

図4 アンケート結果：ガイドライン全体についての評価

表3 搬送基準の記載方法や基準点の改訂

初版 (不明確との評価が多かった)
<ul style="list-style-type: none"> 重症肺炎はモニタリングと全身管理が可能な医療施設 厚労省重症度スコア8点以上, APACHEIIスコア13点以上：高次医療施設 (消化器内科, 外科医の常勤する施設)
改訂版*
<ul style="list-style-type: none"> 厚労省重症度スコア2点 (重症I) 以上, APACHE IIスコア6点以上：急性肺炎診療を専門とする消化器内科, 外科医の常勤する施設 厚労省重症度スコア9点 (重症II) 以上, APACHE IIスコア13点以上：高次医療施設 (集中治療, 内視鏡的治療, IVR, 胆膵領域を専門とする医師が常勤する施設)

*厚労省の急性肺炎の重症度判定基準の改変に伴い搬送基準点が変更

と2004年で比較した。重症肺炎は2002年では363例であったが、2004年では524例と増加し、搬送基準の明示や推奨によって搬送症例数が増加した可能性がある。重症急性肺炎全体の死亡率は2002年では10.2%であったが、2004年では7.6%と減少し、特に、重症I (重症度判定基準2~8点) (3.4%から2.2%へ) や重症II (同基準9~14点) (14.8%から7.0%へ) での死亡率低下が顕著であった。しかしながら、重症III (同基準15点以上) では死亡率は依然34.8%と高率であった。

4. ガイドライン全体の評価

推奨度, フローチャート, 重症度判定, 治療に関しては「非常に有用」や「有用」が多数であったが、搬送基準では「有用でない」という意見が少なくなかった (図4)。ここでは搬送基準や搬送施設の記載が不明確であったことなどが指摘されたので、改訂版では表3のように表記した。

表4 初版と系2版での推奨度の変化

初版の推奨度 ^{1) 4)}	
推奨度	内容
A	その推奨の効果に対して強い根拠があり、その臨床上的有用性も明らかである。
B	その推奨の効果に関する根拠が中等度であるか、その効果に関して強い根拠があるが臨床上的有用性がわずかである。
C	その推奨の効果をサポートする (あるいは否定する) 根拠が不十分であるか、その効果が有害作用・不都合 (毒性や薬剤の相互作用, コスト) を上回らない可能性がある。オプションとして考える。
D	その推奨の有効性を否定するか、害作用を示すまですの根拠がある。
E	その推奨の有効性を否定するか、害作用を示す強い根拠がある。
第2版の推奨度 ^{2) 5)}	
推奨グレード	内容
A	行うよう強く勧められる。強い根拠があり、明らかな臨床上的有効性が期待できる。
B	行うよう勧められる。中等度の根拠がある、または強い根拠があるが臨床の有効性がわずか。
C1	十分な科学的根拠がないが、行うことを考慮しても良い。有効性が期待できる可能性がある。
C2	十分な科学的根拠がないので、明確な推奨ができない。有効性を支持または否定する根拠が十分ではない。
D	行わないよう勧められる。有効性を否定する (害を示す) 根拠がある。

III. ガイドライン改訂での問題点

1. 推奨度の表記

初版では推奨度C (オプション) が多かったため、エビデンスは弱くてもガイドラインとしてその診療行為を推奨するか否かの示唆が必要との意見があり、改訂版では「C1：十分な科学的根拠がないが、行うことを考慮しても良い」と「C2：十分な科学的根拠がないので、明確な推奨ができない」とした。

また、初版では推奨しない「D：その推奨の有効性を否定するか、害作用を示すまですの根拠がある」と「E：その推奨の有効性を否定するか、害作用を示す強い根拠がある」の項目があり、また、「C1」「C2」

がある上、さらに「D」「E」があると推奨度が多岐に渡り煩雑であるとの意見があり、改訂版では「D：行わないよう勧められる」の一項目とした（表4）。

2. エビデンスと日本の保険診療

ガイドライン作成上毎回問題となる、既存の質の高いエビデンスと日本の保険診療に相違がある場合の対応も課題である。

例えば、蛋白分解酵素阻害薬の使用量は今までの報告では gabexate mesilate 900mg/day 以上使用した場合には RCT で感染性合併症の減少などの臨床的有用性が認められているが、それ以下の使用量での有用性は否定されている。しかし、日本での急性膵炎に対する保険適応では 600mg/day までしか認められていない。

また、ERCP 膵炎の予防策としてのステントや蛋白分解酵素阻害薬の使用についても RCT で有用性が示されつつあるも日本の保険診療では認められていない。一方、抗菌薬の投与量や投与回数も日本の保険診療の投与方法では十分な効果を示さない可能性がある。

これらに関して、ガイドラインでの表記について討論が繰り返された。エビデンスの強さや研究結果での有効性の程度、保険診療、診療行為の普及の程度などを総合的に加味して、推奨度を決定した。

3. 日本のガイドライン、日本で開発された治療法

保険診療や日本での診療内容を加味した上でガイドラインは作成されたが、質の高い研究はそのほとんどが海外で行われている。最近では、遺伝子多型など人種差の存在など日本人での特殊性も考慮する必要があるかもしれない。そのためにも、今後、日本人を対象とした質の高い研究が行われ、日本人でのデータに基づいた推奨が行われることが望ましい。特に、日本で開発された CHDF や動注療法などは質の高い研究でその有用性を示し、世界への発信することができれば素晴らしいことである。

4. 診断基準、重症度判定基準の改訂

2008年2月現在、厚労省の急性膵炎の診断基準、重症度判定基準の改訂作業が進められている。そのため第2版のガイドラインでは現行の診断基準、重症度判定基準を示すとともに、現段階でのそれらの案も提示した。今後これらが改訂された場合には、それに伴い記載内容の変更や搬送基準の再検討が必要である。

IV. 今後の検討課題

改訂作業中に今後の検討課題としてあげられたもの

表5 急性膵炎診療ガイドラインにおける今後の検討課題

- 尿中 trypsinogen-2 の測定法の信頼性
- 診断基準、重症度判定基準の改訂
- 搬送基準の記載や基準点の改訂
- 抗菌薬、蛋白分解酵素阻害薬の使用期間
- 抗真菌薬の使用法
- 経口摂取の開始時期
- 特殊療法の有用性の評価
- Cost-effectiveness 評価

には表5のような内容があった。今後の改訂作業で、エビデンスの蓄積とともに、表記を加える必要があると思われた。

また、アンケートで示唆された予後改善効果を推進させるためにも、ガイドラインのさらなる普及と評価、エビデンスの蓄積（特に日本からの発信）によって第3版に備えることが必要であると思われた。

おわりに

アンケートに回答した18%の学会員がガイドラインをみたことがなかったが、アンケートに回答しなかった医師はさらにガイドラインをみていない可能性がある。急性膵炎の関連学会員でもこの状況であり、一般臨床医に実際どれくらい流布しているか今後検討する必要がある。ガイドラインをさらに流布する対策と日本からのエビデンスの発信が必要である。

参考文献

- 1) 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会編：（日本腹部救急医学会，日本膵臓学会，厚生労働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）. エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン. 東京，金原出版，2003.
- 2) 急性膵炎の診療ガイドライン第2版作成出版委員会編：（厚生労働省科学研究班，日本腹部救急医学会，日本膵臓学会，日本医学放射線学会）. 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. 東京，金原出版，2007.
- 3) 真弓俊彦，高田忠敬，平田公一，ほか：急性膵炎診療ガイドラインのアンケート調査結果と改訂について. 膵臓 2006；21：514-518.
- 4) Kish, M. A. : Guide to development of practice guidelines. Clinical Infectious Disease 2001；32：851-854.
- 5) Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007. 東京，医学書院，2007.

