

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（自治医科大学消化器一般外科）
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）
大槻 眞（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，Toll様受容体(Toll-like receptor 2: TLR2)，CD14，アニオニックトリプシノーゲン(PRSS2)の遺伝子多型について検討した．TLR2遺伝子intron2 GT repeat多型のS (short)アレル(GT repeat数16以下)は健常者に比べ急性膵炎群，特に重症急性膵炎群で高頻度であった．CD14 -260 C/T多型のTアレルと-550 C/T多型のCアレルは健常者に比べ急性膵炎群で高頻度であり，各アレル保持者は重症度が高かった．一方，PRSS2遺伝子のG191R多型は，急性膵炎患者群と健常対照群で頻度差を認めなかった．G191R多型保持者で発症年齢が高かったが重症度との関連は認めず，急性膵炎の重症化に対し保護的に作用する可能性は低いと考えられた．

A. 研究目的

1995～1998年に発症した重症急性膵炎の全国調査(小川道雄班長)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が考えられる．前年度までに，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 (PSTI)遺伝子のN34S変異がアルコール性急性膵炎の発症に関与していることを明らかにした．今回，Toll様受容体(Toll-like receptor 2: TLR2)，CD14，アニオニックトリプシノーゲン(PRSS2)の遺伝子解析を行った．

B. 研究方法

1. TLR2の遺伝子解析

本研究の参加施設と関連施設で1996年4月～

2007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急性膵炎患者166例，健常対照群212例を対象とした．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．末梢血白血球よりgenomic DNAを抽出し，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数は12-16 repeatをS (short)アレル，17-28 repeatをL (long)アレルと分類した．臨床項目では厚生労働省の重症度スコア，CT Grade，重症感染合併の有無について検討した．統計解析はFisher's probability testおよびMann-Whitney testによって行った．

2. CD14の遺伝子解析

急性膵炎患者145例(重症56例，軽・中等症89例)，健常対照群105例を対象として解析した．CD14のプロモーター領域をPCRにより増幅し，-260C/Tおよび-550C/Tについてそれぞれ制限酵素Hae IIIを用いたRFLP解析を行った．臨床項目では厚生労働省の重症度スコアとCT Gradeに

表1 TLR2遺伝子 GTリピート アレル頻度

allele class	急性膵炎 (n=166)	健常対照群 (n=212)	p値
S	106/332 (31.9%)	88/424 (20.8%)	p=0.0006
L	226/332 (68.1%)	336/424 (79.2%)	

(S allele: GT12 ~ 16リピート, L allele: GT17 ~ 28リピート)

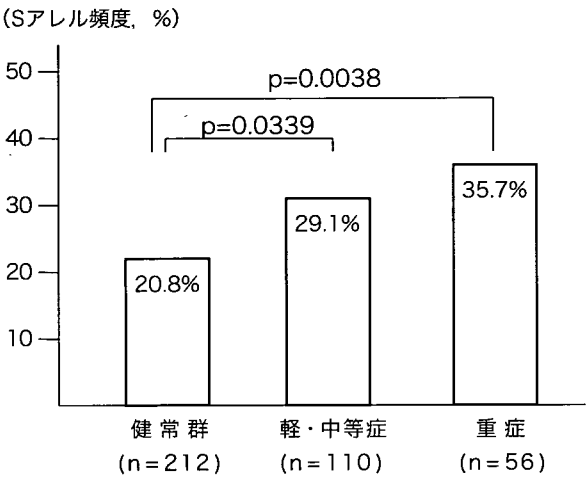


図1 重症度とGT repeat Sアレル頻度

について検討した。

3. PRSS2の遺伝子解析

急性膵炎患者124例，健常対照群378例を対象とした．PRSS2遺伝子のexon4領域をnested PCRで増幅した．制限酵素PspX1を用いたPCR-RFLPによって解析した．一部の検体はABI3100を使用しdirect DNA sequenceによっても解析した．臨床項目では発症年齢，性，CRP値，呼吸不全，感染合併，仮性嚢胞(>5cm)の有無，生命予後について検討した．

(倫理面への配慮)

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：第セ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. TLR2の遺伝子解析

急性膵炎群166例においてGT repeat多型のSアレル頻度は31.9%，Lアレル頻度は68.1%であり，健常対照群においてはSアレル頻度は

20.8%，Lアレル頻度は79.2%であった(表1)．急性膵炎患者群においてSアレルが有意に高頻度であった(p=0.0006)．重症度別におけるSアレル頻度は軽・中等症例で29.1%，重症35.7%であり，重症化するにつれ高頻度に認められた(図1)．本検討では重症急性膵炎56例中11例に嚢胞感染を合併し，うち10例がMRSAをはじめとするグラム陽性菌の感染であった．グラム陽性菌感染合併例と非合併例におけるSアレルの頻度はそれぞれ，35.0%と35.9%であり，有意差を認めなかった．膵炎のCT Grade IV以上は，Sアレル保持者では84%，非保持者では55%とSアレル保持者で有意に高かった(p=0.0472)．重症度スコアは重症膵炎患者のSアレル保持者において平均6.8点，非保持者では平均4.9点とSアレル保持者で高い傾向を認めたが，統計学的有意差を認めなかった(p=0.0607)．

2. CD14の遺伝子解析

急性膵炎群において-260 C/T多型のCアレル頻度は42.7%，Tアレル頻度は57.3%であった．健常対照群においてCアレル頻度は55.0%，Tアレル頻度は45.0%であり，急性膵炎群においてTアレルが有意に高頻度であった(p=0.0147)．各genotypeのCT Grade IV以上の比率は，T/Tは100%，C/Cは71%とT/Tで有意に高かった(p=0.0029)．重症度スコアもT/Tは平均8.5点，C/Cは平均3.6点とT/Tで有意に高かった(p=0.0022) (図2)．

一方，-550 C/T多型のCアレル頻度は急性膵炎群において74.1%，Tアレル頻度は25.9%であった．健常対照群においてCアレル頻度は64.8%，Tアレル頻度は35.4%であり，急性膵炎群においてCアレルが有意に高頻度であった(p=0.0292)．各genotypeの重症度スコアを比較したところC/Cでは平均7.5点，T/Tでは平均3.5点と，C/Cで有意に高かった(p=0.0349) (図3)．CTグレードの比較ではC/Cで高い傾向を認めたが統計学的

