

⑩ 急性膵炎初期診療コンセンサスの改訂のために、ワーキンググループを構成し、問題点と改訂方針について意見をまとめた [平成20年度]。急性膵炎初期診療コンセンサスの改訂作業を進め [平成21年度]、2011年春に最終案を公開する [平成22年度]。

⑪ ERCP 後膵炎の新診断基準の検証のために調査票を作成した [平成20年度]。また、ERCP 後膵炎早期診断に対する尿中 trypsinogen 2 の有用性に関する検討を計画した [平成21年度]。

⑫ ERCP 後膵炎のハイリスク群における内視鏡的ステント留置術の有用性の検討を展開するために予備データの解析を行った [平成20年度]。ERCP 後膵炎のハイリスク患者に対する予防的膵管ステント留置術の有用性に関する RCT を実施し、ERCP 後膵炎の予防効果を確認した [平成21-22年度]。また、過去の RCT7 論文のメタ解析を行い、膵管ステント留置が有意に ERCP 後の膵炎発症を抑制する結果を得た [平成21年度]。

## II. 慢性膵炎

① 2007年1年間の慢性膵炎の全国調査を行い、年間受療患者数を47,100人(95%信頼区間40,200~54,000人)、新規発症患者数を15,200人(95%信頼区間11,300~16,400人)と推定した [平成20年度]。受療患者数は緩やかに増加しているが、新規発症者数は減少に転じたことを明らかにした。また、1,504例の二次調査票を回収し [平成21年度]、本邦の慢性膵炎患者の年齢、性、成因を解析した [平成22年度]。

② 慢性膵炎臨床診断基準を改訂した [平成20年度]。本研究班協力施設にアンケート調査を行い、改訂された新診断基準「慢性膵炎臨床診断基準2009」の診断能の検証と新診断基準で定義される早期慢性膵炎の臨床像を解析した [平成21-22年度]。新診断基準の確診、準確診例の診断能は旧診断基準とほぼ同様であった。また、53例の早期慢性膵炎の解析から、確診・準確診例に比べて年齢が若く、約半数が飲酒と関連し、病恟期間が短いなどの臨床的特徴が明らかとなった [平成21-22年度]。

③ 早期慢性膵炎と慢性膵炎疑診例の前向き予後調査の患者登録を開始し [平成21年度]、平成22年12月20日までに106例が登録された [平成22年度]。

④ 早期慢性膵炎と経口蛋白分解酵素阻害(PI)薬使用の実態調査を行うための予備調査として京滋膵疾患フォーラムでアンケート調査を行った [平成20年度]。京滋地区の3,200医療施設にアンケート調査を行い、慢性膵炎確診・準確診に合致しない症例への経口PI薬の投与実態が明らかとなった [平成21年度]。

⑤ 慢性膵炎線維化の治療法を探るため、慢性膵炎全国調査にて膵線維化を抑制する可能性がある薬剤の服薬状況を調査する計画を立てた [平成20-22年度]。

⑥ 膵性糖尿病全国調査2005最終報告結果をまとめ、真の膵性糖尿病のわが国における実態を明らかにした [平成20年度]。

⑦ 本邦における慢性膵炎の素因に関する検討として *PRSS2*, *CTRC*, *SPINK1* の遺伝子解析を行い [平成20-22年度]、*SPINK1* IVS3+2T>C 変異の頻度が本邦で高いこと、*PRSS2* 遺伝子多型 p.G191R が慢性膵炎発症に抑制的に作用している可能性を示した。また、血清 PSTI 測定が *SPINK1* 遺伝子変異 IVS3+2T>C や p.P45S 検出のスクリーニング検査として有用である可能性を示した。

⑧ 膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン最終案を作成し、日本膵臓学会誌に発表した(膵臓 2009; 24(5): 571-93) [平成20-21年度]。

⑨ 膵石症の内視鏡治療ガイドライン最終案を日本膵臓学会誌に発表した(膵臓 2010; 25(5): 553-77) [平成21-22年度]。

⑩ 慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成のために、慢性膵炎患者の診療に関するアンケート調査を行った [平成20年度]。調査結果を参考にして指導指針を完成し、日本膵臓学会誌「膵臓」26巻に発表した [平成21-22年度]。

⑪ 慢性膵炎と膵癌の関連性を明らかにするためにアンケート調査を行い [平成21-22年度]、慢性膵炎とくに膵石症での膵癌合併頻度が高いこと、慢性膵炎の外科手術例では膵癌発症頻度が低いことが示唆された [平成22年度]。

### Ⅲ. 自己免疫性膵炎

① 自己免疫性膵炎の2007年の実態調査を行い、年間患者数は2,790人(95%信頼区間2,540~3,040人)、新規罹患患者数は1,120人(95%信頼区間1,000~1,240人)と推定した [平成20-21年度]。また、二次調査票を回収・解析し、本邦における自己免疫性膵炎のほとんどが IgG4 関連疾患である可能性を明らかにした [平成22年度]。

② IDCP/GEL の実態調査を本研究班関連46施設に対して行い、16症例が収集され、それらの臨床的特徴を明らかにした [平成21-22年度]。欧米の IDCP/GEL 症例とほぼ同様の臨床像であることが明らかとなった。また、組織学的に LPSP を示すが、GEL 病変も見られる症例が3例存在した。

③ 自己免疫性膵炎診療ガイドラインを作成し、公表した [平成20-21年度]。

④ 自己免疫性膵炎の診断・活動度スコア案を作成し、自己免疫性膵炎の全国報告例で検討した。診断スコア、活動スコアとも高い感度と特異度を示すことが明らかにされた [平成20-21年度]。

⑤ 自己免疫性膵炎のステロイド維持療法の有用性に関する多施設共同ランダム化介入比較試験を計画・開始し [平成20-21年度]、11施設から31症例が登録された [平成22年度]。平成23年3月31日までの登録期間と設定している。

