表18

慢性膵炎の診断項目

①特徴的な画像所見

確診所見：以下のいずれかが認められる.

a. 膵管内の結石.

b. 膵全体に分布する複数ないしび漫性の石灰化.

c. ERCP 像で，膵全体に見られる主膵管の不整な拡張と不均等に分布する不均一*1かつ不規則*2な分枝膵管の拡張.

d. ERCP 像で，主膵管が膵石，蛋白栓などで閉塞または狭窄している時は，乳頭側の主膵管と分枝膵管の不規則な拡張.

準確診所見：以下のいずれかが認められる.

a. MRCP において，主膵管の不整な拡張と共に膵全体に不均一に分布する分枝膵管の不整な拡張.

b. ERCP 像において，膵全体に分布するび漫性の分枝膵管の不規則な拡張，主膵管のみの不規則な拡張，蛋白栓のいずれか.

c. CT において，主膵管の不規則なび漫性の拡張と共に膵辺縁が不規則な凹凸を示す膵の変形.

d. US(EUS)において，膵内の結石または蛋白栓と思われる高エコーまたは膵管の不整な拡張を伴う辺縁が不規則な凹凸を示す膵の変形.

②特徴的な組織所見

確診所見：膵実質の脱落と線維化が観察される．膵線維化は主に小葉間に観察され，小葉が結節状，いわゆる硬変様をなす.

準確診所見：膵実質が脱落し，線維化が小葉間または小葉間・小葉内に観察される.

④血中または尿中膵酵素値の異常

以下のいずれかが認められる.

a. 血中膵酵素*3が連続して複数回にわたり正常範囲を超えて上昇あるいは正常下限未満に低下.

b. 尿中膵酵素が連続して複数回にわたり正常範囲を超えて上昇.

⑤膵外分泌障害

BT-PABA 試験で明らかな低下*4を複数回認める.

表19

早期慢性膵炎の画像所見

a, b のいずれかが認められる.

a. EUS の膵実質および膵管所見11項目のうち，(1)～(4)のいずれかを含む 2 項目以上が認められる.

膵実質所見

(1) 点状高エコー(Hyperechoic foci)
(2) 索状高エコー(Hyperechoic strand)
(3) 辺縁不規則な凹凸(Lobular out gland margin)
(4) 分葉状エコー(Lobularity)
(5) 嚢胞(Cyst)
(6) 萎縮(Atrophy)
(7) 不均一エコー(Inhomogenous echo pattern)

膵管所見

(8) 膵管拡張(Ductal dilatation)
(9) 分枝膵管拡張(Side branch dilatation)
(10) 膵管不整(Duct irregularity)
(11) 膵管辺縁高エコー(Hyperechoic duct margins)

b. ERCP 像で，3 本以上の分枝膵管に不規則な拡張が認められる.

解説 1. US または CT によって描出される①膵嚢胞，②膵腫瘤ないし腫大，および，③膵管拡張(内腔が 2 mm を超え，不整拡張以外)は膵病変の検出指標として重要である．しかし，慢性膵炎の診断指標としては特異性が劣る．従って，①②③の所見を認めた場合には画像検査を中心とした各種検査により確定診断に努める.

解説 2. *1 "不均一" とは，部位により所見の程度に差があることをいう.
*2 "不規則" とは，膵管径や膵管壁の平滑な連続性が失われていることをいう.
*3 "血中膵酵素" の測定には，膵アミラーゼ，リパーゼ，エラスターゼ 1 など膵特異性の高いものを用いる.
*4 "BT-PABA 試験(PFD 試験)における尿中 PABA 排泄率の低下とは，6 時間排泄率70％以下をいう.

解説 3. MRCP については，
1) 磁場強度1.0テスラ(T)以上，傾斜磁場強度15 mT/m 以上，シングルショット高速 SE 法で撮像する.
2) 上記条件を満足できないときは，背景信号を経口陰性造影剤の服用で抑制し，膵管の描出のため呼吸同期撮像を行う.

現行基準の確診133例では，3 例(2.3％)のみが改訂案で診断が変わり，2 例は準確診，他の 1 例は早期慢性膵炎と診断された．一方，現行基準の準確診 8 例は全てが改訂案で診断が変わり，5 例が画像所見に臨床症状と検査所見が加わることによって確診と診断され，2 例が早期

慢性膵炎と診断された．現行基準で疑診と診断された13例中７例が改訂案では早期慢性膵炎，6例が疑診例と診断された［平成20年度報告］［**図10**］.

2010年１月14日までにアンケート調査票を送付した16施設のうち11施設から有効な回答が得られた．旧診断基準[14]では確診75.9％，準確診9.4％，疑診14.6％であったのに対し，新基準[13]による診断では確診72.1％，準確診11.3％，疑診8.1％，早期5.3％，除外3.2％となった［平成21年度報告］．調査項目２に対する有効な回答は11施設から得られ，早期慢性膵炎患者53例が報告された．早期慢性膵炎患者の男女比は3.3：1，年齢分布は40～50代にピークがあり，慢性膵炎確診及び準確診例の年齢分布と比較すると，より若年と推定された．常習飲酒者は56.6％と過半数を占めたが，飲酒歴の無い患者も22.6％認められた．60.4％の患者が間欠痛を訴えたのに対し，持続痛は少なく，腹痛の既往の無い患者も15.1％存在した．病悩期間は１年未満が最も多く22.6％であった［平成21年度報告］.

