

2009J60J5A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

難治性膝疾患に関する調査研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

平成22(2010)年3月

研究代表者 下瀬川 徹

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

難治性膝疾患に関する調査研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

平成22(2010)年3月

研究代表者 下瀬川 徹

序 文

本研究班は、難治性膵疾患として重症急性膵炎、慢性膵炎、膵嚢胞線維症を取り上げ、わが国におけるこれら難治性膵疾患の現状を調査・分析し、その結果に基づいて患者予後の改善を目指した最良の診療体系を提言することを目標としています。本研究班は目標達成のために、全国調査や各種アンケート調査を行い、診断基準の改訂や診療指針の作成、早期診断法の開発、最適治療法確立のための介入試験など多くの課題に取り組んでいます。

2年目となる平成21年度は、急性膵炎、慢性膵炎、自己免疫性膵炎の全国疫学調査一次調査を終了し、急性膵炎症例2,000例、慢性膵炎1,500例を超える二次調査票を回収することができました。また、急性膵炎診療ガイドラインの改訂作業に参加して「急性膵炎診療ガイドライン2010 [第3版]」を完成させ、慢性膵炎の診断基準を改訂して、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2009」を提唱することができました。「自己免疫性膵炎診療ガイドライン」、「膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン」の完成・公表も今年度の大きな成果です。一方では、「急性膵炎早期診断、重症度早期予知法としての尿中 trypsinogen 2, TAP の有用性に関する多施設共同研究」、「早期慢性膵炎と慢性膵炎疑診例の前向き予後調査」、「自己免疫性膵炎の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試験」など多くの重要な臨床研究を開始することができました。

このように研究班2年目の課題を順調に遂行できましたのも、研究分担者、研究協力者をはじめ、調査活動にご協力頂きました全国各施設の諸先生の絶大なご支援の賜物と深く感謝申し上げます。また、本研究班の活動に始終ご助言とご理解を頂きました厚生労働省健康局疾病対策課の技官、事務官の方々に厚く御礼申し上げます。最後に、本研究班の事務局として、夜遅くまで笑顔を絶やさず協力いただきました鈴木麻実、藤田裕子の両氏に心から感謝いたします。

平成21年2月16日

研究代表者 下瀬川 徹

目 次

構成員名簿	3
総括研究報告	
難治性膵疾患に関する調査研究 研究代表者 下瀬川徹	7
分担研究報告	
I. 急性膵炎	
1) 共同研究プロジェクト	
(1) 急性膵炎, 重症急性膵炎の全国調査	35
下瀬川徹, 佐藤賢一, 正宗 淳, 濱田 晋 (東北大学大学院消化器病態学)	
木原康之 (産業医科大学第3内科学)	
佐藤晃彦 (栗原市立栗原中央病院内科)	
木村憲治 (独立行政法人国立病院機構仙台医療センター消化器科)	
辻 一郎, 栗山進一 (東北大学大学院公衆衛生学)	
(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	39
下瀬川徹, 佐藤賢一, 正宗 淳, 濱田 晋 (東北大学大学院消化器病態学)	
木原康之 (産業医科大学第3内科学)	
佐藤晃彦 (栗原市立栗原中央病院内科)	
木村憲治 (独立行政法人国立病院機構仙台医療センター消化器科)	
辻 一郎, 栗山進一 (東北大学大学院公衆衛生学)	
(3) 平成20年度重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況	43
下瀬川徹, 正宗 淳 (東北大学大学院消化器病態学)	
(4) 重症急性膵炎治療開始の golden time の設定に関する検討	48
武田和憲 (独立行政法人国立病院機構仙台医療センター外科)	
片岡慶正 (津市民病院, 京都府立医科大学大学院消化器内科学)	
竹山宜典 (近畿大学医学部外科肝胆膵部門)	
北川元二 (名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科)	
廣田昌彦 (熊本地域医療センター医師会病院外科)	
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)	
下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)	
(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 —とくに膵 perfusion CT 施行時の被曝線量の低減について—	52
武田和憲 (独立行政法人国立病院機構仙台医療センター外科)	
片岡慶正 (津市民病院, 京都府立医科大学大学院消化器内科学)	
竹山宜典 (近畿大学医学部外科肝胆膵部門)	
廣田昌彦 (熊本地域医療センター医師会病院外科)	

多田真輔, 辻 喜久 (京都大学大学院消化器内科学講座)
木村憲治 (独立行政法人国立病院機構仙台医療センター消化器科)
桐山勢生 (大垣市民病院消化器科兼中央内視鏡室)
古屋智規 (市立秋田総合病院救急科)
下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)

(6) 急性膵炎重症度判定基準(2008)の検証 55

武田和憲 (独立行政法人国立病院機構仙台医療センター外科)
片岡慶正 (大津市民病院, 京都府立医科大学大学院消化器内科学)
木原康之 (産業医科大学第3内科学)
北川元二 (名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科)
下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)

(7) 急性膵炎の搬送基準, 高次医療施設要件の設定について 58

片岡慶正 (大津市民病院, 京都府立医科大学大学院消化器内科学)
武田和憲 (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部門)
廣田昌彦 (熊本地域医療センター医師会病院外科)
黒田嘉和 (神戸大学大学院消化器外科学)
下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)

