

serum pancreatic enzymes following endoscopic retrograde pancreatography and the suppressive effects of synthetic protease inhibitors. Nagoya Med J 1989; 34: 29-37.

7. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. Gastrointest Endosc 1991; 37: 383-393.

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，取得状況(予定を含む)

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

ERCP 関連膵炎予防法としての膵管ステント留置術 第2報

研究報告者 明石隆吉 熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター 所長

共同研究者

清住雄昭, 上田城久朗, 相良勝郎 (熊本地域医療センター・医師会病院)

浜田知久馬 (東京理科大学工学部経営工学科)

【研究要旨】

ERCP 関連膵炎は乳頭浮腫や乳頭括約筋攣縮による膵液流出障害により発症し重症化する可能性が高い。我々は、膵炎発症頻度の高い pancreatic sphincter precutting 施行後に、膵管内圧上昇阻止を目的とした膵管ステント留置術を施行している。

今回、膵管ステント留置群(n=23)と、膵管ステント非留置群(n=157)での、血清アミラーゼの検査前値と後値を比較検討した。

膵管ステント留置術施行群の術前後の血清アミラーゼ値は、前値は最小値26.00 IU/L, 最大値562.00 IU/L, 平均値(中央値)130.17 IU/L(101.00 IU/L), 後値は最小値35.00 IU/L, 最大値1340.00 IU/L, 平均値(中央値)181.04 IU/L(107.00 IU/L), 前後値の差は、最小値-390.00 IU/L, 最大値1263.00 IU/L, 平均値(中央値)50.87 IU/L(15.00 IU/L)であった。

膵管ステント留置術非施行群の術前後の血清アミラーゼ値(n=157)は、前値は最小値26.00 IU/L, 最大値583.00 IU/L, 平均値(中央値)123.40 IU/L(95.00 IU/L), 後値は最小値32.00 IU/L, 最大値7250.00 IU/L, 平均値(中央値)368.14 IU/L(126.00 IU/L), 前後値の差は、最小値-343.00 IU/L, 最大値7135.00 IU/L, 平均値(中央値)244.78 IU/L(12.00 IU/L)であった。

両群のアミラーゼ前値には有意差を認めなかったが(p=0.8112), 両群のアミラーゼ後値(p=0.0317)に有意差を認め、さらに両群のアミラーゼ前後値の差(p=0.0321), 比(p=0.0286)に各々有意差を認めたが、対数比には(p=0.0994)有意差を認めなかった。

以上より、膵炎発症の高危険群と考えられる pancreatic sphincter precutting 施行に際して、大きなアミラーゼ上昇のみを抑制した。すなわち、PEPの発症予防に対して膵管ステント留置術に併用して蛋白分解酵素阻害剤の十分量の投与が望まれる。

A. 研究目的

ERCP 関連膵炎(Post ERCP pancreatitis: PEP)は、膵管上皮損傷や膵腺房細胞障害、あるいは乳頭浮腫や乳頭括約筋攣縮による膵液流出障害が生じることにより発症し重症化する可能性が高い¹⁻¹¹⁾。膵管閉塞や血流障害によって惹起される膵細胞のpH低下が加わると、膵腺房細胞内でのトリプシンの活性化が起きる¹²⁾。したがって、膵管内圧減圧術はPEPの膵炎発症及び重症化の予防策として有効な手技である可能性が高い。我々は、膵炎発症頻度の高い膵管括約筋切開術(pancreatic sphincter precutting: PSP)^{13,14)}に対する膵管ステント留置術の、術後膵炎発症及び重症化の予防策効果

を報告しているが、今回症例を追加し膵管ステント留置術のPEPの発症・重症化に対する予防効果を検討する。

B. 研究方法

2006年4月からPSP後に膵管ステント留置術を施行する。使用する膵管ステントは、ハナコ社製5Frの片側ビグテールチューブ、タイプ:TMI有効長30mm, サイドホール8個つき, 自然脱落型。PSP後に膵管ステントを留置する。膵管ステントを留置した群を膵管ステント留置群とする。対象として、1991年1月から2006年3月までにPSPのみを施行した群を膵管ステント非留置群とする。膵管ステント

表1 膵管括約筋切開術施行前後における膵管ステント留置群と非留置群のアミラーゼ値の変動に関する要約統計量

オブザーベーション group	数	変数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値
ステント	23	pre	130.17	128.86	26.00	562.00	101.00
		post	181.04	268.14	35.00	1340.00	107.00
		dif	50.87	294.85	-390.00	1263.00	15.00
		ratio	1.93	3.41	0.19	17.40	1.25
		log	0.20	0.82	-1.66	2.86	0.22
非ステント	157	pre	123.40	101.31	26.00	583.00	95.00
		post	368.18	816.30	32.00	7250.00	126.00
		dif	244.78	805.82	-343.00	7135.00	12.00
		ratio	4.23	9.36	0.21	63.04	1.15
		log	0.52	1.11	-1.54	4.14	0.14

dif = post-pre;

ratio = post/pre;

log = log(post/pre);

留置群と非留置群の両群間での膵炎の発症頻度、重症度、両群間での血清アミラーゼ値の検査前値と後値の比較、検査前後の血清アミラーゼ値の差により上昇の程度を統計学的に比較検討する。PEPの診断は厚生労働省の膵炎診断基準を満たした場合とする^{15,16}。PSPは入院を前提として施行する。PEPの重症度判定はRanson scoreを使用する¹⁷。血清アミラーゼ測定は5-Chloro-4-nitrophenyl-4-galactopyranosylmaltoside 基質法による(正常値40-135 IU/L)。基本的に入院時採決による血清アミラーゼ値を検査前値、検査後翌朝の採決による血清アミラーゼ値を検査後値とする。統計学的解析用ソフトにはSAS V9.1を使用する。何れも一般的に行われている手技であり、倫理面での問題は無いと判断する。

C. 研究結果

2006年4月より2008年3月までに standard papillotome の選択的胆管内挿入困難例23例にPSPを施行し、その全例に膵管ステント留置術を施行した。症例の内訳は男性7例、女性16例、年齢37~91歳(平均72歳)で、対象疾患は胆管結石14例、胆管癌3例、膵頭部癌2例、乳頭機能不全1例、その他3例であった。これら膵管ステント留置術施行23例には術後膵炎の発症は認めなかった。一方、1991年1月から2006年3月までに施行したPSP後膵管ステント非留置群は250例であった。症例の内訳は男性108例、女性142例、年齢29~96

