

## 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

研究報告者 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 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消化器内科学），竹山宜典（近畿大学医学部外科肝胆膵部門）  
廣田昌彦（熊本地域医療センター外科），辻 喜久（京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座）  
木村憲治（独立行政法人国立病院機構仙台医療センター消化器科），桐山勢生（大垣市民病院消化器科兼中央内視鏡室）  
乾 和郎（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科），植村正人（奈良県立医科大学第3内科）  
下瀬川徹，廣田衛久（東北大学大学院消化器病態学）

### 【研究要旨】

膵の perfusion CT が急性膵炎発症早期に膵虚血の診断，膵壊死の予測に有用であるか否かについて造影 CT と比較検討した．Perfusion CT および造影 CT の両者で膵虚血と診断された症例の最終転帰は膵壊死であった．一方，造影 CT で膵虚血と診断され，perfusion CT で膵虚血なしと診断された症例の最終転帰は浮腫性膵炎であった．

### A. 研究目的

造影 CT 検査は急性膵炎の診断，重症度評価に有用な画像診断であり，我が国の重症度判定基準にも用いられている．しかし，発症早期に重症化を予知し，適切な治療介入を行うためにはより精度の高い膵の質的診断法が求められる．Perfusion CT は膵の組織血流を測定することで膵の虚血や壊死が発症早期から診断できる画像検査法であり，本研究班では急性膵炎における perfusion CT の有用性を検討する．

### B. 研究方法

急性膵炎発症後72時間以内に入院した症例について膵の perfusion CT を行い，通常の造影 CT と膵虚血の診断，膵壊死の予測について比較検討する．本年度は班研究構成施設のうちで perfusion CT が実施できた施設を対象に症例の調査を行った．

### C. 研究結果

急性膵炎発症早期に膵虚血評価のために 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．各施設における perfusion CT の診断機器と解析方法について表1にまとめた．CT 機器は Siemens が3施設，Philips が2施設，GE が2施設であった．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症例のうち，Maximum slope 法が実施された症例は17例，Deconvolution 法が実施された症例は10例であった．

27例中19例は浮腫性膵炎であり，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なかった．表2に初回（入院時）の perfusion CT もしくは造影 CT にて膵の虚血が疑われた症例の一覧を示した．症例1から4は初回の perfusion CT および造影 CT の両者で膵虚血と診断され，最終転帰は壊死性膵炎であった．症例5から7は造影 CT では

表1 CTの機器および perfusion 解析方法

施設	A	B	C	D	E	F	G
CT 機器	Siemens	Siemens	Siemens	Philips	Philips	GE	GE
perfusion 解析方法	Maximum slope	Maximum slope	Deconvolution	Maximum slope	Maximum slope	Deconvolution	Deconvolution

表 2 腓虚血または壊死が疑われた症例

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	症例 6	症例 7	症例 8
初回 perfusion CT	+	+	+	+	-	-	-	+
初回造影 CT	+	+	+	+	+	+	+	-
最終転帰	+	+	+	+	-	-	-	-

+ : perfusion CT または造影 CT にて腓虚血ありと診断

- : perfusion CT または造影 CT にて腓虚血なしと診断

表 3 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

腓虚血と診断されたが perfusion CT では腓虚血なしと診断された症例である。最終転帰は浮腫性腓炎であった。症例 8 は perfusion CT では腓虚血と診断されたが、造影 CT では腓虚血なしと診断された。最終転帰は浮腫性腓炎であった。

#### D. 考察

造影 CT は急性腓炎において腓病変の浮腫、虚血、または壊死の鑑別診断に有用であり、我が国の重症度判定基準にも用いられている。発症後数日経過した後の造影 CT は腓壊死を診断することが可能であり、信頼性の高い画像診断である。しかし、発症直後から早期では腓病変の過小評価や過大評価がみられ、診断能には限界がある。これを解決するには腓の組織血流量を評価することが有用であるが、これまでは簡便な画像診断がなく、臨床に用いられることがなかった。最近、MDCT の普及とともに急性腓炎における perfusion CT が注目されつつある<sup>1~3)</sup>。撮像方法は通常の造影 CT とほぼ同様であるが、造影剤を注入後同一スライスで繰り返し撮像することで関心領域 (ROI) の time-density curve を作成し、解析アルゴリズムに従って腓血流を計算するものである。これによ

