慢性膵炎患者の2006年における転帰調査を行い、転帰および死因に関して検討した。慢性膵炎患者の1994年から2006年までの追跡期間中の死亡364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(AIP)臨床診断基準2006と、韓国および米国Mayo Clinicから報告されたAIP診断基準を比較し、平成19年3月23日、8月31日、および平成20年1月26日に「日韓自己免疫性膵炎シンポジウム」を開催し、AIP診断アジア基準を作成した。

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. 自己免疫性膵炎に合併する膵外病変の実態調査

ワーキンググループを組織し、AIPの活動性の評価方法・診断のスコア化とステロイド治療の可否と再発に関する検討の2つのテーマと合同で全国調査を行った。

4. ステロイド治療の可否と再発に関する検討

研究班の参加施設を対象とし、ステロイド治

療開始から2年以上の経過をみたAIP症例の初診時の臨床像、初期治療から維持療法を含むステロイド治療の方法、再燃の有無についての調査を行った。調査はAIPの活動性評価方法・診断のスコア化と膵外病変調査と合同で実施した。

5. 自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎の病態の解明

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)による難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班(主任研究者：大西三朗)との共同で、原因不明の硬化性胆管病変の臨床情報を収集し、両班の専門医で病態を解析し、AIPに合併した硬化性胆管病変(AIP-SC)と原発性硬化性胆管炎(PSC)の臨床像を明らかにするとともに、診断と治療についての指針を策定した。

6. 膵癌との鑑別の向上と診断指針の作成

国内外の「自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別」に関しする論文をまとめ、分担研究者、共同研究者の施設で経験した、鑑別に有用な症例の画像を集め、臨床的問題点を考察した。

IV. 膵嚢胞線維症

1. 膵嚢胞線維症の診療マニュアルの作成

当研究班による今回(第3回)の膵嚢胞線維症(CF)全国疫学調査(2004年)と過去2回(1994年、1999年)の調査で回収された個人調査票の記載から、わが国のCFの発症年齢と観察期間を解析した。本研究の成果を診療に反映させるため、「膵嚢胞線維症の診療の手引き」を作成することにした。

2. 膵嚢胞線維症1家系におけるCFTR遺伝子解析

脂肪便と呼吸器症状からCFが疑われた日系ペルー人の10カ月の女兒のcystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)遺伝子解析を行った。

3. CFTR遺伝子の非コード領域解析

健常人(48人)および慢性膵炎患者(69人)のCFTR遺伝子のプロモーター領域(翻訳領域の上流約2kb)の遺伝子解析を行い、CFTR遺伝子の非コード領域が発現調節を介してCFおよび関連疾患である慢性膵炎の発症リスクに及ぼす影響を明らかにしようとした。

(倫理面への配慮)

臨床調査は主任研究者と担当分担研究者の所属する機関の倫理委員会の承認後に、「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日文科科学省・厚生労働省平成14年7月1日施行)に従い実施した。今回使用した臨床調査票ではイニシャルやIDは使用せず、施設番号、年齢、男女別の記載とし、個人情報の保護に努めた。

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。特に、遺伝子異常を解析する研究では、被験者に対し、試料等の提供は任意であっていつでも同意は撤回できることを伝えた。被験者が試料提供に同意しない場合、あるいは同意を撤回した場合においても、疾病等の診療において不利益な扱いを受けないことを説明した。提供された試料は連結可能匿名化を行った後、遺伝子解析研究に供した。個人識別情報管理者は個人識別情報に関してコンピューターを用いずに厳重に保管した。したがって、社会的な危険あるいは不利益は発生しない。なお、末梢血7mLの採取に際する危険以外に、本研究により生じる身体的危険はない。解析結果は本人、担当主治医、および個人識別情報管理者以外には漏洩されない。試料提供者の家族等または代諾者から試料等提供者の遺伝子解析研究結果を開示する求めがあっても開示しないが、試料等提供者が家族等を開示してもよいことを表明する場合には、それを尊重する。本人が解析結果の告知を拒否する場合には本人には開示されない。