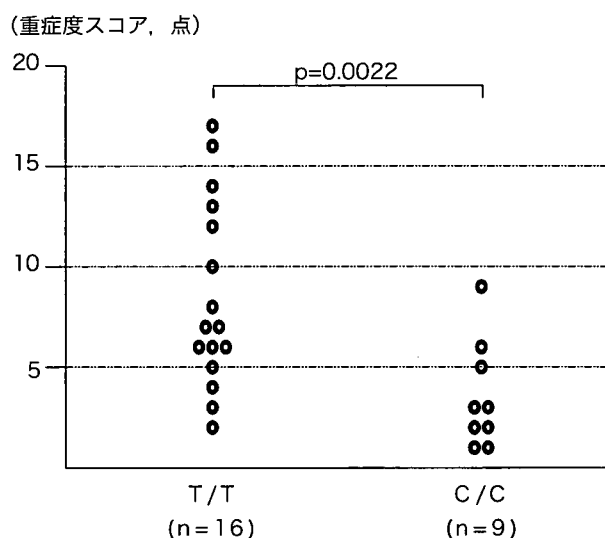


図2 CD14-260C/T多型と重症度スコアの関連

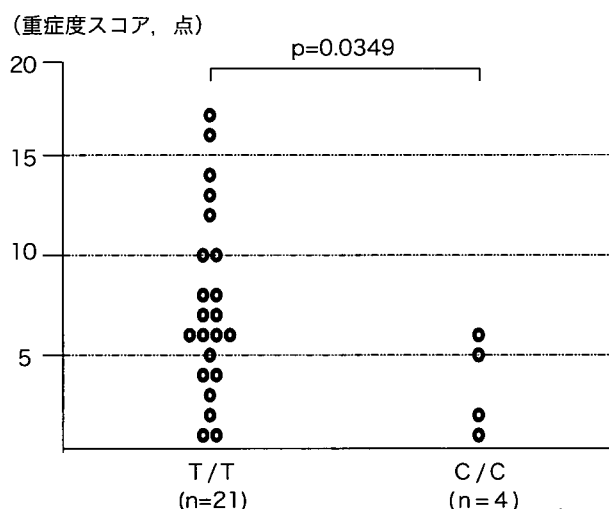


図3 CD14-550C/T多型と重症度スコアの関連

有意差を認めなかった($p=0.0681$)。

3. PRSS2の遺伝子解析

急性膵炎患者124例を解析し、7例(5.6%)にG191R多型を認めた。健常対照群378例中25例(6.6%)にG191R多型を認め、両群に有意差を認めなかった。成因別の分類では、アルコール性急性膵炎群では28例中0例(0%)と低い傾向を認めたが、統計学的有意差を認めなかった($p=0.1582$)。なお特発性59例中4例(6.8%)、胆石性で23例中3例(13%)であった。重症度別の比較では重症群と軽症群でそれぞれ、6.0%と5.3%と有意な差を認めなかった。G191R多型保持者の発症年齢は平均61.4歳と非保持者の平均42.6歳に比べ有意に高かった($p=0.0164$)。血清CRP値、呼吸不全、敗血症、仮性嚢胞(>5cm)の有無、生命予後との間に有意な関連を認めなかつ

表2 急性膵炎患者におけるG191R多型頻度

病因	変異陽性者	頻度	p値
計	7/124	5.6%	0.4856
アルコール性	0/28	0.0%	0.1582
特発性	4/59	6.8%	0.4318
胆石	3/23	13.0%	0.2105
ERCP後	0/7	0.0%	0.6226
高脂血症	0/6	0.0%	0.6659
膵管癒合異常	0/1	0.0%	0.934
健常者	25/378	6.6%	

た。一方、外科治療はG191R多型保持者7例中4例(57%)に施行され、非保持者の117例中17例(15%)に比べ高率であった($p=0.0156$)。

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TLR2, CD14, PRSS2の遺伝子多型を検討した。

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²⁾、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³⁾。関節リウマチにおいてはSアレルの存在が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を誘導することにより病態に関与すると報告されている。今回われわれは急性膵炎患者群166例と健常対照群212例を対象とし、TLR2intron2 GT repeat多型を解析した。急性膵炎群においてSアレル頻度は31.9%であり、健常対照群の20.8%と比較し、急性膵炎群で高頻度であった。また重症群でよりSアレル頻度が高く、Sアレル保持者でCTグレードが高かった。SアレルによるTLR2のプロモーター活性の上昇

と、NF- κ Bをはじめとする炎症性メディエーターの産生誘導が膵炎の重症化に影響を及ぼす可能性が考えられる。しかし今回の検討ではグラム陽性菌感染と本多型との関連は認められず、感染合併とTLR2遺伝子多型との関連はさらなる検討が必要である。

CD14は、TLR2やTLR4を介したシグナル伝達に関与する。いくつかの遺伝子多型が報告されており、-260C/T多型のTアレルや-550C/T多型のCアレルの存在はプロモーター活性を刺激し、ウイルス細気管支炎や潰瘍性大腸炎の病態に関与するとされる^{6,7)}。いくつかの遺伝子多型が報告されており、-260C/T多型のTアレルや-550C/T多型のCアレルの存在はプロモーター活性を刺激し、ウイルス細気管支炎や潰瘍性大腸炎の病態に関与するとされる^{4,5)}。急性膵炎患者145例、健常成人105例を対象として解析した結果、CD14-260 C/T多型のTアレル、および-550 C/T多型のCアレルは健常者に比し、急性膵炎患者で高頻度であった。-260 C/T多型のT/T genotypeの患者はC/Cの患者に比べ、CT Gradeが高く、重症度スコアも高値であった。-550C/T多型のC/C genotypeの患者はT/Tの患者に比べ重症度スコアが高値であった。CD14-260 C/T多型のTアレルと-550 C/T多型のCアレルはともに、プロモーター活性を刺激し、炎症性メディエーターの産生を誘導することで、膵炎の重症化に関与する可能性が考えられた。

PRSS2遺伝子のG191R多型は、膵内のトリプシン活性を軽減し慢性膵炎に対し保護的に働くと考えられている⁶⁾。急性膵炎における本多型の意義は明らかにされていない。本検討では、急性膵炎患者群におけるG191R多型の頻度は健常対照群と比較し有意差を認めなかった。成因別ではアルコール性急性膵炎群では0%と低い傾向を認めたが有意差はなく、今後多数例での検討が必要と考えられた。なおG191R多型保持者で発症年齢が高かったが、重症群と軽症群の比較では有意差を認めなかった。むしろG191R多型保持者で外科手術治療例が多かった。これは多型保持者に高齢者が多かったことと関連するものかもしれない。いずれにしても本検討においては、急性膵炎の重症化に対し関与する可能性

