

表1 撮像条件と被曝線量

施設	撮像条件		CTDIvol (mGy)	DLP (mGy·cm)	実行線量当量 (mSv)
A	120 kV	60 mA	198.25	793	11.9
B	110 kV	100 mA	5.75	230	11.5
C	120 kV	120 mA	264.4	761	
D	80 kV	30 mA	73.8	236.1	3.4
E	80 kV	40 mA	80.4	257.2	12.86
F	120 kV	267 mA	14.1	1014	24.6
F'	90 kV	107 mA	2.4	174	3.9

量は撮像している部位の被曝線量を表しているが、撮像条件により大きく異なることが示された。この中で、施設Dはもっとも被曝線量が少ないので、この被曝線量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、当初メーカー推奨の条件で撮像を行っていたが、被曝線量を低減するために管電圧と管電流を下げ、新しい撮像条件が脾の血流評価に及ぼす影響について検討した。機種は Philips 社製 Brilliance 16 を用い、injection rate 5 ml/sec, volume 50 ml (300 mg I/ml)、生食水40 ml 後押しで行っている。撮像は1回/2 sec で平均30回の撮像であった。撮像条件を120 kV, 267 mA (メーカー推奨設定) 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(表1)。

撮像条件を変えた場合のCT値について Phantom を用いて計測した(図1)。Physical density が増加するに伴い、CT値の乖離がみられている。肝の physical density は1.087とされているが、脾臓はほぼこれに匹敵すると考えられているため、physical density 1.087でCT値をみると120 kV と90 kV での差異はみられない。すなわち、この条件で見ると、脾のCT値に及ぼす影響はわずかであると考えられる。実際の画像でも、perfusion の color map では両者にほとんど差異はみられない(図2)。脾の健常部における perfusion 値の違いについて撮像条件を変えて検討すると、ほぼ同程度であることが示された(表2)。

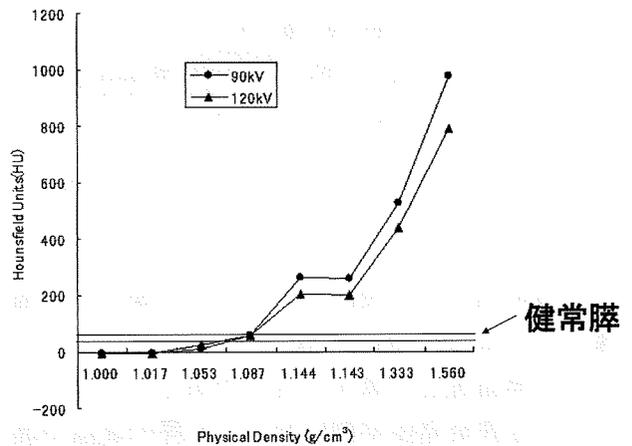


図1 Phantomにおける撮像条件の違いによるCT値

D. 考察

脾の perfusion CT は1990年代から報告され、急性脾炎については2005年 Bize ら<sup>1)</sup>の報告に始まるが、我が国においても Tsuji ら<sup>2)</sup>、武田ら<sup>3)</sup>により急性壊死性脾炎における perfusion CT の脾虚血・壊死の診断の有用性が報告されている。造影CTは発症後数日を経た時点では脾壊死を診断することが可能であるが、発症早期における診断能には限界がある。造影剤が脾に到達するタイミングにより脾組織のCT値が異なるため、急性脾炎での脾のCT値は必ずしも脾の虚血や壊死を表してはいない。すなわち、脾の血流に関しては過小評価、過大評価の可能性がある。これを解決するには脾の組織血流量を測定することが有用であるが、これまで簡便な画像診断法がなく、実際の臨床では困難であった。

最近、MDCTを用いた画像診断が普及し、脾の perfusion CT が簡便に行えるようになった。撮像方法は従来の造影CTの延長上にあ

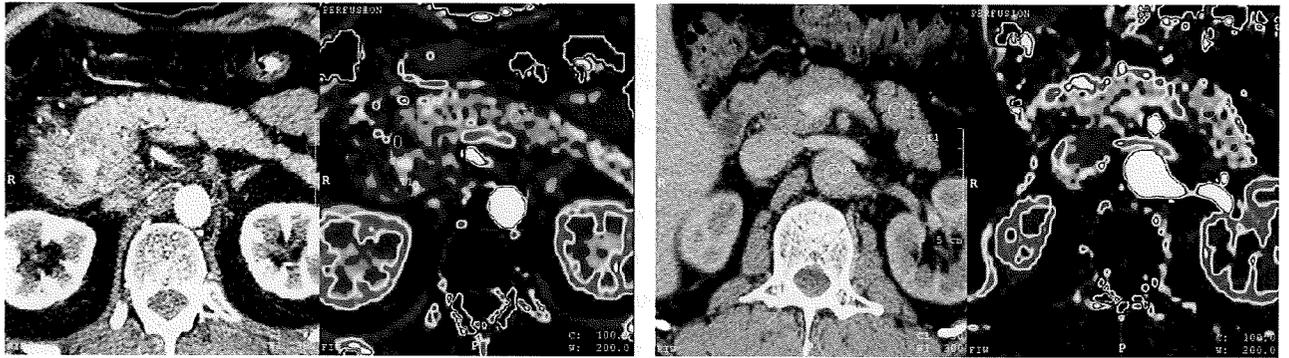


図2 撮像条件と膵健常部の perfusion 画像

表2 撮像条件と膵健常部の perfusion 値(平均値)

		撮 像 条 件	
		90 kV, 107 mA (n=6)	120 kV, 267 mA (n=10)
膵頭部	63.0 ml/100 g/min.	63.1 ml/100 g/min.	
膵体部	64.4 ml/100 g/min.	63.8 ml/100 g/min.	
膵尾部	63.5 ml/100 g/min.	65.1 ml/100 g/min.	