(8) 急性膵炎における尿中 trypsinogen2 および尿中 TAP 測定の実施検討 65

片岡慶正 (大津市民病院, 京都府立医科大学大学院消化器内科学)
保田宏明 (京都府立医科大学大学院消化器内科学)
竹山宜典 (近畿大学医学部外科肝胆膵部門)
伊藤鉄英 (九州大学病院肝膵胆道内科)
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)
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管理栄養学科)
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)

(9) 急性膵炎初期診療コンセンサスの改訂報告 70

伊藤鉄英, 五十嵐久人 (九州大学病院肝膵胆道内科)
木原康之 (産業医科大学第3内科学)
下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)

(10) 重症急性膵炎の特殊療法の有用性に関する検証 73

竹山宜典 (近畿大学医学部外科肝胆膵部門)
武田和憲 (独立行政法人国立病院機構仙台医療センター外科)
廣田昌彦 (熊本地域医療センター医師会病院外科)
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管理栄養学科)
古屋智規 (市立秋田総合病院救急科)
羽鳥 隆 (東京女子医科大学消化器外科)

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）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

- (11) 急性膵炎の栄養と腸管対策に関する指針の作成 76
竹山宜典（近畿大学医学部外科肝胆膵部門）
片岡慶正（津市民病院，京都府立医科大学大学院消化器内科学）
廣田昌彦（熊本地域医療センター医師会病院外科）
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管理栄養学科）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）
- (12) ERCP 後膵炎暫定基準案の検証 80
峯 徹哉，川口義明（東海大学医学部消化器内科学）
明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター）
伊藤鉄英（九州大学病院肝膵胆道内科）
五十嵐良典（東邦大学医療センター大森病院消化器内科）
入澤篤志（福島県立医科大学医学部消化器・リウマチ膠原病内科学講座）
大原弘隆（名古屋市立大学大学院地域医療教育学）
片岡慶正（津市民病院，京都府立医科大学大学院消化器内科学）
木田光弘（北里大学東病院）
宮川宏之（札幌厚生病院第二消化器科）
吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門）
西森 功（西森医院）
花田敬士（広島県厚生連尾道総合病院消化器内科）
森實敏夫（国際福祉医療大学）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）
難治性膵疾患に関する調査研究 研究分担者・研究協力者
- (13) ERCP 後膵炎のハイリスク患者に対する膵管ステント留置術 85
峯 徹哉，川口義明（東海大学医学部消化器内科学）
小俣富美雄（聖路加国際病院）
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（東邦大学医療センター大森病院消化器内科）
入澤篤志（福島県立医科大学医学部消化器・リウマチ膠原病内科学講座）
大原弘隆（名古屋市立大学大学院地域医療教育学）
木田光弘（北里大学東病院）
吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門）
花田敬士（尾道総合病院消化器科）
山口武人（千葉県がんセンター）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）
森實敏夫（国際福祉医療大学）
- (14) ERCP 後膵炎に対するオクトレオタイドの効果 ―メタアナリシス 88
峯 徹哉，川口義明（東海大学医学部消化器内科学）
小俣富美雄（聖路加国際病院）

明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター）
 伊藤鉄英（九州大学病院肝膵胆道内科）
 五十嵐良典（東邦大学医療センター大森病院消化器内科）
 入澤篤志（福島県立医科大学医学部消化器・リウマチ膠原病内科学講座）
 大原弘隆（名古屋市立大学大学院地域医療教育学）
 木田光弘（北里大学東病院）
 宮川宏之（札幌厚生病院第二消化器科）
 吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門）
 西森 功（西森医院）
 花田敬士（尾道総合病院消化器科）
 森實敏夫（国際福祉医療大学）
 下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）
 難治性膵疾患に関する調査研究 研究分担者・研究協力者

2) 各個研究プロジェクト

- (1) 摂食，絶食が急性膵炎に及ぼす影響 93
 廣田昌彦，橋本大輔（熊本地域医療センター医師会病院外科）
 大村谷昌樹（熊本大学生命資源研究・支援センター）
- (2) 検査時間15分以上は ERCP 後膵炎発症の危険因子である 96
 明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター）
 清住雄昭，上田城久朗，中原和之，成田 礼，堤 英治，山之内健伯，陣内克紀，
 田村文雄（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）
- (3) ERCP 後膵炎の現状と対策 101
 久津見弘，増田充弘（神戸大学大学院消化器内科学分野）
- (4) 膵 Perfusion CT における解析アルゴリズムの特徴 102
 多田真輔，辻 喜久，上野憲司，千葉 勉（京都大学大学院消化器内科学講座）
 小泉幸司，磯田裕義（京都大学放射線科）
- (5) 高アミラーゼ血症をきたした重症患者におけるトリプシノーゲン測定の有用性の検討 104
 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）
 横江正道（名古屋第二赤十字病院総合内科）
 洪 繁（名古屋大学大学院医学系研究科消化器内科学）
- (6) 地方における重症急性膵炎，新判定基準の認知度調査 106
 古屋智規（市立秋田総合病院救急科）
 円山啓司（市立秋田総合病院救急診療部）
 小棚木均（秋田赤十字病院外科）
 安藤秀明（中通総合病院外科）
- (7) 重症急性膵炎における ADAMTS13 活性の動態とその臨床的意義 114
 植村正人，森岡千恵，藤本正男，松山友美，沢井正佳，吉田太一，美登路昭，

