

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17年度～19年度 総合研究報告書

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、最後の年を終えることができました。

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。ここに3年間のまとめ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。

3年間の本研究班の活動を振り返ってみますと、重症急性膵炎では、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ました。慢性膵炎では、膵性糖尿病の全国調査を初めて行いました。また、慢性膵炎患者の標準化死亡比は1.56倍、特に膵癌では、一般人口の7.33倍にもなることを明らかにしました。自己免疫性膵炎では、臨床診断基準2006を膵臓学会との共同で発表し、英文併記の「自己免疫性膵炎アトラス」を発刊し、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」を策定しました。さらに、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」を作成しました。膵嚢胞線維症では、第3回の全国調査を行い、「膵嚢胞線維症の診療の手引き」を作成しました。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。

この研究班は下瀬川徹教授に受け継がれることになりましたので、今後本研究班の活動がさらに活発になり、難治性膵疾患が克服されると確信しています。

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。

平成20年3月18日

主任研究者 大概 眞

目 次

構成員名簿

難治性膵疾患に関する調査研究班	3
-----------------	---

総合総括研究報告

総合研究報告書	7
主任研究者 大槻 眞	

I. 総合分担・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	43
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 (熊本大学大学院消化器外科学)	
(2) 急性膵炎初期診療指針の改訂	48
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	51
峯 徹哉, 川口義明 (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)
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) 重症急性膵炎の治療の実態—輸液と蛋白分解酵素阻害薬— 55
大槻 眞, 木原康之 (産業医科大学消化器・代謝内科)

- (2) 膵局所動注療法の適応, 開始時期および施行期間に関する再評価と新たな指針作成 61
片岡慶正, 阪上順一 (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)
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)
竹山宜典 (近畿大学医学部外科肝胆膵部門)
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)
古屋 智 (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)

- (3) 消化管内除菌, 経腸栄養の方法と開始時期の検討 70
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 74
下瀬川徹, 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)
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)
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— 80
大槻 眞, 木原康之 (産業医科大学消化器・代謝内科)

(2) 重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況	84
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) 早期慢性膵炎診断方法の確立— EUS 有用性の検討—	95
--------------------------------------	----

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)
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)
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, 朝倉 徹 (東北大学大学院消化器病態学)
須賀俊博, 宮川宏之 (札幌厚生病院消化器科)
須田耕一 (東京西徳洲会病院病理科)
鈴木範明 (石巻市立病院消化器科)
西森 功 (高知大学医学部光学医療診療部)

(2) 早期慢性膵炎診断の基準と治療指針の作成	103
-------------------------------	-----

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)

(3) アルコール性膵傷害の初期像, アルコール性膵症 (Alcoholic Pancreatopathy)	
—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—	113
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)	
乾 和郎 (藤田保健衛生大学第二教育病院内科)	
片岡慶正 (京都府立医科大学大学院消化器内科学)	
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)	
桐山勢生 (大垣市民病院消化器科)	
小泉 勝 (栗原市立栗原中央病院)	
須賀俊博 (札幌厚生病院)	
小泉 大 (自治医科大学消化器・一般外科)	
丸山勝也 (国立病院機構久里浜アルコール症センター)	
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	122
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 (株式会社 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) 合併症と治療	
(1) 慢性膵炎の合併症と治療の実態	130
大槻 眞, 田代充生, 木原康之 (産業医科大学消化器・代謝内科)	
西森 功 (高知大学医学部光学医療診療部)	
(2) 慢性膵炎における糖尿病の合併頻度と病態	135
大槻 眞, 田代充生, 木原康之 (産業医科大学消化器・代謝内科)	
(3) 膵性糖尿病の全国疫学調査 2005 年	140
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) 慢性膵炎全国転帰調査における膵性糖尿病の発症に関する検討	146
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)	

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 153
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・病態

