

表1 急性膵炎診断基準

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異常所見がある

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(膵アミラーゼ、リパーゼなど)を測定することが望ましい。

表2 急性膵炎重症度判定基準

A. 予後因子

原則として発症後48時間以内に判定することとし、以下の各項目を各1点として、合計したものを予後因子の点数とする。

1. $BE \leq -3mEq$ またはショック
2. $PaO_2 \leq 60mmHg$ (room air) または呼吸不全
3. $BUN \geq 40mg/dl$ (または $Cr \geq 2.0mg/dl$) または乏尿
4. $LDH \geq$ 基準値上限の2倍
5. 血小板数 ≤ 10 万 / mm^3
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 ≥ 3
9. 年齢 ≥ 70 歳

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 $>38^\circ C$ あるいは $<36^\circ C$
- (2) 脈拍 >90 回 / 分
- (3) 呼吸数 >20 回 / 分 あるいは $PaCO_2 < 32mmHg$
- (4) 白血球数 $>12,000/mm^3$ か $<4,000/mm^3$ または10%超の幼若球出現

B. 造影CT Grade

原則として発症後48時間以内に判定することとし、炎症の膵外進展度と、膵の造影不良域のスコアが、合計1点以下をGrade 1, 2点をGrade 2, 3点以上をGrade 3とする。

1. 炎症の膵外進展度

- (1) 前腎傍腔 : 0点
- (2) 結腸間膜根部 : 1点
- (3) 腎下極以遠 : 2点

2. 膵の造影不良域：膵を便宜的に膵頭部、膵体部、膵尾部の3つの区域に分け、

- (1) 各区域に局限している場合、あるいは膵の周辺のみの場合 : 0点
- (2) 2つの区域にかかる場合 : 1点
- (3) 2つの区域全体をしめる、あるいはそれ以上の場合 : 2点

C. 重症度判定

予後因子が3点以上または造影CT Grade2以上のものを重症、いずれでもないものを軽症とする。

CTを併用する必要はないと考えられた。また、重症度スコアにかかわらず、造影CT Grade 1では死亡例がみられなかった。重症度スコアまたは造影CT Grade単独で重症となった症例についても死亡例はみられなかった。一方、重症度スコアおよび造影CT Gradeの両方で重症とされた

症例の致命率は30.8%と極めて高かったことから、重症度スコア3点以上の症例では造影CTを行って予後不良例を検出すべきであると考えられた。さらに、これらの症例は高次医療施設への緊急搬送の対象とすべきであると考えられた。

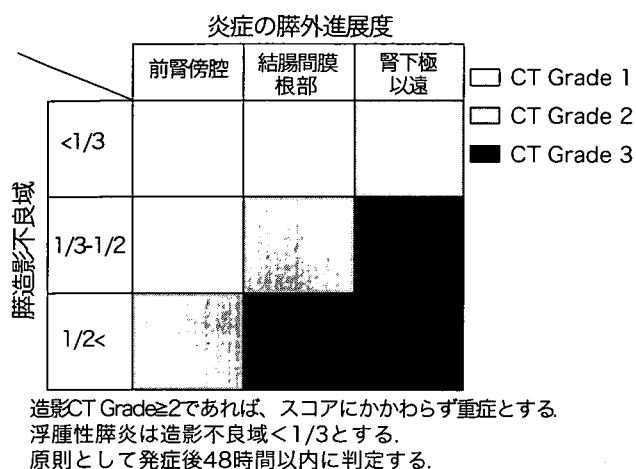


図1 造影CTによるCT Grade分類

2. 急性脾炎初期診療指針の改訂

本研究班では『急性脾炎における初期診療のコンセンサス』⁷⁾ (2005年3月31日発刊)を作成して2年が経過し、さらに今年度本研究班により急性脾炎重症度判定基準が改訂されるため、『急性脾炎における初期治療のコンセンサス』を改訂し、さらなる急性脾炎の治療成績の改善をすることを目的とした。急性脾炎と診断されたら速やかに治療を開始する。また、来院時軽症であっても急性脾炎と診断されたら入院での治療を原則とした。急性脾炎が重症化する過程では血管透過性の亢進、循環血漿量の低下により hypovolemic shock に陥りやすい。そのため、患者の循環動態の評価をまず行うことが重要となる。循環動態は意識状態、血圧、脈拍、呼吸数、酸素飽和度、体温、尿量にて評価し、経時的に適宜モニタリングして治療方針の決定・変更を随時行う必要がある。

本研究班による、『急性脾炎における初期治療のコンセンサス』の改訂版は、急性脾炎発症早期の具体的な最新の診療指針を提示することで、治療成績の改善を目指す有意義なものであると考えられる。

3. ERCP 後脾炎診断基準の作成

ERCP 後脾炎のアンケートで926例の回答を得たが、そのうち130例が脾炎を生じたがほとんど軽症であった。この数は一般的に日本から報告されているより多いと思われる。その理由としてIDUS (管腔内超音波断層法)や治療的ステントを行っていることが原因と考えられる。

表3 重症度判定スコアと症例分布

A. 改訂重症度判定スコア		B. 現行重症度判定スコア	
スコア	症例数 (死亡数)	スコア	症例数 (死亡数)
0	66	0	77
1	51	1	31
2	18	2	15
3	11 (1)	3	9
4	4	4	7
5	4 (2)	5	6
6	2 (1)	6	3 (1)
7		7	2 (1)
8		8	0
9		9	1
		10	2 (2)
		11	2
		12	1
計	156 (4)	計	156 (4)

現行の重症度スコア(B)では重症例が30.8%であったが、改訂重症度スコアで3点以上の重症例は13.5%となり(A)、重症が半分以上に減った。重症急性脾炎の致死率は現行の重症度判定基準では8.3%であったが、改訂基準では19.1%になった。

ERCP後脾炎は医原性であり、重症化すると死亡する可能性もあることより脾炎発症早期に診断できる基準が必要あり、今回のアンケート結果をもとに検査3時間後のアミラーゼ値、翌日のアミラーゼ値、翌日のリパーゼ値の真陽性感度と特異度偽陽性の相関についてAUCを求めると、ERCP検査3時間後のアミラーゼ値では0.74450、翌日のアミラーゼ値では0.78598で、翌日のリパーゼ値のAUCは0.83870であった。AUCはほぼ同じであったことから、ERCP後脾炎の診断基準として3時間後のアミラーゼ値が適当と思われる。

4. 重症急性脾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

2006年3月から1年間に実施した急性脾炎全国前向き調査研究で集計できた204症例(32施設34診療科)の中で動注療法施行症例は26例であった。全例が重症例で、動注療法開始時の重症度スコアは 6.1 ± 3.1 点(mean $\pm$ SD, 最小3~最大12点)であった。発症から動注開始までの期間は 2.0 ± 1.1 日(最短0日~最長4日)、動注施行期間は 5.6 ± 1.5 日(4~9日)であった。動注例では全

