

構成員名簿

難治性膵疾患に関する調査研究

区分	氏名	所属機関	職名
研究代表者	下瀬川 徹	東北大学大学院消化器病態学	教授
研究分担者	伊佐地 秀司	三重大学大学院肝胆膵移植外科学	教授
	石黒 洋	名古屋大学総合保健体育科学センター	教授
	糸井 隆夫	東京医科大学消化器内科	准教授
	伊藤 鉄英	九州大学大学院病態制御内科学・膵臓病学	准教授
	乾 和郎	藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科	教授
	太田 哲生	金沢大学医薬保健研究域医学系がん局所制御学	教授
	大西 洋英	秋田大学大学院医学系研究科消化器内科	教授
	大原 弘隆	名古屋市立大学大学院地域医療教育学	教授
	岡崎 和一	関西医科大学内科学第三講座消化器内科学	教授
	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(兼務)	院長 特任教授
	神澤 輝実	東京都立駒込病院内科	部長
	川 茂幸	信州大学総合健康安全センター	教授
	木原 康之	北九州総合病院内科	内科主任部長
	木村 理	山形大学医学部外科学第一講座	主任教授
	阪上 順一	京都府立医科大学大学院消化器内科学	助教
	佐田 尚宏	自治医科大学消化器・一般外科, 鏡視下手術部	教授
	白鳥 敬子	東京女子医科大学消化器内科学	主任教授
	杉山 政則	杏林大学医学部消化器外科	教授
	武田 和憲	国立病院機構仙台医療センター外科	臨床研究部長
	竹山 宜典	近畿大学医学部外科学	教授
	田中 雅夫	九州大学大学院臨床・腫瘍外科	教授
	丹藤 雄介	弘前大学医学部附属病院内分泌代謝内科学	講師
	成瀬 達	みよし市民病院	院長
	能登原 憲司	倉敷中央病院病理検査科	主任部長
	平野 賢二	東京大学消化器内科	助教
	廣岡 芳樹	名古屋大学医学部附属病院光学医療診療部	准教授
	真弓 俊彦	一宮市立市民病院診療局救命救急センター	センター長
	峯 徹哉	東海大学医学部消化器内科	教授
研究協力者	明石 隆吉	熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター	所長
	安藤 朗	滋賀医科大学大学院感染応答・免疫調節部門消化器免疫分野	教授
	飯山 達雄	高知大学医学部附属病院臨床試験センター	臨床研究担当部門長
	五十嵐 良典	東邦大学医学部内科学講座消化器内科	教授
	石川 卓哉	名古屋第一赤十字病院消化器内科	医長
	入澤 篤志	福島県立医科大学会津医療センター準備室	教授
	植村 正人	奈良県立医科大学第3内科	准教授
	江川 新一	東北大学大学院消化器外科学	准教授
	大村谷 昌樹	熊本大学大学院先端機構	特任助教
	春日井 俊史	袋井市立袋井市民病院消化器科	消化器科部長
	北川 元二	名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科	教授
	木村 憲治	国立病院機構仙台医療センター消化器内科	医師
	桐山 勢生	大垣市民病院消化器内科	主任部長
	窪田 賢輔	横浜市立大学附属病院内視鏡センター	准教授
	耕崎 拓大	高知大学教育研究部医療学系	助教
	小嶋 聡一	理化学研究所分子リガンド生物研究チーム	チームリーダー
	児玉 裕三	京都大学医学研究科消化器内科学講座	助教
	佐藤 晃彦	栗原市立栗原中央病院内科	部長
	佐藤 賢一	宮城県立がんセンター研究所・がん幹細胞研究部	部長

区 分	氏 名	所 属 機 関	職 名
研究協力者	須 田 耕 一	東京西徳洲会病院病理科	病理科顧問
	田 口 雅 史	産業医科大学第3内科	講 師
	竹 原 康 雄	浜松医科大学医学部附属病院放射線部	准教授
	田 妻 進	広島大学病院総合内科・総合診療科	教 授
	辻 一 郎	東北大学大学院公衆衛生学	教 授
	中 村 光 男	弘前大学医学部保健学科病因・病態検査学	教 授
	西 森 功	西森医院	院 長
	羽 鳥 隆	東京女子医科大学消化器外科	准教授
	樋 口 肇	慶應義塾大学医学部消化器内科	講 師
	藤 田 直 孝	仙台市医療センター消化器内科	主任部長
	古 屋 智 規	秋田赤十字病院総合診療科	第二内科部長(総合診療)
	朴 沢 重 成	慶應義塾大学医学部内科学(消化器)	専任講師
	堀 口 明 彦	藤田保健衛生大学胆膵・総合外科	教 授
	増 田 充 弘	神戸大学大学院消化器内科学分野	特定助教
	松 田 晋 哉	産業医科大学公衆衛生学教室	教 授
	丸 山 勝 也	国立病院機構久里浜アルコール症センター内科	名誉院長
	水 野 伸 匡	愛知県がんセンター中央病院消化器内科部	医 長
	宮 川 宏 之	札幌厚生病院第2消化器科	主任部長
	安 田 一 朗	岐阜大学医学部附属病院第一内科	講 師
	山 口 武 人	千葉県がんセンター	診療部長
	吉 田 仁	昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門	専任講師
	吉 村 邦 彦	日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科	部 長
	正 宗 淳	東北大学大学院消化器病態学	准教授
	廣 田 衛 久	東北大学病院消化器内科	助 教
	菅 野 敦	東北大学病院消化器内科	助 教
	菊 田 和 宏	東北大学病院消化器内科	助 教
桑 潔	東北大学病院消化器内科	非常勤講師	
濱 田 晋	東北大学病院消化器内科	医 員	
事務局	正 宗 淳	東北大学大学院消化器病態学 〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1 TEL 022-717-7171 FAX 022-717-7177 E-mail suizo@gastroente.med.tohoku.ac.jp	准教授

総括研究報告

難治性膵疾患に関する調査研究班 平成23年度総括研究報告書

研究報告者 下瀬川徹 東北大学大学院消化器病態学 教授

【研究要旨】

I. 重症急性膵炎

- ① 重症急性膵炎治療開始の golden time に基づいた診療連携を検討した。
- ② 2011年度の重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況を調査した。
- ③ 包括的診療報酬制度における重症急性膵炎の適切な診断分類を検討した。
- ④ 急性膵炎・重症急性膵炎の治療と予後に関する国際比較を行った。
- ⑤ 急性膵炎における尿中 trypsinogen 2/TAP 測定が多施設共同検討を行った。
- ⑥ 重症急性膵炎に対する動注療法の有用性を検討する RCT のプロトコールを作成した。
- ⑦ 急性膵炎重症化の新規予測マーカーを検討した。
- ⑧ 膵壊死早期予測法としての perfusion CT の有用性を多施設で検討した。
- ⑨ 急性膵炎における血液浄化療法の実態と有効性に関する調査を行った。
- ⑩ 急性膵炎初期診療コンセンサス改訂第3版を公表した(膵臓 Vol. 26: 651-83, 2012)。
- ⑪ 急性膵炎治療における抗菌薬の最適使用に関する指針(案)を作成した。
- ⑫ 急性膵炎における腸管対策治療指針の見直しを行った。
- ⑬ 感染性膵壊死に対する低侵襲治療指針の作成を計画した。
- ⑭ 急性膵炎の成因の定義を検討した。
- ⑮ ERCP 後膵炎に関する疫学調査を企画した。
- ⑯ ERCP 後膵炎診断基準の検証を企画した。
- ⑰ ERCP 後膵炎発症の予知式を作成した。

