

acute pancreatitis. Joint meeting of the international association of pancreatology and the Japan pancreas society 2010, Symposium “Acute pancreatitis: pathogenesis to treatment”. 2010年7月12日，福岡市。

- 12) 廣田昌彦，橋本大輔．膵局所動注療法の意義とその理論的背景．第8回日本消化器外科学会大会パネルディスカッション「膵炎の基礎と臨床」，2010年10月15日，横浜市。

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

実地医科からみた急性膵炎重症度判定における造影 CT～自験例による考察～

研究報告者 桐山勢生 大垣市民病院消化器科兼中央内視鏡室 部長

共同研究者

熊田 卓，谷川 誠，金森 明（大垣市民病院消化器科兼中央内視鏡室）

【研究要旨】

現行の急性膵炎重症度判定基準では、造影 CT を行わなくても予後因子のみで重症度を判定することが可能となった。反面、予後因子では重症とされなくても CT 所見が高度な重症例が検出できないということも想定される。そこで今回、急性膵炎自験例を対象に CT 所見により判定される重症急性膵炎を調査し報告する。【対象，方法】対象は、1990年以降に当院で経験された急性膵炎521例で、重症度判定基準(2008)での CT 所見により判定される重症急性膵炎の臨床像について retrospective に調査，検討した。【結果】CT 所見で重症と判定された症例は531例中44例(8.3%)で、予後因子により判定された92例(17.3%)に比べて少なく、CT 所見のみによる重症例はわずかに6例であった。この6例には、動注療法の適応となる膵の造影不良を認めた症例はなく、また死亡例もなかった。【結論】造影 CT を行わなくても予後因子のみで重症度判定が可能となった現行の重症度判定基準は非常に reasonable と考えられた。造影 CT 所見は特に造影不良域の所見が重要であり、(予後因子による)重症例を対象に造影 CT を施行して治療方針の決定、すなわち動注療法適応に関する判断を行うという意義が大きいと考えられた。

A. 研究目的

急性膵炎重症度判定基準が改訂され、造影 CT を行わなくても予後因子のみで重症度を判定することが可能となった¹⁾。反面、予後因子では重症とされなくても CT 所見が高度で重症の症例が診断できないということも想定される。そこで今回、急性膵炎自験例を対象に CT 所見により判定される重症急性膵炎を調査して実地医科からみた造影 CT の意義について考察し報告する。

B. 研究方法

1990年以降に当院で経験された急性膵炎531例(アルコール性：182例，胆石性：197例，特発性：117例，その他：35例)を対象に、retrospective に急性膵炎重症度判定基準(2008)における CT 所見によって判定される重症急性膵炎について調査した。
(倫理面への配慮)

調査にあたっては、プライバシー保護のため患者氏名を用いず、ID 番号，年齢，性別で患者の同定を行なった。

C. 研究結果

1. 予後因子ならびに CT 所見により判定される重症急性膵炎とその予後

重症度判定基準・予後因子により重症と判定されたのは531例中92例(17.3%)で、死亡率は22.8%(92例中21例)であった。なお、この92例中38例(41.3%)は CT 所見によっても重症と判定される症例であった。一方、重症度判定基準・CT 所見により重症と判定されたのは531例中44例(8.3%)であり、死亡率は34.1%(44例中15例)であった。うち CT 所見のみで重症と判定された症例は6例(13.6%)であったが、死亡例は認めなかった。なお、予後因子と CT 所見の両方で重症と判定された38例の死亡率は39.5%と高率であった。

2. 重症度判定基準・CT 所見と予後

CT grade と死亡率をみると、Grade 1 は1.7%(420例中7例)であったのに対して、Grade 2 で18.2%(33例中6例)，Grade 3 では46.2%(13例中6例)と Grade に従って死亡率は高率になっていた。

3. 炎症の腓外進展と造影不良

炎症の腓外進展度が1点以上は73例みられたが、その内造影不良1点以上であったのは25例(34.2%)であったが、逆に造影不良1点以上であった25例すべてが炎症の腓外進展は1点以上であった。

4. 炎症の腓外進展と予後因子

予後因子3点以上であった症例は、炎症の腓外進展0点で389例中35例(9.0%)、1点で42例中25例(59.5%)そして2点で33例中27例(81.8%)であった。すなわち、炎症の腓外進展1点以上の症例で、予後因子により重症と判定される症例は75例中52例(39.3%)であった。

5. 造影不良と予後因子

一方、造影不良と予後因子との関連をみると、0点で436例中57例(13.2%)、1点ならびに2点は各々15例、10例であったが、その全例が予後因子3点以上であった。なお、予後因子には患者背景である年齢70歳以上の項目が含まれているが、これを除いても全例が予後因子は3点以上であった。すなわち、腓の造影不良1点以上の症例は、すべて予後因子による重症例でもあった。

D. 考察

現行の急性膵炎診療ガイドライン²⁾での重症度判定における造影CTについての記載をみると、「急性膵炎の治療方針決定に造影CTは有用か? —(急性膵炎の治療を行う施設では)急性膵炎の不染域の判定や、合併症の診断には造影CTは有用である」とされている。一方で「ただし、造影に伴う膵炎や腎機能の増悪やアレルギー反応等の可能性に留意する必要がある」とも記載されている。急性膵炎急性期に造影CTは有用であることは明らかにもかかわらず、どの程度推奨されるかは今まで常に議論的となっており、診療ガイドラインにおいては造影CTに関する推奨度は呈示されていない。一方、2008年に改訂された急性膵炎重症度判定基準では、予後因子と造影CT所見が分けられて独立して判定することになり、予後因子のみでも重症度判定が可能となっている。このため、臨床現場では急性膵炎の特に急性期に造影

CTを行う意義について今一度確認する必要があるといえる。

今回、自験例の検討では、もし造影CTを行わずに予後因子のみで重症度判定を行った場合、CT所見が高度で重症と判定される症例が6例見逃されるという結果であった。しかし、この6例には死亡例はなかった。また、重症度判定基準ではCT所見に関しては炎症の腓外進展と腓の造影不良の2つを評価することになっているが、炎症の腓外進展が1点以上であった症例では75例中52例(69.3%)が予後因子による重症でもあったが、造影不良に関しては1点以上の症例はすべて予後因子によっても重症と判定されていた。血流豊富な腹部臓器の一つである膵臓の1/3以上が虚血になって壊死に陥るような状態にあれば、予後因子においてもそのことが十分反映されるといえ、膵虚血に陥る膵炎症例は予後因子で重症と判定される症例の一部であることが示唆された。

膵実質の造影不良の有無、程度を評価するには当然ながら造影が必要であるが、炎症の腓外進展を評価するには、造影は必要としない。一方、炎症の腓外進展に関しては、たとえ炎症が広範に拡がりこれが高度であっても、少なくとも急性期の治療方針としては輸液を主体にした全身管理であることに変わりない。一方、膵実質の造影不良に関しては、もしこれを認めれば、少なくとも本邦では現在、蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬動注療法を行うことが推奨されている。一般的にCTで診断される膵局所の合併症は後期合併症とされ、発症からある程度経過してから問題となることが多い。すなわち、前述のようなガイドラインにも記載されているような造影のデメリットにもかかわらず急性期にあえて造影CTを行う意義は膵の造影不良域を検出して動注療法の適応を判断することにあるといえる。したがって、急性膵炎の急性期に造影CTを行う意義は、単に重症度判定のためというよりは、膵虚血から膵壊死への合併症の早期診断、動注療法の適応判断という面が大きいと思われる。今後、重症度判定基準に造影CTの所見を採用している本邦の重症度判定基準が国際的にも認められるにも、動注療法のエビデ