り急性腓炎の発症早期から腓の虚血や壊死の予測が可能となる。

Perfusion CT の解析アルゴリズムはいくつか報告されているが、通常は Maximum slope 法または Deconvolution 法が用いられている。その優劣に関しては一定の見解がないが、撮像機器により推奨されるアルゴリズムがあり、これに従って解析されている。したがって、統一された perfusion 評価法や正常値を求めることは困難であり、各施設で健常値を推定し、病変部の perfusion を評価することになる。

前年度までは、perfusion CT の撮像方法の検討、被曝線量低減のための検討が行われてきた。Perfusion CT での撮像範囲は狭いため 1 回の撮像における被曝線量は少ないが、繰り返し撮像するため累積の被曝線量は大きくなる。これまでの検討により、撮像条件を下げることで被曝線量の大幅な低減が可能であり(表 3)、しきい値を下げることで患者に対する影響は通常の造影 CT と同等以下に抑制することが可能であった。また、撮影条件を下げて perfusion の測定値に対する影響はみられなかった(表 4)。

今回は、各施設で実施された急性腓炎症例を集計した。Maximum slope 法によるものが 17

表4 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.

いずれも平均値

例, Deconvolution 法によるものが10例であった. 19例は初回入院時の perfusion CT, 造影 CT において浮腫性膵炎であり, 一致していた. 最終転帰においても同様であった. 一方, 初回の perfusion CT, 造影 CT の両者において膵虚血と診断された4例は最終転帰も壊死性膵炎であった. 初回の Perfusion CT と造影 CT で不一致がみられた4例中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, 最終転帰は浮腫性膵炎であった. これらの症例では perfusion CT が膵の予後予測に関して有用であったと考えられる. 1例のみが perfusion CT で膵虚血, 造影 CT で虚血なしであり, 最終転帰は浮腫性膵炎とされた. 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.

#### E. 結論

今回, 本研究班においてはじめて急性膵炎における perfusion CT 実施症例が集計された. 今後多数の症例を集積し, さらなる検討が必要である.

#### 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 stage of severe acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007; 5: 1484-92.
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 独立行政法人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消化器内科学），木原康之（産業医科大学医学部第三内科学）  
北川元二（名古屋学芸大学管理栄養学部栄養学科），下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

### 【研究要旨】

急性膵炎の重症度判定基準は2008年10月に改訂された。過去のデータベースに基づいた検証が行われているが、今回は2007年発症の急性膵炎症例について検討を行った。前年度は重症度と死亡率を検討したが、今年度はROC解析による重症度判定基準の比較を行った。新基準はRanson score, APACHE-II score や旧基準と比較し同等と考えられた。今回は2007年症例の調査であり、重症度判定基準が旧基準であったため新基準のデータの欠損が多かった。新重症度判定基準については前向き調査を含めて今後さらなる検証を続ける必要がある。

### A. 研究目的

急性膵炎重症度判定基準<sup>1)</sup>は2008年10月に改訂された。これまで研究班構成施設での前向き検証が行われ重症例の早期検出に有用であると報告されている。しかし、大規模の調査研究での報告はなく、共同研究として急性膵炎全国調査集計(2007年発症症例)に基づいて新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症例集計(事務局による再調査結果)に基づいて、新旧の重症度判定基準，Ranson score, APACHE II score との比較検討を行った。死亡例は急性膵炎が関連していないものについては除外した。全国調査は、すでに研究代表者(下瀬川徹)の所属する施設の倫理委員会において承認を得ている。また、調査に関しては「疫学調査に関数する倫理指針」に従い実施した。

### C. 研究結果

(1) 症状出現から24時間以内の重症度と死亡率(表1)

症状出現から24時間以内での重症度と予後について旧基準と新基準について検討した。旧基準で重症とされた症例の死亡率は9.3%であ

り、これまでの報告と同等であった。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。

(2) 症状出現から48時間以内の最重症度と死亡率(表2)

