

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重症急性膵炎に関する調査・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)，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(2008-327)，③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)，④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, 2009-137)，⑤新しい ERCP 後膵炎診断基準の検証(2009-247, 2009-405)。

C-D. 研究結果と考察

1. 急性膵炎，重症急性膵炎の全国調査

1. 一次調査

3,027科のうち1,187科より回答が得られた(回収率39.2%)。報告患者数は8,963名であり，この結果から2007年1年間の急性膵炎受療患者数は57,560人(95%信頼区間48,571～66,549人)と推定された。

2. 二次調査

二次調査で回収した個人調査票は2,015例であった(2009年12月末日時点)。

1) 性別・年齢分布

急性膵炎2,015例の男女比は2:1，平均年齢は 59.2 ± 18.1 歳であった。男性は50代が最も多く，女性は70代が最も多かった。

2) 成因

アルコール性が32.8%を占め，胆石25.6%，特発性17.9%，慢性膵炎5.5%，診断的 ERCP 3.3%，内視鏡的乳頭処置2.0%の順であった。男性ではアルコール性が44.6%，女性では胆石性が37.3%と最も頻度が高かった。

3) 初発症状

初発症状としては腹痛の頻度が最も高く(88.2%)，嘔気・嘔吐(19.2%)，背部痛(11.1%)，発熱・悪寒(4.6%)の順であった。重症急性膵炎の初発症状も，同様で腹痛が85%を占めた。

4) 併存疾患

併存疾患では糖尿病の頻度が最も高く(10.8

%)，次いで慢性膵炎(7.9%)，心疾患(7.8%)，肝疾患(5.9%)の順であった。

(考察) 2007年の急性膵炎受療患者数は57,560人と推定された。2003年の推定受療患者数が35,300人⁹⁾，1998年の推定受療患者数は19,500人と報告されており¹⁰⁾，過去10年間，急性膵炎受療患者数が急速に増加していることが明らかとなった。2003年以降，本邦でのアルコール消費量は徐々に減少していることから，急性膵炎患者数の増加には生活習慣など他の要因も関与している可能性が考えられた。

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

2009年9月の時点で，18科より64症例について回答が得られた。そのうち37症例(57.8%)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52.6万円であった。重症度スコア，予後因子スコアの高い例で出来高算定額がDPC算定額を超えている例が多くみられた。また，ICU管理，人工呼吸器管理，血液浄化療法が必要であった多数例と，死亡例全8例で出来高算定額がDPC算定額を超えていた。

(考察) 現在，DPCの診断群分類では急性膵炎と重症急性膵炎の区別がない。重症急性膵炎に対するDPC点数は，急性膵炎の基本点数に，中心静脈栄養や，人工呼吸などの処置に従った点数を加えることで算定されている。調査の結果，出来高算定額が包括医療費を超える，いわゆる赤字例は，黒字例と比べ重症度が高く特殊療法を必要とする例が多数を占めていた。

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

2008年度の重症急性膵炎医療受給者証の新規受給者は1,979人であり，人口100万人あたり15.49人であった。1998年度以降，前年度まで続いていた新規受給者数の増加傾向から，僅かながら減少した[図1]。一方，更新受給者

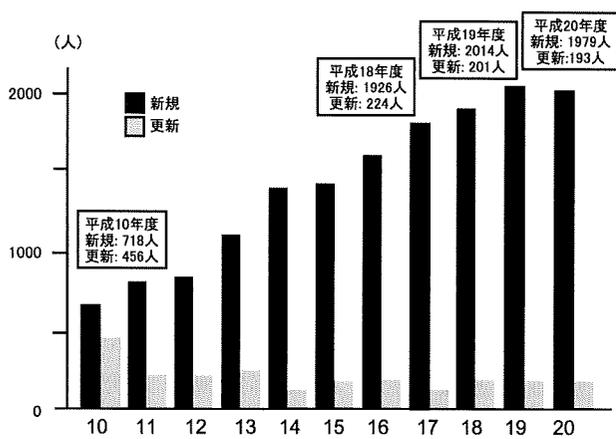


図1 受給者数の年次変化

は193人であり、人口100万人あたり1.51人であった。2007年度の201人に比べ、僅かながら減少した。2007年度の調査で認められた¹¹⁾、新規に認定されると更新されやすく、継続されやすいといった運用上の特性は今回の調査では顕著ではなかった。更新事由を具体的に解析しえた191人では、2008年9月までは腓液瘻・腸瘻、入院継続が、2008年10月以降では腓周囲膿瘍、腓膿瘍が多かった。

(考察) 2008年度の新規受給者数は前年度に比べ僅かに減少した。2007年1年間の急性膵炎推計患者数は58,474人と推定され、2003年の推計患者数35,300人から大幅に増加している。これに比して新規受給者数1,979人はまだ少なく、本制度の一層の周知が必要と考えられた。

更新受給者の増加傾向は、2007年度に減少に転じ、今回も僅かながら減少した。初回申請から3年度以上にわたり更新している患者数の、全更新患者数に占める割合も7.8%と減少しており、更新に関する運用基準が浸透しつつあるように思われた。

4. 重症急性膵炎治療開始の golden time の設定に関する検討

(1) 症状出現から診断、治療開始までの時間と入院時重症度

急性膵炎の75%以上は症状出現から24時間以内に、85%以上が48時間以内に診断され、治療が開始されていた。症状出現から12～24

時間で治療が開始された群で重症例の頻度が低かった。

(2) 症状出現から診断、治療開始までの時間と入院中最重症度

症状出現から診断までの時間と入院経過中の最重症度についてみると、72時間以降に診断された群で経過中最重症の頻度が低かった。

(3) 症状出現から診断、治療開始までの時間と死亡率

症状出現から診断あるいは治療までの時間が、12～24時間、24～48時間の群で死亡率が低い傾向がみられた。

(4) 症状出現から高次医療施設転院搬送までの時間と死亡率

重症例では症状出現から転院搬送までの時間が24時間以内の群では死亡例がみられなかったが、72時間以降の群では死亡率が38.5%と高かった。

(5) 症状出現から腓局所動注療法開始までの時間と死亡率

腓局所動注療法開始までの時間を48時間以内と48時間以降に分けて死亡率を検討すると、前者では死亡率10.5%、後者では死亡率26.7%と48時間以内の動注群で死亡率が低かった。

(6) 症状出現から CHDF 開始までの時間と死亡率

48時間以内に CHDF を開始した例の死亡率は30.8%、48時間以降開始例の死亡率は46.7%であった。

(考察) 急性膵炎全体の85%以上が症状出現から48時間以内に、75%以上が24時間以内に診断され、治療が開始されていた。発症後12～48時間に診断、治療が開始された群で死亡率が低い傾向がみられた。また、症状出現から48時間以内に特殊治療が開始された群の死亡率が低い傾向がみられ、早期診断・早期治療が救命率向上に重要であることが確認された。

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

班構成施設から perfusion CT が可能な6施

設が集まり、「腓 perfusion CT の検討会」を今年度は2回開催した。

(1) 急性腓炎における腓 perfusion CT 研究の現状

各施設の MDCT は機種、メーカーが異なり、撮像法も maximum slope 法、deconvolution 法と異なるため、先行している京都大学 (deconvolution 法) と仙台医療センター (maximum slope 法) を参考として、各施設で調整することとなった。呼吸の影響を最少限に抑制する工夫や ROI の設定方法、撮像条件の設定について討論が行われた。また、被曝線量の低減が課題となった。

(2) 各施設の撮像条件と被曝線量

施設 D の被曝線量が最も少ないので、これを目標に今後撮像条件を見直すことになった。

(3) 被曝線量低減のための工夫と撮像効果

施設 F では、撮像条件を 120 kV, 267 mA から 90 kV, 107 mA に下げることによって実行線量当量は 24.6 mSv から 3.9 mSv まで低減することが可能であった。

(考察) Perfusion CT には maximum slope 法、deconvolution 法その他があり、また、機種による計算アルゴリズムが異なるため、同一条件での比較が困難など課題は多い。こうした課題を克服し、急性腓炎の腓病変評価に応用するために様々な検討を行った。他の重要な課題は被曝線量の低減であるが、被曝線量を 24.6 mSv から 3.9 mSv に下げても腓の perfusion は変化せず (健常腓)、有用である可能性が示された。

