

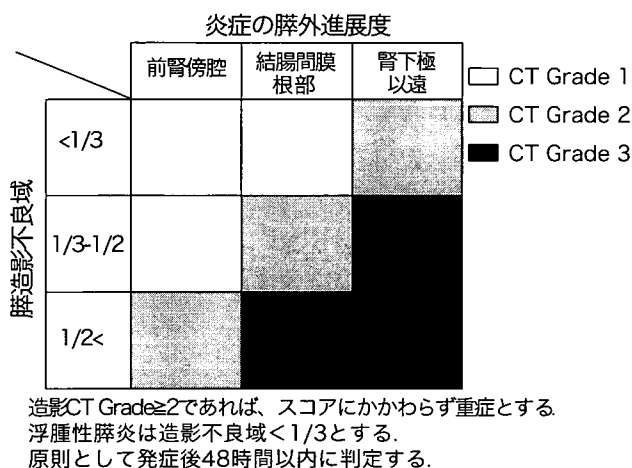


図1 造影CTによるCT Grade分類

像診断」を「US, CTまたはMRIで脾に急性脾炎を示す所見がある」と具体的に示した。

急性脾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、慢性脾炎の「急性発症」は「急性増悪」と改訂し、脾酵素は脾特異性の高いもの「(p-amylaseなど)」を、リパーゼが急性脾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「(脾アミラーゼ, リパーゼなど)」とした。

(2)急性脾炎重症度判定基準の改訂

現在用いられている急性脾炎診断基準と重症度判定基準は煩雑であり、予後因子が重複しているし、CT Gradeが予後と相関しないことなどが指摘されてきた。急性脾炎発症早期に、どこでも重症度を判定できる基準としては、簡便で明快、客観的なものが望まれることから、急性脾炎診断重症度判定基準を改訂を検討し検証した。

平成18年3月1日～平成19年2月28日までの1年間に発症した急性脾炎前向き研究で32施設34診療科から204例のデータベースを回収しが、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、急性脾炎非関連死亡の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例の急性脾炎全体の致命率は2.6%であり、これは2003年の全国調査に基づい

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 (0)	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)

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脾炎前向き研究で収集した156症例の解析。

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、重症が半分以下に減った。重症急性脾炎の致命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。

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あるいは造影CTで判定する(表2, 図1)。予後因子は9項目により成っているが、64例(41%)でbase excess (BE)とPaO₂が測定されていなかった。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(23.7%)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(表3)。死亡症例はスコア2点以下の軽症例にはみられず、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19.0%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

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)	2.6

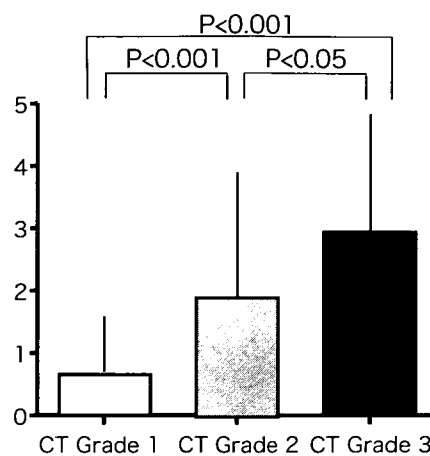


図2 造影CT Grade別の重症度スコア数

表5 改訂急性膵炎重症度判定基準における予後因子(重症度スコア)と造影CT Gradeによる致命率

	軽症		重症	
	重症度スコア≤2点 および 造影CT≤Grade 1	重症度スコア≥3点 または 造影CT≥Grade 2	重症度スコア≥3点 および 造影CT≥Grade 2	
致命率 (症例数)	0% (109)	0% (20)	30.8% (13)	

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、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と考えられる。また、造影CT Grade 1では重症度スコアにかかわらず、死亡例がみられなかった。重症度スコアまたは造影CT Gradeのいずれかのみで重症となった症例では死亡例はみられなかったが(表5)、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。

2. 急性膵炎初期診療指針の改訂

本研究班では『急性膵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膵炎重症度判定基準が改訂されるため、『急性膵炎における初期診療のコンセンサス』を改訂し、急性膵炎の治療成績のさらなる改善を目的とした。急性膵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膵炎と診断されたら入院での治療を原則とした。急性膵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、『急性膵炎における初期診療のコンセンサス』の改訂版は、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、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後膵炎診断基準の作成

ERCP後膵炎のアンケートで926例の回答を得

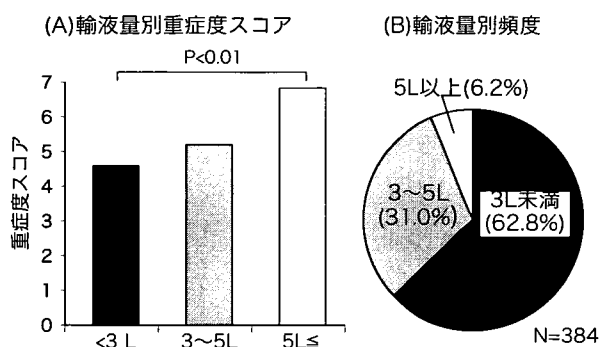


図3 重症急性膵炎患者の輸液量別の現行重症度スコア(A)と発症後24時間の輸液量別症例数(B)

たが、そのうち130例が膵炎を生じたがほとんど軽症であった。

ERCP後膵炎は医原性であり、重症化すると死亡する可能性もあることより膵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後膵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た。

4. 急性膵炎重症化機序の解明

2006年までに130例が集積され、これらについてPSTI遺伝子変異の解析を行った。その結果、N34S変異はアルコール性急性膵炎患者の9.4%に認めたが、健常対照群では0.6%にしか認めず、アルコール性急性膵炎患者で有意に高い頻度を示した。一方、-215G>A変異はアルコール性急性膵炎群3.1%、対照群0%であり、両群間に差を認めなかった。N34S変異と-215G>A変異の両方を併せた頻度は急性膵炎患者130例中6例、4.6%に対して、健常成人165例では1例のみであり、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。一方、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TLR2 intron2 GT repeat⁵⁾の多型は健常者に比べ重症急性膵炎患者で有意に短く、膵炎の病態に関与している可能性が考えられた。

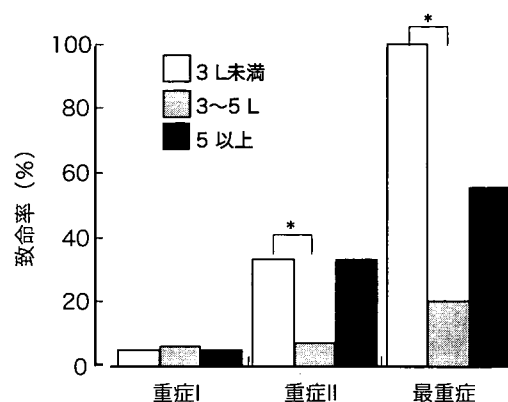


図4 重症急性膵炎患者(現行の重症度判定基準に基づく)の発症24時間以内の輸液量別致命率

*: P<0.01

5. 重症急性膵炎の治療の実態

(1)輸液量

2004年に実施した急性膵炎全国実態調査(2003年発症)で集計された調査票をもとに現在行われている重症急性膵炎に対する輸液状況とその効果を検討した。

急性膵炎発症後24時間の輸液量が明らかであった384例で解析したところ、輸液量は重症度スコアに相関しており、5L/日以上輸液した群の重症度スコアは3L/日未満輸液した群に比し、有意に高値であった。しかし、重症急性膵炎患者の63%で輸液量が3L未満しか行われておらず、依然として輸液量が少なかった(図3)。重症急性膵炎全体では、生存例(2,771±1,747 ml)と死亡例(3,014±1,793 ml)の間で有意差はみられなかったが、最重症例では死亡例の輸液量(3,376±2,501 ml)は生存例の輸液量(4,757±2,495 ml)がより少なかった。急性膵炎発症後24時間以内のヘマトクリット値が50%以上で、輸液後の発症24-48時間後のヘマトクリット値が増加した症例の致命率は67%と、ヘマトクリットが低下した症例(9.5%)に比べ有意に高かったことから、十分量の初期輸液が重要であると言える。