重症度判定は経時的に行われる必要がある。症状出現から48時間以内の最重症度と予後に

表1 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 2 症状出現から48時間以内の最重症度と死亡率

旧基準	例数	死亡数	死亡率
0	922	4	0.4%
1	322	0	0.0%
2≦	406	35	8.6%
新基準	例数	死亡数	死亡率
≦2	954	18	1.9%
3≦	96	6	6.3%

表 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 (Area under curve)

Ranson	APACHE-II	旧基準	新基準	CT grade
0.774	0.777	0.888	0.652	0.677

表 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 (Area under curve)

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

について検討した。旧基準では、軽症・中等症で死亡率がほぼ0%であったのに対して重症例では死亡率が8.6%であり、24時間以内の重症度と死亡率と同等であった。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(表 3)

Ranson score, APACHE II score, 旧基準, 新基準スコア, 新基準 CT Grade について救命例と死亡例について ROC 解析を行ない, area under curve (AUC)により比較を行った。その結果, 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 4)

症状出現から25～48時間における ROC 解析を行った。24時間以内とは逆に新基準の AUC は0.675であり, 旧基準の AIUC 0.661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。

## D. 考察

今回は2007年発症の急性膵炎を対象としたため, 重症度判定基準は旧基準によるものである。従って, 新基準を評価するためのデータには欠損値が多く, さらにスコアの算定がされていない症例が多かった。さらに, 死亡症例については急性膵炎以外の要因が死因となっている症例は除外した。その結果, 検討対象となった死亡症例数は大幅に減少した。こうしたことから, 前回までの報告とはいくつかの面で異なる結果となった。

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, 症状出現から24時間以内の時間区分と25～48時間の区分での area under curve の結果が異なるが, 新重症度基準では予後因子が旧基準の半数程度であり, 重症化してから検出される項目が多いため25～48時間での重症度評価が24時間以内に比較して良好であったものと推定される。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思われる。新基準軽症例での死亡率が予想外に高かったことは母数となる新基準軽症例の検出が不十分であったことと関連する。2007年発症の症例は旧基準で判定されているために新基準の算定があまり行われていないことから, 調査票においても記入されていないものが多く母集団の正確な検出が困難であったためと思われる。こうしたことは, 後ろ向きの検証の限界でもあり, 今後は前向き調査研究が望まれる。

## E. 結論

今回の2007年発症急性膵炎症例の全国調査集計(再調査を含む, 後ろ向き調査研究)からは, 新重症度判定基準の明らかな有用性はみられなかった。今後, 前向きでの調査研究が必要である。

## 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訂案の検証. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当あり

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妥当性の検証

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

### 共同研究者

武田和憲（独立行政法人国立病院機構仙台医療センター外科），竹山宜典（近畿大学医学部外科肝胆膵部門）  
廣田昌彦（熊本地域医療センター外科），黒田嘉和（神戸大学大学院消化器外科学）  
佐藤賢一（東北大学消化器内科），正宗 淳（東北大学消化器内科）  
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（2008年）の改訂後，これに呼応して搬送基準と重症急性膵炎に対応可能な施設要件が急性膵炎診療ガイドライン2010において提示された．その妥当性と実地診療現場での対応の実態を検証する目的で，急性膵炎全国2次調査クロス集計（2010年7月バージョン）症例2,256例の中から転送例315例について，死亡率，転送時点での重症度スコアと造影CT Grade，臓器障害数，転送後の治療内容について解析した．実地診療現場では，重症例だけではなく重症化に至る前段階においても多くの症例が転送されている結果が判明した．ICU管理，動注療法および経腸栄養の実施率は急性膵炎全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．

### 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 Grade から成るこの重症度判定基準は評価項目の大幅簡略化のもとに軽症と重症の明快な2段階分類となった．その結果，今回の新基準で判定される重症は従来の重症例に比してさらに重症の例に限定される<sup>1,2)</sup>ことから，致死率が高くなると推定される．近年，重症急性膵炎の致死率は改善したが，このことを踏まえて，時期を逸することなく高次医療施設への転送が望まれる．

