

態に関する全国調査の二次調査登録患者を対象に、膵石あり例を症例、膵石なし例を対照とし、メシル酸カモスタット、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACI)、アンジオテンシン受容体阻害薬(ARB)、チアゾリジン誘導体の使用状況を記載した臨床調査票を基に、症例対照研究を行う。まず、症例群と対照群で、上記薬剤使用との関連を検証する。次いで、症例群では石灰化が確認された日を、対照群では調査日を基準日とし、膵炎の推定発症日、石灰化の確認日、治療薬剤の投与開始日を調査し、薬剤投与期間と石灰化の関連を検討する。

7. 膵性糖尿病全国調査2005最終報告

2005年1月1日から2005年12月31日までに受療した膵性糖尿病患者(膵炎、膵外傷、膵手術後、膵腫瘍、膵ヘモクロマトーシス、自己免疫性膵炎、膵形成不全などに伴う糖尿病)を対象とした。一次調査の調査対象は層化無作為抽出法で施行した。回答が得られた施設に対して二次調査票(症例調査票)を送付した。一次調査による受療患者数、新規発症数の推定には、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。最終報告では膵疾患発症に伴い初めて糖尿病が発症した症例(真の膵性糖尿病患者)を対象に解析した。さらに、慢性膵炎に伴う真の膵性糖尿病の病態についても検討した。

8. 慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成

慢性膵炎の断酒・生活指導の現況を把握し、その問題点を抽出するため班員および研究協力員の施設に「慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成に関するアンケート」を送付した。42施設に送付し、これまでに回答を得た15施設(回答率35.7%)について解析を行った。アンケート内容は禁酒、アルコール依存症、食事、消化吸収障害・栄養状態評価、喫煙、膵性糖尿病とした。

9. 膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン作成

本研究班の分担研究者を中心にワーキンググループを立ち上げ、「膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン」を作成した。

10. 慢性膵炎と膵癌の関連性についての調査研究

1994年に難治性膵疾患に関する調査研究(松野正紀班)において慢性膵炎として登録された症例に対して追跡調査を行う。すでに2003年に前研究班(大槻真班)において1995年から2002年の8年間の慢性膵炎予後調査が行われている¹⁰⁾。今回、同症例についてさらなる長期予後追跡調査を行なうこととした。

Ⅲ. 自己免疫性膵炎

1. 自己免疫性膵炎の実態調査(第2回全国調査)

全国の内科(消化器内科)、外科(消化器外科)を標榜する診療科および救急救命センターを有する病院から、まず研究等の目的でAIP症例が特に多く集まると考えられる病院(研究班の参加施設を含む)を除外し、次いで大学病院を除外した残りの病院を病床数により階層化した。難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアルに従い、階層ごとに規定された抽出率により対象病院を無作為に抽出した(層化無作為抽出法)。調査は郵送法により行った。今回は慢性膵炎の調査も同時に行った。一次調査票には2006年1月1日から12月31日の1年間に受診した慢性膵炎およびAIPの症例数について、新規症例と継続療養症例数(各々男性、女性の別)の質問項目を設けた。2008年11月17日に調査票を発送し、同年12月7日を回答期限としたが、期限までの回収率が20%に満たなかったため、2009年初旬に未回答の施設に対し、調査への協力依頼の手紙と調査票を再度送付した。

2. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン作成

自己免疫性膵炎に関する高いエビデンスレベルの論文は少ないため、エビデンスに乏しいガイドラインの作成になると予想された。従って、専門家の意見を多く反映したものにならざるを得ないため、Delphi法を採用することにした。作成委員、Delphi法による専門家委員、評価委員よりなる研究組織を構築した。各ステートメントに対して1~9点までの9段階評価をし、平均7点以上で専門家の合意意見

とした。平成21年4月の公表を目指して作業を進める。

3. 自己免疫性膵炎の治療適応と再発に関する検討—活動性評価法の検討

自己免疫性膵炎の活動性を表すスコアシステムを確立し、自己免疫性膵炎の診断、治療反応性、再発予測に関する有用性について検討した。

4. 自己免疫性膵炎におけるステロイド治療の最適化の検討(ステロイド維持療法の有用性に関する多施設共同ランダム化介入比較試験)

ステロイド維持療法が再燃を防止可能か否か検討するためRCTを計画した。自己免疫性膵炎臨床診断基準2006¹¹⁾で、AIPの基準を満たし、前治療歴のない20歳以上80歳未満の患者を被験者とする。緩解導入療法として、経口ブレドニゾロン0.6 mg/体重kg/日(30~40 mg/日)を内服投与する。有効例については投与量を漸減し、投与開始後12週までに5~7.5 mg/日の維持量まで減量する。その後、26週まで維持療法を継続し、この時点で有効性および安全性評価を行う。緩解導入後、治療開始前(登録時)の割付により、以下の治療スケジュールに従う。維持療法継続群：治療開始後26週で割付を行い、経口ブレドニゾン5~7.5 mg/日を治療開始後36ヶ月まで維持療法として投与する。維持療法中止群：治療開始後26週で割付を行い、経口ブレドニゾン5~7.5 mg/日の投与を中止し、治療開始後36ヶ月まで観察を行う。調査期間を2009年4月1日~2014年3月31日(5年間)、登録期間を2009年4月1日~2011年3月21日(2年間)とし、3年間の追跡を行う。

N. 膵嚢胞線維症

1. 第4回膵嚢胞線維症全国疫学調査

調査期間を2009年1年間および過去10年間として、膵嚢胞線維症の全国疫学調査を行う。一次調査として、2010年1月に、全国の病床数400以上の総合病院の小児科および小児専門病院に、過去1年間および10年間のCF患者の有無と症例数(死亡例も含む)を問い合わせる。二次調査としては、①一次調査で「症例有り」

と回答された施設、②症例報告(論文発表および学会発表)がされている施設、③過去3回の全国調査で症例の回答のあった施設へ、調査個人票(資料)を配布する。

(倫理面への配慮)

臨床調査・研究は研究代表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」(文部科学省・厚生労働省 平成19年11月1日施行)、「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省 平成15年7月30日施行、平成20年7月31日全部改正)に従い実施した。今回使用した臨床調査票ではイニシャルやIDは使用せず、施設番号、年齢、男女別の記載とし、個人情報の保護に努めた。

尿中膵酵素、血中因子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もいつでも同意は撤回できることを伝えた。被験者が試料提供に同意しない場合、あるいは同意を撤回した場合においても、疾病等の診療において不利益な扱いを受けないことを説明した。提供された試料は連結可能匿名化を行った後、遺伝子解析研究に供した。個人識別情報管理者は個人識別情報に関してコンピューターを用いずに厳重に保管した。したがって、社会的な危険あるいは不利益は発生しない。なお、末梢血7 mLの採取による危険以外に、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に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、研究代表者が所属する東北大学の倫理委員会で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・重症急性膵炎の全国調査(2008-180, 2008-327), ②急性膵炎重症化の早期予知としての perfusion CT の有用性の検討(2008-246, 2008-375), ③急性膵炎の早期診断法-尿中 trypsinogen 2 の有用性の検討(2008-311, 2008-385), ④慢性膵炎の実態に関する全国調査(2008-178), ⑤慢性膵炎の素因に関する検討(2008-174), ⑥早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査(2008-176), ⑦慢性膵炎と膵癌の関連性についての調査研究(2008-247, 2008-376), ⑧自己免疫性膵炎の実態調査(第2回全国調査)(2008-177), ⑨第4回膵嚢胞線維症全国疫学調査(2008-179, 2008-312)。

C. 研究結果と考案

I. 重症急性膵炎

1. 急性膵炎, 重症急性膵炎の全国調査

全国の内科(消化器科を含む)と外科(消化器外科を含む), 救急科を標榜する診療科13,758科より層化抽出法で3,015科を選定し, 2008年11月21日に一次調査票を発送し, 2007年1月1日~12月31日までに急性膵炎で受療した患者に関して調査を行った。2009年1月22日の時点で, 回答は730科(返答率24.2%)より得られた。急性膵炎報告患者数は男性4,206例, 女性2,321例の計6,527例であった。この結果から推定された2007年1年間の急性膵炎受療患者数は58,474人(95%信頼区間 53,775~63,174人)であり, 2003年の推定受療患者数35,300人と比べ¹²⁾患者数の明らかな増加が認められた。1998年の推定受療患者数は19,500人であったことから¹³⁾, この10年間で急性膵炎受療患者数は約3倍に増加したことになる。患者数増加の一因として, わが国におけるアルコール消費量の増加および飲酒者の増加が考えられるが, 詳細については第二次調査の結果を待つ必要がある。第二次調査では, 発症から治療までの時間, 高次医療機関までの転送時間, 動注療