ンスの確立が望まれるだろう。

2010. Fukuoka, July 12, 2010.

予後因子では重症と判定されない CT 所見でのみの重症例はわずか6例と少なく、しかも動注療法の適応となる脾の造影不良を認めた症例はなく死亡例もなかった。すなわち、急性期に造影 CT を行う意義は動注療法の適応の判断にあるといえ、少なくとも自験例からは、まず予後因子による重症度判定を行って重症と判定される症例を対象に造影CTを行えばいいという結果であった。造影 CT を行わなくても予後因子のみで重症度判定が可能となった現行の重症度判定基準は非常に reasonable と思われる。

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

E. 結論

造影 CT を行わなくても予後因子のみで重症度判定が可能となった現行の重症度判定基準は非常に reasonable と考えられた。造影 CT 所見は特に造影不良域の所見が重要であり、(予後因子による)重症例を対象に造影 CT を施行して治療方針の決定、すなわち動注療法適応に関する判断を行うという意義が大きいと考えられた。

F. 参考文献

1. 武田和憲. 急性膵炎重症度判定基準(2008)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究. 平成20年度総括・分担研究報告書. 2009. p49-51.
2. 急性膵炎診療ガイドライン2010(第3版). 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会編. 東京. 金原出版. 2009.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) Masashi Fujimori, Seiki Kiriya, Takasi Kumada et al. Clinical characteristics of patients with severe acute pancreatitis classified by the new Japanese diagnostic criteria revised in 2008. Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society

ガイドワイヤーによる胆管深部挿管法と ERCP 後膵炎 —多施設共同無作為化比較試験—

研究報告者 藤田直孝 仙台市医療センター仙台オープン病院 副院長，消化器内科主任部長

共同研究者

小林 剛（仙台市医療センター仙台オープン病院消化器内科），今泉和臣（日本海総合病院酒田医療センター）
入澤篤志（福島県立医科大学会津医療センター準備室），鈴木雅貴（宮城県立がんセンター）
村上晶彦（岩手県立中央病院），小穴修平（岩手医科大学附属病院）
牧野直彦（山形大学医学部附属病院），小松田智也（秋田組合総合病院）
米山和夫（秋田赤十字病院）

【研究要旨】

目的：従来の造影剤先行の胆管カニューレション(CC: conventional cannulation)とガイドワイヤーカニューレション(GC: guidewire cannulation)に関して，内視鏡的逆行性胆膵管造影法(ERCP)後膵炎(post-ERCP pancreatitis: PEP)の発症率を比較し Risk factor を検討する。

方法：9施設による前向き無作為化比較試験として，2008年4月から2009年3月までに ERCP および胆管深部挿管が必要であった322名を対象とした。

結果：GC群に163名，CC群に159名が割り付けられ，PEPの発症率はGC群6.1%，CC群6.3%と2群間に有意差はみられなかった。PEPの重症度は統計学的有意差はみられないものの，GC群では重症度が高い傾向がみられた。胆管挿管成功率を比較すると，GC群83%，CC群87%と2群間に有意差はみられなかった。GC群における胆管挿管率は sphincterotome 使用群で91%と有意に高かった。PEPの危険因子としてガイドワイヤーもしくは造影剤の意図しない膵管内挿入が抽出され，GCは影響因子とならなかった。

A. 研究目的

難治性膵疾患の一つとして急性膵炎が挙げられ，特に PEP の発症は，医原性疾患として問題である。GC が膵炎の発症を減少させられるか否か，また，ERCP 関連手技の施行に伴う PEP の Risk Factor を明らかにする。

B. 研究方法

対象：ERCP 手技を施行する未処置乳頭症例のうち，胆管深部挿管を必要とする症例を対象とした。除外症例は18歳未満，85歳以上，妊婦，授乳中の婦人，乳頭既処置例，ICの得られない例，ランデブー法を行った場合，内視鏡的乳頭切開術の既往がある場合，その他，担当医が不適当と判断した場合とした。

研究の end point：PEP の発症率を2群間で比較する。PEP の risk factor を明らかにする。

研究期間と予定症例数：9施設による前向き無作為化比較試験として実施した。Sample size は，PEP の発症率が CC で15%としたとき，GC による発症率が5%まで低下すると仮定して，80%の power でこの仮説を棄却するのに必要な症例数は各群142例となり，さらに不測のデータ収集不能を考慮し，10%の安全域を確保し各群156例の登録を目指した。2008年4月から2009年3月までに胆管深部挿管が必要であった322名を対象とした。

実施方法：Prospective Multi-center Randomized Controlled Study.

参加施設条件：ERCP 検査症例数が年間200例以上の施設で，ERCP に関する IC のシステムが整備されていること。ERCP に習熟した(500例以上の経験を有する)専門医がいること。実施は専門医，および専門医の監督の下で

あれば、経験数のより少ないものが担当してもよいとした。

倫理委員会の承認及び患者への IC :

各参加施設での倫理委員会にて承認を得た。患者又は家族に対して ERCP 検査に関する IC を行い且つ、当スタディに対する参加の理解を得た。

C. 研究結果

GC 群に163名、CC 群に159名が割り付けられた。両群間で患者背景、ERCP の適応、ERCP 関連手技の施行に統計学的差異はみられなかった(表1)。PEP の発症率は GC 群6.1%、CC 群6.3%と2群間に有意差はみられなかった。PEP の重症度は Cottons' criteria¹⁾ に準ずると統計学的有意差はみられないものの、CC 群では10名中8名が mild であったのに対し、GC 群では10名中6名が moderate, 1名が severe と重症度が高い傾向がみられた(表2)。胆管挿管成功率を比較すると、GC 群83%、

CC 群87%と2群間に有意差はみられなかった。GC 群において胆管挿管率を sphincterotome 使用群と standard catheter 使用群で比較すると91%、61%と2群間で差がみられた($p = 0.004$)。PEP の危険因子を単変量解析した後(表3)、有意因子を含めて多変量解析で検討すると、ガイドワイヤーもしくは造影剤の意図しない膵管内挿入が唯一有意な因子として抽出さ

表1 Baseline patient characteristics and treatments
n=322

	GC group	CC group	P value
No. of patients	163	159	
Age, year (range, 19-103)	69.6 ± 13.0	69.6 ± 11.7	0.99*
Gender (male/female)	1.3	1.7	0.20
Diagnosis			
Cholelithiasis	81	93	0.11
Malignancy	57	46	0.25
Pancreatic carcinoma	23	18	0.45
Bile duct carcinoma	21	15	0.33
Gallbladder carcinoma	8	11	0.44
Vater carcinoma	5	2	0.27
Others	26	23	0.20
SOD	0	0	
Icterus	80	66	0.17
Bile duct stenosis	58	44	0.13
Juxtapapillary diverticulum	47	46	0.99
Orifice of the ampulla in diverticulum	10	7	0.49
EST	99	99	0.78
EBD	49	46	0.82
EPBD	1	3	0.30
ENBD	33	28	0.55

GC: Guidewire cannulation, CC: Conventional cannulation, SOD: Sphincter of Oddi dysfunction, EST: Endoscopic sphincterotomy, EBD: Endoscopic biliary drainage, EPBD: Endoscopic papillary balloon dilatation, ENBD: Endoscopic nasobiliary drainage.