重症急性膵炎の重症度別に輸液量と致命率をみると、重症Iでは輸液量によって致命率に差異は認められなかったが、重症IIおよび最重症では3~5L輸液した群の致命率が3L未満および5L以上輸液した群より低かった(図4)。最重症例では急性膵炎発症24時間の輸液量が3L未満の症例の致命率が100%であったが、3~5L輸液群では致命率が20%で、5L以上輸液した群では66.6%

であった。60歳未満の重症急性膵炎患者で死亡した患者は全例で膵炎発症後24時間以内に50mL/kg未満しか輸液されていなかった。一方、膵炎発症後24時間以内に100mL/kg以上輸液して死亡した重症急性膵炎患者は全例が60歳以上であった。大量輸液例で致命率が高かったのは、大量輸液を必要とするだけ重症であったことや、高齢者に大量輸液を行ったために心不全を来した可能性などが考えられる。急性膵炎では大量輸液が必要では有るが、血圧、脈拍、中心静脈圧、尿量等をチェックしながら症例に合った適切な輸液量を決めなければならない。

(2) 蛋白分解酵素阻害薬(静注)

蛋白分解酵素阻害薬と抗菌薬の動注療法が施行された症例を除外した重症急性膵炎445例中、417例(93.7%)で蛋白分解酵素阻害薬が静脈内投与(静注)されており、蛋白分解酵素阻害薬が静注された重症急性膵炎の致命率は蛋白分解酵素阻害薬が使用されなかった例に比べて低い傾向にあった(6.8% vs 10.3%)。

重症例ほど蛋白分解酵素阻害薬が大量投与されており、蛋白分解酵素阻害薬併用投与の頻度が高かった。

6. 重症急性膵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

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うち動注治療が施行されたのは139例で、121例(87.1%)が救命されていた。致命率12.9%と以前の年次別全国調査成績に比べ、最も優れた結果であった。しかし、動注治療が行われた症例の68.3% (139例中95例)は重症度スコア2点以上(最大18点)の重症例であったが、28.8% (40例)は重症度スコア0～1点の軽症・中等症であったことから、動注治療例の致命率が低下したのは、動注治療を早期に施行された結果か、あるいは、施行する必要性がない軽症例にも本治療が実施された結果なのかを明らかにする必要がある。また、動注開始日についても発症後3日以内の早期開始例が76.3% (106/139)を占めたが、8日目以降に開始されていた症例も10例以上あった。動注施行期間は5

日間が最も多く5～7日間が主体であったが、24.5% (34/139)では1週間を超えて動注療法が実施されていた。

2006年3月から1年間に実施した急性膵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、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。動注後重症度スコアは有意に低下しており、明らかな疼痛の改善も42.3%で認められた。

動注療法の適応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)を示す症例であり、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。

(2) SDD, EN治療の適応と開始時期、施行期間の検討

2003年度調査ではSDD施行率は4.9%であったが、2006年度調査では6.3%に微増していた。SDD開始時期では、2003年度調査では 5.6 ± 8.7 日(平均値±標準誤差)で、2006年度調査では 4.9 ± 2.6 日でありほぼ変化のない結果であった。

施行期間では、2003年度では3～68日間、平均21日間施行されており、2006年度では7～38日間、平均24日間であった。SDD施行期間は、両者間に変化はなく、概して長期にわたって施行されていた。SDDの投与部位では空腸が最も多かったが、胃内に投与されていた症例もあった。投与内容ではポリミキシンBやカナマイシンなどの非吸収性抗菌薬の投与が最も多かったが、抗菌薬が全く投与されていない症例もあり、感染防止対策としてのSDDが十分に認識されていないと考えられる。

ENが施行されていた症例は、2003年度調査では、3.9%あったが、2006年度症例では11.8%に増加していた。投与部位は2003年度では、胃が7例(11.2%)、十二指腸7例(11.2%)、空腸37例(59.6%)、不明11例(17.7%)で、2006年度では経口投与4例(17%)、経胃投与2例(8%)、空腸18例(75%)であった。空腸投与の比率が増加していた。EN開始日は、2003年度では 10.7 ± 6.8

日で、2006年度には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。

7. 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。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。

8. 特定疾患治療研究事業

(1)平成16-18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人であった(図5)。しかし、急性膵炎の全国疫学調査の結果から推計された重症急性膵炎の年間推定受療患者数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、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5)。

医療受給者証を更新した患者の初回申請年度をみると、3年以上更新している患者は平成13年度以後減少し、平成15年度は9人まで減少していたが、平成16年度以後増加に転じ、平成18年度は34人、更新者全体に占める割合も平成15年度の4.9%から平成18年度は15.4%まで増加していた。

(2)重症急性膵炎に対する医療受給者証の更新の実態

平成17年度に更新された医療受給者証申請更新書類のうち、57例の更新用の重症急性膵炎臨床調査個人票を回収し得た。入院継続が理由で更新されたものが15例(26.3%)、創処置継続が19例(33.3%)、膵液瘻、腸瘻が19例(33.3%)であったが、人工肛門閉鎖は2例(3.5%)、手術創部の形成手術は1例(1.7%)に過ぎず、上記5項目の更新理由が1項目も記載されていないにもかかわらず、更新されていたものが20例(35.1%)も

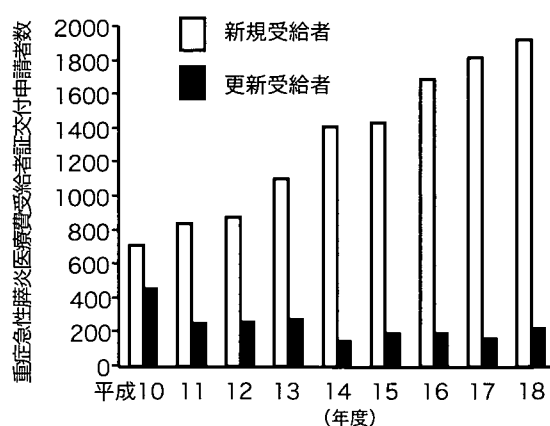


図5 重症急性膵炎医療受給者数と更新申請者数の推移

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

更新者数が減少しない主な原因として、都道府県の特設疾患審査会が審査機能を果たしていないことが考えられる。さらに、都道府県によっては、健康対策課疾病対策係より患者宛に継続申請書送付されており、更新申請を促すような状態になっていることも更新者数が減少しない理由となっている可能性がある。

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」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

アルコール性急性膵炎は高頻度で慢性膵炎へ

進展することから、成因がアルコールで、急性膵炎を繰り返す例に早期慢性膵炎が含まれていると考え、男性1点、飲酒歴有1点、膵炎発作の回数で0～3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での分枝膵管数本の異常1点、それ以上の異常を2点とした点数による早期慢性膵炎の診断基準(表6)を考えた。この基準に従ってアルコール性25例(男性24例)、非アルコール性13例(男性11例)を検討した。慢性膵炎確定例と診断される前の最終診察時の点数をみると、アルコール性例では5点以上が72% (18例)であったが、非アルコール性例では5点以上は38%のみであった。アルコール性例ではEUSの異常頻度が高く、非アルコール性例ではERCPによる膵管像の異常頻度が高かった。

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定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%と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定までの期間が短く、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⁾。

2. 早期慢性膵炎診断方法の確立：EUS有用性の検討

臨床経過より推定される早期慢性膵炎症例は既存の検査法では異常を指摘できないことが多いが、EUSでは早期診断可能であると期待される。そこで、EUSで得られる所見の中から早期