山尾純一, 福井 博 (奈良県立医科大学第3内科学)
松本雅則, 藤村吉博 (奈良県立医科大学輸血部)
西尾健治, 奥地一夫 (奈良県立医科大学救急科)

- (8) 急性膵炎における好中球の役割に関する検討 123
朴沢重成, 中村雄二, 宮田直輝, 佐伯恵太, 山岸由幸, 船越信介, 樋口 肇,
日比紀文 (慶應義塾大学医学部消化器内科)
Stephen Pandol (University of California, Los Angeles)
- (9) 炎症性サイトカイン関連蛋白ノックアウトマウスにおける膵外分泌機構異常の解析 126
大西洋英, 真嶋浩聡 (秋田大学大学院医学専攻腫瘍制御医学系消化器内科学講座)
- (10) 新重症度判定基準・予後因子により判定される重症急性膵炎の臨床像 129
桐山勢生, 熊田 卓, 谷川 誠, 金森 明
(大垣市民病院消化器科兼中央内視鏡室)

II. 慢性膵炎

1) 共同研究プロジェクト

- (1) 慢性膵炎の実態に関する全国調査 135
下瀬川徹, 廣田衛久, 正宗 淳, 濱田 晋 (東北大学大学院消化器病態学)
木原康之 (産業医科大学第3内科学)
佐藤晃彦 (栗原市立栗原中央病院内科)
木村憲治 (独立行政法人国立病院機構仙台医療センター消化器科)
辻 一郎, 栗山進一 (東北大学大学院公衆衛生学)
- (2) 慢性膵炎臨床診断基準改訂と妥当性の検証
—早期慢性膵炎アンケート調査結果より— 139
下瀬川徹, 廣田衛久, 正宗 淳 (東北大学大学院消化器病態学)
片岡慶正 (大津市民病院, 京都府立医科大学大学院消化器内科学)
神澤輝実 (東京都立駒込病院内科)
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地域医療教育学)
伊藤鉄英 (九州大学病院肝膵胆道内科)
成瀬 達 (みよし市民病院)
佐田尚宏 (自治医科大学鏡視下手術部消化器・一般外科)
竹山宜典 (近畿大学医学部外科肝胆膵部門)
須田耕一 (東京西徳洲会病院病理科)
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)
- (3) 慢性膵炎の素因に関する検討 146
下瀬川徹, 正宗 淳, 糸 潔 (東北大学大学院消化器病態学)
片岡慶正 (大津市民病院, 京都府立医科大学大学院消化器内科学)
伊藤鉄英 (九州大学病院肝膵胆道内科)
竹山宜典 (近畿大学医学部外科肝胆膵部門)

- (4) 早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査 —平成20年度中間報告— …… 151
 伊藤鉄英, 五十嵐久人 (九州大学病院肝膵胆道内科)
 下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)
- (5) 慢性膵炎における経口蛋白分解酵素阻害薬治療の実態調査 …… 158
 片岡慶正 (津市民病院, 京都府立医科大学大学院消化器内科学)
 阪上順一 (京都府立医科大学大学院消化器内科学)
 伊藤鉄英 (九州大学病院肝膵胆道内科)
 木原康之 (産業医科大学第3内科学)
 成瀬 達 (みよし市民病院)
 佐田尚宏 (自治医科大学鏡視下手術部消化器・一般外科)
 下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)
- (6) 慢性膵炎の合併症に対する内視鏡治療ガイドライン作成
 —膵石症の内視鏡治療ガイドライン— …… 164
 乾 和郎 (藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科)
 五十嵐良典 (東邦大学医療センター大森病院消化器内科)
 入澤篤志 (福島県立医科大学医学部消化器・リウマチ膠原病内科学講座)
 大原弘隆 (名古屋市立大学大学院地域医療教育学)
 田妻 進 (広島大学病院総合内科総合診療科)
 廣岡芳樹 (名古屋大学医学部附属病院光学医療診療部)
 藤田直孝 (仙台市医療センター仙台オープン病院)
 宮川宏之 (札幌厚生病院第二消化器科)
 佐田尚宏 (自治医科大学鏡視下手術部消化器・一般外科)
 下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)
- (7) 慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成に関する報告 …… 168
 伊藤鉄英, 中村太一, 藤森 尚, 大野隆真, 五十嵐久人 (九州大学病院肝膵胆道内科)
 丸山勝也 (独立行政法人国立病院機構久里浜アルコール症センター)
 下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)
- (8) 慢性膵炎と膵癌の関連性についての調査研究 …… 171
 田中雅夫, 上田純二 (九州大学大学院臨床・腫瘍外科)
 下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)
- 2) 各個研究プロジェクト
- (1) 慢性膵炎における膵石と膵液のプロテオーム解析 …… 177
 竹山宜典, 安田武生, 矢野昌人 (近畿大学医学部外科肝胆膵部門)
- (2) 膵機能低下とNAFLDおよびNASHの発生機序に関する研究 …… 180
 伊佐地秀司, 加藤宏之, 種村彰洋, 村田泰洋, 信岡 祐, 安積良紀, 岸和田昌之,
 水野修吾, 臼井正信, 櫻井洋至, 田端正己 (三重大学大学院肝胆膵・移植外科学)
- (3) 簡易膵外分泌機能検査法 —PFD試験と呼気試験との比較— …… 185
 中村光男 (弘前大学医学部保健学科病因・病態検査学)