6. 急性腓炎重症度判定基準 (2008) の検証

(1) 症状出現から24時間以内の各重症度判定基準に基づいた重症例の死亡率

新重症度判定基準 score³⁾ では旧基準⁴⁾ の重症例の死亡率の2倍以上、CT Grade は約1.5倍の死亡率を示した [図2]。

(2) 症状出現から24～48時間での各重症度判定基準に基づいた重症例の死亡率

症状出現から24～48時間の比較では、新重症度判定基準 score, CT Grade は旧基準の重症例の死亡率の約1.5倍であった。

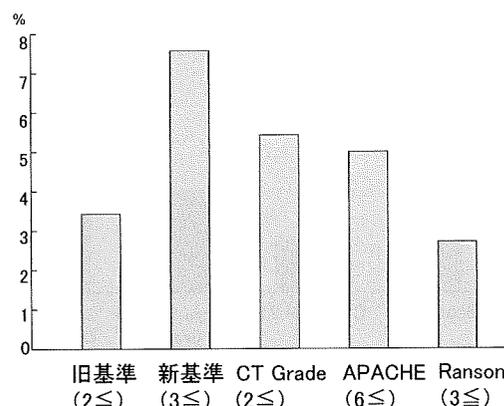


図2 症状出現から24時間以内の各重症度判定基準に基づいた重症例の死亡率

(3) 症状出現から24時間以内の新旧重症度判定基準における重症度と死亡率

新基準 score では軽症群に比較して重症群の死亡率は約2倍であった。しかし、CT Grade では明らかな差を認めなかった。

(4) 症状出現から24～48時間の新旧重症度判定基準における重症度と死亡率

新基準 score では軽症群に比較して重症群の死亡率は2倍以上であった。CT Grade においても重症群は軽症群の2倍以上の死亡率を示した。

(5) 症状出現から24時間以内の新重症度判定 score と CT Grade の組み合わせによる死亡率

Score で重症 (score ≥ 3) または CT Grade で重症例の死亡率に比較して、score で重症 (score ≥ 3) かつ CT Grade で重症 (CT Grade ≥ 2) の群の死亡率は約2倍であり、score ≥ 5 かつ CT Grade で重症 (CT Grade ≥ 2) の死亡率は約4倍であった [図3]。

(6) 症状出現から24～48時間の新重症度判定 score と CT Grade の組み合わせによる死亡率

Score で重症 (score ≥ 3) または CT Grade で重症例の死亡率に比較して、score で重症 (score ≥ 3) かつ CT Grade で重症 (CT Grade ≥ 2) の死亡率は2倍以上であり、score ≥ 5 かつ CT Grade で重症 (CT Grade ≥ 2) の死亡率も約2倍であった。

(考察) 新基準は発症早期の重症度をより鋭敏

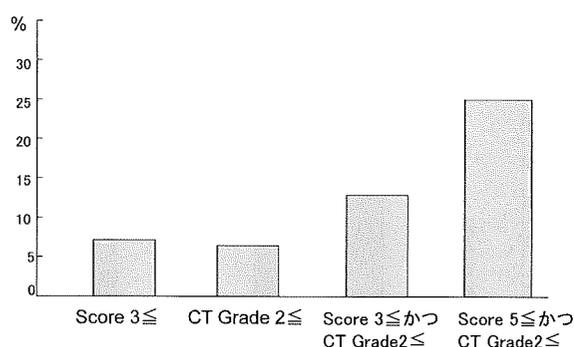


図3 症状出現から24時間以内の新重症度判定基準 score と CT Grade の組み合わせによる死亡率

に検出していると考えられた。Score または CT Grade のみでの重症例の死亡率に比較して、score 3 点以上かつ CT Grade 2 以上の群では明らかに死亡率が高く、治療上とくに注意を要する。

7. 急性膵炎の搬送基準，高次医療施設要件の設定

研究1. 改訂診療ガイドライン⁵⁾では，“重症度判定基準の予後因子スコアで重症と判定された症例は集中治療を行う，あるいは適切な施設に搬送する(推奨度 A)．予後因子 ≥ 3 点：重症急性膵炎に対応可能な施設に搬送する”と明記された。施設要件として，“高次医療施設”という用語は用いず，“ICU 管理，IVR，CHDF，胆石症に対する内視鏡治療，外科的治療，NST などの重症急性膵炎に対応可能な施設への転送”として解説文の中に記載された。

研究2. 26施設から回答が得られた。①重症急性膵炎に対応可能な治療法については，1施設を除く25/26(96.2%)でCHDFが可能であり，ICU 管理，動注などのIVR，胆石症に対する内視鏡治療，外科的治療，NSTは回答すべて(100%)の施設で実施可能であった。②搬送基準に関して，“急性膵炎診療ガイドライン2010でよい”が11/26(42.3%)，“スコアだけでなくCT Gradeも追加すべき”が15/26(57.7%)であった。③高次医療施設については，“すべてが可能な施設と明記すべき”が4/26(15.4%)，“わが国の現状では明示すべきではない”が2/26(7.7%)，“重症急性膵炎に対応可能な施設の文言でよい”が20/26(76.9%)であった。

(考察) CT Grade を搬送基準に採り入れるか否かについては，班研究構成施設以外の種々の規模の医療機関からのアンケート調査や様々な観点からの妥当性の検証が望まれる。各地域医療圏の中核病院は，可能な限り，重症急性膵炎に対応できる医療設備を整備することが望まれる。

8. 重症急性膵炎の特殊療法の有用性に関する検証

発症早期の膵局所抗菌薬動注⁶⁾が後期感染対策として有効か否かを検証する。施行可能なRCTの条件として，蛋白分解酵素阻害薬を用いたCRAIを共通治療とし，抗菌薬の膵局所動注群と静脈内投与群を比較解析することとした。本年度は具体的なプロトコールを協議し，最終案を作成した。

(考察) CRAIは重症急性膵炎における有効性がまだ証明されておらず，科学的検証を行うことが重要である。本研究計画の早急な実施が望まれる。

9. 急性膵炎の栄養と腸管対策に関する指針

「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。今回の指針では，重症膵炎におけるENは単なる栄養補給ではなく後期感染に対する予防策であること，経胃チューブによる栄養投与も経腸栄養チューブが留置不能の場合の選択肢として選択可能であること，ENの開始基準，禁忌，中止基準，終了基準を明記することを強調した。

(考察) これまでの調査結果では，SDD，ENの施行率は低かった。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具体的に明示することが必要と考えられた。また，EN施行率を上昇させる手立てとして，経胃的栄養投与をオプションとして認めることも必要と考えられた。

10. 急性膵炎における尿中 trypsinogen 2 および尿中 TAP 測定の実施検討

尿中 trypsinogen 2 の重症度予知への応用を目的とするため¹²⁾、定性とともに希釈による定量の臨床的意義についても検証する。業務提携とともに COI 勧告に基づき、測定はユニチカ(株)メディカル開発部での一括測定とした。尿検体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集計～解析センターを京都府立医科大学消化器内科学内に置く。尿中 TAP 測定に関しても、参加施設からの尿検体を京都府立医科大学内科で回収し、オリエンタル酵母工業(株)へ配送後、一括測定する。また、研究課題「ERCP 後膵炎の暫定基準の検証」(分担研究者：峯 徹哉)の臨床調査研究プロジェクトにも尿中 trypsinogen 2 および TAP 測定を採用し、ERCP 後膵炎の発症および重症化予知における本検査法の有用性についても検討することとした。

(考察) 本検査法により急性膵炎の診断が早まり、早期入院から初期治療への導線がよりスムーズとなり、結果として早期から重症化阻止対策実施が可能となるため、その臨床的意義は大きい。

11. 急性膵炎初期診療コンセンサスの改訂

1. 基本方針

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¹³⁾が最も重要である。本指針は、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を目指す。

2. 改訂案の作成

はじめに

目的・対象

I. 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)

- 基本的診療方針
- 診断
- 治療上の注意点

II. 初期治療(発症48時間以内を基本とする)

- 重症度評価 *新基準の啓発を含めて

- 成因の検索
 - 腹部 CT 検査
 - 胆石性膵炎の診断・診療指針
 - ERCP 後膵炎の診断・治療指針
 - 循環動態の把握，モニタリングと輸液
 - モニタリングの指標
 - 輸液 輸液ルート 輸液での注意事項
 - 鎮痛薬(開始時間，種類，使用量)
 - 抗菌薬(開始時間，種類，使用量)
 - 蛋白分解酵素阻害薬(開始時間，種類，使用量)
 - 経腸栄養 その他の留意事項
 - 食事の開始時期，上げ方について
- III. 他院への転送
- 高次医療機関への転送時期
 - 転送の際の注意事項・高次医療機関の定義
- IV. 高次医療施設における特殊治療法
- 蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動注療法
 - 持続的血液濾過透析(CHDF)
- V. 公費負担制度：*啓発及び適切な更新について
- VI. 急性膵炎診療チェックリスト

(考察) 現在ワーキング委員により改訂案作成作業が進められている¹³⁾。改訂案作成後にはワーキング委員による検討・編集作業を重ねていき、最終的に改訂版の発刊を目指していく。