（考察）　改訂診断基準は慢性膵炎の診断基準として臨床上妥当なものと考えられた．今後は多数の症例を用いて検討を重ね，臨床診断基準としての妥当性をさらに検証する必要がある．

この診断基準には，早期慢性膵炎の概念が，はじめて取り入れられた[13]．本研究班では早期慢性膵炎患者および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査も進行中であるが，それに先立ち診断の妥当性を検証する目的で早期慢性膵炎患者の臨床像を調査するアンケートを行った．アンケート調査によると早期慢性膵炎は，慢性膵炎患者全体の約５％に認められた．旧基準で疑診と診断されていた症例の中に早期慢性膵炎の診断基準に合致する症例が主に存在することが示唆された．早期慢性膵炎患者は，約３：１の比率で男性に多く，年齢分布は，慢性膵炎確診，準確診例のピークが50-60歳代に対し，早期慢性膵炎患者は40-50歳代であり10歳程度若いことが明らかとなった．早期慢性膵炎患者におけるアルコール常用飲酒者は過半数(56.6％)であり，この結果は本研究班で行っている2007年１年間に医療機関を受療した慢性膵炎患者を対象とした全国調査研究の結果(中間結果)で，アルコールが成因と思われた慢性膵炎患者の比率が全体の62.2％であったことと類似していた．また，早期慢性膵炎症例に飲酒なしが22.6％含まれたことから，本診断基準は非アルコール性慢性膵炎の早期症例も診断可能と推定される．持続痛の頻度は低いが，間欠痛の頻度が高く，現在も続いている間欠痛を訴える患者は39.6％であった．病悩期間は１年未満が最も多く，早期の病態であることを裏付ける結果であった．診断はEUSにより約90％が診断可能であり，改訂診断基準におけるEUS検査の重要性が強調される結果となった．今回のアンケート調査では，75％以上の早期慢性膵炎患者の転帰が不明であり，早期慢性膵炎症例の予後は明らかとはならなかった．

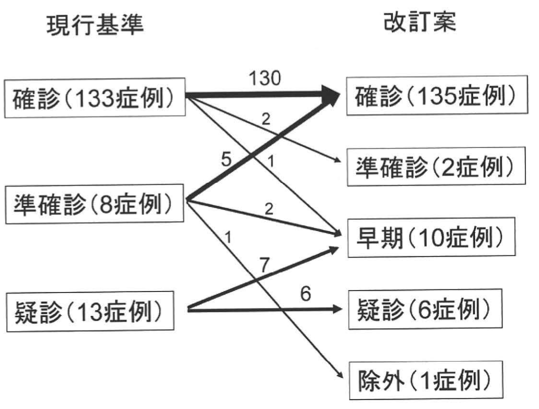

図10　慢性膵炎を疑われた154例の診断における現行基準と改訂案の比較

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

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［平成22年度報告］.

（考察）　早期慢性膵炎[13]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，今後の経過でどういう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．

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

京滋地区における調査票配布先3,200医療機関から513枚の調査票が回収できた．①診療科に関する回答数は重複を含めて計435で内科系が197（45.3%），外科系87（20%）と両者で65%強を占めていた．②経口PIの処方についての回答数は計386であったが，"処方したことがない"が53%であり，"処方したことがある"が20%，"ときどき処方する"が25%，"よく処方する"が2%であった．③経口PIを"よく処方する"および"ときどき処方する"と回答した医師の標榜診療科については，重複を含めて上位5位は内科，消化器科，外科，循環器科，呼吸器科であった．④保険診療で経口PI処方が認められている疾患について回答を求めた結果，経口PI投与対象の主体が慢性膵炎であることが判明した．⑤慢性膵炎に経口PIを処方する医師の勤務形態を調べた結果，回答数165の中では勤務医8%に対して開業医は91%と圧倒的に開業医が多かった．⑥慢性膵炎に対する経口PI投与継続の方針に関する調査では，"適正使用量で継続"が50%，"症状消失で減量"が24%，"症状消失で中止"が26%という結果であった．⑦最長投与期間に関する調査では，今回は回答数が少なく明らかな傾向は示すことが困難であった．⑧使用する経口PI製剤に関する調査では計198の回答が得られたが，後発品の使用は半数以下であり，先発品が57%で使用されていた［平成21年度報告］．

（考察） 慢性膵炎診断基準（2001年）[14]で"確診および準確診に合致しない慢性膵炎と思われる症例"（早期慢性膵炎を含めた疑診例を推定）に，積極的に経口PI内服治療が実施されている実態が判明した．PI処方対象疾患の81%は慢性膵炎であり，回答がえられた医師の勤務形態は勤務医8%に対して開業医は81%と圧倒的に開業医が多かった．今後はこの中に的確に診断された早期慢性膵炎がどの程度存在するのか明らかにすることが，慢性膵炎予後調査として重要と考えられた．

5. 慢性膵炎線維化の治療法の開発

全国調査の二次調査で登録された患者を対象に，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，ACI, 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ことを計画した．1)症例群と対照群で，上記薬剤の使用との関連を検証する．2)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，それぞれ基準日とし，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測定し，薬剤投与期間，投与期間と石灰化との関連を検討する．本検討により，In vitroで膵星細胞の活性を抑制することが示されている薬剤が，臨床的にも慢性膵炎の線維化進展に抑制効果を有するか，手がかりがつかめると期待される．