論文受付 平成20年2月25日
同受理 平成20年4月15日

The Issues Revealed in the Revised Edition of the Evidence-Based Clinical Practice
Guidelines for Acute Pancreatitis

Toshihiko Mayumi^{*,**}, Izuru Watanabe^{*}, Takuro Arishima^{*}, Mutsuo Onodera^{*}, Hideo Takahashi^{*},
Jun Takezawa^{*}, Tadahiro Takada^{**}, Kouichi Hirata^{**}, Masahiro Yoshida^{**},
Working party for practice guidelines for acute pancreatitis^{**}

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine^{*}
Research group of The Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare^{**}

The evidence-based clinical practice Guidelines for Acute Pancreatitis were published in 2003, which was the first practice guidelines according to the policy of Evidence-based Medicine in Japan. In this review, the issues revealed by a questionnaire and open symposium feedback, and in the process of revision of the guidelines are discussed. Even in the pancreas-related academic societies, 18% of the members had never seen the content of the Guidelines. Also even in mild pancreatitis, 42.9% of the members still used prophylactic antibiotics, and 33.6% of these members used the 3rd to 4th generation of cephalosporin or carbapenem. The mortality rate of severe acute pancreatitis has decreased from 10.2% in 2002 (before the guidelines) to 7.6% in 2004 (after the guidelines). In the revised edition, recommendations and criteria of transfer of the patients have been revised. Comparison of evidence and health insurance, however, and correlation of over-see evidence and Japanese characters were carefully reviewed in the decision of the levels of recommendation. More widespread use of the guidelines and the high quality of clinical evidence amassed from cases of acute pancreatitis in Japan are expected.

特集 外科診療上知っておきたい新たな予後予測因子・スコア

急性胆道炎における予後予測因子

真弓 俊彦

臨 床 外 科

第64巻 第1号 別刷

2009年1月20日 発行

医学書院

急性胆道炎における予後予測因子

Severity assessment of acute cholangitis and acute cholecystitis

名古屋大学大学院医学研究科救急・集中治療医学

真弓 俊彦

キーワード： 急性胆管炎，急性胆嚢炎，急性胆道炎，重症度，ガイドライン

要旨： 急性胆管炎や急性胆嚢炎の重症度判定基準は最近まで存在しなかったが，2005年10月にはじめて「科学的根拠に基づく急性胆管炎，胆嚢炎の診療ガイドライン」が発行された。また，国際ガイドラインである「Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis」でもこれとは異なる重症度判定基準が示されることとなった。今後の実際の臨床例での評価によって，これらの重症度判定基準の整合性，有用性を評価することや，これらの重症度判定基準間での相違を整合していくことが必要である。

はじめに

急性胆管炎や急性胆嚢炎を含んだ急性胆道炎の領域では，2005年10月に「科学的根拠に基づく急性胆管炎，胆嚢炎の診療ガイドライン」¹⁾が厚生労働省研究班，日本腹部救急医学会，日本胆道学会，日本肝胆膵外科学会によって発刊された。その過程で判明したことは，網羅的な文献検索を行っても急性胆管炎や胆嚢炎における質の高いエビデンスはほとんど存在せず，また，それまで世界的にみても急性胆管炎や胆嚢炎の診断基準，重症度判定基準，搬送基準や診療指針は存在しないことであった。そこで，協議を繰り返し，得られる最大限のエビデンスと委員の経験などをもとに案を作成し，また公開シンポジウムを繰り返して，そのコンセンサスによって世界ではじめて基準が作成され，診療指針として「科学的根拠に基づく急性胆管炎，胆嚢炎の診療ガイドライン」（以下，日本のガイドライン）¹⁾は発刊されたのである。

さらに，急性胆管炎・胆嚢炎の国際ガイドラインを作成するため，Takadaら²⁾が中心となって国際ガイドライン案を作成し，2006年4月に世界の急性胆道炎や感染症の専門家が東京で一堂に会し

た国際カンファレンスを開催した。ここで国際ガイドラインについてさらに深く協議し，2007年1月に「Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis」（以下，Tokyoガイドライン）を提示した。これははじめて作成された急性胆管炎・胆嚢炎の国際診療ガイドラインで，国際的な急性胆管炎，胆嚢炎の診断基準，重症度判定基準，診療方針を定めた。

しかし，これらについては今後の課題がいくつかある。第一に，これらの診断基準や重症度判定基準はあくまでも専門家の経験やコンセンサスを基に作成されたもので，実際の症例での整合性，有用性を評価する必要がある。第二に，日本のガイドラインとTokyo Guidelines（国際ガイドライン）との間に診断基準や重症度判定基準などにおいて相違が存在しており，蘇生のガイドラインのように国際ガイドラインはあるものの，実際に日本で診療を行う場合には，国際ガイドラインを日本の実状に合うように若干改変した日本のガイドラインに沿うようにするのかなど，実地での使用に関して日本のガイドラインと国際ガイドラインとの整合性や使い分けをいかに行うかなどの検討も必要である。

表1 急性胆管炎の予後規定因子

予後規定因子	基準
1. 臓器不全に関するもの	
ショック	
意識障害	
クレアチニン上昇	>1.5~2.0 mg/dl
BUN 上昇	>20~64 mg/dl
PT 延長	>1.5~2.0 秒
高ビリルビン血症	>2.2~10 mg/dl
血小板数の低下	<10 万~15 万/mm ³
2. 臓器不全に関連しないもの	
高熱	>39℃~40℃
白血球数増加	>20,000/mm ³
菌血症	
エンドトキシン血症	
低アルブミン血症	<3.0 g/dl
肝膿瘍	
ほかの合併症の存在	
高齢	>75 歳
悪性腫瘍に起因するもの	

文献3より引用・改変

本稿では、今まで重症とされてきた因子について示し、日本ならびに国際ガイドラインでの急性胆管炎、急性胆嚢炎の各々の重症度判定基準を示し、その相違の解説を行う。

どのような因子があれば重症急性胆管炎とされてきたか

今までは、急性胆管炎患者に表1に示すような、臓器不全に関する因子や臓器不全に関連しない因子があれば予後不良とされてきた³⁾。しかし、これらの重症度で分類した基準はなかった。

日本のガイドラインでの急性胆管炎重症度判定基準 (表2)

日本のガイドラインでは、ショック、菌血症、意識障害、急性腎不全のいずれか、つまり重要臓器不全を伴う場合を重症とし、黄疸や低アルブミン血症、腎機能障害、血小板数減少、39℃以上の高熱のいずれか、つまり臓器機能障害などを伴う場合を中等症、これらを伴わないものを軽症と定義している。この点に関して急性呼吸不全の合併例も重症とすべきとの意見もあったが、今後の検

表2 日本のガイドラインにおける急性胆管炎の重症度判定基準

- 重症急性胆管炎
急性胆管炎のうち、以下のいずれかを伴う場合は「重症」である。
①ショック
②菌血症
③意識障害
④急性腎不全
- 中等症急性胆管炎
急性胆管炎のうち、以下のいずれかを伴う場合は「中等症」とする。
①黄疸 (ビリルビン>2.0 mg/dl)
②低アルブミン血症 (アルブミン<3.0 g/dl)
③腎機能障害 (クレアチニン>1.5 mg/dl, 尿素窒素>20 mg/dl)
④血小板数減少 (<12 万/mm³)*
⑤39℃以上の高熱
- 軽症急性胆管炎
急性胆管炎のうち、「重症」、「中等症」の基準を満たさないものを「軽症」とする。

*: 肝硬変などの基礎疾患でも血小板減少をきたすことがあるため、注意する。

付記: 重症例では急性呼吸不全の合併を考慮する必要がある。

文献1より引用・改変

討課題となっている。

Tokyo ガイドラインでの急性胆管炎重症度判定基準 (表3)