II. 慢性膵炎

- ① 遺伝性膵炎と家族性膵炎患者の全国集計を行った。
- ② 慢性膵炎と膵癌の関連性に関する調査を行った。
- ③ 膵癌の疑いで切除された慢性膵炎症例のプロフィールを調査した。
- ④ 慢性膵炎臨床診断基準2009の妥当性に関する検証を行った。
- ⑤ 早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査を進めた。
- ⑥ 早期慢性膵炎病態阻止に関する多施設共同ランダム化比較試験を計画した。
- ⑦ 早期慢性膵炎の EUS 所見の標準化に関する検討を行った。
- ⑧ 慢性膵炎の断酒・生活指導指針を公表した(膵臓 Vol. 25: 617-81, 2010)。
- ⑨ 膵性糖尿病治療指針の作成を開始した。
- ⑩ 膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドラインの改訂を計画した。
- ⑪ 慢性膵炎遺伝子解析の全国展開を企画した。
- ⑫ 膵線維化の鋭敏な検出法の開発を進めた。
- ⑬ 新しい膵外分泌機能検査法を検討した。
- ⑭ 慢性膵炎の成因の定義を検討した。

III. 自己免疫性膵炎

- ① 自己免疫性膵炎の国際コンセンサス診断基準(ICDC)の妥当性を評価した。
- ② ICDC を基盤としてわが国の自己免疫性膵炎診断基準を改訂した。
- ③ わが国における IgG4 陰性自己免疫性膵炎の実態に関する調査を行った。
- ④ LPSP と IDCP の免疫学的相違を検討した。

- ⑤ 1型および2型自己免疫性膵炎の組織学的診断基準を検討した。
- ⑥ 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多施設共同ランダム化比較試験を実施した。
- ⑦ 自己免疫性膵炎の治療におけるステロイド以外の免疫抑制剤の有用性に関する検討を行った。
- ⑧ 自己免疫性膵炎の膵外病変の定義を検討した。
- ⑨ IgG4関連疾患診断基準と自己免疫性膵炎診断基準の整合性を検討した。

IV. 膵嚢胞性線維症

- ① 第4回膵嚢胞線維症全国疫学調査の二次調査を解析した。
- ② 膵嚢胞線維症(CF)の新規および未承認薬の現況を調査した。
- ③ 膵嚢胞線維症患者の栄養障害の実態と治療の現況を調査した。

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

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。平成23年度は、以下を主な研究課題として活動した。1)当研究班が設定した重症急性膵炎診療開始の golden time¹⁾に基づいて、地域性を考慮した最適な診療連携を検討する、2)平成22年度の重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況を調査する、3)包括的診療報酬制度における重症急性膵炎の適正な診断分類を明らかにする、4)わが国の急性膵炎診療の現状を Mayo Clinic の治療成績と比較する、5)急性膵炎の早期診断法を確立するために尿中 trypsinogen 2/TAP の有用性を検討する、6)急性膵炎重症化の新規予測マーカーを開発し、

膵壊死の早期予測法として perfusion CT の有用性を確立する、7)重症急性膵炎診療に重要な抗菌薬使用、腸管対策、感染性膵壊死の低侵襲治療に関する診療指針を作成する、8)ERCP後膵炎の全国調査を行い、ERCP後膵炎の早期予知法の開発、診断基準の検証も行う。

1. 重症急性膵炎診療開始の golden time に基づいた診療連携の構築

B. 方法

全国の高次医療施設と入院病床のある一般病院の内科、外科、消化器内科、消化器外科、救命センターを標榜する診療科にアンケート調査を行った。高次医療施設に対する調査内容は、①急性膵炎患者受け入れの有無、②2010年1年間の搬送受け入れ人数、③施設の設備、④重症急性膵炎への対応は可能か、⑤夜間休日の対応、⑥Golden time¹⁾を過ぎてから搬送されることがあるか、⑦急性膵炎の搬送に関する自由意見、などである。一般病院に対する調査内容は、①急性膵炎の診療を行っているか、②重症度判定基準を知っているか、③2010年1年間に急性膵炎患者を搬送したか、④急性膵炎患者を搬送する基準、⑤搬送先施設名称、⑥夜間休日の搬送は可能か、搬送拒否の理由、⑦Golden timeに急性膵炎患者を搬送することが可能か、⑧急性膵炎搬送に関する自由意見、などである。

C. 結果

平成23年10月18日にアンケート調査票を送付した。平成23年12月末を最終締め切りとし

た．高次医療施設計138診療科(返答率61.9%)，一般病院計120診療科(返答率43.5%)，合計258診療科より返答があり，返答率51.7%であった．アンケート内容の結果を現在集計中である．

D. 考察

急性膵炎患者を受け入れる高次医療施設と急性膵炎患者を送る一般病院に別個にアンケート調査を行い，急性膵炎患者の搬送と診療上の問題点を検討した．各病院の地域的な分布を重ね合わせ，各県における重症急性膵炎の最適な診療システムを提言する．

2. 重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況

B. 方法

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．あわせて全国47都道府県に対してアンケートを行い，平成22年度の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．

C. 結果

平成22年度の新規受給者は2,319人，更新受給者は268人と，それぞれ前年の2,156人，201人(2)から大きく増加した(図1)．更新理由としては，膵周囲膿瘍が3割を占めて最多であった．

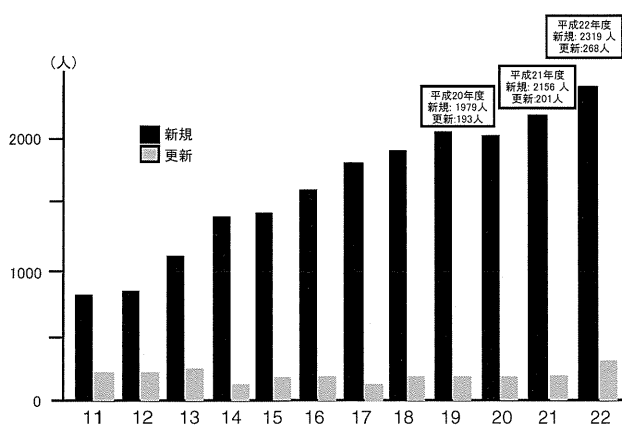


図1 受給者数の年次変化

D. 考察

新しい臨床調査個人票を用いた運用が浸透しているが，適切な運用の啓蒙にさらに努める必要がある．

3. 包括的診療報酬制度における重症急性膵炎の適切な診断分類と点数の提言：診療報酬改定にむけて

B. 方法

2010年10月から2011年5月までの三重大学医学部附属病院のDPC算定実績ファイルを用いて，医療資源を最も投入した傷病名が「急性膵炎」であった症例を収拾した．各症例でDPC包括収益と出来高収益を各算定区分に分けて比較した．

C. 結果

27例を対象に検討したところ，重症例ほど出来高よりDPCの方が安くなり，特に入院日数が長期になるものでは最大で100万円弱の赤字となることが判明した(図2)．

D. 考察

重症急性膵炎診療に対する適切な診療報酬は，本研究班が目標とする高次医療施設への重症例の集約を考える場合，極めて重要な課題である．実態を明らかにし，重症例を診療しやすい医療環境を整えるよう行政へ訴えていきたい．