### Ⅳ. 膵嚢胞性線維症

① CF の効率的なスクリーニングシステムと診断基準、治療指針の作成を目指し、第4回膵嚢胞線維症全国疫学調査を計画した [平成20年度]。第4回膵嚢胞線維症の全国疫学調査を開始し [平成21年度]、一次調査結果および文献検索と追跡調査の結果、2009年1年間および2000~2009年の膵嚢胞線維症患者数をそれぞれ15人、44人と推計した [平成22年度]。過去10年間の患者から15症例の二次調査票を回収して解析を進めた。

## 本研究班の目標

本研究班の目標は、重症急性膵炎、慢性膵炎、膵嚢胞線維症患者の実態把握と疫学的解析を研究の中心に置き、各疾患における現状の問題点を正確に把握して、より良い医療の実践に指針を与えることである。調査研究の結果に基づいて、難治性膵疾患の診断基準と治療指針の見直しを行う。また、理想的な診療体系を示すことによって、治療成績の改善と医療費の節減を目指し、難治性膵疾患患者が合理的かつ効率的で、均質かつ良質な医療を享受し、QOL と生命予後が改善されることを目標とする。さらに、早期診断法の開発、早期治療の介入、発症予防への啓蒙活動を通じて難治性膵疾患の発症率の低減、進展阻止を目指す。

## I. 重症急性膵炎

### A. 研究目的

本研究班の平成20-22年度の重症急性膵炎に関する研究目的は、重症急性膵炎の救命率を一層改善するために、早期診断と早期治療の診療体系構築を目指すことであった。そのために、①急性膵炎、重症急性膵炎の全国調査を行い、

②重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況の調査と、③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調査を施行した。調査結果に基づいて、④重症急性膵炎治療開始の golden time の設定に関する検討、⑤急性膵炎重症化の早期予知としての perfusion CT の有用性の検討、⑥急性膵炎重症度判定基準(2008)の検証、⑦急性膵炎の搬送基準、高次医療施設要件の設定、⑧重症急性膵炎の特殊療法の有用性に関する検証、⑨急性膵炎の栄養と腸管対策に関する指針の検討を行い、重症急性膵炎の理想的な診療体系を提言した。また、⑩急性膵炎の早期診断法—尿中 trypsinogen 2 の有用性の検討、⑪急性膵炎初期診療コンセンサスの改訂、によって急性膵炎の早期診断法と早期治療指針を確立する。さらに、大きな医療問題である ERCP 後膵炎の早期診断と発症予防法の開発のため、⑫ 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)、⑬ハイリスク群における ERCP 後の内視鏡的ステント留置術、を検討した。

## B. 研究方法

### 1. 急性膵炎，重症急性膵炎の全国調査

2007年1月1日から2007年12月31日までの1年間に急性膵炎で受療した患者について全国調査を行った。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13,758診療科より層化無作為抽出法によって3,027科を抽出した。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%とした。特に膵疾患患者の集中する施設は特別階層とし全病院を調査対象(抽出率100%)とした。対象科に調査票を送付し，急性膵炎患者数の報告を依頼した(一次調査) [平成20年度]。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を用いて行った<sup>1)</sup>。一次調査で患者有りとは回答が得られた693施設に二次調査票(症例調査票)を送付した [平成21年度]。急性膵炎患者の臨床徴候，検査所見，画像所見，治療法を記載するよう依頼した。また，急性膵炎治療の最適な初期診療システムの確立のために，急性膵炎の診療体制，重症例に対する特殊療法，他施設からの搬送のタイミング，発症から治療開始までの時間，搬送時間，発症以降入院までの治療内容，患者予後と予後に影響を与えた因子等について第二次調査結果の詳細な解析を行なった [平成22年度]。

### 2. 重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況

厚生労働省厚生労働行政総合情報システム(WISH)に入力された臨床調査個人票を集計・解析した [平成20-22年度]。あわせて全国47都道府県に対してアンケートを行い，医療費受給者証の新規ならびに更新受給者数，さらに更新した患者の受給開始年度，更新理由について回答を得た。これらの結果を1998年度から2008年度までの結果と比較検討した。

### 3. 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

DPC導入病院で重症急性膵炎患者に実際に投入された医療費とDPC算定による算定額，成因，重症度，治療法の関連について調査した。2008年12月に本研究班研究代表者，研究分担者の所属する13診療科に調査票を送付し [平成20年度]，その結果を参考に若干の検討項目を加え，2009年6月に本研究班の研究協力者を中心に68診療科に調査票を送付した [平成21年度]。

### 4. 重症急性膵炎治療開始の golden time の設定に関する検討

2007年に発症した急性膵炎の全国調査集計にもとづいて，症状出現から診断，治療開始，高次医療施設への搬送，特殊治療開始までの時間と重症度，予後について検討した。症状出現からの時間を12時間以内，12～24時間，24～48時間，48～72時間，72時間以降に分け，それぞれの時間区分ごとの重症度，死亡率について検討した。研究班の最終調査に基づいて，死亡症例のうち，急性膵炎が関連している死亡のみを死亡例として検討し，急性膵炎が関連しないと回答された症例は死亡例から除外した [平成21-22年度]。

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

厚労省難治性膵疾患に関する調査研究班およびその関連施設において，発症から72時間以内に入院した急性膵炎症例を対象として，Multi-detector raw CT (MDCT)による perfusion CT<sup>2)</sup>と造影CTを行った。さらに，発症から2～3週間後に perfusion CTおよび造影CTを行い，膵虚血の診断，炎症の進展範囲の診断，膵壊死の予測に perfusion CTと造影CTのいずれが有用か比較検討した。被曝線量に関する検討 [平成20年度]，撮像法，読影法，被曝線量の低減に関する検討 [平成21年度]，通常の造影CTと膵虚血の診断，膵壊死の予測について症例の比較検討を行った [平成22年度]。

