

策の問題点を抽出し、現時点の経腸栄養プロトコールを検討した。

9. 急性膵炎の早期診断法—尿中 trypsinogen 2 の有用性の検討

急性膵炎早期診断法としての尿中 trypsinogen 2 測定⁶⁾の有用性に関する多施設共同研究を行う。本研究を UMIN へ臨床研究登録し、公開した(試験 ID 番号: UMIN000001622, 2009年1月7日～)。本研究班では、ERCP 後膵炎を含めた急性膵炎症例において、2008年の改訂重症度判定基準³⁾と対比し、本迅速試験が膵局所および全身性の重症化予知に有用か否かを検討する。さらに、尿中 trypsinogen activation peptide (TAP)測定⁷⁾を、今回の多施設臨床研究に追加した。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 法で行う。

10. 急性膵炎初期診療コンセンサスの改訂

急性膵炎初期診療コンセンサス改訂第3版のためのワーキンググループを立ち上げ、おもに委員間のメール交換にてコンセンサスの改訂作業を行った。

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

ERCP 検査の適応があり、同意が可能と思われる症例1,000例を対象として、本研究班が作成した ERCP 後膵炎診断基準の妥当性と尿中 trypsinogen 2 の早期診断の有用性に関する検討を行った。研究協力者には100例ずつ担当をお願いした。各症例についてアンケート調査と採血を行う。上記検討項目8.に従い、尿検体は京都府立医大に送付し、尿中 trypsinogen 2 と TAP を一括測定する。

12. ハイリスク群における ERCP 後の内視鏡的ステント留置術

ERCP 後膵炎のハイリスク患者に対して膵管ステント留置術を行い、その予防効果を検討

する RCT を分担者(峯徹哉)の所属施設である東海大学とその関連施設で行った。また、膵管ステント留置の ERCP 後膵炎予防効果に関する過去の RCT 7 論文のメタ解析を行った。

(倫理面への配慮)

臨床調査・研究は研究代表者と担当分担研究者の所属する機関の倫理委員会の承認後に、「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省平成19年11月1日施行)、「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省平成15年7月30日施行、平成20年7月31日全部改正)に従い実施した。今回使用した臨床調査票ではイニシャルや ID は使用せず、施設番号、年齢、男女別の記載とし、個人情報保護に努めた。

尿中膵酵素、血中因子および遺伝子解析においては、主任研究者と分担研究者の所属する施設、および検体を採取する施設の倫理審査委員会の承認を得、また、患者および家族に対して検査、治療法、予後などについて十分説明し、文書による同意を得たうえで行った。特に、遺伝子異常を解析する研究では、被験者に対し、試料等の提供は任意であってもいつでも同意は撤回できることを伝えた。被験者が試料提供に同意しない場合、あるいは同意を撤回した場合においても、疾病等の診療において不利益な扱いを受けないことを説明した。提供された試料は連結可能匿名化を行った後、遺伝子解析研究に供した。個人識別情報管理者は個人識別情報に関してコンピューターを用いずに厳重に保管した。したがって、社会的な危険あるいは不利益は発生しない。なお、末梢血 7 mL の採取による危険以外に、本研究により生じる身体的危険はない。解析結果は本人、担当主治医、および個人識別情報管理者以外には漏洩されない。試料提供者の家族等または代諾者から試料等提供者の遺伝子解析研究結果を開示する求めがあっても開示しないが、試料等提供者が家族等に開示してもよいことを表明する場合には、それを尊重する。本人が解析結果の告知を拒否する場合には本人には開示されない。

病理組織を含めた検査所見の本研究への利用については、患者本人の承諾を得るとともに、

解析にあたっては年齢と性別のみの情報とし、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科のうち最終的に1,188科より回答が得られた(回収率39.3%)。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

二次調査で回収し得た個人調査票は2,256例であった(2010年3月末日時点)。

1) 性別・年齢分布

急性膵炎2,256例の男女比は2:1，平均年齢は59.3±18.0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[図1]。重症

度判定が可能であった1,921例の重症度別患者数をまとめると，軽症例1,234例(64.2%)，中等症273例(14.2%)，重症が414例(21.6%)であった。

2) 成因

アルコール性が31.4%を占め，胆石24.4%，特発性16.7%，慢性膵炎4.8%，診断的ERCP 3.4%，内視鏡的乳頭処置1.9%の順であった。男性ではアルコール性が42.7%，女性では胆石性が35.0%と最も頻度が高かった[表1]。成因を年齢別に解析すると，20-50代ではアル

表1 急性膵炎の成因

成因	男	女	計
アルコール	639(42.7)	69(9.1)	708(31.4)
胆石	284(19.2)	266(35.0)	550(24.4)
特発性	186(12.4)	191(25.1)	377(16.7)
診断的 ERCP	28(1.9)	49(6.4)	77(3.4)
内視鏡的乳頭処置	24(1.6)	17(2.2)	41(1.8)
膵胆管合流異常	4(0.3)	8(1.1)	12(0.5)
高脂血症	29(1.9)	2(0.3)	31(1.4)
手術	28(1.9)	14(1.8)	42(1.9)
薬剤	6(0.5)	5(0.7)	11(0.5)
膵腫瘍	26(1.7)	18(2.4)	44(2.0)
腹部外傷	7(0.5)	1(0.1)	8(0.4)
遺伝性	2(0.1)	0	2(0.1)
家族性	1(0.1)	1(0.1)	2(0.1)
慢性膵炎	86(5.7)	23(3.0)	109(4.8)
膵管癒合不全	6(0.4)	9(1.2)	15(0.7)
自己免疫性膵炎	8(0.5)	5(0.7)	13(0.6)
十二指腸乳頭部疾患	5(0.3)	6(0.8)	11(0.5)
その他	78(5.2)	48(6.3)	126(5.6)
無記入	49(3.3)	28(3.7)	77(3.4)
計	1496(100)	639(100)	2256(100)