松本敦史, 丹藤雄介, 柳町 幸, 田中 光, 松橋有紀, 佐藤江里, 近澤真司, 今 昭人
(弘前大学大学院医学研究科内分泌代謝内科学講座)

- (4) 造影 EUS による早期慢性膵炎診断の試み 190
入澤篤志, 高木忠之, 佐藤 愛, 池田恒彦, 鈴木 玲, 大平弘正
(福島県立医科大学医学部消化器・リウマチ膠原病内科学講座)
- (5) アルコール性膵炎患者におけるアルコール依存症の診断および飲酒状況のチェック
—血清フリーグリセロール(FG)測定の有用性— 194
丸山勝也 (独立行政法人国立病院機構久里浜アルコール症センター)
検体を提供頂く協力者: 藤森 尚 (九州大学大学院医学研究院病態制御内科)
- (6) 複合型光ファイバースコープを用いた細径膵管鏡による膵石治療の試み 196
乾 和郎, 芳野純治, 三好広尚, 服部昌志, 山本智支
(藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科)
岡 潔, 石川寛子 (日本原子力研究開発機構)
- (7) 膵筋線維芽細胞に発現する IL-32 の意義について 200
安藤 朗 (滋賀医科大学大学院感染応答・免疫調節部門)
稲富 理 (滋賀医科大学消化器内科)
- (8) EUS-FNA を応用した膵仮性嚢胞に対する嚢胞ドレナージ術の検討
—膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン2009をふまえて 202
山口武人 (千葉県がんセンター)
石原 武, 安井 伸, 多田素久, 三方林太郎, 横須賀收
(千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学)
- (9) 「¹³C 呼気テスト」による慢性膵炎, 膵切除術後膵外分泌機能測定 205
江川新一, 乙供 茂, 坂田直昭 (東北大学大学院消化器外科学)

Ⅲ. 自己免疫性膵炎

1) 共同研究プロジェクト

- (1) 「自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009」の作成および診断基準と治療指針の国際化にむけて 211
岡崎和一 (関西医科大学内科学第三講座消化器肝臓内科)
川 茂幸 (信州大学健康安全センター)
神澤輝実 (東京都立駒込病院内科)
伊藤鉄英 (九州大学病院肝膵胆道内科)
乾 和郎 (藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科)
入江裕之 (佐賀大学放射線科)
西野隆義 (東京女子医科大学八千代医療センター消化器科)
能登原憲司 (財団法人倉敷中央病院病理検査科)
久保恵嗣 (信州大学医学部内科学第一講座)
大原弘隆 (名古屋市立大学大学院地域医療教育学)
入澤篤志 (福島県立医科大学医学部消化器・リウマチ膠原病内科学講座)

藤永康成 (信州大学放射線科)
長谷部修 (長野市民病院内科)
西森 功 (西森医院)
田中滋城 (昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門)
田中雅夫 (九州大学大学院臨床・腫瘍外科)
白鳥敬子 (東京女子医科大学消化器内科)
須田耕一 (東京西徳洲会病院病理科)
西山利正 (関西医科大学公衆衛生学)
下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)

(2) 自己免疫性膵炎の治療適応と再発に関する検討活動評価法に対する治療効果の検討 …… 218

岡崎和一, 内田一茂 (関西医科大学内科学第三講座消化器肝臓内科)
西森 功 (西森医院)
下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)

(3) 自己免疫性膵炎の実態調査(第2回全国調査) …… 222

西森 功 (西森医院)
下瀬川徹, 正宗 淳, 菊田和宏 (東北大学大学院消化器病態学)

(4) 自己免疫性膵炎の再発に対するステロイド維持療法の有用性についての臨床試験：
多施設共同ランダム化介入比較試験 …… 226

西森 功 (西森医院)
伊藤鉄英 (九州大学病院肝膵胆道内科)
飯山達雄 (高知大学医学部附属病院臨床試験センター)
水野伸匡 (愛知県がんセンター中央病院消化器内科部)
神澤輝実 (東京都立駒込病院内科)
下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)

(5) いわゆる好中球病変を伴う自己免疫性膵炎の実態調査 …… 231

西森 功 (西森医院)
能登原憲司 (財団法人倉敷中央病院病理検査科)
神澤輝実 (東京都立駒込病院内科)
岡崎和一 (関西医科大学内科学第三講座消化器肝臓内科)
耕崎拓大 (高知大学医学部消化器内科)
川 茂幸 (信州大学健康安全センター)
須田耕一 (東京西徳洲会病院病理科)
杉山政則 (杏林大学医学部外科)
白鳥敬子 (東京女子医科大学消化器内科)
下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)

2) 各個研究プロジェクト

(1) Idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)の病理学的再検討 …… 249

能登原憲司 (財団法人倉敷中央病院病理検査科)