- (1) 自己免疫性膵炎の診断基準と活動度指標の評価に関する研究 161
岡崎和一, 内田一茂 (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 166
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 171
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 179

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)
小俣政男 (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) 自己免疫性膵炎のステロイド治療と再燃に関する検討 190

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) 疫学調査

(1) 第3回膵嚢胞線維症全国疫学調査 205

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. 重症急性膵炎

(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 221

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) 重症急性膵炎に対する Plasma Dia-Filtration (PDF) 224

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)

- (3) 重症急性膵炎における感染性合併症，遠隔臓器障害機構の解明 228
黒田嘉和，新関 亮，安田武生，上田 隆，沢 秀博，中島高広
(神戸大学大学院消化器外科学)

2. 慢性膵炎

- (1) 低酸素状態が膵線維化進展に与える影響 235
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) 圧負荷による活性酸素種依存性シグナルの検討 241
大槻 眞，浅海 洋，渡邊史郎，宮本珠生，田口雅史，田代充生，木原康之，中村早人
(産業医科大学消化器・代謝内科)
- (3) 慢性膵炎及び膵癌症例における PSTI 遺伝子変異の解析 245
船越顕博，川波賢子 (国立病院機構九州がんセンター消化器内科)
伊藤鉄英 (九州大学大学院病態制御内科学)
明石哲朗 (済生会福岡総合病院)
宮坂京子 (東京都老人総合研究所)
中村光男 (弘前大学医学部病因・病態検査学)
- (4) 慢性膵炎における血中可溶性 fractalkine 測定の有用性の検討 250
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)
- (5) メタボリックシンドロームにおける膵障害の検討 255
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)
- (6) ヒストグラム解析を用いた超音波内視鏡による慢性膵炎の早期診断 261
須賀俊博，宮川宏之，岡村圭也，長川達哉，平山 敦，松永隆裕，岡村圭也，
(札幌厚生病院)
- (7) 難治性膵疾患 (胆石性膵炎，自己免疫性膵炎，慢性膵炎膵石症) の診断・治療に関する
臨床的検討 266
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) 自己免疫性膵炎に関する研究 273
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)
- (2) 自己免疫性膵炎関連膵外病変の病理学的検討 280
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)

藤原弥生，島津 裕，上田恭典（倉敷中央病院血液内科）
 中谷航也（日本赤十字社和歌山医療センター放射線科部）
 能勢聡一郎（岡山済生会総合病院病理）
 川端健二（松下健康保険組合松下記念病院中央臨牀検査部病理）

- (3) 自己免疫性膵炎病変の病理学的検討 / 検証 287
 須田耕一（東京西徳洲会病院病理科）
 高瀬 優，福村由紀，阿部 寛，柿沼千早（順天堂大学人体病理病態学）

4. 膵嚢胞線維症

- (1) 膵嚢胞線維症における膵重炭酸イオン分泌障害機序の解析 295
 石黒 洋，山本明子，中莖みゆき，近藤孝晴（名古屋大学大学院健康栄養医学）
 成瀬 達（三好町民病院）
 洪 繁（名古屋大学大学院消化器内科学）
 Andrew Stewart（Molecular and Vascular Medicine Unit and Renal Division,
 Harvard Medical School）
 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 300
 吉村邦彦，安斎千恵子（国家共済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）

研究成果の刊行に関する一覧表 307

資 料

- 資料 1 ERCP 後膵炎アンケート調査票 351
 資料 2 急性膵炎臨床調査票 353
 資料 3 早期慢性膵炎調査個人票 363
 資料 4 アルコール摂取と腹部症状調査用紙 364
 資料 5 「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研究」のアンケート調査表 365
 資料 6 膵性糖尿病の全国調査：一次調査 367
 資料 7 膵性糖尿病の全国調査：二次調査票 368
 資料 8 慢性膵炎予後調査票（2006） 370
 資料 9 自己免疫性膵炎についての臨床調査票 371
 資料 10 硬化性胆管病変（二次性硬化性胆管炎を除く）についての臨床調査票 373
 資料 11 自己免疫性膵炎：黄疸例の初期治療についての調査票 376