これに対して Tokyo ガイドラインでは、心血管、中枢神経、呼吸、腎、肝、凝固の臓器不全を伴うものを severe (grade III), 臓器不全を伴わないものを、初期治療に反応しないものを moderate (grade II), 初期治療に反応するものを mild (grade I) と定義している。Grade を採用したのは、mild cholangitis とするとあたかも軽症のような印象を与えるが、実際はこれらの症例でも急変し、合併症を生じたり死に至る症例があるため grade 表記をすべきという意見があったからである⁴⁾。なお、この基準では、初期治療に対する反応によって mild と moderate を診断するので、診療開始時には重症度を評価できない。

表3 Tokyo Guidelines (国際ガイドライン) における急性胆管炎の重症度判定基準

Mild (grade I) acute cholangitis

"Mild (grade I)" acute cholangitis is defined as acute cholangitis which responds to the initial medical treatment^a

Moderate (grade II) acute cholangitis

"Moderate (grade II)" acute cholangitis is defined as acute cholangitis that does not respond to the initial medical treatment^a and is not accompanied by organ dysfunction

Severe (grade III) acute cholangitis

"Severe (grade III)" acute cholangitis is defined as acute cholangitis that is associated with the onset of dysfunction at least in any one of the following organs/systems :

1. Cardiovascular system Hypotension requiring dopamine 5 mg/kg per min, or any dose of dobutamine
2. Nervous system Disturbance of consciousness
3. Respiratory system PaO₂/FiO₂ ratio < 300
4. Kidney Serum creatinine > 2.0 mg/dl
5. Liver PT-INR > 1.5
6. Hematological system Platelet count < 100,000/mm³

Note : compromised patients, e. g., elderly (> 75 years old) and patients with medical comorbidities, should be monitored closely a general supportive care and antibiotics

文献3 より引用

表4 急性胆嚢炎の予後規定因子

予後規定因子	報告数	基準
・臓器不全 BUN 上昇	1	> 40 mg/dl
・炎症反応・感染 白血球数	2	> 14,100/mm ³
体温	1	> 37.3°C
CRP	1	> 10 mg/dl
血清鉄	1	< 38 µg/dl
・ビリルビン高値	1	> 5 mg/dl
・画像所見		
1) 胆嚢壁の高度炎症性変化		
胆嚢周囲液体貯留像	3	
放射状の pericholecystic high signal (MRI)	1	
胆嚢壁の不整像 (CT)	1	
胆嚢壁の造影不良 (CT)	1	
高度の胆嚢壁肥厚	1	> 7.8 mm
2) 重篤な局所合併症		
胆嚢周囲膿瘍	1	
肝膿瘍	1	
胆管拡張	1	
3) そのほか		
高度の胆嚢腫大 (short-axis dimension)	1	> 5 cm
・そのほか		
年齢	2	> 50~65
APACHE-II	1	> 10
男性	1	
cardiovascular disease の既往	1	
糖尿病	1	

文献1 より引用・改変

表5 日本のガイドラインにおける急性胆嚢炎の重症度判定基準

1. 重症急性胆嚢炎
急性胆嚢炎のうち、以下のいずれかを伴う場合は「重症」である。
①黄疸*
②重篤な局所合併症：胆汁性腹膜炎、胆嚢周囲膿瘍、肝膿瘍
③胆嚢捻転症、気腫性胆嚢炎、壊疽性胆嚢炎、化膿性胆嚢炎
 2. 中等症急性胆嚢炎
急性胆嚢炎のうち、以下のいずれかを伴う場合は「中等症」である。
①高度の炎症反応（白血球数 $>14,000/\text{mm}^3$ またはCRP $>10\text{ mg/dl}$ ）
②胆嚢周囲液体貯留
③胆嚢壁の高度炎症性変化：胆嚢壁不整像、高度の胆嚢壁肥厚
 3. 軽症急性胆嚢炎
急性胆嚢炎のうち、「中等症」、「重症」の基準を満たさないものを「軽症」とする。
- *：胆嚢炎そのものによって上昇する黄疸は特にビリルビン $>5\text{ mg/dl}$ では重症化の可能性が高い（胆汁感染率が高い）。
- 文献1より引用・改変

表6 Tokyo Guidelines（国際ガイドライン）における急性胆嚢炎の重症度判定基準

- Mild (grade I) acute cholecystitis
"Mild (grade I)" acute cholecystitis does not meet the criteria of "severe (grade III)" or "moderate (grade II)" acute cholecystitis. Grade I can also be defined as acute cholecystitis in a healthy patient with no organ dysfunction and only mild inflammatory changes in the gallbladder; making cholecystectomy a safe and low-risk operative procedure.
- Moderate (grade II) acute cholecystitis
"Moderate" acute cholecystitis is accompanied by any one of the following conditions :
1. Elevated WBC count ($>18,000/\text{mm}^3$)
 2. Palpable tender mass in the right upper abdominal quadrant
 3. Duration of complaints $>72\text{ h}^a$
 4. Marked local inflammation (biliary peritonitis, pericholecystic abscess, hepatic abscess, gangrenous cholecystitis, emphysematous cholecystitis)
- a : Laparoscopic surgery in acute cholecystitis should be performed within 96 h after the onset.
- Severe (grade III) acute cholecystitis
"Severe" acute cholecystitis is accompanied by dysfunctions in any one of the following organs/systems :
1. Cardiovascular dysfunction (hypotension requiring treatment with dopamine 5 mg/kg per min , or any dose of dobutamine)
 2. Neurological dysfunction (decreased level of consciousness)
 3. Respiratory dysfunction ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio <300)
 4. Renal dysfunction (oliguria, creatinine $>2.0\text{ mg/dl}$)
 5. Hepatic dysfunction (PT-INR >1.5)
 6. Hematological dysfunction (platelet count $<100,000/\text{mm}^3$)

文献3より引用

■ どのような因子があれば重症急性胆嚢炎とされてきたか

今まで急性胆嚢炎患者では表4に示すような、臓器不全、高度炎症・感染、ビリルビン高値、画像診断での高度炎症性変化などが認められた場合や、年齢、APACHE IIスコアなどの因子があれば

予後不良であるとの報告がなされてきた¹⁾。しかし、これらの重症度で分類した基準はなかった。

■ 日本のガイドラインでの急性胆嚢炎重症度判定基準（表5）

日本のガイドラインでは、黄疸、重篤な局所合併症、あるいは胆嚢捻転症、気腫性胆嚢炎、壊死

性胆嚢炎，化膿性胆嚢炎のいずれかを伴う場合を重症とし，高度の炎症反応，胆嚢周囲の液体貯留，胆嚢壁の高度の炎症性変化を伴うものを中等症，これらを伴わないものを軽症と定義している。

急性胆嚢炎は一般に急性胆管炎よりも軽症のことが多く，胆嚢炎に伴う臓器障害をきたすことは少ないため，黄疸や胆嚢炎の局所所見を重症判定基準として取り上げている。

■ Tokyo ガイドラインでの急性胆嚢炎重症度判定基準 (表 6) ■

これに対して Tokyo ガイドラインでは，重症例は胆管炎と同様に心血管，中枢神経，呼吸，腎，肝，凝固の臓器不全を伴うものを severe (grade III) としている。一方，全身や胆嚢炎局所の炎症所見が高度な症例や発症から時間を経過し，腹腔鏡下での胆嚢摘出術が施行しにくい症例を moderate (grade II) とし，これらの所見がなく健常人で軽度の炎症所見を呈し，腹腔鏡下胆嚢摘出術が施行可能な症例を mild (grade I) としている。ここでも grade 表記を併記している。

■ おわりに—今後の課題 ■

これらのガイドラインによってはじめて急性胆管炎や急性胆嚢炎の重症度判定基準が示された。しかし，最初に記載したようにこれらの基準は今

までの報告や経験に基づいたもので，実際の臨床で重症度を正しく評価できるか否かを検証する必要がある。今後，多数例での検討でこれらの判定基準の有用性や改善点が示されることを期待している。

また，日本のガイドラインと Tokyo ガイドラインでは大きな相違があり，わが国での診療ではいずれを用いるのか，あるいは，今後の改訂で整合性をはかるのかなど課題が多い。