急性膵炎診療ガイドライン2010<sup>3)</sup>では，重症度判定基準のスコアで判定された重症（ $\geq 3$ 点）例は集中治療を行う，あるいは適切な施設に搬送することが最も高い推奨度Aで推奨された．いつでも，どこでも施設間格差なく判定できるスコアを用いた搬送基準は至便性や普及性の面からきわめて重要である．しかし，スコアで示される全身性重症化の前に，CT Gradeで膵局所性にすでに重症化する症例の存在や，全身性や膵局所性重症化を問わず重症化以前に適

切な治療法目的をもって転送する必要性がある．昨年度は本研究班メンバーへのアンケート調査結果を受けて，“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”という新たな搬送基準<sup>4)</sup>を提示した．

今年度は，急性膵炎全国調査2007年度症例の2次調査クロス集計データ（2010年7月バージョン）にもとづいて，転送症例315例を含めた急性膵炎2,256例から搬送基準と高次医療施設要件の検証を行った．

### B. 研究方法

本研究班で2009年度に実施した急性膵炎全国調査（2007年度症例）の2次調査集計データベース（2010.7.6バージョン）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行った．今回の調査は2007年度症例について全国の内科，外科，救急科を標榜する13,758診療科から層化無作為抽

出法で抽出された3,027科から回答の得られた1,187科の中で症例ありと回答された693施設からの2次調査集計である<sup>5)</sup>。

(倫理面への配慮)

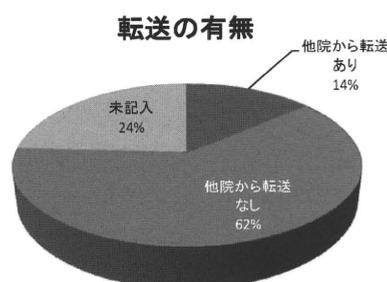
本全国調査については研究代表者(下瀬川徹)の所属する東北大学倫理委員会において承認(受付番号2008-180)を受け、大津市民病院倫理委員会においても承認(受付番号94)を受けている。

### C. 研究結果

2次調査での急性膵炎2,256症例における転送の有無については、未記入542例があった

が、明らかな転送症例は315例(14%)であった(図1)。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%)であった。致死率からみれば転送例と非転送例に明らかな差はなかった。

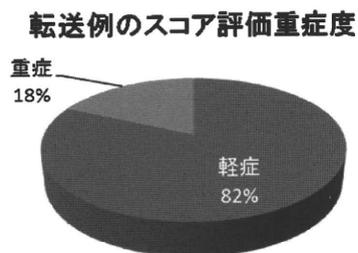
次に、転送例における重症度をその臨床データから新たに改訂された“急性膵炎の重症度判定基準2008年”に適合して評価した。発症後48時間以内に測定された予後因子によるスコア評価が可能であった例は転送例315例中193例であったが、その中で重症(予後因子 $\geq 3$ 点)は35例(18%)で、むしろ予後因子2点以下の症例が158例(82%)と多かった(図2)。しか



全体症例	例数	%	転送症例	例数	%
死亡	92	4.1	死亡	16	5.1
生存	2,063	91.4	生存	282	89.5
未記入	101	4.5	未記入	17	5.4
<b>計</b>	<b>2,256</b>	<b>100</b>	<b>計</b>	<b>315</b>	<b>100</b>

図1 急性膵炎全国調査(2009年2次集計)2,256例における転送の有無と転送例の生命予後

スコア	例数	%
0	55	28.5
1	64	33.2
2	39	20.2
3	18	9.3
4	6	3.1
5	6	3.1
6	2	1.0
>7	3	1.6



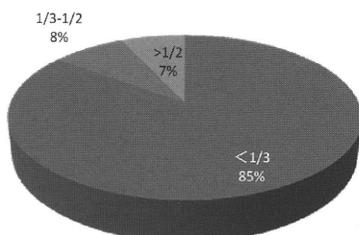
スコア	計	生存	死亡
0	55	55	0
1	64	61	3
2	39	35	4
3	18	15	3
4	6	5	1
5	6	6	0
6	2	1	1
>7	3	3	0
<b>未記入</b>	<b>101</b>	<b>4</b>	<b>4</b>