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 後膵炎の新しい診断基準案について検査3時間後のアミラーゼ値，翌日のアミラーゼ値を基に暫定基準を作成した。ERCP 後膵炎の診断については新たに尿中 trypsinogen 2 および TAP を加え，早期診断の評価も行う予定である。

(考察) ERCP 後膵炎は，医原性であり，重症化すると死亡する可能性もあることより，早期診断が重要である。尿中 trypsinogen 2, TAP を測定項目に加えることによって，より早期の診断が可能になると期待される。

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

1) 検討対象とした60例のうち ERCP 後膵炎は7例に認められ全例軽症であった。ステント留置群では1例(3.3%)に、非留置群では6例(20%)に膵炎が併発し、合併頻度は両群間に有意差($p=0.04$)を認めた。

2) ERCP 後の膵管ステント留置に関する過去の RCT 7 論文についてメタ解析を行った。その結果、ステント留置群全体の危険率は0.34(95%信頼区間: 0.21-0.57)と計算され、膵炎の危険性を有意に低下させる結果が得られた。

(考察) 検討対象症例は少ないが、ERCP 後の膵管ステント留置が膵炎を予防することを東海大とその関連施設の症例によって示した。また、過去の RCT 7 論文のメタ解析によっても膵管ステントの留置が ERCP 後膵炎に対して予防効果があることが支持された。

II. 慢性膵炎

A. 研究目的

慢性膵炎の実態調査と臨床診断基準の改訂を行った。臨床診断基準の改訂では、世界で初めて早期慢性膵炎の疾患概念を導入した。早期診断と早期の治療介入によって患者予後の改善を目指す。そのため、①慢性膵炎の実態に関する全国調査、②慢性膵炎臨床診断基準改訂と妥当性の検討、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、④早期慢性膵炎と経口蛋白分解酵素阻害(PI)薬使用の実態調査を進める。また、⑤慢性膵炎の素因に関する検討、によって発症の患者側背景を明らかにし、病態の進展阻止と長期予後改善のために、⑥慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成、⑦膵石症の内視鏡治療ガイドライン作成、⑧慢性膵炎と膵癌の関連性、の各課題について検討を進める。なお、「膵性糖尿病全国調査2005最終報告」¹⁴⁾は、2008年度に完結したため、2009年度報告から外した。なお、「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—膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン—」を2009年度に完成し、日本膵臓学会機関紙「膵臓」¹⁵⁾に公表した。

B. 研究方法

1. 慢性膵炎の実態に関する全国調査

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を対象とした。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13,774診療科より層化無作為抽出法により抽出した3,027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。一次調査にて患者ありと返答のあった病院を二次調査の対象とし、二次調査票を郵送した。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¹⁾を用いた。

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、日本膵臓学会機関誌「膵臓」に公表した¹⁶⁾。改訂基準に導入した早期慢性膵炎についてアンケート調査を行った。本研究班班員の施設から16施設を抽出し、2009年10月に早期慢性膵炎アンケート調査票を郵送にて送付した。アンケート調査票は2部構成であり、調査項目1では新旧それぞれの診断基準^{16,17)}によって診断された慢性膵炎患者数を答えてもらい、調査項目2では早期慢性膵炎患者の臨床背景を答えてもらう形式とした。

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

「慢性膵炎臨床診断基準2009」¹⁶⁾にて、早期慢性膵炎(慢性膵炎疑診例も含む)と診断された症例において、臨床徴候および画像所見について半年おきに2年間前向き予後調査を行い、調査票に記入する。調査対象施設は、本研究班の班員および研究協力者の施設とした。調査表の内容は、1頁目が主に患者さんの背景、生活歴、症状、血液・尿検査データである。2頁目は画像検査所見の推移を記載する。3頁目は治

療内容の経過および診断の推移・転帰を記載する。登録可能期間は、各施設における倫理委員会での承認日から2010年12月末とし、予定登録者数は早期慢性膵炎患者(慢性膵炎疑診例を含む)100名とした。

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

慢性膵炎と経口PI薬の使用実態に関して、本年度は予備調査として京滋地区医療機関においてアンケート調査を行った。アンケートは、①勤務形態、②専門領域、③経口PIの使用状況、④処方対象疾患、⑤経口PI投与継続方針、⑥経口PI投与期間、⑦使用薬剤の7項目とした。インターネットで抽出した診療所を含む医療機関3,200施設の代表者(病院では診療科長)に郵送で依頼した。2009年6月30日発送を開始し、同封した返信封筒による回答の締め切りを同年7月31日とした。

5. 慢性膵炎の素因に関する検討

1. *SPINK1* の遺伝子解析

東北大学病院とその関連施設で1996年4月から2009年12月までに慢性膵炎の確診・準確診と診断された患者で、本研究参加の同意が得られた慢性膵炎患者243例、健常対照群527例を対象とした。慢性膵炎の診断は、2001年に日本膵臓学会により作成された慢性膵炎臨床診断基準¹⁷⁾を用いた。末梢血白血球より genomic DNA を抽出し、*SPINK1* 遺伝子の promoter 領域と、exon3 領域を nested PCR で増幅した¹⁸⁾。p.N34S 変異と [-215G>A; IVS3+2T>C] 変異について制限酵素 TspR1 と Bgl1 を用いた PCR-RFLP によって解析した。変異ありとされた検体は ABI 3100 を使用し direct DNA sequence によって確認した。

2. *PRSS2* の遺伝子解析

慢性膵炎患者241例、健常対照群378例を対象とした。*PRSS2* 遺伝子の exon4 領域を nested PCR で増幅した。制限酵素 *Hpy*188 III を用いた PCR-RFLP によって解析した。変異ありとされた検体は ABI 3100 を使用し direct DNA sequence によっても確認した¹⁹⁾。

3. *CTRC* の遺伝子解析

慢性膵炎の確診・準確診と診断された患者259例、健常対照群95例を対象とした。*CTRC* 遺伝子の8つの全 exon 領域を PCR で増幅し、増幅された断片の塩基配列について ABI 3100 を用いた direct DNA sequence により解析した。Exon7 に関しては両方向からの direct sequence を行った²⁰⁾。

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 一膵石症の内視鏡治療ガイドライン—

2009年度は「膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン」を完成し、日本膵臓学会機関紙「膵臓」に掲載・公表した¹⁵⁾。本年度はさらに、分担研究者を中心に膵石症に対する診療ガイドライン作成ワーキンググループを立ち上げ、「膵石症の内視鏡治療ガイドライン」作成する。

7. 慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成

慢性膵炎の禁酒・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、回答を得た15施設(回答率35.7%)について解析を行った。解析結果より、膵疾患専門医においても断酒指導やアルコール依存症患者専門施設との連携は非常に少なく、栄養指導も医師ではなく栄養士などのコメディカルワーカーが主体である現状が判明した。そのため指針作成にあたり、日常診療においてアルコール性慢性膵炎患者の断酒指導や専門施設との連携が取りやすく、コメディカルにも理解しやすい形式を目標とすることにした。ワーキンググループ委員に指針草案の作成を依頼し、これまでに回答を得た指針草案について検討を行った。

8. 慢性膵炎と膵癌の関連性についての調査研究

1990年以降に慢性膵炎と診断され、その後1回以上診察した症例を対象として慢性膵炎と膵癌の関連性の調査を行うために、調査票を作成した。2009年5月29日東北大学倫理委員会で

承認，2009年9月2日九州大学倫理委員会で承認された後，各関連協力施設に調査票を郵送し，慢性膵炎と膵癌の関連性について全国調査を行った。

(倫理面への配慮)

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慢性膵炎に関する調査・研究は次の通りである．①慢性膵炎の実態に関する全国調査(2008-178)，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―(2009-210)，③慢性膵炎の素因に関する検討(2008-174, 2009-403)，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(2008-176)，⑤慢性膵炎と膵癌の関連性についての調査研究(2008-247, 2008-376, 2009-68)。

C-D. 研究結果と考案

1. 慢性膵炎の実態に関する全国調査

1. 一次調査

3,027科のうち1,110科より有効な回答が得られた(回答率36.7%)。報告された受療患者数は6,339人，男女比は2.8：1であった。また，2007年1年間の新規慢性膵炎患者は2,217人であった。以上より2007年1年間に全国の医療機関を受療した慢性膵炎患者は推定47,100人(95%信頼区間40,200～54,000人)，人口10万人当たりの慢性膵炎有病患者率は36.9人と推定された。男性患者数は推定33,100人(95%信頼区間28,700～37,600人)，人口10万人当たりの有病率は推定53.2人，女性患者数は推定13,900人(95%信頼区間11,300～16,400人)，人口10万人当たりの有病率は推定21.2人であった。2007年1年間の新規発症慢性膵炎患者数は推定15,200人(95%信頼区間12,900～17,600人)，人口10万人当たりの慢性膵炎新規発症者は11.9人と推定された。