表4 造影CT Gradeと致命率

CT Grade	症例数 (死亡数)	致命率(%)
1	115	0
2	14 (2)	14.3
3	13 (2)	15.4
計	142 (4)	2.8

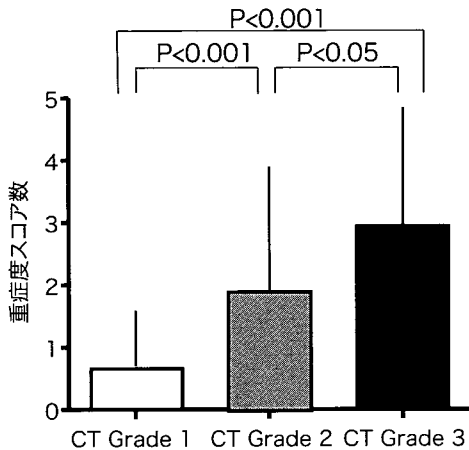


図2 造影CT Grade別の重症度スコア数

例に動注開始前に造影CTによる膵局所病変の評価が行われていた。

動注治療は、急性膵炎発症から48時間以内の造影CTで膵実質に明らかな造影不良域(膵の虚血または壊死)を示し、膵の造影不良域が膵全体の1/3以上の症例が適応と考えられる。発症から2～3日以内に動注療法を開始し、5～6日間の持続動注施行にて、疼痛の軽減効果とともに重症度スコアの明らかな改善が認められ、膵局所制御から全身性の重症化阻止効果が確認された。今回、動注施行例での致命率は11.5% (26例中3例が死亡)であったが、従来の全国調査報告に比して厳密な適応と早期開始時期の決定により、さらなる致命率の改善が認められたことから、今回示した指針の下での動注療法の実施が望まれる。

(2) SDD, EN治療の適応と開始時期、施行期間の検討

急性膵炎におけるSDDとENの施行率はそれぞれ6.3%, 11.8%であり、これまでの全国調査に比較して増加傾向にあった。SDD開始時期は 4.9 ± 2.6 日(平均値±標準誤差)で、施行期間は、7～38日間、平均24日間であり、SDDの施行期

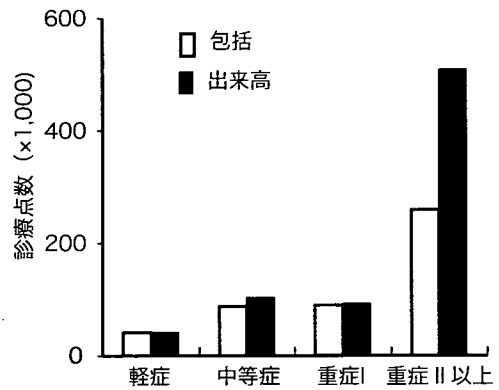


図3 急性膵炎重症度別診療点数
DPC制度および出来高払い制度で算定された診療報酬明細書から診療点数を比較した

間が長く耐性菌の出現が危惧された。一方、栄養投与経路としては空腸内投与が75%を占めていたが、経口投与(17%)や経胃投与(8%)も行われていた。EN開始日は、急性膵炎発症後 8.9 ± 5.7 日であり、発症早期のEN施行はいまだ不十分であると思われた。今後は、腸管対策の重要性の啓発とともに、腸管対策を取り入れた実施可能なプロトコルの確立が重要である。

5. 急性膵炎重症化機序の解明

アルコール性急性膵炎患者の9.4%, 特発性の2.0%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。

6. 急性膵炎の治療費—包括医療導入の影響—

軽症、中等症および重症Iでは出来高払いとDPCに差はみられなかったが、重症II以上ではDPCの保険点数は出来高より低く、現在のDPCの算定方式では重症II以上の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が示された(図3)。重症急性膵炎で播種性血管内凝固症候群(DIC)を合併した場合、DPCでDICを選択してもDPCによる保険点数が出来高による保険点数より低くなり、今後分類の見直しや点数の適正化が望まれる。

7. 特定疾患治療研究事業

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は全国で1,926人であった(図4)。しかし、急性膵炎の全国疫学調査の結

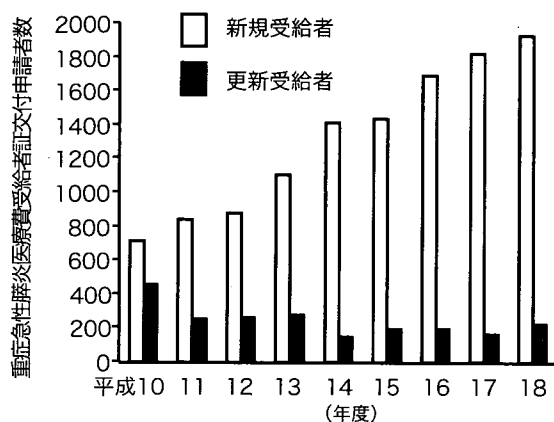


図4 重症急性膵炎医療受給者数と更新申請者数の推移

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⁶⁾の37.8%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18年度の更新受給者数は224人で、3年度以上にわたり更新した患者は更新者全体の15.4%を占めていた。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、膵液瘻、腸瘻)の治療が継続している場合で、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できるように、更新用臨床調査個人票を改訂した。また、急性膵炎診断基準と重症度判定基準が改訂されたのに伴い、重症急性膵炎の新規受給者証申請用臨床調査個人票を改訂した。

II. 慢性膵炎

1. 早期慢性膵炎の診断

慢性膵炎の診断確定までの経過の検討から、慢性膵炎早期診断基準を設定した。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、検査所見では超音波内視鏡検査(endoscopic ultrasonography; EUS)で点状高エコー1点、ERCP・MRCPでは分枝膵管数本の異常1点、それ以上の異常所見を2点とした点数による早期慢性膵炎の診断基準を決めた。また、「超音波内視鏡(EUS)による慢性膵炎の診断」を出版した。

アルコール性と非アルコール性を対象として慢性膵炎確診例の後ろ向き検討を行った。確診以前の最終診察時、アルコール性例ではスコア5点以上が70%、3点以上にすると96.2%になった。一方、非アルコール性例ではスコア5点以上は20%のみで、3点以上では86.7%であり、慢性

膵炎確診以前に慢性膵炎早期を疑うことは可能と考えられた。アルコール性ではEUSの異常所見が、非アルコール性例ではERCPの異常所見の頻度が高かった。

慢性膵炎疑診例19例で1年～16年まで5.5±13.1年の前向き検討を行った。経過を追えた例では、スコア2～3点のアルコール性例15例中11例(73.3%)が5点以上に増加しており、スコア4点以上で慢性膵炎を疑診し、膵炎発作がさらに発症したときは慢性膵炎早期と診断することが適当と思われた。一方スコア2～3点の非アルコール性例8例で5点以上に悪化したのは2例(25%)のみであり、非アルコール性では確診以前に早期に慢性膵炎を把握することは困難であった。

今回の検討結果と同様に、アルコール性急性膵炎再発例の約30%が慢性膵炎へ進行することや^{8,9)}、アルコール性例の再発率と慢性膵炎への進行率が32.4% 26.0%であるのに対し、特発性例は17.9%と13.0%であったことが報告されている¹⁰⁾。しかし、非アルコール性例や成因が特定できない特発性慢性膵炎では、症状発現から慢性膵炎確診までの期間が短く、また膵炎に結びつく症候は少なく無症状で膵の傷害が進行する例が多いと考えられた⁸⁾。今回の慢性膵炎早期診断基準の検討から見ても特発性に関しては診断能の改善は困難であった。