歳(平均69歳)で、対象疾患は胆管結石161例、胆管癌28例、膵頭部癌17例、胆管癌12例、乳頭部癌6例、乳頭機能不全3例、その他23例であった。これら250例には、軽症膵炎を13例(5.2%)に認めた。発症頻度には両群間に有意差は認めなかった($p=0.7716$)。膵管ステント留置術施行群のPSP施行前後の血清アミラーゼ値であるが、表1のように、前値は最小値26.00 IU/L、最大値562.00 IU/L、平均値(中央値)130.17 IU/L(101.00 IU/L)、後値は最小値35.00 IU/L、最大値1340.00 IU/L、平均値(中央値)181.04 IU/L(107.00 IU/L)であった。前後値の差は、最小値-390 IU/L、最大値1263.00 IU/L、平均値(中央値)50.87 IU/L(15.00 IU/L)であった。PSP施行前後の血清アミラーゼ値が判明している膵管ステント非留置群は157例であった。これら膵管ステント留置術非施行群のPSP施行前後の血清アミラーゼ値($n=157$)は表1のように、前値は最小値26.00 IU/L、最大値583.00 IU/L、平均値(中央値)123.40 IU/L(95.00 IU/L)、後値は最小値32.00 IU/L、最大値7250.00 IU/L、平均値(中央値)368.18 IU/L(126.00 IU/L)であった。前後値の差は、最小値-343.00 IU/L、最大値7135.00 IU/L、平均値(中央値)244.78 IU/L(12.00 IU/L)であった。等分散性が成り立たなかったため、統計学的検定はAspin-Welch検定によって行った。

図1のように、両群のアミラーゼ前値には有意差を認めなかったが($p=0.8112$)、図2の

前値 Aspin-Welch検定
t=0.24 p= 0.8112

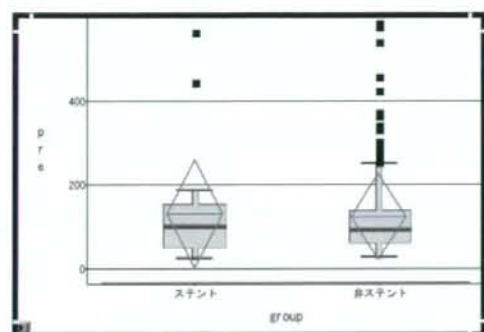


図1 膵管括約筋切開術施行前のアミラーゼ値に両群に有意差なし

前後差 Aspin-Welch検定
t=-2.18 p=0.0321

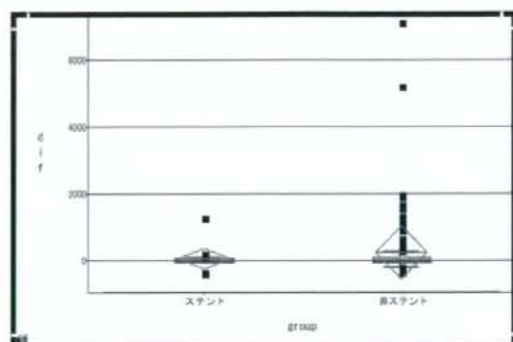


図3 膵管括約筋切開術施行前後のアミラーゼ値の差に両群に有意差あり

後値 Aspin-Welch検定
t=-2.18 p= 0.0317

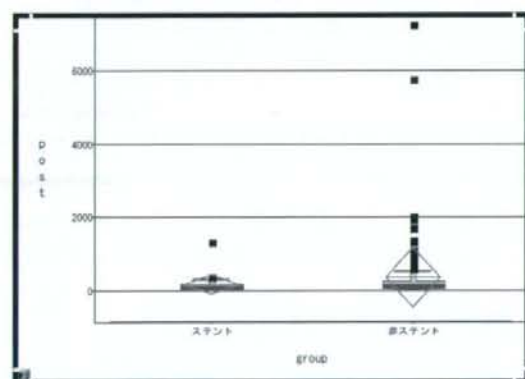


図2 膵管括約筋切開術施行後のアミラーゼ値に両群に有意差あり

前後比 Aspin-Welch検定
t=-2.23 p=0.0286

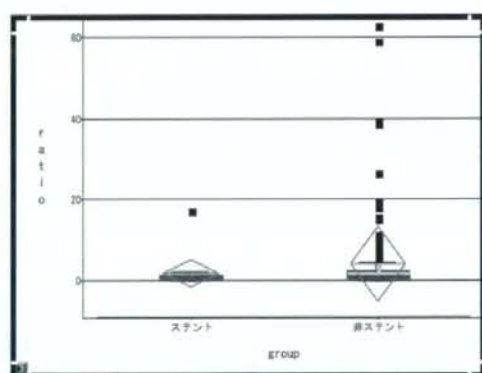


図4 膵管括約筋切開術施行前後のアミラーゼ値の比に両群に有意差あり

ように、両群のアミラーゼ後値に有意差を認めた($p=0.0317$)。さらに図3, 4のように、両群のアミラーゼ前後値の差($p=0.0321$)、前後値の比($p=0.0286$)、図5のように前後値の対数比($p=0.0994$)には有意差を認めなかった。

D. 考察

膵炎発症頻度に関しては現時点では母数の要因から両群間に有意差は認めなかった。両群のアミラーゼ前値には有意差を認めなかったが、両群のアミラーゼ後値に有意差を認めた($p < 0.05$)。さらに、両群のアミラーゼ前後値の差

($p < 0.05$)、両群の前後値の比($p < 0.01$)に有意差を認めたが、両群の前後値の対数比($p < 0.05$)には有意差を認めなかった。

つまり、PSP 施行に際して膵管ステントにより膵管内圧の上昇を阻止することは、検査後のアミラーゼ値上昇を抑制するが、それは大きなアミラーゼ上昇に対してのみ有効であった。したがって、PEPの予防には、膵管ステントのみでは不十分であると考えられる。

蛋白分解酵素阻害剤の予防的投与については1970年代より試みられているが、その有効性は未だに明らかでない。予防的投与には、検査

log前後比 Aspin-Welch検定
 $t=-1.69$ $p=0.0994$

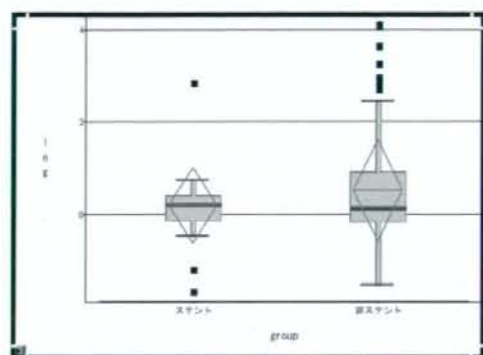


図5 膵管括約筋切開術施行前後のアミラーゼ値の対数比に両群に有意差なし

前より投与開始し、一定時間持続投与することが有効とする報告もあるが、一方、検査後投与でも薬剤の血中濃度を一定時間維持することのほうが重要とする報告もある¹⁸⁻²³⁾。

近年、蛋白分解酵素阻害剤の予防的投与は無効との報告が多いが、トリプシン阻害に必要な有効血中濃度の維持が薬理的に困難な投与方法による成績を多重解析しても、その有効性の正当評価はできない²⁴⁻²⁷⁾。

各蛋白分解酵素阻害剤は体重50 kgで換算した場合、メシル酸ナファモスタットではKi値0.16 nMでトリプシン阻害作用を示すが、投与速度10 mg/hrで作用の維持可能となり、有効血中濃度到達時間は投与開始後約15~20分後で、投与終了後5~10分後に血中から消失する²⁸⁾。ウリナスタチンでは投与速度50,000 U/hrでトリプシン阻害作用を示すIC₅₀値6.8 U/mlを維持可能とされ、血中濃度は投与開始後約30分後で20 U/mlに到達(生体内に通常10 U/ml存在する)し、投与終了後2 hr後に血中から消失する²⁹⁾。メシル酸ガベキセートはKi値0.22 μMでトリプシン阻害作用を示すが、投与速度100 mg/hr投与で0.26 μMを維持可能とされ、有効血中濃度到達時間は投与開始後約5分後で、投与終了後40~60秒後に血中から消失する³⁰⁾。