構 成 員 名 簿

難治性腭疾患に関する調査研究班

[illegible]

総合総括研究報告

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】

I. 重症急性膵炎

1. 急性膵炎診断基準と重症度判定基準を改訂した。改訂急性膵炎重症度判定基準では、予後因子として9項目を選び、各因子を1点として2点以下は軽症、3点以上は重症とした。また、造影CT Grade ≥ 2 を満たせば造影CT所見単独でも重症とした。
2. 改訂重症度判定基準の妥当性を急性膵炎156症例(CT Gradeに関しては142例)を対象に検討したところ、重症度別致命率は、軽症例(スコア2点以下)では0%、重症例(3点以上)では19.0%であった。CT Grade 1の症例では致命率0%、CT Grade 2以上で14.8%であった。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。
3. ERCP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ことを示した。
4. 急性膵炎における輸液量不足あるいは輸液量過剰が急性膵炎の致命率を高める危険性を示した。
5. 動注療法の適応としては、急性膵炎発症早期で膵実質の明らかな造影不良域(膵全体の1/3以上)を示す症例で、開始時期は発症から2～3日以内、施行期間は5日間が適切であると結論した。
6. 急性膵炎入院期間中の保険点数は出来高払い、および診断群分類(Diagnosis Procedure Combination: DPC)に基づいた結果とともに重症度と相関して増加し、重症Ⅱ以上ではDPCの保険点数は出来高より低かった。
7. 平成18年度の重症急性膵炎の医療受給者証新規受給者数は1,926人で、平成10年度以後増加し続けている。平成18年度の更新受給者数は224人で、年々増加していた。
8. 急性膵炎重症度判定基準の改訂に伴い新規申請用ならびに更新用臨床調査個人票を改訂した。

II. 慢性膵炎

1. 男性で1点、飲酒歴有で1点、膵炎発作の回数で0～3点、超音波内視鏡検査(endoscopic ultrasonography; EUS)での点状高エコーを1点、ERCP・MRCPでの分枝膵管の異常本数から1～2点とした5項目の点数を加算してスコアによる慢性膵炎早期の診断法を作成した。
2. 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、非アルコール性例では早期の把握は難しかった。
3. 超音波内視鏡検査(EUS)での点状高エコー、索状高エコー、辺縁不規則な凹凸、分葉状エコーが慢性膵炎早期診断に有用な膵実質所見であった。点状高エコーと索状高エコーが慢性膵炎患者全例で認められた。
4. 「超音波内視鏡検査(EUS)による早期慢性膵炎の診断」を出版した。
5. アルコール性膵症(alcoholic pancreatopathy)の概念・診断基準を提唱した。アルコール性慢性膵炎例の飲酒量は1日平均80g未満の症例が45%を占めていた。またアルコール性慢性膵炎例の腹痛・背部痛・脂肪便などの陽性率は5～20%程度のみであった。
6. 大量飲酒例を対象とした食事習慣・腹部症状調査の結果、①急性膵炎・糖尿病の既往、②体重減少、③喫煙習慣(1日喫煙本数、B.I.)、④食後腹痛・飲酒後腹痛、⑤脂肪便(便に油が浮く)が慢性膵炎例で有意に頻度が高く、これらの症候・所見が大量飲酒例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。