は低いと考えられた。

E. 結論

TLR2遺伝子intron2 GT repeat多型のSアレルは健常者に比べ急性膵炎群、特に重症急性膵炎群で高頻度であった。CD14-260 C/T多型のTアレルと-550 C/T多型のCアレルは健常者に比べ急性膵炎群で高頻度であり、各アレル保持者は重症度が高く、膵炎の病態に関与している可能性が考えられる。PRSS2遺伝子のG191R多型は、急性膵炎の重症化に対し保護的な作用は認められなかった。

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. 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.
3. 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.
4. Inoue Y, Shimojo N, Suzuki Y, Campos Alberto EJ, Yamaide A, Suzuki S, Arima T, Matsuura T, Tomiita M, Aoyagi M, Hoshioka A, Honda A, Hata A, Kohno Y. CD14 -550 C/T, which is related to the serum level of soluble CD14, is associated with the development of respiratory syncytial virus bronchiolitis in the Japanese population. J Infect Dis; 2007; 195: 1618–1624.
5. Wang F, Tahara T, Arisawa T, Shibata T, Nakamura M, Fujita H, Iwata M, Kamiya Y, Nagasaka M, Takahama K, Watanabe M, Hirata I, Nakano H. Genetic polymorphisms of CD14 and Toll-like receptor-2 (TLR2) in patients with ulcerative colitis. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22: 925–929.
6. Witt H, Sahin-Tóth M, Landt O, Chen JM, Kähne

T, Drenth JP, Kukor Z, Szepessy E, Halangk W, Dahm S, Rohde K, Schulz HU, Le Maréchal C, Akar N, Ammann RW, Truninger K, Bargetzi M, Bhatia E, Castellani C, Cavestro GM, Cerny M, Destro-Bisol G, Spedini G, Eiberg H, Jansen JB, Koudova M, Rausova E, Macek M Jr, Malats N, Real FX, Menzel HJ, Moral P, Galavotti R, Pignatti PF, Rickards O, Spicak J, Zarnescu NO, Böck W, Gress TM, Friess H, Ockenga J, Schmidt H, Pfützer R, Löhr M, Simon P, Weiss FU, Lerch MM, Teich N, Keim V, Berg T, Wiedenmann B, Luck W, Groneberg DA, Becker M, Keil T, Kage A, Bernardova J, Braun M, Güldner C, Halangk J, Rosendahl J, Witt U, Treiber M, Nickel R, Férec C. A degradation-sensitive anionic trypsinogen (PRSS2) variant protects against chronic pancreatitis. Nat Genet; 2006; 38: 668–673.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

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

急性膵炎の治療費—包括医療導入の影響—

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 講師

【研究要旨】

診断群分類包括評価は診断群分類(Diagnosis Procedure Combination; DPC)に基づいて1日あたりの費用を包括的に定めた医療費の定額支払い制度である。本研究では急性膵炎の診療におけるDPC、包括医療の問題点を導入後に入院した急性膵炎の医療費を基に検討した。2005年3月～2007年4月までに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(男性30例, 女性8例)を対象とした。重症度別では重症10例, 中等症10例, 軽症18例であった。成因別ではアルコール性18例, 特発性11例, 胆石性9例であった。38例中1例が死亡した。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。入院期間中の保険点数は出来高払いおよびDPCともに重症度が高いほど増加したことから、重症であるほど医療費が高額になることが示された。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。診断群分類ごとに比較すると急性膵炎患者で手術あるいは手術処置を伴う場合はいずれもDPCによる保険点数は出来高による保険点数より低くなったし、重症急性膵炎で播種性血管内凝固症候群を合併した場合、DPCで播種性血管内凝固症候群を選択してもDPCによる保険点数が出来高による保険点数より低くなったことから、診断群分類では内視鏡的処置や合併症がある場合に、診断群分類ごとの1日当たりの点数が高く設定されているが、実際には出来高による医療費より少なく、今後分類の見直しや点数の適正化が望まれる。

A. 研究目的

重症急性膵炎は良性疾患であるが致命率が高く、救命のために集中治療を行うために医療費が高額となることから、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。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平成10年度の特設疾患治療研究事業の改正以後も、重症急性膵炎は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。

診断群分類包括評価は従来の診療行為ごとに計算する「出来高払い」制度とは異なり、入院患者の病名とその症状・治療行為により厚生労働省が定めた診断群分類(Diagnosis Procedure Combination; DPC)に基づいて1日あたりの費用を包括的に定めた医療費の定額支払い制度である¹⁾。診断群分類包括評価(以下DPC)を導入し、経営面を重視して検査や薬剤等包括項目を意識しすぎると、過小診療に傾く可能性があり、医療の質の検証が必要になる。さらに、重症度や

年齢による加算が一部しか考慮されていないことから、重症あるいは合併症の多い症例の受け入れを減らす可能性も指摘されている。本研究では急性膵炎の診療におけるDPC、包括医療の問題点を導入後に入院した急性膵炎の医療費を基に検討した。

B. 研究方法

2005年3月～2007年4月までに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(男性30例, 女性8例)を対象とした。重症度別では重症10例, 中等症10例, 軽症18例であった。成因別ではアルコール性18例, 特発性11例, 胆石性9例であった。38例中1例が死亡した。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。急性膵炎の診断群分類は2006年4月版を用いた(図1, 表1)。

(倫理面への配慮)

個人情報保護に努めるため患者氏名、生月

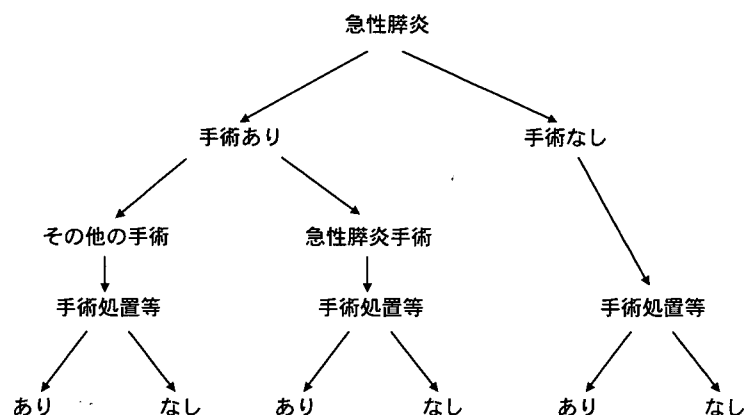


図1 急性膵炎の診断群分類(平成18年4月版)