文 献

- 1) 急性胆道炎の診療ガイドライン作成出版委員会 (編) : 科学的根拠に基づく急性胆管炎，胆嚢炎の診療ガイドライン。医学図書出版，2005
- 2) Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, et al : Background : Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg 14 : 1-10, 2007 (ガイドライン全文は <http://www.springerlink.com/content/g308q28v2720/> から閲覧や PDF のダウンロードが可能)
- 3) Wada T, Takada T, Kawarada Y, et al : Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis : Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg 14 : 52-58, 2007
- 4) Mayumi T, Takada T, Kawarada Y, et al : Results of the Tokyo Consensus Meeting Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg 14 : 114-121, 2007

(MAYUMI Toshihiko 名古屋大学大学院医学研究科救急・集中治療医学 : ☎ 466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町 65)

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

USスクリーニング

監修 竹原靖明
編集 熊田 卓・桑島 章・竹内和男
田中幸子・遠田栄一・安田秀光

●B5 頁472 2008年
定価7,350円(本体7,000円+税5%)
[ISBN978-4-260-00433-6]

「超音波検査」を日常診療，検診において行っている医療者に向けて，超音波検査の入門者からベテランまで使えるテキスト。本書は超音波像とマクロ像との対比の意義を打ち出し，病理についての詳細な解説に加え，各臓器別に主要な疾患の「疾患概念」も詳述。「所見の書き方」についても解説した。検査士のレベルアップに，またエコーをより理解したい研修医にとっても有用な書。

実地臨床における急性膵炎改訂重症度判定基準の検討

横江 正道 真弓 俊彦 林 克巳

膵 臓

Vol. 24 No. 2 2009

日 本 膵 臓 学 会

〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1
九州大学医学研究院臨床・腫瘍外科
TEL 092-643-7585 FAX 092-643-7586

〔原 著〕

実地臨床における急性膵炎改訂重症度判定基準の検討

横江 正道¹⁾ 真弓 俊彦²⁾ 林 克巳³⁾

要 旨：急性膵炎の予後改善により、いわゆる難病としての重症急性膵炎の位置づけも公費負担の面からも見直しが必要となり 2008 年に新しい重症度判定基準が採用されることになった。改訂基準では中等症がなくなり造影 CT のみでも重症判定できるなどの変化に合わせて、使用する側の理解が求められる状況にある。われわれは過去の自験例にこの改訂基準を当てはめて現基準との比較などを行い検討した。改訂基準では 82.9% が軽症と判断され大幅に軽症例が増え、重症例が減少する。またわれわれが作成した換算式（改訂基準スコア = 0.418313 + 0.332155 × 現基準スコア）では、重症と判定される改訂基準スコア 3 点は現基準の 7.8 点に相当することがわかった。改訂基準 3 点以上での致命率は 14.3% であり、重症と判定された場合には重症急性膵炎に対応できる施設への転送などを速やかに考慮せねばならない。一方、改訂基準で軽症例であっても予後不良となる可能性があり、軽症であっても嚴重な対応が求められる。

索引用語：重症急性膵炎 重症度 改訂基準 換算式 ガイドライン

はじめに

急性膵炎の診療環境はこの 20 年で大きく変化した。1987 年に厚生省難治性膵疾患調査研究班は重症度判定基準を含めた急性膵炎臨床診断基準を公表し、これに基づく臨床例の調査を行い¹⁾、わが国では 1990 年に作成された急性膵炎診断基準・重症度判定基準に基づいた医療費の公費負担制度が確立した²⁾。1999 年には予後判定因子のスコア化と Stage 分類が行われ現在に至っている³⁾。その中で、2003 年には「エビデンスに基づく急性膵炎の診療ガイドライン第 1 版」⁴⁾が出版され、2007 年には第 2 版⁵⁾が改訂出版された。こうした時代の変化の中で、急性膵炎の致命率は、厚生労働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の全国調査によれば、1999 年（小川班）と 2003 年（大槻班）の報告を比較すると、急性膵炎の致

命率は 7.2% から 2.9% に減少し、重症例の死亡率も 21.4% から 8.9% に改善が認められた⁶⁾。2003 年の全国調査の重症度別致命率は軽症 0.1%、中等症 0.7%、重症 9.0% と報告されている⁷⁾。この改善をもたらした要因として竹山⁸⁾は、急性膵炎の疾患概念の啓蒙と搬送基準の明示により、発症 2 週以内の早期死亡の割合が減少した結果と考えられると述べ、急性膵炎の診療ガイドラインが治療成績の改善に貢献したものとの見解を示している。しかし、現在の厚生労働省急性膵炎重症度判定基準（現基準）は、予後因子の項目数が多く、煩雑で、重複する予後因子項目もみられる⁹⁾。全国調査でも調査結果に欠損項目が多いことが問題になっており⁹⁾、また、現在では重症急性膵炎の致命率が 10% を下回り、基準の見直しが必要であると考えられるようになった。こうした背景のもとに厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班（大槻眞班長）で改訂に向けた作業を進め¹⁰⁾、2005 年度には最終改訂案（Table 1, 2）として呈示し、2007 年度、prospective な症例調査が行われ、改訂基準の有用性について最終的な検証が行われ、改訂重症度判定基準（改訂基準）は 2008 年 10 月から実施され

¹⁾ 名古屋第二赤十字病院総合内科²⁾ 名古屋大学大学院医学研究科救急・集中治療医学³⁾ 名古屋第二赤十字病院消化器内科

<受理日：平成 20 年 10 月 21 日>

Table 1 厚生労働省急性膵炎改訂重症度判定基準

予後因子	
1	BE ≤ - 3mEq またはショック (収縮期血圧が 80mmHg 以下)
2	PaO ₂ ≤ 60mmHg (room air) または呼吸不全 (人工呼吸を必要とする)
3	BUN ≥ 40mg/dl (または Cr ≥ 2.0mg/dl) または乏尿 (輸液後も一日尿量 400ml 以下)
4	LDH ≥ 基準値上限の 2 倍
5	血小板数 ≤ 10 万 /mm ³
6	総 Ca 値 ≤ 7.5mg/dl
7	CRP ≥ 15mg/dl
8	SIRS 診断基準における陽性項目数 ≥ 3
9	年齢 ≥ 70 歳

原則として発症後 48 時間以内に判定する。
 予後因子は各 1 点とする。スコア 2 点以下は軽症, 3 点以上を重症とする。
 また, 造影 CT Grade ≥ 2 であれば, スコアにかかわらず重症とする。

Table 2 造影 CT による CT Grade 分類

炎症の膵外 進展度 膵造影 不良域	前腎傍腔	結腸間膜 根部	腎下極 以遠
	< 1/3	Grade 1	Grade 1
1/3 ~ 1/2	Grade 1	Grade 2	Grade 3
1/2 <	Grade 2	Grade 3	Grade 3

浮腫性膵炎は造影不良域 < 1/3 とする。
 原則として発症後 48 時間以内に判定する。
 * 造影 CT Grade ≥ 2 であれば, スコアにかかわらず重症とする。

方 法

全 217 例を改訂基準にあてはめ retrospective に検討した。改訂基準では, 予後因子 1~9 のスコアの合計 ≥ 3 点もしくはスコアにかかわらず造影 CT Grade ≥ 2 以上であれば重症と判定される。詳細な検討を行うために改訂基準の判定別に①軽症群, ②CT Grade 分類での重症群, ③スコアでの重症群, ④CT Grade・スコアともに重症群, の 4 つの群に分けて検討した。また, 現基準のスコアと改訂基準のスコアとの相関関係を検討し換算式を作成した。今回は現基準スコアの値を基にして, 改訂基準スコアの値を予測することを試みたため回帰分析を用いた。回帰直線の当てはまりの善し悪しを示す指標として寄与率も求めた。予後は退院時での生死で判定した。