慢性膵炎診断に関連する膵の異常所見を選択した。また、臨床症状から早期慢性膵炎と推定した症例のEUSによる膵所見の時間的変化を観察し、その意義を検討した。

EUSでは、膵実質7所見、膵管系4所見、膵石灰化に関する3所見の計14所見を有用な所見として選んだ。その内、点状高エコー (hyperechoic foci)、索状高エコー (hyperechoic strand)、辺縁不規則な凹凸 (lobular out gland margin)、分葉状エコー (lobularity)は膵実質で見られる所見として重要であった。

膵管像軽度変化症例のEUSの異常所見としては、主膵管辺縁高エコー、点状高エコー、索状高エコーがいずれも60%以上の高率で観察された。しかし、ERCPの膵管像で異常を認めなかった例でも、主膵管辺縁高エコーと線状高エコーが過半数の症例で認められた。膵管像が軽度変化を示す群と正常群の両群間に統計学的に有意差が見られた異常所見は点状エコーのみであり、これまで重要視されてきた膵管像よりも実質の変化が早期と思われる慢性膵炎では特異的であった。

早期慢性膵炎と推定した11症例においてEUS検査を平均3.2±1.2回(2から6回)、平均24.9±23.1カ月(5～79カ月)経過観察した所、点状高エコーと索状高エコーがほぼ全例で継続して観察された。経過観察からは治療の継続のためか膵炎発作も少なく、所見数の変化は小さいものが多かった。

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. アルコール性膵症の診断基準案

(1)アルコール性膵障害における飲酒基準

アルコール性肝障害は、飲酒量に比例して肝

表6 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

障害が進む傾向があるのに対して, アルコール性膵障害は飲酒量の閾値はないとされている。長期継続的な飲酒例が腹痛を訴え, 完成されたアルコール性慢性膵炎として医療機関に初診するということがしばしば経験される。しかし, 大量飲酒例のうち膵障害を起こす頻度は10%程度とされ, アルコール性慢性膵炎症例の30%の症例は機会飲酒程度のアルコール摂取量であるとの指摘もある¹¹⁾。

アルコール性慢性膵炎のアルコール摂取量に関しては, retrospectiveには144±79g/日, 19年間(Marseille, France), 150±89g/日, 17年間(Europe, South Africa)¹²⁾, 397±286g/日, 21年間(Brazil)¹³⁾などの報告がある。一方, Zurich classification 1997では, 1日80g以上の摂取歴のみを基準としている⁹⁾。診断基準案2003では, 1986年作成されたアルコール性肝障害の飲酒基準をアルコール性膵傷害でも適応することとしていたが, 以上の検討からZurich classification 1997に準じて, 「1日80g以上のアルコール摂取歴があり」にした(表7)。

現在のアルコール性慢性膵炎診断基準では, 早期の病変を把握することは困難であり, 「ごく早期の病変を捉えて禁酒指導」をするための基準として, 「アルコール性膵症」を定義し, 診断基準案2008(表7)を作成した。

(2)全国調査解析

喫煙習慣および症候・所見(膵石症, 糖尿病,

表7 飲酒基準とアルコール性膵症診断基準案2008

1. 飲酒基準
1日日本酒換算3合(alcohol 80g/day)以上の飲酒を習慣として行うもの。
飲酒量はアルコールインデックス(AI)で表現する。
*アルコールインデックス(AI) = 1日飲酒アルコール量(単位: g) × 飲酒年数(単位: 年) (日本酒1合 = アルコール27gで換算)。
2. アルコール性膵症診断基準案2008
1日80g以上のアルコール摂取歴があり,
(1)急性膵炎の既往
(2)飲酒に起因した反復する消化器症状(腹痛, 下痢, 脂肪便など)
(3)血中膵酵素(P型 amylase, lipase など)の高値
(4)腹部超音波検査で, 膵の異常所見
(1)～(4)のいずれか1項目を示し, 他疾患(胆石性膵炎, 膵癌, 胃十二指腸潰瘍など)が否定され, アルコール性急性膵炎, アルコール性慢性膵炎を除いたものを, 「アルコール性膵症」とする。

腹痛, 背部痛, 脂肪便)に関して, アルコール性慢性膵炎症例および非アルコール性慢性膵炎症例で比較を試みた。アルコール性慢性膵炎症例では喫煙率(現在喫煙者もしくは喫煙歴がある症例)が78%であったのに対し, 非アルコール性慢性膵炎症例では25%にすぎなかった。症候・所見では, 膵石症, 糖尿病の頻度がアルコール性慢性膵炎症例の40%以上にみられていたのに対し, 腹痛・背部痛・脂肪便の頻度は5～20%程度と低かった。非アルコール性慢性膵炎症例では, 症候・所見の陽性率は, アルコール性慢性膵炎症例に比べていずれも低かった。

1994年に登録した慢性膵炎症例を, 1998年および2002年に追跡調査した1,023例のアルコール性慢性膵炎症例の飲酒状況, 飲酒量, 飲酒期間を検討した。

飲酒状況では, 現在も飲酒している症例が41%で, 52%は現在禁酒していた。7%は以前より機会飲酒程度であったと回答している。1日摂取アルコール量換算で0～39gが20%, 40～79gが25%と, 80g未満が45%で, 全体の約半数を占めていた。飲酒期間は, 20年以上の長期飲酒例が過半数を占めていた。

喫煙率(現在喫煙者もしくは喫煙歴がある症例)は, 非アルコール性慢性膵炎症例では25%にすぎなかったのに対しアルコール性慢性膵炎症

例では78%にも達し、アルコール性慢性膵炎症例では非アルコール性慢性膵炎症例と比較して約3倍の喫煙率を示した。

膵石症、糖尿病の頻度がアルコール性慢性膵炎症例の40%以上にみられていたのに対し、腹痛・背部痛・脂肪便の頻度は5～20%程度と低かった。非アルコール性慢性膵炎症例では、症候・所見の陽性率は、アルコール性慢性膵炎症例に比べていずれも低かった。

5. 大量飲酒例を対象とした食事習慣・腹部症状調査

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 $8.6 \pm 9.6\text{kg}$ 、非慢性膵炎例が $3.1 \pm 5.6\text{kg}$ 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 $195 \pm 131\text{g}$ と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。油ものを好む割合、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。

6. 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ることが判明した。またアルコール依存症のスクリーニングテストであるKAST(久里浜式アルコール症スクリーニングテスト)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。

一般病院におけるアルコール性慢性膵炎患者34例のADH1Bの遺伝子多型の分布は膵機能正常のアルコール依存症群の分布と異なり、健常群のそれと類似していた。

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。

7. 遺伝子多型とアルコール性膵炎の関連の解明

①アルコール性慢性膵炎患者群、②明らかな膵障害のみられないアルコール依存症患者群、③健常対照者群において、*MDR1* 遺伝子(C3435T, G2677A, G2677T 遺伝子多型)と、*CYP* 遺伝子のうち *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2A13* 遺伝子多型について検索しアルコール性慢性膵炎に関連する遺伝子の有無について検討を加えた。

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* (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。

今回はアルコールの代謝に直接関連する遺伝子ではないが、飲酒と関連するタバコや薬物の代謝に関連する酵素がアルコール性膵炎と関連しているか否か検討したが、今回の検討ではアルコール性慢性膵炎群に特徴的な遺伝子は認められなかった。

8. 慢性膵炎の合併症と治療の実態

(1) 合併症

慢性膵炎957症例の合併症と治療の実態を解析した。疼痛は57.2%に認められ、アルコール性(58.6%)と非アルコール性(53.9%)で頻度に有意差は認められなかった。膵石灰化は慢性膵炎

全体では61.2%に認められ、アルコール性では65.8と非アルコール性の51.2%に比べ有意に膵石灰化が多かった。糖尿病の合併は慢性膵炎全体では38.1%に認め、アルコール性では41.7%, 非アルコール性では30.3%であり、アルコール性に有意に糖尿病の合併が多かった。消化不良は慢性膵炎全体では9.4%に認められ、アルコール性では11.5%, 非アルコール性では4.3%と、アルコール性に有意に消化不良が多かった。アルコール性慢性膵炎では非アルコール性に比べ、膵石灰化(65.8% vs 51.2%), 糖尿病(41.7% vs 30.3%)および消化不良(11.5% vs 4.3%)の合併が有意に多かった。