7. 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。
8. 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があった。
9. 慢性膵炎では膵石灰化が61.2%に、糖尿病の合併が38.1%に、消化不良は9.4%に認められた。アルコール性慢性膵炎では非アルコール性に比べ、これらの合併が有意に多かった。
10. 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、2005年の年間膵性糖尿病受療者数は42,100人で、47.9%は慢性膵炎に伴う膵性糖尿病であった。膵性糖尿病推定有病患者数は人口10万人当たり32.9人、新規発症数は約2.4人で、男女比は2.6対1であった。
11. 1994年に登録した慢性膵炎患者の2006年までの転帰調査で、膵性糖尿病の頻度は罹病期間と相関して増加し1994年では38.2%であったが、2006年には54.3%に達した。外科的治療群で糖尿病の発症頻度が高かった。
12. 1994年に登録した慢性膵炎患者の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かった。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. 自己免疫性膵炎(AIP)臨床診断基準2006の作成、AIPの画像アトラスの発刊、AIPアジア診断基準の策定、スコア化によるAIPの活動評価方法の作成を行った。
2. AIPにおける経口プレドニゾン(PSL)の初期投与量は平均0.60mg/kgで、PSL治療は3年間を目安とし、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。
3. 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。
4. AIPの膵外病変では、硬化性胆管炎、肺病変(縦隔リンパ節腫大と間質性肺炎を含む)、涙腺・唾液腺病変、後腹膜線維症の順であった。涙腺・唾液腺病変有する症例で血清IgG4値が有意に高く、これらの病変を合併するAIPでは疾患活動性が高いと考えられた。
5. 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)との共同ワーキングにより、原因不明の硬化性胆管病変(二次性硬化性胆管炎を除く)の臨床像について調査し、「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。
6. AIPと膵癌との鑑別に資するために、AIP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. 2004年中の患者は13名、過去10年間の患者数は38名程度と推定した。
2. 長期経過としては、繰り返す呼吸器感染により呼吸不全が進行し、同時に栄養状態が悪化し、入院治療を必要とする期間が徐々に長くなり、15～20歳で死亡する症例が典型的であり、白人のCFと類似していた。
3. 「膵嚢胞線維症の診療の手引き」を作成した。

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(CF)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、研究

成果を普及し、難治性膵疾患の治療成績を改善させることである。

I. 重症急性膵炎

急性膵炎は良性疾患であるにも関わらず最重

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以下に掲げる研究を行い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。

- (1)急性膵炎の診断基準と重症度判定新基準の改訂と検証
- (2) ERCP後膵炎の診断基準・治療指針の作成
- (3)急性膵炎重症化の分子病態解明と重症化阻止法の開発
- (4)特殊治療(動注, 消化管内除菌, 栄養)の適応と治療指針の作成
- (5)特定疾患医療受給者証新規および更新交付申請書の改訂と不必要な更新の阻止

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、以下の研究を行い可逆性慢性膵炎の診断と慢性膵炎の病態を解明し、研究成果を普及することによって医療費の節減と慢性膵炎患者のQOLの改善に寄与することを目的とした。

- (1)早期慢性膵炎の診断方法の確立
- (2)アルコール性膵症の診断基準と治療指針の作成
- (3) 1994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)
- (4)膵性糖尿病の実態調査と病態の解明・治療指針の作成
- (5)自己免疫性膵炎(AIP)診断基準と治療指針の国際化
- (6) AIP活動性の評価
- (7) AIPと膵癌の鑑別能の向上

Ⅲ. 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、以下の目的を掲げ、CFの早期診断と、発症抑制と合併症発症を阻止し、患者の生命予後とQOLの改善に寄与する。

- (1)本邦におけるCF患者の実態と病態の解明
- (2) CFの効率的なスクリーニングシステムと診断基準、治療指針の作成

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

2003年1月1日～同年12月31日までに発症した急性膵炎全国疫学調査で集められた549例の重症急性膵炎症例の治療内容を検討した。さらに、本研究班構成メンバー施設およびその関連施設における急性膵炎全国前向き調査研究(2006年3月1日～2007年2月28日)を実施し、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、患者毎の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、DPCや点数の適正化を評価した。

7. 特定疾患治療研究事業

全国47都道府県に対して、平成16～18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16～18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