2. アルコール性膵傷害の初期像

独立行政法人国立病院機構久里浜アルコール症センターより非慢性膵炎例50例(慢性膵炎の既往がある1例を除き49例を解析)、その他の施設より慢性膵炎例57例の回答を得た。慢性膵炎例・非慢性膵炎例とも年齢・性別などに差はなく、1例を除きすべて男性で、40～50代の標準体重からやややせ型の体型であった。生涯の体重変化(生涯最大体重－現在体重)では、慢性膵炎例が8.6±9.6kg、非慢性膵炎例が3.1±5.6kgと、慢性膵炎症例で有意に多く、これは腹部症状・脂肪便の頻度が高いことを考慮すると、慢性膵炎の消化吸収障害を表す症候と考えられた。

既往歴では、急性膵炎の既往が慢性膵炎例で50.0%にみられ、非慢性膵炎例の6.3%より有意に頻度が高かった。また糖尿病の既往も慢性膵

炎例で有意に頻度が高かった。慢性膵炎例では急性膵炎の既往が50%の症例にみられ、アルコール性急性膵炎がアルコール性慢性膵炎の早期症状であるとする考え方を裏付ける結果であった^{9,11)}。また糖尿病の頻度も慢性膵炎例で有意に高く、飲酒に起因する膵性糖尿病の発症によるものと考えられた。

1日飲酒量は、慢性膵炎例で $153 \pm 110\text{g}$ （アルコール換算）と非慢性膵炎例 $195 \pm 131\text{g}$ で有意差はなかったが、非慢性膵炎例より少ない傾向にあった。しかし、1日80g以上の飲酒例が78.9%を占めていた。週間飲酒日数では慢性膵炎例 6.2 ± 1.2 日、非慢性膵炎例 6.8 ± 0.6 日と両者ともほぼ毎日の飲酒習慣であるが、非慢性膵炎例で有意に頻度が高かった。今回定義したアルコール・インデックス(A.I.: 1日摂取飲酒量(アルコール換算: g) × 飲酒年数)においても非慢性膵炎例で高い傾向にあった。

喫煙習慣では、現在の喫煙率では非慢性膵炎例で高い傾向であったが、現在喫煙者+喫煙経験者では両者とも95%以上と非常に高い喫煙率を示し、喫煙本数・喫煙年数・Brinkman Index (B.I.)すべてで慢性膵炎例が多く、1日喫煙本数・B.I.では有意差があった。

食事習慣は慢性膵炎例でやや規則正しい傾向にあったが、両群とも40%程度で有意差を認めなかった。ものを好む割合、野菜をよく食べる割合とも有意差がなかった。

腹部症状では食後腹痛・飲酒後腹痛が慢性膵炎例で25~30%の陽性率を示し、非慢性膵炎例の15%程度より有意に高かった。心窩部不快感(胃がもたれるような感じ)は有意差を認めなかったが、慢性膵炎例で頻繁にある例が多かった(50%)。腹部しぼり感は慢性膵炎例で多い傾向にあったが(40%)、有意差はなかった。慢性膵炎例では背部痛および背部の張り感の陽性率がそれぞれ54.4%、45.6%と腹痛よりも高かった。

排便習慣では1日数回、数日に1回とも非慢性膵炎例で頻度が高く、この分布には有意差を認めた。下痢、便秘、未消化便では有意差がなく、脂肪便(便に油分が混じる)の陽性率が慢性膵炎例で43.3%と非慢性膵炎例の10.6%より有意に高かった。

3. 慢性膵炎における血中可溶性fractalkine測定 の有用性の検討

血中soluble fractalkine (S-FRA)は慢性膵炎患者のみで、一方MCP-1は急性膵炎のみで有意な上昇を認めた。慢性膵炎患者を膵萎縮群と膵非萎縮群の2群に分類すると、TGF- β は慢性膵炎が進行した膵萎縮群においてのみ、S-FRAは膵非萎縮群においてのみ有意な上昇を認めた。S-FRAは血中膵酵素および膵機能検査との相関もなく、早期慢性膵炎の血清中に反映される診断マーカーとなり得る可能性が示唆された。

4. アルコール性膵炎におけるアルコール依存症 の検討

一般病院におけるアルコール性慢性膵炎患者34例のうち17例は飲酒継続をしていたが、他の17例は断酒あるいは節酒していた。アルコール依存症のスクリーニングテストであるKASTで重篤問題飲酒者(アルコール依存症とみなしうる者)は34例中12例(35%)、CAGE質問票のアルコール依存症の疑いありの者は17例(50%)、AUDIT質問票の問題飲酒者に当たる者は13例(38%)と低頻度であった。また一般病院におけるアルコール性慢性膵炎患者のADH1B遺伝子多型の分布は、膵障害のないアルコール依存症の分布と異なり、健常者の分布に近いものであった。

一般病院のアルコール性慢性膵炎患者はアルコール依存症になっていない患者が含まれている可能性があり、これらの症例は断酒指導を行うことにより断酒が可能であり、また逆に断酒指導に抵抗を示す症例はアルコール依存症であることが疑われるので、膵炎の治療後はアルコール依存症の専門治療機関へ紹介する必要がある。また、アルコール依存症でなければ、アルコール性急性膵炎の段階での飲酒(節酒)指導が大切であると考えられた。これらの飲酒指導により、今後アルコール性慢性膵炎の治療費の節約にも結びつくものと思われる。

5. 遺伝子多型とアルコール性膵炎の関連の解明

MDR1 (G2677A), CYP2C19*3, CYP2A13はアルコール性慢性膵炎群、健常群および膵機能正常のアルコール依存症群の3群間で有意差が認められなかった。一方MDR1 (C3435T), MDR1

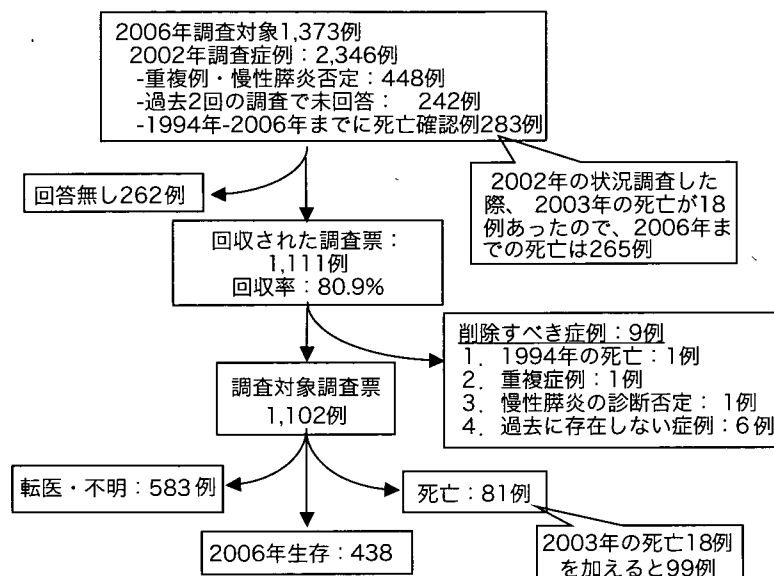


図5 1994年に登録した慢性膵炎の12年後の転帰調査

(G2677T)は膵機能正常のアルコール依存症で健常群に対してT allele頻度が高い傾向を示したが、アルコール性慢性膵炎群との間では有意差は認められなかった。CYP2C19*2はアルコール性慢性膵炎群および膵機能正常のアルコール依存症群で、健常群に比してA allele頻度が高い傾向が示された。今回検索した遺伝子にはアルコール性慢性膵炎の原因遺伝子と思われるものは認められなかった。