(2) 腹痛に対する治療

慢性膵炎における疼痛に対しては食事療法に加え、鎮痛薬や鎮痙薬のほか、消化酵素薬(有効38.1%)や抗トリプシン薬(有効83.3%)の有効例が多かった。

鎮痛薬および鎮痙薬は30.2%に使用されていた。内訳は非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs), ペンタゾシン, 副交感神経ブロックであった。除痛効果はNSAIDs使用例の91.3%, ペンタゾシンの79.5%, 副交感神経ブロックの78.9%に認められている。しかし、ペンタゾシン使用中の44例中14例(31.8%)がペンタゾシン中毒の診断を受けていた。

(3) 膵石、蛋白栓に対する治療

体外衝撃波結石破碎術(ESWL)と内視鏡的膵管切石術がそれぞれ141例および85例に施行されていた。疼痛改善効果は、ESWL施行例で65.2%(92例)、内視鏡的膵管切石術で56.5%(48例)に認められている。ESWL施行後41例(29.1%)でステントが、内視鏡的膵管切石術施行例の55例(64.7%)でESWLが併用されていた。

(4) 嚢胞、狭窄に対する治療

膵嚢胞に対する治療としては、保存的治療、薬物治療(オクトレオチド8例、蛋白分解酵素阻害薬、内視鏡的治療(経胃的嚢胞ドレナージ、膵管ステント、経乳頭的嚢胞ドレナージ、経十二指腸的嚢胞ドレナージ)、経皮的嚢胞ドレナージ、手術が行われていた。

膵管狭窄に対する治療法としては、膵管ステント91例(チューブ・ステント89例、メタリッ

ク・ステント2例), 内視鏡的経鼻膵管ドレナージ2例, バルーン拡張1例, 手術8例の合計102例(重複回答あり)であった。

(5)慢性膵炎に対する外科的治療

外科的治療を選択された理由としては、疼痛が最も多く71例であり、続いて嚢胞47例、悪性腫瘍との鑑別46例であった。その他、黄疸、膵石、膵性胸腹水、感染症、胆管狭窄等であった。

9. 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¹⁴⁾、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上でインスリン量を決定する必要がある¹⁵⁾。

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。

10. 慢性膵炎転帰調査の解析

(1) 1994年および2006年の膵性糖尿病の頻度および推移

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6)。

慢性膵炎の糖尿病合併率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。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見ると、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。

(2)転帰と死因

1994年から2006年の間に364例の慢性膵炎患者の死亡が確認された。死亡時年齢は67.3 ± 11.6歳(mean ± SD)で、男女差はなく男性67.2 ± 11.1歳、女性68.7 ± 14.8歳であった。慢性膵炎の成因別に死亡時年齢を見ると、アルコール性は65.1 ± 11.4歳で、非アルコール性に比べて若かった。特に、女性のアルコール性は男性のアルコール性に比べて13歳、女性の特発性に比べると20歳若かった(表8)。

慢性膵炎患者の死因では悪性新生物が43.1%(364例中157例)と最も多く、次いで肺炎・感染症であった(表9)。悪性新生物の中では膵癌が最も多く、21.7%を占め、男性では21.9%、女性でも20.0%と性差はなかった(表10)。慢性膵炎発症年齢と膵癌による死亡時年齢を見ると、女性の方が高齢であった。

(3)生存曲線と標準化死亡比(SMR)

慢性膵炎患者の1994年から2002年までの追跡期間中の死亡265例と2006年までの死亡364例の死因別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。全死亡については、男女合計で2002年では、SMR 1.55、2006年ではSMRは1.56とほぼ同じであり、ともに一般集団に比べ高い死亡比であった。男女別にみると、男性の全死亡SMRは1.68(95%信頼区間: 1.48-1.91)(2002年SMR: 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。

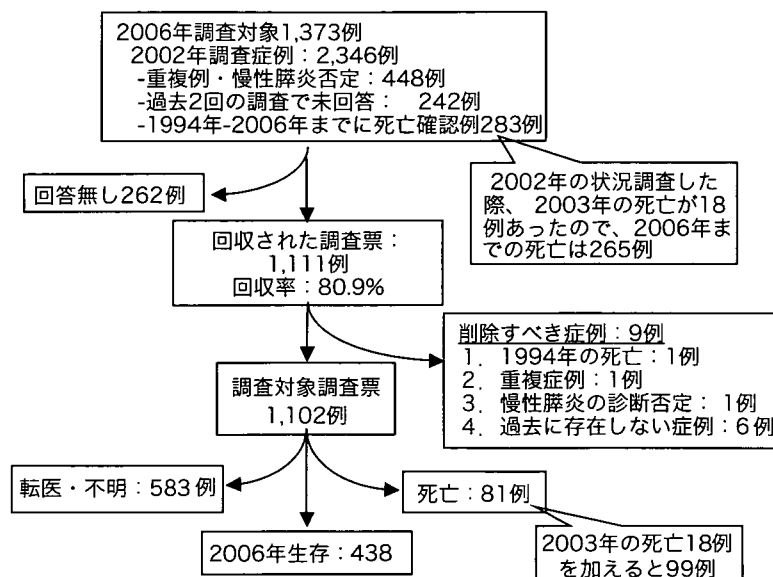


図6 1994年に登録した慢性膵炎の12年後の転帰調査

表8 慢性膵炎364例の成因別死亡時年齢12年間の追跡調査
(1995年～2006年)

	アルコール性	非アルコール性
男性	65.6 ± 11.0 (247)	72.5 ± 9.7 (72)
女性	52.9 ± 14.6 (9)	72.6 ± 12.2 (36)
全体	65.1 ± 11.4 (256)	72.5 ± 10.5 (108)

(mean ± SD)

成因は2006年時調査票を基準とし、未記載は1998年、1994年のデータを参考とした。

*厚生労働省「人口動態統計」による2000年の平均寿命

男性77.7歳、女性84.6歳(2006年；男性79.0歳、女性85.8歳)

表9 慢性膵炎患者364例の死因

死因	症例数(%)
悪性新生物	157 (43.1)
肺炎・感染症	30 (8.2)
脳血管障害	26 (7.1)
腎不全	22 (6.0)
栄養障害	19 (5.2)
肝不全・肝硬変	18 (4.9)
心不全・心筋梗塞	17 (4.7)
糖尿病	12 (3.3)
事 故	9 (2.5)
肺炎以外の肺疾患 (肺線維症など)	6 (1.6)
膵 炎	4 (1.1)
消化管出血	4 (1.1)
その他	40 (11.0)
合 計	364 (100)

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。

2006年調査時の死亡364例の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(図7、表11)。また、肝疾患、消化器疾患による死亡も高かった。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。

が、女性ではSMR 1.01 (95%信頼区間:0.72-1.75) (2002年SMR: 0.92; 95%信頼区間：0.72-1.41)で一般集団と差異を認めなかった。女性について

表10 慢性膵炎患者の死因となった悪性新生物臓器別分類

臓 器	症例数(%)
膵 癌	34 (21.7)
肺 癌	23 (14.6)
肝 癌	20 (12.7)
食道癌	16 (10.2)
大腸癌	13 (8.3)
胃 癌	11 (7.0)
胆管・胆嚢癌	10 (6.4)
咽頭・喉頭癌	10 (6.4)
悪性リンパ腫	6 (6.4)
白血病	5 (3.2)
前立腺癌	3 (1.9)
その他	3 (1.9)
部位不明	3 (1.9)
合 計	157 (100)