り、造影剤を注入後同一スライスで繰り返し撮像し、time-density curve よりアルゴリズムに従って膵血流を計算するものである。これにより、急性膵炎発症早期においても膵の虚血や壊死の予測が可能となる。

しかし、perfusion CTには maximum slope 法、deconvolution 法その他があり、その優劣に関しては一定の見解がない。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であるなど課題は多い。本研究班では、こうした課題を克服し、急性膵炎の膵病変評価に応用するために様々な検討を行っている。

もう一つの重要な課題は被曝線量の低減である。撮像範囲は狭いため1回の撮像による被曝線量はあまり問題にならないが、繰り返し撮像するため累積の被曝線量は多くなる。各施設の条件設定による被曝線量の計算値でもばらつきが多く、今回は目標とする被曝線量について検討した。現在、もっとも被曝線量の少ない施設を目標に各施設が撮像条件の工夫を行っている。実行線量当量が3~4 mSv程度では、しきい値が低いため、従来の造影CT検査に比較してもほとんど問題にならない程度である。しかし、撮像条件を下げると空間分解能が低下し、読影に支障を来す可能性がある。今回の検討で

は、被曝線量を24.6 mSv から3.9 mSv に下げても膵の perfusion は変化せず(健常膵)、有用である可能性が示唆された。今後さらに検討を重ね安全な画像診断法として確立させる必要がある。

## E. 結論

膵の perfusion CT は急性膵炎早期の膵虚血の診断に有用であるが、撮像回数が多いため被曝線量の低減が課題である。今回の検討では、撮像条件を下げてでも perfusion 画像には影響が少なく、血流評価が可能であると考えられた。

## F. 参考文献

1. Bize PE et al. Perfusion measurement in acute pancreatitis using dynamic perfusion MDCT. AJR 2006; 186: 114-8.
2. Tsuji Y et al. Perfusion computerized tomography can predict pancreatic necrosis in early stages of severe acute pancreatitis.
3. 武田和憲 他. Perfusion CT による急性壊死性膵炎の診断. 膵臓2007; 22: 547-555.

## 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

## 急性膵炎重症度判定基準(2008)の検証

研究報告者 武田和憲 国立病院機構仙台医療センター外科 臨床研究部長

### 共同研究者

片岡慶正（大津市民病院，京都府立医科大学大学院），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）

### 【研究要旨】

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，APACHE II score, Ranson score の有用性を検討した．APACHE II score は6点以上，Ranson score は3点以上を重症とした．新重症度判定基準は旧判定基準，APACHE II score, Ranson score に比較してより重症度を反映していた．また，新重症度 score と CT Grade の組み合わせはそれぞれによる判定に比較してより重症度を反映しており，今後さらなる検証が必要である．

### A. 研究目的

急性膵炎重症度判定基準は2008年10月に改訂されているが，その有用性について検証が必要である．今回は，本研究班の急性膵炎全国調査集計（2007年発症）に基づいて，新しい重症度判定基準の有用性の検証を行った．

### B. 研究方法

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，APACHE II score, Ranson score の有用性を検討した．APACHE II score は6点以上，Ranson score は3点以上を重症とした．

全国調査は，すでに研究代表者（下瀬川 徹）の所属する施設（東北大学）の倫理委員会において承認を得ている．調査は「疫学研究に関する倫理指針」に従い実施した．

### C. 研究結果

(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（図1）

症状出現から24時間以内の旧重症度判定基準（1999年），新重症度判定基準 score（2008年），同 CT Grade, APACHE II score, Ranson score に基づいた重症急性膵炎症例の死亡率を検討した．新重症度判定基準 score では旧基準の重症例の死亡率の2倍以上，CT Grade は約

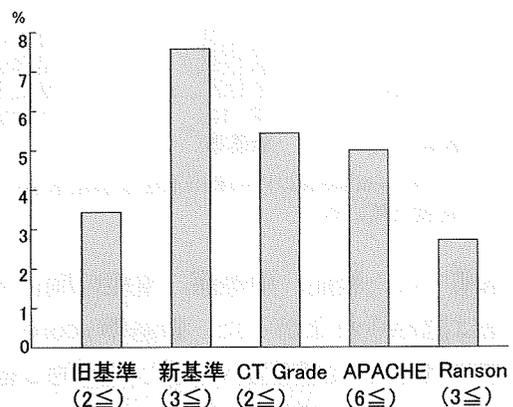


図1 症状出現から24時間以内の各重症度判定基準に基づいた重症例の死亡率

1.5倍の死亡率を示した．Ranson score での重症例の死亡率は旧基準での重症例の死亡率よりも低値であった．

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

症状出現から24～48時間の旧重症度判定基準（1999年），新重症度判定基準 score（2008年），同 CT Grade, APACHE II score, Ranson score に基づいた重症急性膵炎症例の死亡率を検討した．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．Ranson score での重症例の死亡率は旧基準での重症例の死亡率よりも高値であった．

(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（図3）

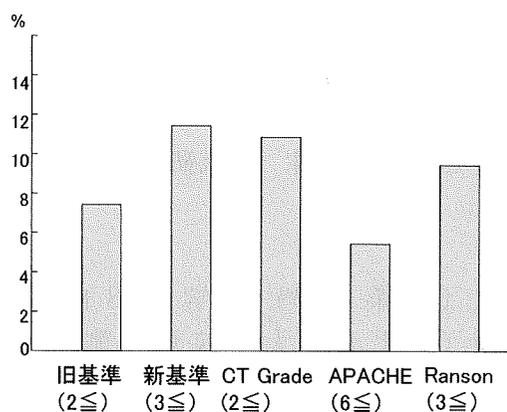


図2 症状出現から24~48時間の各重症度判定基準に基づいた重症例の死亡率

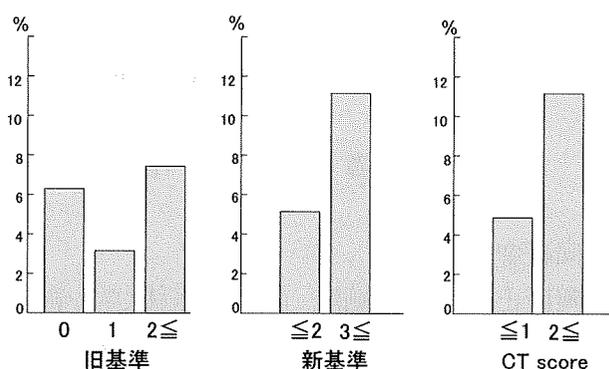


図4 症状出現から24~48時間の新旧重症度判定基準における重症度と死亡率

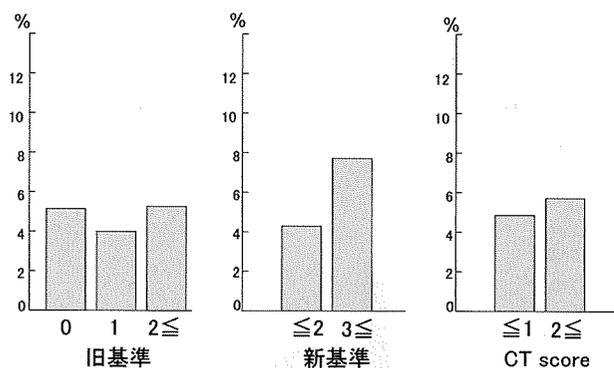


図3 症状出現から24時間以内の新旧重症度判定基準における重症度と死亡率

旧基準では、軽症、中等症、重症の間に死亡率の差は認められなかった。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(図4)

