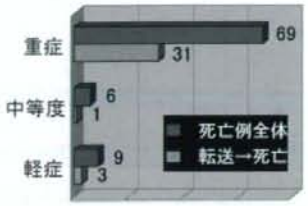
急性膵炎全国疫学調査2003年度症例1,779症例中、死亡例84例について解析

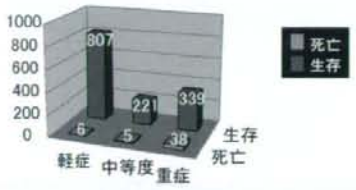
## 旧重症度判定基準における転送例と生命予後の検討

1,779例中
転送例379例(21%),
重症例としての転送が
187例(50%)を占める

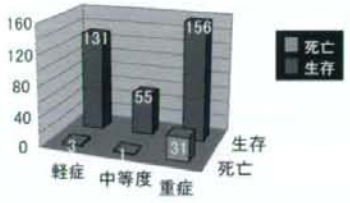
診断時点での重症度からみた死亡例の中で占める転送例の割合




自施設入院症例の重症度と予後




転送されてきた症例の重症度と予後




死亡例84例中、転送例が35例(41%)、
重症での死亡例の45%(31/69)が転送例である！
転送例379例中、重症例としての転送が187例
(50%)、その中の死亡例が31例(17%)であった！

図 2

表 1

新旧の重症度score と症例分布

2006-2007年急性膵炎全国前向き調査研究症例204例から欠損値のない156例について解析

| | 旧スコア | | 新スコア | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 軽症・中等症 69.2% (108/156) | 0 | 77 | 0 | 66 | 軽症 86.5% (135/156) |
| | 1 | 31 | 1 | 51 | |
| | 2 | 15 | 2 | 18 | |
| 重症 30.8% (48/156) | 3 | 9 | 3 | 11(1) | 重症 13.5% (21/156) |
| | 4 | 7 | 4 | 4(0) | |
| | 5 | 6 | 5 | 4(2) | |
| | 6 | 3(1) | 6 | 2(1) | |
| | 7 | 2(1) | 7 | | |
| | 8 | 0 | 8 | | |
| | 9 | 1 | 9 | | |
| | 10 | 2(2 | | | |
| | 11 | 2 | | | |
| | 12 | 1 | | | |
| | 計 | 156 | 計 | 156 | |

( )内死亡数

表 2

新旧の重症度scoreと致死率

2006-2007年急性膵炎全国前向き調査研究症例204例から欠損値のない156例について解析

| | 旧重症度スコア | |
|---|---|---|
| | ≦1 | 2≦ |
| 例数 | 108 | 48 |
| 死亡数 | 0 | 4 |
| 致死率 | 0% | 8.3%** |

**p<0.05

| | 新重症度スコア | |
|---|---|---|
| | ≦2 | 3≦ |
| 例数 | 135 | 21 |
| 死亡数 | 0 | 4 |
| 致死率 | 0% | 19.1%* |

*p<0.0005

に欠損値のない症例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・中等度は69.2%(108/156例)，2 点以上の重症は30.8%(48/156例)であったが，新基準の下での評価では重症度スコア 2 点以下の軽症は86.5%(135/156例)，3 点以上の重症は13.5%(21/156例)となる(表 1)．この調査で認められた死亡例はすべて重症例であったが，新旧基準スコアに照らし合わせた致死率の検討では，旧基準で8.3%(4/48例)に対して新基準では19.1%(4/21例)と明らかに高くなる(表 2)．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ことも判明し(表 3)，しかも重症度スコアおよび CT Grade が同時に重症と判定される例ではその致死率が急激に30%まで上昇することがわかった[1~3]．

研究 3. 以上のように，新たな重症度判定基準が施行された状況では，その重症例は従来の重症例の感覚とは異なり，致死的経過を辿りうる真の重症例に限定される方向性が高い．新基準においても発症から48時間以内の重症度評価は予後予測可能なシステムであるが故に，急性膵炎診療に携わる医療機関では，適切な重症度判定はもとより初期治療と救命目的の next strategy，すなわち特殊療法の選択と対応可能

表3

2006-2007年急性膵炎全国前向き調査研究

造影CT Gradeと臓器障害合併率、致死率

| CT Grade | 例数 | 臓器障害合併率 | 致死率 |
|---|---|---|---|
| CT Grade 1 | 115 | 4.3% | 0% |
| CT Grade 2 | 14 | 42.9%** | 14.3%* |
| CT Grade 3 | 13 | 46.2%** | 15.4%** |

*p<0.05 vs CT Grade 1
*p<0.001 vs CT Grade 1

な医療機関への早急な搬送の決断が迫られる．一方では，後送病院としての施設要件は何か？重症急性膵炎に対応可能な施設とは何か？高次医療機関の施設要件を明示する必要性がある．いまや，わが国の急性膵炎診療の指針とされる「急性膵炎の診療ガイドライン」と「急性膵炎における初期診療のコンセンサス」はともにその改訂作業に入っているが，その整合性が求められる．一方では，新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月から新基準はすでに施行下にあり，重症急性膵炎診療は止まらない現状から，わが国のEBMと医療情勢を鑑み，以下の搬送基準および高次医療施設要件(案)(表4)を提示した．今後，上記の2つの指針作成委員会とも共同歩調の上，整合性と統一化を目標に，重症急性膵炎の救命率向上を図ることとした．

表4

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。

## D. 考察

急性膵炎は入院治療が原則である[1,4]．急性膵炎と診断された場合は直ちに重症度判定を行い，血圧，脈拍，呼吸数，体温，尿量などのモニタリングと十分量の初期輸液をはじめとする全身管理が基本である．来院時および入院時軽症であっても急激に重症化する場合があり，たとえ軽症であっても入院後数日間は慎重に重症度判定を繰り返すことが必要である．従来から『重症例』は高次医療機関への搬送が推奨されてきた．高次医療機関において対応が求められる治療法としては，膵局所動注療法やCHDFが代表的である[1]．前者は膵局所重症化対策としての治療法であり，本研究班による急性膵炎全国前向き調査研究から，その適応と開始時期，施行期間に関する指標が提示された[1,5~6]．すなわち，造影CTにて膵全体の1/3以上の領域で造影不良域がみられる例が適応とされ，より早期施行例での効果発現が期待されることから，発症から2-3日以内の開始が推奨される．この適応例すべてが新基準でのCT Grade 2以上の重症例とはならないが，今後動注療法目的の早期搬送例がどの程度の割合を占めるかどうかについては今後の検証が必要となる．一方では，全身性重症化対策としてのCHDFが保険診療下に実施されているが，renal indicationとnon-renal indication[1,4]ではその開始時期の解釈に差が生じることから，搬送時期の判断も異なってくる．完成された多臓器機能不全例ではCHDFの効果は期待しがたい点とCHDFによる炎症性メディエーター除去から全身性炎症反応対策と多臓器機能不全の阻止対策からCHDFが推奨される方向にある．十分な初期治療を行っても重症度スコアが経時的に上昇する重症例では開始時期を早める