表11 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

Ⅲ. 自己免疫性膵炎

1. 自己免疫性膵炎の診断基準の改訂と国際診断基準の作成

本研究班が作成したAIP臨床診断基準に対して日本膵臓学会との公開討論会をへて臨床診断基準2006を公表した。主膵管狭細範囲の規定を削除し、血清IgG4を加え、①膵画像検査で特徴的な主膵管狭細像と膵腫大を認める、②血液検査で高γグロブリン血症、高IgG血症、高IgG4血症、自己抗体のいずれかを認める、③病理組織学的所見として膵にリンパ球、形質細胞を主とする著明な細胞浸潤と線維化を認める、の①を含め2項目以上を満たす症例は、AIPと診断する。ただし、胆管癌・膵癌を除外することが必要である。

日本の自己免疫性膵炎診断基準2006¹⁶⁾(表12)と米国Mayo Clinicの診断基準(HISORT)¹⁷⁾、韓国胆膵学会の新診断基準¹⁸⁾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た。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た。これらの点に関して、ワーキンググルー

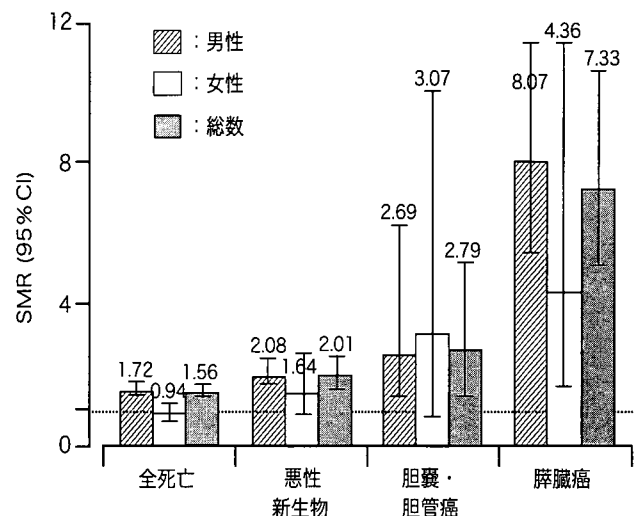


図7 慢性膵炎の標準化死亡比—2006
(standardized mortality ratio: SMR)

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。

日本、韓国、米国の研究者と3回の日韓シンポジウム(2007年3月23日小倉、2007年8月31日ソウル、2008年1月26日小倉)、国際コンセンサス会議(2007年10月17日神戸)を開催し、議論を重ね、AIPのアジア診断基準を作成した。

2. 自己免疫性膵炎アトラスの作成

自己免疫性膵炎アトラスを下記の項目で作成し、2007年6月に発刊した¹⁹⁾。

- (1) AIP臨床診断基準 2006
- (2) ERCP像
- (3) US画像
- (4) CT画像
- (5) MRI画像
- (6) FDG-PET
- (7) 脾外病変・周辺疾患との関連
- (8) 病理組織学的所見

本アトラスは英文併記で発表し、国際的にもAIPの概念を普及できた。

3. 自己免疫性脾炎の活動評価方法の作成

年齢、性、飲酒量、画像所見(脾腫大の程度)、血液生化学検査所見、脾組織所見、脾外分泌機能、脾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殆どの症例が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。

4. 自己免疫性脾炎の脾外病変

(1) 脾外病変と合併病変の頻度

全国21施設より集積したAIP臨床診断基準2006に合致する108症例(男性88名、女性20名)において検討した。脾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。AIPに合併する涙腺・唾液腺病変は本来のシェーグレン症候群とは異なっているが、今回SS-A, SS-B抗体も陰性であり、同一の病態とみなした。慢性甲状腺炎(6%)、間質性腎炎(4%)、前立性病変(4%)、特発性血小

表12 自己免疫性脾炎臨床診断基準2006(厚生労働省難治性脾疾患に関する調査研究班・日本脾臓学会)

1. 脾画像検査にて特徴的な主脾管狭細像と脾腫大を認める。
2. 血液検査で高 γ グロブリン血症、高IgG血症、高IgG4血症、自己抗体のいずれかを認める。
3. 病理組織学的所見として脾にリンパ球、形質細胞を主とする著明な細胞浸潤と線維化を認める。

上記の1を含め2項目以上を満たす症例を、自己免疫性脾炎と診断する。但し、脾癌・胆管癌などの悪性疾患を除外することが必要である。

自己免疫性脾炎とはその発症に自己免疫機序の関与が疑われる脾炎である。臨床的特徴としては、上腹部不快感、胆管狭窄による閉塞性黄疸、糖尿病を認めることが多い、中高年の男性に多く、長期予後は不明であるが、脾石合併の報告がある。

本症の診断においては脾癌や胆管癌などの腫瘍性病変との鑑別が極めて重要であり、ステロイド投与による安易な治療的診断は避ける。

板減少性紫斑病(3%)、炎症性偽腫瘍(6%)の頻度は少なかった。

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。

(2) 脾外病変とIgG4との関連

脾外病変の中で硬化性唾液腺炎、涙腺腫脹を有する症例で血清IgG4値が有意に高く、両者を併せた涙腺・唾液腺病変でも有意に高かった。IgG4は疾患活動性を反映していると考えられ、これらの脾外病変を合併する症例では疾患活動性が高いと考えられた。また合併病変のなかでは糖尿病合併例で有意にIgG4が高く、疾患活動性が高いと考えられた。

次に、涙腺・唾液腺病変、慢性甲状腺炎、肺病変、硬化性胆管炎、後腹膜線維症、間質性腎炎、前立腺病変、炎症性偽腫瘍、特発性血小板減少性紫斑病の9種類の脾外病変の病変数毎に症例数を検討したが、合併病変数なしが40例、1病変が32例、2病変が21例、3病変が11例で、それ以上の合併病変数有する症例はごく稀であった。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が有意差を認めなかった。

5. 黄疸合併例の初期治療についての調査

AIPで初診時に黄疸を合併していた58例の初期治療と臨床像を検討した。

58症例の治療法を検討した結果、ステロイド単独治療が18例(31%)、胆道ドレナージ開始後

ステロイド治療併用(併用治療)が24例(41%)、胆道ドレナージ単独治療が5例(9%)、無治療で経過観察された症例が2例(3%)、最終的に開腹手術が施行された症例が9例(16%)であった。併用治療群では全例で胆道ドレナージがステロイド投与に先行して施行されていた。

胆道ドレナージ単独治療例と手術症例が、2001年まではそれぞれ11%と22%あったが、AIPの診断基準が発表された2002年以降ではともに5%に低下していた。一方、ステロイド治療はステロイド単独治療群と併用治療群を合わせると、2001年以前の62%から2002年以降には91%に増加していた。なお、58症例全例がこれらの治療にて臨床像の改善を示した。

ステロイド単独治療群と併用治療群におけるプレドニゾロン投与量はほぼ同じで、1日当たり30～40mgで治療が開始されていた。体重あたりに換算すると、両群とも0.5～0.6mg/kg体重/日で治療を開始された症例が多く、両群間の投与量に有意差はなかった(0.60 ± 0.12 vs 0.60 ± 0.17 mg/kg体重/日, n.s.)。全症例の経口プレドニゾロンの平均初期投与量は 0.60 ± 0.15 mg/kg体重/日であった。

胆道ドレナージはほとんどの症例で経乳頭的に行われており(21/24, 88%)、ドレナージの平均留置期間は約40日間であった。経乳頭的ドレナージが21例で施行され、ドレナージチューブの留置期間は1日から101日以上までであった。101日以上の長期ドレナージ症例では(3例)と経皮経肝的ドレナージ(3例)を除き、経乳頭的ドレナージが施行された18例のドレナージチューブの平均留置期間は 40.7 ± 22.6 日であった。