2. 二次調査

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る目的で個別の症例に対し行う。一次調査にて慢性膵炎患者ありと返答のあった1,110科に対し順次二次調査票を送付

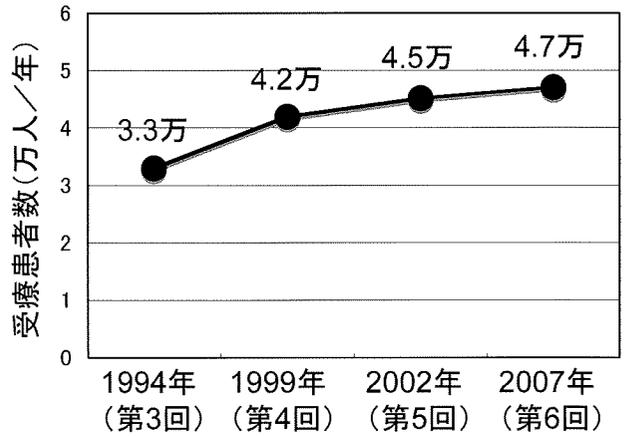


図4 慢性膵炎の推定受療患者数の推移

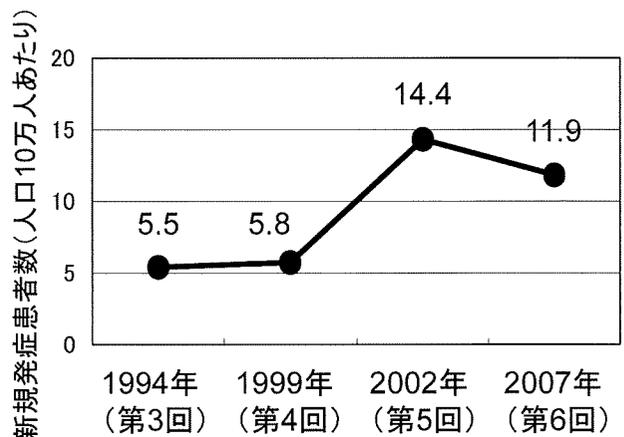
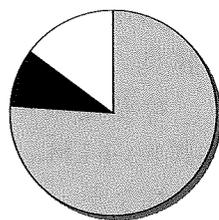


図5 慢性膵炎の推定新規発症患者数の推移

した。2009年12月までの集計では1,504人分が回収され，回収率は23.7%である。現在集計を進めている段階である。

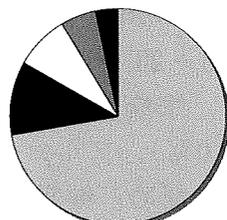
(考察) 今回の結果を過去3回の全国調査結果と比較すると，慢性膵炎患者数は増加傾向ではあるが，増加速度が緩やかになっている実態が明らかになった[図4]。推定新規発症患者数が前回と比較し人口10万人あたり14.4人から11.9人へ減少している[図5]ことは，今後さらに慢性膵炎患者数の増加速度に歯止めがかかる可能性を示唆している。前回の二次調査ではアルコール性慢性膵炎の割合は67.7%であったが，今回の中間集計結果(回収率23.7%時点)では，アルコール性の割合は62.2%と減少した²¹⁾。日本において純アルコール消費量の増加が頭打ちになっている現状を反映している可能性がある。

A. 旧基準



■ 確定: 75.9%
 ■ 準確定: 9.4%
 □ 疑診: 14.6%

B. 新基準



■ 確定: 72.1%
 ■ 準確定: 11.3%
 □ 疑診: 8.1%
 ■ 早期: 5.3%
 ■ 除外: 3.2%

図6 慢性膵炎患者診断の変化

2. 慢性膵炎臨床診断基準改訂と妥当性の検討

2010年1月14日までにアンケート調査票を送付した16施設のうち11施設から有効な回答が得られた。旧診断基準¹⁷⁾では確定75.9%，準確定9.4%，疑診14.6%であったのに対し，新基準¹⁶⁾による診断では確定72.1%，準確定11.3%，疑診8.1%，早期5.3%，除外3.2%となった [図6]。

調査項目2に対する有効な回答は11施設から得られ，早期慢性膵炎患者53例が報告された。男女比は3.3:1，年齢分布は40～50代にピークがあり，慢性膵炎確定及び準確定例の年齢分布と比較すると，より若年であった。常習飲酒者は56.6%と過半数を占めたが，飲酒歴の無い患者も22.6%認められた。60.4%の患者が間欠痛を訴えたのに対し，持続痛は少なく，腹痛の既往の無い患者も15.1%存在した。病悩期間は1年未満が最も多く22.6%であった。

(考察) 早期慢性膵炎の概念が，はじめて診断基準の中に取り入れられた¹⁶⁾。本研究班では早期慢性膵炎患者および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査も進行中であるが，それに先立ち診断の妥当性を検証する目的で早期慢性膵炎患者の臨床像を調査するアンケートを行った。アンケート調査によると早期慢性膵炎は，慢性膵炎患者全体の約5%に認められた。旧基準で疑診と診断されていた症例の中に早期慢性膵炎の

診断基準に合致する症例が主に存在することが示唆された。早期慢性膵炎患者は，約3:1の比率で男性に多く，年齢分布は，慢性膵炎確定，準確定例のピークが50-60歳代に対し，早期慢性膵炎患者は40-50歳代であり10歳程度若いことが明らかとなった。早期慢性膵炎患者におけるアルコール常用飲酒者は過半数(56.6%)であり，この結果は本研究班で行っている2007年1年間に医療機関を受療した慢性膵炎患者を対象とした全国調査研究の結果(中間結果)で，アルコールが成因と思われた慢性膵炎患者の比率が全体の62.2%であったことと類似していた。また，早期慢性膵炎症例に飲酒なしが22.6%含まれたことから，本診断基準は非アルコール性慢性膵炎の早期症例も診断可能と推定される。持続痛の頻度は低いが，間欠痛の頻度が高く，現在も続いている間欠痛を訴える患者は39.6%であった。病悩期間は1年未満が最も多く，早期の病態であることを裏付ける結果であった。診断はEUSにより約90%が診断可能であり，改訂診断基準におけるEUS検査の重要性が強調される結果となった。今回のアンケート調査では，75%以上の早期慢性膵炎患者の転帰が不明であり，早期慢性膵炎症例の予後は明らかとはならなかった。

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

2009年12月末までの調査で，早期慢性膵炎16例，慢性膵炎疑診7例の計23症例がすでに登録および登録予定である。

(考察) 本研究では，早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の病態および治療の有無による転帰を検討する目的にて，前向き予後調査を実施する計画をたてた。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かにされると考える。

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

京滋地区における調査票配布先3,200医療機関から513枚の調査票が回収できた。①診療科

に関する回答数は重複を含めて計435で内科系が197(45.3%)、外科系87(20%)と両者で65%強を占めていた。②経口PIの処方についての回答数は計386であったが、“処方したことがない”が53%であり、“処方したことがある”が20%、“ときどき処方する”が25%、“よく処方する”が2%であった。③経口PIを“よく処方する”および“ときどき処方する”と回答した医師の標榜診療科については、重複を含めて上位5位は内科、消化器科、外科、循環器科、呼吸器科であった。④保険診療で経口PI処方が認められている疾患について回答を求めた結果、経口PI投与対象の主体が慢性膵炎であることが判明した。⑤慢性膵炎に経口PIを処方する医師の勤務形態を調べた結果、回答数165の中では勤務医8%に対して開業医は91%と圧倒的に開業医が多かった。⑥慢性膵炎に対する経口PI投与継続の方針に関する調査では、“適正使用量で継続”が50%、“症状消失で減量”が24%、“症状消失で中止”が26%という結果であった。⑦最長投与期間に関する調査では、今回は回答数が少なく明らかな傾向は示すことが困難であった。⑧使用する経口PI製剤に関する調査では計198の回答が得られたが、後発品の使用は半数以下であり、先発品が57%で使用されていた。

(考察) 慢性膵炎診断基準(2001年)¹⁷⁾で確診および準確診に合致しない慢性膵炎と思われる症例”(早期慢性膵炎を含めた疑診例を推定)に、積極的に経口PI内服治療が実施されている実態が判明した。PI処方対象疾患の81%は慢性膵炎であり、回答がえられた医師は勤務医8%に対して開業医は81%と圧倒的に開業医が多かった。今後はこの中に的確に診断された早期慢性膵炎がどの程度存在するのか明らかにすることが、慢性膵炎予後調査として重要と考えられた。

