

炎医療費受給者証交付申請状況. 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21年度総括・分担研究報告書. 2010; 43-47.

4. 下瀬川 徹, 正宗 淳. 平成21年度重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況. 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22年度総括・分担研究報告書. 2011; 44-48.
5. 武田和憲, 片岡慶正, 木原康之, 北川元二, 黒田嘉和, 下瀬川徹. 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; 49-51.
6. 下瀬川 徹, 佐藤賢一, 正宗 淳, 木原康之, 佐藤晃彦, 木村憲治, 辻 一郎, 栗山進一, 濱田 晋. 急性膵炎, 重症急性膵炎の全国調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究. 平成21年度総括・分担研究報告書. 2010; 35-38.

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

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

研究報告者 伊佐地秀司 三重大学大学院肝胆膵移植外科学 教授

共同研究者

安積良紀（三重大学医学部附属病院医療情報管理部），武田和憲（国立病院機構仙台医療センター外科）
江川新一（東北大学大学院消化器外科学），古屋智規（秋田赤十字病院総合診療科）
糸井隆夫（東京医科大学消化器内科），伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学・膵臓病学）
片岡慶正（天津市市民病院，京都府立医科大学大学院消化器内科学）

【研究要旨】

現在，多くの病院でDPCによる包括的診療報酬制度が導入されているが，急性膵炎DPCには重症度による細分類はなされておらず，重症例では出来高算定額がDPC算定額より高額となることが危惧されてきた．そこで重症例の適切な診断分類と点数の提言を行うことを目的に，本研究班の参加施設でDPC導入病院を対象に，急性膵炎の重症度別にDPC算定額と出来高算定額とを比較する調査研究を行う．まず1施設（三重大学病院）での調査を行った．2010年1月～2011年5月に医療資源をもっとも投入した傷病名が「急性膵炎」であった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と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．さらに多施設での症例を集積してデータの解析を詳細に行い，急性膵炎のDPCの見直しの提言を行う．

A. 研究目的

現在，本邦では多くの急性期病院でDPC（Diagnosis Procedure Combination）による包括的診療報酬制度が導入され，今やDPCは急性期病院にとって質とコスト管理のマネジメントツールとして必須のものとなっているが^{1,2)}，種々の問題点^{3～5)}も指摘されている．急性膵炎のDPCには膵炎の重症度による細分類はなされておらず，重症例では出来高算定額がDPC算定額より高額となることが危惧されてきた．そこで重症例の適切な診断分類と点数の提言を行うことを目的に，本研究班の参加施設でDPC導入病院を対象に，急性膵炎の重症度別にDPC算定額と出来高算定額とを比較する調査研究を行う．まず1施設での調査を行ったので報告する．

B. 研究方法

（倫理面への配慮）

2010年10月から2011年5月までの期間にお

ける三重大学医学部附属病院での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．なお，各症例のデータは匿名化して倫理面に配慮した．

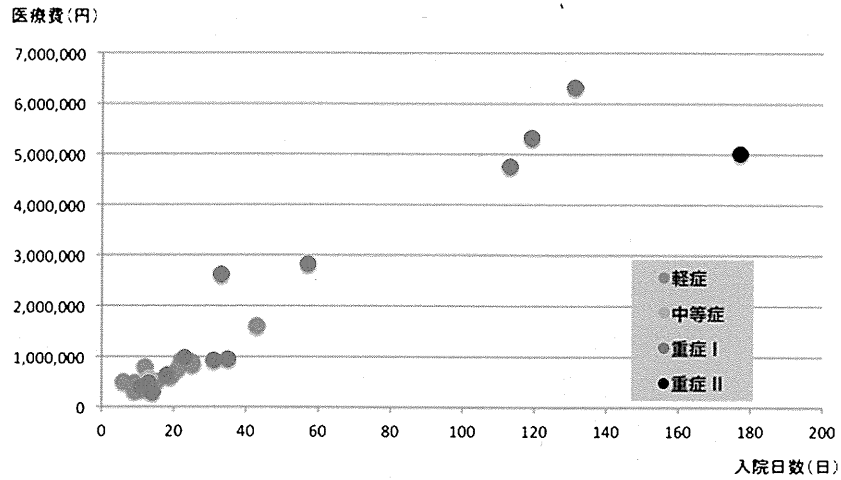
各症例でDPC包括収益と出来高収益を各算定区分に分けて比較した．急性膵炎の重症度を本研究班の重症度分類（2003年）に従って分類し，算定実績をDPCと出来高で比較検討した．

C. 研究結果

該当症例は27例（男性17例，女性10例）で，平均年齢は 54.7 ± 12.8 歳であった．重症度分類では，軽症13例，中等症1例，重症Ⅰ度12例，重症Ⅱ度1例であった．

入院日数と医療費との関係を重症度別に出来高とDPCとで比較した（図1）．入院日数と医療費は出来高，DPCともほぼ正の相関を示すが，入院日数が60日までは出来高とDPCはほぼ同じ額であった．しかし，60日を過ぎると

-出来高-



-DPC-

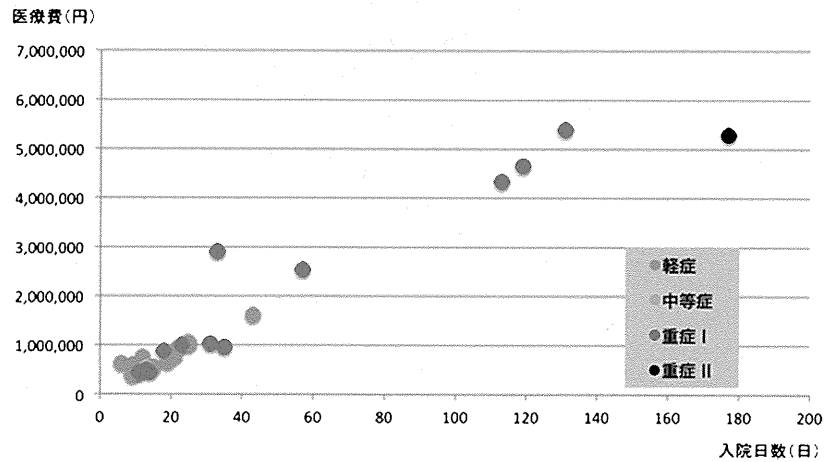


図1 入院日数と医療費

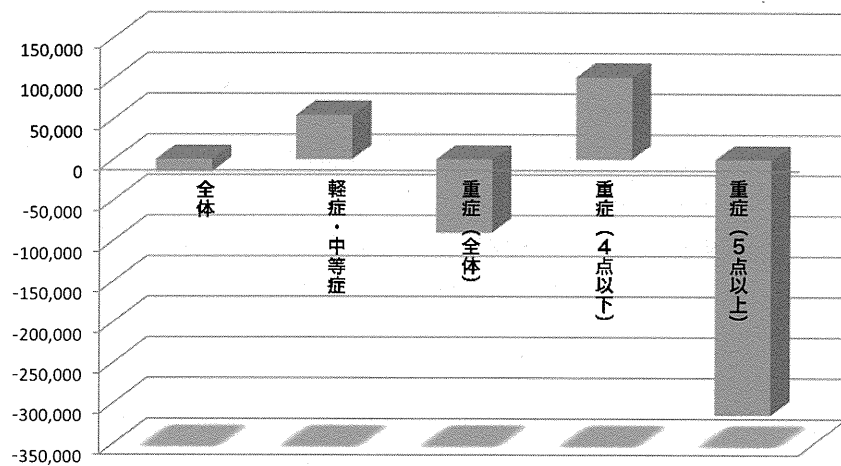


図2 重症度によるDPCと出来高の差額

出来高算定の方がDPC算定より高額になり、これらはいずれも重症例であった。

DPCと出来高の差額をみると(図2)、軽症・中等症ではDPCの方がプラスとなるが、重症例では出来高の方がマイナスとなり、特に

重症5点以上の症例ではマイナス算定がより顕著となっていた。急性膵炎で算定される医療資源を重症度別にみると(図3)、重症度が増すにつれて薬剤と入院費用の増加が顕著であり、特に入院費用が大きな割合を占めていた。