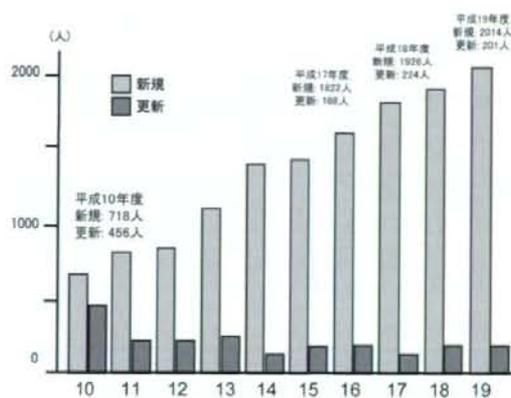


図1 受給者数の年次変化

法やCHDFなどの特殊療法の開始時間なども設定しており, 「日単位」から「時間単位」の調査項目を増やし, 初期治療の現状と重症化との関係を詳細に検討する予定である。

2. 重症急性膵炎に対する包括的診療報酬制度による診断分類および点数の妥当性に関する検討

本研究班の研究代表者, 分担研究者の所属する13診療科に2,008年12月18日に調査票を送付した。1月22日の時点で, 2科より12症例について回答が得られた。そのうち8症例で出来高算定額がDPC算定額を超えており, その平均超過額は1か月約100万円であった。また, これら8症例中7例は旧厚生省重症度スコアで9点以上の症例で, 死亡例も2例含まれていた。一方, 出来高算定額がDPC算定額より低額だった4例は全て重症度スコアが7点以下の症例であった。

3. 重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況

平成19年度の重症急性膵炎医療受給者証の新規受給者は2,014人であり, 人口100万人あたり15.76人であった。平成10年度以降, 新規受給者数は増加を続け, 今回はじめて2,000人を越えた(図1)。人口100万人あたりの新規受給者数は, 高知県の42.20人を最多に, 熊本県, 沖縄県, 山口県, 石川県の順であった。一方, 更新受給者は201人であり, 人口100万人あたり1.57人であった。平成17年度から平成18年度まで更新受給者の増加傾向が続いていたが, 今回減少に転じた。人口100万人あたりの更新受給者数は佐賀県の36.09人が最多で,

以下、香川県、鳥取県、滋賀県、大分県の順に多かった。新規受給者1人あたりの更新受給者数の全国平均は0.10人であったが、更新受給者の多い5県では更新受給者の比率も高かった。すなわち、これらの県では、新規に認定されると更新されやすいことがうかがわれた。

平成19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16年度以前に新規申請した患者が16人、平成17年度が18人、平成18年度が87人であった。平成16年度以前より3年度以上にわたって更新を続けている患者は更新者全体の8.0%を占めていたが、平成18年度の結果(16.5%)に比して減少していた。更新理由(複数選択あり)として27件(41.5%)は膵液瘻・腸瘻のためとしていたが、うち12例は仮性嚢胞の残存・膵管ステント留置を膵液瘻・腸瘻として選択していた。一方、臨床調査個人票の更新理由が選択されていなかった12例は、糖尿病に対するインスリン治療、体力低下、リハビリが必要、外来経過観察が必要、完治していないため、胆嚢摘出後の経過観察、アミラーゼ高値、そして家族の希望が更新理由として記載されていた。

今回の検討から重症急性膵炎の新規受給者数が増加する一方、長期間にわたる更新患者は減少してきており、本制度が浸透していることがうかがわれた。一方、都道府県間における更新状況のばらつきや、妥当性を欠く理由により更新されているものもみられた。今後、本制度の適切な運用の啓蒙にさらに努めることが重要と考えられた。

4. 重症急性膵炎治療開始のgolden timeの設定に関する検討

発症から診断・治療・搬送までの時間を調査するための調査票を作成した。重症急性膵炎では発症から短時間のうちに急性膵炎の重症化がおこり、膵壊死や膵周囲への炎症の波及、循環障害、呼吸障害、乏尿などがみられる。重症急性膵炎を早期に診断し、必要に応じてより高次の医療施設に搬送することで救命率が改善するとされているが、その実態に関する調査はあまり行われていない。本共同研究では、重症急性膵炎患者が初診診療施設から高次医療施設への

搬送の時間的経過と治療開始の時間に注目して実態を調査し、これに基づいて重症急性膵炎治療のgolden timeの設定を行う。すなわち、重症度ごとに治療や搬送のモデルを作成することで、重症急性膵炎診療のアルゴリズムを作成することを目標とする。

5. 急性膵炎重症化の早期予知としてのperfusion CTの有用性の検討

膵のperfusion CTと通常のdynamic CTにおける被曝線量を検討した結果では、80 kv, 30 mA, 1.5 s/1回転、54秒撮像の条件下における被曝線量は73.6 mGであり、通常のdynamic CTの被曝線量70-80 mGと同等であることが示された。

発症早期の急性膵炎症例に対して膵の虚血や壊死の有無を診断する目的で造影CT検査が行われる。しかし、発症から72時間以内の早期においては、通常の造影CTでは膵虚血の診断や壊死の予測、進展範囲の予測が困難なことも多い。Perfusion CTにより急性膵炎発症早期に膵の虚血や壊死を診断できればより早期から膵局所治療や集中治療を開始することができ、さらなる死亡率の低下が期待される。本研究では、膵虚血の診断、炎症の進展範囲の診断、膵壊死の予測にperfusion CTと造影CTのいずれが有用かを比較検討する。

6. 急性膵炎重症度判定基準(2008)の検証

新重症度判定基準では、予後因子(A)または造影CT Grade(B)のいずれかを満たした場合に「重症」と判定する¹⁴⁾(図2)。2007年に行われた急性膵炎症例調査集計をもとに予後因子数と造影CT Gradeの組み合わせで死亡率を検討すると、予後因子3点以上かつ造影CT Grade 2以上では死亡率30.8%、予後因子4点以上でも単独で30.3%であった(図3)。また、旧重症度判定基準¹⁵⁾と新重症度判定基準の相関をみると、新旧のスコアの間には有意な相関が認められた(図4)。旧スコアからの換算式は、新スコア=0.3738+0.4415x旧スコアとなるが、旧スコアでの高次医療施設への搬送基準9点は新スコアでは4.347点であり、新スコアでの重症の基準である3点は旧スコアでは5.95点であった。この結果は新重症度判定基準がより死

A 予後因子 (予後因子は各1点とする。)

1	Base Excess ≤ -3 mEq/L または ショック(収縮期血圧 ≤ 80 mmHg)
2	PaO ₂ ≤ 60 mmHg(room air) または 呼吸不全(人工呼吸管理が必要)
3	BUN ≥ 40 mg/dL(またはCr ≥ 2 mg/dL) または 乏尿(輸血後も1日尿量が400mL以下)
4	LDH \geq 基準値上限の2倍
5	血小板数 ≤ 10 万/mm ³
6	総Ca値 ≤ 7.5 mg/dL
7	CRP ≥ 15 mg/dL
8	SIRS診断基準*における陽性項目数 ≥ 3
9	年齢 ≥ 70 歳

*SIRSの診断基準項目: (1)体温 $> 38^{\circ}\text{C}$ または $< 36^{\circ}\text{C}$, (2)脈拍数 > 90 回/分, (3)呼吸数 > 20 回/分または PaCO₂ < 32 mmHg, (4)白血球数 $> 12,000$ /mm³もしくは $< 4,000$ /mm³または $> 10\%$ 幼若球出現

B 造影CT Grade

1	炎症の隣外進展度	
	前腎傍腔	0点
	結腸間膜根部	1点
	腎下極以遠	2点
2	隣野の造影不良域	
	隣野を便宜的に3つの区域(隣頭部、隣体部、隣尾部)に分け、判定する。	
	各区域に限定している場合、または隣野の周辺のみの場合	0点
	2つの区域にかかる場合	1点
	2つの区域全体をしめる、またはそれ以上の場合	2点
1 2	スコア合計	1点以下: Grade 1 2点: Grade 2 3点以上: Grade 3

重症の判定

- A 予後因子が3点以上または
B CT Grade 2以上

図 2

予後因子数	参考				
	3 \leq	4 \leq	5 \leq	—	3 \leq
造影CT Grade	—	—	—	2 \leq	2 \leq
症例数	19	10	6	27	13
頻度	13.4%	7.0%	4.2%	19.0%	9.2%
死亡率	21.0%	30.0%	50.0%	15.4%	30.8%

図 3 前向き調査における重症度新スコア・造影CT Gradeと死亡率

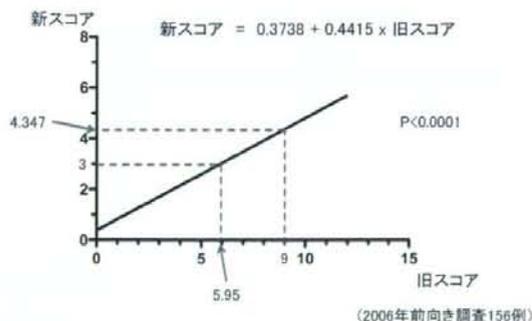


図 4 新スコアと旧スコアの相関

死亡率の高い重症群の検出に有用であることを示すとともに、死亡率の高い重症肺炎に公費負担を行う「特定疾患」の理念に合致したものである。調査対象症例数が少ないため全国集計にて再度検討すべきものと考えられる。