表1 急性膵炎の診断群分類(平成18年4月版)

急性膵炎手術	その他の手術
胆管切開結石摘出術	胃瘻造設術
腹腔鏡下胆管切開結石摘出術	胃瘻閉鎖術
胆嚢摘出術	腸瘻，虫垂瘻造設術
腹腔鏡下胆嚢摘出術	胆嚢外瘻造設術
内視鏡的乳頭切開術	人工肛門造設
膵嚢胞胃吻合術	胆嚢外瘻造設術
膵嚢胞外瘻造設術 (内視鏡，開腹)	胆管外瘻造設術
手術，処置など	経皮的胆管ドレナージ
持続緩徐式血液濾過術	内視鏡的胆管ドレナージ
人工腎臓	経皮経肝胆管ステント挿入術
中心静脈栄養	体外衝撃波胆石破砕術
人工呼吸	経乳頭膵結石手術
	膵瘻閉鎖術

日，住所に関する情報を伏せた状態で病院より診療報酬明細書の提供を受けた。

C. 研究結果

入院期間中の保険点数の平均は，軽症では出来高払いが65,345±6,943点，DPCが62,967±5,441点，中等症では出来高払いが70,007±15,412点，DPCが73,811±14,733点で，出来高払いとDPCに差はみられなかった。重症例では重症Ⅰでは出来高払いが91,590±14,101点でDPC(88,804±14,101点)と差がみられなかったが，重症Ⅱ以上では出来高払いが508,276±43,478点で，DPC(259,373±116,117点)に比し，約2倍高くなった(図2)。

急性膵炎患者38例中21例(55.3%)はDPCによる保険点数が出来高払いによる保険点数より高く，21例中，軽症11例(52.4%)，中等症6例(28.6%)，重症14例(19.0%)であった。一

方，DPCによる保険点数が出来高払いによる保険点数より低くなった17例(44.7%)中，軽症7例(41.2%)，中等症4例(23.5%)，重症Ⅰ4例(23.5%)，重症Ⅱ以上2例(11.8%)であり，重症度が高くなるとDPCによる保険点数が出来高払いによる保険点数より低くなる傾向にあった。

出来高払いおよびDPCによる保険点数は入院期間が長くなるほど高くなるが，DPCでは診断群分類ごとの1日あたり保険点数を入院日数に応じて3段階に分けて設定し，入院日数が長くなると保険点数が減額される。DPCによる保険点数が出来高払いによる保険点数より高くなった21例中，入院期間が14日以内が6例(28.6%)，15～28日が13例(61.9%)，29日以上が2例(9.5%)で，平均入院期間は18.3±1.6日であった。一方，DPCによる保険点数が出来高払いによる保険点数より低くなった17例中，入院期間が14日以内が6例(35.3%)，15～28日が8例(47.1%)，29日以上が3例(17.6%)で，平均入院期間は20.4±2.4日であり，平均入院期間は両群間で有意差は認められなかった。

診断群分類ごとに比較すると急性膵炎，手術なし，手術処置等なし群は25例であった。25例中DPCによる保険点数が出来高払いによる保険点数より高くなった症例が16例(64.0%)，DPCによる保険点数が出来高払いによる保険点数より低くなった症例が9例(36.0%)で，(DPCによる保険点数)－(出来高による保険点数)の平均は4,228点であった。一方，急性膵炎，手術なし，手術処置等あり群は7例で，DPCによる保険点数が出来高払いによる保険点数より高くなった症例が4例(57.1%)，DPCによる保険点数が出

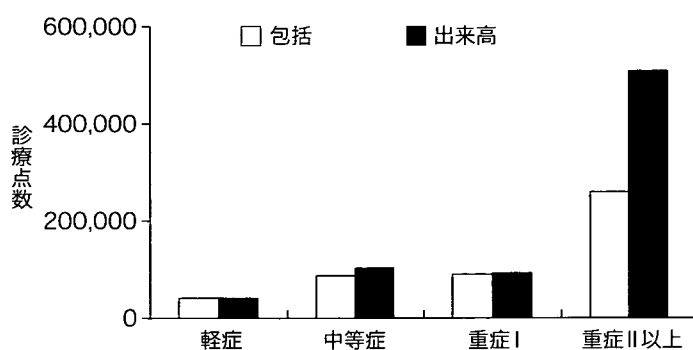


図2 急性膵炎重症度別診療点数

来高払いによる保険点数より低くなった症例が3例(42.9%)で、(DPCによる保険点数)－(出来高による保険点数)の平均は-4,523点となった。さらに、急性膵炎、手術あり(内視鏡的乳頭切開術)、手術処置等なしの2例はわずかではあるが2例ともDPCによる保険点数が出来高払いによる保険点数より低くなった((DPCによる保険点数)－(出来高による保険点数)の平均:-8,908点)。重症II以上の2例はいずれも急性膵炎の診断群ではなく、播種性血管内凝固症候群を合併していたので、播種性血管内凝固症候群、手術処置ありの診断群となったが、いずれもDPCによる保険点数が出来高払いによる保険点数より低く、(DPCによる保険点数)－(出来高による保険点数)は40歳、男性で、45日間入院で生存した重症IIの症例が-176,264点、77歳、男性で、22日間入院し死亡した最重症の症例が-321,542点であり、いずれもDPCによる保険点数が出来高による保険点数より著しく低かった。

D. 考察

入院期間中の保険点数は出来高払いおよびDPCともに重症度が高いほど増加したことから、重症であるほど医療費が高額になることが示された。重症Iまでは出来高払いとDPCに保険点数の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。

DPCによる保険点数が出来高払いによる保険点数より高くなった21例の平均入院期間は18.3±1.6日であったが、DPCによる保険点数が

出来高払いによる保険点数より低くなった17例の平均入院期間は20.4±2.4日であった。平均入院期間は両群間で有意差は認められなかったが、DPCによる保険点数が出来高払いによる保険点数より低くなる場合に、入院期間が長期化する患者の占める割合が高くなる傾向にあった。