（考察） 現在，全国調査二次調査結果を解析中であり，膵線維化抑制の新たな治療への手がかりになるデータが期待される．

6. 膵性糖尿病全国調査2005最終報告

本邦における真の膵性糖尿病の2005年の年間受療者数は約19,500人と推定され2005年の糖尿病の0.8%を占めていた．有病患者数は人口10万人当たり約15.2人，新規発症数は約1.1人と推定された．真の膵性糖尿病は通常型糖尿病に比べ，網膜症の合併頻度が低かった［<u>図11, 12</u>］．慢性膵炎に伴う膵性糖尿病ではアルコール性が77.3%と最も多く，膵石の合併を62.5%に認めた．慢性膵炎に伴う膵性糖尿病で

は飲酒継続者が53.7％と多く，また，インスリン治療が66.7％に施行されていた．インスリン治療群で飲酒継続者に低血糖発症頻度が高率であった［平成20年度報告］［図13］．

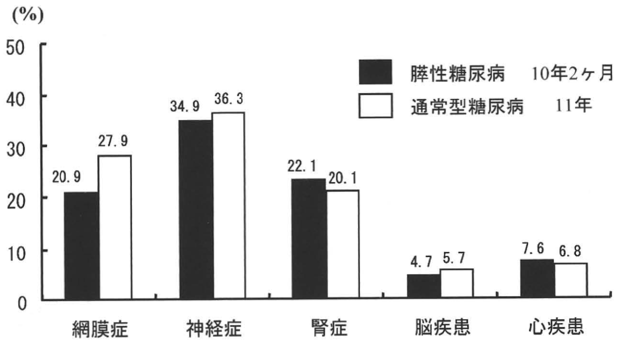

図11　真の膵性糖尿病患者における糖尿病合併症の頻度

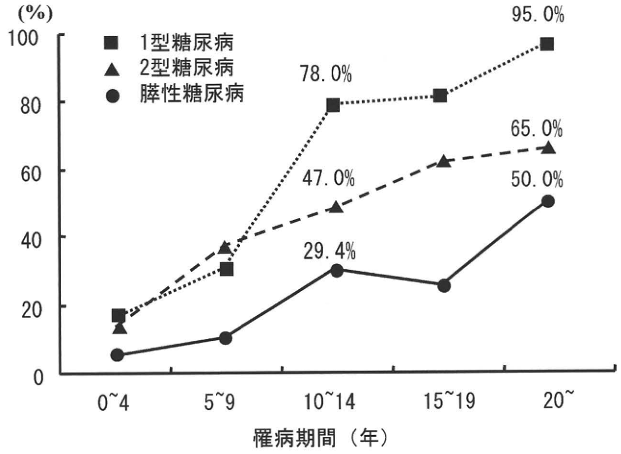

図12　糖尿病罹病期間別の網膜症合併症頻度

（考察）　慢性膵炎で膵性糖尿病を合併している症例には禁酒を第一とした生活指導が重要であることが確認された．

7．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)［平成22年度報告］．

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

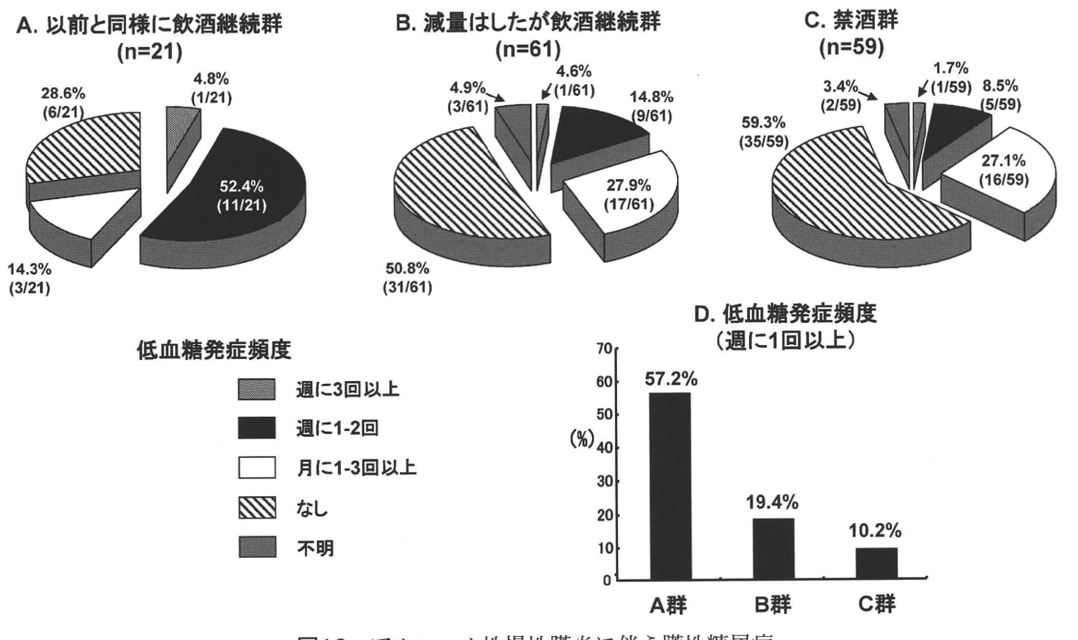

図13　アルコール性慢性膵炎に伴う膵性糖尿病
—インスリン治療者の飲酒状況による低血糖発症頻度—

されなかった［平成22年度報告］.