7. 急性肺炎の搬送基準、高次医療施設要件の設定

研究 1. 2003年度急性肺炎全国疫学調査では1,779例中379例(21%)が搬送例であり、重症が50%を占めていた。全死亡例84例中、搬送例が35例(41%)であった。診断時点で重症と判定された死亡例69例中31例(45%)が搬送例であった。重症例の搬送187例中31例(17%)が死亡した。一方、京都府立医大消化器内科入院治療症例と搬送症例の重症度と予後を解析すると、前者では重症例377例中39例(10.1%)、後者では重症例187例中31例(16.6%)が死亡例だった。重症の搬送例では致死経過を辿る例が多いことが今回の解析から示唆された。

研究 2. 2006-2007年1年間に実施した急性肺炎全国前向き調査症例204例中予後判定因子に欠損値のない156例について新旧重症度判定基準に照合した結果、旧基準での重症度スコア0-1点の軽症・中等症は69.2%、2点以上の重症は30.8%であったが、新基準では重症度スコア2点以下の軽症は86.5%、3点以上の重症は13.5%となった。致死率は旧基準で8.3%に対して新基準では19.1%と明らかに高かった。新基準では造影CT Grade別の評価でも臓器合併症頻度ならびに致死率が、CT Grade ≥ 2 の重症例で有意に高く、しかも重症度スコアおよび

表 1 搬送基準および高次医療施設要件(案)

□	急性膵炎は入院治療が原則である。初期に軽症であっても経時的な重症度判定で、以下の基準を満たせば搬送を考慮する。
■	重症度スコア ≥ 3 点(もしくはCT Grade ≥ 2)では、重症急性膵炎に対応できる施設での治療が望ましい。
■	発症から48時間以内の重症度スコア ≥ 3 点およびCT Grade ≥ 2 では、高次医療機関 [*] へ搬送する。
*	ここでいう高次医療施設とは、ICU管理、IVR、CHDF、内視鏡治療、外科的治療、NSTの可能な施設を指す。

CT Grade が同時に重症と判定される例ではその致死率が30%まで上昇することがわかった。

研究3.「急性膵炎診療ガイドライン」と「急性膵炎初期診療のコンセンサス」はともに改訂作業に入っており、両者の整合性が求められる。一方では、新重症度判定基準の下での検証も必要であり、本研究班では新たに予定される急性膵炎全国調査研究にて、搬送例の発症時重症度、初期治療内容、搬送の時期とその時点での重症度、搬送施設での治療内容、生命予後について解析を行い、搬送基準作成の準備段階にある。しかし、2008年10月から新重症度判定基準はすでに実施されており、わが国のEBMと医療情勢を鑑み、表に示す搬送基準および高次医療施設要件(案)を提案する(表1)。

8. 重症急性膵炎の特殊療法の有用性に関する検証

蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動注療法(CRAI)は、本邦で開発された治療法であるにもかかわらず、過去にレベルの高い多施設共同RCTは行われておらず、その適応も検証されていない。RCTの施行は、わが国で本法がすでに普及していること、施行しなかったことで訴訟となる例があることなどから、困難が予想される¹⁶⁾。施行可能なRCTの条件として、新重症度判定基準では重症ではない症例、たとえばスコア2点以下でCT grade 2以上の症例に対してCRAIの有無でRCTを行うことや、蛋白分解酵素阻害薬は両群で投与し、抗菌薬の膵局所動注と全身投与のRCTを行うことなどが提案された。重症急性膵炎におけるCRAIの有効性はまだ証明されていないが、単施設にお

ける検証結果では有効との複数の結果が報告されており、エビデンスレベルの高い多施設共同RCTによる検証が望まれる。

9. 急性膵炎の栄養と腸管対策に関する指針

食事開始前に何らかの形態で経口、経胃ないし経腸で栄養剤が投与されていた症例は、204例中24例(11.8%)で、経口投与4例、経胃投与2例、経腸投与18例であった。経腸投与例は全例がTreitz靭帯を超えて空腸に挿入した栄養チューブを用いていた。開始日をみると、12例(50%)は急性膵炎発症後7日以内にENが開始されていたが、開始日の中央値は10日(平均値 \pm 標準誤差; 8.9 ± 5.7 日)であった。また、持続期間は平均 5.4 ± 3.2 日間であった。開始時の投与カロリーは250~900 kcal/日で、空腸投与症例ではほとんどの症例で1,000~1,250 kcal/日まで増量されていた。栄養剤の内容を見ると、経口および経胃投与の6例ではすべてに成分栄養剤であるエレンタールが使用されていたが、経腸投与18例では免疫能強化剤が10例(12.9%)に選択されており、他の8例には半消化態栄養剤であるエンシュアリキッドやラコールなどが使用されており、ペプチド栄養剤は使用されていなかった。栄養療法開始の理由としては、16例で疼痛消失を適応としており、食事への移行の根拠はほとんどの症例で疼痛の再燃がなく、治療後一定期間が経過したことを上げていた。

本検討から、経腸栄養チューブの挿入時期とその手技、ENの開始基準や標準的メニュー、経口栄養への移行の目安などが各施設で統一されておらず、そのことがEN施行率の低さの原因となっていると考えられた。そこで、「急性膵炎における栄養と経腸栄養の治療指針(案)(表2)」を作成し、これをたたき台として多くの施設で施行可能なプロトコルの作成を行う予定である。

10. 急性膵炎の早期診断法-尿中 trypsinogen 2 の有用性の検討

研究代表者が所属する東北大学の利益相反(COI)委員会と倫理委員会で研究計画が正式に承認された。測定はユニチカ(株)メディカル開発部で一括測定する。研究参加施設から送付さ

急性膵炎における栄養と経腸栄養の治療指針(案)

軽症例

軽症例では特に栄養療法は必要ではない。膵酵素の正常化までは絶食とし、細胞外液による補液を行うが、腹痛が軽快し膵酵素が正常化すれば経口摂取を開始する。

重症例

重症例における早期からの経腸栄養(enteral nutrition: EN)の併用は完全静脈栄養(total parenteral nutrition: TPN)に比べ感染合併率を低下させ、在院日数と医療コストを減少させる。

目的

単なる栄養補給が目的ではなく、発症早期に引き起こされる bacterial translocation 防止と免疫不全を、主として腸管免疫の賦活により改善し、後期感染の合併を防止すること目的として行う。

投与経路

標準的には、栄養チューブを Treitz 靱帯を越えて先端を空腸に留置する。透視下での持続動注療法を行う場合は、開始前に空腸に栄養チューブを留置することが必要となる。空腸への栄養チューブ留置が困難であった場合は、経鼻胃管を挿入し胃内容排泄遅延がない場合は胃内への栄養剤投与も可能である。感染を併発して手術を行った場合には、空腸内に手術的に経皮的に栄養カテーテルを挿入留置してもよい。

投与内容と投与量

経腸栄養剤の種類としては、特殊なものを用いる必要はなく、一般的成分栄養剤で充分であるが、最近では免疫強化栄養剤も使用可能である。初期には栄養源としての意味よりも腸管対策として行う観点から、300 kcal/日程度の少量投与でも出来る限り早期から開始し、腸管運動を観察しつつ、投与総カロリーが安静時必要エネルギーの1.2-1.5倍となることを目安に投与量を増量する。この場合、全カロリーを経腸的に投与する必要はなく、投与水分量にも留意し、経腸栄養と適宜組み合わせる。

経腸栄養の開始基準

腸管運動を蠕動音ないし排ガスで確認すれば経腸栄養を開始する。重症例では、腹部写真や造影CTを参考にして腸管穿孔や、壊死などの合併病変がないことを確認することも必要である。持続動注療法を施行する症例では、血管造影時にNOMIの所見がないことも確認する。腸管病変が見られない場合は、空腸内に挿入したチューブからラクツロースやブドウ糖液を少量注入して、腸管蠕動を刺激してもよい。

経腸栄養の禁忌

- 腸管穿孔や腸管壊死が疑われる場合。
- 消化管出血を認める場合。
- 虚血性腸炎による下痢が疑われる場合。

経腸栄養の中止基準

- 腹痛が再燃増強する場合。
- 血清膵酵素が再上昇する場合。

経腸栄養の終了基準

- 全身状態が改善し、経口摂取が可能になったら終了して、経口摂取に切り替える。

れる尿検体の一括回収施設、測定施設への検体配送、検査結果およびそのデータ集計～解析センターを分担研究者片岡慶正の所属する京都府立医科大学消化器内科学内に置くこととした。

今回改訂された新重症度判定基準を適用し、局所的重症度ならびに全身的重症度評価の層別化解析により、この検査法が重症化予知の予測システムに応用可能かどうか検証する。同時にERCP後の症例についても検討し、ERCP後膵炎における重症化予知の可能性についても検討する。

11. 急性膵炎初期診療コンセンサスの改訂

急性膵炎の救命率を更に上げるためには、診断および初期治療が最も重要である。急性膵炎

初期診療コンセンサスの目的は、初期診療の指針を、膵専門医・消化器医・救急医のみならず、研修医を含む一般臨床医に対しても示すことである。従って、本指針は、膵専門医以外の医師でも分かりやすく、使いやすいものであり、改訂されたガイドラインと整合性があるものである必要があると考える。現時点でワーキンググループ委員から寄せられた意見を列記する。