診断群分類ごとに比較すると急性膵炎、手術なし、手術処置等なし群ではDPCによる保険点数が出来高による保険点数を上回ったが、急性膵炎、手術なし、手術処置等あり群および急性膵炎、手術あり(内視鏡的乳頭切開術)、手術処置等なし群など、手術あるいは手術処置を伴う場合はいずれもDPCによる保険点数は出来高による保険点数より低くなる。播種性血管内凝固症候群のDPCによる保険点数は急性膵炎のDPCによる保険点数より高く設定されているが¹⁾、重症急性膵炎で播種性血管内凝固症候群を合併している場合、DPCで播種性血管内凝固症候群を選択してもDPCによる保険点数が出来高による保険点数より低くなった。診断群分類では内視鏡的処置や合併症がある場合に、診断群分類ごとの1日当たりの点数が高く設定しているが、実際には出来高による医療費より少なく、今後分類の見直しや点数の適正化が望まれる。

E. 結論

急性膵炎患者において重症例、合併症が存在すると、包括評価による医療費が出来高による医療費より少ない傾向がみられた。診断群分類では内視鏡的処置や合併症がある場合に、診断群分類ごとの1日当たりの点数が高く設定しているが、実際には出来高による医療費より少なく、今後分類の見直しや点数の適正化が望まれる。

F. 参考文献

1. 社会保険研究所. DPC 電子点数表 診断群分類
点数表のてびき(平成 18 年 4 月版). 平成 18 年,
東京.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的所有権の出願・取得状況(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

平成18年度重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況

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 講師

【研究要旨】

平成18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18年度の新規受給者数は1,926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18年度の更新受給者数は224人で、最も少なかった平成14年度に比べ増加していた。複数年度におよぶ更新受給者数も平成17年度に比べ増加していた。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%にも達していたことから、「重症急性膵炎が原因で発症した後遺症(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理由を裏付け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個人調査票の改訂案を作成した。さらに、今回、急性膵炎診断基準、重症度判定基準が改訂されたことから、新規用臨床個人調査票の改訂案も作成した。

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死率が高く、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18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た。

B. 研究方法

全国47都道府県に対して、①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、②平成18年度に更新した患者の受給開始年度を調査し、すべての都道府県から回答を得て、同様の方法で平成10年度から17年度の調査結果と比較検討した。

(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18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18年度の新規受給者数は全国で1,926人であり、平成10年度の2.7倍に増加した(図1)。平成18年度の都道府県別の新規受給者数は東京都、大阪府、神奈川県、福岡県、北海道の順で多かったが、各都県の人口あたりで計算すると、神奈川県の人口100万人当たりの新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宮崎県、徳島県、山梨県、富山県、和歌山県であり、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

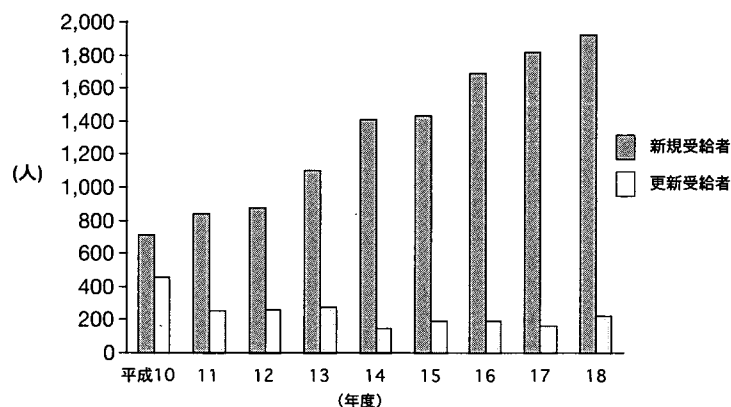


図1 重症急性膵炎医療受給者数と更新申請者数の推移

表1 都道府県別新規受給者数—都道府県人口100万人当たり—

		平成17年度		平成18年度	
上位5都道府県	熊本県	31.91	沖縄県	31.91	
	沖縄県	30.55	熊本県	30.55	
	福井県	28.15	岡山県	28.15	
	香川県	27.61	鳥取県	27.61	
	秋田県	26.63	奈良県	26.63	
下位5都道府県	山梨県	4.58	茨城県	8.80	
	北海道	4.07	山梨県	6.84	
	和歌山県	3.81	徳島県	6.09	
	佐賀県	3.45	愛知県	5.77	
	滋賀県	2.23	宮崎県	3.43	
全国平均		14.44		15.25	

人あたりの新規受給者数は沖縄県，熊本県，岡山県，鳥取県，奈良県が多く，宮崎県，愛知県，徳島県，山梨県，茨城県が少なかった(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18年度は224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(38.8%)以後漸減し，平成17年度は8.4%にまで減少したが，平成18年度は10.4%まで増加した。平成18年度の都道府県別の更新受給者数は埼玉県，北海道，福岡県，大阪府，青森県の順で多く，各都道府県の人口あたりで計算しても，大阪府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県は青森県，埼玉県，大分県，長野県，岩手県の順で多かった。一方，平成18年度では10県で更新者数が0人であった(表2)。

平成18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15年度以前に新規申請した患者が16人，平成16年度が21人，平成

17年度が83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，北海道5例，福岡県4例，山形県，愛知県，静岡県が各3例，長野県，熊本県，宮城県，滋賀県，大阪府が各2例，埼玉県，大分県，香川県，京都府，新潟県，岡山県，茨城県，鹿児島県，神奈川県が各1例の合計37例で，更新者全体の16.5%を占め，平成17年度の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(11.3%)に比し増加していた(表3)。

D. 考察

平成18年度の特定疾患医療受給者証の新規受給者数は1,926人で，平成10年度の2.7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発症患者数5,100人¹⁾の38%に過ぎない。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

表2 都道府県別更新受給者数—都道府県人口100万人当たり—

平成17年度			平成18年度	
上位5都道府県	石川県	6.82	青森県	6.79
	秋田県	6.01	埼玉県	6.11
	長野県	5.05	大分県	5.76
	香川県	4.93	長野県	4.13
	奈良県	4.20	岩手県	3.54
更新受給者が いない都道府県	栃木県	島根県	栃木県	和歌山県
	群馬県	高知県	岐阜県	島根県
	富山県	宮崎県	富山県	高知県
	兵庫県		福井県	長崎県
	鳥取県		三重県	宮崎県
全国平均		1.34	1.77	

表3 更新者の初回申請年度

	17年度	18年度
前々年度以前	3人(1.8)	16人(7.1)
前々年度	16人(9.5)	21人(9.4)
前年度	78人(46.4)	83人(37.1)
該当年度	71人(42.3)	104人(46.4)

() :更新者に占める割合(%)