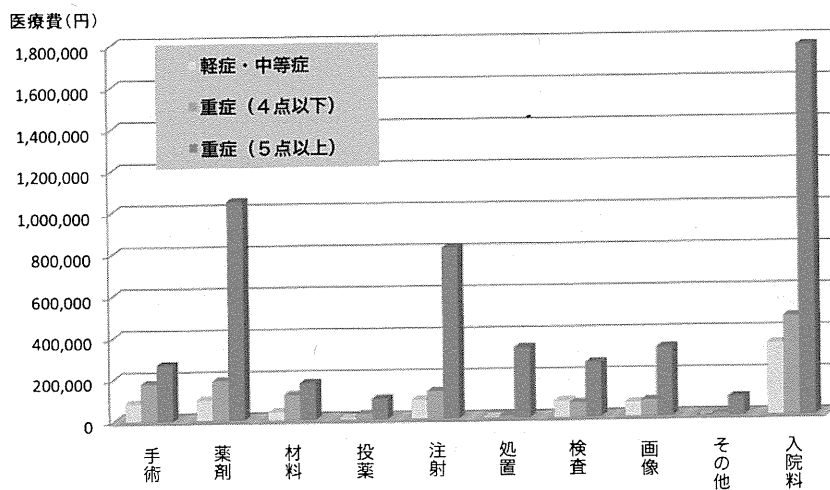


図3 重症度別医療資源の内訳

表1 急性膵炎のDPC(膵炎重症度は加味されていない)

	手術	手術・処置 2	重症度等	期間Ⅰ 日数	期間Ⅱ 日数	期間Ⅲ 日数	期間Ⅰ 点数	期間Ⅱ 点数	期間Ⅲ 点数
903	なし	なし		6	12	23	3,227	2,385	2,207
904	なし	あり		12	24	49	4,079	2,517	2,139
905	その他の手術	なし		9	17	34	3,159	2,284	1,941
906	その他の手術	あり		20	39	85	4,033	2,737	2,326
907	急性膵炎手術	なし		10	20	40	2,988	2,208	1,877
908	急性膵炎手術	あり		22	44	89	3,557	2,436	2,071

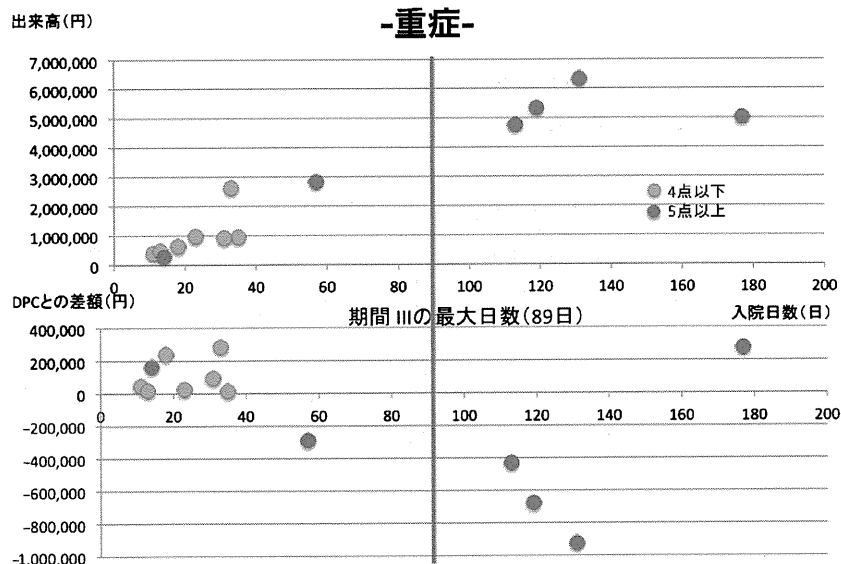


図4 入院期間と出来高・DPCとの差額

DPCでは入院期間が長期になるほど保険点数が減少する制度になっている(表1)。すなわち入院期間は手術・処置の有無により決められており、期間Ⅰは6日から22日、期間Ⅱは12

日から44日、期間Ⅲは23日から89日となっている。そこで、重症例で入院期間と出来高およびDPCとの差額を検討したところ、入院期間Ⅲの最大日数89日を越えるとDPCと出来高と

の差額は顕著となり、最大で100万円弱となっていた。

D. 考察

今回は、1施設だけの検討であったが、急性膵炎 DPC に重症度が加味されていない問題点が明らかとなった。結果をまとめると、重症急性膵炎のなかでも特に重症度が5点を越えると DPC 算定は出来高算定を大きく下回り、病院の大きな損失となっていた。その原因としては、5点以上の重症例では薬剤料と入院料が大きな割合を占めていることがあげられた。特に重症5点以上の症例6例では4例が入院期間Ⅲを超える長期入院となっており、その3例はいずれも病院の赤字収益となっていた。すなわち、急性膵炎 DPC には重症度を加味する必要があると考えられた。

今後は、さらに症例を集積して急性膵炎の DPC に膵炎の重症度をいかに反映させるか、入院期間Ⅰ、Ⅱ、Ⅲの見直しなどを検討し、より適切な急性膵炎 DPC 分類を提案する必要がある。

E. 結論

現在の急性膵炎 DPC の問題点を明らかにする目的で、まず1施設で2010年1月～2011年5月に医療資源をもっとも投入した傷病名が「急性膵炎」であった27例を対象に検討したところ、重症例ほど出来高算定額より DPC 算定額の方が低額となり、特に入院日数が長期と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。急性膵炎 DPC には重症度を加味する必要があると考えられた。

F. 参考文献

1. Yasunaga H, Ide H, Imamura T, Ohe K: Impact of the Japanese Diagnosis Procedure Combination-based payment system on cardiovascular medicine-related costs. *Int Heart J* 2005; 46: 855-866.
2. Muranaga F, Kumamoto I, Uto Y: Development of hospital data warehouse for cost analysis of DPC based on medical costs. *Methods Inf Med*

2007; 46: 679-685.

3. Yasunaga H, Ide H, Imamura T, Ohe K: Influence of Japan's new Diagnosis Procedure Combination-based payment system on the surgical sector: does it really shorten the hospital stay? *Surg Today* 2006; 36: 577-85.
4. Hayashida K, Imanaka Y, Otsubo T, Kuwabara K, Ishikawa KB, Fushimi K, Hashimoto H, Yasunaga H, Horiguchi H, Anan M, Fujimori K, Ikeda S, Matsuda S.: Development and analysis of a nationwide cost database of acute-care hospitals in Japan. *J Eval Clin Pract* 2009;15: 626-633.
5. Wang K, Li P, Chen L, Kato K, Kobayashi M, Yamauchi K: Impact of the Japanese diagnosis procedure combination-based payment system in Japan. *J Med Syst.* 2010; 34: 95-100.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 伊佐地秀司：感染性膵壊死に necrosectomy は必要か？ walled-off pancreatic necrosis (WOPN) の概念と対応. *INTENSIVIST* 2011; 3(4): 693-702.
- 2) 伊佐地秀司：Sentinel loop sign, colon cut-off sign, 皮膚病変 (Grey-Turner 徴候など) と急性膵炎. *外科* 2011; 73 (12): 1413-1419.
- 3) 伊佐地秀司：急性膵炎 膵膿瘍 (被包化膵壊死) 膵臓症候群 (第2版) — その他の膵臓疾患を含めて. *日本臨床別冊膵臓症候群* 2011; 141-145.
- 4) 水野修吾, 伊佐地秀司：急性膵炎 臓器移植後急性膵炎. 膵臓症候群 (第2版) — その他の膵臓疾患を含めて. *日本臨床別冊膵臓症候群* 2011; 121-125.
- 5) 伊佐地秀司：膵疾患 急性膵炎・慢性膵炎. *消化器外科学レビュー* 2011; 141-148

2. 学会発表

- 1) Isaji S: Surgical management of acute necrotizing pancreatitis including laparoscopic treatment. 4th AOPA &

KPBA, Jeju, Korea, 2011, Sept 3-4.