表2 Incidence and severity of post-ERCP pancreatitis
n=322

	GC group n=163	CC group n=159	RR	95%CI	P value
Pancreatitis(%)	10(6.1)	10(6.3)	1.00	0.94-1.06	0.95
Severity					
Mild	3	8	0.97	0.93-1.01	0.12
Moderate	6	2	1.03	0.99-1.06	0.15
Severe	1	0	1.01	0.99-1.02	0.51

GC: Guidewire cannulation, CC: Conventional cannulation, RR: Relative risk, CI: Confidence interval.

表3 Risk factor of post-ERCP pancreatitis —univariate analysis—
n=322

Variable	PEP(+) n=20	PEP(-) n=302	P value
Age (mean ± SD)	63.0 ± 17.0	70.0 ± 11.8	0.09
Gender (male/female)	1.56	1.5	0.95
Cholelithiasis	10	164	0.71
Malignancy	4	99	0.24
Other	5	44	0.17
Icterus	8	138	0.62
Bile duct stenosis	5	97	0.51
GC technique	10	153	0.95
EST	12	186	0.89
EBD	5	90	0.65
EPBD	5	56	0.32
Number of cannulation attempts	7.0 ± 7.1	5.7 ± 7.0	0.40
Time for cannulation (minutes)	11.6 ± 1.0	8.2 ± 11.2	0.21
Success with primary method	18	256	0.40
Accidental PD inj./cannul.	17	125	0.0001
Precuts	0	11	0.49
Pancreatic stenting	2	19	0.38
Operator change	7	61	0.10
Pancreatic GW placement	5	26	0.03
Juxtapapillary duodenal diverticulum	3	90	0.16
Orifice of the ampulla in diverticulum	1	16	0.72

PEP: post-ERCP pancreatitis, GC: Guidewire cannulation, PD inj./cannul.: Pancreatic duct injection or cannulation, GW: Guidewire

表4 Risk factor of post-ERCP pancreatitis —multivariate analysis—

n=322

Variable	PEP(+) n=20	PEP(-) n=302	RR	95%CI	P value
Age (mean±SD)	63.0±17.0	70.0±11.8	—	—	0.06
Gender (male/female)	1.56	1.5	—	—	0.82
Accidental PD inj./cannul.	17	125	8.02	2.30-27.97	0.001
Pancreatic GW placement	5	26	—	—	0.38

PEP: post-ERCP pancreatitis, RR: Relative risk, CI: Confidence interval, PD: Pancreatic duct, inj.: injection, cannul: cannulation, GW: Guidewire

れ($p=0.001$), GCは影響因子とならなかった(表4).

D. 考察

胆膵疾患の診療において, ERCPは, 最も精度の高い検査法の1つとして不可欠であり, その関連手技による治療的役割はますます重要となってきている. しかしながら, 本法は侵襲的であり, 偶発症の頻度も各種内視鏡検査の中では少ないとはいえない. 手技に習熟するまでには十分なトレーニングが必要であり, 特に乳頭へのアクセス, 選択的挿管, 技術向上のための研鑽により, 安全性の向上を図ることが強く求められている.

諸外国での研究発表では, 従来の造影チューブと造影剤注入による方法に代わり, 造影剤を用いずガイドワイヤーを先進させる手技が注目され, 挿管率, 安全性, とくにPEP発生の抑制に寄与したとの報告が見られる²⁻⁹⁾. これらの報告はRCTとはいえず単一の術者の成績であり, この方法の有効性の正確な評価のためにはProspective Multi-center Randomized Controlled Trialが必要であり, その結果を臨床に反映されるべきと考え今回の検討を行った. その結果, GCを用いたERCPはPEPの発症抑制に寄与しないことが明らかになった. また, 傾向としてGCによるPEPは重症化することが示唆された. GCを用いるERCPでは, 胆管挿管率の向上のためにはsphincterotomeの使用が望ましいと考えられた. Sub-analysisとしてPEPの重要な危険因子として主膵管への誤挿入が挙げられた.

E. 結論

GCを用いたERCPはPEPの発症抑制に寄与しなかった. 主膵管への誤挿入はPEPの重要な危険因子であった.

F. 参考文献

1. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc.* 1991; 37: 383-93.
2. Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TC, Wong RC, Ferrari AP Jr, Montes H, Roston AD, Slivka A, Lichtenstein DR, Ruymann FW, Van Dam J, Hughes M, Carr-Locke DL. Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 652-6.
3. Lella F, Bagnolo F, Colombo E, Bonassi U. A simple way of avoiding post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 830-4.
4. Bailey AA, Bourke MJ, Williams SJ, Walsh PR, Murray MA, Lee EY, Kwan V, Lynch PM. A prospective randomized trial of cannulation technique in ERCP: effects on technical success and post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 2008; 40: 296-301.
5. Artifon EL, Sakai P, Cunha JE, Halwan B, Ishioka S, Kumar A. Guidewire cannulation reduces risk of post-ERCP pancreatitis and facilitates bile duct cannulation. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2147-53.
6. Lee TH, Park do H, Park JY, Kim EO, Lee YS, Park JH, Lee SH, Chung IK, Kim HS, Park SH, Kim SJ. Can wire-guided cannulation prevent

post-ERCP pancreatitis? A prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 444-9.

7. Katsinelos P, Paroutoglou G, Kountouras J, Chatzimavroudis G, Zavos C, Pilpilidis, Tzelas G, Tzovaras G. A comparative study of standard ERCP catheter and hydrophilic guide wire in the selective cannulation of the common bile duct. *Endoscopy* 2008; 40: 302-7.
8. Cennamo V, Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Ceroni L, Laterza L, Fabbri C, Bazzoli F. Can a wire-guided cannulation technique increase bile duct cannulation rate and prevent post-ERCP pancreatitis?: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 2343-50.
9. Shao LM, Chen QY, Chen MY, Cai JT. Can wire-guided cannulation reduce the risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 24: 1710-5.