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±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［平成22年度報告］.

（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[15]．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[16]．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[20]，韓国[21]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.

8. 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しぼった構成とした．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．指針の最終案を日本膵臓学会雑誌「膵臓」（vol. 25（2010），No. 6）にて公表することとした［平成22年度報告］.

（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．

9. 膵仮性囊胞の内視鏡治療ガイドライン作成

クリニカルクエスチョン(CQ)を「疾患概念と病態」,「診断」,「治療」の3項目に分け，計20個のCQを作成した．このガイドラインの中心となる「治療」は，経消化管的内視鏡治療，経乳頭的内視鏡治療，外科的治療に分けて作成した．医学中央雑誌およびPubMedにて「膵」と「仮性囊胞」をキーワードに検索した中から会議録を除いた文献を1次選択とし，各担当者が各項目について20文献以内を2次選択して，クエスチョンに対する解答並びに解説を加えた．ワーキンググループの中で検討して修正を加えたものを最終案とした．日本膵臓学会機関誌「膵臓」に発表した(膵臓 2009; 24(5): 571–93)[22]［平成20–21年度報告］．

(考察)「膵仮性囊胞の内視鏡治療ガイドライン」の作成は，慢性膵炎急性増悪における膵仮性囊胞の治療指針を提示することで，さらなる治療成績の向上，ひいては長期予後を改善するために有意義なものと考えられる．

10. 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): 553–77[23]に公表された［平成22年度報告］．

(考察) 膵石の治療法としては，体外式衝撃波結石破砕療法(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．

11. 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14］．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15］［平成22年度報告］．

(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[24～26]．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

本研究班の平成20–22年度の自己免疫性膵炎に関する研究目的は，わが国における自己免疫性膵炎の最新の実態を調査し，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ことであった．そのために，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疫性膵炎の実態調査の集計，③自己免疫性膵炎診療ガイドライン作成，④自己免疫性膵炎の治療適応と再発に関する検討—活動性評価法の検討，⑤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(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)を行った．