- 2) 伊佐地秀司：急性膵炎の治療．第97回日本消化器病学会総会ポストグラデュエイトコース．東京，2011年，5月15日．

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

急性膵炎・重症急性膵炎の治療と予後に関する国際比較

研究報告者 阪上順一 京都府立医科大学大学院消化器内科学 助教

共同研究者

片岡慶正（大津市民病院，京都府立医科大学大学院消化器内科学），保田宏明（京都府立医科大学大学院消化器内科学）
児玉裕三（京都大学医学研究科消化器内科学講座），辻 喜久（京都大学消化器内科，Division of Radiology, Mayo Clinic, Rochester）
平野賢二（東京大学消化器内科），武田和憲（国立病院機構仙台医療センター外科）
竹山宜典（近畿大学医学部外科学），伊佐地秀司（三重大学大学院肝胆膵移植外科学）
丹藤雄介（弘前大学医学部附属病院内分泌代謝内科学），真弓俊彦（一宮市立市民病院診療局救命救急センター）
江川新一（東北大学大学院消化器外科学），北川元二（名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科）
佐藤晃彦（栗原市立栗原中央病院内科），古屋智規（秋田赤十字病院総合診療科）
吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門），
正宗 淳，下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

本共同研究プロジェクトではわが国の急性膵炎患者の予後，転帰，再発などを海外データと比較することである．2011年度は preliminary に小川班で行った急性膵炎患者の長期予後成績を米国 Mayo clinic のデータと比較検討した．アルコール性，胆石性の急性膵炎は日米でほぼ同じ長期予後の変化を示した．わが国の特発性急性膵炎は米国に比して長期予後不良の疾患群が含まれている可能性が示唆された．2012年度から，厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班の所属機関における症例を蓄積して，既存の本研究班全国調査症例と併せて米国データと比較解析する予定とする．

A. 研究目的

わが国の急性膵炎治療で用いられている蛋白分解酵素阻害薬は，韓国・台湾・イタリアを除くと国際的には急性膵炎治療に用いられておらず，特殊療法のガイドライン推奨度は必ずしも高いとはいえない．蛋白分解酵素阻害薬や蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所動注療法（CRAI），持続的血液濾過透析（CHDF），選択的消化管除菌（SDD）などを多用する，わが国の急性膵炎治療は国際的には比較的特異的である．わが国の急性膵炎治療は国際的にみて優秀であるといわれてきた¹⁾が，現実に比較検討した報告はみられない．このため，本共同研究プロジェクトではわが国と海外の急性膵炎症例の予後，転帰，再発などを海外データと比較することにより，わが国の急性膵炎の治療の良否を考察する．初年度である2011年度は予備的に小川班で行った急性膵炎患者の長期予後成績を米国 Mayo clinic のデータと比較検討し，わが

国と米国の急性膵炎症例が予後的にみて均一な集団で構成されているかを検証する．

B. 研究方法

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（表1）．Mayo clinic の症例データ抽出に関

表1 日米の急性膵炎症例の内訳

	Japan	Mayo
年齢	51.2±15.6	53.2±20.4
男性(%)	69.6	47.4
アルコール性	191人	115人
胆石性	110人	218人
特発性	142人	92人

しては，同施設の IRB の承認を受けている (IRB Application #: 09-006809).

2011年度は，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．

エンドポイントを死亡として，Kaplan-Meier法で長期予後を解析した．統計解析にはLogrank test, Wilcoxon test を用いた．

C. 研究結果

アルコール性急性膵炎の長期予後については，日米で有意な変動は得られなかった (Logrank $P = 0.62$, Wilcoxon $P = 0.40$) (図1)．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 (Logrank $P = 0.95$, Wilcoxon $P = 0.43$) (図2)．しかし，特発性急性膵炎に関しては，わが国の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 (Logrank $P = 0.018$, Wilcoxon $P = 0.0014$) (図3)．

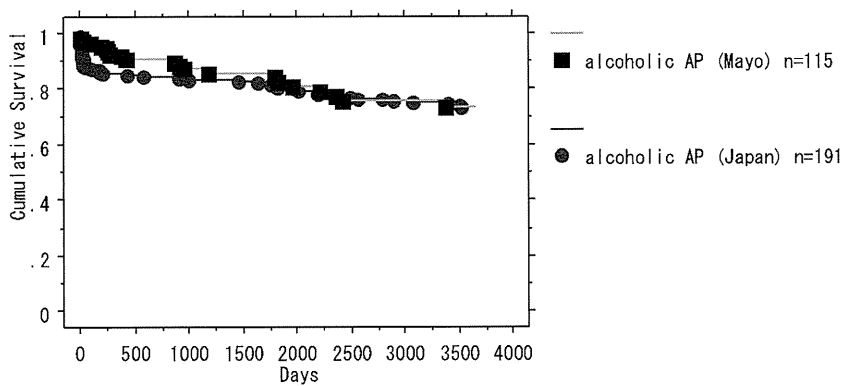


図1 アルコール性急性膵炎の予後(日米比較)

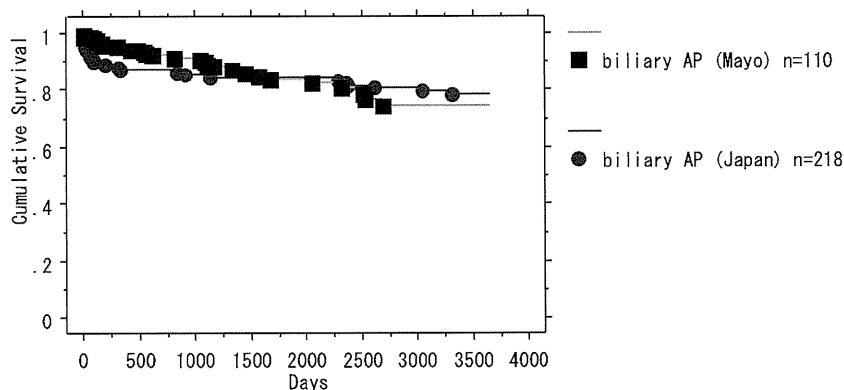


図2 胆石性急性膵炎の予後(日米比較)

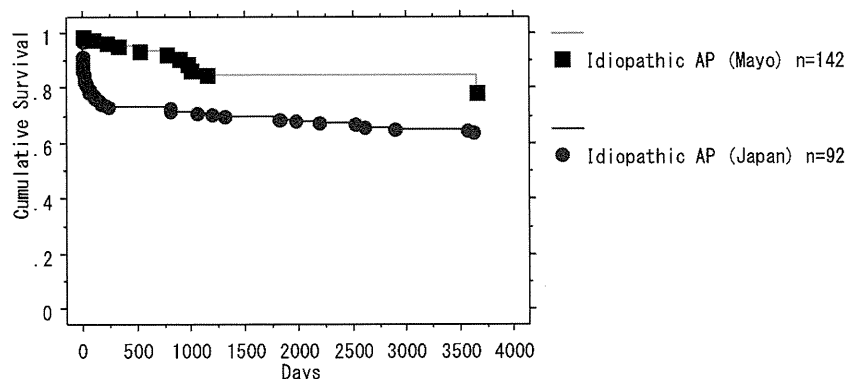


図3 特発性急性膵炎の予後(日米比較)