表 1

**A 予後因子 (予後因子は各1点とする。)**

1	Base Excess $\leq$ -3mEq/L または ショック(収縮期血圧 $\leq$ 80mmHg)
2	PaO <sub>2</sub> $\leq$ 60mmHg(room air) または 呼吸不全(人工呼吸管理が必要)
3	BUN $\geq$ 40mg/dL(またはCr $\geq$ 2mg/dL) または 乏尿(輸血後も1日尿量が400mL以下)
4	LDH $\geq$ 基準値上限の2倍
5	血小板数 $\leq$ 10万/mm <sup>3</sup>
6	総Ca値 $\leq$ 7.5mg/dL
7	CRP $\geq$ 15mg/dL
8	SIRS診断基準*における陽性項目数 $\geq$ 3
*SIRSの診断基準項目: (1)体温 $>$ 38°Cまたは $<$ 36°C、 (2)脈拍数 $>$ 90回/分、(3)呼吸数 $>$ 20回/分または PaCO <sub>2</sub> $<$ 32mmHg、(4)白血球数 $>$ 12,000/mm <sup>3</sup> もしくは $<$ 4,000/mm <sup>3</sup> または $>$ 10%幼若球出現	
9	年齢 $\geq$ 70歳

**B 造影CT Grade**

1 炎症の腓外進展度

前 腎 傍 腔	0点
結腸間膜根部	1点
腎 下 極 以 遠	2点

2 腓の造影不良域  
腓を便宜的に3つの区域(腓頭部、腓体部、腓尾部)に分け、判定する。

各区域に局限している場合、 または腓の周辺のみの場合	0点
2つの区域にかかる場合	1点
2つの区域全体をしめる、 またはそれ以上の場合	2点

1 2 スコア合計 1点以下: Grade 1  
2点 : Grade 2  
3点以上: Grade 3

重症の判定

- A** 予後因子が3点以上または
- B** CT Grade 2以上

5. 急性膵炎重症度判定基準(2008)の検証

2007年に発症した急性膵炎の全国調査症例集計に基づいて、新重症度判定基準 [表 1]<sup>3)</sup>、旧重症度判定基準<sup>4)</sup>、Ranson score, APACHE II score との比較検討を行った [平成21-22年度]。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。

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

研究 1. 2009年 7月に改訂・出版された「急性膵炎診療ガイドライン2010」<sup>5)</sup>の改訂作業に参加し、搬送基準など部分的見直し作業を行った [平成20年度]。

研究 2. 2009年12月に本研究班構成員45施設に対して、搬送基準と高次医療施設に関するアンケートを行った [平成21年度]。

研究 3. 急性膵炎全国調査(2007年度症例)の二次調査集計データベースから、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 [平成22年度]。

7. 重症急性膵炎の特殊療法の有用性に関する検証

蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動注療法(CRAI)<sup>6)</sup>の多施設共同ランダム化比較試験

(RCT)を計画するため、施行可能な解析条件をデザインし、プロトコルの作成に向けてコンセンサスを形成した [平成20-21年度]。その結果、抗菌薬の腓局所動注療法の randomized control trial (RCT)が妥当と考えられ、実施するためのプロトコルを作成した [平成22年度]。

8. 急性膵炎の栄養と腸管対策に関する指針

本研究班が2006年度に行った前向き急性膵炎全国調査の解析結果から、わが国における重症急性膵炎に対する腸管対策の問題点を抽出し、それらを克服可能なプロトコルを作成した [平成20年度]。2007年の急性膵炎全国調査の解析結果から、本邦における重症急性膵炎に対する腸管対策の問題点を抽出し、現時点の経腸栄養プロトコルを検討した [平成21-22年度]。

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<sup>7)</sup>の有用性に関する多施設共同研究を行った [平成20-22年度]。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<sup>3)</sup>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した。さらに、尿中 trypsinogen activation peptide (TAP)測定<sup>8)</sup>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、D<sub>4</sub>K を特異的に認識する抗体を用いた競合 ELISA 法で行った。

#### 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のため、2008年8月末より本研究班の研究分担者と研究協力者からワーキンググループ委員を募集し、2008年11月に構成メンバーを決定した [平成20年度]。各委員に改訂項目の問題提起の依頼をメールにて行い、内容の項目立てを作成した [平成21年度]。作業を進め、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完成させた [平成22年度]。

#### 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 [平成20-22年度]。各症例についてアンケート調査と採血を行った。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 [平成22年度]。

#### 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 後の内視鏡的ステント留置<sup>9)</sup>がハイリスク群の急性膵炎発症を抑制するか否かを検討するため、過去に分担責任者が所属する東海大学で行われたプロトコールとその結果について検証した。ERCP 後膵炎の高危険群を膵管ステント留置術の適応とした。片フラップ・ストレートタイプの自然脱落ステントを用い、無作

為に膵管ステント留置術と非留置術の2群に割つけ、ERCP 後膵炎の発症頻度、重症度、成功率に関して前向きに検討した。臨床治験検討委員会に提出し、承認を得て開始した。1群30例でステント留置群と非留置群で合計60例を対象とした [平成20年度]。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 [平成21-22年度]。

(倫理面への配慮)

臨床調査・研究は研究代表者と担当研究分担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、個人情報の保護に努めた。

尿中膵酵素、血中因子および遺伝子解析においては、研究代表者と研究分担者の所属する施設、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。

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一尿中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[平成21年度報告]。

##### 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)[平成22年度報告]。

###### 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 $59.3 \pm 18.0$ 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ERCP3.4%、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2]。成因を年齢別に解析すると、20-50代では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3]。

###### 4) 併存疾患

併存疾患では糖尿病の頻度が最も高く(11.0%)