G. 研究発表

1. 論文発表 現在投稿中.
2. 学会発表
 - 1) Go Kobayashi, Naotaka Fujita, Kazuomi Imaizumi, Atsushi Irisawa, Masaki Suzuki, Akihiko Murakami, Shuhei Oana, Naohiko Makino, Tomoya Komatsuda, Kazuo Yoneyama. Can a Wire-Guided Cannulation Technique Reduce Risk of Post-ERCP Pancreatitis and Facilitate Bile Duct Deep Cannulation? *DDW 2010.* New Orleans, LA, USA. May 1-5, 2010.
 - 2) Go Kobayashi, Naotaka Fujita, Kazuomi Imaizumi, Atsushi Irisawa, Masaki Suzuki, Akihiko Murakami, Shuhei Oana, Naohiko Makino, Tomoya Komatsuda, Kazuo Yoneyama. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: evaluation in a prospective randomized trial comparing the guidewire cannulation technique with the convention-

al cannulation technique. *IAP and JPS 2010,* Fukuoka, JAPAN. July 11-13, 2010.

- 3) Go Kobayashi, Naotaka Fujita, Kazuomi Imaizumi, Atsushi Irisawa, Masaki Suzuki, Akihiko Murakami, Shuhei Oana, Naohiko Makino, Tomoya Komatsuda, Kazuo Yoneyama. CAN A GUIDEWIRE CANNULATION TECHNIQUE REDUCE THE RISK OF POST-ERCP PANCREATITIS? A MULTICENTER RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. *UEGW 2010,* Barcelona, Spain. October 23-27, 2010.

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

急性膵炎における好中球の役割に関する検討

研究報告者 朴沢重成 慶應義塾大学医学部消化器内科 専任講師

共同研究者

中村雄二, 宮田直輝, 佐伯恵太, 山岸由幸, 船越信介, 栗田 聡, 樋口 肇, 日比紀文
(慶應義塾大学医学部消化器内科)

Stephen Pandol (University of California, Los Angeles)

【研究要旨】

今までの報告は急性膵炎で好中球の働きを抑制すると、膵腺房細胞のネクローシスが減少しアポトーシスが增加することが示されているが、その詳細なメカニズムは明らかにされていない。今回、好中球抑制が急性膵炎で膵腺房細胞のアポトーシスを増加させる機序の解明を試みた。抗好中球血清を注射した好中球抑制ラットにセルレイン膵炎を起こし、アポトーシス関連因子の変化を検討した。好中球抑制群の膵炎では通常血清を注射したコントロール群に比べて膵組織中のアポトーシス酵素 caspase-3 の活性増加を認めたが caspase cascade 上流の caspase-9 や caspase-8 は変化しなかった。しかし p53 濃度が増加し caspase-2 活性が上昇していた。以上より好中球は急性膵炎において p53 と caspase-2 を介してアポトーシスを調整していることが示唆された。

A. 研究目的

急性膵炎において好中球を抑制するとネクローシスが減少し¹⁾、アポトーシスが增加することが報告されている²⁾。ただし、その詳細な機序は明らかでなく、特にアポトーシスが增加する機序は明らかにされていない。そこで、膵炎で好中球を抑制した条件でのアポトーシス調節機序を明らかにすることを目的に本研究を行った。

B. 研究方法

1. 実験モデル

実験は動物モデルを使用し、セルレイン膵炎を Sprague-Dawley 雄性ラットを用いて検討した。ラットを10匹ごと好中球抑制群とコントロール群に分け、各々5匹ごとにセルレインを投与する膵炎群と生理食塩水を投与する非膵炎群に分けた。好中球抑制群にはウサギの抗好中球血清 (Accurate Chemical & Scientific Corporation) を体重あたり 1.5 ml/kg 投与し、コントロール群にはウサギの正常血清を同量投与した。膵炎群はセルレイン (American Peptide) を1時間間隔で体重あたり 50 µg/kg を7回腹

腔内投与し、非膵炎群は同量の生理食塩水を腹腔内投与した。

2. 観察項目

ラットから膵臓組織と血液を採取し、組織中のアポトーシス関連因子や血液中の膵酵素などを検討した。

3. 統計学的分析

各4群間での数値をノンパラメトリック解析で検討し、 $P < 0.05$ を統計学的有意と判断した。

4. 倫理面への配慮

動物実験に際して施設の動物実験委員会の承認を得てから行った。

C. 研究結果

好中球抑制・膵炎群ではコントロール・膵炎群に比較してカスパーゼ3活性上昇や活性型カスパーゼ3蛋白の増加が認められ、アポトーシスが增加していた。カスパーゼ3活性が増加していた。しかしカスパーゼ3を活性化するカスパーゼ8やカスパーゼ9は好中球抑制群で有意な変化は認めなかった。そこで p53 を介したカスパーゼ2の経路を検討したと

ころ、好中球抑制・膵炎群はコントロール・膵炎群に比べて p53 発現の増加とカスパーゼ 2 活性上昇を認めた。また p53 の分解因子 mdm2 が好中球抑制・膵炎群でコントロール・膵炎群に比べて減少していることが示された。

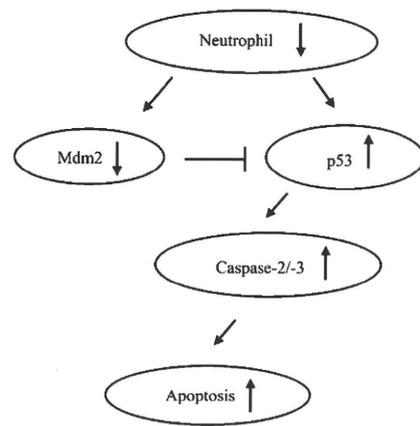
次に in-vitro で p53 とカスパーゼの関係を検討した。ラットより分離した膵腺房細胞を培養し³⁾、p53 阻害剤 (pifithrin) と mdm2 阻害剤 (nutlin) を培養液中に添加後 CCK-8 で刺激してカスパーゼ 2 とカスパーゼ 3 活性を測定した。その結果 p53 阻害によりカスパーゼ 2 とカスパーゼ 3 活性は減少し、反対に mdm2 阻害により両カスパーゼ活性は上昇した。加えて膵腺房細胞由来の AR42J 細胞株を使って p53 と mdm2 の siRNA で抑制をかけた後 CCK-8 で刺激後のカスパーゼ活性を検討したところ、p53 siRNA によりカスパーゼ活性が低下し mdm2 siRNA は活性を上昇させた。以上より好中球は p53 とカスパーゼ 2 を介して膵腺房細胞のアポトーシスを調節していると考えられた。

D. 考察

今回の研究は膵炎と細胞死の関係を検討したものであり、特に今まで明らかにされていなかった好中球のアポトーシスに与える影響に注目して検討を行った。これまでのセルレイン膵炎を用いた報告では、セルレインは CCK 受容体と結合後に Ca シグナルを過剰に活性化し、ミトコンドリアからのチトクローム C 放出を介してカスパーゼ 9 からカスパーゼ 3 の活性化経路を経由してアポトーシスを引き起こすと報告されている⁴⁾。今回の研究はカスパーゼ 9 の系に加えて、p53 を介したカスパーゼ 2 の系がセルレイン膵炎に関与していることを示すとともに、好中球がこの経路に強くかかわっていることを示した。このラットでの実験結果はラットから分離した膵腺房細胞を使った in vitro の実験でも証明された。