ことが望ましい[1]．また，胆石性膵炎とくに総胆管結石が明らかな例では，急性胆管炎や胆管閉塞解除を目的とした内視鏡的治療可能な施設への早急な搬送が求められる[1,4]．さらには，集学的保存的治療抵抗性の感染性膵壊死では，ネクロゼクトミーを中心とする外科的治療の選択が迫られる[1,4]．このような高度な特殊治療の判断は時機を逸することはできない点や合併する全身性重要臓器機能障害や重症感染症の病態把握の下に絶えずチームワーク医療の中で適応を決める問題点もあり，搬送およびその受け入れに際しては，慎重な対応が必要となる．

したがって，膵局所重症化対策と全身性重症化対策を念頭に，個別治療内容によっては重症急性膵炎に対応可能な施設と，すべてを使い分けあるいはすべてを駆使可能な高次医療機関は区別すべきものかも知れない．今回提示したと搬送基準と高次医療施設要件(案)は地域性とハードルの高さを考慮する必要性もある．いずれにせよ，新重症度判定基準の下での『重症例』は従来の感覚での重症例よりも明らかな重症例でスコアの高い例が選別されている意識が必要である．以下の点について十分な討議と検証が必要である(表5)．

新基準での重症すべてを高次医療機関での治療対象とするか？その際の重症度スコアは≧3点もしくは≧5点か？急性膵炎患者を入院対象とする中で，一般病院レベルでも判定可能なように重症度スコアのみで規定するか？確かに新基準では，重症度スコア判定は造影CT評価に比していつでも，どこでも簡便に行える判定基準である．しかし，2003年度全国調査では画像診断法について記載の明かな1,359例中1,312例(96.5%)がCTを選択し，CT単独での診断が1,115例(82.0%)であった[7]．さらに，2006-2007年急性膵炎全国前向き調査研究での登録症例204例では発症から48時間以内の膵局所重症度判定に“記載なし”7例を除き，197例(97%)にCT診断が実施され，単純CTのみが13例，残り184例(90%)において造影CT診断が適応されていた[6]．このように最近のわが国の急性膵炎診療の動向として，CT診断特に造影CT診断実施例が大幅に増加しているのも現状

表5

**今後の検討と検証**

- 新たな重症度判定基準での「重症」すべてを高次医療機関での治療対象とするか？
- 重症例に対応可能な施設と高次医療機関の区別？
- 重症度スコア≧3（もしくは≧5？）
- 発症早期でのCT Grade≧2の取り扱い（動注を想定）
- 目的に応じた転送の時期を明示する必要性！
- 重症化が予測される症例の取り扱い？
- 新たな社会問題を生じないか？
- 「急性膵炎診療ガイドライン」第3版改訂との整合性！
- 新基準における急性膵炎全国調査での検証

である．このような実情の中で，造影CT評価と動注療法目的での搬送基準をどう扱うか？発症からより早期での動注療法の有用性の認識が高まる一方で，現在保険適応収載がない中での適応を見極めない動注療法の過度な一人歩きを危惧する考えもある．この点も，今後の大きな課題である．緊急搬送には該当しないが，治療抵抗性の感染性膵壊死や膵膿瘍では外科的治療の選択[1,4]が迫られる場合もあり，重症急性膵炎に対応できる施設であっても，膵臓外科医への搬送が必要となる場合もある．さらに，今回の新基準の検証で明らかにされたように“重症度スコア単独”もしくは“CT Grade単独”での重症例とは異なり，発症から48時間以内において“重症度スコアとCT Grade両者ともに重症”と判定される重症例での高い致死率の重み付け[1~3]を搬送基準に入れるのが妥当という意見もある．この点については，新基準における急性膵炎全国調査での検証も必要となる．膵局所重症化および全身性重症化の観点からそれぞれに対応可能な施設への搬送が望まれるが，今後は重症化が予想される症例を含めて，目的に応じた搬送時期を明示する必要性も求められる時代に突入した感がある．

## E. 結論

急性膵炎の重症度判定基準が全面改訂された．この新基準では従来の重症例に比してより重症の例に限定される可能性が高い．救命対策としての特殊治療(動注療法，CHDF, SDDなど)や外科的治療あるいは胆石性膵炎に対する

内視鏡的乳頭処置はもちろんのこと，MOF 対策としての全身管理，あるいは経腸栄養を含めた腸管対策と生体侵襲時の栄養管理などが重要となる[1,4]．新たな重症度判定基準の下での検証目的に次年度から急性膵炎全国調査が開始されるが，重症度判定基準改訂作業での2006年度全国前向き調査結果を踏まえて今回，たたき台としての「搬送基準と高次医療機関施設要件(案)」を提示した．

## F. 参考文献


1. 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, pp1-42.
2. 武田和憲，大槻　眞，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：急性膵炎重症度判定基準最終改訂案の検証．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19年度総括・分担研究報告書．29-33: 2008.
3. 片岡慶正．急性膵炎重症度判定基準2008改訂—検証と今後の展開．日消誌 105; 1166-1173, 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, pp1-131.
5. 片岡慶正，大槻　眞，阪上順一，下瀬川　徹，武田和憲，伊藤鉄英，乾　和郎，古屋智規，田中滋樹，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の検討—急性膵炎全国前向き調査研究からの解析．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19年度総括・分担研究報告書．44-51: 2008.
6. 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.
7. 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.


## G. 研究発表

1. 論文発表　　該当なし
2. 学会発表　　該当なし

## H. 知的財産権の出願・登録(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

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

# 重症急性膵炎の特殊療法の有用性に関する検証

研究報告者　竹山宜典　近畿大学医学部外科肝胆膵部門　教授

共同研究者
武田和憲（国立病院機構仙台医療センター外科），廣田昌彦（熊本医療センター）
伊佐地秀司（三重大学医学部肝胆膵外科），北川元二（名古屋学芸大学栄養科学研究科）
古屋智規（市立秋田総合病院外科），羽鳥隆（東京女子医科大学外科）
真弓俊彦（名古屋大学医学部救急・集中治療医学），下瀬川徹（東北大学消化器内科）

【研究要旨】

重症急性膵炎の特殊療法としての蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動注療法（CRAI）は本邦で考案された急性膵炎に特異的な治療法で，その有効性に関して世界的に関心が高まっているにもかかわらずエビデンスレベルが高い臨床研究が存在しない．一方，本邦ではCRAIはすでに広く普及しており，非施行例を含むRCT施行は困難と考えられる．現在，急性膵炎診療ガイドライン第3版の改訂作業が進行中であり，その中で，CRAIの有効性は必ずしも確立していないことを明確にし，その証明の必要性を明記してもらう．そのうえで，本研究班から全国の施設に，参加可能な研究デザインの条件をアンケート調査し，症例数の確保が担保したうえで，来年度の開始に向けて準備を行う．

## A. 研究目的

重症急性膵炎に対する特殊療法のうちで，わが国で開発された蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所動注療法（CRAI）は，広く実施されているにもかかわらず，その有用性や適応がいまだに明らかになっていない．そこでその有用性と適応の検証の施行可能な条件を検討し，実施に向けて準備を行う．