旧基準では、軽症、重症の間に明らかな死亡率の差は認められなかった。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(図5)

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3倍以上であった。

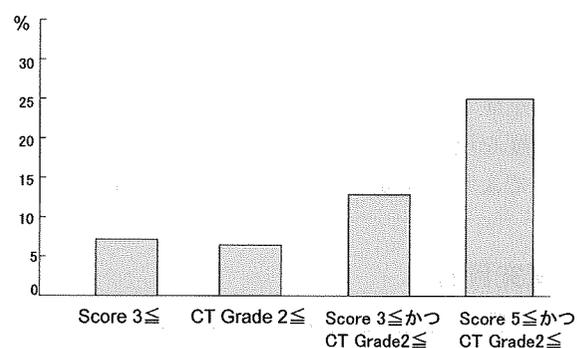


図5 症状出現から24時間以内の新重症度判定基準 score と CT Grade の組み合わせによる死亡率。

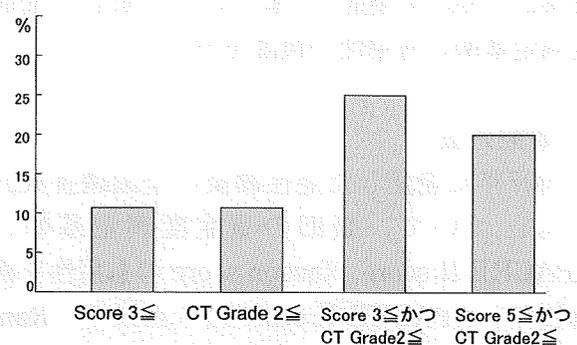


図6 症状出現から24~48時間の新重症度判定基準 score と CT Grade の組み合わせによる死亡率。

(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(図6)

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。

D. 考察

重症度判定基準は2008年10月に改訂され、

これに基づいて重症急性膵炎患者に対する医療給付が行われている。新重症度判定基準についてはこれまでいくつかの調査集計をもとにして検証が行われてきた。2006年に行われた本研究班構成施設を中心とした前向き調査研究<sup>1)</sup>では、新重症度判定基準において軽症と判定された症例での死亡は無く、重症例の死亡率は約20%であった。重症の症例数が旧基準の半分となったが、死亡率は旧重症度判定基準での重症例の2倍となっている。今回は、全国調査集計をもとにして新たに検証を行った。

APACHE II score (6点以上), Ranson score (3点以上)を加えて入院時の重症度判定で重症と判定された症例の死亡率を検討すると、症状出現から24時間までの判定では新基準 score での重症例が旧基準での重症例の死亡率の2倍、CT Gradeによる重症例では約1.5倍の死亡率であった。新基準 score での重症例の死亡率はAPACHE II score, Ranson score での重症例の死亡率よりも高値であった。一方、症状出現から24~48時間での判定では、新重症度判定基準 score での重症例、CT Grade での重症例で死亡率が高く、Ranson score による重症例が続いた。この結果からは、従来の報告どおり、新基準 score による重症例の死亡率は旧基準 score での重症例の死亡率の2倍程度であることが裏付けられた。

新旧の重症度判定基準による軽症群と重症群の差について検討すると、症状出現から24時間以内の重症度判定で旧基準では重症度別の死亡率に差がみられなかった。一方、新重症度判定基準では軽症群と重症群に明らかな差が認められた。しかし、CT Grade では明らかな差を認めなかった。症状出現から24~48時間の重症度判定において、旧基準では各重症度毎に明らかな死亡率の差を認めなかったが、新基準では score においても、CT Grade においても重症度による死亡率の差が認められた。CT Grade は発症直後にはあまり重症度を反映しないが、24時間以降では重症度評価に有用である可能性が示唆された。

次に、新重症度 score と CT Grade の組み合わせによる死亡率の差を検証した。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、症状出現から24時間以内では score 5点以上かつ CT Grade 2以上の群で死亡率は score のみまたは CT Grade のみでの重症例の死亡率の約3倍となった。24~48時間では、score 3点以上かつ CT Grade 2以上の群において死亡率は score 単独群、CT Grade 単独群の約2倍になった。現在、重症度判定は score 単独でも CT Grade 単独でも重症と判定可能となっているが、その組み合わせによる重症度評価は今後の課題である。今回の結果からは score のみの判定よりも CT Grade を組み合わせた方がより重症例を検出できる可能性があり、さらなる検証が必要である。今回の調査では転帰や重症度が不明の症例があり、現在再調査が行われている。症例の追加を待って、次年度に最終報告を行う。

## E. 結論

新重症度判定基準は旧判定基準、APACHE II score, Ranson score に比較してより重症度を反映していた。また、新重症度 score と CT Grade の組み合わせはより重症度を反映しており、今後さらなる検証が必要である。

## F. 参考文献

1. 武田和憲 他：急性膵炎重症度判定基準最終改定案の検証。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班平成17年度研究報告書。pp. 29-33, 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