6. 膵性糖尿病の全国疫学調査

2005年の一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、一次調査の結果から膵性糖尿病の年間推定受療者数は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人と推定された。厚生労働省の報告では、2005年の糖尿病総患者数は2,469,000人であり、膵性糖尿病患者がその1.7%を占めることとなる。二次調査の結果、膵性糖尿病の成因としては慢性膵炎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%の順であり、慢性膵炎に伴う膵性糖尿病が多くを占めていた。糖尿病の家族歴は15.3%に認めた。合併症では、細小血管障害である網膜症を12.7%、神経症を18.7%、腎症を13.1%に、大血管障害は脳血管障害を5.9%、心疾患を7.9%に認めたが、膵性糖尿病患者における糖尿病合併症の頻度は、通常型の糖尿病と比較すると¹²⁾、網膜症および神経症の頻度が低率

であった。また、大血管障害においては頻度の差は認められなかった。膵性糖尿病ではインスリン治療が57.4%と多くの患者で施行されており、そのうち23.8%の患者に月に1～2回以上、12.9%が週に1～2回、2.8%は週に3回以上の低血糖発作が生じていた。

膵性糖尿病では、膵外分泌機能不全による消化吸収障害を合併しているため、大量の消化酵素薬投与を開始すると、その結果血糖のコントロールは悪化することから、膵性糖尿病のインスリン治療は十分量の膵消化酵素薬を投与したうえでインスリン量を決定する必要がある¹³⁾。

今後、本研究により膵性糖尿病の病態を明らかにし、明確な診断基準および治療指針を作成する。

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うち2006年の状態が追跡確認できた症例を対象に、転帰および死因に関して検討した(図5)。

慢性膵炎の糖尿病合併率は罹病期間と関連して増加し1994年では38.2%であったが、2006年には54.3%に達した。2006年に生存が確認された慢性膵炎患者で1994年登録時には糖尿病を合併していなかった68例において、2006年の糖尿病有病率を治療法別に、みると、手術治療をされた症例では43.5%に糖尿病を合併していたが、内科的治療の症例で糖尿病の合併が確認されたのは24.4%のみであった。

表5 慢性膵炎の標準化死亡比(SMR)

死 因	観察値	期待値	SMR	95% 信頼区間
全死亡	364	232.94	1.56	1.54- 1.92
悪性新生物	157	77.95	2.01	1.71- 2.36
肝 癌	20	10.30	1.94	1.19- 3.00
胆嚢・胆管癌	10	3.58	2.79	1.34- 5.13
膵癌	34	4.64	7.33	5.08-10.24
胃 癌	11	14.48	0.76	0.38- 1.36
大腸癌	13	8.92	1.46	0.78- 2.49
肺 癌	23	16.05	1.43	0.91- 2.15
肝硬変	10	2.75	3.64	1.74- 6.69
肝疾患	20	4.29	4.67	2.85- 7.21
消化器疾患	28	9.26	3.02	2.01- 4.37

肝疾患：肝硬変，肝膿瘍，肝不全，硬化性胆管炎含む

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

1994～2006年までの間に男女合計で364例の死亡があり，SMRは1.56となり，一般集団に比べ高い死亡率であった．男女別にみると，男性慢性膵炎患者ではSMRは1.72（95%信頼区間：1.54-1.92）と一般集団に比べて有意に高かったが，女性では0.92（95%信頼区間：0.72-1.41）と一般集団と差異を認めなかった．女性については観察人年および死亡例数が少なかったことが影響している可能性がある．

死因別にみると悪性新生物が157例と最も多く，SMRは2.01（95%信頼区間：1.71-2.36）と一般集団よりも有意に高率であった．特に膵癌では，SMR 7.33と著しく高かった．また，肝疾患，消化器疾患による死亡も高かった(表5)．膵癌リスクの推定においては，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．

Ⅲ. 自己免疫性膵炎

1. 自己免疫性膵炎診断基準

日本のAIP診断基準2006¹⁴⁾と米国Mayo Clinicの診断基準(HISORT)¹⁵⁾，2007年に韓国胆膵学

会の新診断基準¹⁶⁾との相違点は，診断基準に膵外病変とステロイドの効果を加えるか否か，膵画像診断でERCPは必須か否か，血液所見でIgG4以外に自己抗体は必要か否か，病理所見だけで診断可能か否かである．日本の診断基準2006と韓国の診断基準の差は，ステロイド治療による診断的治療の有無に起因するものと思われる．HISORTとの違いは，ステロイド治療による診断的治療に加え，免疫学マーカーとしてIgG4のみを使用していることによるものと思われる．これらの点に関して，ワーキンググループで議論し，①自己抗体も診断基準に加える，②悪性疾患でIgG4が上昇したとしても診断的価値を損なうものではない，③IgG4陽性形質細胞浸潤がなくてもLPSPがあれば診断可能であり，④ステロイドの治療的診断は認められないとした．

AIPに関する2回にわたる日韓シンポジウム(第1回平成19年3月23日小倉，第2回平成19年8月31日，ソウル)と国際コンセンサスシンポジウム(平成19年10月17日，神戸)での議論を経て，第3回日韓シンポジウム(平成20年1月26日，小倉)にて，日本と韓国の研究者が共同で，アジア診断基準を提唱した．

2. 自己免疫性膵炎活動性評価方法

年齢，性，飲酒量，画像所見(膵腫大の程度)，血液生化学検査所見，膵組織所見，膵外分泌機

能、腓外病変などをスコア化したAIPの診断・活動評価スコアは、AIP診断感度は81.3%、特異度100%であった。

2年以上の長期観察では、活動期における活動度スコアはほとんどで5点以上であり、平均スコアは10点前後であり、緩解期におけるスコアはほとんどの症例が5点以下で、平均スコアは1.8点前後であった。再燃例では、治療前の平均スコア12.2点から維持緩解導入時はスコア1.88点、再燃時スコア7.43点、最終評価時スコア1.83点であった。一方、非再燃例では、治療前スコア10.06点から維持療法導入時スコア1.55点、最終評価時スコア1.82点であった。以上より、長期経過例においても、活動度を反映していることが示唆された。さらなる解析を要するが、治療指針や再燃の予知などへの応用が期待される。

3. 自己免疫性膵炎の腓外病変

全国21施設より125症例を集積したが、必用なデータが十分記載されており、AIP臨床診断基準2006に合致する108症例について検討した。男性88名、女性20名(男性比率 81.5%)、発症年齢中央値65歳(27～86歳)であった。

腓外病変では硬化性胆管炎の頻度が最も高く(39%)、次に肺病変(縦隔リンパ節腫大と間質性肺炎を含む)(30%)、涙腺・唾液腺病変(硬化性唾液腺炎、涙腺腫脹、シェーグレン症候群を含む)(21%)、後腹膜線維症(16%)の順であった。合併病変としては糖尿病を半数に認め(52%)、アトピー性皮膚炎や喘息などアレルギー疾患を22%に認めた。

腓外病変の中で硬化性唾液腺炎、涙腺腫脹を有する症例や糖尿病合併例で有意に血清IgG4が高く、疾患活動性が高いと考えられた。また、合併病変数が多くなるほどIgG4値は高くなる傾向にあった。