4. 急性膵炎・重症急性膵炎の治療と予後に関する国際比較

B. 方法

日本人急性膵炎症例は，旧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」(小川道雄班長)共同研究プロジェクト「重症急性膵炎の長期予後に関する調査」で集計された症例を対象とした．一方，米国人急性膵炎症例は，米国 Mayo clinic あるいはその関連施設で加療された症例を対象(白人割合；96.5%)とした．急性膵炎症例の長期予後をアルコール性，胆石性，特発性の3成因に関して検討した．日本人症例は1982-1986年発症，米国人症例は1977-2008年発症の急性膵炎である．エンドポ

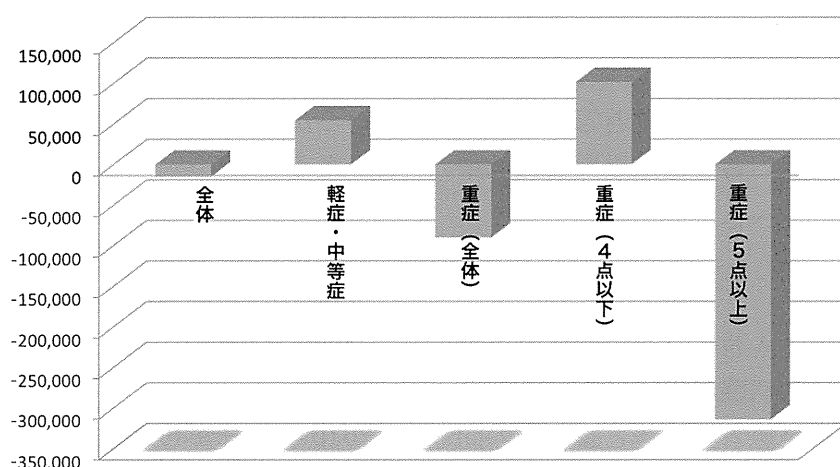


図 2

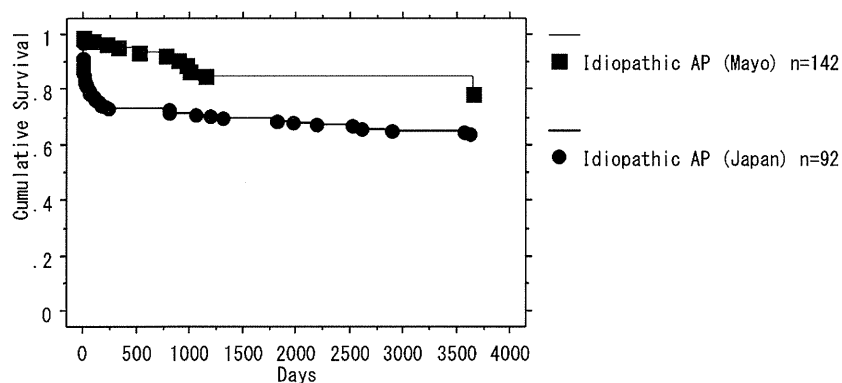


図 3

イントを死亡とした。

C. 結果

アルコール性急性膵炎の長期予後は、日米で有意な変動は得られなかった。また、胆石性急性膵炎についても同様に有意な変化はなかった。しかし、特発性急性膵炎に関しては、全国調査でえられた症例の累積生存率は米国症例に比して有意に低かった(図3)。

D. 考察

従来、急性膵炎診療は各国独自の治療方法に委ねられており、生命予後への効果などを厳密に国際間で比較したことはなかった。今回、日本の急性膵炎診療と米国医療機関としてトップクラスの Mayo Clinic における急性膵炎診療を比較した。急性膵炎診療における問題点を明らかにし、国際的にも最良の診療指針を作成するうえで役立つと考えられる。

5. 急性膵炎における尿中 trypsinogen 2/尿中 TAP 測定が多施設検討

B. 方法

平成20-22年度の共同研究プロジェクト「急性膵炎における尿中 trypsinogen 2 および尿中 TAP 測定が多施設検討」は、研究代表者の東北大学の倫理委員会において承認され、平成21年7月には、尿中 TAP 測定の追加申請が承認された。その後、研究班構成メンバー施設および関連施設において、倫理委員会承認後、症例登録を開始し、平成22年12月31日の症例登録終了時、11施設から57症例が登録された。当初の目標であった200症例には及ばなかった。

C. 結果

解析の結果、尿中 trypsinogen 2 定性法の急性膵炎の診断感度は86.7%、特異度は75.0%で、急性膵炎のスクリーニング検査として有用と考えられた。尿中 trypsinogen 2 および TAP 定量法では、いずれも、重症群で高い傾

向は認められたが、有意差は認めなかった。平成23-25年度の本研究では、症例を蓄積し、重症度予知における有用性について検討する。

D. 考察

利益相反の観点から、尿中トリプシノーゲン2とTAP測定を無償から有償へ変更することとなり、その契約さらには、倫理委員会での修正承認が必要となった。平成24年1月、これら手続きが終了したため、各施設での倫理委員会の承認を得て、平成24年12月までを症例登録期間とし、本研究期間中に、データの解析までを予定している。

6. 重症急性膵炎動注療法の有用性に関する多施設ランダム化比較試験

B. 方法

急性膵炎発症から3日以内の症例で造影CT Grade 2以上の重症膵炎を対象とする。症例を無作為に2群(蛋白分解酵素阻害薬単独動注+imipenem静注群と蛋白分解酵素阻害薬動注+imipenem動注群)に振り分け、膵感染の合併頻度をprimary end pointとする。Secondary end pointとしては手術を含むinterventionの頻度、臓器障害数、入院期間、総医療費、死亡率などとする。(3年間を目途として中間解析を行う)。

C. 結果

上記のプロトコールを作成し、倫理委員会への提出準備中である。

D. 考察

ポーランドからランダム化試験が報告され膵感染、死亡率のいずれにおいても有意に動注群で良好な成績であった³⁾。しかし、動注群にはimipenemとnafamostat mesilateが併用投与されているのに対し、対照群はimipenemの静注のみであり、biasが存在する。本研究は動注症例を2群に分けてimipenem静注と動注の差をみる試験である。抗菌薬動注の有用性が検証されることが期待できる。

7. 急性膵炎重症化の新規予測マーカーの開発

B. 方法

PubMedおよび医中誌インターネット版のデータベースを用いてsystematicな文献検索を行い、急性膵炎での単一マーカーによる重症度判定の可能性について検討した。

C. 結果

新たなマーカーとして、臨床応用可能なprocalcitonin(PCT)とinterleukin(IL)-6に着目した。急性膵炎でのPCTに関する24の研究を集計したSystematic reviewでは⁴⁾、重症度診断では感度72%、特異度86%、感染併発診断では感度80%、特異度91%であった。そこで、これらの有用性に関し、わが国で多施設共同研究を行うことを計画し、プロトコール作成を開始した。