E. 結論

好中球は膵炎において p53 を介したアポトーシス経路に関与している (図)。



F. 参考文献

1. Gukovskaya AS, Vaquero E, Zaninovic V, Gorelick FS, Lulis AJ, Brennan ML, Holland S, Pandol SJ. Neutrophils and NADPH oxidase mediate intrapancreatic trypsin activation in murine experimental acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2002, 122: 974-84
2. The role of neutrophils and platelet-activating factor in mediating experimental pancreatitis. *Gastroenterology* 1996, 111: 1081-91
3. Mareninova OA, Sung KF, Hong P, Lugea A, Pandol SJ, Gukovsky I, Gukovskaya AS. Cell death in pancreatitis: caspases protect from necrotizing pancreatitis. *J Biol Chem* 2006, 281: 3370-81
4. Gukovskaya AS, Gukovsky I, Jung Y, Mouria M, Pandol SJ. Cholecystokinin induces caspase activation and mitochondrial dysfunction in pancreatic acinar cells. Roles in cell injury process of pancreatitis. *J Biol Chem* 2002, 277: 22595-604

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura Y, Do JH, Yuan J, Odinkova IV, Mareninova OA, Gukovskaya AS, Pandol SJ. Inflammatory cells regulate p53 and caspases in acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010 Jan ; 298(1): G92-100. Epub 2009 Oct 22.
- 2) Hozawa S, Nakamura T, Nakano M, Adachi M, Tanaka H, Takahashi Y,

Tetsuya M, Miyata N, Soma H, Hibi T.
Induction of matrix metalloproteinase-1
gene transcription by tumour necrosis
factor alpha via the p50/p50 homodimer of
nuclear factor-kappa B in activated human
hepatic stellate cells.

Liver Int. 2008; 28(10): 1418-25.

- 3) Saeki K, Hozawa S, Miyata N, Nishizawa
T, Soma H, Iwao Y, Kameyama K, Hibi T.
IgG4-negative autoimmune pancreatitis
with sclerosing cholangitis and colitis: pos-
sible association with primary sclerosing
cholangitis?

Intern Med. 2008; 47(10): 943-8.

2. 学会発表

- 1) Shigenari Hozawa, Tetsuro Takayama,
Naoteru Miyata, Hiromitsu Soma, Keita
Saeki, Masaru Nakano, Toshifumi Hibi:
Development of a novel computer-assisted
diagnostic tool of pancreatic cystic dis-
eases by artificial neural network system
(ANN)—second report. Digestive Disease
Week 2010, May 1-5, 2010, New Orleans
- 2) Naoteru Miyata, Shigenari Hozawa,
Hajime Higuchi, Yuji Nakamura,
Yoshiyuki Yamagishi, Keita Saeki,
Toshifumi Hibi: Pancreatic type of SOD
may be associated with a substantial sub-
set of suspected cases of idiopathic chronic
pancreatitis. Digestive disease week
(DDW) 2010, New Orleans, 2010/5/1~6
- 3) 宮田直輝, 朴沢重成, 樋口 肇, 中村雄
二, 山岸由幸, 佐伯恵太, 日比紀文:「膵
性糖尿病は膵石 ESWL の適応となり得る
か?」第18回日本消化器関連学会週間
(JDDW), 横浜, 2010/10/13~16
- 4) 宮田直輝, 朴沢重成, 樋口 肇, 中村雄
二, 山岸由幸, 佐伯恵太, 日比紀文「乳
頭括約筋機能不全(SOD)の検出による
ERCP 後膵炎の重症化の予防」第79回日
本消化器内視鏡学会総会(JGES), 東京・
品川, 2009.5.13~15
- 5) 佐伯恵太, 金井隆典, 中村雄二, 中野

雅, 中本伸宏, 久松理一, 海老沼浩利,
宮田直輝, 朴沢重成, 吉村昭彦, 日比紀
文: マウス急性セルレイン誘発膵炎発症
における遊走性/炎症性マクロファージの
役割 2010年7月8日第47回日本消化器免
疫学会総会, 滋賀県大津市

- 6) 宮田直輝, 東 俊文, 朴沢重成, 樋口
肇, 中村雄二, 佐伯恵太, 横山暁子, 日
比紀文「膵癌における Lefty を用いた腫
瘍抑制効果及びその発現機序」第96回日
本消化器病学会総会, 新潟, 2010/4/22~
4/24
- 7) Naoteru Miyata, Toshifumi Azuma,
Shigenari Hozawa, Hajime Higuchi,
Takeshi Nishimura, Hiromitsu Soma,
Masaru Nakano, Keita Saeki, Akiko
Yokoyama, Toshifumi Hibi: “Correlation
between Ras-MEK-ERK signaling and
TGF- β induced tumor suppressor gene
Lefty in Pancreatic cancer cells” Diges-
tive disease week (DDW) 2009, Chicago,
2009/5/30~6/4
- 8) 宮田直輝, 東 俊文, 朴沢重成, 西村
健, 中野 雅, 相馬宏光, 佐伯恵太, 日
比紀文「ヒト膵癌株化細胞株における
TGF- β 誘導性 tumor suppressor-Lefty の
産生機構とその制御(機能)—SP 細胞の解
析より」第95回日本消化器病学会総会,
北海道・札幌, 2009/5/7~9
- 9) Naoteru Miyata, Shigenari Hozawa,
Toshifumi Hibi. “Thymic carcinoid and
Neuroendocrine tumor in a patient with
multiple endocrine neoplasia type1 syn-
drome without MEN-1 gene mutation”
International Pancreatic Research Fo-
rum2009, Tokyo shinagawa, 2009/3/28
- 10) Naoteru Miyata, Shigenari Hozawa,
Toshifumi Hibi. “Does a normal gene
sequence rule out a genetic disease?”
UEGW, VIENNA, 18~22. Oct. 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

膵嚢胞性疾患診断装置

日本国特許出願(特願2009-047733)

国際特許出願(PCT/JP2010/053346)

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 該当なし

Ⅱ. 慢性膵炎

1) 共同研究プロジェクト

慢性膵炎の実態に関する全国調査

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

廣田衛久，正宗 淳，濱田 晋（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，栗山進一（東北大学大学院公衆衛生学）

【研究要旨】

慢性膵炎は非可逆性・進行性の疾患であり，悪性新生物の合併率が高く，患者の平均寿命は国民一般より短く予後の悪い難病である．慢性膵炎患者の実態把握と疫学的解析を目的とし，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て全国調査を行った．1次調査は全国の内科（消化器科を含む），外科（消化器外科を含む）を標榜する診療科から層化無作為抽出法にて3,027科を選定し，郵送法にて行った．有効回答は1,110科より得られ，回収率は36.7%であった．1次調査結果より，2007年1年間の慢性膵炎の推定受療患者は47,100人（95%信頼区間40,200～54,000人），人口10万人あたりの推定患者数は36.9人であった．また，2007年1年間の新規発症慢性膵炎患者数は15,200人（95%信頼区間12,900～17,600人），人口10万人あたりの推定新規発症患者数は11.9人であった．2次調査では，1,504人分（男性1,193名，女性311名）の調査票が回収され，集計された（回収率23.7%）．診断は，確診78.6%，準確診9.2%，疑診7.1%，その他1.9%，不明3.3%であった．確診例と準確診例を合わせた成因はアルコール性64.8%，特発性18.2%，胆石性2.8%であった．その他の成因では，自己免疫性膵炎が7.6%と最も多かった．男女別の成因では，男性ではアルコール性73.0%，特発性13.3%，胆石性2.5%であったのに対し，女性ではアルコール性27.4%，特発性40.5%，胆石性4.2%であった．