## B. 研究方法

CRAIの多施設共同RCTに関して，施行可能な解析条件を検討し，プロトコールの作成に向けてのコンセンサスを作成する．

## C. 研究結果

重症急性膵炎の特殊療法としては，蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所動注療法（CRAI），持続的血液濾過透析（CHDF），腹腔洗浄・腹膜灌流（PL）が上げられるが，CHDFはすでに保険適応が認められており，急性膵炎診療ガイドラインでも推奨度C1となっている．また，PLは，急性膵炎診療ガイドラインで推奨度Dであり，現在ほとんど施行されていない[1]．

一方，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．しかし，そのRCTの施行は，わが国では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，困難であることが予想され，実際過去の多施設協同RCTの試みは，解析必要症例200例に対し11例の集積に終わり，解析不能で終了している[2]．この中で，症例集積が困難であった理由として，すでに有用性が認識されていること，参加施設がすべて急性膵炎に関する専門施設であったためほとんど紹介症例で動注を行うことを前提として搬送されていること，すでにガイドラインに記載されている治療法（推奨度C1）であることなどが考察されている．

そこで，施行可能なRCTの条件として以下のようなものが考えられた．すなわち，本研究班により急性膵炎重症度判定基準が改定され，重症例と判定される症例の重症度が大きく変化することが予想されるが，新らしい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（図1）に対し

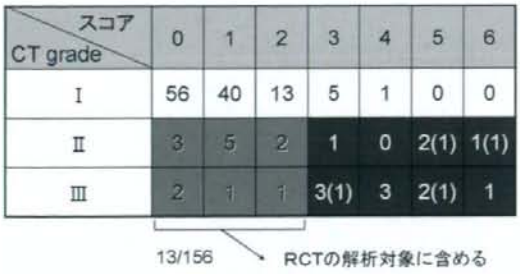



図1　新重症度判定基準の予後点数とCTスコアの度数分布（2006年度全国調査）

てCRAI(+)でRCTを行うことや，蛋白分解酵素阻害薬は両群で投与して，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．

## D. 考察

わが国で開発されたCRAIは重症急性膵炎における有効性がまだ証明されていないが，単施設における検証結果では，有効である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．そのためには，現在，改定作業中の急性膵炎の診療ガイドライン(第3版)におけるCRAIの推奨度をこれ以上上げないこと，RCTを行うことが本邦の医師の責務であることなどを盛り込むなどの配慮が必要であろう．いずれにせよ，CRAIに関する科学的検証を行うことが本研究班の責務であろう．

## E. 結論

重症急性膵炎治療としてのCRAIの有用性と適応条件の検証が必要であるとの認識に基づいて，これまでの問題点を踏まえて施行可能な多施設共同RCTの条件を作成し，実施に向けての作業を行う．

## F. 参考文献

1. 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)　急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会　編．金原出版株式会社(東京)．2007.
2. 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．28(11)：967-972，2007.

## G. 研究発表

1. 論文発表　　該当なし
2. 学会発表　　該当なし

## H. 知的財産の出願・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

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

# 急性膵炎の栄養と腸管対策に関する指針

研究報告者　竹山宜典　近畿大学医学部外科肝胆膵部門　教授

共同研究者
片岡慶正（京都府立医科大学消化器内科），廣田昌彦（熊本地域医療センター外科）
伊佐地秀司（三重大学医学部肝胆膵外科），北川元二（名古屋学芸大学栄養科学研究科）
下瀬川徹（東北大学医学部消化器内科）

【研究要旨】

2006年度の前向き急性膵炎全国調査のデータの解析では，選択的消化管除菌（selective digestive decontamination: SDD）と経腸栄養（enteral nutrition: EN）の施行率はそれぞれ6.3%，11.8%であり，これまでの全国調査に比較して増加傾向にあった．しかし，その施行率はいまだに低く，またSDDの施行期間が長く耐性菌の出現が危惧される．一方，急性膵炎の診療ガイドラインが現在改定作業中であり，第3版が改定作業中である．その中で，ENは推奨度が高いにもかかわらず，わが国では必ずしも施行率が高くないことを記載し，早期経腸栄養の必要性を啓蒙する必要がある．同時に施行率を高めることを目的として，どのような条件が満たされれば，急性膵炎の経腸栄養療法が施行可能か全国主要施設に調査を行い，施行可能なプロトコールの作成に向けて準備中である．

## A. 研究目的

重症急性膵炎の主たる死因となっている後期感染は，腸内細菌のbacterial translocationが原因であることが明らかになっている[1~3]．そして，その感染対策として，SDDやENなどの腸管を介した治療法の有用性が報告され[4,5]，その結果，2007年3月に改定された「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」でも，重症例におけるENとSDDの推奨度はそれぞれB，C2となった[6]．さらにimmunonutrition，synbiotics や[7]，発症早期の経胃的栄養法も注目を集めている[8]．ENを代表とする腸管対策は，医療経済上も優れており，ENを含めた腸管対策が急性膵炎の栄養療法のみならず感染対策としても治療の軸となることが期待される．しかし，現時点では，わが国では重症急性膵炎治療におけるENの施行率はいまだに低い．そこで，急性膵炎の経腸栄養療法が施行可能なプロトコールの作成を作成し全国の施設に向けて情報発信する．

## B. 研究方法

2006年度に行った前向き急性膵炎全国調査の解析結果から，本邦における重症急性膵炎に対する腸管対策の問題点を抽出し，それらを克服可能なプロトコールを作成して，研究班内および主要施設でアンケートを行う．

## C. 研究結果

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Treiz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%）では急性膵炎発症後7日以内にENが開始されていた．しかし，開始日の中央値は10日（平均値±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（図1）．また，開始時の投与カロリーを見ると，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．

投与され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るのに対し

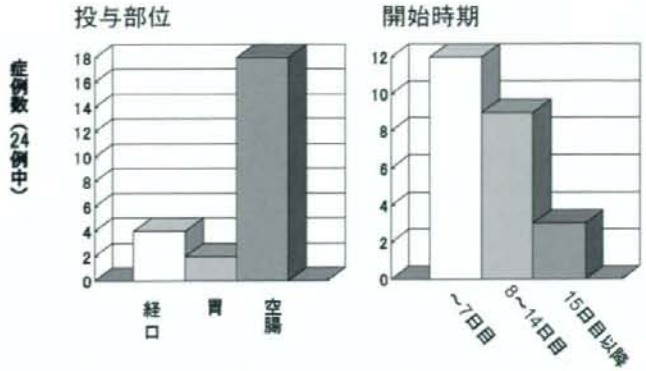



図1　急性膵炎EN施行例における投与部位と開始時期
（2006年度急性膵炎症例全国調査）

て，経腸投与の18例では免疫能強化製剤が10例(12.9%)に選択されており，その他の8例で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例で疼痛の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．

平成10年度の本研究班の調査では，重症急性膵炎192例中にENを施行された症例は12例(6%)であり[9]，2003年度の調査では急性膵炎中でEN施行率4.9%であるのに対して，本研究におけるENの施行率11.8%と比較して，3年の経過で施行率が上昇していた．

本調査結果では，SDD，ENともに半数以上の症例に空腸内投与が実施されており，空腸内投与が実施可能であることを示していた．また，SDDでは6日以内，ENでは7日以内に開始されている症例が約半数を占め，比較的早期からの開始も可能であることが示された．