## 急性膵炎の搬送基準，高次医療施設要件の設定について

研究報告者 片岡慶正 大津市民病院 副院長，  
京都府立医科大学大学院消化器内科学 特任准教授

### 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），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）

### 【研究要旨】

急性膵炎重症度判定基準の改訂に応じた搬送基準と搬送受け入れ施設の要件を明示する必要性から，昨年度はその素案を作成した．その骨子は，急性膵炎は入院治療が原則であり，初期に軽症であっても経時的な重症度判定を行い，重症例の治療は病態に応じた対処可能な施設で行う，その際に生じる自施設での治療継続か？ 搬送するか？ の選択に必要な客観的かつ適切な基準とその施設要件を提示することである．本年度は昨年度の素案を基に，本研究班構成メンバーへのアンケート調査の実施とともに『急性膵炎診療ガイドライン』改訂作業に共同参画した．2009年1月からスタートした上記ガイドライン改訂委員会での協議と見直し作業では，診療所を含めたすべての医療機関がいつでもどこでも判定可能な“重症度スコア”で，搬送基準を明示することが望ましいとのコンセンサスが得られた．すなわち，新たな“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）．予後因子スコア $\geq 3$ 点を重症急性膵炎に対応可能な施設に搬送する”とされた．現状では施設要件として“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2009年7月出版の『急性膵炎診療ガイドライン2010(第3版)』に明示した．

一方では，動注療法に代表されるように時期を逸することなく目的に応じた転送の必要性から CT Grade を搬送基準に採り入れるか否かの課題と上記治療法の整備状況について予備調査として研究班構成施設へのアンケート調査を行った．後者についてはほぼすべてが整備されている実態が明らかとなったが，前者については意見が二分されている状況であった．今後は，新重症度判定基準の下で実施される急性膵炎全国症例調査での検証と地域性を含めたわが国の現状解析をふまえて，膵局所重症化ならびに全身性重症化対策としての施設要件と目的に応じた搬送のタイミングとその基準を改訂して今後の指標とする．

### A. 研究目的

2008年急性膵炎の重症度判定基準が全面改訂された．重症度スコア9項目と造影CT 3 Grades から成るこの新たな重症度判定基準は単純，明快で，救急医療をはじめとする実地診療の現場において，今後大きな威力を発揮するものと期待される．従来，致死率が30%といわれた重症急性膵炎は，救急医療の現場での認識の向上とともに病態解析や特殊治療法の進歩，啓蒙，普及などを含めた総合的初期診療の成果により，本研究班において急性膵炎全国調

査を行う度に経年的にその致死率は低下し，2004年度全国疫学調査では8.5%まで低下してきた．従来の重症度判定は軽症，中等症，重症の3段階分類であったが，新基準では軽症と重症の2段階分類となった．単に重症度分類が単純化されただけでなく，今回の新基準では従来の重症例に比してさらに重症の例に限定される，換言すれば従来と同じ感覚での重症とは異なり，医療者にとって今までと同じ治療法では致死率が高くなる危機感と心構えが必要となる．事実，2006-2007年に実施された急性膵炎

前向き全国調査症例を新旧の重症度スコアに照合解析した結果、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は、CT Grade  $\geq 2$  の重症例で有意に高く、しかも重症度スコアおよび CT Grade が共に重症と判定される例ではその致死率が急激に30%まで上昇する結果であった。

そのことを踏まえてさらなる救命率向上をエンドポイントとして搬送基準と高次医療機関の施設要件を明示する必要性がある。昨年度は本研究班 WG で作成した“たたき台素案”（表1）を作成し報告した。その後の「急性膵炎診療ガイドライン」（第3版）改訂委員会での見直しと議論とを重ねて、重症度スコアを基本とする搬送基準を作成した。2008年10月から新重症度判定基準は全国的に公費負担制度に適用されたが、その10ヶ月後の2009年7月「急性膵炎診療ガイドライン2010（第3版）」が出版され、その中に搬送基準が公開された意義は大きい。重症度判定基準が変更されても、発症から48時間以内の重症度判定と経時的な重症度判定の繰り返しだが、その後の生命予後を大きく左右することに違いはない。問題は、重症例あるいは重症化しそうな症例の治療に際して、ICUに準じた全身性管理はもとより、目的に応じた特殊治療をいつ、どこで、どのように行うか？重症化阻止および救命目的に必要な治療法は何か？各医療機関が自施設で対応可能かどうか？転送する基準と転送を受ける施設の要件とは何か？を明示する必要がある。昨今、医師不足の叫ばれる救急および重症患者の受け入

表1

### 搬送基準および高次医療機関(案)

厚生省研究班平成20年度総括報告書：片岡慶正、他

■	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 $\geq 3$ 点 (もしくは CT Grade $\geq 2$ ) 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 $\geq 3$ 点および CT Grade $\geq 2$ では、高次医療機関*へ搬送する。
*	ここでいう高次医療機関とは、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。

れ体制の問題点など多くの課題を抱える医療情勢の中で、搬送を受け入れる施設の立場や地域性格差も考慮しつつ、あえてこの問題を明示しなければならない。

## B. 研究方法

(倫理面への配慮)

研究1. 2009年1月「急性膵炎診療ガイドライン」改訂出版委員会(日本腹部救急医学会, 日本膵臓学会, 日本肝胆膵外科学会, 日本医学放射線学会と厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班の共同)が発足し, 本研究班も改訂に参画した。4回の合同会議と頻回のメール協議により, 搬送基準を含めた改訂作業が行われた。同年7月に出版された「急性膵炎診療ガイドライン2010」(第3版)の中で, 重症度判定基準の改訂により必要となった搬送基準など部分的見直し作業を行った。本研究班構成員(重複を含む)で改訂委員会に参加したメンバーは, 伊藤鉄英, 片岡慶正, 武田和憲, 竹山宜典, 廣田昌彦, 真弓俊彦, 伊佐地秀司, 桐山勢生, 廣田衛久, 横江正道(敬称略)であった。

研究2. 2009年12月に本研究構成員(研究代表者, 研究分担者, 研究協力者)45施設に対して, 搬送基準と高次医療施設に関する簡潔な4項目のアンケート調査を行った。

(1) 貴施設で対応可能なものに○もしくは×をつけて下さい。

ICU管理, 動注などのIVR, CHDF, 胆石症に対する内視鏡治療, 外科的治療, NST, その他,

(2) 搬送基準に関していずれかに○をつけて下さい。

急性膵炎診療ガイドライン2010のままでよい, スコアだけでなくCT Gradeも追加すべき, その他具体的に,

(3) 高次医療施設について, いずれかに○でお答え下さい。

上記すべて可能な施設と明示すべき, わが国の現状では明示すべきではない,

重症急性膵炎に対応可能な施設の文言でよい

(4) 重症度判定基準改訂後1年が経過して, 搬送基準や施設要件に関してご意見があれ

ば、ご教示下さい。

研究3. 本年度回収がほぼ終了した急性膵炎全国調査の集計結果から、搬送症例について搬送タイミング、治療法、予後など多角的観点から解析を予定する。

(倫理面への配慮)