A. 研究目的

前回の慢性膵炎全国疫学調査は，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（大槻眞班長）により2002年1年間の受療患者を対象として2003年に行った．今回の調査では，前回調査から5年後の2007年1年間に受療した慢性膵炎患者を対象とした全国調査研究を施行した．この調査により，慢性膵炎の受療患者数や新規発症患者数の推移など実態把握を行うとともに，患者ありと報告のあった医療機関を対象とした2次調査を行い，慢性膵炎患者の成因等の実態把握も合わせて行う事，さらに，これらの結果を以前に行われた全国調査結果と比較し，慢性膵炎の患者数や発症率の変化，成因の変化を調べることを目的とする．本研究班では慢性膵炎の早期発見，進展阻止を中心とした新しい診療システムを構築し，

多くの慢性膵炎患者の予後とQOLの改善を目指しているが，その基盤となる調査として本疫学研究を位置づけている．

B. 研究方法

調査対象は2007年1月1日から2007年12月31日までに慢性膵炎で調査対象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13,774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．調査は1次調

表1 層化抽出法による対象科の選定と回答率

対象病院	登録件数	対象件数	抽出率 (%)	有効回答	回答率 (%)	最終抽出率 (%)	報告患者数
特別階層病院	71	71	100	61	85.9	85.9	1,139
大学病院	316	316	100	183	57.9	57.9	1,208
500床以上	681	681	100	235	34.5	34.5	1,493
400-499床	634	505	80	167	33.1	26.3	669
300-399床	1,156	463	40	139	30.0	12.0	789
200-299床	1,689	336	20	101	30.1	6.0	410
100-199床	3,903	389	10	129	33.2	3.3	464
99床以下	5,324	266	5	95	35.7	1.8	167
計	13,774	3,027	22.0	1,110	36.7	8.1	6,339

査と2次調査からなり、両調査とも郵送法である。1次調査にて患者ありと返答のあった病院を2次調査の対象として、2次調査票を郵送した。1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²⁾を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会にて承認(承認番号2008-178)された後に1次調査が行われた。2次調査にあたっては、患者の個人情報に留意し、患者個人名、生年月日、施設IDなど患者個人を特定できる可能性のある情報は調査票に記載しない。対象施設にて任意に調査票ごとに重複しないように(施設IDとは異なる)番号をつけてもらい、その対応表は対象施設で保管してもらうようにした。実施は「疫学調査に関する倫理指針」(平成14年6月17日文部科学省・厚生労働省、平成16年12月28日全部改正)にしたがって行った。

C. 研究結果

1. 1次調査

2008年11月に調査対象3,027科へ1次調査票を郵送した。慢性膵炎の診断は、日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準2001³⁾を用いた。1次調査においては慢性膵炎の2007年1年間の受療患者数、新規発症数、有病患者率を推定した。1次調査は2009年9月に返信があった分までとした。1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人であった(表1)。報告された慢性膵炎患者の

表2 2007年慢性膵炎全国疫学第1次調査結果

慢性膵炎推定受療患者数：
47,100(95%信頼区間40,200~54,000人)
慢性膵炎有病患者率(2007年)：36.9人/人口10万人
有病患者率(男性)：53.2人/人口10万人
有病患者率(女性)：21.2人/人口10万人
(参照)総務省統計局、推計人口データ(2007年)
全人口数127,771千人
男性62,310千人、女性65,461千人

性別は、男性4,622人、女性1,674人、性別不明43人であった。また、2007年1年間の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。男性患者数は推定33,100人(95%信頼区間28,700~37,600人)、人口10万人あたりの有病率は推定53.2人。女性患者数は推定13,900人(95%信頼区間11,300~16,400人)、人口10万人あたりの有病率は推定21.2人であった。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(表2)。

2. 2次調査

1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、確診例1,182人(78.6%)、準確診例138人(9.2%)、疑診例107人(7.1%)、その他

表3 慢性膵炎確診及び準確診例1,189症例の成因

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

※複数の成因を有する症例が存在するため、一部重複あり。

28人(1.9%)、成因不明49人(3.3%)であった。確診例と準確診例を合わせた患者1,320人は男性1,070人、女性250人、男女比は4.3:1、平均年齢は59.6歳。男性の平均年齢59.4歳、女性の平均年齢60.5歳であった。

確診例と準確診例における主治医が推定した慢性膵炎の成因を集計した。調査票に成因が記載された、1,189症例(男性974例、女性215例)を対象として行った。このうち65症例で複数の成因(61症例が2つ、4症例が3つの成因)が報告されたため、成因の患者数には重複が存在する。主治医がアルコール性と推定した患者は全体の64.8%。男性では73.1%であったのに対し女性では27.4%。特発性と推定された患者は全体で18.2%。男性では13.3%であったのに対し、女性では40.5%であった。胆石性は全体で2.8%、男性で2.5%、女性で4.2%であった。主治医が成因を自己免疫性と推定したのは全体の7.6%、男性で6.8%、女性で11.2%と、男女とも成因の3番目であった(表3)。

D. 考察

慢性膵炎の全国調査は、旧厚生省及び厚生労働省特定疾患対策研究事業の研究班によりこれまで5回行われている。第1回は1970年から

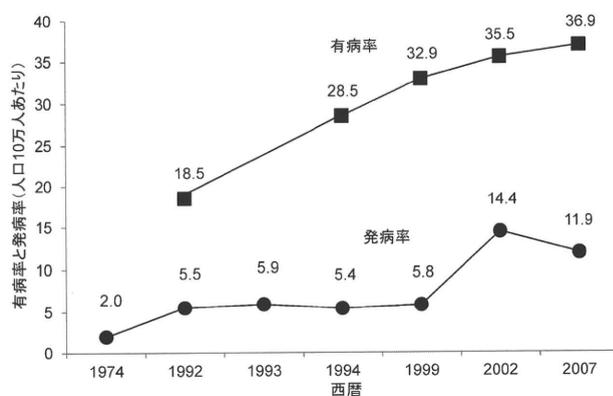


図1 慢性膵炎有病率と発病率の推移

1977年まで、第2回は1978年から1984年まで、第3回は1994年、第4回は1999年、第5回調査(前回)は2002年1年間に全国の医療機関を受療した慢性膵炎患者を対象に行われた。2003年大槻班により調査された前回調査の結果¹⁾によると2002年1年間の推定受療患者数は45,200人、有病患者率は人口10万人当たり35.5人と推定された。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。つまり、5年間に推定受療患者数は4.0%増加、有病率は3.8%増加したことになる。さらに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(図1)。今回の調査は前回調査(第5回調査)と同様の層化無作為抽出法により行われたこと、用いた診断基準が日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準2001³⁾であることなど共通しており、前回調査結果は比較対照として適当と考えられる。推定新規発症患者数が前回と比較し人口10万人あたり14.4人から11.9人へ減少していることは、慢性膵炎患者の増加速度が緩やかになっている結果と一致するが、1999年以前と比較し依然として高い水準であることもまた明らかであり(図1)、慢性膵炎患者が今後も増加することを示唆する。