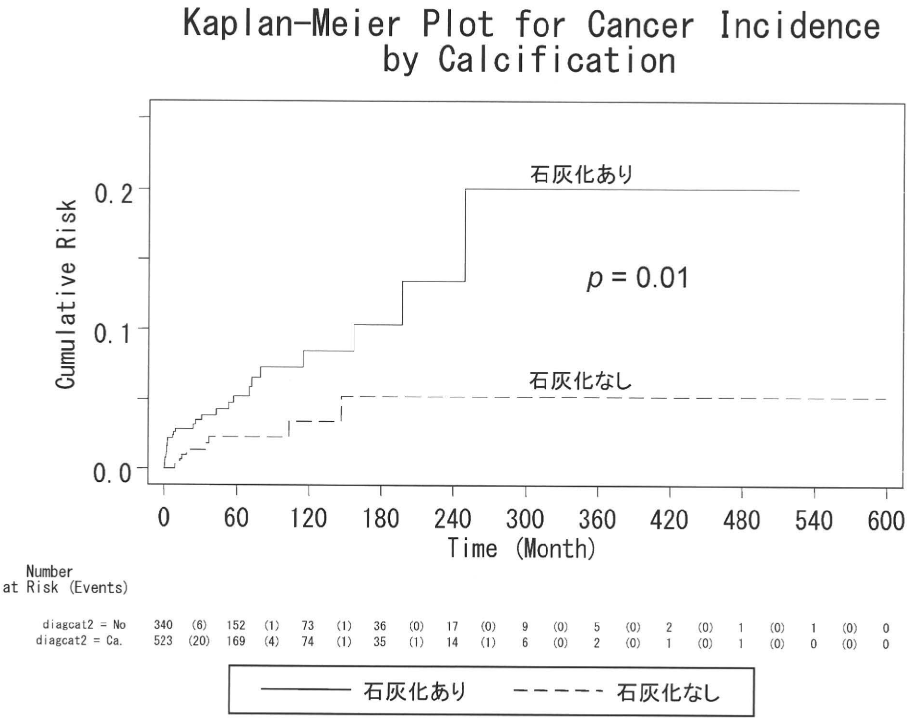

図14　Kaplan-Meier Plot for Cancer Incidence by Calcification

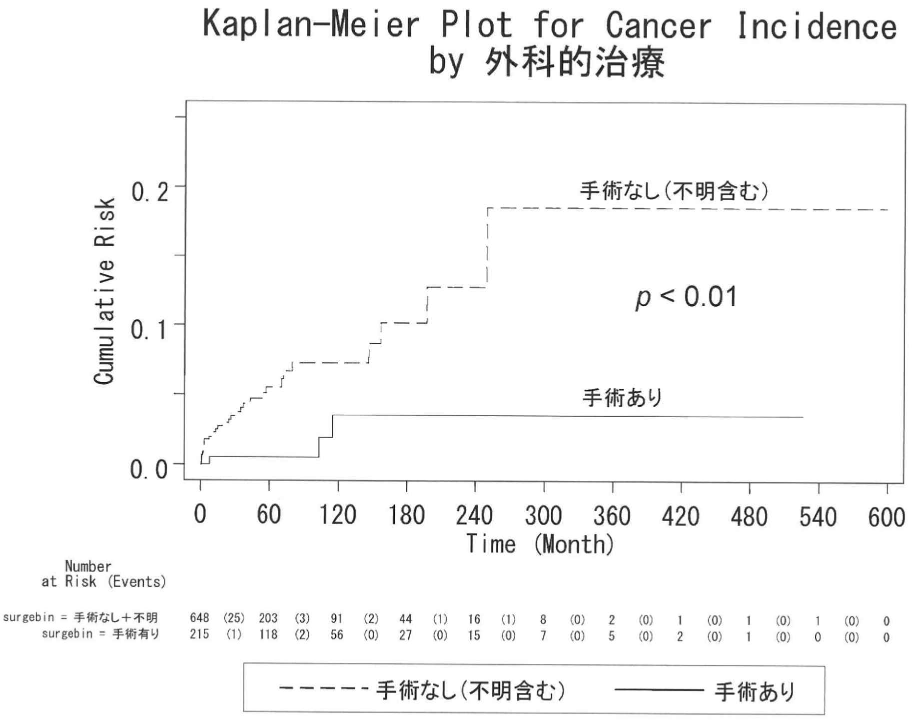

図15　Kaplan-Meier Plot for Cancer Incidence by 外科的治療

B. 研究方法

1. 自己免疫性膵炎の実態調査(第2回全国調査)

全国の内科(消化器内科)，外科(消化器外科)を標榜する診療科および救急救命センターを有する病院から，まず研究等の目的でAIP症例が特に多く集まると考えられる病院(研究班の参加施設を含む)を除外し，次いで大学病院を除外した残りの病院を病床数により階層化した．全国疫学調査マニュアルに従い，階層ごとに規定された抽出率により対象病院を無作為に抽出した(層化無作為抽出法)．調査は郵送法に

より，AIP を除く慢性膵炎の調査も同時に行った(慢性膵炎の実態に関する全国調査の報告を参照)．一次調査票には2007年１月１日から12月31日の１年間に受診した慢性膵炎およびAIP の症例数について，新規症例と継続療養症例数の質問項目を設けた．なお，慢性膵炎臨床診断基準および AIP 臨床診断基準2006を同封した(調査票は平成20年度報告書資料を参照)．2008年11月17日に調査票を発送し，同年12月７日を回答期限とした［平成20年度］．一次調査で AIP 症例ありと回答のあった279施設を対象に二次調査を行った［平成21年度］．2009年12月に調査票を発送し，2010年１月20日を回収期限とした．同日までに未回答の施設については，再度協力依頼の手紙を送付し，最終的に2010年３月末日を回答期限とした．一次調査で AIP 症例ありと返答のあった279施設に二次調査表を送付した．2009年12月に調査表を発送し，最終的に2010年３月末日を回答期限とした．二次調査票の分析を行い，2007年における本邦の自己免疫性膵炎患者の実態を報告した［平成22年度］．

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. 対象

研究班の参加施設において，病理組織標本の利用可能な AIP あるいは腫瘤形成性膵炎症例のうち，以下の条件を満たす症例を対象として，多施設共同観察研究を計画・実施した［平成21-22年度］．

<u>必須要件</u>

- 病理組織標本(手術検体あるいは診断可能な生検材料)の利用可能な自己免疫性膵炎(確診ないし疑診症例)あるいは腫瘤形成性膵炎

<u>上記の要件を満たす症例のうち，下記のいずれかの項目に該当する症例</u>

(1) 組織学的に好中球病変(idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)[27]あるいは granulocyte epithelial lesion (GEL))[28]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．クローン病(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. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン作成

“Autoimmune pancreatitis”，“sclerosing pancreatitis” をキーワードとした Pub Med サーチ(1963年-2008年４月)と「自己免疫性膵炎」をキーワードとした中央医学雑誌による関連文献数はそれぞれ871編，1,402編であっ

た．財団法人日本医療機能評価機構によるMinds医療情報サービス（http://minds.jcqhc.or.jp/）の推奨するAHCPR（Agency for Health Care Policy and Research）1993のエビデンスレベルに従って，エビデンスの評価を行った．いずれもエビデンスレベルⅢ以下とエビデンスに乏しい文献であり，最終的にコンセンサスに基づくガイドラインを作成することとなり，Formal Consensus Development（Delphi法）[18]を採用した．作成委員，Delphi法による専門家委員，評価委員よりなる研究組織を構築した．各ステートメントに対して1〜9点までの9段階評価をし，平均7点以上で専門家の合意意見とした［平成20–21年度］．

4. 自己免疫性膵炎の治療適応と再発に関する検討―活動性評価法の検討

自己免疫性膵炎の活動性を表すスコアシステムを確立し，自己免疫性膵炎の診断，治療反応性，再発予測に関する有用性について検討した［平成20年度］．再燃スコアについては，2007年度自己免疫性膵炎全国調査のデータを基に検討した．さらに，初診時のデータの単因子解析を行い，再燃の危険因子について検討した［平成21年度］．

5. 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［平成20年度］[29]．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）［平成21年度］．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［平成21–22年度］．

（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），年間新規罹患者数は1,120人（95％信頼区間：1,000–1,240人）であった［平成21年度報告］．

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，び漫性膵腫大が67.4％に対し，限局性膵腫大は29.5％［表20］，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21］，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

表20　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21　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22　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%)

肺炎が合併した［表22］．25.8%に再燃がみられた［平成22年度報告］．

(考察)　第１回 AIP 全国調査[30]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(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 AIP[31]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［平成21年度報告］．