A

患者情報

施設 ○○大学 消化器科

ふりがな きゅうせい すいたろう 日付

姓名 急性 藤次郎 ID ○○○

年齢 60 生年月日

性別 男

一般所見 血ガスデータ 検査成績 体液バランス スコアリング結果

一般所見・血ガスデータ・検査成績を入力して、スコアリング結果を確認下さい。
体液バランスは入院1日付から入力下さい。

コメント

アルコール性急性肝炎

患者情報

施設 ○○大学 消化器科

ふりがな きゅうせい すいたろう 日付

姓名 急性 藤次郎 ID ○○○

年齢 60 生年月日

性別 男

一般所見 血ガスデータ 検査成績 体液バランス スコアリング結果

身長 cm BMI 入院日

体重 kg 退院日

体温 °C 心拍数 /分 呼吸数 /分

収縮期血圧 拡張期血圧

閉眼

運動

言語

慢性併存疾患
(注)臓器不全は、肝、循環器、呼吸器、腎の不全状態をさす。

ショック状態 急性腎不全

Ca²⁺値 胆汁酸

Grey Turner徴候 膵腔内出血

人工呼吸器を装着しているとき 消化管出血

緊急手術後 膵腔内出血

カテコラミン薬投与

ドーパミン μ g/kg/min

エドニファン

ノルエドニファン

(注) μ : μ g/kg/min

B

患者情報

施設 ○○大学 消化器科

ふりがな きゅうせい すいたろう 日付

姓名 急性 藤次郎 ID ○○○

年齢 60 生年月日

性別 男

一般所見 血ガスデータ 検査成績 体液バランス スコアリング結果

☆ 動脈血ガス分析データ

動脈血pH Base Excess

■人工呼吸器を装着していないとき
PaO₂ (nom ad) mmHg PaCO₂ (nom ad) mmHg

■人工呼吸器を装着しているとき
FiO₂ % PaO₂ mmHg PaCO₂ mmHg

☆ 静脈血ガス分析データ(動脈血が採れなかったとき)
静脈血HCO₃⁻ mmol/l

患者情報

施設 ○○大学 消化器科

ふりがな きゅうせい すいたろう 日付

姓名 急性 藤次郎 ID ○○○

年齢 60 生年月日

性別 男

一般所見 血ガスデータ 検査成績 体液バランス スコアリング結果

入院1日付から記載して下さい

24時間輸液量 ml

24時間尿量 ml

チューブ排液量 ml

(注)チューブ排液量はstomach tube, ileus tube, drainageなどの合計です

CT撮影日 FOV mm

C

患者情報

施設 ○○大学 消化器科

ふりがな きゅうせい すいたろう 日付

姓名 急性 藤次郎 ID ○○○

年齢 60 生年月日

性別 男

一般所見 血ガスデータ 検査成績 体液バランス スコアリング結果

白血球 / μ l LDH IU/l 総ビリルビン mg/dl

10 μ 以上の幼稚形出現 経過白 谷/dl HDLコレステロール mg/dl

ヘマトクリット % アルブミン g/dl LDLコレステロール mg/dl

血小板 万/ μ l 総ビリルビン mg/dl 中性脂肪 mg/dl

ALT U/l

空腹時心ナトリウム μ U/ml GOT U/l 静脈血HCO₃⁻ mmol/l

血糖 mg/dl GPT U/l

プロトロン時間 秒 γ -GTP U/l FTS⁻ U/l

血中アンダーソン 尿酸 mg/dl FTS⁻ U/l

血中アンダーソン クレアチニン mg/dl カルシウム U/l

Na mmol/l エタノール mg/dl

K mmol/l PLAC ng/dl

カルシウム mg/dl hPAA ng/ml

CT撮影日 CRP mg/dl PFTI ng/ml

CT grade

CT grade (2008)

BALTHAZAR A: normal pancreas
B: local or diffuse enlargement of the pancreas
C: intrinsic pancreatic abnormalities with indeterminate changes in the peripancreatic fat
D: complex, ill-defined fluid collection
E: two or multiple, poorly defined fluid collections or presence of gas in or adjacent to the pancreas

検査前0分 検査後0分

(注) 急性膵炎におけるCT grade分類

Grade I 脾に腫大や実質内部不均一を認めない。

Grade II 脾は脾門性の腫大を認めるのみで、脾実質内部は均一であり、脾門部への炎症の波及を認めない。

Grade III 脾は全体に腫大し、脾門性の脾実質内部不均一を認めず、あるいは脾門部(脾動脈を伴う脾動脈、静脈静脈)のみにfluid collectionまたは脂肪浸潤を認める。

Grade IV 脾の腫大の程度はさまざまで、脾実質に実質内部不均一を認めず、あるいは炎症の波及が脾門部を超えて、脾水や脾門部周囲脂肪炎または左後腎静脈に脂肪浸潤を認める。

Grade V 脾の腫大の程度はさまざまで、脾実質に実質内部不均一を認めず、かつ腎静脈および腎下静脈の炎症の脂肪浸潤に脂肪浸潤を認める。

図4 A-C ファイルメーカーによるデータ入力シート(計画中)

D. 考察

急性膵炎の発症メカニズムは膵内トリプシン活性化により、カリクレイン、エラスターゼ、ホスホリパーゼ A2、リパーゼなどの酵素の活性化を惹起することによる自己消化が主因と考えられている。蛋白分解酵素阻害薬により膵内トリプシン活性を阻害すれば、膵病変を進展阻止させることが期待できる。蛋白分解酵素阻害薬の添付文書上の効能・効果には、「急性膵炎・慢性再発性膵炎の急性増悪期・術後の急性膵炎」と記載されており、わが国の急性膵炎治療に広く用いられている。加えて、わが国では重症急性膵炎に対する特殊治療のうち、蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所動注療法(CRAI)の効果が期待されている。しかし、2012年現在、蛋白分解酵素阻害薬を急性膵炎治療薬として認可している国はわが国を除けば、韓国・台湾・イタリアに限られている^{2,3)}。急性膵炎診療ガイドライン 2010 [第3版]⁴⁾での急性膵炎治療における蛋白分解酵素阻害薬の推奨度はC1であり、CRAIの推奨度もやはりC1である。わが国の重症急性膵炎患者の全身管理に広く用いられていると想定される持続的血液濾過透析(CHDF)についても、十分な初期輸液にかかわらず、循環動態が不安定で利尿の得られない症例に対しては、CHDFの導入を考慮すべきである(推奨度B)が、多臓器不全への進展を防止する目的では推奨度C1となっている。

本共同研究プロジェクトは、わが国の急性膵炎患者の予後、転帰、再発などを、わが国のような急性膵炎治療を行っていない米国人症例と比較することである。2012年度は急性膵炎の成因別に長期予後(短期予後を含んでいる)を検討した。その結果、アルコール性と胆石性は日米でほぼ同じ予後をきたしていた。しかし、特発性急性膵炎ではわが国の症例は長期予後不良であった。特発性急性膵炎は、アルコール性や胆石性に比べると不均一な患者集団であり、2012年度からの国際比較には不相当である可能性がある。

2012年度からは、厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班の所属機関からの症例蓄積を行い、当研究班の既存の急性膵炎全国調査