検査後24時間以降ではPEP発症の報告例が文献的には認められない。必要・十分量の蛋白

分解酵素阻害剤を検査前より投与し、その後も一定時間でできれば24時間持続投与することで、トリプシン阻害が可能な血中濃度を維持する必要があると考える。一方、その実施には副作用や費用面での問題が生じる。持続動注療法にさえ、その有効性に対するエビデンスは無い²³⁾。

また、膵外分泌抑制剤のSomatostatinや蛋白分解酵素阻害剤のメシル酸ガベキセートにはOddi氏筋の弛緩作用があるとする報告があり³¹⁾、その投与方法によっては膵管内圧上昇抑制によるPEP発症予防の可能性のあるものの明確ではない³²⁻³⁴⁾。一方、somatostatin合成薬のoctreotideはOddi氏筋を収縮させる^{35,36)}。Oddi氏筋弛緩作用を持つとされる他の薬剤の効果も不明である^{37,38)}。

E. 結論

膵管ステントは膵炎発症の予防法として有用であると考えられるが、同時に十分量の蛋白分解酵素阻害剤を適切な時期から投与することが望ましいと考えられる。

F. 参考文献

1. Mairose UB, Wurbs D, Classen M. Santorini's duct-an insignificant variant from normal or an important overflow valve?. *Endoscopy* 1978; 10: 24-29.
2. Hamilton I, Lintott J, Rothwell J, Axon TR. Acute pancreatitis following endoscopic cholangiopancreatography. *Clinical Radiology* 1983; 34: 543-546.
3. Bub H, Burner W, Riemann JF, Stolte M. Morphology of the pancreatic ductal epithelium after traumatization of the papilla of Vater or endoscopic retrograde pancreatography with various contrast media in cats. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 581-592.
4. LaFerla G, Gordon S, Archibald M, Murray WR. Hyperamylasaemia and acute pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Pancreas* 1986; 1: 160-163.
5. Cohen N, Lipshutz W, Wright S, Aronchick C.

- Pancreatic duct occlusion: a possible etiologic factor in pancreatitis post-ERCP and sphincter of Oddi manometry (SOM). *Gastrointest Endosc* 1989; 35: 166A.
6. Nowak A, Nowakowska-Dutawa E, Rybicka J. Patency of the santorini duct and acute biliary pancreatitis. A prospective ERCP study. *Endoscopy* 1990; 22: 124-126.
 7. Lerch MM, Saluja AK, Runzi M, Dawra R, Saluja M, Steer ML. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in Opossum. *Gastroenterology* 1993; 104: 853-861.
 8. Arendt T, Stoffregen C, Kloehn S, Monig H, Nizze H, Folsch UR. Santorini's duct-risk factor for acute pancreatitis or protective morphologic variant? Experiments in rabbits. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1997; 9: 569-573.
 9. 明石隆吉. ERCP 後膵炎の重症化機序 —EST 後膵炎, 胆石膵炎と比較して—. *膵臓*. 2001; 16: 83-94.
 10. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JB, Bjorkman DJ, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 425-434.
 11. Akashi R, Kiyozumi T, Tanaka T, Sakurai K, Oda Y, Sagara K. Mechanism of pancreatitis caused by ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 50-54.
 12. Cook LJ, Musa OA, Case RM. Intracellular transport of pancreatic enzymes. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 219: 1-5.
 13. Akashi A, Kiyozumi T, Jinnouchi K, Yoshida M, Adachi Y. Pancreatic sphincter precutting to gain selective access to the common bile duct: a series of 172 patients. *Endoscopy* 2004; 36: 405-410.
 14. Akashi A, Kiyozumi T, Sagara K. What are the recent trends in precut papillotomy?. *Gastroenterological Endoscopy* 2005; 47: 2623-2631.
 15. Yamamoto M, Saitoh Y. Severe acute pancreatitis in Japan. *J Hep Bil Pancr Surg* 1996; 3: 203-209.
 16. Sunamura M, Lozonschi L, Takeda K, Kobari M, Matsuno S. Criteria for diagnosis of acute pancreatitis in Japan and clinical implications. *Pancreas* 1998; 16: 243-249.
 17. Ranson JHC. Acute pancreatitis: surgical management. *The Pancreas* In: Go VLW, DiMaggio EP, Gardner JD et al (ed). *Biology, Pathology and Disease*, 2nd edn New York: Raven Press, 1993; 637-648.
 18. Tsujino T, Komatsu Y, Isayama H, et al. Ulinastatin for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 376-83.
 19. 辻野 武, 伊藤由紀子, 中井陽介, ほか. ERCP 後膵炎に対するウリナスタチンの予防効果. *胆と膵* 2006; 27: 545-50.
 20. Cavallini G, Tittobello A, Frulloni L, et al. Gabexate for the prevention of pancreatic damage related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *N Eng J Med* 1996; 335: 919-23.
 21. Pezzili R, Miglioli M. Multicentre comparative study of two schedules of gabexate mesilate in the treatment of acute pancreatitis. *Italian Acute Pancreatitis Study Group. Dig Liver Dis*. 2001; 33: 49-57.
 22. Pezzilli R, Gabbriellini A, Labate AMM, et al. Does gabexate mesilate affect serum concentrations of acute phase proteins after endoscopic retrograde cholangiopancreatography examination? *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 851-5.
 23. 急性膵炎の治療. 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会(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(株), 東京, 2007; 91-127.
 24. Testoni PA, Mariani A, Masci E, et al. Frequency of post-ERCP pancreatitis in a single tertiary referral centre without and with routine prophylaxis with gabexate: a 6-year survey and cost-effectiveness analysis. *Dig Liver Dis* 2006;