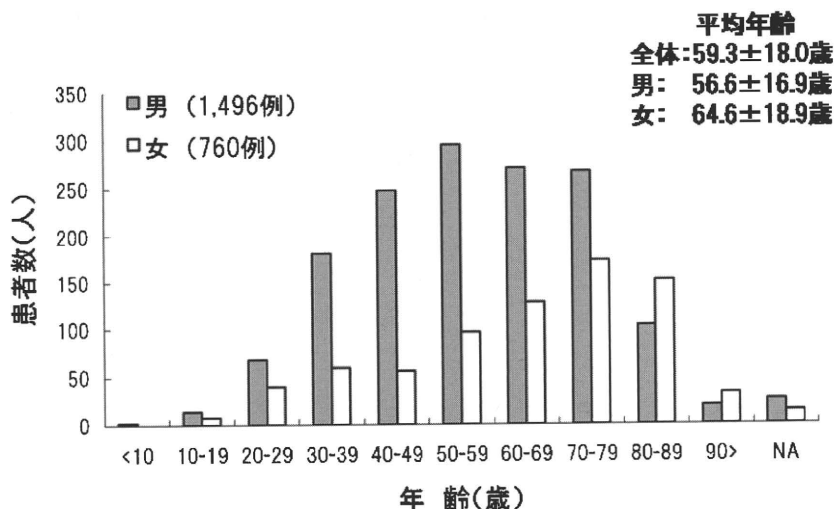


図1 急性膵炎の男女別年齢分布

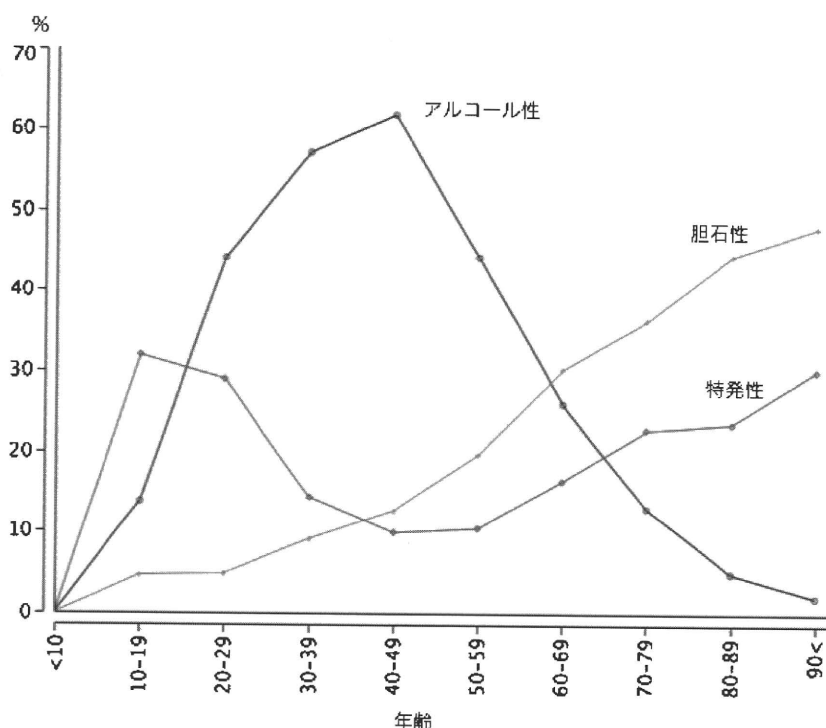


図2 急性膵炎の年齢別成因頻度

表2 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。

表3 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。

%), 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

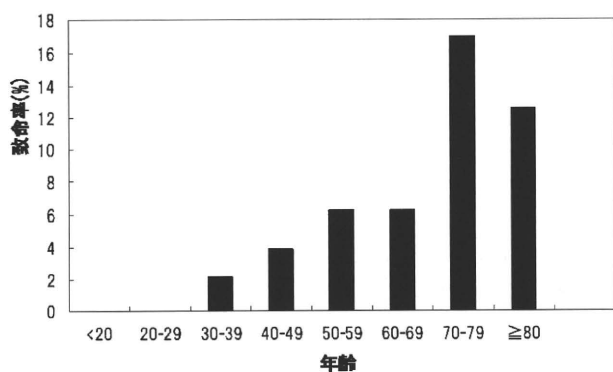


図3 重症急性膵炎の年齢別致命率

表4 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5 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6 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

出血・腹腔内出血(8.1%)が次いだ [表4]。

## 7) 急性膵炎とBMI

BMI 25以上の例では25未満の例に比べ、有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5]。

## 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6]。

(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<sup>10)</sup>、2003年の推定受療患者数が35,300人<sup>11)</sup>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<sup>3)</sup>と旧重症度判定基準<sup>4)</sup>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 [平成22年度報告].

(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, 膵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.

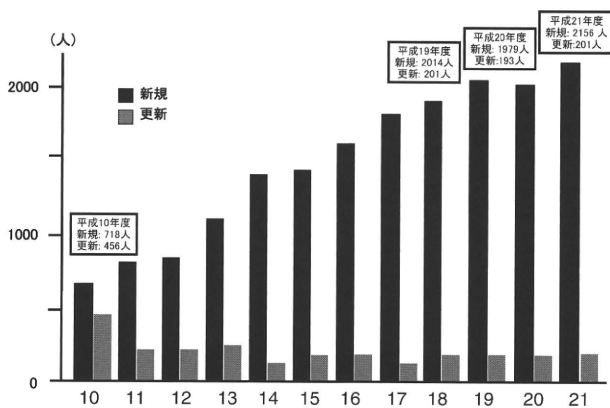


図4 受給者数の年次変化

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. 重症急性膵炎に対する包括的診療報酬制度による診断分類および点数の妥当性に関する検討

2009年9月の時点で, 18科より64症例について回答が得られた. そのうち37症例(57.8%)で出来高算定額がDPC算定額を超えており, その平均超過額は1か月約52.6万円であった. 重症度スコア, 予後因子スコアの高い例で出来高算定額がDPC算定額を超えている例が多くみられた. また, ICU管理, 人工呼吸器管理, 血液浄化療法が必要であった多数例と, 死亡例全8例で出来高算定額がDPC算定額を超えていた [平成21年度報告].