()内は各成因の比率(%)を示す。

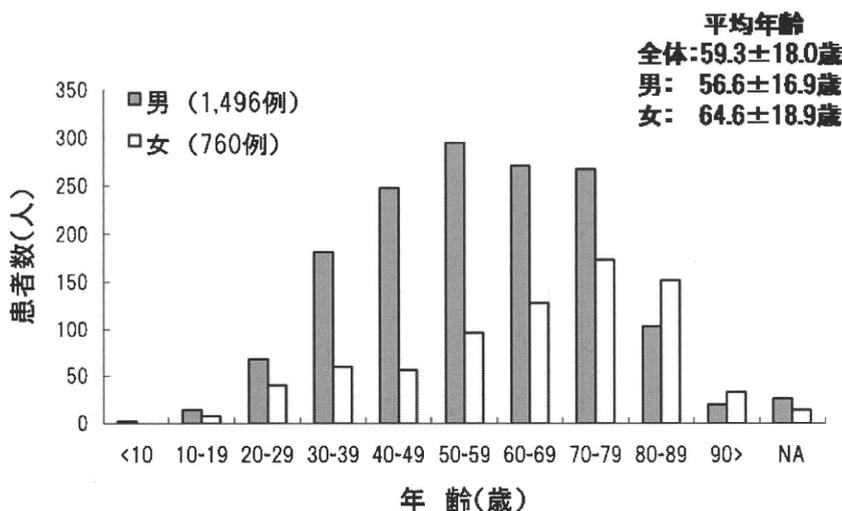


図1 急性膵炎の男女別年齢分布

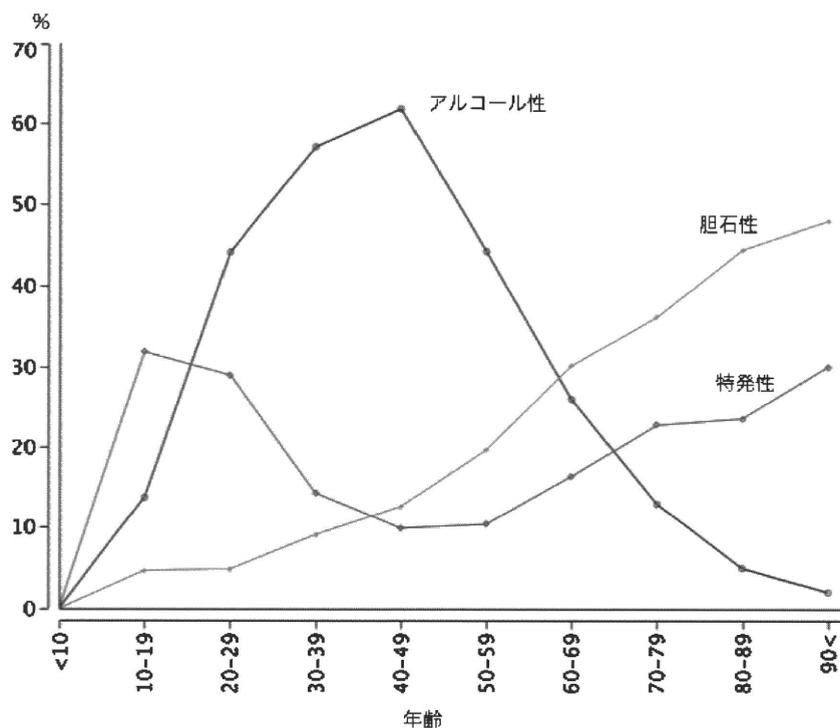


図2 急性膵炎の年齢別成因頻度

アルコール性の頻度が高かった。胆石性の頻度は加齢に伴い増加した [図2]。

3) 初発症状

初発症状としては腹痛の頻度が最も高く (88.6%)，嘔気・嘔吐 (18.7%)，背部痛 (11.1%)，発熱・悪寒 (5.0%) の順であった。重症急性膵炎の初発症状も，同様に腹痛が88.9%を占めた [表2]。

4) 併存疾患

併存疾患では糖尿病の頻度が最も高く (11.0%)，次いで慢性膵炎 (8.6%)，心疾患 (8.3%)，肝疾患 (6.0%) の順であった。

5) 転帰

急性膵炎全体の致命率は1.9%，軽症0.1%，中等症0.3%，重症8.0%であった。致命率は，60代までが7%未満であったが，70代で17%，80歳以上で12.6%と70歳を超えると上昇した [図3]。死亡時期が確認された27例中，14例 (51.9%) が発症2週間以内に死亡していた。

6) 死因

多臓器不全が59.5%と最も高頻度で，敗血症 (13.5%)，心不全・循環不全 (8.1%)，消化管出血・腹腔内出血 (8.1%) が次いだ [表3]。

7) 急性膵炎とBMI

BMI 25以上の例では25未満の例に比べ，有

表2 急性膵炎の初発症状

初発症状	急性膵炎全体	重症急性膵炎
腹痛	1998 (88.6)	368 (88.9)
嘔気・嘔吐	422 (18.7)	105 (25.4)
背部痛	250 (11.1)	51 (12.3)
発熱・悪寒	113 (5.0)	30 (7.2)
食欲不振	68 (3.0)	16 (3.9)
軟便・下痢	56 (2.5)	22 (5.3)
腹部膨満感	47 (2.1)	9 (2.2)
イレウス	18 (0.8)	4 (1.0)
全身倦怠感	25 (1.1)	10 (2.4)
黄疸	27 (1.2)	4 (1.0)
ショック	7 (0.3)	4 (1.0)
意識障害	16 (0.7)	9 (2.2)
吐血	8 (0.4)	3 (0.7)
下血	3 (0.1)	2 (0.2)
その他	25 (1.1)	6 (1.4)

()内は頻度(%)を示す。

意に重症例が多かったが，致命率との関連はみられなかった [表4]。

8) 予後因子スコアとの関連

新重症度判定基準 (2008年) の予後因子スコアの記載のあった急性膵炎1,190例について，旧重症度スコア (1998年) との関連を検討した。予後因子スコアで重症と判定された例の致命率は13.6%，軽症と判定された例の致命率は1.5%であった [表5]。

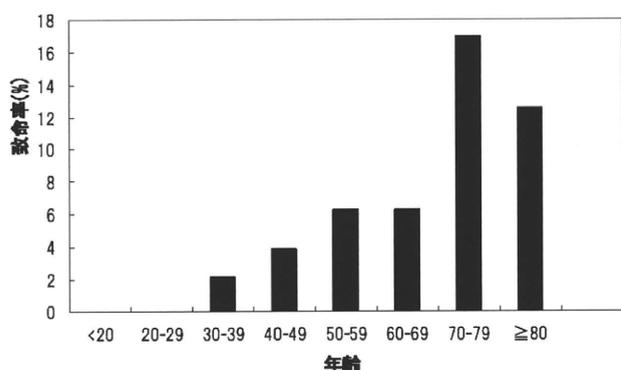


図3 重症急性膵炎の年齢別致命率

表3 急性膵炎の死因

死因	人数	頻度(%)
多臓器不全	22	59.5
敗血症	5	13.5
心不全, 循環不全	3	8.1
消化管出血, 腹腔内出血	3	8.1
腎不全	2	5.4

表4 急性膵炎の重症度とBMI

	軽症-中等症	重症(%)
BMI<25	908	204(18.3%)
25≤BMI	263	81(23.5%)

$P=0.036(\chi^2$ 検定)

表5 予後因子スコアと致命率

予後因子スコア	転帰判明者	死亡数	膵炎関連死	膵炎非関連死	致命率(%)
3未満	1058	35	16	19	1.5
3以上	132	24	18	6	13.6
計	1190	59	34	25	2.1

(考察) 一次調査の結果, 2007年の急性膵炎受療患者数は57,560人と推定された。1998年の推定受療患者数は19,500人⁸⁾, 2003年の推定受療患者数が35,300人⁹⁾であったことから, この10年間で急性膵炎受療患者数は約3倍の増加したことになる。重症例は急性膵炎全体の21.6%を占め, 前回調査の30.8%に比べ減少していた。重症急性膵炎の致命率は8.0%と前回調査の8.9%より若干減少しており, 1986年の30%, 1998年の21%と比べ著明に減少していた。

本調査の結果, BMI 25以上の急性膵炎症例において25未満の例と比べ有意に重症例が多

いことが明らかとなった。併存疾患に関しては, 糖尿病が最も多く, 慢性膵炎がそれに次いでいた。上位2つの併存疾患は前回調査と同じであった。

2008年度10月に改定された急性膵炎新重症度判定基準の予後因子スコア³⁾と旧重症度判定基準⁴⁾について関連を検討すると, 旧基準で重症と判定された症例の60%以上が軽症と判定された。新基準で重症と判断された例の致命率は13.6%と旧基準で判定された致命率(8.0%)より高く, 予後推測因子としてより精度が高くなったことが示唆された。

2. 重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況

2009年度の重症急性膵炎医療受給者証の新規受給者は2,156人であり, 人口100万人あたり16.87人であった。前年度減少に転じた新規受給者数が再び増加した [図4]。一方, 更新受給者は201人であり, 人口100万人あたり1.57人であった。2008年度の193人に比べ, 僅かながら減少した。2008年度において前年度より更新していた79人のうち21人(26.6%)が, 前々年度以前より更新を続けていた27人のうち18人(66.7%)が, 2009年度も更新を継続しており, 受給の長期化・固定化傾向もうかがわれた [図5]。更新理由としての後遺症として“その他”を選択した72件中, 45件(62.5%)が膵仮性嚢胞を更新理由として記載していた。依然として, 糖尿病のコントロールや, 経過観察など更新理由として適格でないものもみられた。