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(＋))［平成22年度報告］．

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16］．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 の臨床的確診が得られた症例は１例のみであり，４例(57%)で腫瘤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 の臨床的確診が得

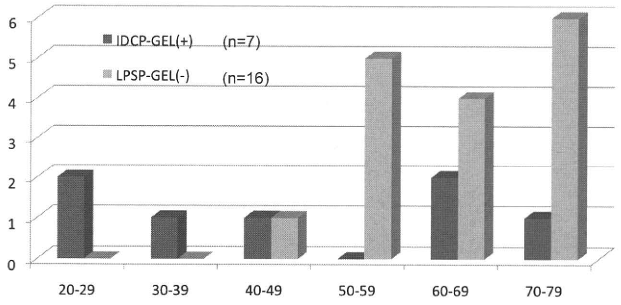

図16　IDCP-GEL(＋)とLPSP-GEL(－)：臨床像の比較検討発症年齢

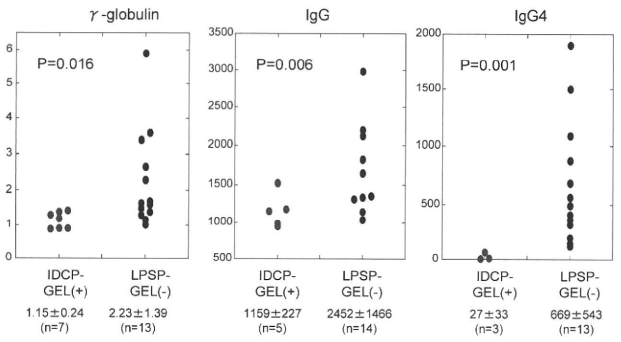

図17　IDCP-GEL(＋)とLPSP-GEL(－)：臨床像の比較検討免疫グロブリン

られていた［平成22年度報告］.

(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％)，黄疸示す例は少なかった(14％ vs 69％)［平成22年度報告］.

(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17］．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(＋)症例で自己抗体を示す症例はなかった［平成22年度報告］.

(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［平成22年度報告］.

(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［平成22年度報告］.

(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(下部胆管狭窄例は除く)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［平成22年度報告］.

(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，LPSL-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［平成22年度報告］.

(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［平成22年度報告］.

(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[32]. 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. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン作成

Ⅰ. 概念と診断, Ⅱ. 膵外病変, Ⅲ. 鑑別診断, Ⅳ. 治療, 予後, の4つのパートからなり, 36個のクリニカルクエスチョン(CQ)で構成される「自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009」を完成させ, 日本膵臓学会機関誌「膵臓」Vol. 24 Suppl.(特別号)[33]に公表した［平成21年度報告].

(考察) 自己免疫性膵炎ではエビデンスの高い論文が少ないことより, 専門家の意見をより客観的に反映できるよう, Delphi法にもとづいた診療ガイドラインの作成を行った. 今後は, 国際的なコンセンサスのもとに診療ガイドラインの作成が望まれる.

4. 自己免疫性膵炎の治療適応と再発に関する検討―活動性評価法の検討

1) 自己免疫性膵炎の活動度・診断スコア案を作成した.
2) 全国報告例について診断スコアの検討を行った. スコア9点以上をAIPと診断すると, 感度91.1%, 特異度100%であった.
3) 全国調査例について活動度スコアを検討したところ, 疾患活動性を反映していることが示された.
4) 再燃患者の初診時検査所見における危険因子の解析では, 単因子解析では血中IgG値のみが有意な危険因子であった［平成21年度報告].

(考察) より具体的かつ汎用的に用いられる自己免疫性膵炎の診断法としてスコア化を試みた. また, 再燃をより速く, 簡便に評価することを目的として活動度についてもスコア化を試みた. 診断スコアは感度91.1%, 特異度100%であり, 活動度スコアも感度81.3%, 特異度100%と, 高い診断能を示すことが明らかにされた.

5. 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［平成22年度報告].

(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

本研究班の平成20-22年度の膵嚢胞線維症に関する研究目的は, 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である．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

第4回目となる膵嚢胞線維症患者の全国調査を計画し［平成20年度］，実施した［平成21–22年度］．

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23**］．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［平成22年度報告］．

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［平成22年度報告］．

表23 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	報告患者数 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)

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［平成22年度報告］．

(考察)　第1回全国疫学調査[34]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)[35]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[36]．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[37]．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

ることができない，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多施設研究と文献のメタ解析から確認した．

慢性膵炎については，全国調査二次調査票の解析から，本邦の慢性膵炎患者の成因として，アルコール性，特発性とも軽度減少傾向にあることを報告した．また，本研究班が2009年に改訂した慢性膵炎臨床診断基準2009で定義される早期慢性膵炎，慢性膵炎疑診例の前向き予後調査を実施し，当初目標の100例を超える患者の登録を達成した．平成22年度は，慢性膵炎診療上重要な指針である「慢性膵炎の断酒・生活指導指針」および「膵石症の内視鏡治療ガイドライン」を完成することができた．

自己免疫性膵炎では，2007年の自己免疫性膵炎に関する全国調査の二次調査票を分析し，本邦における自己免疫性膵炎の殆どが血清IgG4上昇，病理学的にLPSPを特徴とするType 1 AIPであることを全国調査の結果として初めて明らかにした．また，本邦におけるIDCP/GEL病変を調査し，その臨床的特徴は欧米で報告されているType 2 AIPとほぼ同様であることも確認した．さらに，ステロイド維持療法の再燃予防効果に関するRCTを進め，患者登録数を増やした．