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

### 4. 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

	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 7]。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 [平成22年度報告]。

(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 [平成22年度報告] [表 8]。

(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 [平成22年度報告] [表 9]。

(4) 症状出現から膵局所動注療法開始までの時間と死亡率

膵局所動注療法開始までの時間を48時間以

内と48時間以降に分けて死亡率を検討すると、前者では死亡率10.5%，後者では死亡率26.7%と48時間以内の動注群で死亡率が低かった [平成21年度報告]。

(5) 症状出現から CHDF 開始までの時間と死亡率

48時間以内に CHDF を開始した例の死亡率は30.8%，48時間以降開始例の死亡率は46.7%であった [平成21年度報告]。

(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。

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

膵の perfusion CT と通常の dynamic CT における被爆線量を検討した結果、80 kv, 30 mA, 1.5 s/1 回転、54秒撮像の条件下における

表 7 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 8 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 9 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%

被爆線量は73.6 mG であり，通常の dynamic CT の被爆線量70-80 mG と同等であることが示された [平成20年度報告].

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 [平成22年度報告].

(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) 旧重症度判定基準と新重症度判定基準の相関

新旧のスコアの間には有意な相関が認められた [図6]. 旧スコアからの換算式は，新スコア =  $0.3738 + 0.4415 \times$  旧スコアとなるが，旧スコアでの高次医療施設への搬送基準9点は新スコアでは4.347点であり，新スコアでの重症の基準である3点は旧スコアでは5.95点であった [平成20年度報告].

### (2) 症状出現から24時間以内の重症度と死亡率

旧基準<sup>4)</sup>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<sup>3)</sup>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

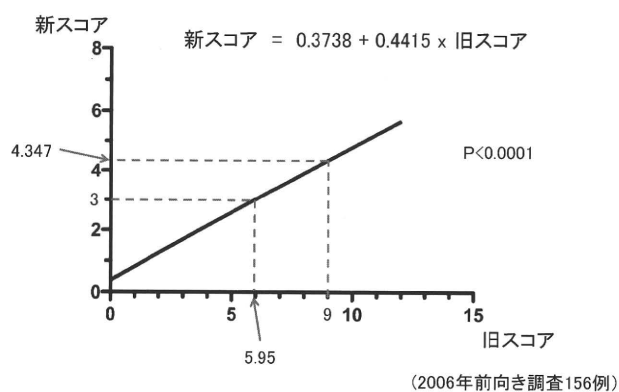


図6 新スコアと旧スコアの相関

表10 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%

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 [平成22年度報告] [表10].

### (3) 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 [平成22年度報告].

### (4) 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 [平成22年度報告].

(5) 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

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 [平成22年度報告] [表11].

(考察) 重症度判定基準2008がより死亡率の高い重症群の検出に有用であることを示すとともに，死亡率の高い重症肺炎に公費負担を行う「特定疾患」の理念に合致したものであることが明らかとなった。また，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. 急性肺炎の搬送基準，高次医療施設要件の妥当性の検証

平成20年度の研究で，2008年10月からすでに実施されている新重症度判定基準および，わが国の EBM と医療情勢を鑑み，搬送基準および高次医療施設要件(案)を提案した [表12].

2007年の全国調査2次調査の解析から，急性肺炎2,256症例における明らかな転送症例は315例(14%)であった。急性肺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

表11 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

表12 搬送基準および高次医療施設要件(案)

<input type="checkbox"/>	急性肺炎は入院治療が原則である。初期に軽症であっても経時的な重症度判定で，以下の基準を満たせば搬送を考慮する。
<input checked="" type="checkbox"/>	重症度スコア $\geq 3$ 点(もしくはCT Grade $\geq 2$ )では，重症急性肺炎に対応できる施設での治療が望ましい。
<input checked="" type="checkbox"/>	発症から48時間以内の重症度スコア $\geq 3$ 点およびCT Grade $\geq 2$ では，高次医療機関*へ搬送する。
*	ここでいう高次医療施設とは，ICU管理，IVR，CHDF，内視鏡治療，外科的治療，NSTの可能な施設を指す。

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 $\geq 3$ 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。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 [平成22年度報告].

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%)，胆石性肺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肺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 [平成22年度報告].

(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. 重症急性肺炎の特殊療法の有用性に関する検証

急性肺炎における感染対策としての抗菌薬脾局所動注<sup>6)</sup>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肺炎症例を対象とし，予後因子スコアによる重症度や

造影不良域の範囲や腓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腓および腓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[平成22年度報告]。

(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

2006年度の膵臓専門施設における前向き調査結果に基づいて、「急性膵炎における栄養と経腸栄養の治療指針(最終案)」を作成した[平成21年度報告][表13]。指針では、重症膵炎における EN は単なる栄養補給ではなく後期感染に対する予防策であること、経胃チューブによる栄養投与も経腸栄養チューブが留置不能の場合の選択肢として選択可能であること、EN の開始基準、禁忌、中止基準、終了基準を明記することを強調した。

2007年全国調査の解析では、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

表13

### 急性膵炎における栄養と経腸栄養の治療指針(案)

#### 軽症例

軽症例では特に栄養療法は必要ではない。膵酵素の正常化までは絶食とし、細胞外液による補液を行うが、腹痛が軽快し膵酵素が正常化すれば経口摂取を開始する。

#### 重症例

重症例における早期からの経腸栄養(enteral nutrition : EN)の併用は完全静脈栄養(total parenteral nutrition : TPN)に比べ感染合併率を低下させ、在院日数と医療コストを減少させる。

#### 目的

単なる栄養補給が目的ではなく、発症早期に引き起こされる bacterial translocation 防止と免疫不全を、主として腸管免疫の賦活により改善し、後期感染の合併を防止すること目的として行う。