D. 考察

これらマーカーで早期に重症患者を拾い上げることが可能であれば、急性膵炎患者の予後を改善できる可能性がある。

8. 急性膵炎重症化の早期予知法としてのperfusion CTの有用性

B. 方法

本研究班の構成施設および関連施設において急性膵炎発症から3日以内の症例で造影CTとperfusion CTが同時に行われた患者を対象としてretrospectiveに解析した。初回検査から2週間後に再度造影CTを実施し、壊死の有無を検討し、最終転帰とした。

C. 結果

登録症例数は60例であり、最終転帰は浮腫性膵炎が48例、壊死性膵炎が12例であった。Perfusion CTでは膵壊死予測率91.7%で造影CTは64.3%であり、perfusion CTで予測率が高い傾向が認められた($p=0.236$)。全症例を対象とした膵壊死予測の感度、特異度は、Perfusion CTで感度0.92、特異度0.98であったが、造影CTでは感度0.75、特異度0.80であった(表1)。造影CTで膵虚血と判定された症例の

表1 全症例を対象とした perfusion CT, 造影 CT の脾壊死予測の感度, 特異度

	perfusion CT	CE/CT
sensitivity	0.92	0.75
specificity	0.98	0.80
accuracy	0.97	0.87

perfusion CT による脾壊死予測感度は1.0, 特異度は0.83であった。

D. 考察

脾壊死の予測能は造影 CT に比較して perfusion CT で良好であった。その理由として、造影 CT では定性的評価であり、一方 perfusion CT では定量的評価であることが脾壊死予測能の差として現れたものと考えられる。

9. 急性膵炎における血液浄化療法の実態と有効性に関する調査

B. 方法

急性膵炎全国調査(2007年)⁵⁾登録症例2,256例を対象とした。CHDF 施行群, と CHDF 非施行群に分け両群の死亡率, 合併症発生について統計学的に解析した。

C. 結果

CHDF 施行例は CHDF 非施行例に比し予後因子スコアが高く, 動注療法併用が有意に多い結果となった。また, 腎不全以外のすべての合併症が CHDF 施行例に有意に多く, 死亡例も CHDF 例に有意に多い結果であった。重症度判定基準予後因子スコアの点数4点をカットオフ値とし, 3点以下と4点以上とを比較した(図4)。その結果, CHDF 施行群の死亡率は4点以上の方が3点以下よりも良好であった(25% vs. 36%)。一方, CHDF 非施行群では4点以上が3点以下よりも死亡率が高い結果であった(19% vs. 3.6%)。合併症発生率では CHDF 施行群, 非施行群両者とも4点以上の方が合併症発生率は高値であった(CHDF 施行群: 91% vs. 78%, CHDF非施行群: 50% vs. 7.7%)。

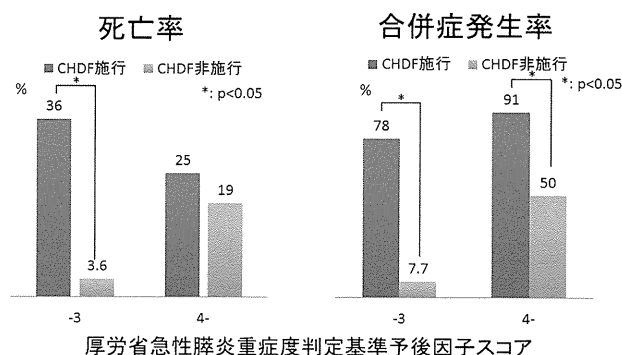


図4

D. 考察

同等の重症度で比較検討すると, CHDF 施行例が非施行例よりも死亡率・合併症発生率が高い結果であった。急性膵炎に対する血液浄化療法の有用性についてはその開始時期や血液浄化療法の種類, 使用したヘモフィルター, 血液浄化の条件, 実際の効果などをふまえた新たな調査を行う必要がある。

10. 急性膵炎初期診療コンセンサスの改訂

B. 方法

2008年8月末より当研究班の研究分担者や研究協力者の中からワーキンググループ委員を募集し, 2008年11月に構成メンバーが決定された。その後, 各委員に初期診療コンセンサス第2版⁶⁾の問題点を提起していただいた。意見を集約し, 改訂の基本方針を決定した。

C. 結果

改訂第3版を完成し, 膵臓学会機関紙「膵臓」(膵臓 Vol. 26: 651-83, 2012)に掲載した。

D. 考察

急性膵炎診療ガイドラインの改訂⁷⁾を受けて, 初期診療コンセンサスの改訂を行った。第2版の内容を整理し, 図・表を用いて解りやすく解説する方針がとられた。今後, 研修医や一般内科医むけにより簡略化したポケット版を作成する。

11. 急性膵炎治療における抗菌薬の最適使用に関する指針の作成

B. 方法

急性膵炎における抗菌薬の予防的使用に当たっては、抗菌薬の種類、投与経路、使用期間、投与終了後の検査計画を示す必要がある。治療的使用については開始基準、抗菌薬の種類、empiric therapy の是非と抗菌薬の選択、投与経路、投与終了の目安を示す必要がある。上記の方針に基づいて、抗菌薬使用指針(案)を作成した。

C. 結果

本邦において現時点で最適と考えられる抗菌薬使用指針(案)を作成した(表2)。予防的投与と治療的使用に分けて検討を行った。作成にあたり、急性膵炎診療ガイドラインを基本とし、最近の抗菌薬使用に関するメタアナリシスの結果を参照し^{8,9)}、わが国の臨床現場の実情も考慮して推奨を決定した。

D. 考察

今後は、全国の消化器疾患を対象とする診療科、救急診療に従事する施設における重症急性膵炎患者への抗菌薬使用状況を調査し、抗菌薬使用指針(案)についてもアンケート調査を実施する。

12. 急性膵炎における腸管対策の治療指針の見直しと啓蒙

B. 方法

2007年度に行った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経腸栄養プロトコルを検討する。さらに、プロトコル実施の可能性と、現時点での重症急性膵炎における経腸栄養施行の実情と問題点についてアンケート調査を行う。

C. 結果

経腸栄養プロトコルを作成した(表3、図5)。このプロトコルの実施可能性と各施設

表2 急性膵炎に対する抗菌薬使用の指針【案】

-
- 軽症膵炎には予防的抗菌薬投与は行わない。
 - 重症膵炎における予防的使用
 - 予防的抗菌薬投与により感染性合併症が必ずしも制御できないこと、過剰な予防的投与はかえって耐性菌感染を誘発することを念頭に置き、予防的投与は最小限とする。
 - 抗菌薬の種類
 - 使用するならば従来推奨されているカルバペネム系抗菌薬などを選択する。
 - 抗菌薬使用の期間
 - 予防的投与は最大でも5日間で投与を終了する。
 - 抗菌薬投与ルート
 - 全身投与よりも動注による局所投与が推奨される。
 - 抗菌薬終了後の検査計画
 - 全身炎症反応と血液検査を継続的に行う。
 - 炎症反応が再燃した場合は、CT検査などの画像検査を施行して局所感染巣の検出に努める。
 - 治療的使用
 - 開始基準と抗菌薬選択
 - 予防的使用終了後に、感染兆候が再燃した場合には、必ず喀痰、尿、血液などの細菌培養、CT検査などの画像検査により感染巣の検索を行う。膵・膵周囲の感染が疑われる場合には、細径針による穿刺吸引により検体を採取し、細菌培養検査を行う。必ず細菌培養検査により起炎菌を同定し、抗菌薬の感受性を検索して、その結果に基づいて抗菌薬を選択し、投与を開始する。
 - Empiric therapy の是非と推奨される抗菌薬
 - 原則として Empiric therapy は行うべきではない。ただし、細菌検査の結果報告遅延などの場合には、予防的に使用した抗菌薬の耐性菌を目標菌として抗菌薬を選択し、抗菌薬投与を開始せざるを得ないこともある。
 - 抗菌薬使用ルート
 - 治療的使用における動注の効果は不明であり、現時点では全身投与を行うことが原則である。
 - 投与終了の目安
 - 全身の炎症反応と血液所見から、炎症反応の終息を投与終了の目安とする。
 - 局所からの培養陰性を投与終了の目安とする必要はない。
-