5. 慢性膵炎の素因に関する検討

1. *SPINK1* 遺伝子解析

遺伝性膵炎の1例(9.1%)、家族性の6例(40.0%)、特発性の8例(10.7%)、自己免疫性

の1例(4.1%)に p.N34S 変異を認め、健常者では527例中1例(0.37%)のみに認めた。一方、IVS3+2T>C変異は遺伝性膵炎の1例(9.1%)、家族性の2例(13.3%)、特発性の9例(12.0%)、アルコール性慢性膵炎の4例(3.4%)に認め、健常者では検出されなかった。IVS3+2T>C変異は遺伝性膵炎、家族性膵炎、特発性膵炎とアルコール性膵炎で有意に高頻度であった。

2. *PRSS2* 遺伝子解析

健常対照群378例中25例(6.6%)に p.G191R 多型を認め、うち2例がホモ接合型であった。本邦の健常者における本多型の頻度はヨーロッパ人の頻度(3.4%)に比べ有意に高頻度であった(P=0.003; OR, 2.008; 95%CI 1.314-3.070)。慢性膵炎患者241例中3例(1.2%)に p.G191R 多型を認め、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)。

3. *CTRC* 遺伝子解析

慢性膵炎患者259例を対象に8つの全エクソンを解析した。その結果、既知の多型である p.G60G を1例(0.4%)に、 p.D95D を19例(11.8%)に認めた。また新規に同定されたミスセンス置換 p.R29Q をアルコール性慢性膵炎1例(0.4%)に認めた。しかし主要な変異と考えられている p.R254W と p.K247 R254del 変異や p.A73T 変異は同定されなかった。

(考察) *SPINK1* 遺伝子変異は、家族性膵炎の6家系(40%)に p.N34S 変異が、2家系(13%)に IVS3+2T>C 変異が同定され、家族性膵炎の主要な遺伝的背景因子と考えられた。本邦では IVS3+2T>C 変異が欧米に比べ高頻度に認められた¹⁸⁾。

PRSS2 遺伝子の p.G191R 多型は膵内のトリプシン活性を軽減することにより慢性膵炎に対し保護的に働いていると考えられる¹⁹⁾。解析結果から、*PRSS2* 遺伝子の p.G191R 多型が日本人においても、慢性膵炎に対し保護的に働いている可能性が示された。

CTRC 遺伝子異常は *CTRC* の機能喪失の結果、膵炎に保護的に作用するトリプシン分解活

性が低下し、膵炎を発症し易くなると考えられる²⁰⁾。今回の解析では、新規のミスセンス置換 p.R29Q をアルコール性慢性膵炎患者の1例に認めた。現在、健常者を対象に解析中である。

6. 慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成

断酒および生活指導とくに栄養指導に重点を置いた構成とすることとした。大綱を総論、各論に分け、特にアルコールに関する項目、栄養指導に関する項目に重点を置いた。コメディカルスタッフとして薬剤師、栄養士、看護師にも作成に携わっていただくようにした。以上の項目の執筆をワーキンググループ委員に依頼し、草案原稿を作成した。受理した草案原稿を九大の医師8人でレビューし、検討を要する項目をリストアップした。内容に関しては各数値、指導目標があり、それらがエビデンスに基づいているかどうかを、慢性膵炎診療ガイドラインに基づいて明記すべきと考えた。

次に、実地診療で使用されるためには具体性、実行性が必要であり、診断、治療フローチャート、患者への説明の図表、アルコール依存症患者専門施設のリストなどの作成をワーキンググループ委員に依頼した。

(考察) 作業過程で、本指針を医療現場で診療医師のみならず看護師、薬剤師、栄養士が使用できるように、具体性をもった内容にする必要があると考えた。患者説明の指導表、アルコール依存症患者の早期スクリーニング法、栄養指導表などの作成を依頼した。

7. 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—

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27個のCQを作成した。ガイドラインの中心となる「治療」は、体外式衝撃波結石破碎装置(ESWL)、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「膵石症」「pancreas stone」をキーワードに検索したものから会議録を除いたものを1次選

択とし、その中から各担当者が各項目20文献以内を選択して、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、修正を加えたものを最終案とした。今後、他の班員に提示して意見を求め、最終ガイドラインとする予定である。

(考察) 膵石の治療法としては、体外式衝撃波結石破碎療法(ESWL)、内視鏡的治療、外科手術などがあるが、各治療法の比較試験の成績については報告がなく、エビデンスに基づいた治療法の選択は困難な状況である。本ガイドラインでは膵臓専門医が実際に行う治療法としての内視鏡治療を中心に、その位置づけや方法を解説することを目的に作成した。

8. 慢性膵炎と膵癌の関連性についての調査研究

46施設中16施設(36%)から回答が得られ、対象症例は720例であった。720例の慢性膵炎症例の経過観察中に、31例(4.1%)に膵悪性腫瘍の発生を認めた。28例が通常型膵癌(Anaplastic carcinoma 1例を含む)、2例が膵管内乳頭粘液性癌(Intraductal papillary-mucinous carcinoma: IPMC)、1例が膵内分泌癌であった。また、膵以外の悪性腫瘍を51例(7.1%)に認めた。

慢性膵炎経過中に膵悪性腫瘍を認めた31例の内訳は、性別では男性25例、女性5例、不明1例であり、初診時平均年齢は63.6歳、慢性膵炎診断から膵悪性腫瘍発生までの期間は、平均42.9か月(0.4ヶ月~21年)であった。慢性膵炎診断時の診断カテゴリーは、確診例が27例(87%)と多く、慢性石灰化膵炎が24例(77%)を占めた。膵癌の病期はStage III 9例(29%)、Stage IV 17例(55%)と進行癌が多く、膵癌診断に最も有用であった検査法は、CT検査11例(35%)、ERCP検査(細胞診含む)7例(23%)、EUS検査7例(23%)であった。根治的な手術が施行できたのは、9例(29%)にすぎなかった。

(考察) 慢性膵炎からの膵癌の発生頻度は、前回の班会議において3.1%²²⁾、今回の調査にお

いても4.1%であり、同様の結果であった。他の報告と同様^{23~25)}、膵石症および膵内石灰化症例において膵癌の発生が多い傾向を認めた。また、対象例全体では128例(18%)に膵炎に対する手術が施行されていたが、膵癌発生例で膵炎に対する手術がなされていた症例は1例(3.2%)のみであり、膵炎への手術が膵悪性腫瘍の発生を抑制している可能性も考えられた。

Ⅲ. 自己免疫性膵炎

A. 研究目的

自己免疫性膵炎の実態を調査し、最適な診療のための指針の作成と治療法の確立を目指す。そのため、①自己免疫性膵炎の実態調査(第2回全国調査)、②いわゆる好中球病変を伴う自己免疫性膵炎の実態調査、③自己免疫性膵炎診療ガイドライン作成、④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、⑤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)を行う。2009年度は、自己免疫性膵炎診療ガイドラインを完成し、日本膵臓学会機関誌「膵臓」(Vol. 24 Suppl)に公表した²⁶⁾。

B. 研究方法

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。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、AIPを除く慢性膵炎の調査も同時に行った(慢性膵炎の実態に関する全国調査の報告を参照)。一次調査票には2007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の質問項目を設けた。なお、慢性膵炎臨

床診断基準およびAIP臨床診断基準2006を同封した(調査票は平成20年度報告書資料を参照)。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. いわゆる好中球病変を伴う自己免疫性膵炎の実態調査

1. 対象

研究班の参加施設において、病理組織標本の利用可能なAIPあるいは腫瘍形成性膵炎症例のうち、以下の条件を満たす症例を対象とする(多施設共同観察研究)。

必須要件

• 病理組織標本(手術検体あるいは診断可能な生検材料)の利用可能な自己免疫性膵炎(確定ないし疑診症例)あるいは腫瘍形成性膵炎
上記の要件を満たす症例のうち、下記のいずれかの項目に該当する症例

- (1) 組織学的に好中球病変(idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)²⁷⁾あるいはgranulocyte epithelial lesion (GEL)²⁸⁾を呈する症例
- (2) 発症年齢が50歳以下の症例
- (3) 以下の疾患を合併した症例
 - i. 潰瘍性大腸炎(確定例)
 - ii. クロウン病(確定例)
 - iii. 血中抗SS-A(Ro)抗体あるいは抗SS-B(La)抗体陽性のシェーグレン症候群
 - iv. 血中抗ミトコンドリア抗体あるいは抗M2抗体陽性の原発性胆汁性肝硬変