膵嚢胞性線維症（CF）については，2009年１年間の本邦におけるCF患者の全国調査を行い，二次調査および過去の文献症例，2004年全国調査症例の追跡によって，2009年１年間の受療患者数および2000-2009年の10年間のCF患者数を，それぞれ15例，44例と推定した．詳細について解析を進めている．

以上のように，平成22年度も予定した研究を順調に遂行し，結果を得ることができた．また，平成20-22年度の３年間の研究の目的であった，急性膵炎，慢性膵炎，自己免疫性膵炎，膵嚢胞線維症の全国調査の一次調査および二次調査票の解析を行い，その結果に基づいて各種診断基準，診療指針，ガイドラインの作成や改訂を行う作業を完了することができ，本邦の難治性膵疾患に対して最良の診療体系を本研究班から提言できたと考える．一方では，急性膵炎早期診断に関する尿中trypsinogen 2の有用性に関する多施設共同研究や，当研究班が改訂した慢性膵炎臨床診断基準2009で定義される早期慢性膵炎，慢性膵炎疑診例の前向き予後調査，自己免疫性膵炎の再燃に対するステロイド維持療法の抑制効果などは，進行中の課題であ

り，今後とも継続する必要があると考えている．

F．参考文献

1. 橋本修二．全国疫学調査に基づく患者数の推計方法．川村　孝編．難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル　第２版　埼玉：厚生労働省難治性疾患克服研究事業　特定疾患難病の疫学調査班 2006; 15–25.
2. 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.
3. 武田和憲，大槻　眞，須賀俊博　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)分担研究報告書 p29–33, 2007.
4. 小川道雄，広田昌彦ほか：急性膵炎の Stage 分類，厚生省特定疾患消化器系疾患調査研究班難治性膵疾患分科会．平成10年度　総合研究報告書 p19–22, 1999.
5. 急性膵炎診療ガイドライン2010改訂出版委員会編：急性膵炎の診療ガイドライン2010［第３版］．金原出版，東京，2009.
6. Takeda K, Matsuno S, Sunamura M, et al. Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic in the management of acute necrotizing pancreatitis. Pancreatology 2001; 1: 668–73.
7. Kemppainen E, Puolakkainen P, Hedström J, et al. Reliable screening for acute pancreatitis with rapid urine trypsinogen–2 test strip. Br J Surg 2000; 87: 49–52.
8. Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre atudy. Lancet 2000; 355: 1955–60.
9. Freeman ML. Pancreatic stents for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 1354–65.
10. 玉腰暁子，林　櫻松，大野良之，川村　孝，小川道雄，広田昌彦．急性膵炎の全国疫学調査成績．厚生省特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班．平成11年度研究報告書 2000; 36–41.
11. 大槻　眞，木原康之，菊池　馨　他．急性膵炎全国調査　厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患克服事業　難治性膵疾患に関する調査研究　平成16年度　総合研究報告書 2005; 56–63.
12. 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.
13. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班，日本膵臓学会，日本消化器病学会．慢性膵炎臨床診断基準2009．膵臓 2009; 24: 645–6.
14. 日本膵臓学会．日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準　2001．膵臓 2001; 16: 560–1.
15. Witt H, Sahin-Tóth M, Landt O, Chen JM, Kähne T, Drenth JP, et al. A degradation-sensitive anionic trypsinogen (PRSS2) variant protects against chronic pancreatitis. Nat Genet; 2006; 38: 668–673.
16. Rosendahl J, Witt H, Szmola R, Bhatia E, Ozsvári B, Landt O, et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. Nat Genet; 2008; 40: 78–82.
17. Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. Nat Genet; 2000; 25: 213–216.
18. Fitch K, Bernstein SJ, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Santa Monica CA: RAND: 2001.
19. 大槻　眞，白鳥敬子，峯　徹哉　他．慢性膵炎の長期予後調査．厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業　難治性膵疾患に関する調査研究　平成16年度　総括・分担研究報告書 2005; 151–156.
20. Chang YT, Wei SC, L PC, Tien YW, Jan IS, Su YN, et al. Association and differential role of PRSS1 and SPINK1 mutation in early-onset and late-onset idiopathic chronic pancreatitis in