しかし，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1)」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ールの作成を行う予定である．

## D. 考察

これまでの調査結果では，SDD，ENともに半数以上の症例に空腸内投与が実施されており，空腸内投与が実施可能であることを示していた．また，SDDでは6日以内，ENでは7日以内に開始されている症例が約半数を占め，比較的早期からの空腸内投与も可能であることが示されている．

しかし，いまだに施行率は低く，原告の施設で施行可能なプロトコールの条件として，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を明示することが必要と考えられた．

## E. 結論

本邦における急性膵炎治療としてのSDD，ENの問題点を踏まえて，急性膵炎治療における腸管対策の至適プロトコールを作成・提案してゆく方針である．

## F. 参考文献

1. Runkel NS, Moody FG, Smith GS, Rodroguez LF, LaRocco MT, Miller TA. The role of the gut in thENevelopment of sepsis in acute pancreatitis. J Surg Res 1991; 51: 18–23.
2. Gianotti L, Munda R, Alexander JW, Tchervenkov JI, Babcock GF. Bacterial translocation: a potential source for infection in acute pancreatitis. Pancreas 1993; 8: 551–558.
3. Kazantsev GB, Hecht DW, Rao R, FENorak IJ, Gattuso P, Thompson K, Djuricin G, Prinz RA.

表1　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を目的として行う．

投与経路

標準的には，栄養チューブを Treiz 靭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ーギーの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．


Plasmid labeling confirms bacterial translocation in pancreatitis. Am J Surg 1994; 167: 201–206.

4. Windsor AC, Kanwar S, Li AG, Barnes E, Guthrie JA, Spark JI, Welsh F, Guillou PJ, Reynolds JV. ComparEN with parenteral nutrition, enteral feENing attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. Gut 1998; 42: 431–435.
5. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomizEN prospective trial. Br J Surg 1997; 84: 1665–1669.
6. 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)　急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会　編．金原出版株式会社(東京)．2007.
7. Olah A, Belagyi T, Issekutz A, Gamal ME and Bengmark S: RandomizEN clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. Br J Surg 2002; 89: 1103–7.
8. Eckerwall GE, Axelsson JB, Andersson RG. Early nosogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis. Ann Surg 2006; 244: 959–967.
9. 小川道雄，広田昌彦，早川哲夫，松野正紀，渡辺伸一郎，跡見　裕，加嶋　敬，山本正博．重症急性膵炎全国調査：不明例の追跡調査を加えた最終報告．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　研

究報告書. 1999; 23–35.

## G. 研究発表

1. 論文発表　該当なし
2. 学会発表　該当なし

## H. 知的財産権の出願，登録状況(予定を含む)

1. 特許取得　　該当なし
2. 実用新案登録　該当なし
3. その他　　該当なし

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

# 急性膵炎の早期診断と重症化予知を目指して
## —尿中 trypsinogen-2 測定の検討

研究報告者　片岡慶正　京都府立医科大学大学院消化器内科学　准教授

共同研究者
竹山宜典（近畿大学医学部外科肝胆膵外科），伊藤鉄英（九州大学大学院　病態制御内科学）
真弓俊彦（名古屋大学医学部附属病院救急部・集中治療医学），伊佐地秀司（三重大学大学院肝胆膵・移植外科学）
北川元二（名古屋学芸大学管理栄養学部栄養学科），阪上順一（京都府立医科大学大学院消化器内科学）
横江正道（名古屋第二赤十字病院総合内科），下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

**【研究要旨】**

2008年10月から急性膵炎診断基準と重症度判定基準が新たに全面改訂され，簡便性と明快性が実現した．しかし，初期診療の重要性が叫ばれる中で，いつでも，どこでも実施可能な，迅速かつ簡便な急性膵炎診断検査法が，早期診断から適切な初期診療の上で強く望まれる．フィンランド（Medix Biochemica）で開発された尿中 trypsinogen-2 は 5～6 分で判定しうる検査法で，海外では特異性と診断能の検討から急性膵炎診断に高い有用性が報告されている．わが国の保険診療枠内では実施困難であり，この診断法が重症度予知システムに応用できれば，厚労省特定疾患の一つである重症急性膵炎の救命対策の上でその重要性は高い．共同研究プロジェクト『急性膵炎の早期診断と重症化予知に関する尿中 trypsinogen-2 測定の有用性に関する多施設共同臨床研究』遂行に向けて本年度は，主任研究者の東北大学において利益相反マネジメント委員会および倫理委員会での審査を経て，それぞれ2008年 9 月および12月に承認された．研究班構成メンバー施設および関連施設における今後の全国多施設共同研究の展開に向けたワークフロー，一括測定システムならびにその準備段階を構築した．

### A. 研究目的

急性膵炎の生命予後は，初期治療と重症化対策に大きく左右される．中でも，十分な初期輸液が最も重要とされる[1]．したがって，急性膵炎早期診断の成否が予後を規定するといっても過言ではない．腹痛を訴えて受診した患者に占める急性膵炎の頻度は約5%[2]といわれるが，通常では膵酵素測定と CT 検査をはじめとする画像診断の組み合わせにより診断が行われる．しかし，腹痛患者が受診する医療機関によっては，上記検査が即座に実施できない場合もしばしばある．

急性膵炎の初期診療の重要性が叫ばれる中で，いつでも，どこでも，施行可能な迅速かつ簡便な検査法の導入はきわめて重要である．フィンランドで開発された尿中トリプシノーゲン-2 測定法は，尿検体のテステープ法により 5～6 分で判定しうる検査法である．代表的な膵酵素であるアミラーゼに比してトリプシノーゲン-2 は急性膵炎患者での上昇率が高く，また血清よりも尿での上昇が大きいことが知られている[3～5]．海外での臨床成績では，感度，特異度，陽性予測値，陰性予測値の検討においても十分に臨床応用が可能であると報告されている．重症化予測の可能性を示唆する報告もある[6]．この検査法の診断能はもとより重症化予知の検証は，厚労省特定疾患の一つである重症急性膵炎救命対策の上で重要性が高く，本研究班の研究趣旨に合致するものと考えられる．今まで迅速かつ簡便な診断法が行えなかった実地臨床家では，この迅速測定法によって，急性膵炎の診断やその除外が可能となり，急性膵炎患者の早期からの適切な施設への転送や治療が可能となり，急性膵炎患者の重症化の抑制とともに生命予後の改善が期待される．

尿中トリプシノーゲン-2 測定に関しては，

わが国の保険診療枠内ではまだ正式に許認可されていない中で，本研究班構成メンバーおよびその関連施設における共同プロジェクト「急性膵炎の早期診断と重症化予知に関する尿中trypsinogen-2測定の有用性に関する多施設共同臨床研究」を企画し，わが国での臨床応用への導線の一助とすることとした．