- (2) EUS 下 trucut 生検(EUS-TCB)による自己免疫性膵炎の診断 253
 山雄健次, 水野伸匡, 原 和生, 澤木 明, 肱岡 範, 今村秀道, 松本和也
 (愛知県がんセンター中央病院消化器内科部)
 細田和貴, 谷田部恭 (愛知県がんセンター中央病院遺伝子病理診断部)
- (3) 腫瘍形成性膵炎における LPSP と IDCP の解析 256
 岡崎和一, 内田一茂, 楠田武生, 小藪雅紀
 (関西医科大学内科学第三講座消化器肝臓内科)
- (4) 自己免疫性膵炎の初期治療における経口ステロイドとステロイドパルス療法との検討 ... 259
 岡崎和一, 内田一茂, 富山 尚, 池浦 司, 松下光伸, 高岡 亮
 (関西医科大学内科学第三講座消化器肝臓内科)
- (5) 自己免疫性膵炎患者における血清 IgM, 及び IgA 低値の臨床的意義 264
 木原康之, 田口雅史, 永塩美邦, 山本光勝, 原田 大
 (産業医科大学第3内科学)
- (6) ステロイド非使用・長期的変化について 270
 宮川宏之, 岡村圭也, 長川達哉, 平山 敦, 松永隆裕
 (札幌厚生病院第二消化器科)
- (7) 自己免疫性膵炎の胃排出能への影響についての検討 274
 神澤輝実, 安食 元, 宅間健介, 田畑拓久, 江川直人 (東京都立駒込病院内科)
- (8) 腫瘍形成性自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別について 277
 川 茂幸 (信州大学健康安全センター)
 浜野英明, 伊藤哲也, 尾崎弥生, 高山真理, 新倉則和 (信州大学消化器内科)
 藤永康成, 杉山由紀子, 角谷眞澄 (信州大学放射線科)
- (9) 自己免疫性膵炎に合併した硬化性胆管炎の診断における管腔内超音波検査の検討 282
 大原弘隆, 兼松孝好 (名古屋市立大学大学院地域医療教育学)
 中沢貴宏, 安藤朝章, 林 香月, 内藤 格, 城 卓志
 (名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学)
- (10) 自己免疫性膵炎に伴う膵性糖尿病の病態
 —2005年膵性糖尿病全国疫学調査による検討— 287
 伊藤鉄英, 五十嵐久人, 中村太一, 藤森 尚, 大野隆真
 (九州大学病院肝膵胆道内科)
 西森 功 (西森医院)
 下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)

IV. 膵嚢胞線維症

1) 共同研究プロジェクト

- (1) 第4回膵嚢胞線維症全国疫学調査 297
 成瀬 達 (みよし市民病院)

石黒 洋, 山本明子 (名古屋大学大学院健康栄養医学)
吉村邦彦 (日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科)
辻 一郎, 栗山進一 (東北大学大学院公衆衛生学)
下瀬川徹, 菊田和宏 (東北大学大学院消化器病態学)

2) 各個研究プロジェクト

- (1) 日本人 CF 症例の CFTR 遺伝子変異に関する検討 311
吉村邦彦 (日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科)
安斎千恵子 (虎の門病院呼吸器センター内科)
- (2) CFTR 遺伝子の発現調節機構について 316
成瀬 達 (みよし市民病院)
藤木理代, 北川元二 (名古屋学芸大学管理栄養学部)
石黒 洋, 中莖みゆき, 山本明子, 近藤孝晴 (名古屋大学大学院健康栄養医学)
- (3) 膵導管細胞における CFTR と SLC26A6 の相互作用の解析 320
石黒 洋, Song Ying, 山本明子, 中莖みゆき, 近藤孝晴
(名古屋大学大学院健康栄養医学)
洪 繁 (名古屋大学大学院医学系研究科消化器内科学)
藤木理代, 北川元二 (名古屋学芸大学管理栄養学部)
成瀬 達 (みよし市民病院)

研究成果の刊行に関する一覧表 327

資 料

- 1) 膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン2009 349
2) 自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009 372
3) 慢性膵炎臨床診断基準2009 426
4) 慢性膵炎と膵癌の関連性に関する調査票 428
5) いわゆる好中球病変を伴う自己免疫性膵炎の実態調査 433
6) ERCP 後膵炎暫定基準案の検証 442
7) 早期慢性膵炎の実態に関するアンケート調査 446
8) 急性膵炎・慢性膵炎二次調査票 送付状 447
9) 急性膵炎二次調査票 448
10) 慢性膵炎二次調査票 457
11) 自己免疫性膵炎二次調査 送付状 464
12) 自己免疫性膵炎二次調査票 466