図2 転送例315例の予後因子(スコア)評価別の重症度と転帰

膵造影不良域	例数
なし	142
<1/3	26
1/3-1/2	16
>1/2	14
計	198
未記入	107

炎症の膵外進展度	例数
膵周囲	186
結腸間膜根部	71
腎下極以遠	48
計	305

転送例における膵造影不良域



転送例における炎症の膵外進展度

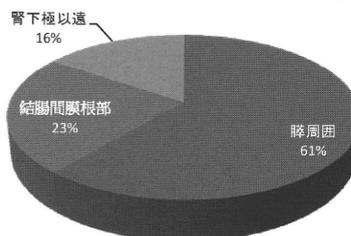


図3 転送例315例における造影CT施行305例のCT所見と重症度判定の実際

し、転送例の中でみられた死亡例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(図3)。炎症の膵外進展度は305例すべてで評価されており、腎下極以遠は48例(16%)、結腸間膜根部は71例(23%)、膵周囲腔は186例(61%)であった。膵造影不良域の評価については117例で未記入であったが、造影不良域の範囲が>1/2は14例、1/3-1/2は16例、<1/3は26例、造影不良域なしは142例であった。今回の重症度判定基準では造影CT単独での評価で重症の判定が可能となったが、転送例の半数以上は造影CT評価での非重症であった。

次に、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(表1)。臓器障害についてはショック、呼吸不全、腎不全、肝不全、消化管出血、消化管穿孔、NOMI、敗血症、ARDS、膵膿瘍、腹腔内膿瘍の11項目について評価し、転送例と非転送例における臓器障害数別分布を検討した。臓器障害数ゼロ、すなわち上記の合併症を認めなかった例は、非転送例1,399例中1,274例(91.1%)に対して転送例では315例中243例(77.1%)であった。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

表1 転送の有無と合併症・臓器障害数の解析

転送(-) 1,399例			転送(+)		
臓器障害数	例数	%	臓器障害数	例数	%
0	1,274	91.1	0	243	77.1
1	49	3.5	1	36	11.4
2	25	1.8	2	10	3.2
3	12	0.9	3	5	1.6
4	9	0.6	4	4	1.3
5	3	0.2	5	3	1.0
6	2	0.1	6	4	1.3
>7	1	0.1	>7	2	0.6
未記入	24	1.7	未記入	8	2.5

合併症・臓器不全評価11項目

- ショック
- 呼吸不全
- 腎不全
- 肝不全
- 消化管出血
- 消化管穿孔
- NOMI
- 敗血症
- ARDS
- 膵膿瘍
- 腹腔内膿瘍

(20.4%)と高かった。

転送先で行われた特殊治療を調査する目的で、その治療内容を検討した(表2)。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。それぞれ

表2 転送の有無別にみた治療法と例数

	急性膵炎全体 2,256例	%	転送例 315例	%
ICU管理	182	8.1%	80	25.4%
動注療法	89	3.9%	30	9.5%
レスピレーター	76	3.4%	24	7.6%
CHDF	53	2.3%	22	7.0%
胆石治療	232	10.3%	46	14.6%
外科的手術	110	4.9%	19	6.0%
SDD	58	2.6%	18	5.7%
経腸栄養	74	3.3%	32	10.2%

の治療法は急性膵炎全体症例2,256例での集計ではICU管理は182例(8.1%),動注療法は89例(3.9%),レスピレーターは76例(3.4%),CHDFは53例(2.3%),胆石性膵炎の胆石に対する治療は232例(10.3%),外科的手術は110例(4.9%),SDDは58例(2.6%),経腸栄養は74例(3.3%)に実施されていた。これら治療法の実施割合は転送例においてすべて高い結果であった。とくに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。