(1) 早期慢性膵炎像

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、スコアによる慢性膵炎の診断基準を検討した。

(2) 早期慢性膵炎診断方法の確立；EUS有用性の検討

臨床像から膵炎を疑い、逆行性内視鏡的膵管造影(ERP)とEUSを同時期に施行できた症例でERPでの膵管像異常所見とEUS異常所見の出現頻度を求めた。

2. アルコール性膵傷害の初期像の解明

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健常人を対象とし、cytochrome P450, multidrug 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. 慢性膵炎における糖尿病の合併頻度と病態

2002年1月1日～2002年12月31日までに慢性膵炎で受療した患者を対象とし、層化無作為抽出法によって選ばれた調査対象施設に1次調査を行い、回答を得られた施設に対して2次調査票(症例調査票)を送付し集計した慢性膵炎957例の臨床調査票を基に糖尿病合併頻度、糖尿病に対する治療内容と血糖コントロール状況、糖尿病合併症に関して解析した。

7. 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、膵へモクロマトシス、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。

8. 慢性膵炎転帰調査の解析

(1) 膵性糖尿病に関する検討

1994年に慢性膵炎として登録された患者の2006年における転帰調査を行い、糖尿病の発症状況を調査した。

(2) 慢性膵炎の転帰と死因

1994年に登録し、1998年および2002年に追跡調査が行われた慢性膵炎症例を対象に、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2002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(AIP)診断基準

(1) ワーキンググループ(WG)を組織して、AIP診断基準2002を満たさない症例を検討し、病態を解析して改訂試案を作成後、公開討論会を経てAIP臨床診断基準2006を策定した。また、典型的なAIP症例を集めて画像検査、病理組織を検討のうえ、アトラスとしてまとめて発刊した。

(2) 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AIP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

WG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炎(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「AIP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。

7. 黄疸合併例の初期治療についての調査

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。調査票はAIPについての他の2つの調査、すなわち活動性の評価方法・診断のスコア化と膵外病変についての調査についての項目を含む合同調査票を作成した。

Ⅳ. 膵嚢胞線維症

1. 第3回膵嚢胞線維症全国疫学調査

全国の小児科を標榜する400床以上の病院、大学附属病院の小児科、50余の小児専門病院に、2004年1年間および過去10年間の受療患者(死亡例も含む)について調査を依頼した。また、びまん性肺疾患に関する研究班(DPB班)の協力を得て、患者を有する可能性のある呼吸器科に対して調査を依頼した。1次調査で「症例有り」と回答された施設、症例報告(論文発表および学会発表)がされている施設、過去の全国調査で患者ありだった施設、患者ありと回答されたDPB班関連の呼吸器科へ、個人調査票と患者への説明書・同意書を配布した。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

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。

析した。

2. 膵嚢胞線維症の診断法の改良

ラジオメーター社の高感度クロライド電極(ISE/HS25CI)と不感電極(REF601)を用いた。暗所にて70 μ Lの検体と3430 μ Lの0.01M NaNO₃溶液を5分間攪拌後、電位の変化を測定した。標準液として0.1, 0.3, and 1.0 mmol/L NaCl溶液を用いた(最終濃度は2, 6, and 20 μ mol/L)。

3. 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。

(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16年文部科学省・厚生労働省告示第1号)に従い実施した。今回使用した臨床調査票ではイニシアルや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る。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

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. $BE \leq -3\text{mEq}$ またはショック
2. $\text{PaO}_2 \leq 60\text{mmHg}$ (room air) または呼吸不全
3. $\text{BUN} \geq 40\text{mg/dl}$ (または $\text{Cr} \geq 2.0\text{mg/dl}$) または乏尿
4. $\text{LDH} \geq$ 基準値上限の2倍
5. 血小板数 ≤ 10 万/ mm^3
6. 総Ca値 $\leq 7.5\text{mg/dl}$
7. $\text{CRP} \geq 15\text{mg/dl}$
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1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 $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$
- (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

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。

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. 研究結果および考案

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