参 考

- 1) 第1回研究打ち合わせ会プログラム 471
2) 第2回研究報告会プログラム 481

構成員名簿

難治性膵疾患に関する調査研究

区分	氏名	所属機関	職名
研究代表者	下瀬川 徹	東北大学大学院消化器病態学	教授
研究分担者	伊藤 鉄英 乾 和郎 岡崎 慶一 片岡 正一 神澤 輝実 川原 茂幸 木原 康幸 白鳥 敬子 武田 和憲 竹山 宜典 田中 夫雅 成瀬 夫達 西森 功 廣田 昌彦 真弓 俊彦 峯 徹哉	九州大学病院肝臓胆道内科 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科 関西医科大学内科学第三講座消化器肝臓内科 大津市民病院 京都府立医科大学大学院消化器内科学 東京都立駒込病院内科 信州大学健康安全センター 産業医科大学第3内科学 東京女子医科大学消化器内科 独立行政法人国立病院機構仙台医療センター外科 近畿大学医学部外科肝胆膵部門 九州大学大学院臨床・腫瘍外科 みよし市民病院 高知大学医学部附属病院光学医療診療部 西森医院 熊本地域医療センター医師会病院外科 名古屋大学医学部附属病院救急部・集中治療医学 東海大学医学部消化器内科学	准教授 教授 主任教授 副院長 特任准教授 内科部長 教授 講師 主任教授 臨床研究部長 教授 教授 院長 准教授 院長 副院長 講師 教授, 診療科長, 東海大学医学部消化器センター長
研究協力者	明石 隆吉 安藤 達雄 飯山 良典 五十嵐 秀典 伊佐地 洋 石黒 志 入澤 篤 植村 正 江川 新一 大原 弘 北川 元 木村 憲 桐山 生 久津見 弘 佐藤 尚 佐藤 晃 杉山 政 須田 耕 多田 真 田妻 輔 辻中 進 能登 光 羽原 憲 廣岡 芳 藤古 直 朴屋 智 丸沢 重 丸山 勝 宮川 宏 山雄 健 山田 武 吉田 仁 吉村 邦 佐藤 賢 正藤 一 廣菅 衛 菊野 和 染田 和	熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター 滋賀医科大学大学院感染応答・免疫調節部門(消化器免疫) 高知大学医学部附属病院臨床試験センター 東邦大学医療センター大森病院消化器内科 三重大学大学院肝胆膵・移植外科学 名古屋大学大学院健康栄養医学 福島県立医科大学医学部消化器・リウマチ膠原病内科学講座 奈良県立医科大学第3内科 東北大学大学院消化器外科学 秋田大学大学院医学専攻腫瘍制御医学系消化器内科学講座 名古屋市立大学大学院地域医療教育学 名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科 独立行政法人国立病院機構仙台医療センター消化器科 大垣市民病院消化器科兼中央内視鏡室 神戸大学大学院消化器内科学分野 自治医科大学鏡視下手術部消化器・一般外科 栗原市立栗原中央病院内科 杏林大学医学部外科 東京西徳洲会病院病理科 京都大学大学院消化器内科学講座 広島大学病院総合内科総合診療科 東北大学大学院公衆衛生学 弘前大学医学部保健学科病因・病態検査学 財団法人倉敷中央病院病理検査科 東京女子医科大学消化器外科 名古屋大学医学部附属病院光学医療診療部 仙台市医療センター仙台オープン病院 市立秋田総合病院救急科 慶應義塾大学医学部消化器内科 独立行政法人国立病院機構久里浜アルコール症センター 札幌厚生病院第二消化器科 愛知県がんセンター中央病院消化器内科部 千葉県がんセンター 昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門 日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科 東北大学病院消化器内科 東北大学病院消化器内科 東北大学病院消化器内科 東北大学病院消化器内科 東北大学病院消化器内科 東北大学病院消化器内科 東北大学病院消化器内科	所長 教授 臨床研究担当部門長 教授 教授 准教授 准教授 准教授 准教授 教授 教授 教授 医員 部長 特命教授 教授 部長 教授 顧問 助教 教授 教授 主任部長 講師 准教授 副院長, 消化器内科主任部長 科長 専任講師 院長 主任部長 部長 診療部長 講師 部長 講師 助教 助教 医員 医員
事務局	正宗 淳	東北大学病院 消化器内科 〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1 TEL 022-717-7171 FAX 022-717-7177 E-mail suizo@m.tains.tohoku.ac.jp	助教

総括研究報告

難治性膵疾患に関する調査研究班 総括研究報告書

研究報告者 下瀬川徹 東北大学大学院消化器病態学分野 教授

【研究要旨】

I. 重症急性膵炎

- ① 2007年1年間の急性膵炎、重症急性膵炎の全国疫学調査を行い、急性膵炎受療患者数を57,560人(95%信頼区間48,571~66,549人)と推定し、顕著に増加していることを明らかにした。また、二次調査の中間結果を報告した。
- ② 重症急性膵炎患者診療の算定額について調査を行い、重症度スコア、予後因子スコアの高い重症例では出来高算定額がDPC算定額を超えることを明らかにした。平均超過額は1か月約52.6万円であった。
- ③ 平成20年度の重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況を調査し、新規受給者数、更新受給者とも僅かながら減少したことを明らかにした。
- ④ 重症急性膵炎治療開始のgolden timeを設定するために、全国調査二次調査の中間解析を行った。早期に診断・治療開始された症例の死亡率が低い傾向がみられた。
- ⑤ 急性膵炎重症化の早期予知としてのperfusion CTの標準的撮像条件と被爆線量低減の工夫に関して、課題と具体的方法を検討した。
- ⑥ 急性膵炎重症度判定基準(2008)の検証を行った。中間解析ではあるが、発症早期の重症度をより鋭敏に検出する可能性を示した。
- ⑦ 急性膵炎診療ガイドラインの改訂作業に参加し、急性膵炎患者の搬送基準、高次医療施設要件を提案した。
- ⑧ 発症早期の膵局所抗菌薬動注が後期感染合併症を抑制するか否かを検証するRCTのプロトコールを作成した。
- ⑨ 急性膵炎における栄養と経腸栄養の治療指針(最終案)を作成した。
- ⑩ 急性膵炎早期診断法、重症度早期予知法としての尿中trypsinogen 2および尿中TAPの有用性を検討する体制を整え、患者登録と検体収集を開始した。
- ⑪ 急性膵炎初期診療コンセンサスの改訂作業を開始した。
- ⑫ ERCP後膵炎の早期診断のための尿中trypsinogen 2と尿中TAPの有用性に関する検討を開始した。
- ⑬ ERCP後膵炎予防のための内視鏡的ステント留置術の有用性に関して、過去のRCT7論文のメタ解析を行い、有意に抑制する結果を得た。