Chinese subjects. Gut: 2009; 58: 885.
21. Oh HC, Kim MH, Choi KS, Moon SH, Park do H, Lee SS, et al. Analysis of PRSS1 and SPINK1 mutations in Korean patients with idiopathic and familial pancreatitis. Pancreas; 2009; 38: 180–183.
22. 乾　和郎，入澤篤志，大原弘隆，廣岡芳樹，藤田直孝，宮川宏之，佐田尚宏，下瀬川徹．膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン2009．膵臓 2010; 24(5): 571–593.
23. 乾　和郎，五十嵐良典，入澤篤志，大原弘隆，田妻　進，廣岡芳樹，藤田直孝，宮川宏之，佐田尚宏，下瀬川徹．慢性膵炎の合併症に対する内視鏡治療ガイドライン「膵石症の内視鏡治療ガイドライン」．膵臓 2010; 25(5): 553–557.
24. Pauline-Netto A, Dreiling DA, Baranofsky ID: The relationship between pancreatic calcification and cancer of the pancreas. Ann Surg 151: 530–537, 1960.
25. 鈴木敏行，早川哲夫，野田愛司　他．膵石症と膵癌の合併症の検討．日消会誌 72: 1563–1568, 1975.
26. 木南義男，小西孝司，喜多一郎，高田道明，新村康二，宮崎逸夫，中沼安二，田中良則：膵石膵癌合併例の臨床病理学的所見の検討．日消会誌 79: 259–265, 1982.
27. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, Chari S, Smyrk TC. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinico-pathologic features of 35 cases. Am J Surg Pathol 2003; 27: 1119–1127.
28. Zamboni G, Lüttges J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pederzoli P, Leins A, Longnecker D, Klöppel G. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. Virchows Arch 2004; 445: 552–563.
29. 西森　功，水野　伸，飯山達夫　他．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（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試験）．厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患克服事業　難治性膵疾患に関する調査研究．平成20年度　総括・分担研究報告書，p. 212–7, 2009.
30. 西森　功，大槻　眞．自己免疫性膵炎の疫学調査，自己免疫疾患に合併する慢性膵炎の実態調査．厚生労働省特性疾患対策研究事業　難治性膵疾患に関する調査研究班　平成15年度　総括・分担研究報告書.
31. Sugumar A, Chari S. Autoimmune pancreatitis: an update. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol 2009; 3: 197–204.
32. Sah RP, Chari ST, Pannala R, Sugumar A, Clain JE, Levy MJ, Pearson RK, Smyrk TC, Petersen BT, Topazian MD, Takahashi N, Farnell MB, Vege SS. Gastroenterology 2010; 139: 140–8.
33. 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会．自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009．膵臓 2009; 24(Suppl); 1–54.
34. 田代征記，佐々木賢二．本邦における膵嚢胞線維症（Cystic fibrosis）の遺伝子診断，N1303Kの変異解析．厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班平成6年度研究報告書 1994; 20–23.
35. 成瀬　達，玉腰暁子，林　櫻松，吉村邦彦，広田昌彦，大槻　眞．膵嚢胞線維症の診断基準と疫学調査．厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「難治性膵疾患に関する調査研究班」平成15年度研究報告書 2004: 231–35.
36. Wilschanski M, Durie PR. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. Gut 2007; 56: 1153–63.
37. 石黒　洋．臨床経過と予後．大槻　眞，成瀬　達　編．膵嚢胞線維症の診療の手引き．アークメディア（東京）2008: 42–3.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表　　該当なし
2. 学会発表　　該当なし

I. 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

総合分担研究報告

Ⅰ．急性膵炎

1）共同研究プロジェクト

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合分担研究報告書

急性膵炎，重症急性膵炎の全国調査

研究報告者　下瀬川徹　東北大学大学院消化器病態学　教授

共同研究者
佐藤賢一（東北大学大学院消化器病態学），正宗　淳（東北大学大学院消化器病態学）
木原康之（産業医科大学医学部第三内科学），佐藤晃彦（栗原市立栗原中央病院内科）
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），辻　一郎（東北大学大学院公衆衛生学）
栗山進一（東北大学大学院公衆衛生学），濱田　晋（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

全国の内科（消化器科を含む）と外科（消化器外科を含む），救急科を標榜する診療科13,758科より層化抽出法で3,027科を選定し，調査票（一次調査票）を発送し，2007年１月１日～12月31日までに急性膵炎で受療した患者に関する調査を行った．第一次調査の結果，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，前回に比べ急性膵炎患者数の増加が認められた．第一次調査で患者数の報告があった診療科から回収し得た2,256例の個人調査票を解析した結果，平均年齢は59.3±18.0歳で，男女比は2.0：１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．成因としてはアルコールが32.0％と最も多く，次いで胆石性（24.6％），特発性（16.8％），慢性膵炎（5.2％）の順であった．重症急性膵炎は21.6％を占め，男女比は1.8：1，平均年齢は62.4±17.5歳であった．男性では70代，女性では80代が最も多かった．急性膵炎全体での致命率は1.9％，軽症0.1％，中等症0.3％，重症8.0％であった．

A．研究目的

2003年１年間の本邦における急性膵炎受療患者数は35,300人と推定されており，右肩上がりに発症数は増加を続けている[1]．重症急性膵炎は良性疾患でありながら，致命率の高い疾患であり，2003年の全国調査における致命率は8.9％であった[1),2)]．重症急性膵炎の致命率をさらに改善するためには，急性膵炎の初期治療が極めて重要であり，正確な重症度予測，特殊療法を含めた一連の診療体系を確立するとともに，そのシステムを全国各地に構築する必要がある．そのために，全国の診療施設における急性膵炎ならびに重症急性膵炎診療の現状を調査することを本調査の目的とした．

B．研究方法

調査対象は2007年１月１日から2007年12月31日までに急性膵炎で診療科を受療した患者である．調査対象となる診療科は全国の内科（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り抽出した3,027科とした．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．また，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（表１）．対象科に

表１　急性膵炎全国調査（第一次）対象科と返送率

	登録件数	抽出率（％）	送付数	返信数	返信率（％）
大学附属病院	316	100	316	190	60.1
特別階層病院	71	100	71	63	88.7
500床以上	681	100	681	264	38.8
400-499床	634	80	505	172	34.1
300-399床	1,156	40	463	150	32.4
200-299床	1,689	20	336	113	33.6
100-199床	3,903	10	389	135	34.7
99床以下	5,324	5	266	101	38.0
計			3,027	1,187	39.2