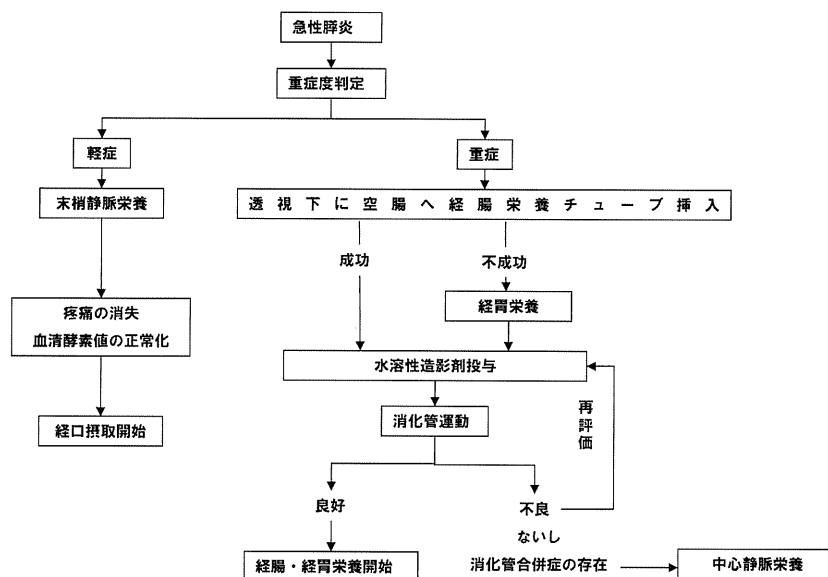


図 5 急性膵炎における経腸栄養療法施行プロトコール

表 3 急性膵炎における栄養と経腸栄養の治療指針

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 Treiz 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。

の経腸栄養の施行状況，および今後の適応拡大の可能性につき，消化器疾患専門施設のみならず，救急救命センター，集中治療部門など，重症急性膵炎の診療に従事する多方面の施設，部門にアンケート調査を行う。

D. 考察

本研究で作成した急性膵炎における経腸栄養施行指針(表3)と施行プロトコル(図5)を周知・普及させ，経腸栄養チューブの挿入時期とその手技，ENの開始基準や標準的メニュー，経口栄養への移行の目安などを統一し，EN施行率を向上させる必要がある。

13. 感染性膵壊死に対する低侵襲治療に関する指針の作成

B. 方法

感染性膵壊死に対する低侵襲治療に関する検討と指針作成のためのワーキンググループ(WG)を組織した。第1回検討会を2011年12月23日に開催し，感染性膵壊死治療の現状と今後の活動方針について議論した。

C. 結果

1. 感染性病態の定義，2. 感染性膵壊死の診断，3. 治療の対象となる病態，4. 治療時期，5. 治療方法の5項目について，他のガイドライン(Atlanta分類¹⁰⁾，仮性膵嚢胞の内視鏡治療ガイドライン2009¹¹⁾，急性膵炎診療ガイドライン2010⁷⁾との整合性を確認し，現在までの報告(論文)をもとに治療指針(ガイドライン)の作成を計画した。

D. 考察

2000年代以降，複数の施設で感染性膵壊死(もしくはWOPN)を経口内視鏡を用いて経胃的にdrainageする内視鏡的necrosectomy(EN)が開腹手術に代わる合併症発生率の低い低侵襲治療として導入されてきた。報告されている成績の結果を踏まえて，低侵襲治療法を系統的に位置づける必要がある。

14. 急性膵炎の成因の定義に関する検討

B. 方法

急性膵炎の成因の定義に関わる検討項目(アルコール急性膵炎の定義，アルコール何g何年か，日本人と欧米人の人種差，性差，胆石性急性膵炎，特発性急性膵炎の定義)，その他の成因の定義に関する問題点を明らかにするために，慢性膵炎/急性膵炎の成因の定義に関する検討の共同研究者24名を中心に電子メールを利用してアンケート調査を施行した。

C. 結果

アルコール性急性膵炎のアルコール量に関しては，個人差が大きく明確な定義は難しいが啓蒙的な観点もふくめ「発症前の大量飲酒〔例〕80g/日以上」，もしくは50g/日以上継続した飲酒歴，また女性はこれより少ない飲酒量」を一つの案として提案したい。

D. 考察

文献，アンケート調査，人種差，性差などを考慮して，定義することが難しいアルコール性急性膵炎の飲酒量を敢えて定義した。「発症前の大量飲酒〔例〕80g/日以上」，もしくは50g/日以上継続した飲酒歴，また女性はこれより少ない飲酒量」を考えている。男性では約50g以上の継続した飲酒は健康を害すると考えられており，啓蒙的な観点からもこの位の量が適切ではないかと考えている。

15. ERCP後膵炎の疫学調査

B. 方法

調査票に従って，ERCP後膵炎の第6回全国調査を行う。

C. 結果

アンケート調査を集計し，過去の結果と比較する(表4, 5, 6)。

D. 考察

過去の調査では，診断的ERCPの数は減少傾向があるが，治療的ERCPは急速に増加している。前回の調査(2003年-2007年)¹²⁾では診

表4 診断的 ERCP に関連した偶発症

	検査件数	偶発症数	%	死亡数	%
第1回	133,828	143	0.107	14	0.0105
第2回	209,147	245	0.117	14	0.0067
第3回	189,987	197	0.112	12	0.0063
第4回	129,264	261	0.202	3	0.0023
第5回	114,823	468	0.408	8	0.0070

表5 治療的 ERCP に関連した偶発症

	検査件数	偶発症数	%	死亡数	%
第1回	5,983	88	1.471	7	0.117
第2回	15,858	133	0.839	10	0.063
第3回	22,818	155	0.679	11	0.048
第4回	38,202	274	0.717	21	0.052
第5回	154,099	901	0.585	21	0.014

表6 様々な手技に関連した偶発症

	件数	偶発症数	%	死亡数	%
EBD	52,836	211	0.399	5	0.0095
EST	48,182	415	0.861	12	0.0228
ステント留置術	22,532	79	0.351	1	0.0044
EPBD	13,979	80	0.572	3	0.0215

診断的 ERCP の偶発症の発生率は0.408%、死亡率は0.007%(表4)、治療的 ERCP の偶発症発生率は0.585%、死亡率は0.014%であり(表5)、ESTによる偶発症率が0.861%、知謀率が0.0228%(表6)と、治療手技の中では最も高かった。本調査により、最近の傾向が把握できる。