II. 慢性膵炎

- ① 2007年1年間の慢性膵炎の全国調査を行い、推定受療患者数が47,100人(95%信頼区間40,200~54,000人)、新規発症患者数は15,200人(95%信頼区間11,300~16,400人)と推定した。受療患者数は緩やかに増加しているが、新規発症者数は減少に転じたことを明らかにした。
- ② 慢性膵炎臨床診断基準改訂案を公表した。また、早期慢性膵炎のアンケート調査を行い、早期慢性膵炎患者は、確診・準確診例より若年で、男性に多く、間欠痛を訴える例が多いことを明らかにした。
- ③ 早期慢性膵炎と慢性膵炎疑診例の前向き予後調査の患者登録を開始した。
- ④ 京滋地区の3,200医療施設にアンケート調査を行い、慢性膵炎確診・準確診に合致しない症例への経口PI薬の投与実態を明らかにした。

⑤ 慢性膵炎の素因に関する検討として *SPINK1*, *PRSS2*, *CTRC* の遺伝子解析を行い, *SPINK1* IVS3+2T>C 変異の頻度が本邦で高いこと, *PRSS2* 遺伝子多型 p.G191R が慢性膵炎発症に抑制的に作用している可能性を示した.

⑥ 慢性膵炎の禁酒・生活指導指針の作成を開始した.

⑦ 膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドラインを公表した. また, 膵石の内視鏡治療ガイドライン最終案を作成した.

⑧ 慢性膵炎と膵癌の関連性を明らかにするためにアンケート調査を行い, 慢性膵炎とくに膵石症での膵癌合併頻度が高いこと, 慢性膵炎への外科手術例では膵癌発症頻度が低いことを示した.

Ⅲ. 自己免疫性膵炎

① 自己免疫性膵炎の2007年の実態調査を行い, 年間患者数を2,790人(95%信頼区間2,540~3,040人), 新規罹患患者数を1,120人(95%信頼区間1,000~1,240人)と推定した.

② IDCP/GEL の実態調査を本研究班関連46施設に対して行い, 16症例が収集され, 解析を始めた.

③ 自己免疫性膵炎診療ガイドラインを完成し, 公表した.

④ 自己免疫性膵炎の診断・活動度スコアを作成し, 自己免疫性膵炎の全国報告例で検討した.

⑤ 自己免疫性膵炎の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を開始し, 患者登録を始めた.

Ⅳ. 膵嚢胞性線維症

① 第4回膵嚢胞性線維症の全国疫学調査を開始した.

本研究班の目標

本研究班の目標は, 重症急性膵炎, 慢性膵炎, 膵嚢胞性線維症患者の実態把握と疫学的解析を研究の中心に置き, 各疾患における現状の問題点を正確に把握して, より良い医療の実践に指針を与えることである. 調査研究の結果に基づいて, 難治性膵疾患の診断基準と治療指針の見直しを行う. また, 理想的な診療体系を示すことによって, 治療成績の改善と医療費の節減を目指し, 難治性膵疾患患者が合理的かつ効率的で, 均質かつ良質な医療を享受し, QOLを改善することを目標とする. さらに, 早期診断法の開発, 早期治療の介入, 発症予防への啓蒙活動を通じて難治性膵疾患の発症率の低減, 進展阻止を目指す.

I. 重症急性膵炎

A. 研究目的

重症急性膵炎の救命率を一層改善するために, 早期診断と早期治療の診療体系構築を目指す. そのために, ①急性膵炎, 重症急性膵炎の全国調査を行い, 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調査と, ③重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況を調査する. 調査結果に基づいて, ④重症急性膵炎治療開始の golden

time の設定に関する検討, 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, ⑥急性膵炎重症度判定基準(2008)の検証, ⑦急性膵炎の搬送基準, 高次医療施設要件の設定, ⑧重症急性膵炎の特殊療法の有用性に関する検証, ⑨急性膵炎の栄養と腸管対策に関する指針の検討を行い, 重症急性膵炎の理想的な診療体系を提言する. また, ⑩急性膵炎の早期診断法-尿中 trypsinogen 2 の有用性の検討, ⑪急性膵炎初期診療コンセンサスの改訂, によって急性膵炎の早期診断法と早期治療指針を確立する. さらに, 大きな医療問題である ERCP 後膵炎の早期診断と発症予防法の開発のため, 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), 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の有用性, を検討する.