- 38: 588-95.
25. Fujishiro H, Adachi K, Imaoka T, et al. Ulinastatin shows preventive effect on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in a multicenter prospective randomized study. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1065-9.
26. Fujishiro H, Adachi K, Imaoka T, et al. Ulinastatin shows preventive effect on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in a multicenter prospective randomized study. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1065-9.
27. Rudin D, Kiss A, Wetz RV, Sottile VM. Somatostatin and gabexate for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis prevention: Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jun 7; [Epub ahead of print].
28. 南保俊雄, 大槻俊治, 神 義容, ほか. FUT-175(Nafamostat mesilate)の生体内動態に関する研究. *基礎と臨床* 1984; 18: 467-488.
29. 大澤信雄, 高橋靖雄, 土屋徳弘, ほか. Ulinastatinの生体内動態(1): ラット, マウスおよびウサギにおける静脈内投与後の生体内動態. *薬物動態* 1990; 5: 103-17.
30. 李晶熙, 大野博之, 田中美鈴, ほか. Serine Proteinase 阻害剤としての Gabexate Mesilate と Nafamostat mesilate の酵素阻害スペクトルの相違について. *現代医療* 1987; 19: 179-87.
31. 山里晃弘, 森雅 信, 三村 久, ほか. 正常犬および胃切除犬の胆嚢, オッジ括約筋, 十二指腸に対する gabexate mesilate (FOY) の効果. *J. Smooth Muscle Res* 1991; 27: 87-96.
32. 明石隆吉. ERCP 後膵炎の重症化機序—EST 後膵炎, 胆石膵炎と比較して—. *膵臓* 2001; 16: 83-94.
33. Akashi R, Kiyozumi T, Sagara K, et al. Mechanism of pancreatitis caused by ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 50-4.
34. 明石隆吉, 清住雄昭, 相良勝郎, ほか. ERCP 後膵炎の重症化機序とその予防. *胆と膵* 2006; 27: 563-70.
35. Binmoeller KF, Dumas R, Harris AG, et al. Effect of somatostatin analog octreotide on human sphincter of Oddi. *Dig. Dis. Sci* 1992; 37: 773-7.
36. Poon RTP, Yeung C, Lo CM, et al. Prophylactic effect of somatostatin on post-ERCP pancreatitis: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 593-8.
37. Ohashi A, Tamada K, Tomiyama T, et al. Epinephrine irrigation for the prevention of pancreatic damage after endoscopic balloon sphincteroplasty. *J gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 568-71.
38. Gorelick A, Barnett J, Chey W, et al. Botulinum toxin injection after biliary sphincterotomy. *Endoscopy*. 2004; 36: 170-3.

G. 研究発表

1. 論文発表, 別添

2. 学会発表

- 1) 明石隆吉. 第17回日本消化器内視鏡学会 四国セミナー. 胆・膵・乳頭部疾患の診断と治療—ERCP 後膵炎の予防を含めて—.
- 2) 明石隆吉. 第20回日本消化器結石診療研究会. EST 大切開法のコツと工夫.
- 3) 明石隆吉. 第42回日本成人病(生活習慣病)学会. 一般演題 消化器 5 メタボリックシンドロームと膵機能.
- 4) 上田城久朗, 明石隆吉, 清住雄昭. 第75回日本消化器内視鏡学会総会. PD-7: ERCP 後膵炎の予防と対策.
- 5) 清住雄昭, 明石隆吉, 上田城久朗. 第75回日本消化器内視鏡学会総会. MVS-30: EST 大切開法のコツと工夫—十二指腸憩室内乳頭例を中心に—.
- 6) 上田城久朗, 明石隆吉, 大内田義博, 清住雄昭. 第91回日本消化器病学会九州支部例会. 第85回日本消化器内視鏡学会九州支部例会. シンポジウム 2: 九州地区での消化器内視鏡トレーニングの工夫と取り組み. S2-15: ERCP 習得のための教育システム.

- 7) 中原和之, 明石隆吉, 上田城久朗, 清住雄昭. 第44回日本胆道学会学術集会. ワークショップ3: 胆道へのアプローチ困難例に対する工夫. W3-7: 通常型パピロトームによるプレカッティング—膵管括約筋切開術.
- 8) 中原和之, 清住雄昭, 上田城久朗, 陣内克紀, 山之内健伯, 田村文雄, 宮本英明, 堤 英治, 明石隆吉. 第86回日本消化器内視鏡学会支部例会, 第92回日本消化器病学会支部例会, ワークショップ1: W1-010 ERCP 関連膵炎高危険群における膵管ステント留置の有用性—プレカット症例を中心に—.
- 9) 宮本英明, 中原和之, 上田城久朗, 清住雄昭, 陣内克紀, 山之内健伯, 田村文雄, 堤 英治, 明石隆吉. 第86回日本消化器内視鏡学会支部例会, 第92回日本消化器病学会支部例会. 総胆管結石に対して non-EST/EBD 施行後に重症膵炎を起した1例

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

当院における重症急性膵炎の治療成績，死亡例の臨床像

研究報告者 桐山勢生 大垣市民病院消化器科 医長

共同研究者

熊田 卓，谷川 誠，金森 明（大垣市民病院消化器科）

【研究要旨】

今回、現在の実地臨床病院における重症急性膵炎に対する治療の現状と限界を明らかにするため、大垣市民病院において1986年以降に経験された重症急性膵炎自験例114例の治療成績と死亡例の臨床像を調査検討した。重症度の内訳は重症度Ⅰ：94例(82.4%)，Ⅱ：13例(11.4%)，最重症7例(6.1%)であった。重症急性膵炎114例中死亡例は18例15.8%で、重症度Ⅰの死亡率は7.4%(7/94例)，重症度Ⅱでは46.2%(6/13例)，最重症では71.4%(5/7例)であった。死亡例の平均年齢は64.6歳(24～93歳)で、18例中5例が85歳以上の超高齢者であり、特に3例は90歳以上の超高齢者であった。この3例を除く15例の死亡例で8例53.3%が多臓器不全によるものであり、残りの7例46.7%が膵周辺の腹腔内臓機の合併症によるものであった。さらに3例は、来院後治療に対する反応がなく急速に病状が悪化し5日以内に死の転帰となっていた。重症急性膵炎の治療の原則は、循環血液量の低下を補う十分な輸液、ICUでの全身管理とされ、これにより重症度Ⅱでも半数は救命できるといえる。しかし、依然として最重症の予後は不良であり、なかには全く治療に反応せずに電撃的な経過で死に至った症例も経験された。

A. 研究目的

近年、重症急性膵炎の予後は、適切な輸液管理を中心とした集中治療により改善されてきているが、依然として良性疾患でありながら不幸な転帰となる症例は少なくない。今回、現在の実地臨床病院における重症急性膵炎に対する治療の現状と限界を明らかにするため、大垣市民病院・自験例での死亡例の検討を中心に重症急性膵炎の治療成績を検討し報告する。

B. 研究方法

1986年以降に当院で経験された急性膵炎474例中、厚生労働省重症度判定基準にて重症と判定された114例(24.1%)を対象に、その治療成績と死亡例の臨床像を調査した。なお、今回使用した重症度判定基準は、本年度改訂される以前の旧重症度判定基準を用いた。

(倫理面への配慮)

調査にあたっては、プライバシー保護のため患者氏名を用いず、ID番号、年齢、性別で患者の同定を行なった。

C. 研究結果

重症度の内訳は重症度Ⅰ：94例(82.4%)，Ⅱ：13例(11.4%)，最重症7例(6.1%)であり、膵炎の成因別には、アルコール性43例、胆石性33例、特発性31例、その他7例であった。なお、114例中3例は90歳以上の超高齢者であったが、いずれもICUでの集学的治療などの積極的な治療は希望されなかったため治療成績の検討からは除外した。

1. 重症急性膵炎の治療成績

重症急性膵炎114例中死亡例は18例15.8%であった。死亡率と年齢には関連はみられなかったが、81歳以上の高齢者では死亡率が高かった。また、成因別には、アルコール性・11.6%(5/43)、胆石性・15.2%(5/33)、特発性・25.8%(8/31)で、当院自験例では特発性で死亡率が高い傾向がみられた。