なお、好中球病変を伴うAIP症例の臨床像解析に際し、対照となる「病理組織学的にLPSPのみを呈するAIP」症例について、研究班の参加指定施設(11施設を選出)より病理組織スライド切片と臨床調査票を収集し、比較対照とする。また、対照疾患の収集目標数は50症例。

2. 調査実施方法

(1) 一次調査

封書により、上記の条件に該当する症

例数，手術症例と生検症例の内容を調査し，FAXにて回答を要請する。

(2) 二次調査

一次調査により該当症例の報告があった施設に臨床調査票と病理組織スライド切片送付用のフォルダーを送付する。

(3) 解析

i. 組織学的検討 組織検体解析施設で組織学的検討を行う。

ii. 臨床的検討 病理組織学的な群別に従い，臨床情報解析施設において収集された臨床情報を解析する。

(4) 追加調査 二次調査後に追加調査の必要が生じた場合，照会は匿名化された形で行なう。

(5) 結果の報告と公表

解析結果は本研究班の総合研究報告書で公開し，必要に応じ学会あるいは学術雑誌に発表する。

(6) 研究期間 倫理委員会承認後～平成23年3月31日

3. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン作成

“Autoimmune pancreatitis”，“sclerosing pancreatitis”をキーワードとしたPubMedサーチ(1963年-2008年4月)と「自己免疫性膵炎」をキーワードとした中央医学雑誌による関連文献数はそれぞれ871編，1,402編であった。Minds医療情報サービスの推奨するAHCPR (Agency for Health Care Policy and Research) 1993のエビデンスレベルに従って，エビデンスの評価を行った。いずれもレベルⅢ以下とエビデンスに乏しい文献であり，最終的にコンセンサスに基づくガイドラインを作成することとなり，Formal Consensus Development (Delphi法)²⁹⁾を採用した。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。

4. 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診断・活動度を検討する。再燃スコアについては，2007年度自己免疫性膵炎全国調査のデータを基に検討した。さらに，初診時のデータの単因子解析を行い，再燃の危険因子について検討した。

5. 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

実施計画は平成20年度本研究班の研究報告書で発表した³⁰⁾。なお，本試験実施計画書を大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)ホームページ臨床試験登録システム(UMIN CTR)に登録した(UMIN試験ID：UMIN000001818，試験名：多施設共同ランダム化介入比較試験「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研究」(A multicenter randomized controlled trial of steroid maintenance therapy for preventing relapse of autoimmune pancreatitis)，登録日(=情報公開日)：2009/03/31)。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。

(倫理面への配慮)

現在，東北大学の倫理委員会で承認が得られている自己免疫性膵炎に関する調査・研究は次の通りである。①自己免疫性膵炎の実態調査(第2回全国調査)(2008-177)，②自己免疫性膵炎の全国二次調査(2009-435)，③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(2008-540，2009-67)，④いわゆる好中球病変を伴う自己免疫性膵炎の実態調査(2009-318)。

C-D. 研究結果と考案

1. 自己免疫性膵炎の実態調査(第2回全国調査)

2009年6月30日までに回答のあった施設は全体(3,015施設)の36.9%(最終回答率)であり，男性814例，女性255例(男女比：3.19：1)が集計された。このうち新規罹患症例は391例(男性300例，女性91例)，継続療養症例は678

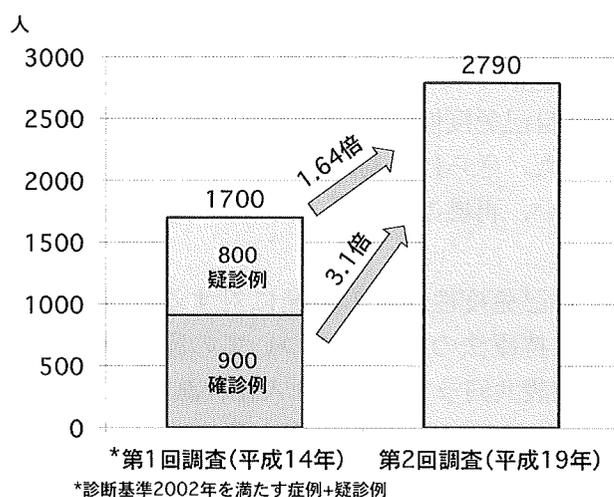


図7 自己免疫性膵炎の全国調査推計年間受療患者数の推移

例(男性514例, 女性164例)であり, 各階層の回答率, 抽出率から推計した年間患者数は2,790人(95%信頼区間: 2,540-3,040人), 年間新規罹患者数は1,120人(95%信頼区間: 1,000-1,240人)であった。

(考察) 第1回AIP全国調査における推計受療者数はAIP臨床診断基準2002による確診例900人と疑い例を含め1,700人であり, 5年間に確診例の3.1倍, 疑い例を含めても1.64倍の増加であった[図7]。2007年の人口統計を基に推計した結果, AIPの有病率は人口10万人あたり2.2人(成人人口10万人あたり2.7人), 罹患者率は人口10万人あたり0.9人/年(成人人口10万人あたり1.1人/年)となった。同時に調査を行った慢性膵炎とAIPを合計した推計年間受療者に占めるAIPの割合は約5%であった。

2. いわゆる好中球病変を伴う自己免疫性膵炎の実態調査

1. 一次調査

本研究班への参加46施設中, 31施設より回答が得られ, 調査の該当要件を満たす16症例が8施設より集計された。膵組織採取方法別の内訳は手術症例が7例, 生検症例が9例であった。一方, 対照症例(病理組織学的にLPSPのみを呈するAIP症例)は5施設より合計39症例が集計された。

2. 二次調査

平成21年11月, 一次調査により集計された該当症例(8施設16症例)および対照症例(4施設からの21症例を選出)について, 臨床調査票と病理組織スライド切片送付用のフォルダーを送付した。平成21年12月31日を回答期限とし, 現在各施設からの回答を待っている。

(考察) 対象要件を広く設定して一次調査を行ったが, 登録症例は僅か16例であった。現在, 二次調査中であり, 収集される組織検体の解析結果を待たなければならないが, これら16例のうち好中球病変を呈する症例はさらに少ないと予想される。今後, 組織学的解析により好中球病変の確認される症例の臨床像を解析し, 我が国における好中球病変を伴うAIPの病態を解明する予定である。

3. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン作成

I.概念と診断, II.膵外病変, III.鑑別診断, IV.治療, 予後, の4つのパートからなり, 36個のクリニカルクエスション(CQ)で構成される「自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009」を完成させ, 日本膵臓学会機関誌「膵臓」Vol. 24 Suppl.(特別号)²⁶⁾に公表した。

(考察) 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。今後は, 国際的なコンセンサスのもとに世界共通の診断基準, 治療指針の作成が望まれる。

4. 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

1) 自己免疫性膵炎の活動度・診断スコア案を作成した。

2) 全国報告例について診断スコアの検討を行った。スコア9点以上をAIPと診断すると, 感度91.1%, 特異度100%であった。

3) 全国調査例について活動度スコアを検討したところ, 疾患活動性を反映していることが示された。

4) 再燃患者の初診時検査所見における危険因

子の解析では、単因子解析では血中IgG値のみが有意な危険因子であった。

(考察) より具体的かつ汎用的に用いられる自己免疫性膵炎の診断法としてスコア化を試みた。また、再燃をより速く、簡便に評価することを目的として活動度についてもスコア化を試みた。診断スコアは感度91.1%、特異度100%であり、活動度スコアも感度81.3%、特異度100%と、高い診断能を示すことが明らかにされた。

5. 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

2009年4月1日より試験が開始され、これまで8例が登録された(維持療法継続群3例、維持療法中止群5例)。症例登録は2011年3月31日まで、調査は2014年3月31日までの予定で、試験は進行中である。

(考察) 我が国のAIPに対するステロイド治療では、一定期間の維持療法の後に投与が中止されることが多い。一方、欧米では維持療法のないステロイド治療プロトコルを採用することが多い。AIPの再燃に対しステロイドの維持療法は本当に有効か？本研究では同治療の有用性についてのエビデンスを確立するためにRCTを計画した。本試験実施計画書は平成21年4月1日にUMINホームページ臨床試験登録システムに登録され、試験が開始された。試験開始後8か月間の登録症例は8例と少ないが、各施設の倫理委員会の承認に時間を要していることが原因と考えられる。

IV. 膵嚢胞線維症

A. 研究目的

膵嚢胞線維症(CF)は、膵臓を含む全身の外分泌腺臓器が障害される難治性の遺伝性疾患である。本研究班では、わが国におけるCFの最近の実態を明らかにし、効率的なスクリーニングシステムと診断基準、治療指針を作成するための基礎データ収集として、第4回膵嚢胞線