(考察) 2008年10月より新しい重症度判定基準ならびに更新理由に基づいた臨床調査個人票が用いられており, 2009年度は通年度で新しい臨床調査個人票が用いられた最初の年度であった。2009年度の新規受給者数は2,156人と, 前年度の1,979人に比べて増加し, 過去最高であった。新規受給者数が増加した要因としては, 2007年の急性膵炎全国疫学調査の結果にみられるように, 急性膵炎患者数自体が増加していることや, 本制度が浸透し, より適切な申請が行われるようになった, ことなどが考えられる。

2007年度，2008年度と続いた更新受給者の減少傾向は，今回，増加に転じた．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，2008年度の7.8%から9.0%へと増加しており，受給の長期化・固定化傾向もうかがわれた．更新理由の後遺症として，腓周囲膿瘍が最多であったが，“その他”を選択したものも同数近くみられた．更新理由欄も16件(8.4%)で記載がされておらず，更新理由の該当範囲をより具体的に示すなど，さらに適切な運用の啓蒙に努めることが重要である．

3. 重症急性膵炎治療開始の golden time の設定に関する検討

(1) 重症例における症状出現から治療開始までの時間と死亡率

重症例において症状出現から治療開始までの時間が予後に及ぼす影響について検討した．症状出現から13～48時間までに治療が開始された症例の予後は良好であったが，49時間～72

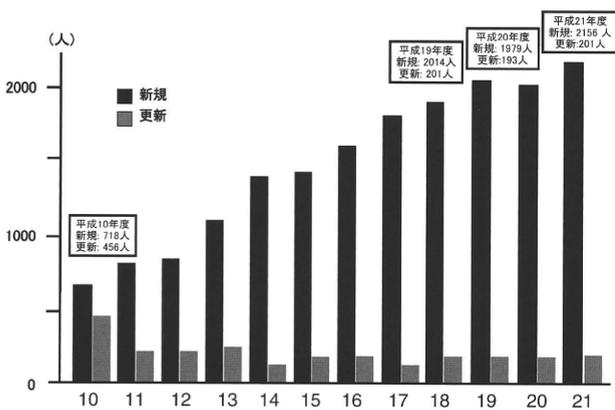


図4 受給者数の年次変化

	平成21年度	平成20年度	平成19年度
当該年度	71人(35.3)	87人(45.1)	80人(39.8)
前年度	91人(45.3)	79人(40.9)	87人(43.3)
前々年度	21人(10.5)	12人(6.2)	18人(9.0)
前々年度以前	18人(9.0)	15人(7.8)	16人(8.0)
計	201人	193人	201人

図5 更新受給者の初回申請年度

() : 更新者全体に占める割合(%)

時間では死亡率が7.1%，73時間以降では15.4%と悪化していた[表6]．一方，12時間以内のきわめて早期に治療が開始された症例でも死亡率は10.7%とやや高値であった．

(2) 症状出現から高次施設搬送までの時間と死亡率

症状出現から48時間までに搬送された症例の死亡率は0～3.4%と良好であったが，49～72時間では死亡率16.7%，73時間以降では25%と搬送までの時間が長くなるごとに死亡率が高くなっていった[表7]．

(3) 重症膵炎における症状出現から高次施設搬送までの時間と死亡率

重症膵炎はただちに高次施設への搬送が推奨されている．重症膵炎のみを対象とすると症例

表6 重症例における症状出現から治療開始までの時間と死亡率

時間	症例数	死亡数	死亡率
～12	140	15	10.7%
13～24	44	2	4.5%
25～48	30	1	3.3%
49～72	14	1	7.1%
73～	13	2	15.4%

表7 症状出現から高次施設搬送までの時間と死亡率

時間	症例数	死亡数	死亡率
～12	149	5	3.4%
13～24	23	0	0.0%
25～48	6	0	0.0%
49～72	6	1	16.7%
73～	8	2	25.0%

表 8 重症例における症状出現から高次施設搬送までの時間と死亡率

時間	症例数	死亡数	死亡率
～12	77	5	6.5%
13～24	7	0	0.0%
25～48	6	0	0.0%
49～72	2	0	0.0%
73～	3	2	66.7%

数が少ないため評価が難しいが72時間までに搬送された場合の予後は良好であった[表 8]。

(考察) 以上の解析結果から、重症急性膵炎の集中治療開始の golden time は、発症後48時間以内に設定するのが適当と思われた。急性膵炎患者は速やかに診断され、初期治療を開始されるべきであり、重症化が疑われた場合はただちに重症急性膵炎に対応可能な高次医療施設への搬送を考慮する必要がある。蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所動注療法を含む特殊療法が施行できる重症急性膵炎に対応可能な専門施設を全国各地に配置し、重症急性膵炎発症後48時間以内あるいは重症化が確認されたら直ちにこのような施設へ搬送可能な診療システムが形成されるよう提言する。また、急性膵炎早期診断のための簡便な検査法である尿中 trypsinogen 2 の保険適応が望まれる。膵壊死の早期予測に関して、perfusion CT の有用性を明らかにする必要がある。

4. 急性膵炎重症化の早期予知としての perfusion CT の有用性の検討

急性膵炎発症早期に膵虚血を評価するために、多施設で perfusion CT および造影 CT の比較を行った。7施設から回答があり、27症例が集積された。Perfusion の解析方法は、Maximum slope 法が 4 施設、Deconvolution 法が 3 施設であった。

27例中19例は perfusion CT、造影 CT とともに膵の虚血あるいは壊死を示す所見を認めず、最終的に浮腫性膵炎であった。4例は初回の perfusion CT および造影 CT の両方で膵虚血と診断され、最終転帰は壊死性膵炎であった。

3例は造影 CT で膵虚血と診断されたが perfusion CT では膵虚血なしと診断された症例で、最終転帰は浮腫性膵炎であった。1例は perfusion CT で膵虚血と診断されたが、造影 CT では膵虚血なしと診断された。最終転帰は浮腫性膵炎であった。

(考察) 多施設で perfusion CT が実施された急性膵炎症例を集計した。Perfusion CT が造影 CT と同等、あるいはそれ以上の膵壊死形成予測能を有することが明らかとなった。今後、多数の症例を解析し、perfusion CT の有用性を検討する必要がある。

5. 急性膵炎重症度判定基準(2008)の検証

(1) 症状出現から24時間以内の重症度と死亡率

旧基準⁴⁾で重症とされた症例の死亡率は9.3%であった。旧基準で軽症、中等症の死亡率はほぼ0%であり、重症例の検出に有用であった。新基準³⁾では重症度スコアの検討からは、軽症例(スコア2点以下)の死亡率が2.2%、重症例(3点以上)の死亡率が7.2%であり、新基準における軽症例の死亡率が旧基準に比較して高かった。一方、造影 CT Grade は軽症例(Grade 1以下)の死亡率が1.3%であり、重症例(CT Grade 2以上)の死亡率が5.4%であった[表 9]。

(2) 症状出現から48時間以内の最重症度と死亡率

旧基準では、軽症・中等症で死亡率がほぼ0%に対して重症例では死亡率が8.6%であった。一方、新基準では軽症例の死亡率が1.9%、重症例の死亡率が6.3%であり、旧基準に比較して軽症例での死亡率が高い傾向が認められた。

(3) 症状出現から24時間以内の各重症度判定基準における ROC 解析結果

旧基準の AUC がもっとも良好で0.888であり、ついで APACHE II score の0.777であった。もっとも低かったのが新基準スコアの0.652であった。

(4) 症状出現から25～48時間の各重症度判定基準における ROC 解析結果

表9 症状出現から24時間以内の重症度と死亡率

旧基準	例数	死亡数	死亡率
0	931	3	0.3%
1	255	0	0.0%
2≦	355	33	9.3%
新基準			
≦2	830	18	2.2%
3≦	69	5	7.2%
造影CT Grade			
≦1	703	9	1.3%
2≦	168	9	5.4%