### B. 研究方法(倫理面への配慮)

上記の多施設共同研究遂行に際しては，試薬の導入，各施設での検体収集～保存法，測定に際しての検体回収と一括測定システムの構築が必要となる．同時に保険診療外の検体測定に際しての倫理的配慮が求められる．一方では近年，医学研究における利益相反(当該企業等との利害関係)に関する諸問題の克服が必要となる．「尿中トリプシノーゲン-2検査試薬」はフィンランド(Medix Biochemica)で開発されたが，わが国での輸入業者はユニチカ㈱である．本研究で使用する検査試薬の提供，それを用いた尿検体の測定および検査結果報告は，ユニチカ㈱からの無償提供によるものである．本研究の遂行に際しては，企業等との利害関係についての常に公平性を保つ必要性がある．この点については，平成20年3月31日施行通知が行われた厚生労働科学研究における利益相反(Conflict of Interest: COI)の管理に関する指針(http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html#9)に準拠して，まず研究代表者(下瀬川徹)の所属する東北大学利益相反マネジメント委員会での審査を受け，平成20年9月16日に「急性膵炎の早期診断と重症化予知に関する尿中trypsinogen-2測定の有用性に関する多施設共同臨床研究」に対して正式承認を得た(図1)．その後，この多施設共同研究に関して研究代表者の東北大学医学部『倫理委員会』の審査に申請して，平成20年12月10日に承認を得た．同時に，COI委員会の勧告に従い本研究をUMINへの臨床研究登録の上，公開した(試験ID番号：UMIN000001622，平成21年1月7日～)．今後は班研究構成メンバーの各施設および関連施設での『倫理委員会』申請手続について準備中

## 現在までの進捗状況と今後の課題

研究課題
【急性膵炎の早期診断と重症化予知に関する尿中trypsinogen-2測定の有用性に関する多施設共同臨床研究】

- ユニチカ(株)：わが国における検査試薬輸入元
  トリプシノーゲン-2検査試薬の提供、測定、および測定結果報告に関して、厚生労働科学研究における利益相反(Conflict of Interest:COI)の管理に関する指針に準じた審査の必要性
  ⇩
- 主任研究者(下瀬川 徹)の東北大学『利益相反マネジメント委員会』の審査
  ⇩
  平成20年9月16日：承認を受ける
  平成21年1月7日～COI委員会の勧告に従い本研究をUMINへの臨床研究登録の上、公開する(試験ID番号：UMIN000001622)
- 主任研究者(下瀬川 徹)の東北大学医学部『倫理委員会』の審査
  ⇩
  平成20年12月10日：承認を受ける
  ⇩
- 各施設、および関連施設での『倫理委員会』申請→承認手続きをお願いします。

図1

である．本研究班では共同研究プロジェクト「ERCP後膵炎の新たな診断基準案の検証」(研究分担者：峯 徹哉)が同時進行するが，尿中トリプシノーゲン-2による新たな診断基準案の作成についての提案も企画されており，両プロジェクトが円滑に遂行できるように研究デザインと調査表の改訂を予定する．

なお，腹部救急医学会(高田忠敬理事長)を中心として，急性膵炎診断における尿中トリプシノーゲン-2に関する臨床研究，すなわち「急性膵炎の診断における尿中trypsinogen-2の有用性に関する多施設共同臨床研究」が現在，進行形である．本研究班構成メンバーですでに参画されている施設については，上記共同研究期間内は優先してこれを遂行していただくことを確認した．本研究班では，ERCP後膵炎を含めた急性膵炎症例の解析の上，2008年改訂された新基準での重症度判定との対比から，膵局所および全身性の重症化予知がこの試験で可能かどうかに主眼を置く方針とした．

(倫理面への配慮)

本研究遂行に関しては，研究代表者(下瀬川徹)の所属する東北大学において上記のごとく利益相反マネジメント委員会および倫理委員会の承認を受けている．調査は「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日 文部科学省・厚生労働省 平成14年7月1日施行)に従い施行する．患者の同意取得は当然のことであるが，通常の保険診療で認められた急性膵炎診療に加えて，患者の尿5 mlのサンプリングを対象とし，倫理的にみて患者への有害事象や不利益な

業務フロー（案）

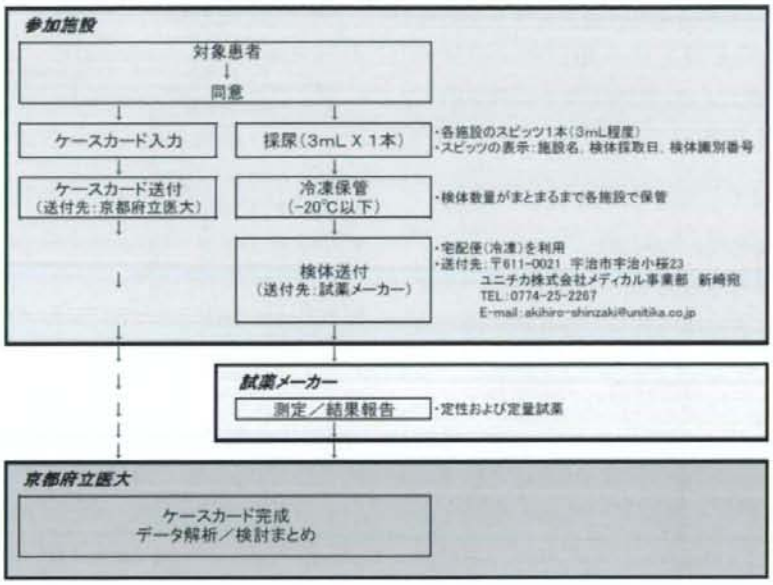



図2

危険性はない．とくに調査票の患者氏名はイニシャルで記載し，個人情報の保護に努める．

## C．研究結果

今回の臨床研究は，本研究班構成メンバーおよびその関連施設において実施する尿検体を用いた簡便で新たな急性膵炎検査法の検証にある．この「尿中トリプシノーゲン-2 測定検査」の有用性はすでに海外で実証されているが，わが国では未だ導入されていない．したがって，検査試薬輸入元との業務提携はもとより，利益相反（COI）委員会での協議と承認手続きが重要であり，本年度はこの申請と承認，さらには臨床研究実施に向けた倫理委員会の手続き業務が最大課題であった．研究代表者の東北大学における両委員会での正式承認を得ることができたが，同時に本試験の全国展開に向けた業務フローから一括測定システムの確立を目指した．尿中トリプシノーゲン-2 は本来，尿テステープ法による定性反応であるが，重症度予知システムの応用を目的することから，重症度判定基準の予後因子との相関などを検討するには定量とともに希釈による定性の臨床的意義についても検証する必要性がある．したがって，定性および定量に関する測定については，施設間格差是正のためには一括測定システムの構築が必要となる．この点に関して，業者との業務提携とともに COI 勧告に基づき，測定はユニチカ㈱メディカル開発部での一括測定とした．研究参加施設からの尿検体についての一括検体回収施設，測定施設への検体配送，検査結果およびそのデーター集計～解析センターを研究分担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（図2）．