#### D. 考察

急性膵炎症例の転送がどのように実施されているか?最新の全国調査集計データからその実態を調査した。新たな急性膵炎重症度判定基準が2008年全面改訂され,重症度スコア9項目と造影CT 3 Gradesから成るこの判定基準は単純,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しうるものである。今回の調査は2007年度症例について全国の大小様々の規模の病院から得られた集計であり,自施設で対応困難な99床以下の規模の病院から重症例に対応可能な500床以上の大病院や大学付属病院に至るまで広範囲から調査できた集計である<sup>5)</sup>。新基準では旧基準の重症例に比してより重症度が高く,生命予後が真に重篤な症例に絞られたが,今回の調査症例は2007年度症例であり,認識の違いを克服する目的で重症度判定は当時のデータを新たな改訂基準に適合して重症度

を再評価した。

重症度判定基準の改訂を受けて直ちに“急性膵炎診療ガイドライン”において本研究班メンバーも交えて一定の議論の下に搬送基準が明示された<sup>3,4)</sup>。わが国では保険収載の留意事項に記載されているように急性膵炎における造影剤使用の安全性が担保できない点と,いつでもどこでも評価可能な重症度スコアすなわち予後判定因子の普及性を重視して,“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”とされた。今回最新の全国調査症例から改訂基準に適合して転送例の実態を調査して,搬送基準の妥当性を検証した。結果として,転送例のスコア評価では,予後因子 $\geq 3$ 点の重症例は18%で,むしろ予後因子2点以下の症例が82%と圧倒的に多く転送されていた。一方,造影CT施行の実態を検討すると,転送例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。炎症の波及進展度と膵造影不良域の程度の評価から見れば,造影不良域未記入症例を差し引いても造影CTによる重症度判定で転送例の半数以上が非重症である実態が明らかとなった。

今回合併症としての臓器障害11項目について検討し,臓器障害数と転送の関連性を検討した。結果として,臓器障害数ゼロ,すなわち上記の合併症を認めなかった例は,非転送例に対して転送例では低く,一つでも臓器障害を認めた例は非転送例7.2%に対して転送例では20.4%と高く,何らかの臓器障害が転送理由の一つとなっている可能性が示された。急性膵炎診療ガイドラインにおいて搬送先の施設基準として“重症急性膵炎に対応可能な施設”,すなわちICU管理,動注療法などのIVR,CHDF,胆石症に対する内視鏡治療,外科的治療,NSTなどの治療が可能な要件を示した。今回,転送例315例におけるこれら治療法の実施状況を調査したが,ICU管理は25.4%に,胆石性膵炎の胆石に対する治療は14.6%,経腸栄養は10.7%,動注療法は9.5%,レスピレーターは7.6%,CHDFは7.0%,外科的手術は6.0%,SDDは

5.7%，とそれぞれまんべんなく施行されていた。さらにこれら治療法の実施率は急性膵炎全症例との対比において転送例ですべてが高い結果であり，とくにICU管理，動注療法および経腸栄養は転送例での実施率は約3倍高かった。

今回の全国調査はあらゆる規模の病院からの集計であり，当然のことながら重症例に対して転送の必要性がなく自施設で対応可能な施設も多く含まれている。その点を考慮しても，初期の段階で転送例の97%に造影CTが実施されている事実と発症48時間以内の重症度判定がスコア判定よりも造影CTでの重症度判定でより高率に実施されている実態は驚くべき結果であった。造影CT評価はあくまでも局所性重症度評価であり，全身性重症度評価としてのスコア重症度の重要性はもとより適正なスコア評価の普及啓蒙が強く望まれる実態も明らかになった。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。

## E. 結論

急性膵炎2009年度全国2次調査症例2,256例から転送例315例について検討し，予後因子スコアおよび造影CTによる重症度分析，致死率，合併症としての臓器障害数，転送先での特殊治療を含めた治療内容を解析した。急性膵炎重症度判定基準2008の新たな改訂後，搬送基準および高次医療施設要件の妥当性を検証するとともに実際の診療現場に即した搬送基準のあり方を検証した。今回の全国調査結果から，急性膵炎の実地診療の現場では，自施設での対応困難な重症例はもとより，重症化を待たずして非重症例も適切に転送されている実態が明らかとなった。

## F. 参考文献

1. 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.