1) 重症度別にみた治療成績

重症度Ⅰの死亡率は7.4%(7/94例)、重症度Ⅱの死亡率は46.2%(6/13例)、最重症の死亡率は71.4%(5/7例)であった。(図1)なお、早期合併症とされる全身の重要臓器不全をきたし

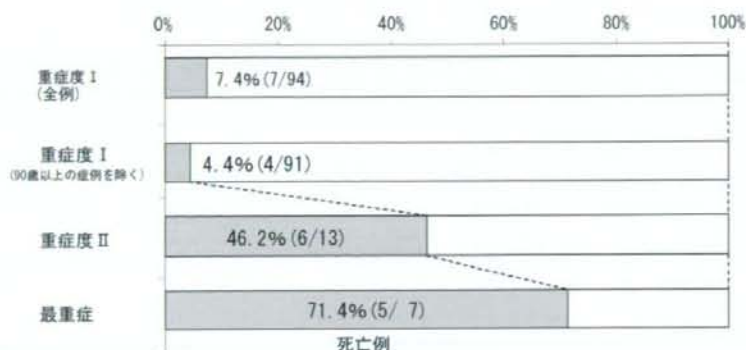


図1 重症度別にみた死亡率

表1 膵炎合併症と死亡率

	n	死亡率
全身臓器不全	23	52.2% (12/23)
→膵局所合併症(-)	16	68.8% (11/16)
膵局所合併症	20	40.0% (8/20)
全身臓器不全(+)	13	38.5% (5/13)
〃 (-)	7	42.9% (3/7)
[内訳]		
膵膿瘍		9
膵仮性嚢胞(感染, 出血, 増大)		4
感染性膵壊死		3
腸管壊死		3
腹腔内出血		1
他病死(急性肺炎)	1	

表2 重症急性膵炎(n=114)に対する治療法の選択とその死亡率

ICUでの全身管理	21(18.4%)	13(61.9%)
[特殊治療]		
蛋白分解酵素阻害剤・抗生剤の動注療法	15(13.2%)	7(42.1%)
CHDF	14(12.3%)	9(64.3%)
腹膜灌流	3(2.6%)	2(66.7%)
(膵炎合併症に対する)手術	11(9.6%)	3(27.3%)
[死亡例(n=15)における特殊治療]		
ICUでの全身管理		13(86.7%)
蛋白分解酵素阻害剤・抗生剤の動注療法		7(46.7%)
CHDF		9(60.0%)
腹膜灌流		2(13.3%)

た症例は21例であったが、その内10例(47.6%)が死亡、一方、後期合併症とされる膵局所合併症は20例にみられ、その内8例(40.0%)が死亡していた。(表2)

2) 治療内容とその治療成績

重症急性膵炎111例に対して施行されていた治療をみると、ICUでの全身管理は21例(18.4%)に行われていたが、その13例(61.9%)は死の転帰となっていた。また、特殊療法として蛋白分解酵素阻害剤・抗生剤の動注療法が15例27.0%に行われていたが、その7例(42.1%)が死亡、CHDFは14例13.5%に行われていたが、9例(64.3%)が死亡していた。(表1)

2. 重症急性膵炎・死亡例の臨床像

1) 年齢, 成因, 重症度

平均年齢は64.6歳(24~93歳)で、18例中5例が85歳以上の超高齢者であった。成因別にみると、特発性と特発性が最も多く8例(53.3%)で、そしてアルコール性ならびに胆石性が、各々5例(33.3%)であった。重症度別に

みると、重症度I, IIが各々4例(26.7%), 6例(40.0%), そして最重症が5例(33.3%)であった。(図2)

2) 治療内容

15例中13例(86.7%)ではICUでの全身管理が行われ、特殊療法として蛋白分解酵素阻害剤・抗生剤の動注療法が7例46.7%に、CHDFは9例60%、腹膜灌流が2例13.3%に施行されていた。(表1)

3) 膵炎合併症

重症急性膵炎死亡例15例中8例53.3%が多臓器不全によるものであり、残りの7例46.7%が膵周辺の腹腔内臓機の合併症によるものであった。重症度別にみると最重症では、8割が全身の臓器不全による死亡であったのに対し、重症度Iでは75%が膵局所の合併症によるものであった。最重症例に対しては現在でも発症早期におけるMOFに対する治療成績には限界があるといえる。(図3)

4) 臨床経過

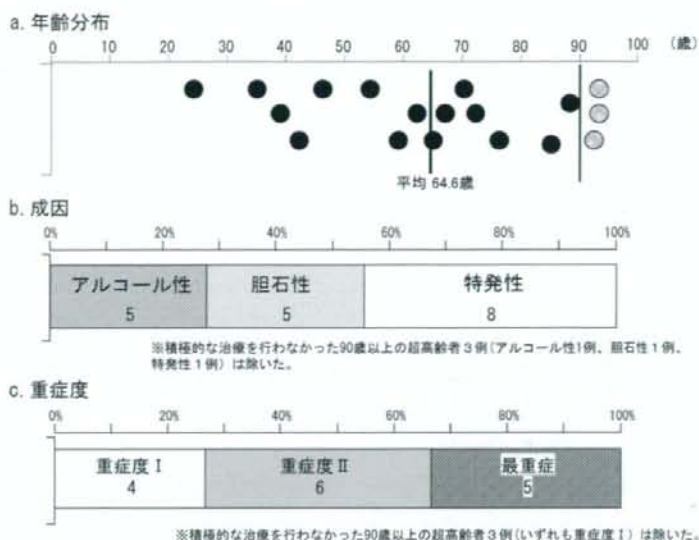


図2 重症急性膵炎・死亡例の臨床像

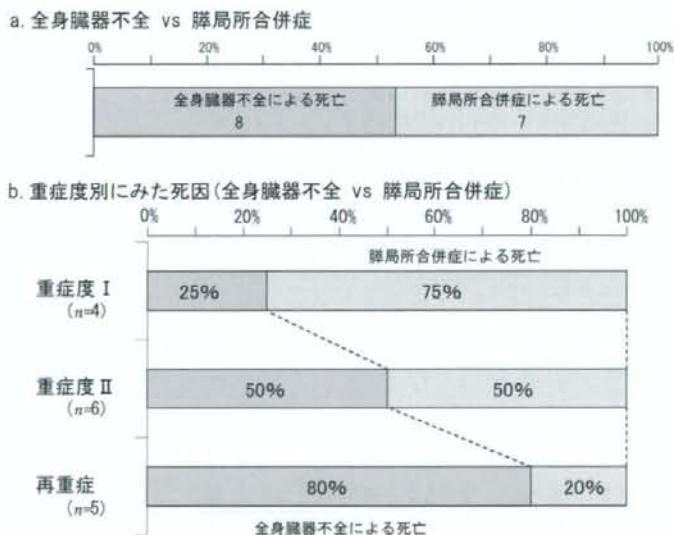


図3 重症急性膵炎死亡例の臨床像(2)：膵炎合併症

死亡までの日数をみると平均46.1日(1~197日)であった。なお、積極的な治療を行わなかった90歳以上の超高齢者は重症度 I であったが2例は3日以内に死亡していた。15例中10例は1ヶ月以内に死亡していたが、その内3例では大量輸液、ICUでの呼吸循環管理、CHDFや動注療法などの特殊治療に対する反応が全くみられず、5日以内に死の転帰となり急激な経過となっていた。(図4)その代表的な2例の臨床経過の概略を図5、6に示す。