慢性膵炎の成因についての比較であるが、前回調査ではアルコール性67.7%、特発性20.5%、胆石性3.0%であった²⁾のに対し、今回の調査ではアルコール性64.8%、特発性18.2%、

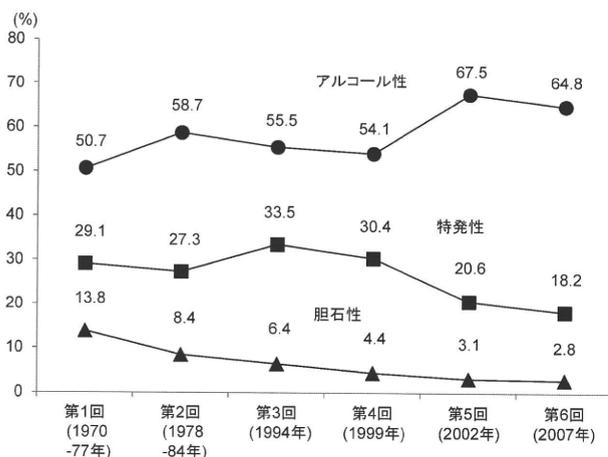


図2 慢性膵炎の成因別頻度の推移

胆石性2.8%であり(表3), アルコール性と特発性の比率がともに減少した(図2). 最近30年の検討では, アルコール性慢性膵炎は徐々に増加する傾向にあり, これは最近30年の純アルコール消費量の増加と相関すると思われる. しかし, 純アルコール消費量は1990年代の後半をピークに最近10年間は徐々に減少に転じており, 2002年の調査と比較し今回アルコール性慢性膵炎の比率が減少したことは, これを反映している可能性がある. 特発性は最近30年間で徐々に減少傾向である. 胆石性も減少しており, 相対的にそれら3つの成因以外の比率が高まっている.

今回の調査で, 慢性膵炎の成因は, アルコール性, 特発性に次いで自己免疫性, 急性膵炎, 胆石性, 膵管非融合, 膵管閉塞の順に多かった. 特に, 疾患の認知度が高まったことを反映してか, 自己免疫性が成因として7.6%を占め, アルコール性, 特発性に次ぐ成因の第3位であった. また, 膵管閉塞は成因の1.0%を占め, その他を除く成因の第7位であった(表3). 本研究班, 日本膵臓学会, 日本消化器病学会は慢性膵炎臨床診断基準2001を改訂し, 「慢性膵炎臨床診断基準2009」⁴⁾を作成した. その中で, 自己免疫性膵炎と閉塞性膵炎は治療により可逆的に病態が改善することから, 慢性膵炎の疾患概念に合わず, 膵の慢性炎症として慢性膵炎とは別個に取り扱われることとなった. 今回の調査で, 自己免疫性と閉塞性を慢性膵炎の成因から除外した場合の, 慢性膵炎確診

と正確診を合わせた患者の成因は, アルコール性66.7%, 特発性18.8%, 胆石性2.9%, 急性膵炎2.9%, 膵管非融合1.6%, 高脂血症0.9%, 遺伝性0.9%, 副甲状腺機能亢進症0.6%, 外傷性0.3%, 薬剤性0.2%, 慢性腎不全0.1%, その他4.3%となる.

今回の全国調査により, 慢性膵炎は依然として増加傾向にある疾患であり, 成因はアルコール性が6割以上を占めることが明らかになった. 本研究班ではアルコール性膵障害の早期像を解析し⁵⁾, これが「慢性膵炎臨床診断基準2009」で定めた早期慢性膵炎の疾患概念確立に大きく貢献した. 今後, 早期の慢性膵炎患者を効率よくスクリーニングし, 断酒指導等により介入的に治療する診療体系の構築が望まれる.

E. 結論

2007年1年間の慢性膵炎患者の実態把握を目的に, 慢性膵炎全国調査を行った. 1次調査では, 慢性膵炎受療患者数は推定47,100人(95%信頼区間40,200~54,000人), 人口10万人当たりの有病患者率は推定36.9人であった. 2007年1年間の慢性膵炎新規発症患者数は人口10万人あたり推定11.9人であった. 2次調査では, 1,504人分(男性1,193名, 女性311名; 男女比3.8:1)の調査票が回収された. 確診例と正確診例を合わせた成因はアルコール性64.8%, 特発性18.2%, 胆石性2.8%であった. その他の成因では, 自己免疫性膵炎が7.6%と最も多かった.

F. 参考文献

- 大槻 眞, 田代充生, 西森 功, 伊藤鉄英, 須賀俊博, 宮川宏行, 下瀬川徹, 松元淳, 神澤輝実, 津久見弘, 吉田 仁, 真口宏介, 岡崎和一, 池田靖洋, 成瀬 達, 大久保賢治, 丸山勝也, 中村雄二, 税所宏光, 山口武人. 慢性膵炎の疫学調査. 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16年度総括・分担研究報告書 2005; 146-150.
- 橋本修二. 全国疫学調査に基づく患者数の推計方法. 大野良之編. 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．名古屋：厚生省特定疾患難病の疫学調査班 1994; 12-24.

3. 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: 560-561.
4. 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: 645-646.
5. 佐田尚宏，大槻眞，小泉勝，他 アルコール性膵障害の初期像—大酒家で腹部不定愁訴を有する症例が慢性膵炎へ進展するか— 厚生労働科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成19年度総括・分担研究報告書 2008: 80-85.

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

慢性膵炎臨床診断基準改訂と妥当性の検証

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

廣田衛久，正宗 淳（東北大学大学院消化器病態学），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）
神澤輝実（東京都立駒込病院内科），宮川宏之（札幌厚生病院第二消化器科）
大原弘隆（名古屋市立大学大学院地域医療教育学），伊藤鉄英（九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科）
成瀬 達（みよし市民病院），佐田尚宏（自治医科大学鏡視下手術部消化器・一般外科）
竹山宜典（近畿大学医学部外科肝胆膵部門），須田耕一（東京西徳洲会病院病理科）
羽鳥 隆（東京女子医科大学消化器外科），白鳥敬子（東京女子医科大学消化器内科）