結 果

217 例中, 男性は 138 例で女性は 79 例であった。平均年齢は 61.2 ± 17.4 歳であった。全例が発症から 48 時間以内で判定が行われていた。重症度判定にかかわる必要な検査項目は 155 例 (71.4%) に欠損なく施行されていた。しかし, 血液ガス (PaO₂, BaseExcess 含) の欠損例は 50 例 (23.0%) 認められ, 続いて血清 Ca では 30 例 (13.8%), PT 時間では 19 例 (8.8%), 空腹時血糖でも 1 例 (0.5%) の検査欠損が認められた。欠損した因子に関しては, 陰性として取り扱い, スコアも加算せずに判定を行った。CT の撮影状況に関しては,

ることになった⁹⁾。このように重症度判定基準が変わるといことは疾患に対する物差しが変わることになるわけで, 使用する側であるわれわれ臨床医はどのような点に注意をしてアプローチせねばならないかが問題となる。そこで, 今回, われわれは過去の急性膵炎自験例全例に改訂基準を当てはめ, 現基準との対比をすることで実地臨床における改訂基準の特色や問題点などを検討した。

対 象

1999 年 9 月から 2003 年 12 月までに当院に急性膵炎と診断されて入院となった 217 例である。これらの症例は救急外来・消化器内科の外来からの入院のみを対象とした。ERCP 後膵炎は除外した。

Table 3 現基準と改訂基準における重症度判定の症例数とその割合 (n=217)

現基準		改訂基準	
軽症	113 (52.1%)	①軽症	180 (82.9%)
中等症	46 (21.2%)	② CT Grade で重症	16
重症	58 (26.7%)	③スコアで重症	15
		④ CT Grade & スコアで重症	6

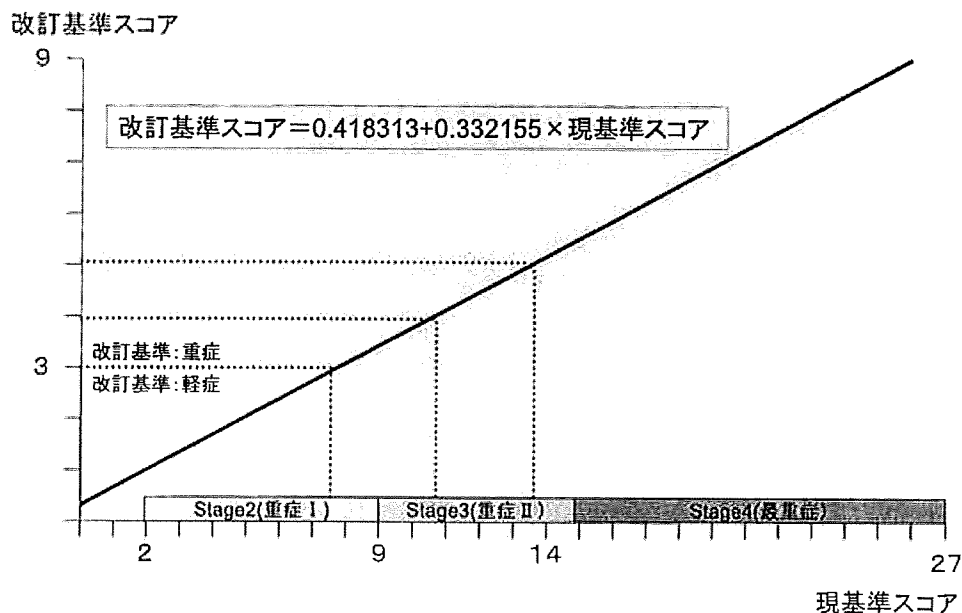


Fig. 1 現基準スコアの改訂基準スコアへの換算式とグラフ

212例が48時間以内に撮影をされており、造影CT施行例は180例(82.9%)、単純CT撮影例は32例(14.7%)であった。現基準の判定が原則単純CTであったものの、改訂基準では造影CTによるCT Grade分類となっており、この単純CT撮影例32例と48時間以内に撮影できなかった5例は改訂基準上ではCTでの判定は不能と考え、軽症として取り扱った。

現基準での重症度判定では、軽症が113例(52.1%)、中等症が46例(21.2%)、重症が58例(26.7%)であった。改訂基準での重症度判定では、軽症が180例(82.9%)、重症が37例(17.1%)となった(Table 3)。

現基準の重症度ごとに、改訂基準での重症度判定を4つの群に分けて検討した。

現基準軽症113例の改訂基準での判定は①112例、②0例、③1例、④0例であった。

現基準中等症46例の改訂基準での判定は①38例、②7例、③1例、④0例であった。

現基準重症58例の改訂基準での判定は①30例、②9例、③13例、④6例であった。

現基準軽症から改訂基準重症となった症例は1例のみで、その移行率は0.88%であった。逆に現基準中等症・重症から改訂基準軽症になった症例は68例でその移行率は65.4%であった。

死亡例は5例で致命率は2.3%であった。死亡例の改訂基準でのスコアは0点、1点、3点、4点、5点であり、各1例ずつであった。今回の検討における改訂基準のスコアにおける致命率は0点で1.1%、1点で1.3%、3点で12.5%、4点で14.3%、5点で20%となった。

現基準のスコアと改訂基準のスコアに関する回帰分析を行ったところ、現基準スコアと改訂基準スコアの換算式は、改訂基準スコア = 0.418313 +

0.332155×現基準スコア, となった(Fig.1). この換算式による換算率(寄与率)は約59%であった. この換算式によれば, 改訂基準で重症と判定される改訂基準スコア3点は現基準スコア7.8点=重症 Stage2 (重症 I) に相当し, 改訂基準スコア4点は現基準スコアの10.8点=重症 Stage3 (重症 II) に相当する結果となった.

考 察

今回の急性肺炎重症度判定基準改訂のキーワードは「簡便で明快かつ客観的な判定基準」である¹⁰⁾. 欠損値となりやすい PaO₂ や BE を踏まえて呼吸不全やショック等の臨床徴候を予後因子に併記し⁹⁾, CT 検査が行えない場合でも重症度を判定できるものとなっている. 武田⁹⁾はこの改訂基準の使い方として, まず予後因子からスコアを算定して重症度を評価することを掲げ, 重症度を満たしていれば速やかに全身管理の可能な施設に搬送すると述べている. 夜間にCTが撮影できない施設であってもこのように重症度判定を行うことができるという点で, 改訂基準のスコアのもつ意味は大きく, 今回の検討はその意味で実地臨床に貢献できるものと考えている. 当院でのこれまでの診療状況を振り返った場合, 2003年の全国調査の検査欠損状況²⁾と比較しても検査欠損数が少なく, 71.4%の症例で検査欠損なく判定されていた. これはCTに関しても同様で, 造影CT撮影率が82.9%と高く今回の改訂基準の検討を行う上で患者背景に問題は少ないものと考えた. 検査欠損の背景を検討したところ, 欠損している症例では軽症例が多く, 血液ガスを行わなかった症例50例のうち現基準で軽症と判定された症例は31例(62.0%)であり, 改訂基準にいたっては47例(94%)が軽症であった.

現基準に関してかつて北川ら¹¹⁾は現基準をスコア化することにより, APACHE-IIスコアに匹敵する予後判定が可能であるので, 判定方法がより簡便な厚生省の基準に従って重症度のスコア化を行うことが, 臨床上有用であると報告した. また, 現基準の重症度スコア8点以上あるいはAPACHE-IIスコア13点以上では死亡率は40~50%と死亡率が有意に高かった¹²⁾とも報告した.