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、特定疾患医療受給者証の受給対象者が重症急性膵炎に罹患して医療を受けており、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、障害者医療証あるいは母子家庭医療証など他の法令により国または地方自治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。しかし、障害者医療証あるいは母子家庭医療証では入院時の食事代が自己負担になるが、特定疾患医療受給者証では食事代を含めて自己負担がかからないという利点がある。

平成15年度から新規申請用の臨床調査個人票とは別に更新用の臨床個人調査票が採用されたが、平成18年度の全国の更新受給者数は224人であり、平成14年度に152人まで低下した後、増加している。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18年度は16.5%にまで増加したことから、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。

昨年度報告したように、更新例の35.1%が更新理由が1項目も記載されていないにもかかわらず更新されていたことから、更新基準をさらに明確にした新しい更新書類を作成する必要があると考えた。複数回更新されている患者の更新理由として膵膿瘍、感染性膵壊死、創部感染の処置および膵液瘻、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後遺症(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」を更新条件に挙げた。一方、更新理由の26.3%が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であったが、急性膵炎に対する治療目的の入院が6カ月以上になる理由の多くが「重症急性膵炎が原因で発症した後遺症(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」と考えられるため、今回の改訂では入院が継続している場合だけでは更新の条件とせず、「重症急性膵炎が原因で発症した後遺症(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」の更新条件を認め、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できるものとした更新用臨床個人調査票の改訂案を作成した(図2)。

さらに、今回、急性膵炎診断基準、重症度判定基準が改訂されたことから³⁾、新規用臨床個人調査票の改訂案も合わせて作成した(図3)。

32 重症急性膵炎 臨床調査個人票

(2. 更新)

ふりがな 氏 名			性別	1. 男 2. 女	生 年 月 日	1. 明治 2. 大正 3. 昭和 4. 平成	年 月 日生 (満 歳)
住 所	郵便番号 電話 ()				出 生 都 道 府 県	発病時在住 都 道 府 県	
入 院 年 月 日	平成 年 月 日	保 険 種 別	1. 政 2. 組 3. 船 4. 共 5. 国 6. 老				
急性膵炎の症状発現日	平成 年 月 日	他 院 よ り の 転 送	1. あり 2. なし				
重症膵炎基準を満たした日	平成 年 月 日	他院での膵炎治療日数	_____日				
重症急性膵炎として診断基準を満たした時点での重症度スコア	点						
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			
生活状況	社会活動 (1. 就労 2. 就学 3. 家事労働 4. 在宅療養 5. 入院 6. 入所 7. その他 (_____))						初回臨床調査個人票提出 1. 昭和 _____ 年 月 2. 平成 _____ 年 月
日常生活 (1. 正常 2. やや不自由であるが独力で可能 3. 制限があり部分介助 4. 全面介助)							
受診状況 (最近 1 年)	1. 主に入院 2. 入院と通院半々 3. 主に通院 (_____ / 月) 4. 往診あり 5. 入通院なし 6. その他 (_____)						
成 因	1. アルコール 2. 胆石 3. 内視鏡的乳頭操作後 (1. 診断的 ERCP 2. EST 3. EPBD 4. その他 (_____)) 4. 脂質異常症 5. 腹部外傷 6. 手術 (手術名: _____) 7. 薬剤性 (薬剤名: _____) 8. 膵胆管合流異常 9. 膵管癒合不全 10. 自己免疫疾患 (疾患名: _____) 11. 慢性膵炎急性増悪 12. その他 (疾患名: _____) 13. 特発性 (原因不明)						
更新理由、治療経過、現在の問題点 (社会復帰ができない理由) (前回申請からの変化を中心に具体的に記述)							
【WISH入力不要】							
重症急性膵炎については、その病態に鑑み医療受給者証の有効期間は原則として6か月である。 更新が可能なものは以下の状態である。							
重症急性膵炎が原因で発症した後遺症 (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 ただし、急性膵炎治療後の経過観察や後遺症の変化としての膵内外分泌障害に対する補充療法は対象外である。 注: 急性膵炎を再発した場合はその都度、重症度を判定し、重症の場合は更新ではなく、新規として申請すること。							
更新に必要な上記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							
【WISH 入力不要】							
後遺症 (重症急性膵炎後の後遺症について該当する項目に○をつけ、発症年月日を記載すること)							
1. 膵膿瘍	1. なし 2. あり		平成 年 月 日				
2. 膵周囲膿瘍	1. なし 2. あり		平成 年 月 日				
3. 膵液瘻	1. なし 2. あり		平成 年 月 日				
4. 腸瘻	1. なし 2. あり		平成 年 月 日				
5. その他 (_____)	1. なし 2. あり		平成 年 月 日				

図2-1 更新用臨床調査個人票改訂案

予後因子			
重症急性膵炎と診断した時点（平成 月 日）のデータを記入する			基準値内へ改善した年月日
1. Base Excess ≤ -3mEq/l または ショック（収縮期血圧 80mmHg 以下）	Base Excess	mEq/l	平成 年 月 日
	収縮期血圧	mmHg	年 月 日
2. PaO ₂ ≤ 60mmHg 以下 (room air) または 呼吸不全（人工呼吸器管理を必要とする）	PaO ₂	mmHg	年 月 日
	人工呼吸器管理	要 ・ 不要	年 月 日
3. BUN ≥ 40mg/dl Cr ≥ 2mg/dl 乏尿（輸液後も一日尿量 400ml 以下）のいずれか	BUN	mg/dl	年 月 日
	Cr	mg/dl	年 月 日
	一日尿量	ml	年 月 日
4. LDH が基準値上限の 2 倍以上	LDH (単位を含め記入) LDH 基準値上限	 	年 月 日
5. 血小板数 ≤ 10 万/mm ³	血小板数	万/mm ³	年 月 日
6. 総 Ca ≤ 7.5mg/dl	総 Ca 値	mg/dl	年 月 日
7. CRP ≥ 15mg/dl	CRP	mg/dl	年 月 日
8. SIRS 診断基準の陽性項目数 3 以上 (1) 体温 > 38 °C または < 36 °C (2) 脈拍 > 90 回/分 (3) 呼吸数 > 20 回/分 または PaCO ₂ < 32 mmHg (4) 白血球数 > 12,000/mm ³ もしくは < 4,000/mm ³ または 10% 超の幼若球の出現	SIRS 診断基準 体温 脈拍 呼吸数 または PaCO ₂ 白血球数 幼若球の出現	 °C 回/分 回/分 mmHg /mm ³ %	陽性項目数が 2 以下に改善した 年月日 平成 年 月 日
造影 CT Grade：炎症の膵外進展度と、膵の造影不良域のスコアの合計点で判定			
造影 CT Grade 2 以上を満たした時点でのデータを記入して下さい。 1. 炎症の膵外進展度（いずれかに○をつけて下さい） 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（いずれかに○をつけて下さい） 膵を便宜的に 3 つの区域（膵頭部、膵体部、膵尾部）に分け、 1. 各区域に局限している場合、また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、または、それ以上の場合 (2 点) ・ 合計 1 点以下 : Grade 1 ・ 合計 2 点 : Grade 2 ・ 合計 3 点以上 : Grade 3 (造影 CT Grade 2 以上のものを重症とする)		造影 CT Grade 2 以上と なった年月日	造影 CT Grade 1 となった 年月日
医療上の問題点		【WISH 入力不要】	
医療機関名			
医療機関所在地			
電話番号 ()			
医師の氏名			
記載年月日：平成 年 月 日			