維症全国疫学調査を行う。

B. 研究方法

第4回膵嚢胞線維症全国疫学調査

1. 調査期間を2009年1年間および過去10年間とする。
2. 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年間の膵嚢胞線維症患者の有無と症例数(死亡例も含む)を問い合わせる。
3. 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過去5年間に症例報告されている施設、③2004年の全国調査で症例の回答のあった施設へ、調査個人票と患者への説明書および同意書を配布する。

(倫理面への配慮)

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膵嚢胞性線維症の調査・研究は次の通りである。①第4回膵嚢胞線維症全国疫学調査(2008-179, 2008-312)。

C-D. 研究結果と考案

1. 第4回膵嚢胞線維症全国疫学調査

1. 2010年1月4日に、一次調査票を687施設に郵送した。
2. 二次調査の対象となる症例数(但し、重複、疑い例を含む)は、2004年の調査時点で生存しており、追跡可能な9症例と、研究分担者に主治医から連絡があった2症例、PubMedと医学中央雑誌を用いて、過去5年間の症例報告18例である。

(考察) 膵嚢胞線維症の第4回全国調査を立案した。今回の調査でも、2004年調査と同様に、症例数の把握とともに、臨床症状、治療内容、栄養状態の経過と管理の実態を調査する。調査結果をふまえて、「膵嚢胞線維症の診療の手引き」(厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班2008年)を改訂する。

嚢胞性線維症は、小児慢性特定疾患に指定さ

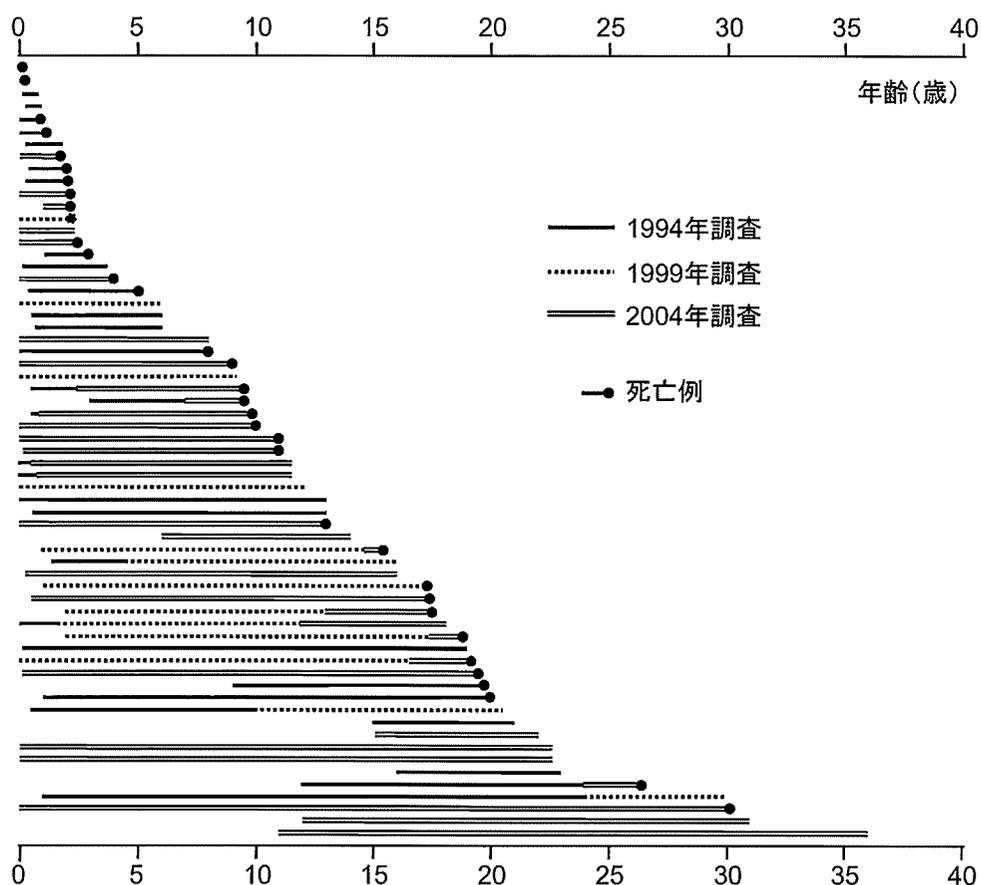


図8 わが国の膵嚢胞線維症の発症年齢と観察期間

れており、18歳未満の児童(引き続き治療が必要であると認められる場合は、20歳未満)については、医療費の補助を受けることができる。しかし、2004年の調査では27%の患者が18歳以上、17%の患者が20歳以上であり、成人例が増えている [図8]。嚢胞性線維症に効果があるというエビデンスのある治療薬には、わが国の保健診療で認可されていないものが多く、高額の治療費がかかる。今後、嚢胞性線維症が特定疾患に認定されることが望まれ、今回の調査結果をもとにして認定基準の作成を進める必要がある。

E. 結語

本研究班2年目となる2009年度は、目標達成のための核心となる各種疫学調査を順調に進めることができ、解析に基づいた重症急性膵炎、慢性膵炎、自己免疫性膵炎の本邦における実態が明らかとなりつつある。

急性膵炎の全国調査一次調査の結果から、本邦の2007年1年間の急性膵炎患者数が57,560

人と推定され、前回調査に比べても顕著に増加している実態が明らかとなった。2009年12月末日時点で、急性膵炎2,015例の二次調査票が回収されており、次年度は詳細な解析が加えられる予定である。中間解析の結果、重症急性膵炎は早期に診断され、特殊療法を含めて早期に治療を開始した場合に死亡率が低いことが示唆され、また、2008年改訂の重症度判定基準が、特に発症早期の重症度に感度が高い可能性が示されている。これらの成果は、本研究班の最終目標である最適な急性膵炎診療体系を構築するうえで重要な情報である。また、倫理委員会申請やCOI承認の手続きに時間を要したものの、今年度は、早期診断のための尿中trypsinogen 2, TAPの有用性に関する多施設共同研究、ERCP後膵炎の早期診断のための尿中trypsinogen 2, TAPの有用性に関する多施設共同研究、重症化予知のためのperfusion CTに関する多施設研究を開始することができた。また、膵局所抗菌薬動注療法の感染防止効果に関するRCTの準備を進めた。さらに、急性膵

炎診療ガイドライン改訂作業に加わり、重症膵炎症例の搬送基準を提唱するとともに、急性膵炎初期診療コンセンサスの改訂作業を進め、急性膵炎における栄養と経腸栄養の指針を作成した。行政面でも、重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況を昨年度に引き続いて実態を調査し、また、重症急性膵炎の診療上の問題点としてDPC算定では重症例の医療費を十分に賄っていない実態を明らかにした。このように、当初目標とした本研究班の急性膵炎に関する2年目の課題は順調に達成したと考えている。

慢性膵炎に関しては、全国調査一次調査を完了し、2007年1年間の受療患者数を47,100人、新規発症患者数を15,200人と推定し、新規発症者が減少に転じたことを明らかにした。2009年12月時点で、慢性膵炎1,504例の二次調査票が回収されており、次年度は詳細な解析が加えられる。また、慢性膵炎臨床診断基準を8年ぶりに改訂し、医療の現状に則した内容とした。世界ではじめて早期慢性膵炎の診断基準を盛り込み、早期診断による慢性膵炎患者の予後改善を目指す内容とした。今年度は早期慢性膵炎の予備調査を改訂基準に基づいておこない、早期慢性膵炎患者の特徴を明らかにした。また、早期慢性膵炎ならびに慢性膵炎疑診例の長期予後を追跡する前向き研究を開始し、このような患者に対する治療の実態についてアンケート調査を行った。さらに、慢性膵炎患者の治療の質向上を目的として、禁酒・生活指導指針の作成を開始し、昨年度の膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドラインに引き続いて、膵石症の内視鏡治療ガイドラインを作成した。さらに、わが国における慢性膵炎患者の遺伝的背景について解析を行った。また、慢性膵炎と膵癌の関連を明らかにするためにアンケート調査を行い、膵癌を合併した慢性膵炎症例の特徴を明らかにした。このように、慢性膵炎においても、本研究班の目標である、長期予後を改善するための戦略にそった調査研究、指針の作成、診断基準の改訂を順調に行うことができた。

自己免疫性膵炎については、2002年以來の全国調査によって、2007年1年間の自己免疫性膵炎患者を2,790人と推定し、1年間の新規

罹患患者数を1,120人と推定した。また、本邦におけるIDCP/GELといった自己免疫性膵炎の特殊型の実態についても検討を行った。さらに、世界に先駆けて自己免疫性膵炎診療ガイドラインを完成し、公表した。また、自己免疫性膵炎の診断・活動度スコア案を作成し、より鋭敏な再燃予測に役立てることを目指した。世界的にコンセンサスが得られていない自己免疫性膵炎の治療法にエビデンスを与えるため、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た。このように、自己免疫性膵炎に関しても、本研究班の2年目の課題は十分に達成できたと考えている。

最後に、膵嚢胞性線維症の第4回全国疫学調査を開始した。次年度にはデータ解析により、本邦における膵嚢胞性線維症の最近の実態が明らかとなり、それに基づいて「膵嚢胞性線維症の診療の手引き」を改訂する予定である。

E. 参考文献

1. 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 埼玉: 厚生労働省難治性疾患克服研究事業特定疾患難病の疫学調査班 p15-25, 2006.
2. 武田和憲他. Perfusion CTによる急性壊死性膵炎の診断. 膵臓 2007; 22: 547-55.
3. 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 p29-33, 2007.
4. 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 p19-22, 1999.
5. 急性膵炎診療ガイドライン2010改訂出版委員会編: 急性膵炎の診療ガイドライン2010 [第3版]. 金原出版, 東京, 2009.
6. Takeda K, Matsuno S, Sunamura M, et al. Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic in the management of acute necrotizing pancreatitis. Pancreatology 2001; 1: 668-73.