本研究班構成メンバーおよびその関連施設における
尿中Trypsinogen-2測定の検証

対象：急性膵炎およびERCP後を含めて急性膵炎が否定できない患者
目標症例総数：急性膵炎症例200例

- ●尿中Tg2の定性と定量
- ●検体の冷凍保存：宅配便→一括測定システム
- ●各施設での倫理委員会承認
- ●検討項目：急性膵炎全国調査表に準じた簡略版
  - ①発症から尿採取までの時間
  - ②発症から入院までの時間
  - ③症例により複数の経過検体測定も可能
  - ④重症度スコア（新9項目）
  - ⑤CT Grade（新グレード）
  - } 2008年10月～重症度判定新基準
  - ⑥成因、年齢、性別、BMI（身長、体重）
  - ⑦Amylase (serum, urine), lipase, P-amylase
  - ⑧転帰

図3

急性膵炎重症度判定基準が2008年10月から全面改定されたのを受けて，検討項目は，図3

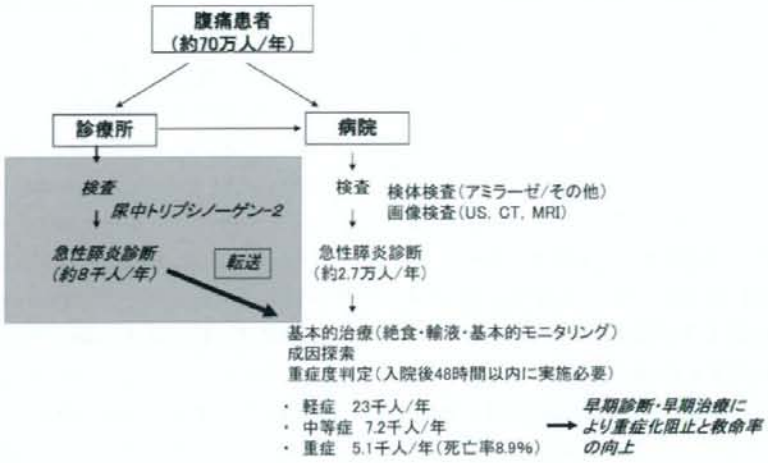



図4

を基本として行う．また，同時進行で行われる「ERCP後膵炎の新たな診断基準案の検証」（研究分担者：峯　徹哉）の臨床調査研究プロジェクトに尿中トリプシノーゲン-2測定を行い，ERCP後症例の膵炎発症および重症化予知における本検査法の有用性の有無についても検討することを倫理委員会に追加申請する計画である．

## D．考察

わが国では，重症急性膵炎が公費負担制度の特定疾患に認定されて以来，本研究班を主体に急性膵炎の診断基準と重症度判定基準が策定，さらには時代に即して改訂が行われてきた[1]．その啓蒙・普及と同時に，『エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン』や『急性膵炎における初期診療のコンセンサス』により急性膵炎診療が大きく進歩してきた．重症例の致死率が大幅に低下してきたが，今回の新重症度判定基準での重症急性膵炎は従来に比してより重症例に限定される可能性が高く，初期診断と適切な初期治療の遅れは致命的経過の一つの誘因となる可能性もある[1]．

腹痛患者の約5%が急性膵炎であったという最新の知見の中で，腹痛患者すべてが血清膵酵素の迅速診断可能でCTをはじめとする膵画像診断の可能な施設を受診している訳ではない．また，医院や診療所はもとより，入院可能な一般病院でも夜間救急などでは急性膵炎診断に必要な上記設備の稼働困難な状況も推定される．この意味からも，いつでも，どこでも実施可能な迅速診断法としての尿中トリプシノーゲン-2検査法の導入が望まれる．この検査法は，あたかも妊娠反応やインフルエンザ診断法のように簡便な迅速定性法である．まして，急性膵炎はその後の経過によっては，致死的経過を辿る可能性もあり，救命目的には高度先進医療と高額な医療費を要する疾患である．そのためには，腹痛患者の約30%がまず医院や診療所を訪れるともいわれる実地診療の場に，この検査法の導入は大きな威力を発揮する可能性が高い．とくに膵酵素迅速測定や画像診断が即座に実施できない医療機関における本検査法の迅速診断（図4）により，急性膵炎診断が早まり，早期入院から初期治療への導線がよりスムースとなり，結果として早期からの重症化阻止対策実施に繋がることから，その臨床的意義は大きい．今回の研究計画では，尿中トリプシノーゲン-2定量や希釈定性も検討する予定である．今回改訂された新重症度判定基準での評価項目と上記方法での尿中トリプシノーゲン-2測定結果の照合により，局所的重症度ならびに全身性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

かについて検証する予定である．同時にERCP後症例についても同様の検証にて，ERCP後膵炎の発症から重症化予知への応用を目指す予定である．

## E. 結論

重症急性膵炎のさらなる致死率低下には，初期診療のあり方が重要である．急性膵炎診療の基本は早期診断，早期治療が原則で，適切な重症度判定とともに重症化予知システムが重要である．中でも初診する医療機関の実態を踏まえた簡便な迅速検査法の開発が急務でもある．したがって，診断のための医療設備の如何にかかわらず，いつでも，どこでも実施可能な尿テステープ法による迅速診断法としての「尿中トリプシノーゲン-2検査法」について検証する必要性がある．本研究班においては急性膵炎診断（ERCP後を含む）と重症化予知の可能性を模索する中で，共同研究プロジェクト『急性膵炎の早期診断と重症化予知に関する尿中trypsinogen-2測定の有用性に関する多施設共同臨床研究』を企画し，本年度は実施に向けた準備が整った段階である．次年度は，研究班構成メンバー施設およびその関連施設での実施を行う．

（最後に，利益相反マネジメント委員会，倫理委員会，ユニチカ㈱メディカル開発部との業務提携およびUMIN登録などでの申請業務などでは，多大のご尽力を頂いた研究代表者の所属する東北大学医学部消化器病態学　正宗淳，菊田和宏の両先生ならびに本研究班の事務局に感謝申し上げます）

## F. 参考文献

1. 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, pp1-42.
2. 大槻　眞，木原康之．腹痛患者における急性膵炎の頻度．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　平成14年度研究報告書，2003, pp21-25.
3. Hedström J, Korvuo A, Kenkimäki P, Tikanoja S, Haapiainen R, Kivilaakso E, Stenman UH. Urinary trypsinogen-2 test strip for acute pancreatitis. Lancet. 1996 16; 347(9003): 729-30.
4. Kemppainen E, Puolakkainen P, Hedström J, Haapiainen R, Perhoniemi V, Kivilaakso E, Korvuo A, Stenman U. Reliable screening for acute pancreatitis with rapid urine trypsinogen-2 test strip. Br J Surg. 2000; 87(1): 49-52.
5. Kylänpää-Bäck ML, Kemppainen E, Puolakkainen P, Hedström J, Haapiainen R, Korvuo A, Stenman UH. Comparison of urine trypsinogen-2 test strip with serum lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. Hepatogastroenterology 2002; 49: 1130-1134.
6. Lempinen M, Kylänpää-Bäck ML, Stenman UH, Puolakkainen P, Haapiainen R, Finne P, Korvuo A, Kemppainen E. Predicting the Severity of Acute Pancreatitis by Rapid Measurement of Trypsinogen-2 in Urine. Clinical Chemistry 2001; 47(12): 2103-2107.