○改訂案・問題点：全体を通して：

- ・文字を大きくし、簡条書きを増やす。図・表を増やし、より理解しやすいようにする。
- ・軽症でも初めから十分量の輸液を行う、十分量の輸液がなされる前の利尿薬の投与が病態

を悪化させる可能性が高い、などの重要な項目は目立つようにするか、別項にまとめる。

- チェックリストを作成し、研修医でも診療漏れがないように配慮する。

○改訂案・問題点：各論

- 輸液・鎮痛剤投与について具体的な処方例を提示する。
- 蛋白分解酵素阻害剤投与の実際、特に軽症例への推奨量や蛋白分解酵素阻害剤の併用は必要か検討する。
- 動注療法について適応を明確にし、実際の投与量・投与速度など具体的に提示する。
- 抗菌薬の投与回数、種類、軽症例の投与の必要性についても検討する。
- 胆石性膵炎に対する内視鏡的治療の適応を更に明確にする。
- ERCP 後膵炎の診断・予防・治療指針を述べる。動注目的だけの搬送・転送基準といわゆる MOF を含めたスコアからの搬送・転送基準、総胆管結石除去目的での搬送・転送基準を明確化する。
- 外科医にコンサルトすべき時期、相談すべき内容について具体例をあげて提示する。
- 経腸栄養の実際・経口摂取開始のタイミングについて検討し提示する。
- 公費負担制度：申請について更に啓蒙する。ページの最初の方で紹介、チェックリストにも載せる。

以上の意見が寄せられ、これらを考慮しつつ改訂作業を進める。

12. ERCP 後膵炎-新たな診断基準案の検証(尿中 trypsinogen 2 による新たな診断基準案の作成)

ERCP 後膵炎の診断基準案を提唱した(表 3)。これを盛り込んだアンケート調査票を作成し、ERCP 後膵炎の基準案の妥当性について検討する。前向き検討を計画しており、研究分担者の所属する東海大学の臨床治験委員会で承認を得た上で共同研究施設に資料を送り、各施設の臨床治験委員会で承認を得たのち開始したい。また、尿中トリプシノーゲン 2 測定の ERCP 後膵炎早期診断における有用性についても検討を予定している。

表 3 ERCP 後急性膵炎診断基準案

ERCP 施行 3 時間後	<ol style="list-style-type: none"> 1. 上腹部に ERCP 後 3 時間以内に自発痛と圧痛が出現。(以前からある時は疼痛の増強があること) 2. 血中膵酵素の上昇を ERCP 後 3 時間以内に認める。(上昇は ERCP 前の血中膵酵素値を考慮して判断するが原則として正常値の 5 倍以上とする。) 2 項目が該当し、穿孔、出血、感染などの他の偶発症の合併を除外できる時。
ERCP 施行 翌日	<ol style="list-style-type: none"> 1. 上腹部に ERCP 後 24 時間以内に自発痛と圧痛が出現。(以前からある時は疼痛の増強があること) 2. 血中膵酵素の上昇を ERCP 後 24 時間以内に認める。(上昇は ERCP 前の血中膵酵素値を考慮して判断するが原則として正常値の 2 倍以上とする。) 3. 画像で脾に急性膵炎に伴う異常がある。(以前から異常の時はさらに増強していること) 3 項目中 2 項目が該当し、穿孔、出血、感染などの他の偶発症の合併を除外できる時。

13. ハイリスク群における ERCP 後の内視鏡的ステント留置術

研究分担担当者の所属する施設の検討では、ERCP 後膵炎の頻度は 60 症例のうち 7 例であり全例軽症であった。ステント留置群の膵炎発症は 30 例中 1 例(3.3%)、非留置群の膵炎発症は 30 例中 6 例(20%)で、前者で有意に低かった。この結果の再現性を検証するため、多施設共同研究を行なう。

II. 慢性膵炎

1. 慢性膵炎の実態に関する全国調査

平成 20 年 11 月に対象 3,015 科へ一次調査票を郵送した。同一の調査票を用いて自己免疫性膵炎の全国一次調査も行った(自己免疫性膵炎共同研究「自己免疫性膵炎の実態調査(第 2 回全国調査)」参照)。2009 年 1 月時点での集計では、692 診療科から回答があり(回収率 23.0%)、報告された受療患者数は 4,519 人であった。中間報告であるが、この時点で推定される 2007 年 1 年間の慢性膵炎の受療患者は 44,100 人(95%信頼区間 39,600~48,500 人)であった。男女比は 2.5 : 1、人口 10 万人当たりの慢性膵炎有病患者率は 34.5 人と推定された。二次調査は、慢性膵炎の病態、臨床像、診断や治療の現況を把握す

表4 慢性膵炎の定義と分類(案)

定義:

膵臓の内部に不規則な線維化、細胞浸潤、実質の脱落、肉芽組織などの慢性変化が生じ、進行すると膵外分泌・内分泌機能の低下を伴う病態である。膵内部の病理組織学的変化は、基本的には膵臓全体に存在するが、病変の程度は不均一で、分布や進行性も様々である。これらの変化は、持続的な炎症やその遺残により生じ、多くは非可逆性である。

慢性膵炎では、腹痛や腹部圧痛などの臨床症状、膵内・外分泌機能不全による臨床症候を伴うものが典型的である。臨床観察期間内では、無痛性あるいは無症候性の症例も存在し、このような例では、臨床診断基準をより厳密に適用すべきである。慢性膵炎を、成因によってアルコール性と非アルコール性に分類する。自己免疫性膵炎と閉塞性膵炎は、治療により病態や病理所見が改善する事があり、可逆性である点より、現時点では膵の慢性炎症として別個に扱う。

分類:

- ・アルコール性慢性膵炎
- ・非アルコール性慢性膵炎(特発性、遺伝性、家族性など)

注1. 自己免疫性膵炎および閉塞性膵炎は、現時点では膵の慢性炎症として別個に扱う。

表5 慢性膵炎臨床診断基準(案)

慢性膵炎の診断項目

- | | |
|-------------|----------------------------|
| ①特徴的な画像所見 | ④血中または尿中膵酵素値の異常 |
| ②特徴的な組織所見 | ⑤膵外分泌障害 |
| ③反復する上腹部痛発作 | ⑥1日80g以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴 |

慢性膵炎確診: a, bのいずれかが認められる。

- a. ①または②の確診所見。
- b. ①または②の準確診所見と、③④⑤のうち2項目以上。

慢性膵炎準確診:

- ①または②の準確診所見が認められる。

早期慢性膵炎:

- ③~⑥のいずれか2項目以上と早期慢性膵炎の画像所見が認められる。

注2. ①, ②のいずれも認めず、③~⑥のいずれかのみ2項目以上有する症例のうち、他の疾患が否定されるものを慢性膵炎疑診例とする。疑診例には3か月以内にEUSを含む画像診断を行うことが望ましい。
付記. 早期慢性膵炎の実態については、長期予後を追跡する必要がある。

る目的で個別の症例に対し行う。慢性膵炎の診断根拠、成因、生活歴、症状、合併症、各種検査成績、合併症に対する特殊治療を含めた治療内容と効果、転帰など詳しく調査を行う。

慢性膵炎の全国調査は、旧厚生省及び厚生労働省特定疾患対策研究事業の研究班によりこれまで5回行われている。前回(第5回調査)は2002年1年間の受療患者を対象に、2003年大槻班により調査されている。前回の結果によると2002年1年間の推定受療患者数は45,200人、有病患者率は人口10万人当たり35.5人と推定されており¹⁷⁾、今回の全国調査の中間報告からは、慢性膵炎受療患者数が2002年と2007年で大きく増減していないことが示唆された。今回実施する全国調査の調査項目には、これまで検討されてきた早期慢性膵炎を示唆する画像所見も加えており、現行基準で確診、準確診とされていた症例の中から比較的早期の慢性膵炎患者が抽出できることが期待される。

2. 慢性膵炎臨床診断基準改訂と妥当性の検討

慢性膵炎臨床診断基準を改訂し(表4-7)、改訂案に基づき診断の手順をフロー図で示した(図5)。慢性膵炎の診断基準は膵炎が疑われる症例や、腫瘍性病変との鑑別を要する症例、糖尿病症例や無症候性だが検診などで画像上膵に異常所見を認める症例などに適用される。このような症例には通常、非侵襲的画像検査として、まずUSやCTが行われる。これらを用いて診断項目の「①特徴的な画像所見」が捉えられるか否かが最初のポイントである。US、CTで確診所見が認められれば、それだけで確診と診断でき、準確診所見が認められれば準確診である。US、CTで準確診所見や確診所見が得られた症例には確定診断や他膵疾患との鑑別のためにMRCPやERCPが行われ、膵管像の詳細な検討や、場合によっては細胞診などが追加される。改訂基準案では、画像上の準確診例で、③反復する上腹部痛発作、④血中または尿中膵