研究3については研究代表者(下瀬川徹)の所属する東北大学倫理委員会において承認されている(承認番号2008-327)。

### C. 研究結果

研究1. 本研究班も共同参画する急性膵炎診療ガイドライン改訂委員会において急性膵炎の搬送基準および高次医療施設に関する見直し協議を行った。重症度判定基準の改訂を受けて、以下の点を考慮して搬送基準を明示することが望ましいというコンセンサスが得られた。①搬送基準の改訂は大きな社会的責任を負う課題である、②搬送対象は公費負担の対象となる本当の意味での重症例に絞られる、③すべての医療機関がいつでもどこでも判定可能な“重症度スコア”を基本とする、④初期に重症でなくとも経時的な重症度判定の重要性といざという際の搬送の必要性を念頭に置く、⑤CT Gradeについては重症度判定における造影CTの有用度は認めるが、急性膵炎における造影剤投与の適応の可否と安全性に関してわが国の“医療用医薬品添付文章”に記載された“原則禁忌”の文言と実地診療における相違点の克服が明らかにされていない実情がある。この点は大きな議論となったが、CT Gradeを搬送基準に入れない方向性で検討され、病院はもとより診療所レベルを含めて幅広く早急に急性膵炎を拾い上げ、安全に的確に早急に重症度判定をいつでも、どこでも行える予後因子スコアを搬送基準とするという結論に至った。2009年7月出版公開されたこの診療ガイドラインでは“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 $\geq 3$ 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(表2)。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. 重症度判定基準の改訂後1年が経過し、幅広く購読され医療界を含めて社会的インパクトの強い「急性膵炎診療ガイドライン2010」が出版されて4ヶ月間の経過で、膵炎診療に携わる医療者からの評価の中でCT Gradeと搬送に関する意見もあり、本研究班構成メンバー全員の施設に搬送基準と施設要件についてアンケート調査を行った結果、26施設から回答が得られた(表3)。①重症急性膵炎に対応可能な治療法については、CHDFの対応が困難であるという1施設を除いて25/26(96.2%)でCHDFが可能であり、その他の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のままでよい”が11/26(42.3%)、“スコアだけでなくCT Gradeも追加すべき”が15/26

表2

#### 急性膵炎の診療ガイドライン2010(第3版)

<b>CQ38: 急性膵炎例の搬送基準は?</b>	
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	
予後因子スコア $\geq 3$ 点:	重症急性膵炎に対応可能な施設に搬送する。
初期に予後因子スコア2点以下であっても、経時的な重症度判定を行い、基準を満たせば搬送を考慮する。	

以下、解説の要約

- 急性膵炎と診断された場合は入院加療が原則である。
- 急性膵炎と診断された場合は直ちにモニタリング、基本的治療(輸液など)を開始する。
- 重症例は、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転送を行うべきである。

表3

#### 厚労省本研究班メンバーへのアンケート調査 2009年12月実施

<b>貴施設で対応可能な治療法について</b>	
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はすべての施設で対応可能であった。	それぞれ26/26(100%)
CHDFが困難である施設は1施設あった。	25/26(96.2%)
<b>搬送基準に関して</b>	
急性膵炎診療ガイドライン2010のままでよい	11/26(42.3%)
スコアだけでなくCT Gradeも追加すべき	15/26(57.7%)
その他	0/26(0%)
<b>高次医療施設について</b>	
すべて可能な施設と明示すべき	4/26(15.4%)
わが国の現状では明示すべきでない	2/26(7.7%)
重症急性膵炎に対応可能な施設の文言でよい	20/26(76.9%)

(57.7%), その他0%という結果であった。③高次医療施設については, “すべて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。

この調査結果は本研究班構成施設からのものであり, 救急医療や急性膵炎診療に従事する一般市中病院や地域の基幹病院において上記治療法の整備状況や, 実際に可能な医療施設の実態も明らかではないことから, 地域性も考慮した今後の調査が大きな課題として残った。

#### D. 考察

急性膵炎重症度判定基準が全面的に改訂され, 2008年10月から厚生労働省特定疾患申請に適用されている。重症度スコア9項目と造影CT 3 Grades から成るこの新たな重症度判定基準は単純, 明快で, 救急医療をはじめとする実地診療の現場において, いつでもどこでも大きな威力を発揮するものと期待される。重症度スコアはそれ自体が予後判定因子であり, 今回改訂されたシンプルな重症度スコアリングシステムの検証においてもスコアの上昇は臓器合併症頻度と相関し, 治療に難渋する可能性がきわめて高い<sup>2~3)</sup>。昨年度は, 本研究班で作成した「急性膵炎における初期診療のコンセンサス」と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, 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。その作業に少し遅れて2009年1月から「急性膵炎診療ガイドライン」改訂委員会が発足し, 本研究班も共同参画する形で, 搬送基準改訂の見直しと頻回に協議が重ねられた。搬送基準の骨子は, いつでもどこでも簡便に的確に早急に判定可能な“重症度スコア”を抛り所とされた。これにより診療所レベルから病院まで時期を逸せずに幅広く重症例の早急な拾い上げが可能となると推察された。出版されたこのガイドラインでは, “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 $\geq 3$ 点: 重症急性膵炎に対応可