## G. 研究発表

1. 論文発表　　該当なし
2. 学会発表　　該当なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得　　該当なし
2. 実用新案登録　該当なし
3. その他：　UMIN臨床研究登録（試験ID番号：UMIN000001622）

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

# 急性膵炎初期診療コンセンサスの改訂　中間報告

研究報告者　伊藤鉄英　九州大学大学院病態制御内科学　講師

共同研究者
五十嵐久人（九州大学大学院病態制御内科学助教），木原康之（産業医科大学消化器・代謝内科講師）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学教授）

**【研究要旨】**

急性膵炎は重症化するとショック，呼吸不全，腎不全，肝不全，播種性血管内凝固症候群などの多臓器不全を合併し，致命率が高くなる．近年の診断・治療の進歩により救命率は以前に比べると格段に改善したものの，良性疾患としては未だに致命率は高い．急性膵炎の死亡例を見ると，発症早期に重症化し死亡する症例が多く，初期治療がその予後を大きく作用すると言える．厚生労働省難治性膵疾患調査研究班（大槻班）は「急性膵炎における初期診療のコンセンサス」（2005年３月31日発刊）を作成し，急性膵炎患者の救命率の向上に貢献してきた．その後2008年に改訂第２版を発行した．本研究では，膵疾患専門医以外の実地医家・研修医にとっても更に使いやすいものとし，急性膵炎の初期のマネージメントに対して，更に寄与できるものを作成することが目的である．現在ワーキンググループが構成され，委員に改訂点・問題点の提起を行ってもらっているが，今後現在改訂中の「エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン」の内容を受けて，更に改訂作業を進めていく予定である．

## A. 研究目的

急性膵炎は重症化するとショック，呼吸不全，腎不全，肝不全，播種性血管内凝固症候群などの多臓器不全を合併し，致命率が高くなる[1]．2003年の厚生労働省難治性膵疾患調査研究班（大槻班）の全国調査において重症急性膵炎の致命率は9.0％であった[1,2]．近年の診断・治療の進歩により救命率は以前に比べると格段に改善したものの，良性疾患としては未だに致命率は高い[3]．急性膵炎の死亡例を見ると，発症早期に重症化し死亡する症例が多く，初期治療がその予後を大きく作用すると言える[4]．大槻班は膵臓専門医のみならず一般臨床家を対象とした「急性膵炎における初期診療のコンセンサス」（2005年３月31日発刊）を作成し，急性膵炎患者の救命率の向上に貢献してきた[5]．発刊後数年が経過し，2008年に急性膵炎重症度判定基準が改訂されたことを受けて，当コンセンサスも改訂の必要性が提案された．同研究班では，「急性膵炎初期診療指針改訂ワーキンググループ」を編成し，数回の会議を行い意見の集約後に改訂を行った．「急性膵炎における初期診療のコンセンサス（改訂第２版）」（2008年５月８日発刊）が上梓され[6]，現在の急性膵炎の実地臨床に大きく寄与している．現在「エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン[7]」の改訂第３版作成のため作業が進められているが，当コンセンサスも改訂版ガイドラインとの整合性を持ち，膵疾患専門医以外の実地医家・研修医にとってもより使い易いものとすべき，と考えられる．そこで本研究では改訂第２版の改訂・変更点を検討し，急性膵炎の初期のマネージメントに対して更に寄与できるものを作成することが目的である．

## B. 研究方法

当コンセンサスの内容は

1. 急性膵炎の初期診療における注意事項（研修医，一般臨床医への注意）
2. 初期治療（発症48時間以内を基本とする）の基本
3. 重症度評価

| 改訂ワーキンググループ構成メンバー(順不同・敬称略) | |
|---|---|
| 下瀬川　徹 | 東北大学大学院　消化器病態学分野 |
| 伊藤　鉄英 | 九州大学大学院　病態制御内科学　肝臓・膵臓・胆道内科 |
| 乾　和郎 | 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院　消化器内科 |
| 岡崎　和一 | 関西医科大学　内科学第三講座　消化器内科 |
| 片岡　慶正 | 京都府立医科大学大学院　消化器内科学 |
| 木原　康之 | 産業医科大学　消化器・代謝内科　肝臓病学・糖尿病 |
| 武田　和 | 独立行政法人国立病院機構仙台医療センター外科 |
| 竹山　宜典 | 近畿大学医学部　外科　肝胆膵外科 |
| 成瀬　達 | 三好町民病院　消化器内科 |
| 西森　功 | 高知大学医学部附属病院　光学医療診療部 |
| 廣田　昌彦 | 熊本医師会　熊本地域医療センター　医師会病院 |
| 峯　徹哉 | 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 |
| 伊佐地秀司 | 三重大学大学院医学系研究科　病態修復医学講座　肝胆膵乳腺外科学 |
| 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 |
| 北川　元二 | 名古屋学芸大学管理栄養学部栄養学科 |
| 白鳥　敬子 | 東京女子医科大学消化器内科 |
| 古屋　智規 | 市立秋田総合病院外科 |
| 真弓　俊彦 | 名古屋大学医学部附属病院救急部・集中治療医学 |
| 正宗　淳 | 東北大学大学院　消化器病態学分野 |
| 五十嵐久人 | 九州大学大学院　病態制御内科学　肝臓・膵臓・胆道内科 |

4. 循環動態の把握
5. モニタリングと輸液
6. 鎮痛剤・抗菌薬・蛋白分解酵素阻害薬使用の指針
7. 高次医療施設における特殊治療法
8. 公費負担制度

から構成されている[6]．2008年の8月末より当研究班の分担研究者や研究協力者の中からワーキンググループ委員を募集し，2008年11月に構成メンバーが決定された．

ワーキンググループ委員決定後，各委員に改訂目の問題提起の依頼をメールにて行った．現在，意見を集約し検討中である．

## C. 研究結果

### 1. 基本方針(案)

現在「エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン」の改訂第3版作成のため作業が進められている．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．本指針の目的は，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．前述の目的のためには，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．また治療内容も改訂されたガイドラインに基づいたもので，更に具体的に提示する必要があると考える．ガイドラインとの重複をなるべく避け，急性膵炎初期診療マニュアルの形で提示するのも良いかもしれない．(名称の変更自体も検討する)

現時点でワーキンググループ委員の先生から寄せられた意見を以下に列記する．

2. 改訂案・問題点：全体を通して

- 文字を大きくし，箇条書きを増やす．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．

3. 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：軽症例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．

- 外科医と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.

## D. 今後の方針

ワーキンググループ委員に対し，更に改訂点や問題点を提起することを要請し，メールにて意見交換を行う．ガイドラインの改訂(7月出版予定)を受け，更に内容を検討し改訂作業を進めていく予定．2010年春に改訂版を発行することを目標としていく．

## F. 参考文献


1) 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．日消誌 2007: 104; 1-9.
2) 武田和憲．急性膵炎―定義・概念．疫学．新しい診断と治療のABC膵炎・膵癌　下瀬川徹編 2008: 9-15.
3) 伊藤鉄英，五十嵐久人，木原康之，大槻　眞．急性膵炎の治療―初期診療指針の改訂案と問題点を中心に．臨床消化器内科 2008; 23: 1415-1421.
4) 大槻　眞，伊藤鉄英，小泉　勝，下瀬川徹．急性膵炎の致命率と重症化要因―急性膵炎臨床調査の解析．膵臓 2005; 20: 17-30.
5) 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．厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班編　アークメディア，東京，2005.
6) 大槻　眞，伊藤鉄英，明石隆吉，他．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研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班編　アークメディア，東京．2008.
7) 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.