4. ステロイド治療の可否と再発に関する検討

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、ステロイド治療の方法、再燃の有無について調査を行った。解析可能な調査票の得られた96例中、38例で再燃を認めた。再燃の形態として、腓病変のみの再燃が19例(50%)、腓外病変の再燃が11例(29%)、両者の再燃が8例(21%)であった。多くの症例で

はステロイド治療開始から3年までの間に再燃を示していた。3年以後に再燃をきたす症例はステロイド治療の中止例に多く、ステロイド維持療法を継続した群において3年以降の再燃はほとんど見られなかった。また、ステロイド治療中止後に再燃をきたした症例の多くは(85.7%)治療中止後1.5年の間に再燃していた。

今回の研究結果より、AIPにおけるステロイド治療期間として3年が一応の目安と考えられ、PSLの維持投与量として5～7.5mg/日が推奨される。初診時に①1/3以上の腓腫大、②ガリウムシンチにおける腓外臓器へのガリウムの集積、③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く、ステロイド治療および経過観察に際し注意が必要である。

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

収集した242症例の調査票のうち、腓腫大と膵管狭細像を示すAIPに合併する硬化性胆管炎(AIP-sclerosing cholangitis; AIP-SC)は91例で、腓腫大と膵管狭細像のない原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis; PSC)は63例であった。

AIP-SCの多くは45歳以上で発症しており、60歳代で最も多かった。一方、PSCは2峰性の発症年齢分布を示した。AIP-SCでは血清総ビリルビンが2mg/dL以上の症例が有意に多く、40%で5mg/dL以上であったが、PSCでは10%と少なかった。罹患胆管としてAIP-SCでは下部胆管が有意に多く、PSCでは腓外のすべての胆管の罹患が有意に多かった。エコー検査による中下部胆管、胆嚢の壁肥厚はAIP-SCで有意に多かった。これらの画像所見は両疾患の鑑別に際し、有用な所見と考えられた。

AIP-SCではステロイド治療、PSCではウルソデオキシコール酸(UDCA)の投与で効果のみられた症例が有意に多かった。

ステロイド治療効果の乏しい「古典的なPSC」をtype 1とし、ステロイド治療効果の期待される硬化性胆管炎(主としてAIP-SC)をtype 2として治療の指針を作成した。

6. 膵癌との鑑別の向上と診断指針の作成

AIPは、中高齢者に多く、閉塞性黄疸を呈し、

膵に腫瘍を形成するのに加え、糖尿病を伴うことが多いし、しばしば腫瘍マーカーの上昇を伴うことなどから膵癌との鑑別は困難である。膵生検は容易ではなく、またAIPに特異的な診断方法が明らかでないことより、現時点ではAIPの診断は、その特徴的な臨床像、血清学的所見、画像所見、病理所見などを組み合わせて行われている。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. 膵嚢胞線維症の診療マニュアルの作成

2004年1年間ならびに過去10年間のCF受療患者を対象とする第3回の全国疫学調査を行った。過去(1994年および1999年)の全国調査の集計された症例を含めた計63症例の発症年齢と観察期間を解析した。1994年の調査では20%以上の症例が5歳未満で死亡していたが、1999年と2004年の調査では経過の長い患者が増加している。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ことが理由と考えられる。今回の全国疫学調査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」を作成した。

2. 膵嚢胞線維症1家系におけるCFTR遺伝子解析

患児および母親のCFTR遺伝子に二塩基(CA)の欠損する1609delCAを認めた。また、患児と父親に542番目がストップコドンになるナンセンス変異(G542X)を認めた。一方、健常な姉には両変異を認めなかった。1609delCA変異はスペイン人のCF患者に、G542X変異はヨーロッパ全体のCF患者に多い変異であり、いずれもストップコドンが出現するので正常なCFTR蛋白の合成ができず、CFTR機能が完全消失することが予想される。患児は1609delCAとG542Xの複合ヘテロ接合体で古典的CFを発症した。わが国の若年人口の減少を補うため南米諸国からの労働人口の流入は増加傾向にある。今後、その子弟の診療機会も増えることが予想され、わが国では極めて稀であったCFも鑑別診断上、考慮する必

要がある。このためには遺伝子診断のサポート体制の整備も必要である。

3. CFTR遺伝子の非コード領域解析

健常人および慢性膵炎患者のCFTR遺伝子のプロモーター領域(翻訳領域の上流約2kb)の遺伝子解析を行った結果、これまでに報告のなかった2つの変異を含め、5つの変異・多型を同定した。-1523G/A(1例)、-790delT(2例)は患者群にのみ見つかった。

D. 結論

難治性膵疾患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、急性膵炎診断基準と重症度判定基準を改訂し、その妥当性を検証した。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り、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。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。「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、「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。膵嚢胞線維症患者の生存期間が延長してきており、「膵嚢胞線維症の診療の手引き」を作成した。

E. 参考文献

1. Johnson CD, Lempinen M, Imrie CW, Puolakkainen P, Kemppainen E, Carter R, McKay C. Urinary trypsinogen activation peptide as a marker of severe acute pancreatitis. Br J Surg 2004; 91: 1027-1033.
2. Chen YT, Chen CC, Wang SS, Chang FY, Lee SD. Rapid urinary trypsinogen-2 test strip in the diagnosis of acute pancreatitis. Pancreas 2005; 30: 243-247.
3. 北川元二. 急性膵炎診断における尿中トリプシノーゲン2測定 of 臨床的意義. 侵襲と免疫 2007; 16: 44-45.
4. Smith RC, Southwell-Keely J, Chesher D. Should

serum pancreatic lipase replace serum amylase as a biomarker of acute pancreatitis? ANZ J Surg 2005; 75: 399-404.

5. Yang RW, Shao ZX, Chen YY, Yin Z, Wang WJ. Lipase and pancreatic amylase activities in diagnosis of acute pancreatitis in patients with hyperamylasemia. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2005; 4: 600-603.
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. 大槻 眞, 真弓俊彦, 荒田慎寿, 伊藤鉄英, 乾和郎, 岡崎和一, 片岡慶正, 神澤輝実, 川茂幸, 北川元二, 黒田嘉和, 小泉 勝, 税所宏光, 澤武紀雄, 下瀬川徹, 武田和憲, 竹山宜典, 田中滋城, 広田昌彦. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス. 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, アークメディア, 東京 2005.
8. 小泉 勝, 大槻 眞, 伊藤鉄英, 乾 和郎, 入澤篤志, 佐藤 愛, 大原弘隆, 片岡慶正, 神澤輝実, 須賀俊博, 宮川宏之, 中村光男. 慢性膵炎診断基準の再検討—早期慢性膵炎は— 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; 61-66.
9. Ammann RW. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancreatitis. Pancreas 1997; 14: 215-221.
10. 加嶋 敬, 黒田嘉和, 小川道雄. 重症急性膵炎の長期予後に関する調査. 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 2000; 27-32.
11. 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.
12. 野田光彦. 糖尿病合併症の疫学. 現代医療 2003; 35: 2190-2200.
13. 伊藤鉄英, 安田幹彦, 河辺 顕, 大野隆真, 加

来豊馬, 久野晃聖. 慢性膵炎の栄養療法. 日本消化器病学会雑誌 2007; 104: 1722-1727.

14. 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006 膵臓 2006; 21: 395-397.
15. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Farnell MB. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006; 4: 1010-1016.
16. Kim MH, Lee TY. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis (AIP); a proposal of revised Kim criteria. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22: A104.