表10 症状出現から25～48時間の各重症度判定基準におけるROC解析(Area under curve)

Ranson	APACHE-II	旧基準	新基準	CT grade
0.624	0.750	0.661	0.675	0.743

新基準のAUCは0.675であり、旧基準のAIUC0.661よりやや高値であった。また、CT GradeもAUC 0.743とAPACHE II scoreと同等に高値であった [表10]。

(考察) ROC解析は新重症度判定基準を他の基準と比較する有用な手法である。今回の検討では、新重症度基準は25～48時間では、従来のRanson scoreやAPACHE II scoreに比較して遜色は無く、早期の重症例検出に使用可能とは思われた。

6. 急性膵炎の搬送基準、高次医療施設要件の妥当性の検証

2次調査での急性膵炎2,256症例における明らかな転送症例は315例(14%)であった。急性膵炎全体での死亡例は2,256例中92例(4.1%)であり、転送例での死亡例は315例中16例(5.1%)で明らかな差はなかった。発症後48時間以内に測定された予後因子によるスコア評価が可能であった例は転送例315例中193例であったが、その中で重症(予後因子≧3点)は35例(18%)で、むしろ予後因子2点以下の症例が158例(82%)と多かった。しかし、転送例の死亡16例の予後スコアは2点以下で7例、3点以上5例、不明4例であった。一方、造影CTによ

る重症度評価別に転送例の重症度を検討すると、315例中305例(97%)で造影CT検査が行われていることが判明したが、半数以上は造影CT評価での非重症であった。

転送の有無と合併症としての臓器障害数について検討した。一つでも臓器障害を認めた例数は非転送例1,399例中101例(7.2%)に対して転送例では315例中64例(20.4%)と高かった。転送例315例中、ICU管理は80例(25.4%)に、動注療法は30例(9.5%)に、レスピレーターは24例(7.6%)、CHDFは22例(7.0%)、胆石性膵炎の胆石に対する治療は46例(14.6%)、外科的手術は19例(6.0%)、SDDは18例(5.7%)、経腸栄養は32例(10.2%)に実施されていた。ICU管理、動注療法および経腸栄養は急性膵炎全体症例における実施率に比して転送例での実施率は約3倍高かった。

(考察) スコア評価可能な症例の解析および合併症としての臓器障害数の検討さらには転送先での治療内容の調査結果から、適切な治療目的をもって転送され、転送先では適切に実施されている可能性が強く示唆された。結果として、転送例の致死率は全体として5.1%であり、非転送例での4.1%と明らかな差はなかった。

7. 重症急性膵炎の特殊療法の有用性に関する検証

急性膵炎における感染対策としての抗菌薬腓局所動注⁵⁾の有効性を検証する目的でRCTを企画し、プルトコールを作成した。エントリー症例をできるだけ増やす目的で、参加基準として造影CTにて造影不良域を認める急性膵炎症例を対象とし、予後因子スコアによる重症度や造影不良域の範囲や膵外進展の程度は問わないこととした。また、抗菌薬投与は薬物動態を考慮して3回/日とした。主評価項目は、試験開始から4週以内および入院期間中の膵および膵周囲感染性合併症発生で、副評価項目として入院期間、手術、ドレナージなどの処置の必要性、抗菌薬総投与量、入院総医療費を設定した。

(考察) 本邦ではCRAIに関するRCTの実施

は困難な状況にあるため、抗菌薬の腓膵局所動注の意義をまず明らかにすることが、より実際的なアプローチと考えられた。

8. 急性膵炎の栄養と腸管対策に関する指針

食事開始前に何らかの形態で経口、経胃ないし経腸で栄養剤が投与されていた症例は、2,158例中299例(13.2%)で、中でも経口投与が225例と多数を占めていた。発症後1週以内開始されているものはほとんどなく、経口栄養症例は多くの場合、食事開始前の経口摂取の試行として行われていた。

一方、経管的に胃以遠に栄養剤を投与する経腸栄養(EN)は74例に行われていた。重症例では重症582例中61例(10.5%)に対して施行されていた。19例(31.1%)では急性膵炎発症後7日以内にENが開始されていたが、発症2週以降に開始されていた症例も29例(47.5%)あった。また、開始時投与カロリーは250~900 kcal/日で、空腸投与症例ではほとんどの症例で1,000~1,250 kcal/日まで増量されていた。

投与された栄養剤の内容は、38例に成分栄養剤であるエレンタールが使用されており、エンシュアリキッドやラコールなどの半消化態栄養剤を上回る使用率であった。また免疫能強化製剤は3例に選択されたのみであった。

(考察) 平成10年度の本研究班の調査では、重症急性膵炎192例中にENを施行された症例は12例(6%)であったが、今回の検討におけるENの施行率は10.5%であり、施行率が上昇していた。急性膵炎診療ガイドラインを含めた啓蒙活動を通じて、急性膵炎治療におけるENの重要性が周知されつつあることを示しているものと考えられた。

9. 急性膵炎の早期診断法—尿中 trypsinogen 2の有用性の検討

症例登録は各研究参加施設で倫理委員会の承認後より開始し、平成22年12月31日までを症例登録期間としている。平成23年1月以降、各研究参加施設より尿検体は京都府立医科大学消化器内科へ配送され、それらの検体を一括し

て、尿中トリプシノーゲン2およびTAP測定のために、それぞれの測定施設へ配送する。それぞれの測定施設で得られた測定値は、京都府立医科大学消化器内科へ集約され、調査票のデータをもとに解析される予定である。

(考察) 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を行い、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[図6]。同時にERCP後膵炎症例についても同様の検証にて、発症から重症化予知への応用を目指す予定である。

10. 急性膵炎初期診療コンセンサスの改訂

ワーキンググループ委員により2008年の旧初期診療コンセンサス¹⁰⁾の改訂案作成が進められた。その後、寄せられた改定案の原稿を元にして2010年に改訂版 ver. 1が作成された。内容を以下に示す。

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

急性膵炎患者の動向

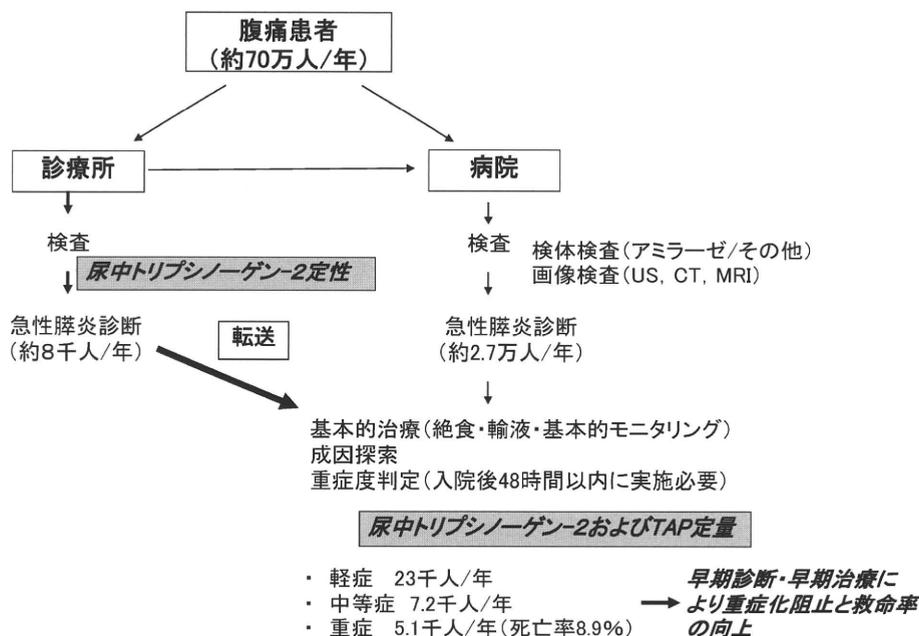


図6 急性膵炎患者の動向

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) 「急性膵炎における初期診療のコンセンサス」は、急性膵炎の初期の具体的な診療指針を示す目的で2005年3月に作成された。その後重症度判定基準の改訂および「急性膵炎診療ガイドライン2010」¹¹⁾の発刊を受けて、当コンセンサスも最新のエビデンスを元に、さらに具体的で使いやすい形での改訂が必要となった。