データと併せて、米国症例との比較検討準備に入る予定とする。

別添のごとく、重症度(可能ならば発症4日間のAPACHE II, SIRS, 旧厚労省スコア, 現厚労省スコア, Ranson), 発症時CT (Balthazar CT severity index, 旧厚労省CT grade, 現厚労省CTグレード)が判明できるようにファイルメーカーにデータ入力を調査研究班の所属機関に依頼する可能性があるが、項目が多岐にわたるとのご指摘もあり、縮小に向けて再考中である(図4A-C)。調査を行うには別途倫理委員会申請を予定する。

E. 結論

2011年度は本共同研究プロジェクト初年度であり、予備的に小川班全国調査で行った急性膵炎患者の長期予後成績を米国 Mayo clinic のデータと比較検討した。アルコール性、胆石性の急性膵炎は、日米ではほぼ同じ長期予後を示したため、わが国の特殊治療の良否の判定には利用できる可能性があった。わが国の特発性急性膵炎症例は、米国に比して長期予後が不良な疾患群が含まれている可能性があるため、2012年度以降の日米国際比較の際には留意すべきと考えられた。

F. 参考文献

1. 平田公一, 木村康利, 信岡隆幸, 大島秀紀, 真弓俊彦, 吉田雅博, 高田忠敬. 【「急性膵炎診療のガイドライン」をめぐる】急性膵炎の診断と治療 「急性膵炎診療のガイドライン」を中心に 膵臓 21: 471-478, 2006.
2. Pelagotti F, Cecchi M, Messori A : Use of gabexate mesylate in Italian hospitals: a multicentre observational study. J Clin Pharm Ther 28: 191-196, 2003.
3. Cavallini G, Tittobello A, Frulloni L, et al : Gabexate for the prevention of pancreatic damage related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Gabexate in digestive endoscopy—Italian Group. N Engl J Med 335: 919-923, 1996.
4. 急性膵炎診療ガイドライン 2010 [第3版]. 急

性肺炎診療ガイドライン2010改訂出版委員会
編. 金原出版.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

急性膵炎における尿中 trypsinogen2 および尿中 TAP 測定の多施設検討

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

共同研究者

保田宏明（京都府立医科大学大学院消化器内科学），竹山宜典（近畿大学医学部外科学）
武田和憲（国立病院機構仙台医療センター外科），伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学・膵臓病学）
真弓俊彦（一宮市立市民病院診療局救命救急センター），伊佐地秀司（三重大学大学院肝胆膵移植外科学）
峯 徹哉（東海大学医学部消化器内科），北川元二（名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科）
桐山勢生（大垣市民病院消化器内科），阪上順一（京都府立医科大学大学院消化器内科学）
正宗 淳（東北大学大学院消化器病態学），下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

平成20年10月から急性膵炎診断基準と重症度判定基準が新たに全面改訂され、簡便性と明快性が実現したが、初期診療の重要性が叫ばれる中で、いつでも、どこでも実施可能な、迅速かつ簡便な急性膵炎診断検査法が、早期診断から適切な初期診療の上で強く望まれる。フィンランド（Medix Biochemica）で開発された尿中 trypsinogen2 は5-6分で判定しうる検査法で、海外では特異性と診断能の検討から急性膵炎診断に高い有用性が報告されている。また、Trypsinogen activation peptide（TAP）は、trypsin が活性化される際に、trypsinogen の N 末端から遊離するペプチドで、随時尿中の TAP 濃度は膵組織における trypsin 活性化の程度を反映し、急性膵炎の重症化を反映するマーカーとして期待されている。しかし、これらの測定法は、わが国の保険診療枠内では実施困難であり、これらの測定法が重症度予知システムに応用できれば、厚労省特定疾患の一つである重症急性膵炎の救命対策の上でその重要性は高い。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 trypsinogen2 および尿中 TAP 測定の多施設検討』遂行に向けて平成20年には、主任研究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施設より57症例の登録となった。これは当初の目標であった200症例には及ばなかった。これらの症例解析の結果、尿中 trypsinogen-2 定性法の急性膵炎診断についての感度は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。また、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、統計学的有意差は認めなかった。そのため、平成23-25年度の本研究では、さらに症例を蓄積し、重症度予知における有用性について検討することを目的とした。平成20-22年度の本研究では、倫理委員会承認までに期間を要し、症例登録期間が十分でなかったことが反省点であったが、今回は、既に倫理委員会承認済みの施設では、その期間延長で対応可能と思われた。しかし、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、それらが終了したため、今後は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。

A. 研究目的

急性膵炎の生命予後は、初期治療と重症化対策に大きく左右される。中でも、十分な初期輸液が最も重要とされる¹⁾。したがって、急性膵

炎早期診断の成否が予後を規定するといっても過言ではない。腹痛を訴えて受診した患者に占める急性膵炎の頻度は約5%²⁾といわれるが、通常では膵酵素測定とCT検査をはじめとする

画像診断の組み合わせにより診断が行われる。しかし、腹痛患者が受診する医療機関によっては、上記検査が即座に実施できない場合もしばしばある。

急性膵炎の初期診療の重要性が叫ばれる中で、いつでも、どこでも、施行可能な迅速かつ簡便な検査法の導入はきわめて重要である。フィンランドで開発された尿中トリプシノーゲン-2測定法は、尿検体のテストテープ法により5-6分で判定しうる検査法である。代表的な膵酵素であるアミラーゼに比してトリプシノーゲン-2は急性膵炎患者での上昇度が高く、また血清よりも尿での上昇が大きいことが知られている³⁻⁵⁾。海外での臨床成績では、感度、特異度、陽性予測値、陰性予測値の検討においても十分に臨床応用が可能であると報告されている。重症化予測の可能性を示唆する報告もある⁶⁾この検査法の診断能はもとより重症化予知の検証は、厚労省特定疾患の一つである重症急性膵炎救命対策の上で重要性が高く、本研究班の研究趣旨に合致するものと考えられる。今まで迅速かつ簡便な診断法が行えなかった実地臨床家では、この迅速測定法によって、急性膵炎の診断やその除外が可能となり、急性膵炎患者の早期からの適切な施設への転送や治療が可能となり、急性膵炎患者の重症化の抑制とともに生命予後の改善が期待される。

Trypsinogen activation peptide (TAP)は、trypsinogenがtrypsinへ活性化される際に遊離される8個のアミノ酸からなるペプチドで、随時尿中のTAP濃度は膵組織におけるtrypsin活性化の程度を反映しているため、急性膵炎の重症化を反映するマーカーとして期待されている^{7,8)}。

尿中トリプシノーゲン-2およびTAP測定に関しては、わが国の保険診療枠内ではまだ正式に許認可されていない中で、本研究班構成メンバーおよびその関連施設における共同プロジェクト「急性膵炎における尿中trypsinogen2および尿中TAP測定の多施設検討」を企画し、尿中trypsinogen-2定性法による急性膵炎の診断能および尿中trypsinogen-2および尿中TAP定量法の急性膵炎重症度評価における有

効性について検討することで、わが国での臨床応用への導線の一助とすることとした。

B. 研究方法

• システムの構築

上記の多施設共同研究遂行に際しては、試薬の導入、各施設での検体収集～保存法、測定に際しての検体回収と一括測定システムの構築が必要となる。同時に保険診療外の検体測定に際しての倫理的配慮が求められる。一方では近年、医学研究における利益相反(当該企業等との利害関係)に関する諸問題の克服が必要となる。「尿中トリプシノーゲン-2検査試薬」はフィンランド(Medix Biochemica)で開発されたが、わが国での輸入業者は、唯一ユニチカ株式会社だけである。さらに、同じく尿検体から測定できるTAPについては、J. Hermon-Taylorらの開発した方法を導入・改良した、D₄Kを特異的に認識する抗体を用いた競合ELISA法^{9,10)}、その測定可能業者はオリエンタル酵母工業株式会社のみである。