図 2-2 更新用臨床調査個人票改訂案

E. 結論

平成 18 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 18 年度の新規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、複数年度におよぶ新規受給者数も平成 17 年度に比し増加していた。現在、新規用臨床個人調査票および更新

32 重症急性膵炎 臨床調査個人票

(1. 新規)

ふりがな			性別	1. 男 2. 女	生 年 月 日	1. 明治 2. 大正 3. 昭和 4. 平成	年 月 日生	(満 歳)
氏 名								
住 所	郵便番号		電話 ()		出 生 都 道 府 県	発病時在住 都 道 府 県		
入 院 年 月 日	平成 年 月 日	保 険 種 別	1. 政 2. 組 3. 船 4. 共 5. 国 6. 老					
急性膵炎の症状発現日	平成 年 月 日	他 院 よ り の 転 送	1. あり 2. なし					
重症膵炎基準を満たした日	平成 年 月 日	他院での膵炎治療日数	_____日					
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				
家 族 歴	1. あり 2. なし 3. 不明 ありの場合 (続柄 _____)		受 診 状 況	1. 主に入院 2. 入院と通院半々 3. 主に通院 (____/月) 4. 往診あり 5. 入院なし 6. その他 (_____)				
発症と経過 (具体的に記述)								
【WISH 入力不要】								
急性膵炎診断基準 (該当する項目に○をつけて下さい)								
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. 超音波、CT または MRI で膵に急性膵炎に伴う異常所見がある				※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する。ただし、慢性膵炎の急性増悪は急性膵炎に含める。 ※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。				
成 因	1. アルコール 2. 胆石 3. 内視鏡的乳頭操作後 (1. 診断的 ERCP 2. EST 3. EPBD 4. その他 (_____)) 4. 脂質異常症 5. 腹部外傷 6. 手術 (手術名: _____) 7. 薬剤性 (薬剤名: _____) 8. 膵胆管合流異常 9. 膵管癒合不全 10. 自己免疫疾患 (疾患名: _____) 11. 慢性膵炎急性増悪 12. その他 (疾患名: _____) 13. 特発性 (原因不明)							
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、1~9 を各 1 点として合計したものを予後因子の点数とする。								
判定の時点	発症	時間後	48 時間を超えて判定した場合は、その理由を記述する					
該当する項目の数字に○をつけて下さい								
1. Base Excess ≤ -3 mEq/l または ショック (収縮期血圧 ≤ 80 mmHg)		Base Excess	_____ mEq/l					
		収縮期血圧	_____ mmHg					
2. PaO ₂ ≤ 60 mmHg (room air) または 呼吸不全 (人工呼吸器管理を必要とする)		PaO ₂ (room air)	_____ mmHg					
		人工呼吸器管理	要 ・ 不要 _____					
3. BUN ≥ 40 mg/dl Cr ≥ 2 mg/dl 乏尿 (輸液後も一日尿量が 400ml 以下) のいずれか		BUN	_____ mg/dl					
		Cr	_____ mg/dl					
		一日尿量 (輸液後)	_____ ml					
4. LDH が基準値上限の 2 倍以上		LDH	_____ ※単位を含め記入 基準値上限 _____					
5. 血小板数 ≤ 10 万/mm ³		血小板数	_____ 万/mm ³					
6. 総 Ca ≤ 7.5 mg/dl		総 Ca 値	_____ mg/dl					
7. CRP ≥ 15 mg/dl		CRP	_____ mg/dl					
8. SIRS 診断基準の陽性項目数 3 以上 ・ 体温 > 38℃ または < 36℃ ・ 脈拍 > 90 回/分 ・ 呼吸数 > 20 回/分 または PaCO ₂ < 32 mmHg ・ 白血球数 > 12,000/mm ³ もしくは < 4,000/mm ³ または 10% 超の幼若球の出現		SIRS 診断基準	(1) 体温 _____ °C (2) 脈拍 _____ 回/分 (3) 呼吸数または PaCO ₂ _____ 回/分 または PaCO ₂ _____ mmHg (4) 白血球数 _____ /mm ³ 幼若球の割合 _____ %					
9. 年齢が 70 歳以上		年齢	_____ 歳					
							① 予後因子の合計	点

図3-1 重症急性膵炎 臨床調査個人票(1.新規)

B造影 CT Grade		
原則として発症後 4 8 時間以内に判定することとし、炎症の脾外進展度と、脾の造影不良域のスコアの合計点で判定する。		
判定の時点	発症 時間後	48 時間を超えて判定した場合は、その理由を記述する
1. 炎症の脾外進展度（いずれかに○をつけて下さい） 0. 前腎傍腔 （0 点） 1. 結腸間膜根部 （1 点） 2. 腎下極以遠 （2 点）		
2. 脾の造影不良域（いずれかに○をつけて下さい） 脾を便宜的に 3 つの区域（脾頭部、脾体部、脾尾部）に分け、 0. 各区域に局限している場合、または脾の周辺のみの場合 （0 点） 1. 2 つの区域にかかる場合 （1 点） 2. 2 つの区域全体をしめる、またはそれ以上の場合 （2 点）		
合計 _____ 点		
・合計 1 点以下：Grade 1 ・合計 2 点 ：Grade 2 ・合計 3 点以上：Grade 3		②造影 CT Grade _____
重症度判定		
予後因子が 3 点以上または造影 CT Grade 2 以上のものを重症、いずれでもないものを軽症とする。（いずれかに○）		
重症 ・ 軽症		
〔特定疾患治療研究事業の対象範囲〕 急性脾炎のうち、重症の者を特定疾患治療研究事業の対象とする。		
医療上の問題点		
【WISH入力不要】		
医療機関名		
医療機関所在地		
電話番号 ()		
医師の氏名		
印 記載年月日：平成 年 月 日		

図3-2 重症急性脾炎 臨床調査個人票(1.新規)

用臨床個人調査票の改訂案を厚生労働省に申請中である。

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. 急性脾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脾疾患に関する調査研究班. 平成 11 年度総合研究報告書 200: 36-41.