併用治療群では血清総ビリルビン値の高い症例が多く平均 9.36 ± 7.86 mg/dL (ステロイド単独治療群; 4.95 ± 5.05 mg/dL, $P < 0.05$)であった。ステロイド投与により血清ビリルビンは速やかに低下した。発熱は併用治療群の2例でみられたが、ステロイド単独治療群では発熱症例はなかった。また、併用治療群において、肝・胆道酵素、CRPおよび末梢白血球の高値例が見られた。ステロイド単独治療群と併用治療群で、胆管狭窄部位、絶食輸液、抗菌薬投与の有無に有意差は見られなかった。

以上の結果より、黄疸の程度あるいは肝・胆道系酵素値はステロイド単独治療の適否の判定には関与しないし、また、胆道感染に対する予防的治療は必ずしも必要ないと考えられた。しかし、高齢者などでは胆道感染についての判断が困難であることも予想され、ステロイド単独治療に際しては、投与前に胆道感染の有無を慎重に判断するとともに、ステロイド投与開始後も厳重な経過観察が必要である。また、ステロイド投与中に胆道感染の疑われた場合は、速やかに胆道ドレナージを行うことが重要と考えられる。

6. ステロイド維持療法と再燃についての調査

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、膵病変のみの再燃が19例(50%)、膵外病変の再燃が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。なお、再燃群と非再燃群の間でステロイド治療期間に有意差はなかった。経口プレドニゾロン(PSL)の維持投与量について、0～2.5mg/日と5.0～7.5mg/日および0～2.5mg/日と5.0～10mg/日の各2群間で再燃率に有意差があった。臨床像の比較検討から、再燃をきたしやすい症例の特徴として、①1/3以上の膵腫大、②ガリウムシンチにおける膵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が抽出された。

以上の結果より、AIPにおけるステロイド治療期間として3年間が一応の目安と考えられた(図8)。ステロイド長期投与の副作用を考慮した場合、PSLの維持投与量として5～7.5mg/日が推奨される。ただし、AIPの活動性や体重により10mg/日も考慮する必要がある。初診時に①1/3以上の膵腫大、②ガリウムシンチにおける膵外

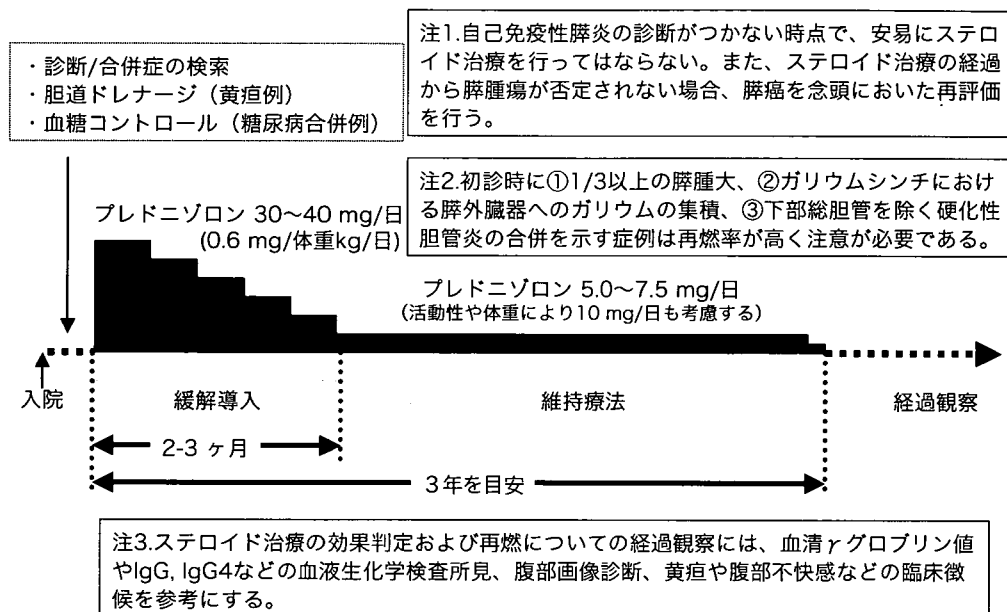


図8 自己免疫性膵炎の治療

厚生労働省難治性膵疾患調査研究班，自己免疫性膵炎の治療に関するコンセンサス(2005年)を改変

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。

7. 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，膵腫大と膵管狭細像を示すAIP臨床診断基準2006に合併する硬化性胆管炎(AIP-sclerosing cholangitis: AIP-SC)は91例で，膵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。また，80%のPSC症例の血清総ビリルビン値は2mg/dL以下であり，血中ビリルビン値は両者の鑑別に有用と考えられた。AIP-SCでは膵炎の合併があるため，リパーゼ高値，HbA1c高値が多くみられた。

血清免疫学的検査ではIgG, IgG4, 可溶性IL-2レセプターがAIP-SCで有意に高かった。特に2,500mg/dL以上の高IgG血症はAIP-SCの40% (n=86)でみられたのに対し，PSCでは5% (n=57)と少なかった。また，血中IgG4値はAIP-SCと

PSCの鑑別において，良好なreceiver-operator characteristic curve (ROC)が得られた。一方，500mg/dL以上のIgA値を示す例がPSCで有意に多かった。

罹患胆管としてAIP-SCでは下部胆管が有意に多く，PSCでは膵外のすべての胆管の罹患が有意に多かった。また，胆管の長さ1~2mmの帯状狭窄，長さ3~10mmの分節状狭窄，数珠状所見，枯れ枝状所見(肝内胆管分枝の減少)はPSCで有意に多く，特徴的な所見と考えられた。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。PSCでは潰瘍性大腸炎と非典型腸炎の併存が多かった。一方，AIP-SCでは硬化性唾液腺炎，縦隔・腹部リンパ節腫脹，後腹膜線維症，間質性肺炎，糖尿病の併存が有意に多かった。

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type1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type2として治療の指針を作成した。Type 2が疑われる硬化性胆管炎症例に対するステロイド療法を示し，本研究班が提唱したAIPの治療コンセンサス²⁰⁾をもとに治療に際しての注意，特に胆道悪性腫瘍との鑑別について

の注意を喚起した。

8. 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膵炎の診断は、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。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. 第3回膵嚢胞線維症全国疫学調査

(1) 疫学調査

疫学班(特定疾患の疫学に関する研究班)と共同で、2004年1年間ならびに過去10年間の膵嚢胞線維症患者(cystic fibrosis: CF)に関する第3回全国疫学調査を実施した。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対する1次調査により、474科(回収率80.3%)から過去1年で7名、10年で16名の患者報告を受けた。これとは別に、一部の患者を有する可能性のある呼吸器科、文献検索、および過去2回の全国疫学調査から確認した症例に対する調査を行い、推計数に加算した結果、2004年中の患者は13名、過去10年間の患者数は37名程度と考えられた。

(2) CFの経過

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、わが国の典型的CFであった。CFの頻度は、白人と日本人で大きく異なり(1人/2,500人に対して1人/1,870,000人)、原因遺伝子変異のスペクトルも全く異なる²¹⁾が、両者の病態は類似していた。また、喀痰からの分離菌も緑膿菌と黄色ブドウ球菌がほとんどであり、これも白人のCFと同様であった。

CFの重症例では、生直後からメコニウムイレウスや重篤な気道感染症を起こし、多くは乳幼

児期に死亡する。近年、呼吸管理や栄養管理がめざましく進歩し、また、膵外分泌機能不全を伴わない非定型例(軽症～中等症)が診断されるようになってきたことから、生存期間が延長してきている。

2. 膵嚢胞線維症の診断法の改良

わが国の膵嚢胞線維症(CF)の診断基準は、(1)汗中Cl⁻濃度の異常、(2)膵外分泌不全、(3)呼吸器症状、(4)胎便性イレウスまたはCFの家族歴よりなる。

高感度クロライド電極を用いた微量の汗Cl⁻濃度解析法を開発した。本法により汗のCl⁻濃度の測定が正確かつ簡便に測定できるようになった。この方法はキャピラリー電気泳動法より安価であるばかりでなく、技術的に簡単で測定時間を30分程度に短縮できる利点がある。