D. 考察

実地臨床病院である当院の重症急性膵炎の死亡率は15.8%で、重症度 II (Stage 3)でも半数は救命されていた。近年、急性膵炎の診療ガイドライン¹⁾が刊行され、十分な補液を中心とした初期の基本的治療の重要性が広く認識され、さらに重症度判定に基づいた搬送基準も示されて適切に高次専門医療施設に搬送されICUでの全身管理が適切に行われるようになっていく。わが国の急性膵炎の実態調査によると、1988年度の全国調査²⁾では、重症例の死亡率は

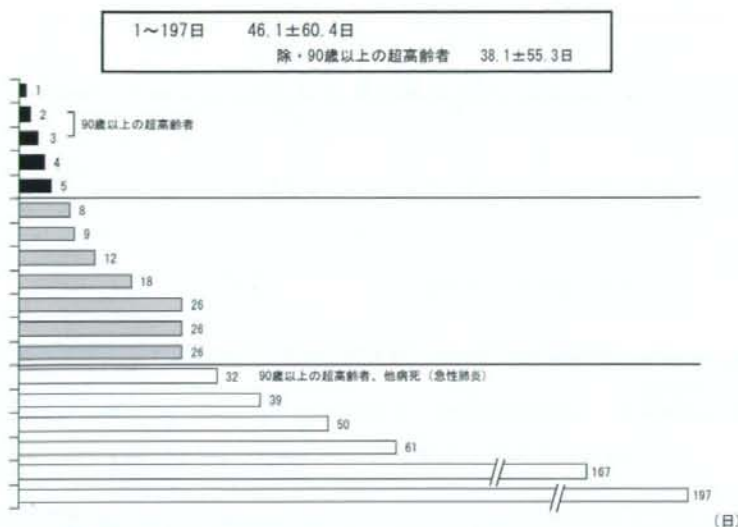


図4 死亡までの在院日数

症例：65歳・男性、アルコール性肺炎

主訴：心窩部痛

既往歴：急性肺炎(3年前)

臨床経過：

6/12 15時頃 心窩部痛と冷感あり(以前の肺炎時と同様の症状であった)。

6/13 2時頃 寝ている最中、呼吸苦と心窩部腹痛出現。顔面蒼白に。

意識は清明であった。四肢末梢冷汗あり。

3:25 救急到着 HR167/min 心窩部痛訴えと呼吸苦あり。

徐々に血圧60台に下がり意識レベルダウン。

5:45 呼名反応消失。

6:05 ICU入室

人工呼吸管理、持続維持透析を行なった。
 大量輸液量(約13L)、カテコールアミンを大量に使用するが
 血圧上昇なく、無尿

18:35 心停止となる。

19:15 死亡確認。

	発症後 経過時間	来院後 経過時間
	0	
	11	0
	12.5	1.5
	14.5	3.5
	15	4.5
	27.5	16.5
	28	17

図5 治療に対する反応が全くみられず急激に死の転帰に至った症例(図4・症例1)

症例：65歳・男性、特発性肺炎

主訴：心窩部痛

臨床経過：

9/1 12時頃 昼頃から腹痛あり。腹部全体の痛み。吐き気あり、嘔吐3回。

19時頃 近医に受診するも症状軽快せず同日19時に当院を受診。

急性肺炎と診断、輸液療法などの治療を開始

9/2 17時頃 呼吸困難が出現、乏尿、腹部膨満が著明に(輸液量6200ml/日)

9/3 0時頃 呼吸困難増悪、頻呼吸に。

4時頃 徐々に血圧低下。ICU入室、CHDF開始

13時頃 動注療法開始。

カテコールアミンを大量に使用するが血圧上昇なく、無尿に

9/4 3:53 死亡確認。

	発症後 経過時間	来院後 経過時間
	0	
	7	0
	29	22
	36	29
	40	33
	49	42
	64	57

図6 治療に対する反応が全くみられず急激に死の転帰に至った症例(図4・症例4)

30%であったが、2000年度の全国調査³⁾では21%に、さらに2003年度⁴⁾では8.9%と報告され、重症肺炎の死亡率は確実に低下している。おそらく、この死亡率低下は、適切な治療の普及により重症度Ⅱまでの症例に対する治療成績が改善していることによると考えられる。しかし、一方で最重症の死亡率は71.4%と依然とし

て高率であり、なかには発症早期から適切に基本的治療を開始してICUでの全身管理を行っても、全く反応がみられずに電撃的な経過で死に至った症例も経験された。特に、初期の十分な輸液によっても治療に反応がみられず血圧が維持できない症例がみられ、このような症例は現在でも極めて予後が不良と言える。輸液や呼吸

循環管理を中心とした集中治療は広い意味では対症療法といえる。さらなる予後の改善には急性膵炎の重症化機序に直接作用する有効な治療法の確立が望まれる。

E. 結語

現在においても、急性膵炎に対する治療のコンセンサスとされている、十分な輸液等の初期の基本的治療、ICUでの全身管理を行っても救命し得ない重症膵炎があると考えられる。

F. 参考文献

1. 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会編：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。
2. 山本正博．わが国における重症急性膵炎の臨床統計．齊藤洋一編，日本における重症急性膵炎診断と治療の手びき，国際医書出版，東京，1991，p11-26。
3. 小川道雄，広田昌彦，跡見 裕，他．急性膵炎の実態調査．厚生労働省特定疾患対策事業 重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班．平成12年度研究報告書．2001．p17-32。
4. 大槻 眞．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．平成16年度総括・分担研究報告書．2005．p56-62。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 桐山勢生，熊田 卓，谷川 誠，金森 明．胆石性急性膵炎の診療における診療ガイドライン改訂版の問題点とその運用．胆と膵 2008；29：293-300。
- 2) 桐山勢生．内科必携画像診断 Imaging Revolution II．消化器 急性膵炎・慢性膵炎．内科：2008；101：1174-1178。
- 3) 桐山勢生．胆石性急性膵炎の診断と治療．下瀬川徹編．膵疾患へのアプローチ．中外医学社．東京．2008：49-57。