## G. 研究発表

1. 論文発表　　該当なし
2. 学会発表　　該当なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得　　該当なし
2. 実用新案登録　該当なし
3. その他　　該当なし

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

# ERCP後膵炎の新しい診断基準案の検証
## —尿中トリプシノーゲン2による新たな診断基準案の作成ついての提案も含めて

研究報告者　峯　徹哉　東海大学医学部消化器内科学　教授・消化器センター長

共同研究者
明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター），五十嵐良典（東邦大学消化器内科）
入澤篤志（福島県立医科大学内科第二講座），大原弘隆（名古屋市立大学大学院臨床機能内科学）
川口義明（東海大学医学部消化器内科），木田光弘（北里大学東病院）
田中滋城，吉田　仁（昭和大学医学部第二内科学），花田敬士（尾道総合病院消化器科）
西森　功（高知大学医学部消化器病態学），山口武人（千葉県立がんセンター）
下瀬川徹（東北大学消化器内科大学院病態内科学），森實敏夫（統計神奈川歯科大学）

**【研究要旨】**

ERCP後膵炎の診断基準を改正するためにERCP後膵炎のアンケート調査の前向き検討をおこない，ERCP後膵炎診断基準案を作成した．しかし，作成したERCP後膵炎の基準案が実際の現場で役に立つのかどうかを検討する必要がある．再度アンケートを作成し，ERCP後膵炎診断基準案の実態を検討することにした．また，尿中トリプシノーゲン2が最近膵炎の診断に有効であるという報告もなされてお，ERCP後膵炎診断における尿中トリプシノーゲン2の有効性もこのアンケート調査の中で検討することにした．

### A．研究目的

1969年からERCP（内視鏡的逆行性膵胆管造影）が臨床的に行なわれるようになって胆膵疾患の緻密な検査が世界的に普及していった．しかし，この検査に偶発症が比較的多いことが報告されている．しかし，この検査は非常に有効性が確立されておりMRIを用いた非侵襲的なMRCP（磁気共鳴膵胆管造影）が開発されても必ずしもERCPの件数は減っていない．そのひとつは膵臓の疾患が膵管を中心に生じていることが多いことがあげられ，ERCP検査のみが膵管の分枝像の読影に耐えられる画像を提供することが多いためである．さらにERCPを応用して診断治療が一貫してできてしまうためもある．しかし，ERCPは偶発症を生じ死に至らしめることもある1,2)．最も重篤な偶発症のひとつはERCP後膵炎であり場合によっては前述のごとく死亡事故に至ることもある．しかし，膵炎は未だにその機序が解決されていない問題である．

① 診断基準案作成のためにERCP後膵炎に対して前向き検討を行なう[3,4]．ERCP後膵炎の実態と危険因子などの解析を行う[5,6]．
② ERCP後膵炎について新たな診断基準を作成する．
③ 重症度判定基準として当班会議で作成されたものの妥当性を検討する．

その集計結果をまとめると，ERCP後3hでのアミラーゼ値による正診率はアミラーゼ基準値の5倍以上で80–90%となった．ERCP翌日でのアミラーゼ値の正診率はアミラーゼ基準値の2倍以上で80–90%となった．（図2）．これらをもとに表1にあるようにERCP後（3h）膵炎の診断基準案，表2にあるようERCP後（翌日）膵炎の診断基準案を作成した．

### B．研究方法

この新たな診断基準案が本当に臨床的に役に立つのかを検証しなければいけない．我々はさらにアンケートを作成し，この基準案が臨床的

表1　ERCP後(3 hr)急性膵炎診断基準案

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.

表2　ERCP後急性膵炎(翌日)診断基準案

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. 画像で膵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.

に有用かどうかを検証することにした.

また最近，尿中トリプシノーゲン2が膵炎の診断や重症度の診断に有効であることが報告されている．ERCP後膵炎についても報告されており，その効力を検証することにした.

ERCP後膵炎のデータ(図1，図2)をもとに表1，表2のERCP後膵炎暫定基準案を作成した．これをもとにして以下のようなアンケートを作成した.

## C. 研究結果

1) ERCP後膵炎の診断基準案を盛り込んだアンケート調査票を作成した.

2) アンケート集計

アンケートを集計し，この基準案が正しいのかどうかを検討する予定である．これらはあくまで前向き検討であるので当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として送り，各施設の臨床治験委員会で承認をとって治験を開始したい．特に尿中トリプシノーゲン2の測定についての利益相反についても十分検討する予定である.

## D. 考察

治験が承認された後，各共同研究施設でアンケート調査を行なう．アンケート調査が終わり次第その結果をまとめる予定である.

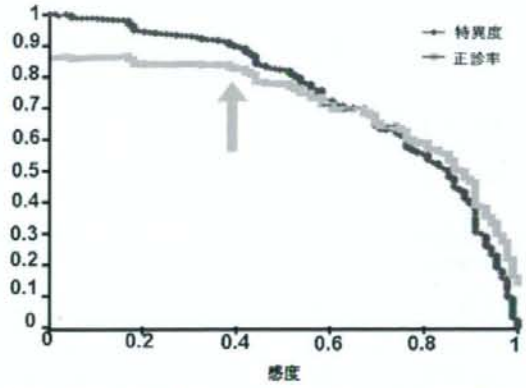



図1　ERCP後3 h様々なカットオフ値における感度・特異度・正診率の変動

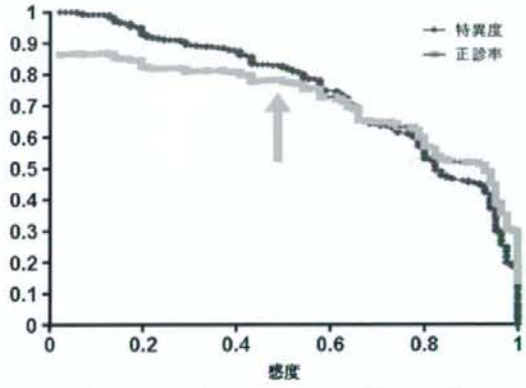



図2　翌朝血清アミラーゼによる膵炎の予測

## E. 結論

今回のアンケート調査でわかることはERCP後膵炎に対する対応のスピードである．そのためにはERCP後膵炎の診断基準を現在の医療水準に合わせたものにしていく必要があることを痛切に感じた．尿中トリプシノーゲン2についてもまとめる予定である.

## F. 参考文献

1. 金子栄蔵，小越和栄，明石隆吉，赤松泰次，池田靖洋，乾　和郎，大井　至，大橋計彦，須賀俊博，中島正継，早川哲夫，原田英雄，藤田直孝，藤田力也，峯　徹哉，山川達郎．内視鏡的逆行性膵胆管造影検査(ERCP)の偶発症防止のための指針．日本消化器内視鏡学会雑誌(0387-