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Otsuki M. Autoimmune pancreatitis: a message from Japan. J Gastroenterol 2007; 42 Suppl 18:1-5.
- 2) Maruyama K, Harada S, Yokoyama A, Naruse S, Hirota M, Nishimori I, Otsuki M. Association analysis among polymorphisms of the various genes and chronic alcoholic pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol (in press)
- 3) Maruyama K, Otsuki M. Incidence of alcoholic pancreatitis in Japanese alcoholics: survey of male sobriety association members in Japan. Pancreas 2007; 34: 63-65.
- 4) Kamisawa T, Chung JB, Irie H, Nishino T, Ueki T, Takase M, Kawa S, Nishimori I, Okazaki K, Kim MH, Otsuki M. Japan-Korea symposium on autoimmune pancreatitis (KOKURA 2007). Pancreas 2007; 35: 281-284.
- 5) Ito T, Nishimori I, Inoue N, Kawabe K, Gibo J, Arita Y, Okazaki K, Takayanagi R, Otsuki M. Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. J Gastroenterol 2007;

18: 50–58.

- 6) Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M, Research Committee on Intractable Diseases of the Pancreas, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. J Gastroenterol 2007; 42 Suppl 18: 6–8.
- 7) Ito T, Otsuki M, Itoi T, Shimosegawa T, Funakoshi A, Shiratori K, Naruse S, Kuroda Y, Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan. J Gastroenterol 2007; 42: 291–297.
- 8) Otsuki M. Chronic pancreatitis: current problems of the diagnostic criteria. J Gastroenterol 2007; 42 Suppl 17: 52–54.
- 9) Otsuki M, Tashiro M. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer, lifestyle-related diseases. Intern Med 2007; 46: 109–113.
- 10) Ito T. Can measurement of chemokines become useful biological and functional markers of early-stage chronic pancreatitis? J Gastroenterol 2007; 42 Suppl 17: 72–77.

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

I. 分担・共同研究

1. 重症急性膵炎

- 1) 診断・重症度判定
- 2) 治療
- 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) 医療経済

急性膵炎重症度判定基準最終改訂案の検証

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管理栄養学科）
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（熊本大学消化器外科学）

【研究要旨】

急性膵炎診断基準・重症度判定基準の改定にむけて平成15～17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，① $BE \leq -3mEq/L$ またはショック，② $PaO_2 \leq 60mmHg$ （room air）または呼吸不全，③ $BUN \geq 40mg/dl$ （または $Cr \geq 2.0mg/dl$ ）または輸液後の乏尿，④ $LDH \geq$ 基準値上限の2倍，⑤血小板数 $\leq 10万/mm^3$ ，⑥血清総Ca値 $\leq 7.5mg/dl$ ，⑦ $CRP \geq 15mg/dl$ ，⑧SIRS診断基準における陽性項目数 ≥ 3 ，⑨年齢 ≥ 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 ≥ 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改訂案が作成された。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年間の予定で本研究班構成施設およびその関連施設において急性膵炎症例調査を行った。平成19年度は，この調査集計をデータベースとして最終改訂案の妥当性を検証した。

本調査では，204例の急性膵炎症例が集計されたが，発症から48時間以内の検査データが記載されていない症例，CT所見が記載されていない症例を除外し，156症例（CT Gradeに関しては142例）を対象に予後との相関を検討した。①156例全体の致命率は2.6%であった。②予後因子9項目について欠損項目を検討すると，BE， PaO_2 の欠損頻度が高かったが，これは臨床症状としてのショックおよび呼吸不全の項目で代替することができた。③重症度スコア2点以下の症例では死亡例がなく，3点以上となった症例の致命率は19.1%であった。④重症度スコアが2点以下の症例では臓器障害合併率が10%以下であったが，3点以上の症例では36～100%と高かった。⑤CT Grade 1の症例では致命率0%であったが，CT Grade 2で14.3%，CT Grade 3で15.4%であった。また，CT Gradeと臓器障害合併率，重症度スコアには相関がみられた。⑥重症度スコア2点以下またはCT Grade 1の症例には死亡例がみられなかった。一方，重症度スコア3点以上かつCT Grade 2以上の症例の致命率は30.8%と極めて高かった。以上から，重症度判定基準最終改訂案は発症早期（48時間以内）の重症例の検出に極めて有用であり，とくに重症度スコア3点以上でCT Grade も2以上の症例は予後不良で，高次医療施設への緊急搬送が必要であることが示された。

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

表1 急性膵炎診断基準・重症度判定基準改訂最終案

急性膵炎診断基準

- 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（膵アミラーゼ、リパーゼなど）を測定することが望ましい。

重症度判定基準

予後因子

- 1. BE $\leq$ -3mEqまたはショック
- 2. PaO₂ $\leq$ 60mmHg (room air)または呼吸不全
- 3. BUN $\geq$ 40mg/dl (またはCr $\geq$ 2.0mg/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/mm³
- 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

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 $<36^{\circ}\text{C}$ 、(2)脈拍 >90 回/分、(3)呼吸数 >20 回/分あるいはPaCO₂ <32 mmHg、(4)白血球数 $>12,000/\text{mm}^3$ か $<4,000/\text{mm}^3$ または10%超の幼若球出現

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 $\geq$ 2であれば、スコアにかかわらず重症とする。

造影CTによる CT Grade 分類

炎症の膵外進展度 膵造影不良域	炎症の膵外進展度		
	前腎傍腔	結腸間膜後部	腎下極以遠
<1/3			
1/3-1/2			
1/2<			

原則として発症後48時間以内に判定する。

- ☐ CT Grade 1
- ☐ CT Grade 2
- ☐ CT Grade 3

れた¹⁾。平成18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った平成19年度はこの調査集計をもとに最終改訂案の妥当性について検証した。

B. 研究方法

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、急性膵炎前向き全国調査を行った。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32施設34診療科から204例のデータベースを回収した。本年度はこの調査結

果集計をデータベースとして重症度判定基準最終改訂案が発症早期の重症例の検出に有用であるか否かについて、重症度スコアと予後、造影CT Gradeと予後の関連について検討した。集計症例の検討対象からの除外基準として、①発症から48時間以内の検査データがない症例、②CT所見が記載されていない症例、③急性膵炎関連死亡以外の死亡症例とした。

(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14年6月17日文部科学省・厚生労働省平成14年7月1日施行)に従い施行した。特に調査票の患者氏名はイニシャル

表2 対象症例における欠損値

欠損項目	例数
BE	64
ショック	0
PaO ₂	64
呼吸不全	0
BUN/Cr	1
乏尿	1
LDH	5
血小板数	2
Ca	6
SIRS	37
CRP	6
年齢	0

表3 重症度スコアと症例分布

改訂スコア	現行スコア
0	66
1	51
2	18
3	11 (1)
4	4
5	4 (2)
6	2 (1)
7	
8	
9	
計	156

()内死亡数

表4 重症度スコアと致命率

	改訂重症度スコア	
	≤2	3≤
例数	135	21
死亡数	0	4
致命率	0%	19.1%*

*p<0.0005

	現行重症度スコア	
	≤1	2≤
例数	108	48
死亡数	0	4
致命率	0%	8.3% **

**p<0.05

表5 改訂案の重症度スコアと臓器障害合併率

スコア	臓器障害合併頻度
0	1.5%
1	7.8%
2	5.5%
3	36.4%
4	50%
5	75%
6	100%

以上の欠損値がみられたものが37例であった。

2. 重症度スコアと症例分布

表3は現行の重症度スコアと改訂重症度スコアについて症例分布をまとめたものである。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例であった。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例に死亡がみられた。