#### 投与経路

標準的には、栄養チューブを Treitz 靭帯を越えて先端を空腸に留置する。透視下での持続動注療法を行う場合は、開始前に空腸に栄養チューブを留置することが必要となる。空腸への栄養チューブ留置が困難であった場合は、経鼻胃管を挿入し胃内容排泄遅延がない場合は胃内への栄養剤投与も可能である。感染を併発して手術を行った場合には、空腸内に手術的に経皮的に栄養カテーテルを挿入留置してもよい。

#### 投与内容と投与量

経腸栄養剤の種類としては、特殊なものを用いる必要はなく、一般的成分栄養剤で充分であるが、最近では免疫強化栄養剤も使用可能である。初期には栄養源としての意味よりも腸管対策として行う観点から、300 kcal/日程度の少量投与でも出来る限り早期から開始し、腸管運動を観察しつつ、投与総カロリーが安静時必要エネルギーの1.2-1.5倍となることを目安に投与量を増量する。この場合、全カロリーを経腸的に投与する必要はなく、投与水分量にも留意し、経腸栄養と適宜組み合わせる。

#### 経腸栄養の開始基準

腸管運動を蠕動音ないし排ガスで確認すれば経腸栄養を開始する。重症例では、腹部写真や造影 CT を参考にして腸管穿孔や、壊死などの合併病変がないことを確認することも必要である。持続動注療法を施行する症例では、血管造影時に NOMI の所見がないことも確認する。腸管病変が見られない場合は、空腸内に挿入したチューブからラクツロースやブドウ糖液を少量注入して、腸管蠕動を刺激してもよい。

#### 経腸栄養の禁忌

- 腸管穿孔や腸管壊死が疑われる場合。
- 消化管出血を認める場合。
- 虚血性腸炎による下痢が疑われる場合。

#### 経腸栄養の中止基準

- 腹痛が再燃増強する場合。
- 血清膵酵素が再上昇する場合。

#### 経腸栄養の終了基準

- 全身状態が改善し、経口摂取が可能になったら終了して、経口摂取に切り替える。

(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。また免疫能強化剤は3例に選択されたのみであった [平成22年度報告]。

(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 [平成22年度報告]。

(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適用可能かどうかについて検証する予定である [図7]。同時に ERCP 後膵炎症例について

## 急性膵炎患者の動向

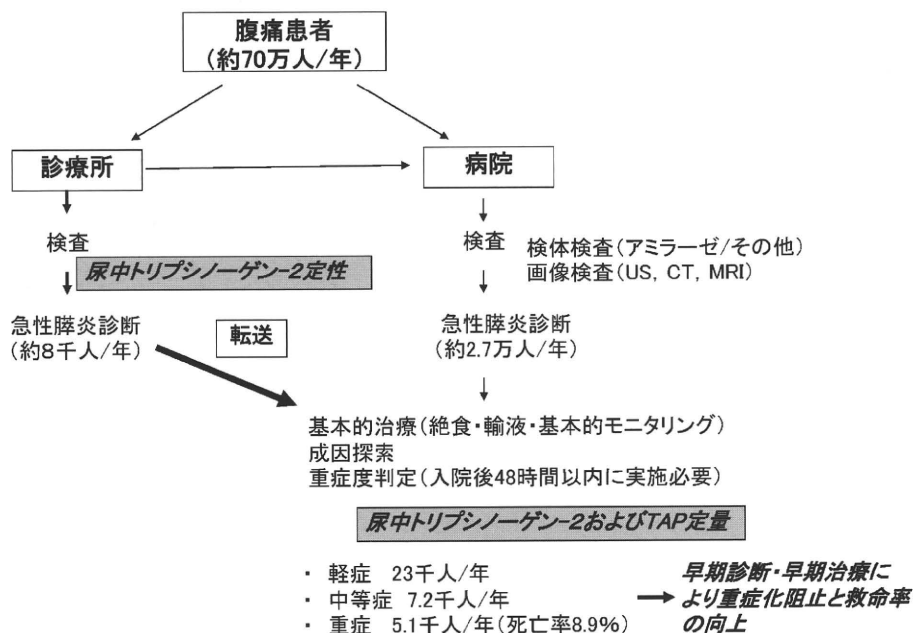


図7 急性膵炎患者の動向

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<sup>12)</sup>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 [平成22年度報告]。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

(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」<sup>5)</sup>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基に暫定基準を作成した [平成21年度報告] [表14]。

表14 ERCP 後急性膵炎診断基準案

ERCP 施行 3時間後	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 上腹部に ERCP 後3時間以内に自発痛と圧痛が出現。(以前からある時は疼痛の増強があること)</li> <li>2. 血中膵酵素の上昇を ERCP 後3時間以内に認める。(上昇は ERCP 前の血中膵酵素値を考慮して判断するが原則として<u>正常値の5倍以上</u>とする。)</li> </ol> 2項目が該当し, 穿孔, 出血, 感染などの他の偶発症の合併を除外できる時。
ERCP 施行 翌日	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 上腹部に ERCP 後24時間以内に自発痛と圧痛が出現。(以前からある時は疼痛の増強があること)</li> <li>2. 血中膵酵素の上昇を ERCP 後24時間以内に認める。(上昇は ERCP 前の血中膵酵素値を考慮して判断するが原則として<u>正常値の2倍以上</u>とする。)</li> <li>3. 画像で膵に急性膵炎に伴う異常がある。(以前から異常の時はさらに増強していること)</li> </ol> 3項目中2項目が該当し, 穿孔, 出血, 感染などの他の偶発症の合併を除外できる時。

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 [平成22年度報告]．

(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 [平成22年度報告]．

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 [平成22年度報告]．

(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

本研究班の平成20–22年度の重症急性膵炎に関する研究目的は，慢性膵炎の全国調査と臨床診断基準の改訂を行い，本邦における慢性膵炎患者の実態を明らかにすること，および，臨床診断基準の改訂によって早期慢性膵炎の疾患概念を確立し，早期治療の介入により患者予後の改善を目指すことであった．そのために，①慢