表 6

慢性膵炎の診断項目

①特徴的な画像所見

確診所見：以下のいずれかが認められる。

- 膵管内の結石。
- 膵全体に分布する複数ないしび慢性的石灰化。
- ERCP 像で、膵全体に見られる主膵管の不整な拡張と不均等に分布する不均一*¹かつ不規則*²な分枝膵管の拡張。
- ERCP 像で、主膵管が礫石、蛋白栓などで閉塞または狭窄している時は、乳頭側の主膵管と分枝膵管の不規則な拡張。

準確診所見：以下のいずれかが認められる。

- MRCP において、主膵管の不整な拡張と共に膵全体に不均一に分布する分枝膵管の不整な拡張。
- ERCP 像において、膵全体に分布するび慢性的分枝膵管の不規則な拡張、主膵管のみの不規則な拡張、蛋白栓のいずれか。
- CT において、主膵管の不規則なび慢性的の拡張と共に膵辺縁が不規則な凹凸を示す膵の変形。
- US(EUS)において、膵内の結石または蛋白栓と思われる高エコーまたは膵管の不整な拡張を伴う辺縁が不規則な凹凸を示す膵の変形。

②特徴的な組織所見

確診所見：膵実質の脱落と線維化が観察される。膵線維化は主に小葉間に観察され、小葉が結節状、いわゆる硬変様をなす。

準確診所見：膵実質が脱落し、線維化が小葉間または小葉間・小葉内に観察される。

④血中または尿中膵酵素値の異常

以下のいずれかが認められる。

- 血中膵酵素*³が連続して複数回にわたり正常範囲を超えて上昇あるいは正常下限未満に低下。
- 尿中膵酵素が連続して複数回にわたり正常範囲を超えて上昇。

⑤膵外分泌障害

BT-PABA 試験で明らかな低下*⁴を複数回認める。

表 7

早期慢性膵炎の画像所見

a, b のいずれかが認められる。

a. EUS の膵実質および膵管所見11項目のうち、(1)～(4)のいずれかを含む2項目以上が認められる。

膵実質所見

- 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)
- 嚢胞(Cyst)
- 萎縮(Atrophy)
- 不均一エコー(Inhomogenous echo pattern)

膵管所見

- 膵管拡張(Ductal dilatation)
- 分枝膵管拡張(Side branch dilatation)
- 膵管不整(Duct irregularity)
- 膵管辺縁高エコー(Hyperechoic duct margins)

b. ERCP 像で、3本以上の分枝膵管に不規則な拡張が認められる。

解説 1. US または CT によって描出される①膵嚢胞、②膵腫瘍ないし腫大、および、③膵管拡張(内腔が2mmを超え、不整拡張以外)は膵病変の検出指標として重要である。しかし、慢性膵炎の診断指標としては特異性が劣る。従って、①②③の所見を認めた場合には画像検査を中心とした各種検査により確定診断に努める。

解説 2. *¹“不均一”とは、部位により所見の程度に差があることをいう。

*²“不規則”とは、膵管径や膵管壁の平滑な連続性が失われていることをいう。

*³“血中膵酵素”の測定には、膵アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ1など膵特異性の高いものを用いる。

*⁴“BT-PABA 試験(PFD 試験)における尿中 PABA 排泄率の低下”とは、6時間排泄率70%以下をいう。

解説 3. MRCP については、

1) 磁場強度1.0テスラ(T)以上、傾斜磁場強度15mT/m以上、シングルショット高速SE法で撮像する。

2) 上記条件を満足できないときは、背景信号を経口陰性造影剤の服用で抑制し、膵管の描出のため呼吸同期撮像を行う。

酵素値の異常、⑤膵外分泌障害のうち2項目以上が認められれば、確診に診断をグレードアップできる。画像上の準確診所見はあるが、③④⑤の臨床症状や検査所見が認められない例や

1項目のみ認められる例が最終的に準確診と診断される。一方、US、CTなどで「①特徴的な画像所見」が認められない症例で、③④⑤に「⑥1日80g以上(純エタノール換算)の持続す

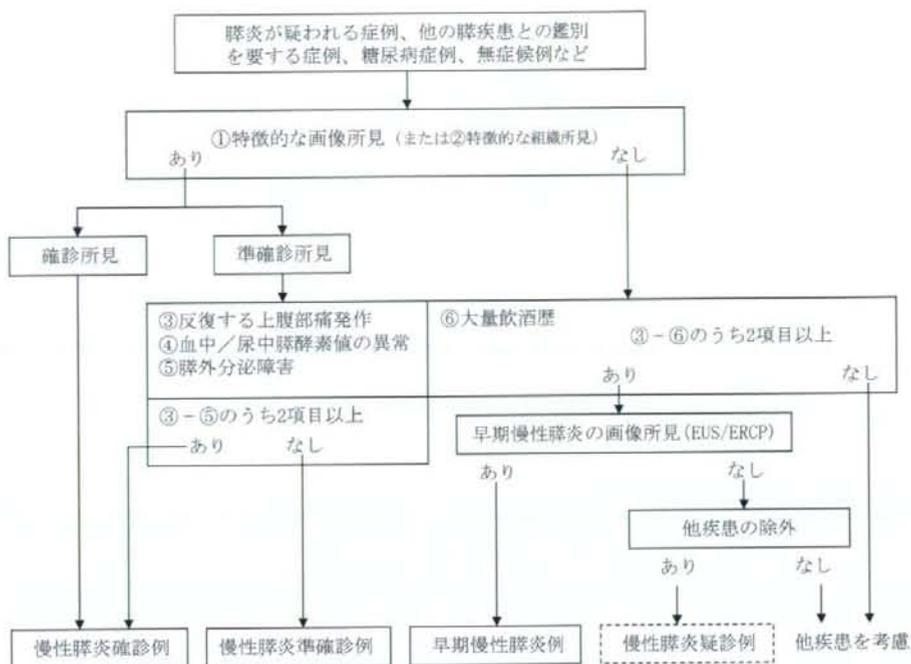


図5 慢性膵炎診断の手順(改訂案)

る飲酒歴」を加えた4項目中2項目以上認められる症例にはEUSまたはERCPによる精査が勧められる。これらによって「早期慢性膵炎の画像所見」に合致する所見が認められる症例を早期慢性膵炎と診断する。③-⑥のうち2項目以上を有するが、「早期慢性膵炎の画像所見」が認められない症例が慢性膵炎疑診例と診断されるが、他疾患を慎重に除外する必要がある。なお、「②特徴的な組織所見」にも確定所見と準確定所見を設けており、組織のみでも慢性膵炎の診断が下せる診断体系になっている。しかし、組織所見によって慢性膵炎の診断を確定するためには十分量の膵組織が得られる必要があり、膵切除例や剖検例など特殊な場合に限られる。

東北大学消化器内科で慢性膵炎を疑われて検査入院した154例について現行基準を用いて診断すると、慢性膵炎確定例が133例、準確定例が8例、疑診が13例であった。この154例に改訂案を適用した場合、18例(11.7%)が現行基準の診断と一致しなかった。現行基準の確定例133例では、3例(2.3%)のみが改訂案で診断が変わり、2例は準確定例、他の1例は早期慢性膵炎と診断

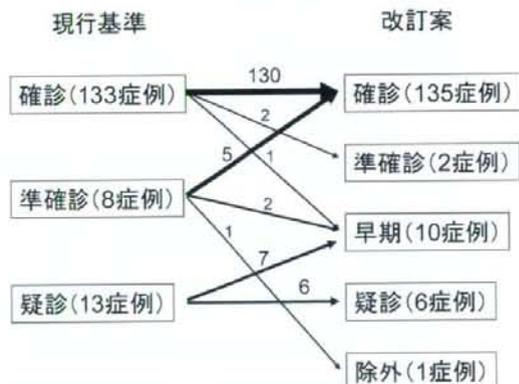


図6 慢性膵炎を疑われた154例の診断における現行基準と改訂案の比較

された。一方、現行基準の準確定例8例は全てが改訂案で診断が変わり、5例が画像所見に臨床症状と検査所見が加わることによって確定と診断され、2例が早期慢性膵炎と診断された。現行基準で疑診と診断された13例中7例が改訂案では早期慢性膵炎、6例が疑診例と診断された(図6)。

提示した改訂案は慢性膵炎の診断基準として臨床妥当なものと考えられた。今後は多数の症例を用いて検討を重ね、臨床診断基準として

の妥当性をさらに検証する必要がある。

3. 早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査

早期慢性膵炎ならびに慢性膵炎疑診例の前向き予後調査のプロトコールを作成し、研究代表者の所属する東北大学医学部倫理委員会の承認を得た。臨床において早期の慢性膵炎がどのような転帰をとるかは明らかでない。さらには、早期の慢性膵炎症例に治療を行うことで膵炎進展を抑えられるのか、また可逆性に正常に戻るのかも明らかではない。したがって本研究では、早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診症例の病態および治療の有無による転帰を検討する目的で、前向き予後調査を実施することを計画した。本研究により早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の予後および治療の有用性が明らかになると期待される。