今回ワーキング委員による第1,2版を踏まえて改訂点や問題提起が行われ、それに基づいて新たに各パート別に原稿を依頼した。それらの集約を行い、改訂版 ver. 1 が作成されたが、内容としては前1,2版と比較して更に充実したものとなった。しかしボリュームも増量した結果となり、より簡便な提示の方法を模索

する必要が出てきた。現在改訂版 ver. 1 に対する意見の集約を行っており、内容の再検討、編集作業を進めている。2011年春に上梓予定である。

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

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もと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。

(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り、より早期の診断が可能になると期待される。

12. 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9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8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)で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

平成22年度は、2007年の慢性膵炎全国調査の二次調査票の解析を中心に研究を行った。おもな内容は、①慢性膵炎全国調査の二次調査票からわが国の慢性膵炎患者の実態を明らかにし、②早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査を進めた。③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、④慢性膵炎の禁酒・生活指導指針を作成、⑤膵石症の内視鏡治療ガイドラインを完成し、⑥慢性膵炎と膵癌の関連性についても検討を進めた。

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に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. 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」¹²⁾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の調査および診断の推移・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。

3. 慢性膵炎の素因に関する検討

1. PRSS2の遺伝子解析

当院とその関連施設で1996年4月から2010年12月までに「日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準2001(旧診断基準)」¹³⁾で診断された慢性膵炎の確診・準確診あるいは急性膵炎と診断された患者で、本研究への参加の同意が得られた慢性膵炎患者241例、急性膵炎患者174例、健常対照群378例を対象とした。末梢血白血球よりgenomic DNAを抽出し、PRSS2遺伝子のexon4領域をnested PCRで増幅した。制限酵素Hpy188IIIを用いたPCR-RFLPによって解析した¹⁴⁾。変異ありとされた検体はABI3100を使用しdirect DNA sequenceによっても確認した。

2. CTRCの遺伝子解析

慢性膵炎患者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、ABI 3100を用いたdirect DNA sequenceにより解析した¹⁵⁾。exon7に関しては両方向からのdirect sequenceを行った。

3. SPINK1 の遺伝子解析と血清 PSTI 値の測定

慢性膵炎および再発性急性膵炎の患者93例を対象とした。SPINK1 遺伝子の promoter 領域と、4つの全 exon 領域を nested PCR で増幅した。増幅された断片の塩基配列について ABI 3100 を使用し direct DNA sequence によって確認した¹⁶⁾。PSTI 値は 2 抗体法の RIA キットにより測定した。

4. 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—

本研究班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」を作成した。

5. 慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成

本指針は断酒指導、栄養指導という Evidence の少ない領域であるため、各指針案の評価は Delphi 法¹⁷⁾を用いた相互評価の形式をとることとした。相互評価を 2 回行い、平均 7 点以上を以って同意とみなした。各相互評価に対して各担当委員が修正を行い、2 回目の相互評価終了後、最終案を作成し、3 名の評価委員で最終評価を行った。評価委員の了承の後、日本膵臓学会雑誌「膵臓」にて一般公開する。

6. 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、同年 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い、その結果を解析した。

(倫理面への配慮)

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

一次調査票を送付した 3,027 科のうち 1,110 科より有効な回答が得られた。回答率は 36.7% であり、報告された受療患者数は 6,339 人、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領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。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

一次調査にて慢性膵炎患者ありと返答のあった 1,110 診療科を対象として 2 次調査を行い、1,504 人分の調査票が 2009 年 12 月までに回収された(回収率 23.7%)。報告された慢性膵炎患者の診断は、確定例 1,182 人(78.6%)、準確定例 138 人(9.2%)、疑診例 107 人(7.1%)、その他 28 人(1.9%)、成因不明 49 人(3.3%)であった。確定例と準確定患者 1,320 人の男女比は 4.3 : 1、平均年齢は 59.6 歳であった。

成因はアルコール性が全体の 64.8%、男性 73.1%、女性 27.4% であった。特発性と推定された患者は全体で 18.2%、男性 13.3%、女性 40.5% であった [表 11]。

(考察) 今回の全国調査では、2007 年 1 年間の推定受療患者数は 47,100 人(95% 信頼区間 40,200~54,000 人)、人口 10 万人当たりの慢性

表11 慢性膵炎確診及び準確診例1,189症例の成因

成 因	患者数 (%)	男性患者数 (%)	女性患者数 (%)
アルコール性	771 (64.8)	712 (73.1)	59 (27.4)
特発性	217 (18.2)	130 (13.3)	87 (40.5)
胆石性	33 (2.8)	24 (2.5)	9 (4.2)
自己免疫性	90 (7.6)	66 (6.8)	24 (11.2)
急性膵炎	34 (2.9)	26 (2.7)	8 (3.7)
膵管非融合	18 (1.5)	13 (1.3)	5 (2.3)
膵管閉塞	12 (1.0)	5 (0.5)	7 (3.3)
高脂血症	10 (0.8)	5 (0.5)	5 (2.3)
遺伝性	10 (0.8)	7 (0.7)	3 (1.4)
副甲状腺機能亢進症	7 (0.6)	5 (0.5)	2 (0.9)
外傷性	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.5)
薬剤性	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0)
慢性腎不全	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0)
その他	50 (4.2)	29 (3.0)	21 (9.8)

※複数の成因を有する症例が存在するため、一部重複あり。

膵炎有病患者率は36.9人と推定された。過去の全国調査研究結果と比較すると、最近30年間の慢性膵炎有病率は増加傾向ではあるが、次第に増加速度が緩やかになっている実態が明らかになった。

成因に関しては、前回調査¹⁸⁾でアルコール性67.7%、特発性20.5%、胆石性3.0%であったのに対し、今回の調査ではアルコール性64.8%、特発性18.2%、胆石性2.8%であり、アルコール性と特発性の比率がともに減少した [図7]。

2. 早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査

平成22年12月20日までに合計106症例が登録されており、本前向き予後調査の当初予定していた登録患者数を達成した。今後、この患者群を2年間、前向きに追跡調査を行う予定である。

(考察) 早期慢性膵炎¹²⁾の診断を得て1年経過後に評価を施行できた12例では上腹部痛・背部痛は全例改善し、血清膵酵素のリパーゼは有意に改善した。さらに、PFD試験は平均66.5%から72.9%と有意に改善し、異常を示し

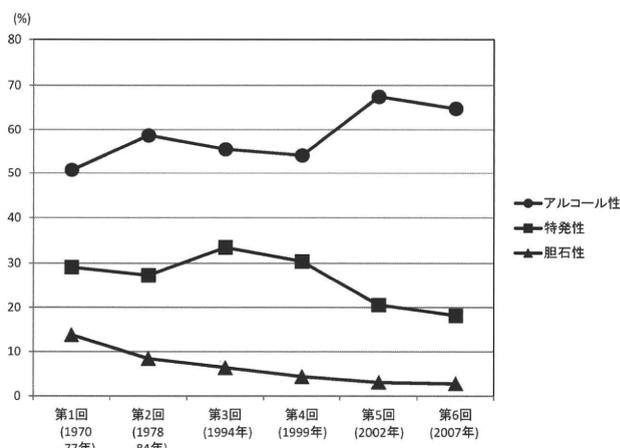


図7 慢性膵炎の成因別頻度の推移

ていた11例中4例(36.4%)が正常化していた。一方、EUSによる画像所見は8.3%(1/12)のみしか改善を認めず、今後の経過でどのような変化を呈するのか興味深い。この結果から、早期の慢性膵炎の拾い上げと、早期からの治療・生活指導は慢性膵炎の患者のQOLを改善し、膵炎進行を阻止できる可能性が示されたが、本研究の今後の長期の検討が必要と思われる。