平成20-22年度の本研究では、使用する検査試薬の提供、それを用いた尿検体の測定および検査結果報告は、ユニチカ株式会社およびオリエンタル酵母工業株式会社からの無償提供により行われたが、利益相反の観点から、平成23-25年度の本研究より、実費を負担することに変更した。さらに、本研究の遂行に際しては、企業等との利害関係についての常に公平性を保つ必要がある。この点については、平成20年3月31日施行通知が行われた厚生労働科学研究における利益相反(Conflict of Interest: COI)の管理に関する指針(<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html#9>)に準拠して、まず研究代表者(下瀬川徹)の所属する東北大学利益相反マネジメント委員会での審査を受け、平成20年9月16日に「急性膵炎の早期診断と重症化予知に関する尿中trypsinogen-2測定の有用性に関する多施設共同臨床研究」に対して正式承認を得た。その後、この多施設共同研究に関して研究代表者の東北大学医学部『倫理委員会』の審査に申請して、平成20年12月10日に承認を得た。同時に、COI委員会の勧

告に従い本研究を UMIN への臨床研究登録の上、公開した（試験ID番号：UMIN000001622，平成21年1月7日～）。測定項目の追加に伴い、研究代表者の東北大学の倫理委員会において、尿中 TAP 測定の追加申請が、平成21年7月に承認を得られた。平成23-25年度の本研究のため、研究代表者の東北大学の倫理委員会に再申請を行い、平成23年11月28日に承認を得た。しかし、尿中 trypsinogen-2 と TAP 測定について、無償から有償への変更が生じたため、本共同研究プロジェクト責任者である研究分担者(片岡慶正)の所属する大津市民病院とユニチカ㈱およびオリエンタル酵母工業㈱との間で、それぞれ、尿中 trypsinogen-2 および TAP 測定についての契約を取り交わし、さらに、研究代表者の東北大学の倫理委員会に修正申請を行い、平成24年1月16日に承認を得た。

今後、班研究構成メンバーの各施設および関連施設での『倫理委員会』申請手続を行う予定である。本研究班では共同研究プロジェクト「ERCP 後膵炎の新たな診断基準案の検証」（研究分担者：峯 徹哉）が同時進行するが、尿中トリプシノーゲン-2 による新たな診断基準案の作成についての提案も企画されており、両プロジェクトが円滑に遂行できるように研究デザインと調査表の改訂を予定する。

なお、腹部救急医学会(高田忠敬理事長)を中心として、急性膵炎診断における尿中トリプシノーゲン-2 に関する臨床研究、すなわち「急性膵炎の診断における尿中 trypsinogen-2 の有用性に関する多施設共同臨床研究」がある。本研究班構成メンバーですでに参画されている施設については、上記共同研究期間内は優先してこれを遂行していただくことを確認した。本研究班では、ERCP 膵炎を含めた急性膵炎症例の解析の上、平成20年改訂された新基準での重症度判定との対比から、膵局所および全身性の重症化予知がこの試験で可能かどうかに主眼を置く方針とした。

• 倫理面への配慮

本研究遂行に関しては、研究代表者(下瀬川 徹)の所属する東北大学において上記のごとく

利益相反マネジメント委員会および倫理委員会の承認を受けている。調査は「疫学研究に関する倫理指針」（平成14年6月17日文科科学省・厚生労働省平成14年7月1日施行）に従い施行する。患者の同意取得は当然のことであるが、通常の保険診療で認められた急性膵炎診療に加えて、患者の尿約5mlのサンプリングを対象とし、倫理的にみて患者への有害事象や不利益な危険性はない。とくに調査票の患者氏名はイニシャルで記載し、個人情報の保護に努める。

• 測定と解析

今回の臨床研究の目的は、本研究班構成メンバーおよびその関連施設において実施する尿検体を用いた簡便で新たな急性膵炎検査法の検証にある。この「尿中トリプシノーゲン-2 および TAP 測定検査」の有用性はすでに海外で実証されているが、わが国では未だ導入されていない。したがって、検査試薬輸入元との業務提携はもとより、利益相反(COI)委員会での協議と承認手続が重要であり、平成20年度はこの申請と承認、さらには臨床研究実施に向けた倫理委員会の手続き業務が行われた。研究代表者の東北大学における両委員会での正式承認を得ることができたが、同時に本試験の全国展開に向けた業務フローから一括測定システムの確立を目指した。尿中トリプシノーゲン-2 は本来、尿テストテープ法による定性反応であるが、重症度予知システムの応用を目的することから、重症度判定基準の予後因子との相関などを検討するには定量とともに希釈による定性の臨床的意義についても検証する必要性がある。したがって、定性および定量に関する測定については、施設間格差是正のためには一括測定システムの構築が必要となる。この点に関して、業者との業務提携とともに COI 勧告に基づき、測定はユニチカ㈱メディカル開発部での一括測定とした。研究参加施設からの尿検体についての一括検体回収施設、測定施設への検体配送、検査結果およびそのデータ集計～解析センターを本共同研究プロジェクト責任者(片岡慶正)の所属する京都府立医科大学消化器内科学内に置くこととした。さらに、尿中 TAP 測定に関しても、尿中トリプシノーゲン-2 測定と同様

に、研究参加施設から尿検体を当施設へ一括回収し、オリエンタル酵母工業㈱へ配送後、一括測定することとした。

急性膵炎重症度判定基準が平成20年10月から全面改定されたのを受けて、検討項目として、予後因子とCT Gradeを基本として行う。また、同時進行で行われる「ERCP後膵炎の暫定基準の検証」(研究分担者：峯 徹哉)の臨床調査研究プロジェクトにおいても尿中トリプシノーゲン-2 およびTAP測定を行い、ERCP後症例の膵炎発症および重症化予知における本検査法の有用性の有無についても検討することとした。

C. 研究結果

平成20-22年度の本研究では、11施設から57症例が登録され、それらを検討した。それらの内訳は、急性膵炎：45症例、急性膵炎以外：12症例であった。尿中trypsinogen-2定性法の急性膵炎診断についての感度は86.7%、特異度は75.0%。尿中trypsinogen-2($\mu\text{g/L}$)およびTAP(ng/mL)定量法の平均値 \pm 標準誤差は予後因子軽症群で 2545 ± 879 および 4.48 ± 0.86 、予後因子重症群で 4310 ± 1442 および 6.59 ± 1.44 、造影CT Grade軽症群で 1785 ± 736 および 4.05 ± 0.94 、造影CT Grade重症群で 3030 ± 920 および 6.80 ± 1.18 で、いずれも、重症群で高い傾向は認められたが、統計学的有意差は認めなかった。

D. 考察

わが国では、重症急性膵炎が公費負担制度の特定疾患に認定されて以来、本研究班を主体に急性膵炎の診断基準と重症度判定基準が策定、さらには時代に即して改訂が行われてきた¹⁾。その啓蒙・普及と同時に、『エビデンスに基づいた急性膵炎診療ガイドライン』や『急性膵炎の初期診療コンセンサス』により急性膵炎診療が大きく進歩してきた。重症例の致死率が大幅に低下してきたが、今回の新重症度判定基準での重症急性膵炎は従来に比してより重症例に限定される可能性が高く、初期診断と適切な初期治療の遅れは致命的経過の一つの誘因となる可