便中キモトリプシンの代替法として、便中エラスターゼ測定による膵外分泌不全の診断能を検討した。セクレチン試験で診断された高度の膵外分泌障害の約70%は、便中エラスターゼの測定で判定できることが明らかとなった。また、本法は再現性に富み、成人のみならず、乳幼児においても簡単に施行できた。さらに、便中キモトリプシンに比べ、疑陽性が少ない(特異度90.5%)利点があった。したがって、便中エラスターゼはPSとPIの判定、高力価酵素製剤の適応ならびにPI患者における膵外分泌不全の経過観察に有用と考えられた。

3. 膵嚢胞線維症の診療マニュアルの作成

わが国ではCFの病態の長期経過に関する報告は全くなく、欧米の教科書を参考に診療が進められてきた。今回の全国疫学調査で回収された個人調査票の解析を行い、日本人のCF患者の病状の経過と治療の実態をまとめた。CFの頻度は、白人と日本人で大きく異なり(1人/2,500人に対して1人/1,870,000人)、原因遺伝子変異のスペクトルも全く異なる²¹⁾が、両者の病態は類似していた。米国では、Cystic Fibrosis Foundationが、臨床医、研究者だけでなく、CF患者とその家族に対して、豊富な情報を提供している。当研究班としては、この全国調査の貴重な解析結果を診療に生かさなければならない。現在、当研究班による解析結果、海外の情報、わが国でCF患

者を診療した経験のある医師のアドバイス等を取り入れ、「膵嚢胞線維症の診療の手引き」を作成した。

D. 結論

I. 重症急性膵炎

1. 改訂重症度判定基準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。

2. 『急性膵炎における初期治療のコンセンサス』の改訂によりさらなる治療成績の改善が望める。

3. ERCP後3時間のアミラーゼ値を基に新たな診断基準を作成できた。

4. 急性膵炎発症や重症化に関与する患者側背景因子としてPSTIやTLR2, CD14などの遺伝子多型の関与が考えられた。

5. 急性膵炎発症早期には循環動態の指標を参考にして適量の輸液を行うことが重要である。

6. 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(膵の虚血もしくは壊死)の早期診断の下に、発症から2～3日以内の動注療法開始と5～6日間の持続動注の施行期間にて、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た。

7. 重症急性膵炎患者の医療費受給者証新規および更新用臨床調査個人票を改訂した。

II. 慢性膵炎

1. 慢性膵炎の早期の診断のためのEUSの異常所見を確立した。

2. アルコール大量摂取者で急性膵炎の繰り返す時は慢性膵炎早期として治療すべきである。

3. 慢性膵炎早期の診断を目指した臨床診断基準を設けた。

4. 大量飲酒例を対象とした食事習慣・腹部症状調査で、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・所見が慢性膵炎発症を予測する因子として有用であることが示唆された。

5. 一般病院における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半数以上存在する可能性が示され、今後早期の飲酒指導が重要と思われた。

6. アルコール性慢性膵炎で糖尿病の合併が多く、糖尿病合併症を有する割合も多かった。糖尿病合併症の頻度は2型糖尿病に比べて低かった。

7. 膵性糖尿病の2005年の年間受療者数は42,100人、有病患者数は人口10万人当たり32.9人と推定され、2005年の糖尿病総患者の1.7%を占めていた。

8. アルコール性慢性膵炎患者では禁酒を第一とした生活指導が必要である。

III. 自己免疫性膵炎

1. 自己免疫性膵炎臨床診断基準2006と自己免疫性膵炎画像アトラスを作成し、自己免疫性膵炎のアジア診断基準を策定した。

2. 自己免疫性膵炎には多様な膵外病変が存在し、症状の顕著な病変は頻度が高く、また涙腺・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ると考えられる。

3. 「自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別指針」と「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。「自己免疫性膵炎の治療についてのコンセンサス」²⁰⁾を改変した。

IV. 膵嚢胞線維症

1. 2004年中の患者数は13名、過去10年間の患者数は38名程度と推計された。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長くなり、15～20歳で死亡する症例が典型的であった。

E. 参考文献

1. Johnson CD, Lempinen M, Imrie CW et al. 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 et al. 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ンノーゲン2測定 of 臨床的意義．侵襲と免疫 2007; 16: 44-45.
4. Smith RC, Southwell-Keely J, Cheshier 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 et al. 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, 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. 2005; 56-63.
7. 大槻 眞, 真弓俊彦, 荒田慎寿 他. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス. 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, 株式会社アークメディア, 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一早期慢性膵炎は一. 厚労省難治性膵疾患調査研究班 平成 17 年度報告書 2006; 61-66.
9. Ammann RW. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an Internal 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. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain JE, Bakken LJ, DiMagno EP. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. Gastroenterol 1994; 107: 1481-1487.
12. Durbec J, Sarles H. Multicenter survey of the etiology of pancreatic disease. Relationship between the relative risk of developing chronic pancreatitis and alcohol, protein and lipid consumption. Digestion 1978; 18: 337-350.
13. Dani R, Penna FJ, Nogueira CE. Etiology of chronic calcifying pancreatitis in Brazil: a report of 329 consecutive cases. Int J Pancreatol 1986; 1: 399-406.
14. 野田光彦. 糖尿病合併症の分子医学一基礎と臨床. 糖尿病合併症の疫学. 現代医療 2003; 35: 2190-2200.
15. 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. 日消誌 2007; 104: 1722-1727.
16. 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.
17. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 1010-1016.
18. Kim MH, Lee TY. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: A proposal of revised Kim criteria. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22: A104.
19. 大槻 眞, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎アトラス. 大槻 眞, 岡崎和一編. 自己免疫性膵炎アトラス. アークメディア, 東京 2007; 1-54.
20. 西森 功, 岡崎和一, 須田耕一 他. 自己免疫性膵炎の治療-厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患調査研究班の自己免疫性膵炎の治療に関するコンセンサス. 膵臓 2005; 20: 343-348.
21. 吉村邦彦. 日本人における cystic fibrosis の実態とその CFTR 遺伝子変異. Therapeutic Research 2005; 26: 1467-1475.