4. 早期慢性膵炎と経口蛋白分解酵素阻害(PI)薬使用の実態調査

京滋膵疾患フォーラムの参加者110名中64名の医師からアンケート回収が可能であった。開業医26名、病院勤務医28名、大学勤務医10名であり、消化器を専門とする医師は全体の52%であった。治療内容について複数回答可能形式で質問した結果、勤務形態に関わらず80%以上の医師が経口PIを使用していた。次いで、消化酵素薬が64%、胃酸分泌抑制薬が45%、鎮痛・鎮痙薬が40%、精神安定薬・抗うつ薬が6%に用いられていた。PI剤の使用実態に関しては、いずれの群も適正使用量での継続が40-46%と最も多く、次いで症状消失で減量するが23%で、症状消失で中止するは14%と最も少なかった。使用期間に関しては、バラツキが大きく、大学勤務医では数年以上の内服継続が主体であり、病院勤務医では半年以上2年以内が最も多く、一方開業医では半年以内から数年単位、時には10年近い治療継続症例があることも判明した。長期投与理由として、症状再燃防止が最も多く平均45%、慢性膵炎進展抑制が平均19%であり、大学以外では患者の希望に応じた長期内服継続例も認められた。早期慢性膵炎の診断が可能となれば、その進展過程の追跡が可能となり、積極的な経口PI剤

介入が慢性膵炎進展阻止対策になるか検討可能と考えられた。

5. 慢性膵炎の素因に関する検討

PRSS2 遺伝子の解析では、健常対照群378例中25例(6.6%)にp.G191R多型を認め、慢性膵炎患者では241例中3例(1.2%)に認めた。慢性膵炎における本多型の頻度は健常者に比べ有意に低頻度であった(P=0.001; OR, 0.178; 95% CI 0.057-0.561)。成因別では、アルコール性で0.9%、特発性で1.0%であり、どちらも健常者に比べ有意に低頻度であったが、自己免疫性膵炎では4.8%と健常者と有意差を認めなかった。CTRC 遺伝子の解析では、既知の多型であるp.G60Gと新規に同定されたミスセンス変異p.R29Qをそれぞれ1例に認めた。またintron領域の4つのタイプの多型を同定した。しかし主要な変異と考えられているp.R254Wとp.K247 R254delは同定されなかった。

PRSS2 遺伝子のp.G191R多型は、本邦においても慢性膵炎に対し保護的に働く可能性が考えられた。CTRC 遺伝子解析では、新規のミスセンス変異p.R29Qを同定したが既知の変異は同定されておらず、本邦におけるCTRC 遺伝子変異のタイプや頻度が欧米と異なる可能性が考えられた。

6. 慢性膵炎線維化の治療法の開発

2009年に本研究班で行われる慢性膵炎の実態に関する全国調査の二次調査で登録された患者を対象に、膵石あり例を症例、膵石なし例を対照とし、メシル酸カモスタット、ACI、ARB、チアゾリジン誘導体の使用状況を記載した臨床調査票を基に、症例対照研究を行うことを計画した。1)症例群と対照群で、上記薬剤の使用との関連を検証する。2)症例群では石灰化が確認された日を、対照群では調査日を、それぞれ基準日とし、膵炎の推定発症日、石灰化の確認日、治療薬剤の投与開始日を測定し、薬剤投与期間、投与期間と石灰化との関連を検討する。本検討により、In vitroで膵星細胞の活性を抑制することが示されている薬剤が¹⁸⁾、臨床的にも慢性膵炎の線維化進展に抑制効果を有するか、手がかりがつかめると期待される。

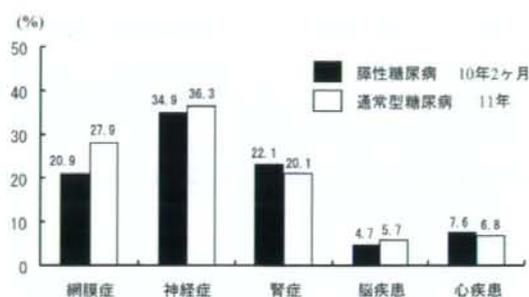


図7 真の糖尿病患者における糖尿病合併症の頻度

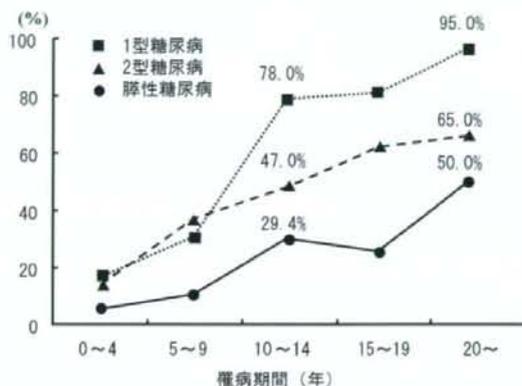


図8 糖尿病罹病期間別の網膜症合併症頻度

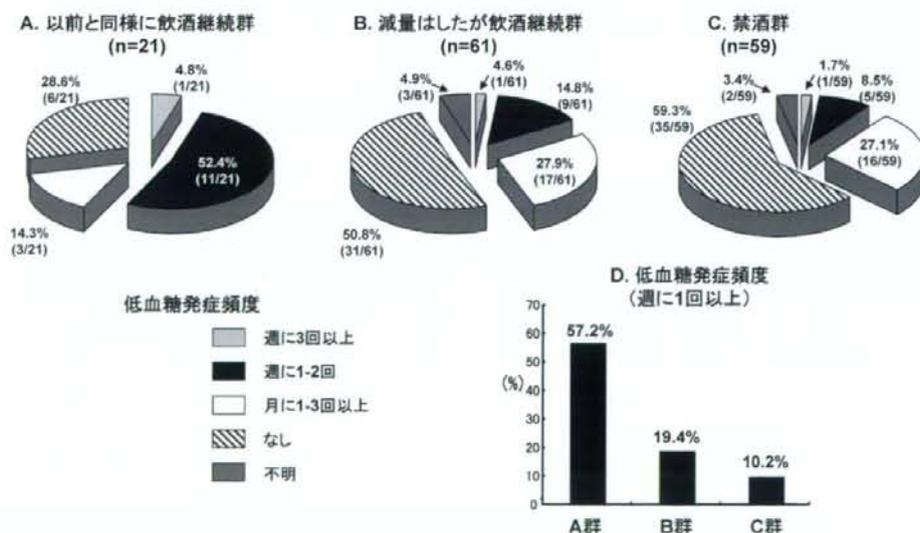


図9 アルコール性慢性膵炎に伴う糖尿病患者—インスリン治療者の飲酒状況による低血糖発症頻度—

7. 糖尿病患者全国調査2005最終報告

本邦における真の糖尿病患者の2005年の年間受療者数は約19,500人と推定され2005年の糖尿病の0.8%を占めていた。有病患者数は人口10万人当たり約15.2人、新規発症数は約1.1

人と推定された。真の糖尿病患者は通常型糖尿病に比べ、網膜症の合併頻度が低かった(図7, 8)。慢性膵炎に伴う糖尿病患者ではアルコール性が77.3%と最も多く、膵石の合併を62.5%に認めた。慢性膵炎に伴う糖尿病患者では飲酒

継続者が53.7%と多く、また、インスリン治療が66.7%に施行されていた。インスリン治療群で飲酒継続者に低血糖発症頻度が高率であった(図9)。慢性膵炎で膵性糖尿病を合併している症例には禁酒を第一とした生活指導が重要であることが確認された。

8. 慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成

アンケートを42施設に送付し、これまでに回答を得た15施設(回答率35.7%)について解析を行った。断酒指導に関しては大部分が口頭による指導にとどまり、専門施設との連携は少数であった。原因として専門施設との連携の不備および患者のコンプライアンスの低下が考えられた。アルコール依存症のスクリーニングも皆無に等しく、一般内科医として使えるアルコール依存症診断ツールの必要性を感じた。食事栄養指導に関しては脂質摂取量、カロリー摂取量は明確な数値の認識がなく指導不足の要因と思われた。食事栄養指導をする職種は主に栄養士であり、栄養士にとって指導しやすい指針が必要と考えられた。膵性糖尿病の指導も同様の結果であった。これらの結果を基にし、慢性膵炎患者の食事・栄養指導、膵性糖尿病合併例に対する食事指導および低血糖時の対処、アルコール依存症合併例に対する断酒指導指針を作成していく。

9. 膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン作成

クリニカルクエスチョン(CQ)を「疾患概念と病態」、「診断」、「治療」の3項目に分け、計20個のCQを作成した。このガイドラインの中心となる「治療」は、経消化管内視鏡治療、経乳頭の内視鏡治療、外科的治療に分けて作成した。医学中央雑誌およびPubMedにて「膵」と「仮性嚢胞」をキーワードに検索した中から会議録を除いた文献を1次選択とし、各担当者が各項目について20文献以内を2次選択して、クエスチョンに対する解答並びに解説を加えた。ワーキンググループの中で検討して修正を加えたものを最終案とした。現在、最終作業に取り組んでおり、今年度中にガイドラインを完成する。「膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン」の作成は、慢性膵炎急性増悪における膵仮性嚢胞の治療指針を提示することで、さらな