性膵炎の実態に関する全国調査，②慢性膵炎臨床診断基準改訂と妥当性の検討，③早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査，④早期慢性膵炎と経口蛋白分解酵素阻害(PI)薬使用の実態調査を進めた．また，⑤慢性膵炎の素因に関する検討，によって発症の患者側背景を明らかにし，病態の進展阻止と長期予後改善のために，⑥慢性膵炎線維化の治療法の開発，⑦膵性糖尿病全国調査2005の最終報告，⑧慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成，⑨膵仮性嚢胞および膵石症の内視鏡治療ガイドライン作成，⑩慢性膵炎と膵癌の関連性，の各課題について検討を進めた．

### 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 [平成20年度]．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 [平成21年度]．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<sup>1)</sup>を用いた．二次調査票を回収して解析を加え，本邦における慢性膵炎患者の実態を報告した [平成22年度]．

#### 2. 慢性膵炎臨床診断基準改訂と妥当性の検討

日本膵臓学会，日本消化器病学会と共同で慢性膵炎臨床診断基準の改訂作業を進めた．2006年6月28日に第1回改訂委員会を開催してから，4回の改訂委員会を開催し，本研究班平成20年度第1回研究打ち合わせ会で改訂試案を発表した．その後，病理診断項目の簡略化を進め，再度全体の調整を行い，2009年に公

表した [平成20-21年度]. 予備的検討として、東北大学消化器内科で慢性膵炎を疑われ検査入院した154症例について、改訂案を適用し現行基準と比較した [平成20年度].

### 3. 早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査

「慢性膵炎臨床診断基準2009」<sup>13)</sup>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。調査施設は、本研究班班員と研究協力者の施設とした [平成20-22年度].

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。

### 4. 早期慢性膵炎と経口蛋白分解酵素阻害(PI)薬使用の実態調査

早期慢性膵炎と経口PIの使用実態調査を行うための予備調査として京滋地区でアンケート調査を行った。平成20年11月20日開催の「京滋膵疾患フォーラム」において、参加医師にアンケート調査を行った [平成20年度]. 平成21年度は、慢性膵炎と経口PIの使用実態調査に関して、京滋地区医療機関にアンケート調査を行った [平成21年度]. アンケートは、①勤務形態、②専門領域、③経口PIの使用状況、④処方対象疾患、⑤経口PI投与継続方針、⑥経口PI投与期間、⑦使用薬剤の7項目とした。インターネットで抽出した診療所を含む医療機関3,200施設の代表者(病院では診療科長)に郵送で依頼した。2009年6月30日発送を開始し、同封した返信封筒による回答の締め切りを同年7月31日とした。

### 5. 慢性膵炎線維化の治療法の開発

全国調査の二次調査登録患者を対象に、膵石

あり例を症例、膵石なし例を対照とし、メシル酸カモスタット、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)、アンジオテンシン受容体阻害薬(ARB)、チアゾリジン誘導体の使用状況を記載した臨床調査票を基に、症例対照研究を行う計画を立てた [平成20年度]. まず、症例群と対照群で、上記薬剤使用との関連を検証する。次いで、症例群では石灰化が確認された日を、対照群では調査日を基準日とし、膵炎の推定発症日、石灰化の確認日、治療薬剤の投与開始日を調査し、薬剤投与期間と石灰化の関連を検討する。

### 6. 膵性糖尿病全国調査2005最終報告

2005年1月1日から2005年12月31日までに受療した膵性糖尿病患者(膵炎、膵外傷、膵手術後、膵腫瘍、膵へモクロマトーシス、自己免疫性膵炎、膵形成不全などに伴う糖尿病)を対象とした。一次調査の調査対象は層化無作為抽出法で施行した。回答が得られた施設に対して二次調査票(症例調査票)を送付した。一次調査による受療患者数、新規発症数の推定には、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を用いた。最終報告では膵疾患発症に伴い初めて糖尿病が発症した症例(真の膵性糖尿病患者)を対象に解析した [平成20年度]. さらに、慢性膵炎に伴う真の膵性糖尿病の病態についても検討した。

### 7. 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)」<sup>14)</sup>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 Hpy 188III を用いた PCR-RFLP によって解析した<sup>15)</sup>。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 [平成20-22年度].

## 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<sup>16)</sup>. exon7 に関しては両方向からの direct sequenceを行った [平成20-22年度].

## 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<sup>17)</sup>. PSTI 値は2抗体法の RIA キットにより測定した [平成20-22年度].

## 8. 膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン作成

本研究班の研究分担者を中心にワーキンググループを立ち上げ, 「膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン」を作成した [平成20-21年度].

## 9. 慢性膵炎の合併症に対する内視鏡治療ガイドライン作成 一膵石症の内視鏡治療ガイドライン—

本研究班研究分担者を中心に, 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 [平成21-22年度].

## 10. 慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成

慢性膵炎の禁酒・生活指導の現況を把握し, その問題点を抽出するため班員および研究協力員の施設に「慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成に関するアンケート」を送付した. 42施設に送付し, 回答を得た15施設(回答率35.7%)について解析を行った [平成20年度]. 解析結果より, 膵疾患専門医においても断酒指導やアルコール依存症患者専門施設との連携は非常に少なく, 栄養指導も医師ではなく栄養士などのコメディカルワーカーが主体である現状が判明した. そのため指針作成にあたり, 日常診療にお

いてアルコール性慢性膵炎患者の断酒指導や専門施設との連携が取りやすく, コメディカルにも理解しやすい形式を目標とすることにした. ワーキンググループ委員に指針草案の作成を依頼し, 回答を得た指針草案について検討を行った [平成21年度]. 断酒指導, 栄養指導という Evidence の少ない領域の指針であるため, 各指針案の評価は Delphi 法<sup>18)</sup>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 [平成22年度].

## 11. 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 [平成21年度]. 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 [平成22年度].