2. 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): 140-146, 2009.
3. 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, pp 1-160.
4. 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21年度総括・分担研究報告書. 58-64: 2010.
5. 下瀬川 徹, 佐藤賢一, 正宗 淳, 木原康之, 佐藤晃彦, 木村憲治, 辻 一郎, 栗山進一, 濱田 晋. 急性膵炎, 重症急性膵炎の全国調査. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成21年度総括・分担研究報告書. 35-38: 2010.

## 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 院長，  
京都府立医科大学大学院消化器内科学 特任教授

### 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（九州大学病院肝臓・膵臓・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】

平成20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』遂行に向けて平成20年には、研究代表者の東北大学の倫理委員会において承認され、平成21年7月には、尿中 TAP 測定の追加申請が承認された。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。平成22年12月31日で症例登録終了のため、その後、検体を収集し、尿中 trypsinogen2 および TAP の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

### • システムの構築

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、まず主

任研究者(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研究代表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、平成20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に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、D<sub>4</sub>K 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、

平成21年7月に承認を得られた。

#### • 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。

#### • 測定と解析

今回の臨床研究の目的は、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、平成20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行われた。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～解析センターを研究分担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

## 業務フロー

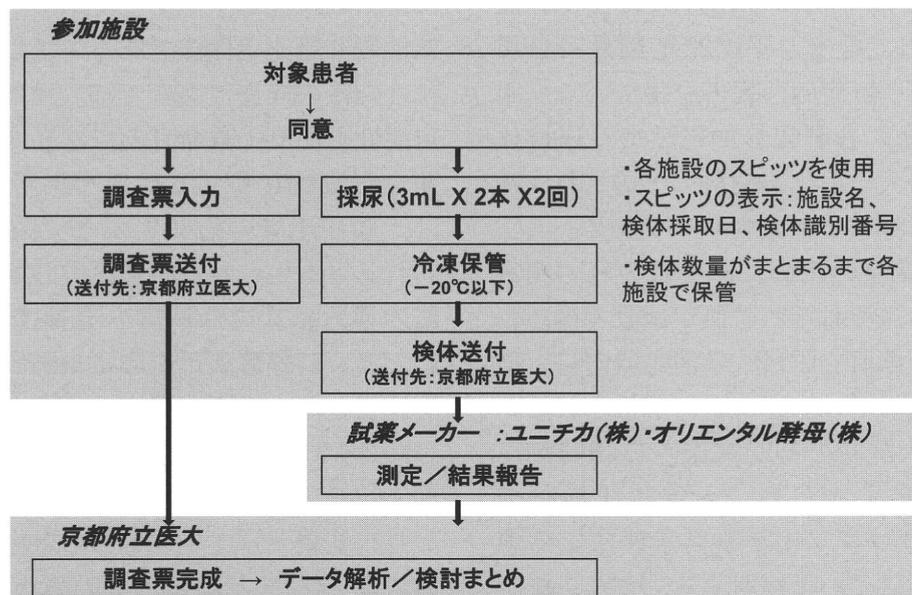


図1 業務フロー

## 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

た。

急性膵炎重症度判定基準が平成20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「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おいても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。

### C. 研究結果

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22年12月31日現在で、9施設より41症例の報告を得ている。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。本研究では、入院時と初回採尿から48時間以内の計2回採尿するため、入院時尿検体では、主に、トリプシノーゲン2定性による急性膵炎の診断能について検討する。また、尿中トリプシノーゲン2およびTAP定量法では、