3. 慢性膵炎の素因に関する検討

1. PRSS2 遺伝子

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(6.6%)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)。一方、急性膵炎患者174例中7例(4.0%)に p.G191R 多型を認め、健常対照群に比べやや低頻度であったが統計学的有意差を認めなかった。アルコール性急性膵炎群では本多型は同定されず、59例中0例(0%)と健常者に比べ統計学的に有意に低頻度であった($p=0.035$)。

2. CTRC 遺伝子解析

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患者の1例(0.4%)に認めた。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。

3. SPINK1 遺伝子解析と血清 PSTI 値

IVS3+2T>C を保有していた計8例の血清 PSTI 値は 5.1 ± 3.6 ng/ml (Mean \pm S.D.) であり、遺伝子異常陰性群の 13.5 ± 9.1 ng/ml に比

べ有意に低値であった。p.P45S を保有する症例では血清 PSTI 値は4.9と低値であった。IVS3+2T>C と p.P45S を有する症例で血清 PSTI 値が低値であり、これらの異常を検出する cut-off 値を設定するため ROC 解析を行った結果、血清 PSTI 値の下限を6.0 ng/ml とすると感度78%、特異度96%、正診率95%で検出可能であった。

(考察) PRSS2 遺伝子 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くと考えられる。本邦の健常者では378人中25人(6.6%)に本多型を同定したのに対し、慢性膵炎患者では1.2%のみであった。PRSS2 遺伝子の p.G191R 多型が慢性膵炎に対し保護的に働いている可能性が示された¹⁴⁾。一方、急性膵炎患者における p.G191R 多型頻度は4.0%であり、健常者と比べ有意差を認めなかった。しかしアルコール性急性膵炎患者59例中には p.G191R 多型は同定されず、健常者に比べ有意に低頻度であった。本多型はアルコール性急性膵炎に対しても保護的に働くと考えられた。

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¹⁵⁾。今回、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例のみに認めしたが、欧米などで報告された主要な変異は同定されなかった。本邦において CTRC 遺伝子変異は稀であり、慢性膵炎の主要な背景因子ではない可能性が考えられた。

慢性膵炎および再発性急性膵炎を対象に SPINK1 遺伝子異常と血清 PSTI 値を検討した。その結果、IVS3+2T>C と新規に同定した p.P45S を保有する患者において血清 PSTI 値は低値であった。また、血清 PSTI 値の下限を6.0 ng/ml とすると感度78%、特異度96%、正診率95%でこれらの遺伝子異常を検出可能であった。本邦をはじめ、台湾¹⁹⁾、韓国²⁰⁾でも主要な遺伝子異常である IVS3+2T>C を検出するためには、血清 PSTI 値の測定が有効であると考えられた。

4. 慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成

慢性膵炎の断酒・生活指導の実態と現況を把握し、その問題点を抽出するため厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班班員および研究協力員の施設に対して「慢性膵炎の断酒・生活指導指針作成に関するアンケート」調査を施行した。アンケート結果を踏まえ、本指針の構成について検討し、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。また、本指針には診療医師および看護師、薬剤師、栄養士が実際の現場で使用できるよう、具体性をもった内容にする必要があると考えた。指針の概略を作成し、まず大綱を総論、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のぼった構成とした。また、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。指針の最終案を膵臓 2010; 25(6): 617-81に公表した。

(考察) これまで慢性膵炎の最大の原因である多量飲酒や、病態進展作用がある喫煙について、その病因としての重要性は感じながらも、具体的にどのように治療すればよいのかははっきりとしていない部分が多かった。また食事指導に関しても慢性膵炎の食事内容はその病態および病期によって異なり、また実際の指導は栄養士が主に行うため、病期に対する説明を栄養士にも十分する必要性がありながら、なかなか実行できていない状況がある。実際に、これらの問題点は今回の実態調査で慢性膵炎患者を実際に診療している医師、医療スタッフにおいても、具体的な治療法についてはあまり周知されていないことが判明し、有効かつ具体的に指導できている医療者は少なかったのではないかと推察された。今回、そのようなあいまいな指導方針が本指針により具体的かつ詳細に示すことができたと考える。

5. 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—

計27個の CQ を作成し、エビデンスと作成委

員のコンセンサスに基づいて膵石症の内視鏡治療ガイドラインを完成した。膵臓 2010; 25 (5): 553-77²¹⁾に公表された。

(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。本ガイドラインは専門医のコンセンサスに基づいて作成されており, 膵石症治療の標準的指針として臨床現場で役立つことが期待される。

6. 慢性膵炎と膵癌の関連性についての調査研究

47施設中23施設 (49%) から回答を得られ, 対象症例は863例であった。863例の慢性膵炎症例の経過観察中に, 35例 (4.1%) において膵悪性腫瘍の発生を認めた。32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。

慢性膵炎から膵癌の発症に関わる因子の検討

では, 石灰化症例 (膵内石灰化もしくは膵石を認めた症例) において膵癌発生率が高く, 石灰化の有無で検討すると, 石灰化を認めた症例はそうでない症例に比べ有意に高い膵癌発生率を認めた ($P=0.01$) [図 8]。また, 慢性膵炎に対する外科手術がなされた症例は, そうでない症例に比べて膵癌発生率が有意に低値であった ($P<0.01$) [図 9]。

(考察) 本調査研究においても, 膵内石灰化もしくは膵石を認めた症例において, 有意に高い膵癌の発生が確認された²²⁻²⁴⁾。また, 慢性膵炎に対する手術が行われていた症例で膵癌発生率が有意に低く, 慢性膵炎に対する手術によって膵の炎症を抑えることが膵癌発生を低下させる可能性が示唆された。

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。そのため平成22年度はおもに, ①自己免疫性膵炎の実態調査 (第2回全国調査) の二次調査票の解析, ②いわゆる好中球病変を伴う自己免

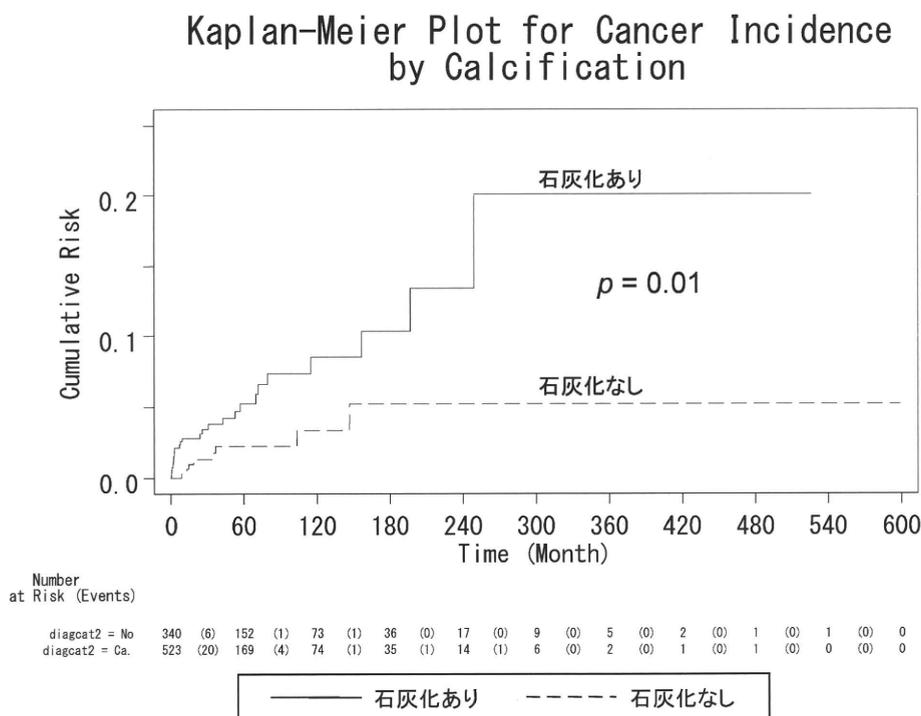


図 8 所見別 (石灰化, 膵石が見られたか否かの 2 区分) に示した膵炎患者の膵癌罹患の時間分布

(GEL))²⁷⁾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(確診例)
 - ii. クロウン病(確診例)
 - 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。なお、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²⁸⁾。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)