能な施設に搬送する”と明示公開された。

重症度判定としてのCT Grade とその後の治療方針の選択に造影CT が果たす役割は大きい。しかし, 医療用医薬品添付文章に記載されている造影剤の急性膵炎における安全性記載情報と現実の実地診療での有用性とのギャップが克服できない問題点, あるいはすべての症例に造影CT の必要性を必ずしも強要する必要性がない点などを鑑みて, 診療ガイドラインにおいてCT Grade は搬送基準の必須項目とは規定されなかった経緯もある。その後のアンケート調査結果でも明らかのように, 搬送基準におけるCT Grade の位置付けについて統一見解を与えるには時期尚早の可能性もある。本研究班構成メンバーの施設, すなわち膵炎をはじめとする膵疾患専門施設はその大半が地域の基幹病院であると同時に搬送受け入れ施設である。その施設からの観点ではスコア単独よりはCT Grade の追加を望む声が少し上回っていた。その理由は以下の点に要約される。スコアが2点以下でありながら, 内視鏡的治療の必要な胆石症や動注療法の適応となる症例があり, スコアだけでの評価ではこれら治療法の開始時期を逸する危険性が強く危惧される。一方, CHDF や手術の時期を逸して転送される重症例の取り扱いの問題もある。重症および重症移行例の的確な評価には膵局所重症度と全身性重症度の複合的見地が重要であり, 重症例に対応可能な治療法の選択と開始時期のタイミングを決めるにはCT Grade の必要性からこれをなくしての救命率の向上は困難であるという実地体験にある。CT Grade を搬送基準に採り入れるか否かの課題については, 班研究構成施設以外の種々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。

現在, 本研究班では「急性膵炎初期診療のコンセンサス」第3版の改訂が同時進行している。診療ガイドラインおよびアンケート調査で抽出された問題点を克服すべく, 搬送基準と高次医療施設について以下の内容を検討中である。

#### ① 他院への転送: (表4)

厚労省重症度判定基準2008の判定で“重症”と診断すれば, 直ちに重症急性膵炎に対応可能

表 4

## 他院への転送：搬送基準

厚労省重症度判定基準2008の判定で“重症”と診断すれば、直ちに重症急性膵炎に対応可能な施設での治療が必要である。  
自施設がこれに対応困難であれば、早急に転送を考慮する。

## 解説：

- 急性膵炎の初期診療においては、常に以下の点を留意する必要がある。
- 急性膵炎は診断がつき次第、入院治療が原則である。
  - 急性膵炎は診断がつき次第、直ちに重症度判定を行う。
  - 初期診療では、予後因子（重症度スコア）だけで重症度判定は可能である。
  - 初期に軽症であっても経時的な重症度判定を繰り返し行う。
  - 重症化予知とともに適切な治療法の選択には、全身性重症度を反映する予後因子に膵局所重症度を反映するCT Gradeを組み合わせた総合的な重症度判定が望ましい。
  - 基礎疾患を有する、免疫能低下状態にある、あるいは高齢者などにおいて重症化が予想される症例は早めの転送を考慮する。

表 5

## 高次医療施設への転送時期：

- 重症と判定すれば、直ちに重症急性膵炎に対応可能な施設に転送する。
- 予後因子 $\geq 3$ 点およびCT Grade $\geq 2$ の重症例はきわめて致命率が高いため、高次医療施設への転送を考慮する。
- 内視鏡的治療を必要とする胆石性膵炎の場合、対応可能な高次医療施設への転送が推奨される。

な施設での治療が必要である。自施設がこれに対応困難であれば、早急に転送を考慮する。

急性膵炎の初期診療においては、常に以下の点を留意する必要がある。

- 急性膵炎は診断がつき次第、入院治療が原則である。
- 急性膵炎は診断がつき次第、直ちに重症度判定を行う。
- 初期診療では、予後因子(重症度スコア)だけで重症度判定は可能である。
- 初期に軽症であっても経時的な重症度判定を繰り返し行う。
- 重症化予知とともに適切な治療法の選択には、全身性重症度を反映する予後因子に膵局所重症度を反映するCT Gradeを組み合わせた総合的な重症度判定が望ましい。
- 基礎疾患を有する、免疫能低下状態にある、あるいは高齢者などにおいて重症化が予想される症例は早めの転送を考慮する。

## ② 高次医療施設への転送時期：(表 5)

- 重症と判定すれば、直ちに重症急性膵炎に対応可能な施設に転送する。
- 予後因子 $\geq 3$ 点およびCT Grade $\geq 2$ の重症例はきわめて致命率が高いため、高次医療施設への転送を考慮する。
- 内視鏡的治療を必要とする胆石性膵炎の場合、

表 6

## 急性膵炎診療における高次医療施設について：

“重症急性膵炎に対応可能な施設”とは、ICU管理、動注療法などのIVR(Interventional Radiology)、CHDF(持続的血液濾過透析)、胆石症に対する内視鏡治療、外科的治療、NST(栄養サポートチーム)、ICT(感染対策チーム)などを有する医療施設である。

## 解説：

上記それぞれの治療法には適応と開始時期のgolden timeがあることから、目的に応じた転送とその時機を逸してはならない問題点もあり、転送に際しては十分な事前協議が望まれる。  
急性膵炎診療における高次医療施設要件としては、このような重症急性膵炎の救命に必要な全身性管理と特殊療法を複合して提供可能な施設を指す。しかし、地域性を含めたわが国の実情を考慮すれば、現時点ではこれらすべてが整っていることは必要条件ではない。今後は、各地域の医療圏における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。

合、対応可能な高次医療施設への転送が推奨される。

## ③ 急性膵炎診療における高次医療施設について：(表 6)

“重症急性膵炎に対応可能な施設”とは、ICU管理、動注療法などのIVR(Interventional Radiology)、CHDF(持続的血液濾過透析)、胆石症に対する内視鏡治療、外科的治療、NST(栄養サポートチーム)、ICT(感染対策チーム)などを有する医療施設である。

重症急性膵炎の治療に際しては、全身性のモニタリングとサポートを要するICUに準じた管理が必須である。重症例は、このICUあるいはHCU管理、動注療法などのIVR(Interventional Radiology)、CHDF(持続的血液濾過透析)、胆石症に対する内視鏡治療、外科的治療、NST(栄養サポートチーム)、ICN(感染対策チーム)などが実施できる施設での治療が望まれる。したがって、重症の判定がつき次第、このような重症急性膵炎に対応可能な施設への転送が推奨される。しかし、上記それぞれの治療法には適応と開始時期のgolden timeがあることから、目的に応じた転送とその時機を逸してはならない問題点もあり、転送に際しては十分な事前協議が望まれる。

急性膵炎診療における高次医療施設要件としては、このような重症急性膵炎の救命に必要な全身性管理と特殊療法を複合して提供可能な施設を指す。しかし、地域性を含めたわが国の実情を考慮すれば、現時点ではこれらすべてが整っていることは必要条件ではない。今後は、各地域の医療圏における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。