16. ERCP 後膵炎の診断基準の検証

B. 方法

アンケート調査とともに採尿、採血も行う。尿の trypsinogen 2 あるいは TAP の測定を行い、ERCP 後膵炎の早期予測が可能か検討する。

C. 結果

検査3時間後のアミラーゼ値を基に暫定基準を作成した。アンケートを集計中であるが、ERCP 後3時間で膵炎を生じた例で、血清アミラーゼ値が正常の5倍以上を示した症例は42例であった。一方、膵炎を生じなかった症

表7 ERCP 後膵炎の予防式

$y = 3.829 + \text{腺房造影(あり}0.836; \text{なし} - 0.836)$
+
$3 \text{時間アミラーゼ} \times 0.00159$
+
$\text{膵管造影(あり}1.043; \text{なし} - 1.043)$
+
$\text{予防膵管ステント(あり} - 1.395; \text{なし} 1.395)$

例で血清アミラーゼ値が正常の5倍以上示した症例は68例(8.67%)であり、本基準では血清アミラーゼ値が5倍未満であればそのうちの91%は膵炎を発症しないことが示された。

D. 考察

ERCP 後膵炎の早期診断について、尿中トリプシノーゲン2およびTAP(トリプシンアクティベーションペプチド)測定を加えて評価を行う。

17. ERCP 後膵炎発症の予知式の検討

B. 方法

ERCP の危険因子を抽出し予知式を作成した(表7)。

C. 結果

この予知式を用いて計算すると、膵炎が生じた患者(105例)のデータは 5.359 ± 1.759 、膵炎が生じない患者(709例)は 4.825 ± 1.301 であり、両群に $p < 0.0002$ の有意差があった。

D. 考察

予知式の妥当性について、多数例での検討が必要と考えられる。

(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ンシヤルや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。

現在、研究代表者が所属する東北大学の倫理委員会で承認が得られている重症急性膵炎に関する調査・研究は次の通りである。①急性膵炎全国実態調査(2008-180, 2008-327, 2010-528, 2011-232), ②重症急性膵炎治療開始の golden time に基づいた診療連携の構築：地域ごとの具体的診療連携の提言(2011-232), 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(2008-327), ④急性膵炎重症化の早期予知としての perfusion CT の有用性の検討(2008-246, 2008-375, 2011-293), ⑤急性膵炎の早期診断

法-尿中 trypsinogen 2 の有用性の検討(2008-311, 2008-385, 2009-137, 2010-407, 2011-404, 2011-483), ⑥新しい ERCP 後膵炎診断基準の検証(2009-247, 2009-405, 2010-157)。

II. 慢性膵炎

A. 研究目的

慢性膵炎を早期に診断し、治療介入することによって膵癌の合併を防ぎ、慢性膵炎患者の生命予後を改善することを目的とする。平成23年度は、以下を主な研究課題として活動した。

1) 遺伝性膵炎と家族性膵炎の全国調査を実施した, 2) 慢性膵炎と膵癌の関連性について調査した, 3) 慢性膵炎臨床診断基準2009の妥当性を検証し, この診断基準で定義された早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査を実施した, 4) 早期慢性膵炎病態阻止に関する RCT を計画した, 5) 慢性膵炎の断酒・生活指導指針を公表し, 膵性糖尿病の治療指針作成を開始した, また, 膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドラインの改訂を計画した, 6) 慢性膵炎患者の遺伝子解析を全国展開し, 7) 膵線維化の鋭敏な検出法の開発, 新しい膵外分泌機能検査法の開発を検討した。

1. 遺伝性膵炎・家族性膵炎の全国疫学調査

B. 方法

2001年1月から2010年12月までの10年間に受診した遺伝性膵炎と家族性膵炎症例について全国調査を行った。全国2,290診療科に対して、患者数に関する一次調査と、個々の症例に対する二次調査を行った。

C. 結果

平成23年末までに、遺伝性膵炎31家系(88症例)、家族性膵炎56家系(121症例)に関する回答が得られた。家族性膵炎のうち40家系(88症例)は遺伝性膵炎に分類された。家族性膵炎の多くはアルコール性であった。大槻班診断基準¹³⁾による遺伝性膵炎71家系のうち、49家系に遺伝子解析が行われた。PRSSI 遺伝子異常を18家系(36.7%)に認めた。一方、SPINK1 遺伝子異常を14家系(28.6%)に認めた。

D. 考察

PRSSI 遺伝子異常に加えて、SPINK1 遺伝子異常と遺伝性膵炎の関連が示唆された。

2. 慢性膵炎と膵癌の関連性に関する調査報告

B. 方法

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、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った。中間結果については、平成22年度研究報告書¹⁴⁾において報告済みである。今回、症例の登録を終了し解析を行った。

C. 結果

慢性膵炎からの膵癌発生頻度は3.8%と、これまでの報告とほぼ同等であり、標準化膵癌罹患比(SIR: standardized incidence ratio)は11.8(7.1~18.4)と高率であった。2年以上経過観察した506例では、経年的に膵癌発症率が上昇し、25年追跡後の膵癌発症率は14.0%に達した(図6)。また、膵炎に対する手術が施行された症例や禁酒が継続できた症例では膵癌の発生率が有意に低かった。

D. 考察

慢性膵炎患者においては禁酒や外科的治療などによって炎症を抑えることで膵癌発生を抑制できる可能性が示唆された。

3. 膵癌の疑いで切除された慢性膵炎症例の profile 調査

B. 方法

2000-2011年に自治医科大学消化器・一般外科で経験した膵癌切除症例は118例であり、そのうち経過観察後切除した症例1例、膵癌の術前診断で切除した非膵癌症例1例、経過観察後非切除膵癌と診断された1例について検討した。

C. 結果

対象となった3症例とも急性膵炎の既往があり、膵頭部に低吸収域を指摘された。膵癌であった2例はいずれも初診時20代の若年症例で、急性膵炎後の膵実質内仮性嚢胞と考えて経過観察し、1例は5年後に治癒切除施行され、1例は2年後に遠隔転移を伴う非切除膵癌と診断された。一方、膵癌の術前診断で切除した非膵癌症例は、急性膵炎後に出現した小嚢胞近傍の主膵管狭窄を膵癌による変化と判断し切除したが、結果的には炎症性の変化であった。

D. 考察

膵癌と考えると切除される非膵癌症例や、非膵癌と考えると経過観察する症例の profile を確定するために本研究班参加施設を対象とした調査を行う。

4. 慢性膵炎臨床診断基準2009の妥当性に関する検証

B. 方法

「慢性膵炎臨床診断基準2009」¹⁵⁾の検証に向けてワーキング委員会を立ち上げた。つぎに、「慢性膵炎臨床診断基準2009の妥当性に関する検証」のためにアンケート調査用紙を作成し、委員で調査内容に関して書面会議を行い内容を確定した。班員28名、協力員47名の総計75名にアンケート調査を施行し、28名より回答を得た(回答率37.3%)。

C. 結果

①診断基準の内容が複雑であり、膵臓専門医以外の医師には理解しにくい。②準確診と確診

慢性膵炎患者の膵癌罹患の時間分布
(2年以上の経過観察期間のある506例)