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多施設共同観察研究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)

1. 一次調査

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)、年間新規罹患患者数は1,120人(95%信頼区間: 1,000-1,240人)であった。

2. 二次調査

一次調査で AIP 症例ありと返答のあった279

施設に二次調査票を送付し、2010年3月末までに125施設から546例の調査票が回収された。症例の平均年齢は63.0±11.4歳，男女比は3.7:1，びまん性膵腫大が67.4%に対し，限局性膵腫大は29.5% [表12]，87.6%の症例で血清IgG4が上昇しており，抗核抗体の陽性率は33.6% [表13]，42.7%の症例で病理組織学的検索がなされており，診断的ステロイド投与は6.6%に行われていた。また，83%にステロイド治療が行われ，胆道ドレナージは41.4%，膵切除例は9.2%であった。52.9%に硬化性胆管炎，13.9%に硬化性唾液腺炎，8.1%に後腹膜線維症，6.6%に硬化性涙腺炎，3.7%に間質性肺炎が合併した [表14]。25.8%に再燃がみられた。

(考察) 第1回AIP全国調査²⁹⁾に比べ，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。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

表12 画像所見まとめ

膵腫大	あり	478例(87.5%)	なし	52例(9.5%)
腫大範囲	びまん性	322例(67.4%)		
	限局性	141例(29.5%)		
膵管狭細	あり	468例(85.7%)	なし	40例(7.3%)
狭細長	>1/3	307例(65.6%)		
	<1/3	151例(32.3%)		

表13 血清学的項目

高γ-glb血症	153/381(40.2%)
高IgG血症	293/513(57.1%)
高IgG4血症	388/443(87.6%)
抗核抗体	154/458(33.6%)
RF	86/315(27.3%)
好酸球増加	71/388(18.3%)

表14 膵外病変

硬化性胆管炎	289例(52.9%)
唾液腺炎	76例(13.9%)
涙腺炎	36例(6.6%)
後腹膜線維症	44例(8.1%)
慢性甲状腺炎	14例(2.6%)
間質性肺炎	20例(3.7%)
間質性腎炎	14例(2.5%)
リンパ節腫脹	69例(12.6%)

(成人人口10万人あたり2.7人)，罹患率は人口10万人あたり0.9人/年(成人人口10万人あたり1.1人/年)と推定された。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。二次調査の解析から，本邦の自己免疫性膵炎のほとんどが血清IgG4上昇とLPSPを特徴とするType 1 AIP³⁰⁾であることが全国調査の結果によって確認された。

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. 一次調査結果

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

2010年1月までに，調査要件を満たす13症例(8施設)，対照症例22例(4施設)の臨床調査票と病理組織スライドが収集された。収集された病理組織スライド切片を組織検体解析施設(倉敷中央病院病理検査科)に送付し，病理所見の再検討を行った。その結果，調査要件を満たす13症例中7例がIDCPの病理所見を示し，さらにGELも認められた(IDCP-GEL(+))。その他の6症例については，鑑別困難や診断不能，あるいはLPSPに該当する組織所見であった。

一方，対照症例22例中，典型的なLPSPがありGELも見られない症例(LPSP-GEL(-))が16例あった。なお，調査要件を満たす症例の中の1例，対照症例の中の2例において，典型的なLPSPを呈するにも拘らずGELが認められた(LPSP-GRL(+))。

3. 臨床像の解析

IDCP-GEL(+)7例，LPSP-GEL(-)16例において，臨床調査票に記載された臨床データを比較検討した。

(1) 症例背景・臨床診断：

IDCP-GEL(+)の発症年齢は 45.6 ± 21.8 歳(23-76歳), LPSP-GEL(-)の発症年齢は 63.7 ± 9.4 歳(41-76歳)であり, 平均値に有意差はないもののIDCP-GEL(+)で若年発症例が多く認められた[図10]. 両群とも男性に多く, 男女比について差はなかった. IDCP-GEL(+)群でAIPの臨床的確定が得られた症例は1例のみであり, 4例(57%)で腫瘍形成性膵炎と診断された. 一方, LPSP-GEL(-)のほとんどの症例(94%)ではAIPの臨床的確定が得られていた.

(2) 臨床症状・身体所見

IDCP-GEL(+)ではLPSP-GEL(-)に比べ, 腹痛を示す例が多く(71% vs 25%), 黄疸を示す例は少なかった(14% vs 69%).

(3) 血液検査所見

IDCP-GEL(+)ではLPSP-GEL(-)に比べ, γ -グロブリン, IgG, IgG4が有意に低値であった. 血中膵酵素(Amylase, Lipase)はIDCP-GEL(+)ではLPSP-GEL(-)に比べ有意に高かった[図11]. LPSP-GEL(-)では抗核抗体やリウマチ因子の自己抗体が陽性を示す症例が少なからず見られたが(31-43%), IDCP-GEL

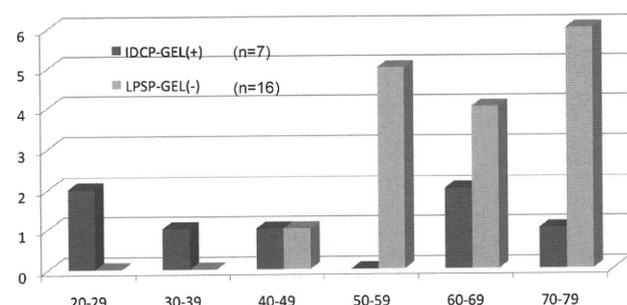


図10 IDCP-GEL(+)とLPSP-GEL(-): 臨床像の比較検討発症年齢

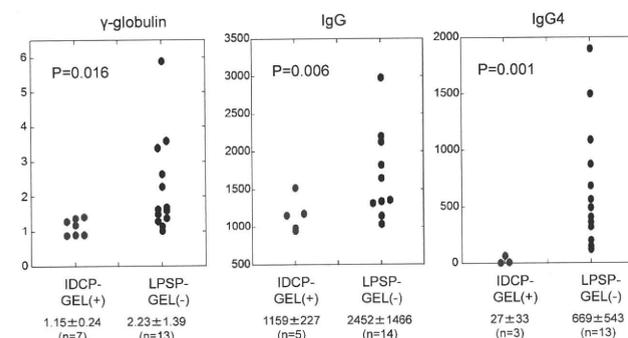


図11 IDCP-GEL(+)とLPSP-GEL(-): 臨床像の比較検討免疫グロブリン

(+)症例で自己抗体を示す症例はなかった.

(4) 画像検査所見

AIPの画像検査上の特徴である膵腫大および膵管狭細像は両群ともほぼ全例で認められ, び慢性と限局性(2区分, 1区分)の変化にも特徴はなかった. 膵部での総胆管の狭窄と膵外胆管の拡張所見はIDCP-GEL(+)ではLPSP-GEL(-)に比べ有意に少なかった.

(5) 膵機能

IDCP-GEL(+)ではLPSP-GEL(-)に比べ糖尿病の合併例が少ない傾向にあった.