る治療成績の向上、ひいては長期予後を改善するために有意義なものと考えられる。

10. 慢性膵炎と膵癌の関連性についての調査研究

2003年に実施された慢性膵炎の長期予後調査の二次調査票をもとに調査を行うために、東北大学倫理委員会に実施計画書を提出した。また、同時に2003年の予後調査の二次調査票をもとに調査対象症例の把握を行うよう努めた。しかしながら、前回の調査研究者ほか各方面をあたったが、残念ながら二次調査票を得ることができず、調査対象症例の把握が困難であった。そのために前向き長期予後調査を行うことを断念し、各協力施設において長期観察されている慢性膵炎患者例に対して、後向き長期予後調査を行う方法に変更することとした。新たな調査票を作成し、各施設での長期観察例において、膵癌の発生状況などの調査を行っていくこととした。

Ⅲ. 自己免疫性膵炎

1. 自己免疫性膵炎の実態調査(第2回全国調査)

調査の結果、2009年1月21日の時点で、727診療科から回答があり、回収率は24.1%であった。このうち特別階層病院を除く対象診療科(n=2,935)からの有効回収率は23.3%であり、第1回全国調査の最終有効回収率33.02%を大きく下回っている¹⁰⁾。1月21日以後も回答が送付されており、回答送付が途絶えた時点で最終集計をする予定である。

今回の調査はAIP臨床診断基準2006を満たす症例を対象としたこと、またAIPの疾患概念が衆知されてきたことより、前回の調査に比べより多くの症例の報告が予想される。実際、第1回全国調査の対象診療科は2,972と今回とはほぼ同じであるが(3,015診療科)、すでに785例のAIP症例の受療の回答があり、前回の最終報告症例数(294例)を大きく上回っている。第1回全国調査において疑い例を含めたAIPの推計年間受療者数約1,700人に対し、現時点で暫定的に推計したAIPの年間受療者数は約3,000人と1.76倍になっている。最終的な集計

を待ち、罹患者数および有病者数の報告を行う予定である。

2. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン作成

Clinical Question は、I. 概念と診断(13 CQ), II. 膵外病変・鑑別診断(12 CQ), III. 治療・予後(11 CQ)の合計36個のよりなり、Delphi法に基づき素案に対して2回の専門家の意見をもとめたところ、9点満点中平均7点以上の評価を得た。自己免疫性膵炎ではエビデンスの高い論文が少ないことより、専門家の意見をより客観的に反映できるよう、Delphi法にもとづいた診療ガイドラインの作成を行った。評価委員の評価を得て公表する準備が整った。

3. 自己免疫性膵炎の治療適応と再発に関する検討-活動性評価法の検討

スコア化による自己免疫性膵炎の活動評価方法を案として作成した。自験例にて診断スコアの検討を行ったところ、10点以上をAIPと診断すると感度81.3% 特異度100%であった。また、自験例で検討を行ったところ、活動度スコアはAIPの活動性を反映していることが示唆された。スコア化評価法が自己免疫性膵炎の診断、治療適応、緩解判定、再発に役立つ可能性が考えられた。

4. 自己免疫性膵炎におけるステロイド治療の最適化の検討(ステロイド維持療法の有用性に関する多施設共同ランダム化介入比較試験)

自己免疫性膵炎に対するステロイド維持療法の有用性を検証するため、研究班参加施設を対象に多施設共同ランダム化介入比較試験のプロトコールを作成した。これまで、AIPに対するステロイド治療のRCTはない。現在、わが国の多くの施設において、一定期間の維持治療後にステロイド投与が中止されていることを踏まえ、本試験の維持療法中止群として、緩解導入後に一定期間(ステロイド治療開始から6ヶ月まで)維持療法を行い、以後ステロイド剤の投与を中止するプロトコールとした。また、維持療法継続群として、経口プレドニゾン5.0-7.5 mg/日を(治療開始から)3年間継続するプロトコールとした。この2群で再燃率を

比較し、AIPに対するステロイド維持療法の有用性を検証する予定である。本研究によって再燃を効果的に予防し、副作用の少ないステロイド治療のエビデンスが得られると考えられる。

IV. 膵嚢胞線維症

1. 第4回膵嚢胞線維症全国疫学調査

本調査研究は、2008年11月17日に、東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会の承認を受けた(2008-312)。現在、名古屋大学医学部生命倫理委員会へ申請準備中である。今回の調査では、事務局を名古屋大学総合保健体育科学センター内に置き、個人情報管理者を小池晃彦氏(准教授、医師)に依頼する。2004年調査で個人調査票が得られた症例の追跡調査を行うため、名古屋大学倫理委員会の承認を得て、症例の対応表を移管する予定である。

当研究班では、1994年(松野班)²⁰⁾、1999年(小川班)²¹⁾、2004年(大槻班)²²⁾と、5年毎に過去3回の膵嚢胞線維症全国疫学調査を行ってきた。CFの診療においては、早期診断、呼吸器感染の予防と治療、および栄養状態の維持が重要である。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。2004年の調査では、個人調査票をもとにCF患者の病状の経過に加えて、診断と治療の実態をまとめて欧米と比較し、「膵嚢胞線維症の診療の手引き」として出版した。第4回全国疫学調査においても、同様の調査を行い「膵嚢胞線維症の診療の手引き」を改訂する予定である。

D. 結論

本研究班の初年度の検討として、急性膵炎、慢性膵炎、自己免疫性膵炎、膵嚢胞線維症の全国調査を企画し、調査を開始した。一次調査の中間報告としては、2007年1年間の急性膵炎受療患者数は58,474人(95%信頼区間 53,775~63,174人)と推定され、2003年の推定受療患者数35,300人に比べ患者数の顕著な増加が認められた。1998年の推定受療患者数は19,500人であったことから、10年間で約3倍に増加した

ことになる。また、2007年1年間の慢性膵炎の受療患者は44,100人(95%信頼区間39,600~48,500人)と推定され、2002年1年間の推定受療患者数45,200人と比べ大きな変動は認めなかった。自己免疫性膵炎に関しては、現時点で暫定的に推計した2007年の年間受療者数は約3,000人であり、2002年の第1回全国調査において疑い例を含めたAIPの推計年間受療者数約1,700人に対し、1.76倍に増加していることが示された。各疾患について詳細な二次調査を予定しており、得られたデータを基に以下の各検討課題を遂行する予定である。

重症急性膵炎においては、治療のgolden timeを設定し、尿中trypsinogen 2による急性膵炎の早期診断法と初期診療コンセンサスを確立・普及させ、新重症度判定基準の妥当性を検証して最適な患者搬送基準と受入施設の適切な施設要件を示し、perfusion CTによる壊死性膵炎の早期診断と動注療法などの特殊療法の早期介入による重症急性膵炎診療のアルゴリズムを確立することによって、地域性を考慮した急性膵炎、重症急性膵炎の診療体制を提言する。また、今年度は、重症急性膵炎に対する包括的診療報酬制度(DPC)による診断分類および点数の妥当性に関する予備調査もを行い、重症例では出来高算定に比べDPCでは大変低く算定されることを明らかにした。重症急性膵炎を適切に治療可能な施設要件を設定することと併せて、このような施設での重症例の診療には十分なインセンティブを与えることも重要と考えられる。今年度はさらに、重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況を検討した。その結果、重症急性膵炎の新規受給者数が増加する一方、長期間にわたる更新患者は減少してきており、本制度が浸透していることを明らかにした。一方、都道府県間における更新状況のばらつきや、妥当性を欠く理由により更新されているものもみられ、本制度の適切な運用の啓蒙にさらに努めることが重要と考えられた。また、医療上大きな問題であるERCP後膵炎の早期診断法を提案、その妥当性を検討し、早期治療介入指針を形成し、予防法についても前向き検討を行う基盤を整えた。

慢性膵炎では、早期慢性膵炎の疾患概念を取り入れた慢性膵炎臨床診断基準の改訂案を作成した。臨床診断基準に基づき、早期慢性膵炎患者および慢性膵炎疑診例の前向き追跡調査を計画しており、そのプロトコールを作成した。また、治療介入が予後を改善するかどうかを検討するため経口PI剤の使用状況に関する予備調査を行った。患者側の遺伝的背景としてPRSS2とCTRC遺伝子の解析を行い、PRSS2のp.G191R多型がわが国の慢性膵炎発症に予防的に働いている可能性を明らかにした。一方、慢性膵炎患者の長期予後を改善するために、膵線維化抑制薬剤の検討を計画、禁酒・生活指導指針作成のためのアンケート調査を行い、膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドラインを作成した。また、2005年の膵性糖尿病全国調査の最終集計を行い、真の膵性糖尿病の病態、合併症頻度、予後悪化因子を明らかにした。今後は慢性膵炎の合併症とされる膵癌の実態についても検討を行い、発症予防法についても提言したい。

自己免疫性膵炎では、診療ガイドラインの作成を進め、ほぼ完成の段階に至った。診療ガイドラインの普及により、自己免疫性膵炎の衆知と診療レベルの均質化が期待される。また、ステロイド治療に関して世界初のエビデンスを形成するために、RCTのプロトコールを作成し、検討を開始する体制を整えた。