## E. 結論

急性膵炎のほとんどは時間外診療を含めた救急医療と密接に関わる上に、重症例の救命には特殊治療を含めた高度医療と多大の人的資産が必要であり、搬送受け入れ体制の確立には未だ施設間あるいは地域間による格差もある。医療圏の地域性を考慮すれば、重症急性膵炎に対応可能な高次医療施設の医療圏内分布や均一性も未確認であり、搬送基準および高次医療施設について搬送受け入れの目的別要件を具現化するには未だ少し情報が不足しているのが実情である。昨年度の素案作成から本年度完成出版された「急性膵炎診療ガイドライン2010」における搬送基準、さらには現在その改訂作業が進行中の「急性膵炎における初期診療のコンセンサス」における搬送基準と高次医療施設要件へと短期間にバージョンアップしている。重症度判定基準改訂から1年経過したが、新基準では従来の重症例に比して確実に治療に難渋する重症例に限定されることを念頭に、膵局所および全身性の的確な病態解析とそれに応じた治療法の選択が自施設で可能か？重症急性膵炎に対応可能な施設への搬送か？の判断が時期を逸することなく行われる必要がある。搬送基準と高次医療施設要件の諸問題については、新たな重症度判定基準の下での急性膵炎全国調査の検証とさらなる改訂が予定されている。

本年度研究のまとめとしての要約は以下の通りである。

- 重症と判定すれば、重症急性膵炎に対応可能な施設での治療が必要である。
- 重症化予知とともに適切な治療法の選択には、膵局所ならびに全身性重症度を総合的に判定することが望ましい。
- 重症急性膵炎に対応可能な施設の治療内容を明示することにより、上記の重症度判定に応じた判定と次に行うべき治療法を念頭に、自施設の状況に鑑みて待機するか？対応可能な施設に転送するか？目的に応じた転送とその時機を逸しない心構えを明示する必要性が高い。

- 施設要件については、地域性を含めたわが国の現状を考慮して、現時点ではすべての治療法が整備されていることは必要条件ではなく、努力目標として明示する。急性膵炎初期診療コンセンサス改訂版に記載予定である。

## 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. 横江正道, 真弓俊彦, 林克巳. 実地診療における急性膵炎改訂重症度判定基準の検討. 膵臓 24(2): 40-146, 2009.
5. 武田和憲, 片岡慶正, 木原康之, 北川元二, 黒田嘉和, 下瀬川徹. 急性膵炎重症度判定基準(2008)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20年度総括・分担研究報告書. 49-51: 2009.
6. 片岡慶正, 武田和憲, 竹山宜典, 廣田昌彦, 黒田嘉和, 下瀬川徹. 急性膵炎の搬送基準, 高次医療施設要件の設定. 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20年度総括・分担研究報告書. 52-57: 2009.
7. 急性膵炎診療ガイドライン2010改訂出版委員会編: 急性膵炎診療ガイドライン2010第3版. 金原出版, 東京, 2009, pp1-160.
8. 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. 腓局所動注療法の適応, 開始時期および施行期間の検討—急性腓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 難治性腓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.

9. 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. 腓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腓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.

## 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

## 急性膵炎における尿中 trypsinogen2 および尿中 TAP 測定の実地検討

研究報告者 片岡慶正 大津市民病院 副院長

京都府立医科大学大学院消化器内科学 特任准教授

共同研究者

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）

### 【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が、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 trypsinogen2 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。また、Trypsinogen activation peptide（TAP）は、trypsin が活性化される際に、trypsinogen のN末端から遊離するペプチドで、随時尿中のTAP濃度は膵組織におけるtrypsin 活性化の程度を反映し、急性膵炎の重症化を反映するマーカーとして期待されている。しかし、これらの測定法は、わが国の保険診療枠内では実施困難であり、これらの測定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『急性膵炎における尿中 trypsinogen2 および尿中 TAP 測定の実地検討』遂行に向けて本年度は、主任研究者の東北大学の倫理委員会において、尿中 TAP 測定の追加申請が、2009年7月に承認された。また、検討項目をのせた調査票も完成し、研究班構成メンバー施設および関連施設においても、倫理委員会承認後、検体の採取が始まっている。2010年度は、検体を収集し、尿中 trypsinogen2 および TAP 一括測定さらにデータ解析を予定している。

### 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<sup>1)</sup>。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%<sup>2)</sup>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、尿検体のテストテープ法により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度が高く、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<sup>3~5)</sup>。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<sup>6)</sup>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。

Trypsinogen activation peptide (TAP)は、trypsinogen が trypsin へ活性化される際に遊離される8個のアミノ酸からなるペプチドで、随時尿中のTAP濃度は膵組織におけるtrypsin 活性化の程度を反映しているため、急性膵炎の重症化を反映するマーカーとして期待されている<sup>7,8)</sup>。

尿中トリプシノーゲン-2 および TAP 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「急性膵炎における尿中 trypsinogen2 および尿中 TAP 測定の多施設検討」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

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。その後、この多施設共同研究に関して主任研究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」(分担研究者: 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企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 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主眼を置く方針とした。

さらに、同じく尿検体から測定できる TAP についても、今回の多施設臨床研究に追加して測定できるよう検討を始めた。TAP の測定法は、J. Hermon-Taylor らの開発した方法を導入・改良した、D4K を特異的に認識する抗体を用いた競合 ELISA 法<sup>9,10)</sup>、その測定はオリエンタル酵母工業㈱が無償で行う。測定項目の追加に伴い、研究代表者の東北大学の倫理委員会において、尿中 TAP 測定の追加申請が、2009年7月に承認を得た。

### 「(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、患者の尿約5ml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およびTAP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、2008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、尿テスト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集計～解析センターを分担研究者片岡慶正の所属する京都府立医科大学消化器内科学内に置くこととした(図1)。さらに、尿中TAP測定に関しても、尿中トリプシノーゲン-2測定と同様に、研究参加施設から尿検体を当施設へ一括回収し、オリエンタル酵母工業㈱へ配送後、一括測定することとした。