2. 学会発表

- 1) 桐山勢生，熊田 卓，曾根康博，谷川 誠，久永康弘，豊田秀徳，金森 明，中

野 聡，渥美裕之，荒川恭宏．当院における重症急性膵炎の治療成績—死亡例の検討を中心に—．第39回日本膵臓学会大会，横浜，2008年7月30日。

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

Ⅱ. 慢性膵炎

1) 共同研究プロジェクト

慢性膵炎の実態に関する全国調査

研究報告者 下瀬川徹 東北大学大学院消化器病態学 教授

共同研究者

廣田衛久，正宗 淳，濱田 晋（東北大学消化器内科）

木原康之（産業医科大学消化器・代謝内科），佐藤晃彦（栗原市立中央病院）

木村憲治（国立病院機構仙台医療センター），辻 一郎，栗山進一（東北大学公衆衛生学）

【研究要旨】

慢性膵炎は非可逆性・進行性の疾患であり，悪性新生物の合併率が高く，患者の平均寿命は国民一般より短く予後の悪い難病である．慢性膵炎患者の実態把握と疫学的解析を目的とし，2007年1月1日から12月31日まで受療した慢性膵炎患者を対象に全国調査を実施した．調査対象とした診療科は全国の内科（消化器科を含む），外科（消化器外科を含む）13,758診療科であり，これらより層化無作為抽出法にて3,015科を選定し，2008年11月に1次調査票を郵送した．2009年1月現在回収率23.0%，回収，集計作業を進行中である．現時点での集計結果であるが，報告された受療患者数は4,519人，2007年1年間の慢性膵炎の推定受療患者は44,100人（95%信頼区間39,600～48,500人）であった．1次調査で患者ありと報告のあった診療科を対象に2009年2月に2次調査票を郵送予定である．本研究班では慢性膵炎の早期発見，進展阻止を中心とした新しい診療システムを構築し，多くの慢性膵炎患者の予後とQOLの改善を目指しているが，その基盤となる調査として本疫学研究を位置づけている．

A. 研究目的

2003年になされた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（大槻眞班長）による全国調査¹⁾から5年が経過し，慢性膵炎患者の実態把握と疫学的解析のための新たな全国規模の調査が必要となっている．今回，本研究班により2007年1年間に受療した慢性膵炎患者の全国調査研究を施行し，慢性膵炎のこの1年間の受療者数の推定と成因や臨床像の実態調査を行うことを目的とする．

B. 研究方法

調査対象は2007年1月1日から2007年12月31日までに慢性膵炎で調査対象診療科を受療した患者である．調査対象となる診療科は全国の内科（消化器内科を含む），外科（消化器外科を含む）を標榜する13,758診療科より層化無作為抽出法により抽出した3,015科を対象とした．抽出層は大学病院，一般病院500床以上，400-499床，300-399床，200-299床，100-199床，99床以下で，抽出率はそれぞれ100%，100

％，80％，40％，20％，10％，5％である．特に膵疾患患者の集中する施設を特別階層とし全病院を調査対象とした．調査は1次調査と2次調査からなり，両調査とも郵送法である．1次調査にて患者ありと返答のあった病院を2次調査の対象として，2次調査票を郵送する．1次調査による受療患者数の推定には厚生省特定疾患の疫学調査班による全国疫学調査マニュアル²⁾を用いる．

（倫理面への配慮）

本研究は東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会にて承認（承認番号2008-178）された後に1次調査が行われた．2次調査にあたっては，患者の個人情報に留意し，患者個人名，生年月日，施設IDなど患者個人を特定できる可能性のある情報は調査票に記載しない．対象施設にて任意に調査票ごとに重複しないように（施設IDとは異なる）番号をつけてもらい，その対応表は対象施設で保管してもらうようにした．実施は「疫学調査に関する倫理指針」（平成14年6月17日文科省・厚生労働省，平成

16年12月28日全部改正)にしたがって行う。

C. 研究結果

1. 1次調査(資料1)

平成20年11月に対象3,015科へ一次調査票を郵送した。慢性膵炎の診断は、日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準2001³⁾により行い、確診例、準確診例を調査の対象とした。1次調査においては慢性膵炎の2007年1年間の受療患者数、新規発症数、男女比、有病患者率を推定する。同一の調査票を用いて自己免疫性膵炎の全国1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月の時点での集計では、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。

2. 2次調査

2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。

D. 考察

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¹⁾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人と推定された。今回の全国調査では、回収率23.0%の中間報告ではあるが、2007年1年間の推定受療患者数は44,100人(95%信頼区間39,600~48,500人)、有病患者率は人口10万人当たり34.5人と推定された。この結果は、慢性膵炎受療患者数が2002年と2007年で大きく増減して

いないことを示唆している。

慢性膵炎は非可逆性、進行性の疾患であり、2006年に大槻班が実施した慢性膵炎患者の追跡調査⁴⁾では、慢性膵炎患者は悪性新生物、特に膵癌の合併率が高く、患者平均寿命は国民一般より短く予後が悪いことが明らかにされている。このような状況を踏まえ、慢性膵炎患者の予後とQOL改善のため本研究班では早期慢性膵炎の診断法ならびに診断基準を確立し、慢性膵炎患者の早期発見と進展阻止を中心とした新しい診療システムの構築を目指している。現在、本研究班において慢性膵炎臨床診断基準2001の改定案が検討されているが、この中に早期慢性膵炎の概念が盛り込まれている。東北大学症例で検討した結果では現行の診断基準で準確診であった8症例のうち2症例は改訂基準で早期慢性膵炎と診断され、現行基準における準確診症例の中には一定の割合で改訂基準における早期慢性膵炎の診断基準を満たす症例が存在することが示唆された(慢性膵炎共同研究「慢性膵炎臨床診断基準改訂と妥当性の検討」参照)。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⁵⁾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。それらの患者を追跡調査することにより、早期慢性膵炎診断法の評価が可能となり、臨床像の実態が明らかにされることが期待できる。

E. 結論

2007年1年間に受療した慢性膵炎患者数を推定するため、全国調査を開始した。1次調査は現在回収率23.0%(2009年1月)と途中経過であるが、現時点の結果では受療患者数44,100人と推定され、前回調査とはほぼ同程度であった。引き続き1次調査で患者ありと返答のあった施設を対象とした2次調査を行う予定である。本調査研究により慢性膵炎の早期像を含んだ臨床像、成因、病態、治療の現況を明らかにし、現況に則した慢性膵炎に対する新しい診療体系構築を目指す。

F. 参考文献

1. 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
2. 橋本修二. 全国疫学調査に基づく患者数の推計方法. 川村 孝 編. 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 第2版. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 (主任研究者 永井正規)2006; 15-26.
3. 日本膵臓学会. 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準2001. 膵臓 2001; 16: 560-561
4. 大槻 眞, 藤野善久. 慢性膵炎登録患者の予後および死因に関する検討. 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17年度～平成19年度総合研究報告書 2008; 153-157
5. 小泉 勝, 大槻 眞, 入澤篤志, 乾 和郎, 石幡良一, 大原弘隆, 片岡慶正, 神澤輝美, 桐山勢生, 澤武紀雄, 大坪公土郎, 下瀬川徹, 朝倉徹, 須賀俊博, 宮川宏之, 税所宏光, 山口武人, 須田耕一. 慢性膵炎診断基準の再検討(2)慢性膵炎における EUS の有用性の検討—基礎的検討—. 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17年度～平成19年度総合研究報告書 2008; 124-129

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

慢性膵炎臨床診断基準改訂と妥当性の検討

研究報告者 下瀬川徹 東北大学大学院消化器病態学 教授

共同研究者

片岡慶正（京都府立医科大学消化器病態制御学），神澤輝実（都立駒込病院内科）
宮川宏之（札幌厚生病院第二消化器科），大原弘隆（名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科）
伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科），成瀬達（三好町立病院院長）
佐田尚宏（自治医科大学鏡視下手術部消化器・一般外科），竹山宜典（近畿大学外科肝胆膵部門）
須田耕一（東京西徳州会病院病理科），廣田衛久（東北大学消化器内科）
正宗淳（東北大学消化器内科），羽鳥隆（東京女子医科大学消化器外科）
白鳥敬子（東京女子医科大学消化器内科）