(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 一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 [平成21年度報告]。

#### 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 [平成22年度報告] [表15]。

(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<sup>19)</sup>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

表15 慢性膵炎確定及び準確定例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。

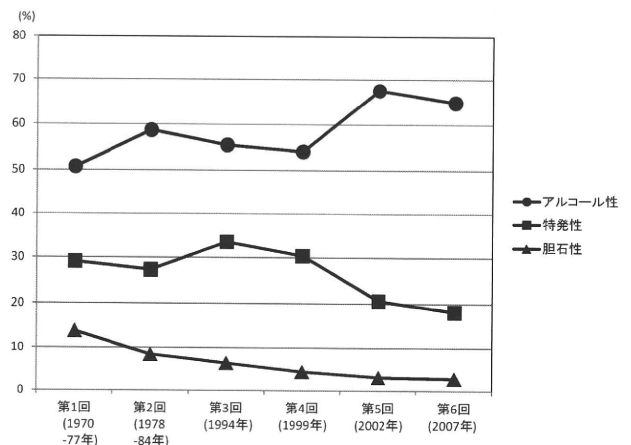


図8 慢性膵炎の成因別頻度の推移

[図8].

### 2. 慢性膵炎臨床診断基準改訂と妥当性の検討

慢性膵炎臨床診断基準を改訂し [表16-19]<sup>13)</sup>, 改訂案に基づき診断の手順をフロー図で示した [図9]. 東北大学消化器内科で慢性膵炎を疑われて検査入院した154例について現行基準を用いて診断すると、慢性膵炎確定が133例、準確定が8例、疑診が13例であった。この154例に改訂案を適用した場合、18例(11.7%)が現行基準の診断と一致しなかった。

表16 慢性膵炎の定義と分類(案)

定義：

膵臓の内部に不規則な線維化，細胞浸潤，実質の脱落，肉芽組織などの慢性変化が生じ，進行すると膵外分泌・内分泌機能の低下を伴う病態である。膵内部の病理組織学的変化は，基本的には膵臓全体に存在するが，病変の程度は不均一で，分布や進行性も様々である。これらの変化は，持続的な炎症やその遺残により生じ，多くは非可逆性である。

慢性膵炎では，腹痛や腹部圧痛などの臨床症状，膵内・外分泌機能不全による臨床症候を伴うものが典型的である。臨床観察期間内では，無痛性あるいは無症候性の症例も存在し，このような例では，臨床診断基準をより厳密に適用すべきである。慢性膵炎を，成因によってアルコール性と非アルコール性に分類する。自己免疫性膵炎と閉塞性膵炎は，治療により病態や病理所見が改善する事があり，可逆性である点より，現時点では膵の慢性炎症として別個に扱う。

分類：

- アルコール性慢性膵炎
- 非アルコール性慢性膵炎(特発性，遺伝性，家族性など)

注1. 自己免疫性膵炎および閉塞性膵炎は，現時点では膵の慢性炎症として別個に扱う。

表17 慢性膵炎臨床診断基準(案)

慢性膵炎の診断項目

- |             |                            |
|-------------|----------------------------|
| ①特徴的な画像所見   | ④血中または尿中膵酵素値の異常            |
| ②特徴的な組織所見   | ⑤膵外分泌障害                    |
| ③反復する上腹部痛発作 | ⑥1日80g以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴 |

慢性膵炎確定：a, bのいずれかが認められる。

- ①または②の確定所見。
- ①または②の確定所見と，③④⑤のうち2項目以上。

慢性膵炎準確定：

- ①または②の確定所見が認められる。

早期慢性膵炎：

- ③～⑥のいずれか2項目以上と早期慢性膵炎の画像所見が認められる。

注2. ①，②のいずれも認めず，③～⑥のいずれかのみ2項目以上有する症例のうち，他の疾患が否定されるものを慢性膵炎疑診例とする。疑診例には3か月以内にEUSを含む画像診断を行うことが望ましい。

付記. 早期慢性膵炎の実態については，長期予後を追跡する必要がある。

### 慢性膵炎診断の手順 (改訂案)

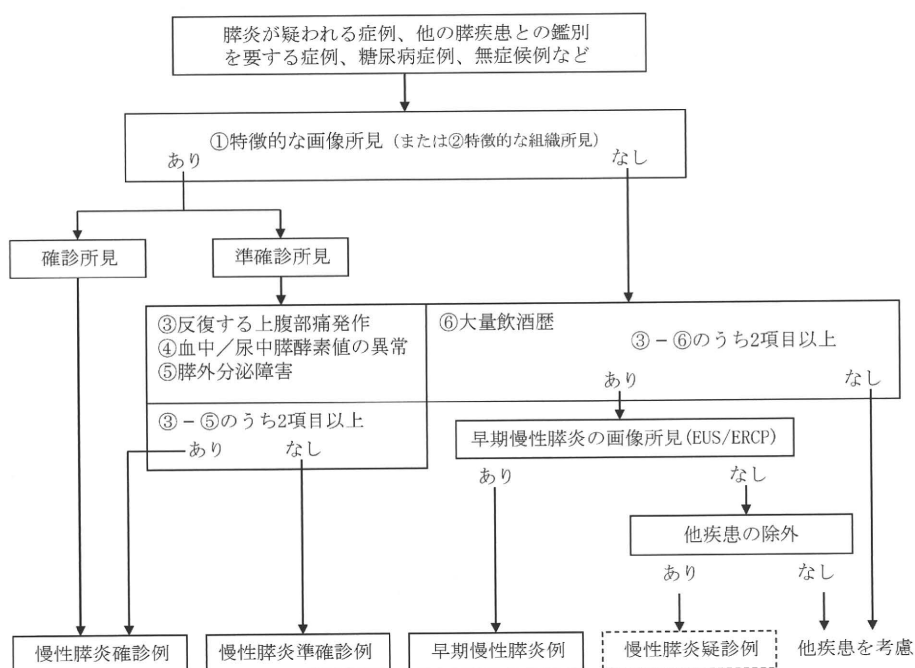


図9 慢性膵炎診断の手順(改訂案)