3. 重症度スコアと致命率(表4)

最終改訂案における致命率は軽症が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。現行の重症度判定基準でも同様の結果であった。

4. 最終改訂案の重症度スコアと臓器障害合併率(表5)

重症度スコア2点以下では、臓器障害合併率が10%以下であったが、重症度スコア3点以上では臓器障害合併率が36～100%と明らかに高かった。

5. 造影CT Gradeと致命率(表6)

造影CT Grade 1では死亡例がなく、CT Grade 2

で記載し、個人情報の保護に努めた。

C. 研究結果

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、除外基準から48例が除外され、156症例(CT Gradeは142例)について検討した。

156例の急性膵炎全体の致命率は2.6%であった。対象症例の年齢は17～94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。

1. 検討症例における予後因子欠損値の検討(表2)

最終改訂案では予後因子9項目により判定するが、各因子の欠損頻度についてまとめると、BEとPaO₂が圧倒的に多く、それぞれ64例であった。また、SIRSを判定するための4項目に1項目

表6 造影CT Gradeと致命率

CT Grade	例数	致命率
CT Grade 1	115	0%
CT Grade 2	14	14.3% *
CT Grade 3	13	15.4% **

*p<0.05 vs CT Grade 1

**p<0.01 vs CT Grade 1

表7 造影CT Gradeと臓器障害合併率

CT Grade	例数	臓器障害合併率
CT Grade 1	115	4.3%
CT Grade 2	14	42.9% *
CT Grade 3	1	46.2% *

*p<0.001 vs CT Grade 1

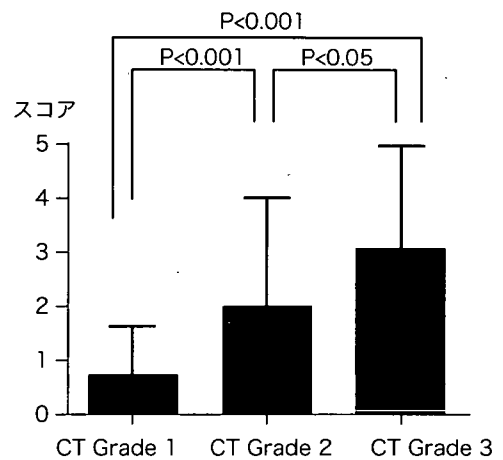


図1 造影CT Grade別の重症度スコア数

表8 改訂最終案における重症度スコアと造影CT Gradeによる症例分布

スコア	0	1	2	3	4	5	6
CT Grade 1	56	40	13	5	1	0	0
CT Grade 2	3	5	2	1	0	2 (1)	1 (1)
CT Grade 3	2	1	1	3 (1)	3 (0)	2 (1)	1 (0)

()内死亡例数

□ 軽症, ■ スコアまたはCT単独で重症,
 ■ スコアおよびCT両方で重症

	軽症	単独で重症	両方で重症
例数	109	20	13
致命率	0%	0%	30.8% *

*p<0.05 vs 軽症, 単独で重症

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。

6. 造影CT Gradeと臓器障害合併率(表7)

造影CT Grade 1では臓器障害合併率が4.3%であったが, CT grade 2, 3ではそれぞれ42.9%, 46.2%と有意に高かった。

7. 造影CT Gradeと重症度スコア(図1)

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。

8. 改訂最終案における重症度スコアと造影CT Gradeによる症例分布(表8)

全症例を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し, その分布をまとめた。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。また, 重症度スコアにかかわらず, 造影CT Grade 1では

死亡例がみられなかった。重症度スコアまたは造影CT Grade単独で重症となった症例についても死亡例はみられなかった。一方, 重症度スコアおよび造影CT Gradeの両方で重症とされた症例の致命率は30.8%と極めて高かった。

D. 考察

平成17年度に本研究班における過去の急性膵炎全国調査集計をデータベースとした検討から重症度判定基準の最終改訂案が報告されたが, 予後因子の欠損値が多く, また, 造影CT未施行症例が多いためその妥当性についての問題が指摘されてきた。今回は, 平成18年度の前向き調査に基づいてデータベースを作成し, 最終改訂案の妥当性を検討した。

全体で204例の急性膵炎症例が集計されたが,

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ものがあり、これらを除外した。また、急性膵炎関連死亡以外の死亡例は除外した。その結果、156例(CT Gradeについては142例)が検討対象となった。対象例の全体の致命率は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る²⁾。

今回の集計でも予後因子の欠損項目がみられたが、BE、PaO₂の欠損値が最も多かった。しかし、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予後評価に与える影響はない。しかし、SIRSを評価するための4因子のうち呼吸数の記載がなかったものが多数みられ、今後の衆知における課題である。

今回の調査では、最終改訂案における判定基準で重症例が全体の13.5%であり、現行の基準では重症例が30.8%であった。最終改訂案の重症例の死亡率が19.1%であるのに対して現行基準の重症例の致命率は8.3%であり、「難病」として公費負担を行う基準としては、最終改訂案の基準が妥当であると考えられた。

今回は、発症早期の造影CT Gradeの有用性の検討も課題であったが、142例が評価可能であった。造影CT Gradeは予後と相関がみられ、造影CT Grade 2以上はGrade 1に対して有意に致命率が高かった。また、造影CT Gradeは重症度スコア、臓器障害合併率とも有意の相関がみられた。

最終改訂案では、重症度スコア、造影CT Gradeいずれによっても重症度を判定できるとしているが、発症早期に両方の基準を満たすものでは致命率が30.8%と極めて高く、高次医療施設への緊急搬送の対象とすべき症例であると考えられた。重症度スコア2点以下では造影CT Gradeにかかわらず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CTを併用する必要はないが、重症度スコア3点以上では造影CT Gradeによって予後が異なるため造影CTを行って予後不良例を検出すべきであると考えられた。

E. 結論

重症度判定基準最終改訂案は急性膵炎症例における発症早期の重症例を検出するのに極めて有用である。

F. 参考文献

1. 武田和憲 他. 急性膵炎の診断基準・重症度判定基準最終改定案. 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班平成17年度研究報告書. pp.27-34, 2006.
2. 大槻 眞, 木原康之, 菊池 馨 他. 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年度研究報告書. 56-63, 2005.