能性もある¹⁾。

腹痛患者の約5%が急性膵炎であったという最新の知見の中で、腹痛患者すべてが血清膵酵素の迅速診断可能でCTをはじめとする膵画像診断の可能な施設を受診している訳ではない。また、医院や診療所はもとより、入院可能な一般病院でも夜間救急などでは急性膵炎診断に必要な上記設備の稼働困難な状況も推定される。この意味からも、いつでも、どこでも実施可能な迅速診断法としての尿中トリプシノーゲン-2検査法の導入が望まれる。この検査法は、あたかも妊娠反応やインフルエンザ診断法のように簡便な迅速定性法である。まして、急性膵炎はその後の経過によっては、致命的経過を辿る可能性もあり、救命目的には高度先進医療と高額な医療費を要する疾患である。そのためには、腹痛患者の約30%がまず医院や診療所を訪れるともいわれる実地診療の場に、この検査法の導入は大きな威力を発揮する可能性が高い。とくに膵酵素迅速測定や画像診断が即座に実施できない医療機関における本検査法の迅速診断により、急性膵炎診断が早まり、早期入院から初期治療への導線がよりスムーズとなり、結果として早期からの重症化阻止対策実施に繋がることから、その臨床的意義は大きい。今回の研究計画では、尿中トリプシノーゲン-2定量とTAP定量およびそれらの48時間後の変化も検討する。今回改訂された新重症度判定基準での評価項目と上記方法での尿中トリプシノーゲン-2およびTAP測定結果の照合により、局所的重症度ならびに全身性重症度評価の層別化解析を行い、この検査法が重症化予知の予測システムに応用可能かどうか？について検証する予定である。同時にERCP後症例についても同様の検証にて、ERCP後膵炎の発症から重症化予知への応用を目指す予定である。

E. 結論

重症急性膵炎のさらなる致死率低下には、初期診療のあり方が重要である。急性膵炎診療の基本は早期診断、早期治療が原則で、適切な重症度判定とともに重症化予測システムが重要である。中でも初診する医療機関の実態を踏まえ

た簡便な迅速検査法の開発が急務でもある。したがって、診断のための医療設備の如何にかかわらず、いつでも、どこでも実施可能な尿テストテープ法による迅速診断法としての「尿中トリプシノーゲン-2 検査法」について検証する必要がある。本研究班においては急性膵炎診断(ERCP 後を含む)と重症化予知の可能性を模索する中で、共同研究プロジェクト『急性膵炎における尿中 trypsinogen2 および尿中 TAP 測定の実施検討』を企画し、平成20-22年度の研究では、十分な症例登録が得られなかった。そのため、平成23-25年度の本研究では、症例をさらに蓄積し、尿中トリプシノーゲン-2 および TAP による急性膵炎重症化予知の検討を行う。

F. 参考文献

1. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス改訂委員. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス改訂第2版. 厚生労働省難治性疾患克服事業難治性膵疾患に関する調査研究班(主任研究者大槻眞)編. アークメディア, 東京, 2008, pp1-42.
2. 大槻 眞, 木原康之. 腹痛患者における急性膵炎の頻度. 厚生労働省難治性疾患克服事業難治性膵疾患に関する調査研究班 平成14年度研究報告書, 2003, pp21-25.
3. Hedström J, Korvuo A, Kenkimäki P, Tikanoja S, Haapiainen R, Kivilaakso E, Stenman UH. Urinary trypsinogen-2 test strip for acute pancreatitis. *Lancet*. 1996 16; 347 (9003): 729-30.
4. Kempainen E, Puolakkainen P, Hedström J, Haapiainen R, Perhoniemi V, Kivilaakso E, Korvuo A, Stenman U. Reliable screening for acute pancreatitis with rapid urine trypsinogen-2 test strip. *Br J Surg*. 2000; 87(1): 49-52.
5. Kylänpää-Bäck ML, Kempainen E, Puolakkainen P, Hedström J, Haapiainen R, Korvuo A, Stenman UH. Comparison of urine trypsinogen-2 test strip with serum lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1130-1134.
6. Lempinen M, Kylänpää-Bäck ML, Stenman

UH, Puolakkainen P, Haapiainen R, Finne P, Korvuo A, Kempainen E. Predicting the Severity of Acute Pancreatitis by Rapid Measurement of Trypsinogen-2 in Urine. *Clinical Chemistry* 2001; 47(12): 2103-2107.

7. Neoptolemos JP, Kempainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick JM, Raraty MGT, Slavin J, Beger H-G, Hietaranta AJ, Puolakkainen PA. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *The Lancet* 2000; 355(3): 1955-1960
8. Tenner S, Fernandez-del Castillo C, Warshaw A, Steinberg W, Hermon-Taylor J, Valenzuela JE, Hariri M, Hughes M, Banks PA. Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts severity in patients with acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1997; 21(2): 105-10.
9. Hurley PR, Cook A, Jehanli A, Austen BM, Hermon-Taylor J. Development of radioimmunoassays for free tetra-L-aspartyl-L-lysine trypsinogen activation peptides (TAP). *J Immunol Methods* 1988; 111(2): 195-203
10. Karanjia ND, Widdison AL, Jehanli A, Hermon-Taylor J, Reber HA. Assay of trypsinogen activation in the cat experimental model of acute pancreatitis. *Pancreas* 1993; 8(2): 189-95.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
1) 「保田宏明, 片岡慶正, 下瀬川徹. 急性膵炎における尿中 trypsinogen2 および尿中 TAP 測定の実施検討. JDDW2011. 福岡. 平成23年10月20-23日。」

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 UMIN 臨床研究登録(試験 ID 番号: UMIN000001622)

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

研究報告者 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

共同研究者

下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学），伊佐地秀司（三重大学大学院肝胆膵移植外科学）
伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学・膵臓病学），乾 和郎（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科）
大原弘隆（名古屋市立大学大学院地域医療教育学），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）
竹山宜典（近畿大学医学部外科学），木原康之（北九州総合病院内科）
阪上順一（京都府立医科大学大学院消化器内科学），丹藤雄介（弘前大学医学部附属病院内分泌代謝内科学）
峯 徹哉（東海大学医学部消化器内科），五十嵐良典（東邦大学医学部内科学講座消化器内科）
入澤篤志（福島県立医科大学会津医療センター準備室），木村憲治（国立病院機構仙台医療センター消化器内科）
植村正人（奈良県立医科大学第3内科），桐山勢生（大垣市民病院消化器内科）
田妻 進（広島大学病院総合内科・総合診療科），吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門）
廣田衛久（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

重症急性膵炎の治療としての膵局所動注療法の有用性に関する多施設ランダム化試験を計画した。抗菌薬動注の意義を検証するため，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 動注群の2群について予後の差を検討し，抗菌薬動注の意義を検証する。対象は急性膵炎発症から3日以内に造影CT Grade 2以上の所見を呈した症例で，primary end pointは膵感染の頻度とする。Secondary end pointとして手術を含む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。現在，プロトコール案が作成され倫理審査を待つ状況である。次年度からの実施を目指す。

A. 研究目的

重症急性膵炎は膵壊死に感染を併発し，致死率の高い疾患である。壊死性膵炎では膵の虚血により膵を灌流する血流が低下しており経静脈的に投与された薬剤が膵組織に到達しにくい。膵局所動注療法は直接的に膵を灌流する動脈から薬剤を投与する drug delivery system であるが，1996年の報告¹⁾以来多数の報告がみられ有用性を支持している。とくに，2010年にポーランドから報告されたランダム化比較試験²⁾では動注群が対照群（通常治療群）に比較して死亡率，膵感染合併率の有意の低下を認めたとされている。この試験では動注群も対照群も抗菌薬として同じ薬剤（imipenem/cirastatin）が投与されているが，動注群では nafamostat mesilate が併用して投与されており，bias が存在する。今回の多施設研究は同じ蛋白分解酵素阻害

薬の動注を行いながら抗菌薬の投与経路別の効果を比較するものである。

B. 研究方法

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 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。症例数は先行研究（ポーランドでのランダム化試験）において膵感染の差が20%であったことから80%の検出力で有意水準を0.05として1群あたりの例数は72例と算出