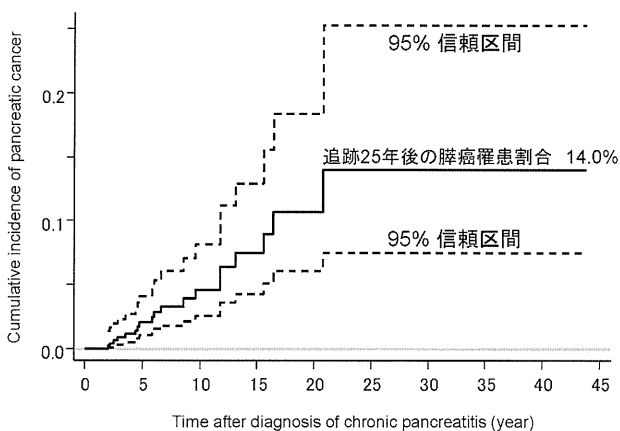


図 6

で治療方針が大きく変わる事はないので、正確診の意味づけの明確化が必要。③正確診・疑診という名称をやめて、Grade I, II, IIIなど段階分けした方がわかりやすい。④自己免疫性膵炎、閉塞性膵炎を別個に扱うというには、まだ議論の余地がある。⑤早期慢性膵炎の超音波内視鏡(EUS)所見は術者によりばらつきが生じるので、negative所見のコンセンサスの提示が必要。⑥早期慢性膵炎は今後の検証が必要、などの意見が得られた。

D. 考察

全国の市中病院・開業医に意見を求め、今後の改訂に向けた資料とする。

5. 早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査

B. 方法

慢性膵炎臨床診断基準2009¹⁵⁾で早期慢性膵炎(慢性膵炎疑診例, 早期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を中心に半年おきに2年間前向きに予後調査を行う。症例の登録可能期間は各施設における倫理委員会の承認日から平成22年12月末までとした。また、予定登録者数は100名とした。

C. 結果

平成22年12月31日までに計113症例が登録された。現在まで29例が2年間の前向き調査が終了した。21例が早期慢性膵炎, 早期慢性膵炎疑診5例, 慢性膵炎疑診3例であった。早期慢性膵炎21例の平均年齢は55.4才(男女, 16:5), 成因はアルコール性15例であった。7例がPFD試験/EUSの施行無く, 2年間の経過を十分検討し得たのは14例であった。14例中5例の35.7%は早期慢性膵炎のままであったが, 7例(50%)が早期慢性膵炎疑診へ改善した。正確診または正確診に移行した症例は認めなかった。

D. 考察

早期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患者のQOLを改善し, 膵炎進行を阻止できる可能性がある。今後, 本研究により早期慢性膵炎の実態が解明できると考えている。

6. 早期慢性膵炎の病態阻止に関する多施設共同ランダム化比較試験

B. 方法

慢性膵炎臨床診断基準2009¹⁵⁾で早期慢性膵炎と診断された症例を対象とする。封筒法を用い2群へ無作為割付を行う。A群:ペリチーム[®]顆粒3gを1日3回に分けて24ヵ月間経口投与し, 併用薬としてフオイパン[®]錠300mgを1日3回に分けて24ヵ月間継続して経口投与する。B群:ペリチーム[®]顆粒3gを1日3回に分けて24ヵ月間経口投与する(図7)。主要評価項目は早期慢性膵炎からの寛解率とした。調査施設は, 本研究班の班員および研究協力者の施設とした。

C. 結果

予定登録数は全体で80例, 各群40例とした。登録期間は治験審査委員会承認日から2014年3月31日までとする。最終登録症例から2年後に解析を行うので, 研究期間は2016年3月31日までとした。

D. 考察

早期からのカモスタットによる治療介入が慢性膵炎の患者のQOLを改善し, 膵炎進行を阻止できる可能性を明らかにする。

7. 早期慢性膵炎の画像所見の標準化に関する検討

B. 方法

早期慢性膵炎診断¹⁵⁾における画像所見の標

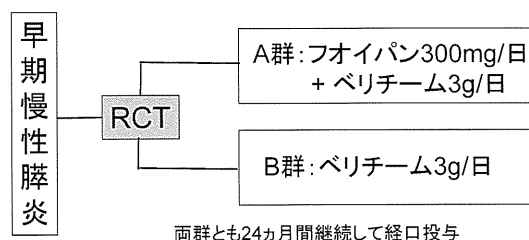


図7 研究方法

準化にむけて、実際にどの EUS 所見で診断されているか検討した。5 施設から早期慢性膵炎 27 例 121 枚の EUS 像を集め、EUS 専門医 5 名が別々に読影して一致率を検討した。

C. 結果

読影者 5 名の所見陽性取り上げ率は、7 所見全てで個人差のあることがわかった。結果をフィードバックして再読影したところ一致率が向上したことから、標準化に向けて所見に関する教育の重要性が示唆された。

D. 考察

早期慢性膵炎の EUS 像に関しては、読影者間で所見取り上げの不一致が問題である。本検討により、読影のフィードバックによる教育効果が認められた。標準化に向けて、アトラスの作成や読影に関する研究会が必要と考えられた。

8. 慢性膵炎断酒・生活指導指針の作成

B. 方法

慢性膵炎の断酒・生活指導指針を完成し、公表した(膵臓 Vol. 25: 617-81, 2010)¹⁶⁾。本指針の問題点および今後の課題を明らかにするために、欧米における断酒・生活指導と本邦における断酒・生活指導指針を比較検討した。SCOPUS を用いて、慢性膵炎における断酒、生活指導に関する論文の検索および Review を行い、現在の断酒・生活指導が慢性膵炎においてどのような位置を占めているのかについて検討した。

C. 結果

問題点は 2 つあり、1 つ目は指導の対象となる飲酒、喫煙、食事という成因の分類が欧米と日本において異なり、またその定義も明瞭となっていないことである。2 つ目は、断酒や生活指導によって実際に慢性膵炎の進展が抑制されるのか検証が不十分という点である。

D. 考察

慢性膵炎の成因分類は現在「慢性膵炎の成因の定義に関する検討(下瀬川班)」で現在進行中

である。今後、慢性膵炎の新たな成因分類が提示されるとともに、飲酒や喫煙が実際にどのような病態(膵内外分泌不全、腹痛)に関与するかが明らかとなり、断酒・生活指導の治療方法としての有効性を検証することが可能になると考えられる。

9. 膵性糖尿病の治療指針の作成

B. 方法

1. 膵性糖尿病の疾患概念, 2. 膵性糖尿病の疫学, 3. 膵性糖尿病の病態, 4. 膵性糖尿病の治療, で構成される治療指針を作成する。2011年10月にワーキンググループ委員を決定し、各委員に治療指針の草案の作成を依頼した。

C. 結果

現在、ワーキンググループで治療指針の作成を行っている。

D. 考察

慢性膵炎患者の糖尿病治療は、膵臓専門医と糖尿病専門医の狭間にある領域であり、これまで特定の診療指針は作成されていない。慢性膵炎の膵性糖尿病は消化吸収障害による低栄養状態にインスリン分泌不足が加わって発症する特殊な病態である。指針作成は、慢性膵炎患者の予後改善に役立つと考えられる。

10. 膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドラインの改訂

B. 方法

本研究班により膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン2009(膵臓 Vol. 24: 571-93, 2009)¹⁷⁾が公表された。ガイドラインの問題点を整理して改訂の準備を進める。