2. 大槻 眞, 木原康之. 重症急性脾炎における特定疾患医療受給者証申請状況. 脾臓 2005; 20: 85

-89.

3. 武田和憲, 大槻眞, 木原康之, 須賀俊博, 小泉勝, 佐田尚宏, 白鳥敬子, 峯徹哉, 元雄良治, 乾和郎, 大原弘隆, 北川元二, 片岡慶正, 竹山宜典, 伊藤鉄英, 広田昌彦, 松野正紀, 下瀬川徹, 古屋智規, 木村憲治. 急性脾炎の診断基準・重症度判定基準の改訂と検証. 厚生労働科学研究費補助金難治性脾疾患克服研究難治性脾疾患に関する調査研究班. 平成 18 年度総括・分担研究報告書. 2007; 29-36.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.

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

2. 慢性膵炎

- 1) 早期慢性膵炎の病態と診断
- 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
- 4) 予後

早期慢性膵炎の病態と診断基準 早期慢性膵炎診断の基準と治療指針の作成

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（弘前大学医学部病因・病態検査学）
成瀬 達（名古屋大学大学院消化器内科学）、西森 功（高知大学医学部光学医療診療部）
広田昌彦（熊本大学消化器外科学）

【研究要旨】

現行の診断基準で確診される慢性膵炎は悪性腫瘍、膵癌の併発が多く、生存期間が短く、難治性疾患である。

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、飲酒歴で1点、膵炎発作の回数で0～3点までとした。検査所見では超音波内視鏡検査(Endoscopic ultrasonography; EUS)で点状高エコー (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、それ以上の所見を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とした。

慢性膵炎確診例の後ろ向き検討と膵炎疑診例の前向き検討を行った。13施設のアアルコール性27例（男性27例）、非アルコール性15例（男性13例）を対象とした。確診以前の最終診察時、アルコール性例がスコア5以上19例70%、3以上96.2%であった。一方非アルコール性例ではスコア5以上20%、3以上で86.7%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27例中26例発病しており、2回以上は22例(81%)、スコアの変動はアルコール性例で増加、悪化がみられた。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例に過ぎず、早期の把握は難しかった。

3施設で慢性膵炎を疑診し、その後1から16年まで5.5±13.1年追跡できた19症例を対象とした。飲酒者は男性4例、女性1例ですべて膵炎を発症し最終診察時年齢58.6±15.6歳であった。非飲酒者は男性4例、女性10例、最終診察時年齢65.6±12.2歳。2回以上の膵炎が生じた例は飲酒者で4例、非飲酒者が10例であった。またEUSは3例しか施行していなかった。ERCPは飲酒者4例で施行、最終回で1点2例、2点1例、非飲酒者では12例、0点8例、1点3例、2点1例であった。すべての症例は慢性膵炎確診例に進展しなかった。飲酒例は1例が非飲酒者で3例が準確診となった。早期慢性膵炎診断基準は今回の前向き検討では非飲酒者の女性例が多くERCPでの異常所見がなく、さらに検討が必要と思われた。

A. 研究目的

慢性膵炎の臨床診断は疾患の概念である膵の非可逆的な形態変化を伴った炎症性病態の持続

を確認可能な臨床診断基準に基づいている^{1,2)}。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

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) 80ml/日(350 ml缶ビール4本、清酒3合、焼酎1.6合)	
以上はほぼ連日、飲酒期間は問わない	
または100ml/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

表2 慢性膵炎例の確定以前の最終診察時の総スコア

スコア	1	2	3	4	5	6	7
アルコール性(例数)	0	1	3	4	10	2	7
非アルコール性(例数)	1	1	6	4	1	2	—

表3 アルコール性慢性膵炎例のスコアの変動

初回スコア	最終回スコア	例数
2	2	1
3	4	3
3	5	4
3	6	2
3	7	5
4	4	1
4	5	4
5	7	2

表4 非アルコール性慢性膵炎のスコアの変動

初回スコア	最終回スコア	例数
2	3	2
2	4	3
2	5	1
2	6	1
3	4	1
4	6	1

表5 EUSおよびERCP・MRCP検査所見

	ERCPの所見			EUSの所見	
スコア	0	1	2	0	1
アルコール性(例数)	9	4	9	2	7
非アルコール性(例数)	4	3	4	2	2

される慢性膵炎³⁾の健常への回復は勿論、進展阻止に貢献できないことが問題とされている⁴⁾。

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。このため昨年度本研究班で作成したスコア方式による早期慢性膵炎診断基準の臨床応用を行った⁵⁾。これに基づいて多施設で確定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。また前向き検討として膵炎を疑診し経過観察している症例に対してこの診断基準で評価しその有用性を検証した。

B. 研究方法

1. 対象

1)後ろ向き検討：多施設、研究班構成メンバーの13施設ですでに慢性膵炎と確定しており、逆行性に臨床経過、検査所見を確認できる42例を対象とした。

症例はアルコール性27例(男性27例、確定時年齢(平均値±標準偏差) 56.1±12.8歳)、非アルコール性15例(男性13例、63.5±14.0歳)である。

2)前向き検討：研究班構成メンバーの3施設で慢性膵炎を疑診し、その後臨床経過、検査所見を確認できる19症例を対象とした。

症例は飲酒者(以下アルコール性) 5例(男性4例、最終診察時年齢(平均値±標準偏差) 58.6±15.6歳)、非飲酒者(以下アルコール性) 14例(男性4例、65.6±12.2歳)である。

2. 方法

1)診断基準(表1)

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とした。男性で1点、飲酒歴有で1点とした。また膵炎発作の回数を1回1点、2回2点、3回以上ではすべて3点とした。検査所見では超音波内視鏡検査(Endoscopic ultrasonography; EUS)での膵実質所見の点状高エコー(hyperechoic foci)は早期に病態と関係することが示されていることから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