7. Kempainen E, Puolakkainen P, Hedström J, et al. Reliable screening for acute pancreatitis with rapid urine trypsinogen-2 test strip. *Br J Surg* 2000; 87: 49-52.
8. Neoptolemos JP, Kempainen EA, Mayer JM, et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet* 2000; 355: 1955-60.
9. 大槻 眞, 木原康之, 菊池 馨 他. 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.
10. 玉腰暁子, 林 櫻松, 大野良之, 川村 孝, 小川道雄, 広田昌彦. 急性膵炎の全国疫学調査成績. 厚生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年度研究報告書 2000; 36-41.
11. 下瀬川徹, 正宗 淳. 平成19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20年度総括・分担研究報告書. 2009; 41-44.
12. Lempinen M, Kylänpuuä-Bäck ML, Stenman UH et al. Predicting the severity of acute pancreatitis by rapid measurement of trypsinogen-2 in urine. *Clin Chem* 2001; 47: 2103-7.
13. 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.
14. 伊藤鉄英, 五十嵐久人, 木原康之, 下瀬川徹. 膵性糖尿病の全国実態調査(2005年)最終報告. 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20年度総括・分担研究報告書, p. 139-46, 2009.
15. 乾 和郎, 入澤篤志, 大原弘隆 他. 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—膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン—. 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20年度 総括・分担研究報告書, p. 151-4, 2009.
16. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班, 日本膵臓学会, 日本消化器病学会. 慢性膵炎臨床診断基準2009. *膵臓* 2009; 24: 645-6.
17. 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: 560-1.
18. Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet*; 2000; 25: 213-6.
19. Witt H, Sahin-Tóth 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: 668-73.
20. 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.
21. 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, 神澤輝実, 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 p. 146-50, 2005.
22. 大槻 眞, 白鳥敬子, 峯 徹哉 他. 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; 151-6.
23. Pauline-Netto A, Dreiling DA, Baranofsky ID: The relationship between pancreatic calcification and cancer of the pancreas. *Ann Surg* 151: 530-7, 1960.
24. 鈴木敏行, 早川哲夫, 野田愛司 他. 膵石症と膵癌の合併症の検討. *日消会誌* 72: 1563-8, 1975.
25. 木南義男, 小西孝司, 喜多一郎, 高田道明, 新村康二, 宮崎逸夫, 中沼安二, 田中良則: 膵石

- 膵癌合併例の臨床病理学的所見の検討. 日消会誌 79: 259-265, 1982.
26. 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009. 膵臓 2009; 24(Suppl); 1-54.
 27. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, Chari S, Smyrk TC. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinico-pathologic features of 35 cases. Am J Surg Pathol 2003; 27: 1119-27.
 28. Zamboni G, Lüttges J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pederzoli P, Leins A, Longnecker D, Klöppel G. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. Virchows Arch 2004; 445: 552-63.
 29. Fitch K, Bernstein SJ, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Santa Monica CA: RAND; 2001.
 28. 西森 功, 水野 伸, 飯山達夫 他. 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試験). 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20年度 総括・分担研究報告書, p. 212-7, 2009.
- F. 健康危険情報**
該当なし
- H. 研究発表**
1. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班, 日本膵臓学会, 日本消化器病学会. 慢性膵炎臨床診断基準2009. 膵臓 2009; 24: 645-6.
 2. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班, 日本膵臓学会. 膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン2009. 膵臓 2009; 24: 571-93.
 3. 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班, 日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009. 膵臓 2009; 24(Suppl): 1-54.
 4. 日本腹部救急医学会, 日本肝胆膵外科学会, 日本膵臓学会, 日本医学放射線学会, 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 急性膵炎診療ガイドライン2010 [第3版]. 金原出版, 東京, 2009.
 5. 下瀬川徹. 慢性膵炎臨床診断基準2009診断基準の概要と経緯. 膵臓 2009; 24: 647-51.
 6. 下瀬川徹. 慢性膵炎臨床診断基準2009改訂基準に対する意見と今後の展開. 膵臓 2009; 24: 704-8.
 7. 下瀬川徹. 膵炎: 診断と治療の進歩. 膵炎診療の現状と今後の課題. 日本内科学会雑誌 2010; 99: 1-3.
 8. 下瀬川徹. 自己免疫性膵炎治療の現況. 肝胆膵 2010; 60: 9-14.
 9. 正宗 淳, 下瀬川徹. 膵炎: 診断と治療の進歩. II. 慢性膵炎 2. 病因と病態. 日本内科学会雑誌 2010; 99: 41-7.
 10. Shimosegawa T, Kanno A. Autoimmune pancreatitis in Japan: overview and perspective. J Gastroenterol 2008; 44: 503-17.
 11. 神澤輝実, 下瀬川徹. 慢性膵炎臨床診断基準2009診断基準の解説 —1. 定義と分類—. 膵臓 2009; 24: 652-4.
 12. 神澤輝実, 宅間健介, 他. 膵炎: 診断と治療の進歩. III. 自己免疫性膵炎 5. 膵外病変とIgG4関連硬化性疾患. 日本内科学会雑誌 2010; 99: 97-101.
 13. Kamisawa T, Shimosegawa T, et al. Standard steroid therapy for autoimmune pancreatitis. Gut 2009; 58: 1504-7.
 14. 武田和憲. 膵炎: 診断と治療の進歩. I. 急性膵炎 3. 診断と重症度判定. 日本内科学会雑誌 2010; 99: 15-22.
 15. 片岡慶正. 膵炎: 診断と治療の進歩. II. 慢性膵炎 3. 新たな慢性膵炎臨床診断基準2009. 日本内科学会雑誌. 2010; 99: 48-55.
 16. 伊藤鉄英, 中村太一 他. 膵炎: 診断と治療の進歩. II. 慢性膵炎 4. 治療. 日本内科学会雑誌 2010; 99: 56-61.
 17. 乾 和郎, 芳野純治, 他. 膵炎: 診断と治

療の進歩. II. 慢性膵炎 5. 膵石と合併症の治療. 日本内科学会雑誌 2010; 99: 62-7.

18. 岡崎和一, 内田一茂 他. 膵炎: 診断と治療の進歩. III. 自己免疫性膵炎 3. 診断と鑑別診断. 日本内科学会雑誌 2010; 99: 82-90.
19. 西森 功. 膵炎: 診断と治療の進歩. III. 自己免疫性膵炎 4. 治療. 日本内科学会雑誌 2010; 99: 91-6.
20. 木原康之, 原田 大. 膵炎: 診断と治療の進歩. II. 慢性膵炎 6. 予後. 日本内科学会雑誌 2010; 99: 68-70.
21. 清水京子, 白鳥敬子. 膵炎: 診断と治療の進歩. II. 慢性膵炎 1. 疫学と症候. 日本内科学会雑誌 2010; 99: 36-40.
22. 竹山宜典. 膵炎: 診断と治療の進歩. I. 急性膵炎 5. 重症急性膵炎の特殊治療. 日本内科学会雑誌 2010; 99: 30-5.
23. 廣田昌彦. 膵炎: 診断と治療の進歩. I. 急性膵炎 2. 成因と病態. 日本内科学会雑誌 2010; 99: 9-14.
24. 成瀬 達. 慢性膵炎臨床診断基準2009. 診断基準の解説 —4. 膵酵素—. 膵臓 2009; 24: 666-70.
25. 峯 徹哉, 明石隆吉, 他. ERCP 後急性膵炎を巡る問題. 肝胆膵 2009; 59: 275-280.

1. 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