Table 4 2003年全国調査での1337例の改訂基準における重症スコアと致命率(文献2より引用)

スコア	症例数	死亡例	致命率	
0	580	1	0.2%	軽症 0.83%
1	414	3	0.7%	
2	189	5	2.6%	
3	72	8	11.1%	重症 19.5%
4	37	4	10.8%	
5	20	5	25.0%	
6	15	8	53.3%	
7	10	5	50.0%	
合計	1337	39	2.9%	

死亡率が高くなるとされた現基準スコア8点以上とは, 急性肺炎の予後改善がもたらされた今日とは少し状況が異なるかもしれないが, 今回の換算式に沿って考えた場合, 改訂基準スコア3.08点以上となり, 改訂基準での重症判定は致命率が40%以上にもなる要素をはらんでいるという認識を持たねばならないと考えた. しかしながら, 今回のわれわれの検討では, 現基準で重症と判定された症例は58例(26.7%)であったものが改訂基準では37例(17.1%)と重症判定例が減少した. 武田⁹⁾は改訂基準により, 重症急性肺炎と判定される症例数は現基準での症例数の約1/2となり, 重症肺炎の致命率も約20%程度になると報告しており, われわれの検討もそれに近い結果となった. 2003年の急性肺炎全国調査で予後因子9項目中5項目以上測定されていた1337例の重症度スコアと致命率を検討した結果, 致命率は重症度スコア0点では0.2%, 1点では0.7%, 2点では2.6%であったが, 3点では11.1%, 4点では10.8%, 5点以上では症例数が少ないが, 致命率40%であった²⁾と報告されている(Table 4). 症例数に大きな差はあるが, われわれの結果も同様の傾向があり, 改訂基準でスコア3点を超えるといきなり致命率が跳ね上がるがことは実地臨床の面でやはり注意が必要である.

しかし, 自験例217例の検討における改訂基準スコア3点以上の死亡例は21例中3例であり, 実際のところの致命率は14.3%であった. 改訂基準のもととなった平成15年度改訂試案でのスコア3点以上の致命率が29.3%, 2003年の調査では

19.5%であったことを考えると、自施設の重症例の治療成績は全国に比して良好であったことが伺える。死亡した3例の改訂基準での重症判定症例の内訳をみると、1例は③スコアでの重症群で、2例が④CT・スコアともに重症群であった。よって、CTのみでの重症判定となる症例に死亡例はなかった。われわれの症例では、CT単独での重症判定例に死亡例を認めなかったが、造影CT Gradelでは致命率3.3%、Grade2では21.9%、Grade3では33.3%と報告されており¹³⁾、当然ながら注意が必要である。造影CTで膵壊死の有無、炎症の膵外進展度を正確に評価することは治療方針の決定にきわめて有用であり、高次医療施設などでは必要に応じて、十分な説明と同意のもとに行われるべきであり¹⁴⁾、当施設のような三次救命救急センターを併設するような施設では今後も積極的に評価をしていくべきものと考えた。

改訂基準では軽症と判定される症例を現基準での軽症例と同様に扱ってはならないことも今回の検討からわかった。今回の検討では、改訂基準スコア0点、1点に死亡例が1例ずつあり、改訂基準ではこうした軽症例の中に潜む予後不良例への対策を講じなくてはならない。死亡例の1例は58歳男性のアルコール性急性膵炎で改訂基準スコアが1点の軽症例であった。発熱があり現基準では3~4点の経過をたどる中で、輸液量の不足に伴う循環不全からショックとなり死亡した。もう1例は、64歳女性の胆石性急性膵炎で改訂基準スコアは0点であった。発症から72時間まで現基準の3回の判定を繰り返すすべて0点で経過していたが、第4病日に総胆管結石の嵌頓からショックとなり死亡した。このように軽症例であっても油断はできない。事実、改訂基準スコア2点の判定は軽症であっても、現基準スコアでは4.8点に相当し重症と判定され重症Stage2(重症I)になる。特殊療法の導入基準は施設ごとに異なるが、現基準にて重症判定となった場合、すなわち現基準スコアが2点というような症例に対しても特殊療法を導入している施設があることを考慮すると、改訂基準スコア2点は軽症であってもすでに導入ラインを超えている。大槻¹⁴⁾は、入院時軽症であっても入院後24時間以内は重症急性膵炎としての治療

が必要であるとも述べており、発症早期が軽症例であっても軽んじてはならないと考えた。

重症と軽症の境界線が大きくシフトする中で、治療への影響も考慮しなくてはならない。急性膵炎の救命率を改善させるためには早期に重症化を予知し、その予防と治療を行うことが重要であり¹⁵⁾、消化器を専門としない一般医であってもこの判定基準を使用し、適切な評価のもと、治療や搬送を行うことが予後の改善に直結する。搬送基準に関しては、ガイドライン第2版⁹⁾では、現基準2点以上では、重症急性膵炎に対応可能な施設に搬送する、9点以上では高次医療施設に搬送すると記載されている。われわれの換算式では現基準9点は改訂基準3.4点で、改訂基準で重症と判定された場合には高次医療施設に搬送することが適切と言えるであろう。その点で、改訂基準重症は集中治療室への入室基準となる可能性が十分にある。しかし、現基準2点はわれわれの換算式に当てはめた場合、改訂基準では1.1点であり改訂基準での判定は軽症である。現在のガイドラインをそのまま当てはめた場合には、軽症であっても急性膵炎に対応可能な施設に搬送することになる。では、軽症の中でどの症例を送るべきなのかを判断するのは消化器を専門としない医師にとって容易なことではないと想像される。木村ら¹⁶⁾は搬送基準の重要なコンセプトに重症化するリスクを有する症例を拾い上げて搬送し、最重症化する前に適切な治療をすることを挙げている。「軽症」ということばから連想されるイメージが患者の転帰を不良にすることのないように、改訂基準の特色を周知する上で、今回の検討が役に立てばと考えている。今後も軽症をめぐる議論を重ねていかねばならない。

結 語

217例の急性膵炎を改訂基準に当てはめて詳細に検討した。改訂基準では軽症と重症の2カテゴリーしかなく、改訂基準重症例は現基準の重症スコア7.8点以上と重症度が高い。改訂基準3点を越えると10%以上の致命率となり、高次医療施設への転送、集中治療の必要性が急激に高まる。改訂基準では軽症であっても死亡例があり、重症化

の可能性をもった症例が潜在的にあることを踏まえ、入院当初は厳重な対応を行うことで急性膵炎全体のさらなる予後改善を期待したい。

謝辞：本論文作成にあたり、御協力戴きました名古屋第二赤十字病院消化器内科の先生方に感謝いたします。

文 献

- 1) 小泉 勝. 膵炎の重症化予測の限界とガイドラインとしての将来展望. 消化器外科 2006 ; 29 : 1657-62.
- 2) 大槻 眞, 武田和憲, 松野正紀, 他. 急性膵炎重症度判定基準と診断基準の改訂. 胆と膵 2008 ; 29 : 301-5.
- 3) 武田和憲. 急性膵炎の新しい重症度判定基準の解説. 医薬の門 2008 ; 48 : 129-33.
- 4) 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会. エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン. 第1版. 東京 : 金原出版, 2003.
- 5) 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会. 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. 東京 : 金原出版, 2007.
- 6) 吉田雅博, 高田忠敬, 真弓俊彦, 他. エビデンスに基づく急性膵炎の診療ガイドライン. 第2版について. 胆と膵 2008 ; 29 : 281-6.
- 7) 木原康之, 大槻 眞. わが国の急性膵炎の実態調査と医療給付制度. 医薬の門 2008 ; 48 : 121-4.
- 8) 竹山宜典. 急性膵炎診療ガイドライン改訂版における外科治療の問題点. 消化器外科 2008 ; 29 : 287-91.
- 9) 武田和憲. 急性膵炎をめぐる最近の動向. 消化器外科 2008 ; 29 : 277-9.
- 10) 武田和憲. 急性膵炎重症度判定基準の現状と将来. 消化器外科 2006 ; 29 : 1671-8.
- 11) 北川元二, 成瀬 達, 石黒 洋, 他. 急性膵炎の重症度のスコア化と予後の検討. 膵臓 1998 ; 13 : 483-90.
- 12) 北川元二, 成瀬 達, 石黒 洋, 他. 急性膵炎の重症化予知についての検討—全国集計症例からの解析—. 膵臓 2001 ; 16 : 95-102.
- 13) 松野正紀, 武田和憲, 小川道雄, 他. 急性膵炎CT Grade 分類の再検討 ; 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班からの報告. 膵臓 2002 ; 17 : 93-9.
- 14) 大槻 眞. 重症急性膵炎の重症度判定基準. Medical Tribune 2007 ; 40 : 14-5.
- 15) 大槻 眞, 伊藤鉄栄, 小泉 勝, 他. 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.
- 16) 木村康利, 平田公一. 搬送基準—欧米のガイドラインとの比較, 問題点と対策, 期待される効果—. 膵臓 2006 ; 21 : 500-3.