B. 研究方法

1. 急性膵炎, 重症急性膵炎の全国調査

2007年1月1日から2007年12月31日までの1年間に急性膵炎で受療した患者について全国調査を行った. 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3,027科を抽出した。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%とした。特に膵疾患患者の集中する施設は特別階層とし全病院を調査対象(抽出率100%)とした。対象科に調査票を送付し，急性膵炎患者数の報告を依頼した(一次調査)。一次調査による受療患者数の推定には厚生省特定疾患の疫学調査班による全国疫学調査マニュアルを用いて行った¹⁾。一次調査で患者有りと回答が得られた693施設に二次調査票(症例調査票)を送付した。

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

DPC導入病院で重症急性膵炎患者に実際に投入された医療費とDPC算定による算定額，成因，重症度，治療法の関連について調査した。2008年12月に本研究班研究代表者，研究分担者の所属する13診療科に調査票を送付し，その結果を参考に若干の検討項目を加え，2009年6月に本研究班の研究協力者を中心に68診療科に調査票を送付した。

3. 平成20年度重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況

厚生労働省厚生労働行政総合情報システム(WISH)に入力された臨床調査個人票を集計・解析した。あわせて全国47都道府県に対してアンケートを行い，医療受給者証の新規ならびに更新受給者数，さらに更新した患者の受給開始年度，更新理由について回答を得た。これらの結果を1998年度から2007年度までの結果と比較検討した。

4. 重症急性膵炎治療開始のgolden timeの設定に関する検討

2007年に発症した急性膵炎の全国調査集計にもとづいて，症状出現から診断，治療開始，高次医療施設への搬送，特殊治療開始までの時

間と重症度，予後について検討した。症状出現からの時間を12時間以内，12～24時間，24～48時間，48～72時間，72時間以降に分け，それぞれの時間区分ごとの重症度，死亡率について検討した。

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

急性膵炎発症後72時間以内に入院した症例について膵perfusion CT²⁾を行い，通常の造影CTと膵虚血の診断，膵壊死の予測について比較検討した。本年度は班構成施設の中からperfusion CTが可能な施設が集まり，撮像法，読影法，被曝線量の低減について検討した。

6. 急性膵炎重症度判定基準(2008)の検証

2007年に発症した急性膵炎の全国調査集計にもとづいて，新旧の重症度判定基準^{3,4)}，APACHE II score，Ranson scoreの有用性を比較検討した。

7. 急性膵炎の搬送基準，高次医療施設要件の設定

研究1. 2009年7月に改訂・出版された「急性膵炎診療ガイドライン2010」⁵⁾の改訂作業に参加し，搬送基準など部分的見直し作業を行った。

研究2. 2009年12月に本研究班構成員45施設に対して，搬送基準と高次医療施設に関するアンケートを行った。

研究3. 2007年における急性膵炎症例の全国調査集計結果から，搬送症例について，搬送のタイミング，治療法，予後など多角的観点から解析する。

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)⁶⁾の多施設共同ランダム化比較試験(RCT)に関して，施行可能なプロトコルを作成し，研究実施に向けて組織を形成する。

9. 急性膵炎の栄養と腸管対策に関する指針の作成

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た。このプロトコールをもとに、本研究班で作成する初期診療ガイドラインに栄養療法の指針を盛り込み、一般医家への啓蒙を図る。

10. 急性膵炎における尿中 trypsinogen 2 および尿中 TAP 測定の新施設検討

急性膵炎早期診断法としての尿中 trypsinogen 2 測定⁷⁾の有用性に関する新施設共同研究を行う。本研究を UMIN へ臨床研究登録し、公開した(試験 ID 番号: UMIN000001622, 2009年1月7日～)。本研究班では、ERCP 後膵炎を含めた急性膵炎症例において、2008年の改訂重症度判定基準³⁾と対比し、本迅速試験が膵局所および全身性の重症化予知に有用か否かを検討する。さらに、尿中 trypsinogen activation peptide (TAP)測定⁸⁾を、今回の新施設臨床研究に追加した。

11. 急性膵炎初期診療コンセンサスの改訂

2008年8月末より本研究班の分担研究者や研究協力者の中から急性膵炎初期診療コンセンサス改訂第3版ワーキンググループ委員を募集し、2008年11月に構成メンバーを決定した。ワーキンググループ委員決定後、各委員に改訂項目に関する問題提起をメールで依頼し、意見に基づいて具体的項目を作成した。

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

ERCP 検査の適応があり、同意が可能と思われる症例1,000例を対象とする。研究協力者には100例ずつ担当をお願いした。各症例についてアンケート調査と採血を行う。尿検体は京都府立医大に送付し、尿中 trypsinogen 2 と TAP を一括測定する。

13. ERCP 後膵炎のハイリスク患者に対する膵管ステント留置術

ERCP 後膵炎のハイリスク患者に対して膵管ステント留置術を行い、その予防効果を検討する RCT を分担者(峯徹哉)の所属施設である

東海大学とその関連施設で行った。また、膵管ステント留置の ERCP 後膵炎予防効果に関する過去の RCT 7 論文のメタ解析を行った。

(倫理面への配慮)

臨床調査・研究は研究代表者と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、