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

急性膵炎における初期診療のコンセンサスの改訂

研究報告者 伊藤鉄英 九州大学大学院病態制御内科学 講師

共同研究者
大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科）

【研究要旨】

近年、急性膵炎は増加傾向にある。急性膵炎では発症早期に死亡する症例が多いため、特に発症早期での的確な診療が重要である。このため、急性膵炎発症早期(特に発症48時間以内)の具体的な診療指針を提示することで、治療成績の改善を目指すため、当班では『急性膵炎における初期診療のコンセンサス』（2005年3月31日発刊）を作成し、急性膵炎患者の救命率の向上に貢献している。発刊して2年が経過し、さらに2008年に難治性膵疾患に関する調査研究班より急性膵炎重症度判定基準が改訂される。そこで、本研究では『急性膵炎における初期治療のコンセンサス』改訂ワーキンググループを作成し、意見を集約後に改訂を行い、平成20年4月発刊を目指す。本研究による、『急性膵炎における初期治療のコンセンサス』の改訂は、急性膵炎発症早期の具体的な最新の診療指針を提示することで、さらなる治療成績の改善を目指す有意義なものであると考えられる。

A. 研究目的

難治性膵疾患に関する調査研究班(大槻班)は一般臨床家を対象とし、膵炎発症初期における診療指針である『急性膵炎における初期診療のコンセンサス』（2005年3月31日発刊）を作成し¹⁾、急性膵炎患者の救命率の向上に貢献している。発刊して2年が経過し、さらに2008年に難治性膵疾患に関する調査研究班より急性膵炎重症度判定基準が改訂²⁾されるため、本研究の目的は『急性膵炎における初期治療のコンセンサス』を改訂し、さらなる急性膵炎の治療成績の改善をすることを目的とする。

B. 研究方法

厚労省難治性膵疾患に関する調査研究班(大槻班)の分担研究者を中心に『急性膵炎初期診療指針改訂ワーキンググループ(WG)』（表1）を作成し、「急性膵炎における初期診療のコンセンサス」の改訂を行う。
(倫理面への配慮)
特になし。

C. 研究結果

平成19年6月28日に福岡にて第1回急性膵炎

表1 急性膵炎初期診療指針改訂ワーキンググループ

大槻 眞	産業医科大学消化器・代謝内科
伊藤鉄英	九州大学大学院医学研究院病態制御内科学
岡崎和一	関西医科大学内科学第三講座
片岡慶正	京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学
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
下瀬川徹	東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野
武田和憲	独立行政法人国立病院機構仙台医療センター
竹山宜典	近畿大学医学部外科肝胆膵部門
成瀬 達	三好町民病院
西森 功	高知大学医学部消化器内科
丸山勝也	独立行政法人国立病院機構久里浜アルコール症センター
峯 徹哉	東海大学医学部内科学系消化器内科学
明石隆吉	熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター
伊藤敏文	独立行政法人労働者健康福祉機構関西労災病院第7内科
乾 和郎	藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院内科
北川元二	名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科
小泉 勝	栗原市立栗原中央病院
広田昌彦	熊本大学大学院医学薬学研究部消化器外科学
古屋智規	市立秋田総合病院外科
森合哲也	恵み野病院第2内科
木原康之	産業医科大学消化器・代謝内科

(順 不同)

初期診療指針改訂WG会議を開催し、改訂の方向性を決定した。方向性は『急性膵炎における初期診療のコンセンサス』初版と同様に初期診療に重点を置くことを確認した(表2)。平成19年7月

表2 急性膵炎における初期診療のコンセンサス

1. 急性膵炎の初期診療における注意事項(研修医, 一般臨床医への注意)
2. 初期治療(発症48時間以内を基本とする)の基本
3. 重症度評価
4. 循環動態の把握
5. モニタリングと輸液
6. 鎮痛剤・抗菌薬・蛋白分解酵素阻害薬使用の指針
7. 高次医療施設における特殊治療法
8. 公費負担制度

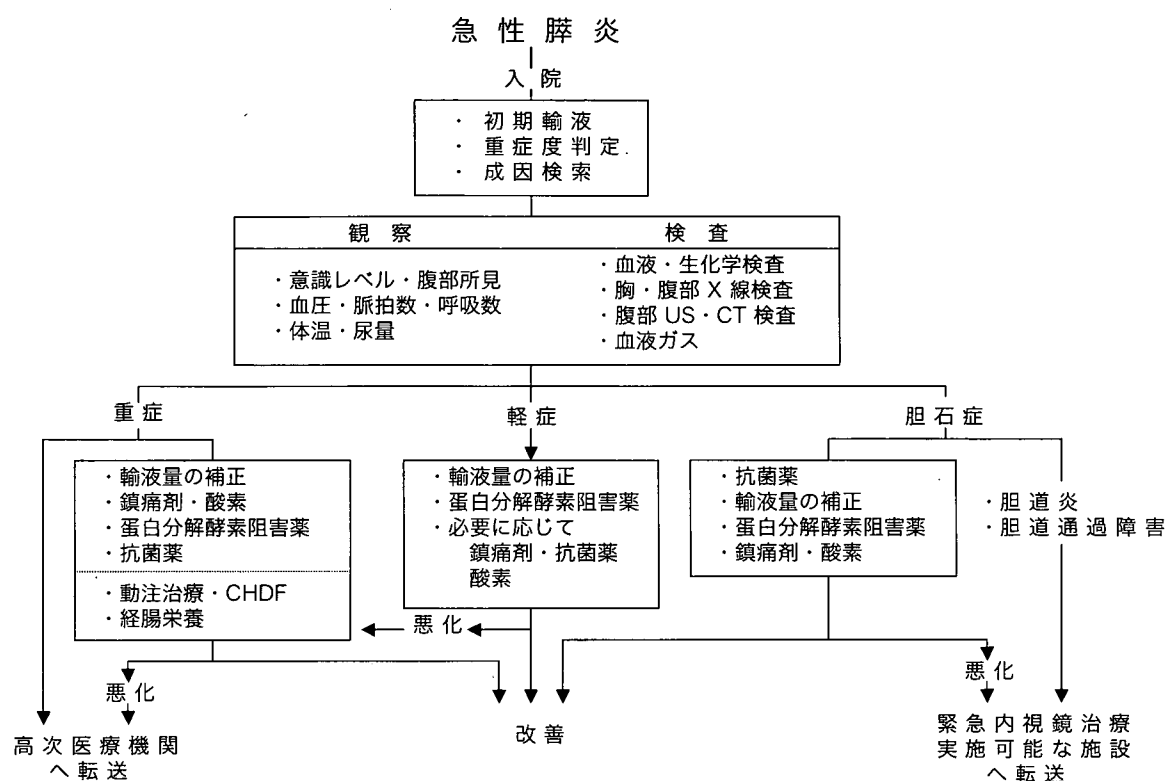


図1 急性膵炎の初期治療指針

3日の厚労省難治性膵疾患に関する調査研究班(大槻班)平成19年度第1回研究打ち合わせ会にて, 第1回会議の概要報告を行った。その後, 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回急性膵炎初期診療指針改訂WG会議を開催し, 改訂案についての意見交換を行った。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。

D. 考察

急性膵炎は膵内で産生された消化酵素がさまざまな原因で活性化されることにより膵の自己消化が起こる病態である。臨床的には非常に多様な病像を呈し, 一旦重症化するとショック,

呼吸不全, 腎不全, 肝不全, DICなどの多臓器不全を合併し全身的病態に進展する。そのため, 致死経過をとる症例も多く, いまだに致命率は高い。急性膵炎では発症早期に死亡する症例が多く, 初期治療がその予後を大きく作用するため, 特に発症早期での的確な診療が重要である³⁾。

本研究班では一般臨床家を対象とし, 膵炎発症初期における診療指針である『急性膵炎における初期診療のコンセンサス』¹⁾(2005年3月31日発刊)を作成し, 急性膵炎患者の救命率の向上に貢献している。その中でも発刊して2年が経過し, さらに2008年に難治性膵疾患に関する調査研究班より急性膵炎重症度判定基準が改訂²⁾されるため, 本研究の目的は『急性膵炎における初期