【研究要旨】

本研究班，日本膵臓学会および日本消化器病学会の共同で「慢性膵炎臨床診断基準2009」を作成，公表した．改訂診断基準の特徴として，成因を考慮した慢性膵炎の定義および分類を提唱したこと，自己免疫性膵炎と閉塞性膵炎の取り扱いを明確にしたこと，現行では施行できない膵外分泌試験による診断項目を削除し，画像所見を中心とした診断体系としたこと，飲酒量や臨床症状を診断項目に採用したことなどがあげられるが，特に早期慢性膵炎の疾患概念を取り入れたことが大きな特徴である．早期慢性膵炎患者の臨床像は現時点で明らかでなく，その実態把握を目的としたアンケート調査を行った．旧診断基準による慢性膵炎患者の約5%が，改訂基準で早期慢性膵炎の診断を満たした．早期慢性膵炎と診断された患者の75.5%は旧基準では疑診患者であった．早期慢性膵炎患者の年齢分布は40～50歳代が最も多く確診例，準確診例の年齢分布より若かった．早期慢性膵炎患者の男女比は3.3：1と男性が多く，56.6%は常習飲酒者であり，腹部症状は60.4%の患者が間欠痛であるなど，確診や準確診患者の臨床像と類似していた．また，病悩期間は1年未満が最も多く22.6%であった．以上より，改訂基準により診断される早期慢性膵炎患者は男性が多く，年齢は確診例や準確診例より若年，常習飲酒者が多く，間欠的な腹痛を繰り返す，病悩期間が1年未満という臨床的特徴が明らかとなった．

A. 研究目的

慢性膵炎は非可逆的な転帰を迎える難治性疾患である．2006年の大槻班による追跡調査¹⁾では，患者平均寿命は国民一般より短く予後が悪いことが明らかにされている．これまでの臨床診断基準²⁾は診断特異性を重視していたため，病期が進行した症例が確診および準確診として診断されていた．このように進行した病期の慢性膵炎患者に対する治療は，内外分泌補充と腹痛などの症状緩和が主となり，対症的な治療とならざるを得なかった．慢性膵炎の予後を改善するためには，疾患がそれほど進行する前に診断し介入的な治療を行う診療体系の確立が望まれる．それを可能とするために難治性膵疾患研究班ではこれまで継続的に早期慢性膵炎の病

態，診断法を検討してきた^{3～6)}．今回の慢性膵炎臨床診断基準改訂により，早期慢性膵炎の疾患概念がはじめて診断に導入された．改訂基準により早期慢性膵炎と診断される症例がどの位の頻度で存在し，その臨床像はどのようなものなのか，症例を集積して診断の妥当性を検証する目的でアンケート調査を行った．

B. 研究方法

早期慢性膵炎アンケート調査票（添付資料）は本研究班班員の施設から当科も含め16施設を抽出し，2009年10月に郵送にて送付した．アンケート調査票の調査項目は2部構成であり，調査項目1では新旧それぞれの診断基準により診断された慢性膵炎患者数を答えてもら

い、調査項目2では早期慢性膵炎患者の臨床背景を答えてもらう形式とした。

(倫理面への配慮)

本研究は2009年9月18日付けで東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会にて承認(承認番号2009-210)された。本調査は既存の資料を用いた観察研究であり、個人を特定する情報には一切連結しない。設問に該当する患者数のみを答えてもらう形式である。

C. 研究結果

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。調査項目1に対する有効回答は10施設、報告された慢性膵炎患者数は計814症例であった。旧診断基準では確診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(図1)。

調査項目2に対する有効な回答は11施設から得られ、報告された早期慢性膵炎患者は53名であった。報告された早期慢性膵炎患者の旧診断基準での診断は、確診7.5%、準確診11.3%、疑診75.5%、その他5.7%であった。性別は男性40名、女性12名、性別不明1名。男女比は3.3:1であった。年齢分布は40から50代がピークであり(図2)、本研究班で2007年1年間の慢性膵炎患者を対象として行った全国調査から算出した、確診及び準確診患者の年齢分布と比較すると、早期慢性膵炎患者の年齢分布が確診、準確診例より若年であることが推定され

た。早期慢性膵炎の飲酒歴であるが、大量飲酒歴(純エタノール80g/日以上)のある患者は全体の34.0%、大量飲酒ではないが毎日飲酒する患者も含めると、常習飲酒者は56.6%と過半数を占めた。飲酒歴の無い患者は22.6%であった(図3A)。この結果は、本研究班による慢性膵炎全国調査のアルコール性慢性膵炎の比率が64.8%であった結果と類似していた(図3B)。胆道結石を有する患者は、治療後を含めても13.2%であり、胆道結石が成因と思われる症例

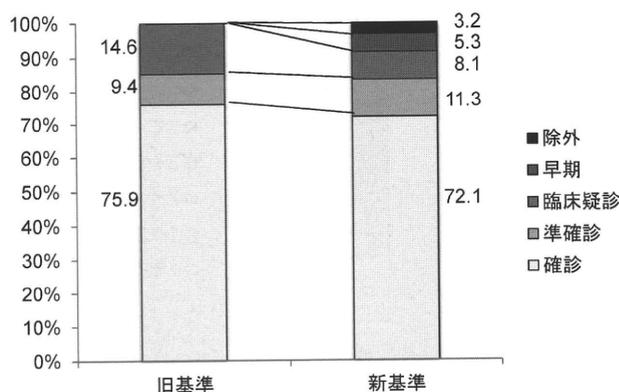


図1 慢性膵炎患者814症例の診断の変化

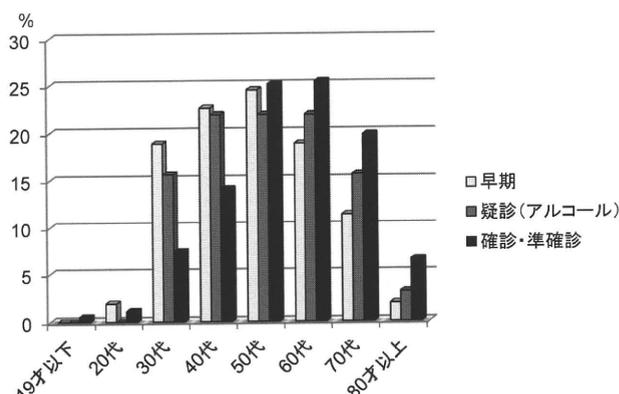


図2 年齢分布の比較

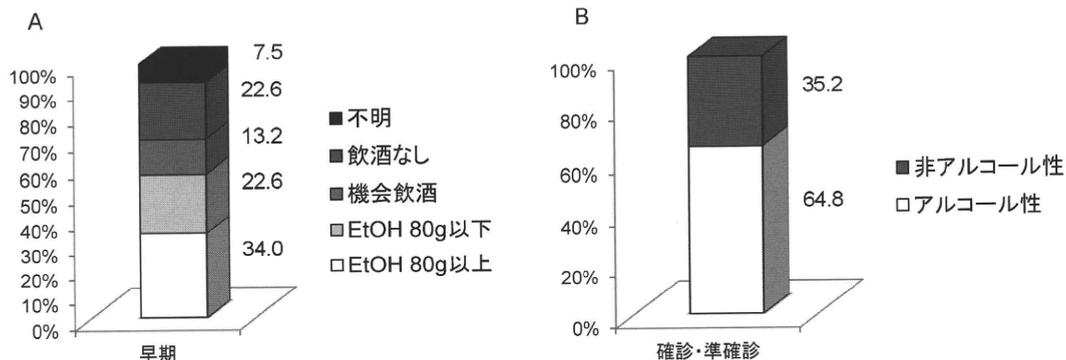


図3 早期慢性膵炎患者の飲酒歴