【研究要旨】

現在わが国で用いられている慢性膵炎臨床診断基準は、診断特異性を重視したため相当進行した慢性膵炎の診断基準となっており、患者の予後改善を目指した治療につながりにくい。また、複雑であり、成因が考慮されておらず、既に施行不能な膵外分泌機能検査が診断項目にあげられているなど、今日の診療にそぐわない点が指摘されている。本研究班は、日本膵臓学会、日本消化器病学会と共同で診断基準の改訂を進めてきた。今回、改訂案を提示し、概略について解説するとともに、慢性膵炎を疑われて入院精査が行われた154例の診断について現行基準と改訂案で比較検討した。改訂案では現行基準と同様、慢性膵炎を膵臓の非可逆性、進行性の病態と捉え、可逆性の病態をとりうる自己免疫性膵炎や閉塞性膵炎を「膵の慢性炎症」として別個に扱うことにした。改訂案の特徴として、早期慢性膵炎の疾患概念を取り入れたこと、画像所見を中心とした診断体系にしたこと、大量飲酒による膵傷害の可能性を診断項目に採用したこと、成因を考慮した慢性膵炎の定義および分類を提唱したことがあげられる。現行基準と改訂案を154例の症例に適用した場合の診断の不一致率は11.7%であった。慢性膵炎確定例の診断不一致率は2.3%と極めて低かったが、現行基準で確定診断例の8例中5例が改訂案では確定に診断が変更された。現行基準の確定診断8例中2例、疑診13例中7例が改訂案では早期慢性膵炎と診断された。症例数は少ないが、今回の検討からは慢性膵炎臨床診断基準の改訂案は妥当な診断能を示し、臨床上有用と考えられた。また、これまで不明であった慢性膵炎の早期病態を明らかにする手がかりになることが期待される。

A. 研究目的

わが国で現在使用されている慢性膵炎の診断基準は、1995年に日本膵臓学会が提唱したものを¹⁾、確定診断項目にMRCP所見を加えて2001年に改訂したものの²⁾である。作成から時間が経っており機能検査法として実施不可能なものが含まれている、複雑である、成因が考慮されていない、進行した慢性膵炎の診断基準であり予後改善につながりにくいなどの批判があった。本研究班では、現行診断基準の問題点を考慮した診断基準の改訂を行い、その妥当性について検討することを目的とした。

B. 研究方法

厚労省難治性膵疾患調査研究班、日本膵臓学会、日本消化器病学会は共同で慢性膵炎臨床診断基準の改訂作業を進めてきた。2006年6月28日に第1回改訂委員会を開催してから、これまでに4回の改訂委員会を開き、2008年7月15日の本研究班第1回研究打ち合わせ会で改訂試案を発表した。その後、改訂委員会委員によって病理診断項目の簡略化を進め、再度全体の調整を行い、今回提示の案を作成した(表1-4)。

今年度はさらに予備的な検討として、東北大

表1 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2 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 |

慢性膵炎確定: a, bのいずれかが認められる。

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

慢性膵炎準確定:

- ①または②の準確定所見が認められる。

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。

表3

慢性膵炎の診断項目

①特徴的な画像所見

確定所見: 以下のいずれかが認められる。

- a. 膵管内の結石。
- b. 膵全体に分布する複数のしび漫性の石灰化。
- c. 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。
- d. ERCP像で、主膵管が膵石、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。

準確定所見: 以下のいずれかが認められる。

- a. 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。
- b. ERCP像において、膵全体に分布するび漫性の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。
- c. CTにおいて、主膵管の不規則なび漫性の拡張と共に膵辺縁が不規則な凹凸を示す膵の変形。
- d. 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

確定所見: 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。

準確定所見: 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。

- a. 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。
- b. 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。

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

- (1) 点状高エコー(Hyperechoic foci)
- (2) 索状高エコー(Hyperechoic strand)
- (3) 辺縁不規則な凹凸(Lobular out gland margin)
- (4) 分葉状エコー(Lobularity)
- (5) 嚢胞(Cyst)
- (6) 萎縮(Atrophy)
- (7) 不均一エコー(Inhomogenous echo pattern)

膵管所見

- (8) 膵管拡張(Ductal dilatation)
- (9) 分枝膵管拡張(Side branch dilatation)
- (10) 膵管不整(Duct irregularity)
- (11) 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 2 mm 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 15 mT/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。

学消化器内科で慢性膵炎を疑われて検査入院した 154 症例の診断について、現行診断基準と改訂案を比較した。

C. 研究結果

1. 慢性膵炎臨床診断基準改訂案について

a. 定義と分類

改訂案では、慢性膵炎を現行臨床診断基準と同様に捉え、疾患の定義は現行基準を基本的に踏襲した²⁾。しかし、アルコール性と非アルコール性では、慢性膵炎の臨床病態に違いが認められることから、成因によってアルコール性慢性膵炎と非アルコール性慢性膵炎の大きく 2 種類に分類することにした(表 1)。一方、現行基準では「確診、準確診に合致しないことのある膵臓の慢性炎症」として慢性閉塞性膵炎と膵管狭細型慢性膵炎をあげている²⁾。膵管狭細型慢性膵炎は自己免疫性膵炎として疾患概念が既に確立されており³⁾、これに置き換えることとした。また、自己免疫性膵炎や閉塞性膵炎は治療により病態や病理所見が改善することがあり、慢性膵炎を非可逆性、進行性と捉える立場から、現時点では「膵の慢性炎症」として別個に扱うこととした(表 1)。最近、経過中に膵石

形成や膵管拡張を認めた自己免疫性膵炎の症例が報告されており、本疾患が進行性の病態をとる可能性も否定できない⁴⁾。従って、慢性膵炎の分類における自己免疫性膵炎の取り扱いに関しては、今後、その長期予後について検討を重ねて判断する必要がある。

b. 診断基準

改訂案では現行基準と同様、所見の特異性の高さによって慢性膵炎の診断を確診と準確診の 2 段階とした。一方では、慢性膵炎に特異的な所見を診断項目として採用すると、進行した末期の慢性膵炎の診断基準となり、患者予後の改善を目指した治療につながらない。改訂案では厚労省難治性膵疾患調査研究班の平成 14 年度-16 年度課題(主任研究者:大槻眞)の「慢性膵炎診断基準の再検討: (1)慢性膵炎の早期像⁵⁾、(2)慢性膵炎における EUS の有用性の検討⁶⁾および「アルコール性膵障害に対する新たな診断基準案およびアルコール性膵症(alcoholic pancreatopathy)妥当性の検討⁷⁾、平成 17 年度-19 年度課題(班長:大槻眞)の「早期慢性膵炎診断法の確立—EUS 有用性の検討—⁸⁾、(早期慢性膵炎診断の基準と治療指針の作成)⁹⁾、「アルコール性膵傷害の初期像、アル