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2を基本として行う。また、同時進行で行われる

## 業務フロー

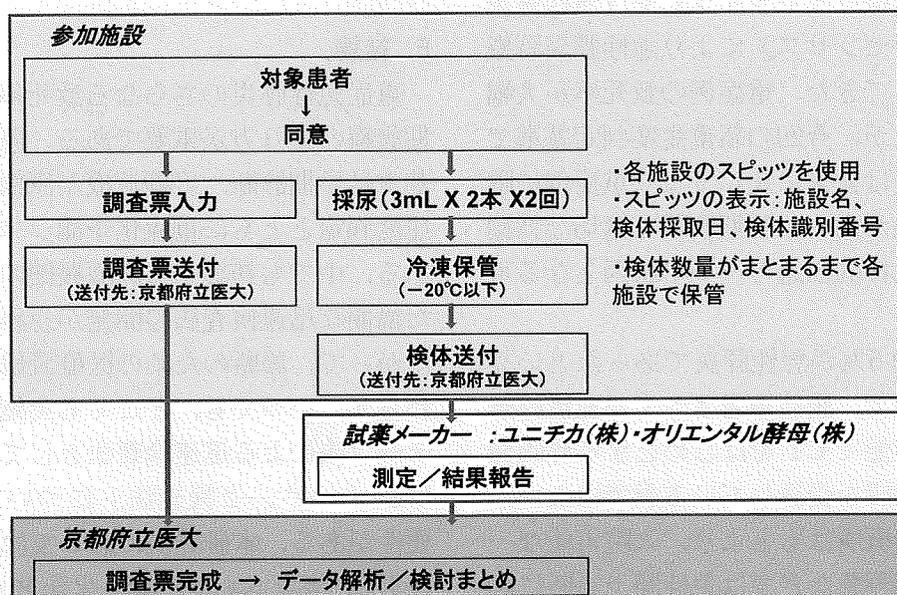


図1 業務フロー

## 検討項目

- 発症から採尿までの時間  
(入院時と初回採尿後48時間以内の2回)
- 確定診断名
- 併存疾患
- 急性膵炎の診断根拠
- 成因
- 血清および尿生化学的検査(尿クレアチニン)
- 重症度判定基準—A 予後因子(9項目)
- 重症度判定基準—B 造影CT Grade
- 特殊治療
- 転帰

図2 検討項目

「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尿中トリプシノーゲン-2 および TAP 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とした。

### 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<sup>1)</sup>。その啓蒙・普及と同時に、『エビデンスに基づいた急性膵炎診療ガイドライン』や『急性膵炎の初期診療コンセンサス』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<sup>1)</sup>。

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、致命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ズとなり、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 定量と TAP 定量も検討する。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 および TAP 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測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ト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

における尿中 trypsinogen2 および尿中 TAP 測定の実施検討』を企画し、本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倫理委員会承認後の実施がようやく始まった段階である。次年度は、症例数の蓄積と検体の一括測定からデータ解析を行う。

## 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 (2003): 729-30.
4. Kempainen 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, Kempainen 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, Kempainen E. Predicting the Severity of Acute Pancreatitis by Rapid Measurement of Trypsinogen-2 in Urine. *Clinical Chemistry* 2001; 47 (12): 2103-2107.
7. Neoptolemos JP, Kempainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick JM, Raraty MGT, Slavin J, Beger H-G, Hietaranta AJ, Puolakkainen PA. Early prediction of severity in acute pancreatitis by

urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *The Lancet* 2000; 355 (3): 1955-1960

8. Tenner S, Fernandez-del Castillo C, Warshaw A, Steinberg W, Hermon-Taylor J, Valenzuela JE, Hariri M, Hughes M, Banks PA. Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts severity in patients with acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1997; 21 (2): 105-10.
9. Hurley PR, Cook A, Jehanli A, Austen BM, Hermon-Taylor J. Development of radioimmunoassays for free tetra-L-aspartyl-L-lysine trypsinogen activation peptides (TAP). *J Immunol Methods* 1988; 111 (2): 195-203
10. Karanjia ND, Widdison AL, Jehanli A, Hermon-Taylor J, Reber HA. Assay of trypsinogen activation in the cat experimental model of acute pancreatitis. *Pancreas* 1993; 8 (2): 189-95.

## 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)

## 急性膵炎初期診療コンセンサスの改訂

研究報告者 伊藤鉄英 九州大学病院肝膵胆道内科 准教授

### 共同研究者

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）

### 【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．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．当研究班では「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．その後急性膵炎重症度判定基準が改訂されたことを受け，2008年に改訂第2版を発行した．更に2009年に「急性膵炎の診療ガイドライン2010 [第3版]」が発刊された．本研究では，「コンセンサス改訂第2版」の改良点・追加点を検討し，ガイドラインとも整合性があり，更に一般医家・研修医にも使いやすい指針を作成することを目的とし，改訂ワーキング委員会を設置した．委員に改訂点・問題点の提起を行ってもらった後，現在改訂作業が進められている．今後，委員による改定案の検討・編集作業を行っていく予定である．

### 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<sup>1)</sup>．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<sup>1,2)</sup>．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<sup>3)</sup>．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<sup>4)</sup>．大槻班は膵臓専門医のみならず一般臨床家を対象とし，「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<sup>5)</sup>．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）」は2008年5月8日発刊に上梓され<sup>6)</sup>，現在の急性膵炎の実地臨床に大きく寄与している．更に「急性膵炎の診療ガイドライン2010 [第3版]」が発刊された<sup>7)</sup>（2009年7月30日発刊）．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「コンセンサス」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

当コンセンサス改訂第2版の内容は

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
4. 循環動態の把握
5. モニタリングと輸液

#### 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	東北大学病院 消化器内科
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

#### 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<sup>6)</sup>。2008年の8月末より当研究班の研究分担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月に以下のよう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。

### C. 研究結果

#### 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が最も重要である。本指針の目的は、初期治療の指針を、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必要がある。また治療内容も改訂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。基本の方針としては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。

- 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。
- 急性膵炎初期診療マニュアルとして具体的な処方例、開始タイミングを提示する。

例：初期輸液、鎮痛剤、蛋白分解酵素阻害薬、動注療法、経腸栄養、食事再開

- 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。

#### 2. 改訂案の作成

以上を受け、現在ワーキンググループ委員により改訂案の作成が進められている。項目としては

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・治療指針
- 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をあげた。

### D. 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。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。

### E. 結論

### 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; 10; 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.

### 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