その実測値および尿中クレアチニン値による補正值、さらには48時間後の変化量による、重症化予知について検討する。

### 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(図3)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

# 急性膵炎患者の動向

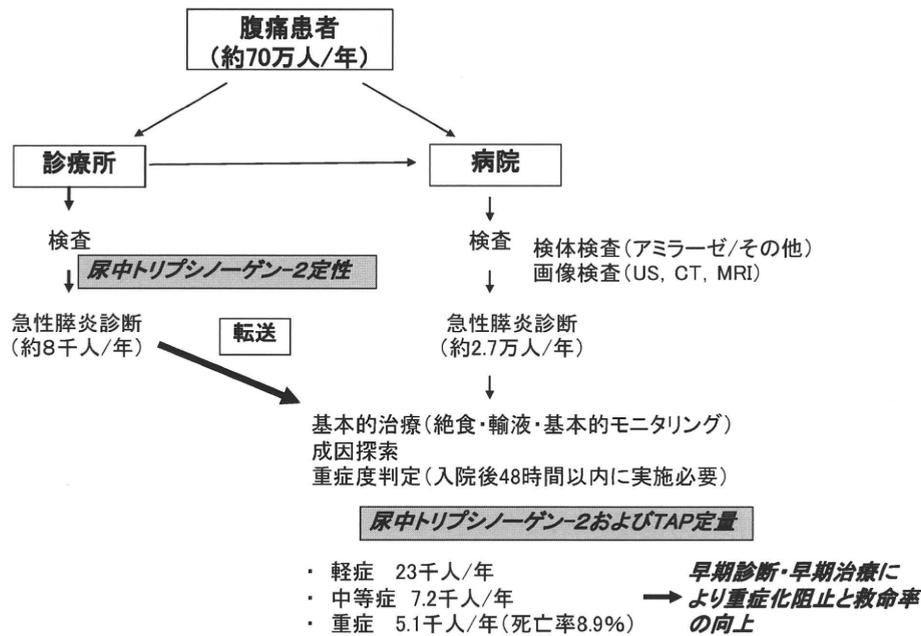


図3 急性膵炎患者の動向

ン-2 定量と TAP 定量およびそれらの48時間後の変化も検討する。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。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 測定の新施設検討』を企画し、平成21年度に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り、平成22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

- 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.
- 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, pp 21-25.
- 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(9003): 729-30.
- Kemppainen E, Puolakkainen P, Hedström J, Haapiainen R, Perhoniemi V, Kivilaakso E, Korvuo A, Stenman U. Reliable screening for a-

- cute 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.
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)

## 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

## 急性膵炎初期診療コンセンサスの改訂報告

研究報告者 伊藤鉄英 九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科 診療准教授

### 共同研究者

五十嵐久人（九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科）、木原康之（産業医科大学医学部第三内科学）  
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・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，改訂版 ver. 1 を作成した．現在改訂版の編集作業を行っており平成23年春に上梓予定である．

### 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）が（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るべき，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

- 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>。

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。その後意見を集約し、改訂版の基本方針を以下のように決定した。

- 1) 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。
- 2) 本指針の目的は、初期診療の指針を、膵専門医・消化器医・救急医のみならず、研修医を含む一般臨床医に対しても示すことである。
- 3) 「エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン」の改訂第3版が発刊された。今までの厚労省の業績を踏まえた内容で、改訂ガイドラインと整合性があり、治療内容も具体的に提示する必要がある。
- 4) 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
- 5) 研修医でも診療漏れが無いようチェックリストを提示する。文章は箇条書きを多くし、図も増やす。

## C. 研究結果

### 改訂案の作成

以上を受け、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た。その後、寄せられた改訂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

### 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

改訂版 ver. 1 をワーキング委員にメール等にて発送し、意見・修正点を募集したところ、以下の様に意見が寄せられた。

- 1) 複数の内容の重複, 用語・薬品名の統一も含めて調整が必要
- 2) モニタリングの指標・輸液ルート: 軽症例と重症例に分けて提示する。
- 3) 輸液の実際:
  - 治療開始から数時間後に治療効果による循環動態の変化を評価し、液量を再調節することの重要性を提示
  - 初期輸液後、十分な尿量が確保された場合、されなかった場合の輸液管理の提示

- 中心静脈栄養の開始時期，リファイリング期の輸液管理の提示
3. その他 該当なし

#### D. 考察

現在ワーキング委員による改訂版 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．

#### 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; 104; 1-9.
2. 武田和憲．急性膵炎一定義・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