Clinical evaluations of the revised staging system for acute pancreatitis in Japan

Masamichi YOKOE¹⁾, Toshihiko MAYUMI²⁾, and Katsumi HAYASHI³⁾

Key words: Severe acute pancreatitis, Severity, Revised staging system, Conversion formula, Guideline

In 2008, the Japanese clinical staging system for acute pancreatitis has been revised. This new staging system employs only 9 prognostic factors and an enhanced CT grading system. It is easy to make an assessment of the severity for a wide variety of clinicians. Using this new staging system, we will divide all pancreatitis patients into 2 categories, severe and mild. The aim of this study was to clarify the difference of the severity between the new staging system and the existing staging system for acute pancreatitis. We evaluated this new staging system using our past 217 pancreatitis cases. On this new system, 37 (17.1%) were severe cases, 180 (82.9%) were mild cases. The rate of severe pancreatitis changed from 26.7% to 17.1%, and the rate of mild changed from 52.1% to 82.9%. We tried to make a conversion formula from the existing system's severity score to the new system's severity score. The formula is <the new system's severity score = $0.418313 + 0.332155 \times$ the existing system's severity score >. In light of this formula, the new system's 3 points is equal to 7.8 points in the existing system. The rate of mortality at 3 points in the new system's score is 14.3%. From this study, we can show that the new staging system's severity is higher than the existing system's severity. We have to enhance recognition about the new staging system's severity. When we judge 'severe pancreatitis' on this new system, we should transfer to an intensive care unit where systemic management of severe acute pancreatitis is available.

¹⁾ General Internal Medicine, Nagoya Daini Red Cross Hospital (Aichi)

²⁾ Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine (Aichi)

³⁾ Department of Gastroenterology, Nagoya Daini Red Cross Hospital (Aichi)

特集：「急性胆管炎・胆嚢炎 急性膵炎の診療ガイドライン」 制定後の診療をめぐる

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研究

名古屋大学大学院医学研究科救急・集中治療医学
国際医療福祉大学化学療法研究所附属病院人工透析・一般外科*
札幌医科大学第一外科**, 帝京大学外科***
真弓俊彦, 吉田雅博*, 平田公一**, 高田忠敬***

要旨：急性膵炎では、発症早期からの診断、治療が予後を左右する。しかし、血中アミラーゼの診断率には限界があり、診断率が高い血中リパーゼも時間外などには測定できない施設が多い。膵酵素である trypsin の前駆物質 trypsinogen-2 は、急性膵炎の発症早期から尿中に排泄され、近年、この尿中 trypsinogen-2 の試験紙法による迅速簡便な定性測定法が開発された。現在、急性膵炎を否定できない症例でのこの測定法の急性膵炎診断能を検討するための多施設共同研究を行っており、その概要を報告する。研究開始当初の解析では、エントリー74 症例中、急性膵炎が26 例、それ以外が48 例で、尿中 trypsinogen-2 定性法の sensitivity は61.5%、specificity は89.6%であった。擬陰性は急性胆管炎を併発して旧厚生労働省重症度判定スコア3点と判定された重症膵炎1 例（現重症度判定スコアでは軽症）以外は全例軽症膵炎であった。既存の報告同様、trypsinogen-2 定性法の急性膵炎診断での有用性が示唆され、この測定法による急性膵炎の早期診断により急性膵炎の予後を改善することが期待される。

【索引用語】 急性膵炎, 診断, 尿中 trypsinogen-2, 多施設研究

はじめに

急性膵炎では、発症早期からの適切な治療が予後を左右するため、迅速な診断が必要である。現在まで汎用されてきた血中アミラーゼにはその診断率に限界があり、また、より正診率が高い血中リパーゼも汎用されておらず時間外や休日には測定できない施設が多いのが現状である。

膵酵素である trypsin の前駆物質 trypsinogen-2 は、急性膵炎の発症早期から尿中に排泄されることが知られており、近年、この尿中 trypsinogen-2 を試験紙状のスティックを用い、約5分と迅速でかつ簡便に診断可能な測定法が報告されている^{1)~6)}。本法は簡便である上に、急性膵炎に対する感度、特異度などを含めた clinical value は、アミラーゼやリパーゼと比較して遜色なく（図1）（表1）^{1)~6)}、他の腹部救急疾患との鑑別や、急性膵炎の診断の迅速化に期待がもたれ、急性膵炎診療ガイドライン第二版にも記載されている⁷⁾。

現在、日本腹部救急医学会を主体として、尿中 trypsinogen-2 の急性膵炎での診断能を検討するための大規模多施設共同研究を行っており、その概要を報告する。

I. 尿中 trypsinogen-2 とは

正常時には血中には isozyme である trypsinogen-

1 が trypsinogen-2 よりも多いが、急性膵炎を発症すると trypsinogen-2 がより増加し、trypsinogen-1 とほぼ同等となる。しかし、trypsinogen-2 の尿細管での再吸収率が低いため、尿中では trypsinogen-2 がより大きく増加する。

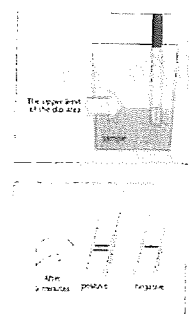
近年、この尿中 trypsinogen-2 を試験紙によってイムノクロマト法による定性判定が約5分で可能な測定法が開発された。これによって、時間外などに血液検査ができない施設でも早期に急性膵炎を診断でき、適切な施設へ迅速に転送され、治療が行われれば、重篤化を回避し、救命できる症例が増えることが期待される。

II. 目的

この研究の主目的は（1）尿中 trypsinogen-2 試験紙での定性法による急性膵炎における診断能を評価することであり、また、副次的に以下の項目に関しても検討する。

- ①尿中 trypsinogen-2 試験紙での定性法と尿中 trypsinogen-2 の定量法の相関を求める。
- ②尿中 trypsinogen-2 の定量法の急性膵炎における診断能を、血中アミラーゼ、リパーゼと比較する。
- ③尿中 trypsinogen-2 試験紙での定性法と急性膵炎の重症度との相関、予後との相関を検討する。
- ④尿中 trypsinogen-2 定量法と急性膵炎の重症度との相関、予後との相関を検討する。

■ 測定手順



- ① 尿検体を用意
- ② 試験紙の尿浸漬部を尿に漬け、そのまま約10～20秒間保持。
(尿の先端が結果判定エリアに移動するまで)
- ③ 試験紙を尿カップの上に水平に置き、5分間放置し、ただちに判定。
- ④ 判定 (時間厳守)
ライン：2本＝陽性 (trypsinogen-2 > 50 ng/mL)
ライン：1本＝陰性
ライン：なし＝測定失敗 (要再測定)

図1 Trypsinogen-2 Dipstick Test の測定手順
尿検体に10～20秒浸し、5分後に測定する。ラインが2本の場合は陽性、ラインが1本の場合は陰性 (positive controlのみ検出)、ラインが1本もでない場合には測定失敗。