(6) 併存病変

硬化性胆管炎, 唾液腺腫脹(ミクリッツ病, Kuttner腫瘍), 涙腺腫脹(ミクリッツ病), 後腹膜線維症の4つのIgG4関連疾患のいずれかを合併した症例はLPSP-GEL(-)16例中75%であったのに対し, IDCP-GEL(+)で上記のIgG4関連疾患あるいは類縁疾患(縦隔・腹膜リンパ節腫脹など)を合併した症例は見られなかった. 特に, 硬化性胆管炎(下部胆管狭窄例を除く)の合併はLPSP-GEL(-)16例中63%に見られ, 両群で有意差があった. 一方, IDCP-GEL(+)で潰瘍性大腸炎を合併した症例が2例(29%)見られた.

(7) 治療

IDCP-GEL(+)でステロイド治療が行われた症例は3例であり, 残りの4例は膵切除が施行されていた. 一方, LPSP-GEL(-)の3/4の症例でステロイド治療が行われ膵切除例は少なかった.

(8) 予後

LPSP-GEL(-)では4例(29%)で再燃・再発が見られていたが, IDCP-GEL(+)で再燃・再発を示した症例はなかった.

(考察) 本研究班で多施設共同観察研究を行った. その結果, 病理学的にIDCP-GEL(+)を示す症例が7例確認され, これら7例のIDCP-GEL(+)症例の臨床像を対照となるLPSP-GEL(-)16例の臨床像と比較検討した. その結果, 以下の臨床的特徴が明らかとなった. 1)若年発症例が多い. 2)男性に多い傾向はLPSP-GEL(-)と同じ. 3)血中膵酵素上

昇を伴い腹痛を訴える例が多く(71%)、膵部での総胆管狭窄による閉塞性黄疸を示す例は少ない(14%)。4)膵腫大や膵管狭細像の範囲(びまん性/限局性)についての特徴はない。5)免疫グロブリン(γ -globulin/IgG/IgG4)は正常。6)自己抗体(抗核抗体/リウマチ因子)は陰性。6)IgG4 関連膵外病変の合併はない。7)潰瘍性大腸炎の合併例がある。

上記の臨床像は IDCP-GEL(+)として欧米で報告されてきた症例の臨床像とほぼ同じである³¹⁾。今回、組織学的に LPSP の典型像を示すにも拘らず、GEL 病変も見られる症例が3例確認された。このような特殊症例については、LPSP と IDCP のいずれに分類するかどうかなど、AIP のおける取り扱いは不明である。今後、こういった特殊例の解析も必要と考えられる。

3. 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

平成21年4月1日より試験が開始され、これまで11施設より31例(目標登録症例数に対する到達率22%)が試験に登録された(維持療法継続群19例、維持療法中止群12例)。なお、除外基準の肝機能障害に抵触した1例は登録しなかった。これまで再燃症例の報告はなく、また有害事象の報告もない。症例の登録は平成23年3月31日まで、調査は平成26年3月31日までの予定で、現在も試験は進行中である。

(考察) 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 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。これまで試験開始後20ヶ月間の登録症例数は31例で、目標登録症例数に対する到達率は22%であるが、各施設の倫理委員会での承認が終了し、徐々に登録症例数が増加している。今後登録症例の蓄積を待って、適時の中間解析を行う予定である。

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³²⁾。わが国の CF 患者の実態を調査し、適切な診療指針を提言することによって患者予後を改善することを本研究班の目的としている。平成22年度は、基礎データ収集のために第4回膵嚢胞線維症全国疫学調査を行い、また、文献検索および過去の調査の追跡から、本邦の CF 患者データを集計・解析した。

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. 一次調査では、563科(回収率81.8%)から過去1年間で11名(男8女3)、過去10年間で23名(男14女9)の患者報告を受けた[表15]。2009年1年間の受療患者数は13名(95%信頼区間：10~16)、2000~2009年10年間の受療患者数は28名(95%信頼区間：23~33)と推計された。

表15 膵嚢胞線維症受療患者の報告状況(1次調査)
2009年1年間,ならびに2000~2009年10年間

	対象 施設数	返送 施設数	回収率 (%)	報告患者数	
				1年	10年
400床~499床	212	167	78.8	1	3
500床~	267	218	81.6	2	5
特別階層*	85	74	87.1	2	4
大学病院	124	104	83.9	6	11
計	688	563	81.8	11	23

* 小児専門病院など当疾患を診療する可能性が高いと考えられた病院
男女比 8:3(1年間) 14:9(10年間)

2. 一次調査,文献検索,追跡調査(2004年の全国調査などにより事務局が把握した症例)によって確認された2009年1年間および2000~2009年10年間の膵嚢胞線維症患者は,それぞれ15名(95%信頼区間:12~18),44名(95%信頼区間:39~49)と推計された。
3. 過去10年間の患者から,前回(2004年)の調査時点で死亡が確認されていた症例を除く30症例を二次調査の対象とした。平成22年11月30日時点で15例の二次調査票が得られた。

(考察) 第1回全国疫学調査³³⁾では,昭和57年以降平成6年度までに29例の症例が集積された。第2回調査(1999年)では1年間の受療患者数は15人(95%信頼区間:12~18),第3回調査(2004年)では13人(95%信頼区間:12~16)と推計された。今回の第4回調査(2009年)では15人(95%信頼区間:12~18)であり,患者数は変わっていない。

栄養管理と気道感染に対する早期対処の確立により,欧米における嚢胞性線維症の予後は著明に改善した。英国では,1990~1994年に生まれた患者の95.2%が15歳まで生存した³⁴⁾。わが国でも予後の改善が見られており,2004年全国疫学調査の臨床経過調査(17症例)では,生存期間の中央値は18歳(2歳-36歳:生存中)であった³⁵⁾。今後,生命予後をさらに改善し,生活の質を向上させるためには,早期に診断し早期に適切な治療を始める必要がある。

診断に関しては,汗のCl⁻濃度を測定する方法が普及していない,遺伝子検索に多くの労

力と費用がかかる,という問題がある。また,治療に関しては,成人例が医療費の補助を受けられない,欧米で嚢胞性線維症に有効というエビデンスのある治療薬がわが国の保健診療で認可されていない,という問題がある。今回の2009年調査でも,2004年調査と同様に,症例数の把握とともに,診断方法,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)を改訂する予定である。

E. 結論

平成22年度は本研究班の3年目に当たり,平成20-22年度の総括を行う年である。本研究班は,平成20年度に2007年一年間の本邦における急性膵炎,重症急性膵炎および慢性膵炎,自己免疫性膵炎の全国調査を計画し,平成21年度には一次調査の結果を報告した。平成22年度は二次調査票の解析を行い,本邦におけるこれら膵疾患の現状を明らかにした。

解析の結果,重症急性膵炎の集中治療開始のgolden timeは,発症後48時間以内に設定するのが適当と思われた。急性膵炎患者は速やかに診断され,初期治療を開始されるべきであり,重症化が疑われた場合はただちに重症急性膵炎に対応可能な高次医療施設への搬送を考慮する必要がある。蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所動注療法を含む特殊療法が施行できる重症急性膵炎に対応可能な専門施設を全国各地に配置し,重症急性膵炎発症後48時間以内あるいは重症化が確認されたら直ちにこのような施設へ搬送可能な診療システムが形成されるよう提言した。さらには,急性膵炎の早期診断,早期治療のために,尿中trypsinogen-2の多施設共同研究を展開し,「急性膵炎初期診療指針」の改訂を完成した。また,膵壊死・重症急性膵炎の早期予知法としてのPerfusion CTの有用性に関する検討を進めた。ERCP後膵炎についても,高リスク群に対する予防的膵管ステント留置の有用性についても多施設研究と文献のメタ解析から確認した。