C. 結果

改訂委員会を立ち上げ、2012年度中に改訂を行う。

D. 考察

診療ガイドラインの改訂は、3~4年ごとに行うのが理想である。最新情報を盛り込んだ内

容に改訂したい。

11. 慢性膵炎遺伝子解析の全国展開

B. 方法

対象は2011年10月1日以降、2016年9月30日までの間に、東北大学病院および研究参加施設にて、慢性膵炎や再発性膵炎と診断された患者で成因が不明のものとする。なお遺伝性膵炎、家族性膵炎、若年性膵炎も含む。対象遺伝子は、カチオニックトリプシノーゲン (*PRSS1*)、アニオニックトリプシノーゲン (*PRSS2*)、膵分泌性トリプシンインヒビター (*SPINK1*)、Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*)、キモトリプシンC (*CTRC*)、カルシウム感知受容体 (*CASR*)、また上記の他、膵炎との関連が疑われる候補遺伝子とする。

C. 結果

本年度は東北大学医学系研究科倫理委員会に申請し、承認を得た上で、本研究班参加施設にも各施設での倫理委員会への申請を依頼した。現在、21施設で倫理委員会の審査予定もしくはすでに承認済みである。倫理審査の結果を待ち、承認され次第、検体の収集を依頼する。

D. 考察

本研究により膵炎関連遺伝子異常の効率的なスクリーニング系を確立する基礎がつけられると期待される。

12. 膵線維化の鋭敏な検出法の開発

B. 方法

線維化初期マーカー TGF- β LAP 断片は、プロテアーゼ依存 TGF- β 活性化反応にて産生される副産物であり、初期の線維化マーカーとしての役割が期待されている¹⁸⁾。慢性膵炎の早期診断に対する TGF- β LAP 断片の有用性を検討することを目的に本多施設共同研究を計画した。対象は名古屋大学消化器内科及び共同研究機関において、「慢性膵炎臨床診断基準2009」により“慢性膵炎確診”、“慢性膵炎準確診”、“早期慢性膵炎”、“慢性膵炎疑診”或いは

“早期慢性膵炎疑い”と診断された症例である。目標症例数は各病期20例の全100例、研究期間は平成24年1月～平成26年10月を予定した。1)血漿 TGF- β LAP 断片濃度を測定し、慢性膵炎の5つの診断区分との関連を検討する。2)研究期間内の膵切除例に対しては、切除膵における病理組織学的及び分子生物学的解析を詳細に行い、プロテアーゼ依存 TGF- β 活性化反応の慢性膵炎診断に対する有用性を探索的に検討する。

C. 結果

2011年10月に独立行政法人理化学研究所倫理委員会の承認を得て、2012年1月に名古屋大学医学部附属病院 IRB にて承認された。2011年度中に名古屋大学にて症例集積を開始し、研究の忍容性、有効性、効率などを確認後、2012年度中に多施設共同研究に移行する予定である。

D. 考察

本研究の有用性が明らかになれば、血液検査で早期の慢性膵炎を診断できるようになり、より低侵襲で客観性の高い診断方法の提供が可能になる。

13. 新しい膵外分泌機能検査の開発

B. 方法

リラグルチドは GLP-1 受容体アゴニストであり、膵外分泌刺激作用を有することが報告されている¹⁹⁾。リラグルチドを使用した2型糖尿病患者の導入前と導入2週間後に PFD[®]試験を施行し、膵外分泌機能を比較検討した。

C. 結果

治療上の必要性がありリラグルチド導入が予定となった糖尿病患者3例(男性2例、女性1例)から同意を得、PFD[®]試験を施行した。糖尿病患者における PFD[®]試験の結果は、リラグルチド投与前が78.6%、82.2%、64.4%であり、投与後がそれぞれ92.4%、82.6%、78.6%といずれも投与後が高値であった。

D. 考察

PFD 試験をリラグルチド投与前後で施行し、結果を比較することで膵外分泌機能を評価できる可能性が示された。膵刺激の程度等の基礎的検討、試験条件、安全性などを調べ、実用性について検討したい。

14. 慢性膵炎の成因の定義に関する検討

B. 方法

慢性膵炎の成因の定義に関するアンケート調査と文献検索を行い、成因の定義に関する問題点を抽出し、考えられる現段階での方向性を示すことを目的とした。慢性膵炎/急性膵炎の成因の定義に関する検討の共同研究者24名を中心に電子メールを利用したアンケート調査を施行し、文献を含めて検討した。

C. 結果

案として以下を提唱したい。①閉塞性慢性膵炎、自己免疫性膵炎は、広義には慢性膵炎という範疇に入れ、臨床分類で区別し、別疾患として診断・治療を行う。②アルコール性慢性膵炎の拾い上げ基準として1日アルコール量を男性で50g、数年以上の飲酒歴、女性は男性より少ない飲酒量・期間とする。

D. 考察

慢性膵炎臨床診断基準2009では、閉塞性膵炎と自己免疫性膵炎を通常の慢性膵炎の定義から除外したが、自己免疫性膵炎の長期経過が次第に明らかとなり、慢性膵炎の分類を再考する必要が生じている。また、アルコール性慢性膵炎は飲酒量に関して一定の基準が示されており、本研究班としての見解を明らかにしていきたい。

(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(2008-180, 2008-327, 2010-528, 2011-232), ②慢性膵炎臨床診断基準改訂と妥当性の検証 —早期慢性膵炎アンケート調査結

果より—(2009-210), ③慢性膵炎の素因に関する検討(2008-174, 2009-403), ④早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査(2008-176), ⑤慢性膵炎と膵癌の関連性についての調査研究(2008-247, 2008-376, 2009-68), ⑥若年性慢性膵炎の臨床像と遺伝子型に関する国際比較(2010-489), ⑦次世代シーケンサーを用いた膵炎関連候補遺伝子の全国的調査(2011-260), ⑧消化器疾患における潜在型 TGF- β プロペプチド(TGF- β LAP 断片)値の検討(2011-524)。

Ⅲ. 自己免疫性膵炎

A. 研究目的

自己免疫性膵炎の実態を調査し、最適な診療のための指針の作成と治療法の確立を目指す。そのために平成23年度はおもに、1)自己免疫性膵炎の国際コンセンサス診断基準(ICDC)²⁰⁾の妥当性を評価した、2)ICDCを基盤として一般医が使いやすいわが国の臨床診断基準を作成した、3)わが国の1型AIP, 2型AIPの実態および病態を明らかにするために、免疫学的相違、組織学的基準, IgG4陰性例の検討を行った、4)最適な治療法を確立するために、ステロイド維持療法の有用性に関するRCTを実施し、ステロイド以外の免疫抑制薬の有用性に関する調査を計画した、5)IgG4関連疾患の診断基準と自己免疫性膵炎の診断基準を比較し問題点を整理した。

1. 自己免疫性膵炎の国際コンセンサス診断基準の妥当性に関する評価

B. 研究方法

本研究班参加9施設に調査票を送付し症例を集積した。各症例について日本膵臓学会自己免疫性膵炎臨床診断基準2006²¹⁾, Asian Criteria²²⁾, ICDC²⁰⁾の各診断基準で診断し、各々の診断率を調べた。また、JPS2006DC²¹⁾とAsian CriteriaのAIP合致例と非合致例がICDCでどの診断に分類されるか検討し、ICDCによるAIP診断の特徴と問題点を調べた。