膵嚢胞線維症に関しては、第4回の全国疫学調査の準備を進め、わが国のCFの遺伝子異常について解析を進めた。

E. 参考文献

1. 武田和憲, 木村憲治, 佐藤明弘: perfusion CTによる急性壊死性膵炎の診断. 膵臓 2007; 22: 547-555.
2. 片岡慶正, 大槻 眞, 木原康之, 下瀬川 徹, 武田和憲, 竹山宜典, 成瀬 達, 伊藤鉄英, 乾和郎, 北川元二, 安田健治朗, 坂田育弘, 古屋智規, 難治性膵疾患に関する調査研究班分担研究者・研究協力者. 重症急性膵炎における動注療法の適応と開始時期, 施行期間の検討. 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18年度総括・分担研究報告書 37-40, 2007.
3. 片岡 慶正, 大槻 眞, 木原康之, 阪上順一, 下瀬川徹, 武田和憲, 伊藤鉄英, 竹山宜典, 乾和郎, 北川元二, 古屋智規, 田中滋城, 佐田尚宏, 内田尚仁, 広田昌彦, 明石隆吉. 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. 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~19年度総合研究報告書 61-69, 2008.
 4. 急性膵炎の診療ガイドライン第2版作成出版委員会編: エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン第2版. 金原出版, 東京, 2007, pp 1-131.
 5. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス改訂委員. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス改訂第2版. 厚生労働省難治性疾患克服事業難治性膵疾患に関する調査研究班(主任研究者大槻眞)編. アークメディア, 東京, 2008, pp 1-42.
 6. Hedström J, Korvuo A, Kenkimäki P, Tikanoja S, Haapiainen R, Kivilaakso E, Stenman UH. Urinary trypsinogen-2 test strip for acute pancreatitis. *Lancet*. 1996; 347: 729-30.
 7. Freeman ML. Pancreatic stents for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1354-65.
 8. Witt H, Sahin-T?th M, Landt O, Chen JM, Kähne T, Drenth JP, et al. A degradation-sensitive anionic trypsinogen (PRSS2) variant protects against chronic pancreatitis. *Nat Genet*; 2006; 38: 668-673.
 9. Rosendahl J, Witt H, Szmola R, Bhatia E, Ozsvári B, Landt O, et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet*; 2008; 40: 78-82.
 10. 大槻 眞, 白鳥敬子, 峯 徹哉, 神澤輝実, 伊藤鉄英, 村上隼夫, 下瀬川徹, 森安史典, 糸井隆夫, 黒田嘉和, 上田 隆, 成瀬 達, 北川元二, 木下壽文, 児玉孝仁. 慢性膵炎の長期予後調査. 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 平成16年度 総括・分担研究報告書 2005; 151-156.
 11. 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: 395-7.
 12. 大槻 眞, 木原康之, 菊池 馨, 石川英樹, 江副康正, 小野里康博, 中江康之, 太田英敏, 明石隆吉, 飯田洋三, 木戸川秀生, 小山元一, 田中滋城, 重松 忠, 豊川達也, 糸井隆夫. 急性膵炎全国調査 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成16年度 総合研究報告書 2005; 56-63.
 13. 小川道雄, 広田昌彦. 急性膵炎の症例調査. 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11~13年度総合研究報告書. 2002; 17-35.
 14. 武田和憲, 大槻 眞, 須賀俊博 他: 急性膵炎重症度判定基準最終改訂案の検証. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)分担研究報告書 p 29-33, 2007.
 15. 小川道雄, 広田昌彦ほか: 急性膵炎の Stage 分類, 厚生省特定疾患消化器系疾患調査研究班難治性膵疾患分科会. 平成10年度 総合研究報告書 p 19-22, 1999.
 16. 多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. 武田和憲(国立病院機構仙台医療センター), 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. *胆と膵* 2007; 28: 967-972, 2007.
 17. 大槻 眞, 田代充生, 西森 功, 伊藤鉄英, 須賀俊博, 宮川宏行, 下瀬川徹, 松元 淳, 神澤輝美, 津久見弘, 吉田 仁, 真口宏介, 岡崎和一, 池田靖洋, 成瀬 達, 大久保賢治, 丸山勝也, 中村雄二, 税所宏光, 山口武人. 慢性膵炎の疫学調査. 厚生労働省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16年度 総括・分担研究報告書

2005; 146-150.

18. 正宗 淳, 下瀬川徹. 慢性膵炎の線維化機序と治療, 将来の展望. *Pharma Medica* 2007; 25: 35-9.
19. 西森 功. 自己免疫性膵炎の疫学調査, 自己免疫性疾患に合併する慢性膵炎の実態調査, 自己免疫性膵炎の発症機序の解明と治療指針の作成. 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15年度 総括・分担研究報告書 2003: 183-94.
20. 田代征記, 佐々木賢二. 本邦における膵嚢胞線維症 (Cystic fibrosis) の遺伝子診断, N1303K の変異解析 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班 平成6年度研究報告書 1994: 20-23.
21. 玉腰暁子, 林 櫻松, 大野良之, 小川道雄, 広田昌彦, 衛藤義勝, 山城雄一郎. 膵嚢胞線維症 全国疫学調査成績 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 2001: 92-95.
22. 成瀬 達, 石黒 洋, 玉腰暁子, 吉村邦彦, 広田昌彦, 大槻 眞. 第3回膵嚢胞線維症全国疫学調査 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 平成17~19年度総合研究報告書 2008: 205-215.

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 下瀬川徹. 自己免疫性膵炎: 定義と概念. *肝胆膵* 2008; 56: 159-66.
- 2) 下瀬川徹. 急性膵炎の Atlanta Classification の改訂をめぐる動向. *胆と膵* 2008; 29: 345-50.
- 3) 正宗 淳, 菊田和宏, 渡邊 崇, 佐藤賢一, 下瀬川徹. 膵星細胞は血管新生を誘導する. *膵臓* 2008; 23: 587-93.
- 4) Kume K, Masamune A, Takagi Y, Kikuta K, Watanabe T, Satoh K, Satoh A, Hirota M, Hamada S, Shimosegawa T. A loss-of-function p.G191R variant in the anionic

trypsinogen (PRSS2) gene in Japanese patients with pancreatic disorders. *Gut*; 2008 Dec 3. [Epub ahead of print].

- 5) 武田和憲. 急性膵炎重症化機序としての vasospasm. *膵臓* 2008; 23: 66-73.
- 6) 武田和憲. 急性膵炎をめぐる最近の動向. *胆と膵* 2008; 29: 277-9.
- 7) Yasuda M, Ito T, Oono T, Kawabe K, Kaku T, Igarashi H, Nakamura T, Takayanagi T. Fractalkine and TGF- β 1 levels reflect the severity of chronic pancreatitis in humans. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6488-95.
- 8) Okazaki K. Are regulatory molecules for T cells involved in the development of autoimmune pancreatitis? *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 595-6.
- 9) Sakaguchi Y, Inaba M, Tsuda M, Quan GK, Omae M, Ando Y, Uchida K, Okazaki K, Ikehara S. The Wistar Bonn Kobori rat, a unique animal model for autoimmune pancreatitis with extrapancreatic exocrinopathy. *Clin Exp Immunol*. 2008; 152: 1-12.
- 10) Fukui T, Mitsuyama T, Takaoka M, Uchida K, Matsushita M, Okazaki K. Pancreatic cancer associated with autoimmune pancreatitis in remission. *Intern Med*. 2008; 47: 151-5.
- 11) Miyoshi H, Uchida K, Taniguchi T, Yazumi S, Matsushita M, Takaoka M, Okazaki K. Circulating naïve and CD4+CD25 high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2008; 36: 133-40.
- 12) 乾 和郎, 芳野純治, 奥嶋一武, 三好広尚, 中井喜貴. 仮性嚢胞の内視鏡的治療. 松野正紀監修, 武田和憲編. 急性膵炎の診療 update. 東京. 鳥居薬品. 2008; 153-156.
- 13) 西森 功, 大槻 眞, 大西三朗. 自己免疫性膵炎の2006年改訂診断基準の国際比較とアジア統一診断基準. *肝胆膵* 2008;

56: 167-77.

- 14) 大槻 眞, 西森 功: 新しい診断と治療のABC 54/消化器8, 膵炎・膵癌(下瀬川徹, 編), 第3章 自己免疫性膵炎, 概念・定義と疫学. pp 122-128, 最新医学社, 大阪, 2008.
- 15) 成瀬 達, 石黒 洋, 玉腰暁子, 吉村邦彦, 広田昌彦, 大槻 眞. 第3次膵嚢胞線維症全国疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)分担研究報告書. 平成17年度~19年度 総合分担研究報告書, p 205-215, 2008.
- 16) 広田昌彦, 大村谷昌樹, 陶山浩一, 尾崎宣之, 井田 智, 田中 洋, 高森啓史, 馬場秀夫. 急性膵炎重症化の分子機構. 胆と膵 29: 313-316, 2008.
- 17) 広田昌彦, 大村谷昌樹, 馬場秀夫. 急性膵炎: 成因・発症機序・重症化機序. In: 膵疾患へのアプローチ, 下瀬川徹編, 中外医学社, pp. 11-17, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

分担研究報告