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

I. 重症急性膵炎

- 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) 木原康之, 大槻 眞. 全国疫学調査および特

- 定疾患医療費受給者証の新規受給者を対象とした実態調査からの解析. 肝胆膵 2005; 51: 1029-1032.
- 3) 大槻 眞, 小泉 勝, 伊藤鉄英, 下瀬川徹. 急性膵炎—重症化の過程 臨床例の解析から. 肝胆膵 2005; 51: 1057-1062.
 - 4) 大槻 眞, 木原康之. 急性膵炎における初期輸液. 医薬の門 2006; 46: 274-277.
 - 5) 木原康之, 大槻 眞. 急性膵炎の疫学—全国調査から. 治療学 2006; 40: 1039-1041.
 - 6) 武田和憲. 急性膵炎重症度判定基準の現状と将来. 消化器外科 2006; 29: 1671-1678.
 - 7) 武田和憲. 急性膵炎の診断基準・重症度判定基準の改訂に向けて. 消化器科 2006; 43: 139-146.
 - 8) 阪上順一, 片岡慶正, 十亀義生, 光吉繭子, 伊原憲子, 金光大石, 小嶋敏誠, 高田龍介, 元好朋子, 伊藤令子, 泰井敦子, 馬場武彦, 土佐正俊, 信田みすみ, 谷口浩也, 保田宏明, 光藤章二, 岡上 武. 新しい判定基準案から院内予測死亡率を導く理論式作成の試み. 消化器科 2006; 43: 180-184.
 - 9) 峯 徹哉. ERCP 後膵炎. 胆と膵 2006; 27: 525-528.
 - 10) Mine T. Is post-ERCP pancreatitis the same as acute clinical pancreatitis? J Gastroenterol 2007; 42: 265-266.
 - 11) 武田和憲. 急性膵炎重症度判定基準の問題点と改定案. 消化器科 2007; 44: 292-298.
 - 12) 武田和憲, 松野正紀, 浦 英樹, 柴田 聡, 下瀬川徹, 石橋忠司, 今村幹雄, 望月英隆, 高田忠敬, 白鳥敬子, 跡見 裕, 山口 晋, 早川哲夫, 伊佐地秀司, 片岡慶正, 竹山宜典, 坂本照夫, 切田 学, 古屋智規. 施設共同研究による急性壊死性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬の膵局所動注療法の有用性に関する検討. 胆と膵 2007; 28: 967-972.
 - 13) 大槻 眞. 難治性膵疾患の克服を目指して—厚生労働省特定疾患重症急性膵炎の現状と課題. 日本消化器病学会雑誌 2007; 104: 1-9.
 - 14) 木原康之, 大槻 眞. 急性膵炎診療の実態—厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班の前項調査からの解析. 日本腹部救急医学会雑誌 2007; 27: 459-462.
 - 15) 伊藤鉄英, 大槻 眞. 急性膵炎の治療方針—急性膵炎の初期治療. 下瀬川徹編. 膵疾患のアプローチ. 中外医学社, 東京 2008 (in press).
 - 16) Kataoka K. Specialized nutrition support corresponding to pathophysiological changes in acute and chronic pancreatitis. J Kyoto Pref Univ Med 2006; 115: 625-647.
 - 17) Otsuki M, Hirota M, Arata S, Koizumi M, Kawa S, Kamisawa T, Takeda K, Mayumi T, Kitagawa M, Ito T, Inui K, Shimosegawa T, Tanaka S, Kataoka K, Saisho H, Okazaki K, Kuroda Y, Sawabu N, Takeyama Y, The Research Committee of Intractable Diseases of Pancreas. Consensus of primary care in acute pancreatitis in Japan. World J Gastroenterol 2006; 12: 3314-3323.
- ## II. 慢性膵炎
- 1) 田代充生, 大槻 眞. 疫学: 厚生労働省研究班全国調査より—慢性膵炎は最近増加しているか. 肝胆膵 2006; 53: 455-459.
 - 2) 丸山勝也, 原田勝二. アルコール脱水素酵素 (ADH) 遺伝子多型とアルコール性膵炎. 肝胆膵 2006; 53: 477-486.
 - 3) 小泉 勝. 早期膵炎を考えた診断基準のあり方. 肝胆膵 2006; 53: 497-503.
 - 4) 丸山勝也, 横山 顕, 水上 健, 原田勝二. アルコール性慢性膵炎における原因遺伝子の解析. アルコールと医学生物学 2006; 26: 60-65.
 - 5) 大槻 眞, 田代充生, 西森 功, 伊藤鉄英. 慢性膵炎の疫学—全国調査から. 治療学 2006; 40: 1067-1069.
 - 6) 大槻 眞. 慢性膵炎の合併症と長期予後. 日本消化器病学会雑誌 2006; 103: 1103-1112.
 - 7) 伊藤鉄英. すい臓の働きとすい炎. 伊藤鉄英編. 生活習慣とすい臓病. 海鳥社, 福岡 2007; 1-32.
 - 8) 伊藤鉄英, 中村太一, 五十嵐久人, 高柳涼一. 慢性膵炎の治療 予後の改善を目指して. Pharma Medica 2007; 25: 31-34.
 - 9) 大槻 眞. 膵炎診療の現状と問題点, 課題. 最新医学 2007; 62: 1833-1843.
 - 10) 伊藤鉄英, 安田幹彦, 河辺 顕, 大野隆真, 加来豊馬, 久野晃聖. 消化器疾患の栄養療法 慢性膵炎の栄養療法. 日本消化器病学会雑誌

2007; 104: 1722-1727.

- 11) 西森 功, 大槻 眞, 丸山勝也. 飲酒家における膵炎の頻度. アルコールと医学生物学 2007; 27: 88-91.
- 12) 西森 功, 耕崎拓大, 大西三朗, 丸山勝也. アルコール性慢性膵炎に対する疾患抵抗性遺伝子としてのカチオニック・トリプシノーゲンの遺伝子変異の意義. アルコールと医学生物学 2007; 27: 92-95.
- 13) 伊藤鉄英. 膵性糖尿病の基本的な考え方と心理的アプローチ 膵疾患. 永淵正法編. 合併症の治療. 医学出版, 東京 2008; in press.
- 14) Maruyama K, Otsuki M. Incidence of alcoholic pancreatitis in Japanese alcoholics: survey of male sobriety association members in Japan. Pancreas 2007; 34: 63-65.
- 15) Miyakawa H, Suga T, Okamura K. Usefulness of endoscopic ultrasonography for the diagnosis of chronic pancreatitis. J Gastroenterol 2007; 42 (Suppl 17): 85-89.
- 16) Irisawa A, Katahara K, Ohira H, Sato A, Bhutani MS, Hernandez LV, Koizumi M. Usefulness of endoscopic ultrasound to diagnose the severity of chronic pancreatitis. J Gastroenterol 2007; 42(Suppl 17): 90-94.
- 17) Ito T, Otsuki M, Itoi T, Shimosegawa T, Funakoshi A, Shiratori K, Naruse S, Kuroda Y, and the 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.
- 18) Otsuki M, Tashiro M. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer, lifestyle-related diseases. Internal Medicine 2007; 46: 109-113.
- 19) Nakamura Y, Higuchi S, Maruyama K. Pancreatic volume associated with endocrine and exocrine function of the pancreas among Japanese alcoholics. Pancreatolgy 2005; 5: 422-431.
- 20) Miyasaka K, Ohta M, Takano S, Hayashi H, Higuchi S, Maruyama K, Tando Y, Nakamura T, Tanaka Y, Funakoshi A. Carboxylester lipase gene polymorphism as a risk of alcohol-induced pancreatitis. Pancreas 2005; 30: e87-e91.

- 21) Nakamura Y, Ohmori T, Higuchi S, Maruyama K. Certain background factors exhibit an association with an increased risk for pancreatic calcification among Japanese male alcoholics. Pancreas 2005; 31: 225-231.
- 22) 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).

Ⅲ. 自己免疫性膵炎

- 1) 西森 功, 岡崎和一, 須田耕一, 川 茂幸, 神澤輝実, 田中滋城, 大原弘隆, 白鳥敬子, 成瀬 達, 伊藤鉄英, 小泉 勝, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎の治療 厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患調査研究班の自己免疫性膵炎の治療に関するコンセンサス. 膵臓 2005; 20: 343-348.
- 2) 西森 功, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎の新たな展開 頻度 全国実態調査から. 肝胆膵 2005; 50: 543-546.
- 3) 岡崎和一, 高御堂祥一郎, 池浦 司, 松下光伸, 山本 伸, 久保田佳嗣. 自己免疫性膵炎とはその現状と治療. 日本医師会雑誌 2005; 133: 361-364.
- 4) 岡崎和一, 内田一茂, 高岡 亮. 自己免疫性膵炎の診断基準. 棟方昭博, 小池和彦, 田尻久雄編. 臨床に役立つ消化器疾患の診断基準・病型分類・重症度の用い方. 日本メディカルセンター, 東京 2006; 343-348.
- 5) 西森 功, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎の疫学. 治療学 2006; 40: 1095-1097.
- 6) 岡崎和一. 自己免疫性膵炎. 林 紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川徹編. Annual Review 消化器 2007. 中外医学社, 東京 2007; 201-207.
- 7) 大槻 眞, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎アトラス. 大槻 眞, 岡崎和一編. 自己免疫性膵炎アトラス. アークメディア, 東京 2007; 1-54.
- 8) 西森 功, 大西三朗. 自己免疫性膵炎のステロイド治療 問題点と対策. Pharma Medica 2007; 25: 41-45.
- 9) 西森 功, 岡崎和一, 川 茂幸, 大槻 眞. 自