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)、③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), ④トリプシノーゲン活性化ペプチド, プロフォスフォリパーゼA2 (PROP)およびマクロファージ遊走化阻止因子測定による急性膵炎重症化の患者背景因子の検討(第03-22号), ⑤膵分泌性トリプシンインヒビター (PSTI)遺伝子分析による急性膵炎重症化の患者側背景因子の検討(第セ03-05号), ⑥慢性膵炎全国実態調査(第03-17号), ⑦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), ⑧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), ⑨アルコール性膵炎の原因遺伝子の解析(第セ03-04号), ⑩膵性糖尿病の全国調査(第05-59号), ⑪慢性膵炎予後調査(第03-18号), ⑫自己免疫性膵炎全国実態調査(第03-21号), ⑬硬化性胆管病変についての臨床調査(第07—03号), ⑭膵嚢胞線維症の全国疫学調査(第04-57号), ⑮日本人膵嚢胞線維症患者におけるCFTR遺伝子変異の解析(第セ07-03号)。

C. 研究結果と考案

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 最終案の検証

(1)急性膵炎診断基準の改訂

近年の画像診断や膵酵素検査の進歩にあわせて急性膵炎の診断基準を改訂した(表1)。臨床の現場では血中膵酵素値の測定が一般的であり, 尿中膵酵素や腹水中膵酵素の測定は稀であるが, 尿中trypsinogen activation peptide (TAP)や尿中trypsinogen-2といった新しいマーカーの保険適応も検討されている状況を考慮し^{1~3)}, 「血中, 尿中に膵酵素の上昇がある」とした。また, 現行の「画像で膵に急性膵炎に伴う異常がある」の「画像診断」を「US, CTまたはMRIで膵に急性膵炎を示す所見がある」と具体的に示した。

急性膵炎の「臨床診断基準」には, 現行の「手術または剖検で確認したものはその旨を付記する。」は不要であることから削除した。さらに, 慢性膵炎の「急性発症」は「急性増悪」と改訂し, 膵酵素は膵特異性の高いもの「(p-amylaseなど)」を, リパーゼが急性膵炎の診断に有用であることを考え^{4,5)}, 「リパーゼ」を追加し「(膵アミラー

ゼ, リパーゼなど)」とした。

(2)急性膵炎重症度判定基準の改訂

平成18年度の前向き調査では, 204例の急性膵炎が集計されたが, 発症から48時間以内の予後因子や造影CT所見が記載されていない症例と, 急性膵炎非関連死亡の48例を除外し, 156症例(CT Gradeは142例)について検討した。対象症例の年齢は17歳~94歳, 男性132例, 女性24例, 成因はアルコールが48例, 胆石が26例, 特発性が34例, その他48例であった。156例の急性膵炎全体の致命率は2.6%であり, これは2003年の全国調査に基づいて報告されている致命率とほぼ一致していた⁶⁾。

改訂重症度判定基準では予後因子9項目, あるいは造影CTにより判定する(表2, 図1)。BEとPaO₂は64例(41%)で測定されていなかったが, これらは臨床症状としてのショックや呼吸不全の項目により代替されるため重症度評価に与える影響はなかった。また, SIRSを判定するための呼吸数の欠損値がみられたものが37例あり, SIRSに関連する評価には問題があった。

今回の調査集計では改訂スコアで2点以下の軽症例が135例, 3点以上の重症例が21例(13.5%)で, 現行の基準では重症例が30.8%であったことから, 重症が半分以下に減った。死亡症例は2点以下にはみられず, 3点で1例に, 5点で2例に, 6点で1例に死亡がみられ, 致命率は軽症が0%, 重症が19.1%で, 軽症例と重症例の間に有意差が認められた(表3)。現行の重症度判定基準に基づいて判定した重症例の致命率は8.3%であり, 「難病」として公費負担を行う基準としては, 今回の改訂基準が妥当であると考えられた。

造影CT Gradeは予後と相関がみられ, 造影CT Grade 1では死亡例がなく, CT Grade 2で14.3%, CT Grade 3で15.4%とそれぞれCT Grade 1に対して有意差を認めた(表4)。また, 造影CT Gradeと重症度スコアには相関が認められ, 各群の間に有意差を認めた(図2)。

重症度スコアおよび造影CT Gradeの2つの因子に基づいて分類すると, 造影CT Gradeにかかわらず, 重症度スコア2点以下では死亡例がみられなかったことから, 発症早期に必ずしも造影