表1 急性膵炎における各種酵素の診断能⁷⁾

項目	Author	Year	n (AP)	Methodology	Cut-off 値	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	PLR	NLR
Amylase	Saez ²⁾	2005	72 (50)	Turbidimetric	330 IU/L	74.0	86.4	92.5	59.3	5.44	0.30
	Chen ³⁾	2005	165 (98)	Turbidimetric	570 IU/L	94.9	91.4	86.9	88.5	11.03	0.06
	Wilson ⁶⁾	2005	188 (29)	Turbidimetric	324 IU/L	63.0	99.0	95.0	93.0	63.00	0.37
Lipase	Saez ²⁾	2005	72 (50)	Turbidimetric	180 IU/L	84.0	85.7	93.4	72.0	5.87	0.19
	Chen ³⁾	2005	165 (98)	Turbidimetric	570 IU/L	94.0	92.9	90.0	95.8	13.24	0.06
	Kylanpaa-Back ⁴⁾	2002	237 (29)	Turbidimetric	200 IU/L	79.0	88.0	49.0	97.0	6.58	0.24
Elastase-1	Wilson ⁶⁾	2005	188 (29)	Turbidimetric	600 IU/L	55.0	99.0	84.0	94.0	55.00	0.45
	Wilson ⁶⁾	2005	188 (29)	ELISA	570 IU/L	100.0	99.0	97.0	100.0	100.00	0.00
	Saez ²⁾	2005	72 (50)	Immunochromatography (test strip)	3.5 ng/mL	80.0	96.0	80.0	96.0	20.00	0.21
Trypsinogen-2 (urinary)	Saez ²⁾	2005	72 (50)	Immunochromatography (test strip)	50 μg/L	68.0	86.4	91.9	54.3	5.00	0.37
	Chen ³⁾	2005	165 (98)	Immunochromatography (test strip)	50 μg/L	89.6	85.7	81.1	92.3	6.27	0.12
	Kylanpaa-Back ⁴⁾	2002	237 (29)	Immunochromatography (test strip)	50 μg/L	93.0	92.0	63.0	99.0	11.63	0.08
	Kylanpaa-Back ⁵⁾	2000	525 (45)	Immunochromatography (test strip)	50 μg/L	96.0	92.0	54.0	99.6	12.00	0.04

AP ; Acute pancreatitis, PPV ; Positive Predictive Value, NPV ; Negative Predictive Value, PLR ; Positive Likelihood Ratio, NLR ; Negative Likelihood Ratio

⑤急性膵炎の成因別の尿中 trypsinogen-2 試験紙での定性法および定量法と急性膵炎の診断能を評価する。

Ⅲ. 対 象

対象は15歳以上の症例で、腹痛を訴え外来を受診した、あるいは入院中で腹痛を訴えた患者のうち、急性膵炎を否定できず、患者または家族から書面にて同意を得られた患者である。ただし、他の臨床試験への登録者でこの研究と競合する場合は除く。

Ⅳ. 方 法

各施設での倫理委員会での承認を得た後、上記基準を満たした患者で、尿5mLおよび血液3mL (各施設でアミラーゼ、リパーゼを測定可能な量) を採取し、以下の測定を行う。

①血中アミラーゼ、リパーゼは、各施設で通常行っている方法で測定する。②尿は2つに分け、-20℃で凍結保存し、後日 trypsinogen-2 を試験法 (cut-off point > 50 ng/mL) による定性法および定量法で測定

表2 研究開始当初の解析結果

		疾患		sensitivity	specificity	PLR	NLR
		急性膵炎	急性膵炎以外				
尿中 trypsinogen-2 定性	陽性	16	5	61.5%	89.6%	3.2	0.23
	陰性	10*	43				
尿中 trypsinogen-2 定量	陽性	23	2	88.5%	95.8%	11.5	0.07
	陰性	3*	46				

*急性胆管炎を合併した重症膵炎1例(旧厚生労働省重症度スコア3点:現厚生労働省重症度判定では軽症)以外は軽症膵炎
PLR; Positive Likelihood Ratio, NLR; Negative Likelihood Ratio

を行う。③急性膵炎の有無を厚生労働省新診断基準に基づいて、その時点での診断を行う。ただし、その後の経過などによって明らかに膵炎と考えられない場合には必ずしも全ての画像診断を行う必要はないが、腹部超音波検査か腹部CTのいずれかを行うことが望ましい。④急性膵炎と診断された場合には、厚生労働省急性膵炎新重症判定基準に沿って急性膵炎の重症度を判定し、転帰を記録する。

V. 研究開始当初の解析結果

研究は現在継続中であるが、研究開始当初の解析では表2のような結果が得られている。エントリー症例74例中、急性膵炎が26例、急性膵炎以外の疾患が48例であった。尿中 trypsinogen-2 定性法では急性膵炎のうち、16例(sensitivity 61.5%)を診断できたが、10例は陰性と判定された。しかしながら、陰性と判定されたものは急性胆管炎を併発して旧厚生労働省重症度判定スコア3点と判定された重症膵炎1例(現厚生労働省重症度判定スコアでは軽症)以外は全例軽症膵炎であった。また、尿中 trypsinogen-2 定量法での測定値は全例103 ng/mL以下であった。

また、急性膵炎以外の疾患の48例中、43例(specificity 89.6%)は膵炎ではないと診断し、5例が擬陽性であった。定性法での positive likelihood ratio は3.2, negative likelihood ratio は0.23であった。

一方、尿中 trypsinogen-2 定量法では、定性法の判定基準である50 ng/mLを超えた場合を陽性とする、急性膵炎のうち、23例(sensitivity 88.5%)を診断できたが、3例は陰性と判定された。しかしながら、定性法と同様に、旧厚生労働省重症度判定スコア3点と判定された重症膵炎1例(現厚生労働省重症度判定スコアでは軽症)以外は全例軽症膵炎であった。

また、急性膵炎以外の疾患の48例中、46例(specificity 95.8%)は膵炎ではないと診断し、2例が擬陽性であった。定量法での positive likelihood ratio は11.5, negative likelihood ratio は0.07であった。

VI. 考 察

1. 尿中 trypsinogen-2 の診断率

腹痛患者を対象とした尿中 trypsinogen-2 の多施設協同研究の開始当初のエントリー症例74例(急性膵炎が26例、急性膵炎以外の疾患が48例)での研究開始当初の解析結果では、尿中 trypsinogen-2 定性法では急性膵炎の sensitivity は61.5%と低かったものの、擬陰性であった症例は現行の厚生労働省重症度判定スコアでは全例軽症で、重症、中等症、軽症と区別されていた旧厚生労働省重症度判定スコアでも、急性胆管炎を併発して重症度判定スコア3点と判定された重症膵炎1例以外は全例軽症膵炎であった。

現厚生労働省重症度判定スコアの軽症には旧厚生労働省重症度判定スコアの重症も含まれるようになり、軽症でも注意が必要となるが^{8),9)}、旧厚生労働省重症度判定スコアでの軽症は予後良好であり、今回の trypsinogen-2 定性法で判定できなかった症例は急性胆管炎を併発し重症と判定された症例も含めていずれも軽快退院していた。つまり、今回の trypsinogen-2 定性法で判定できなかった急性膵炎はいずれも予後良好な急性膵炎であり、積極的な治療を要する重症膵炎は定性法でも的確に判定できることが示唆された。

一方、trypsinogen-2 定性法の specificity 89.6%で、specificity が高い検査が陽性であれば確定診断できる(SpPIN)ことから、trypsinogen-2 定性法で陽性であれば急性膵炎である可能性が高いとある程度(positive likelihood ratio は3.2)言える。一方、sensitivity が高い検査は陰性であれば疾患を除外できる(SnNOUT)のであるが、定性法での sensitivity は61.5%と低いため、trypsinogen-2 定性法が陰性でも急性膵炎ではないと除外できる訳ではない(negative likelihood ratio は0.23)結果であった。しかし、先述したように、急性膵炎症例で陰性と誤って判定された症例は胆管炎を併発し重症膵炎となった1例を除き全て軽症膵炎で、また、全例予後良好であったことより、