される。脱落率25%として各群100例を見積もった。登録期間はこの目標数に達するまでとする(3年間を目途として中間解析を行う)。

C. 研究結果

現在、プロトコルを作成し、倫理委員会への提出準備中である。

D. 考察

これまでに報告された重症膵炎に対する膵局所動注療法の臨床研究ではその有用性を示唆しており、否定的な報告はない。また、カテーテル留置や薬剤の動脈内投与に伴う有害事象の報告もみられていない。急性膵炎の診療ガイドライン³⁾でも推奨度がC1であり、重症例に対する治療のオプションというのがコンセンサスである。ポーランドからも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。しかし、動注群では imipenem と nafamostat mesilate が併用して投与されているのに対して対照群では imipenem の静注のみであり、bias が存在する。今回の研究は動注症例を2群に分けて imipenem 静注と動注の差をみる試験である。これにより抗菌薬の動注の有用性が検証されることが期待できる。

E. 結論

重症急性膵炎の膵局所動注療法のランダム化比較試験のプロトコルを作成した。

F. 参考文献

1. 2) Takeda K, Matsuno S, Sunamura M, Kakugawa Y. Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotics in acute necrotizing pancreatitis. *Am J Surg.* 1996; 171: 394-8.
2. Piascik M, Rydzewska G, Milewski J et al. The results of severe acute pancreatitis treatment with continuous regional arterial infusion of porotease inhibitor and antibiotic: a randomized controlled study. *Pancreas* 2010; 39: 863-7.
3. 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会編. エ

ビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン 第3版. 東京: 金原出版株式会社, 2009.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

急性膵炎重症化の新規予測マーカーの検討

研究報告者 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

共同研究者

横江正道（名古屋第二赤十字病院総合内科）

【研究要旨】

単一マーカーで臨床応用可能な PCT や IL-6 の急性膵炎重症度判定における有用性について検討する多施設共同研究を行う予定である。

A. 研究目的

難治性膵疾患に関する調査研究班では、急性膵炎の診断基準、重症度判定基準を策定し、急性膵炎の診断と重症度判定によって、重症度に応じた治療を迅速に行うことを提唱してきた¹⁾。しかしながら、重症度判定は多数の項目からなり、煩雑である。そこで、より簡便な、できれば、実地臨床家でも評価可能な単一マーカーによる急性膵炎の重症度判定の可能性について検討することが目的である。

B. 研究方法

PubMed および医学中央雑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。また、臨床応用可能なマーカーがあれば、その評価と、今後の評価法について検討した。

C. 研究結果

文献検索では表1のような単一マーカーによる重症度評価について検討されていた。しかしながら、汎用されているマーカーでは有用性は低く、新たなマーカーとして、臨床応用可能な procalcitonin (PCT) と interleukin (IL)-6 について着目した。後者は、以前から侵襲で上昇することが知られているサイトカインである。前者は細菌性感染の判定に有用との報告が多数あるが、近年、急性膵炎における重症度判定にも有用であるという報告や、感染性膵壊死など

表1 急性膵炎における単一マーカーによる重症度判定として報告されているもの

汎用されているもの：短所
CRP：反応が遅く48時間以降でないとは評価できない
Hct：輸液によって変動する
肥満(BMI>30)：日本では該当者は限られる
研究段階
Procalcitonin：PCT：感染では臨床応用されている
ホスホリパーゼ A2(PLA2)
他の炎症マーカー(interleukin-6, 8)
soluble tumor necrosis factor-receptors(TNF-R)
顆粒球エラスターゼ
尿中、腹水中の TAP(トリプシン活性化ペプチド)
procarboxypeptidase B(CAPAP)の activation peptide
methemalbumin
尿中 trypsinogen-2

の感染を合併した際の指標になるとの報告もあった。急性膵炎での PCT に関する24の研究を集計した Systematic review では¹⁾、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。しかしながら、各研究は100例前後と規模が小さく、1研究以外は全て単施設での研究であった。また、急性膵炎での PCT を評価した日本からの報告はほとんどなかった。

そこで、われわれは、急性膵炎の重症度判定や感染症併発時での診断に PCT や IL-6 が有用である可能性があり、日本における多施設での共同研究を行うこととし、そのプロトコール作成を開始した。目的は、

(A) 血中 procalcitonin (PCT), IL-6 による急性膵炎での重症度判定能を評価する。

(B) 血中 PCT, IL-6 による急性膵炎での感染症発症での診断能を評価する。

(C) 上記, (A)と(B)とともに検討できた症例で, A と B の相関についても検討する。

(D) (B)では, 感染巣と, PCT, IL-6 の診断能についても検討する。

対象を18歳以上の症例で, 急性膵炎と診断された患者 および, B)急性膵炎と診断され, 経過中に, 感染症を生じたことが疑われた患者のうち, 患者または家族から書面にて同意を得られた患者とする。

現在, プロトコル最終案を策定中で, 事務局施設等で倫理委員会で審議を受ける予定である。

D. 考察

急性膵炎は早期の診断と重症度に応じた治療が予後を左右するといわれている。これらの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。

E. 結論

単一マーカーで臨床応用可能なものとして, PCT や IL-6 が挙げられ, これらについて多施設共同研究によって評価を行う予定である。

F. 参考文献

1. 急性膵炎の診療ガイドライン作成出版委員会編: エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン2010. 金原出版, 東京, 2009.
2. Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, Ogston S, Parks RW. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: Systematic review. *Surgery* 2009; 146: 72-81

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Murata A, Matsuda S, Mayumi T, Yokoe M, Kuwabara K, Ichimiya Y, Fujino Y, Kubo T, Fujimori K, Horiguchi H. A descriptive study evaluating the circum-

stances of medical treatment for acute pancreatitis before publication of the new JPN guidelines based on the Japanese administrative database associated with the Diagnosis Procedure Combination system. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 18: 678-83, 2011

- 2) Murata A, Matsuda S, Mayumi T, Yokoe M, Kuwabara K, Ichimiya Y, Fujino Y, Kubo T, Fujimori K, Horiguchi H. Effect of Hospital Volume on Clinical Outcome in Patients With Acute Pancreatitis, Based on a National Administrative Database. *Pancreas.* 2011; 40: 1018-1023.
 - 3) 真弓俊彦, 蒲田敏文. 急性膵炎: どんなCT所見が危険なの? *Medicina* 48: 601-604, 2011
 - 4) 真弓俊彦, 横江正道. 急性膵炎の重症度分類. *総合臨床* 60: 713-717, 2011.
 - 5) 真弓俊彦, 横江正道. 急性膵炎. *救急医学* 35: 1614-1617, 2011
 - 6) 真弓俊彦. ガイドラインの改訂と重症度判定基準について 本邦初のエビデンスに基づいたガイドラインと Pancreatitis Bundle. *Intensivist* 3: 591-602, 2011
 - 7) 真弓俊彦, 竹村春起, 志水清和, 加藤久晶, 山中敏広, 永田二郎. 重症急性膵炎. *救急医学* 35: 1840-1843, 2011
2. 学会発表
 - 1) 真弓俊彦, 横江正道, 洪 繁, 山本尚範, 鈴木秀一, 都築通孝, 小野寺睦雄, 金 碧年, 井上卓也, 貝沼関志, 高橋英夫, 松田直之, 西脇公俊. 高アミラーゼ血症をきたした重症患者における尿中 trypsinogen-2 測定の有用性の検討. 第38回日本集中治療医学会学術集会. 横浜. 2011. 2. 24-26.
 - 2) 真弓俊彦, 横江正道, 洪 繁, 山本尚範, 市川 崇, 鈴木秀一, 都築通孝, 小野寺睦雄, 金 碧年, 高橋英夫, 貝沼関志, 西脇公俊, 松田直之. 高アミラーゼ血症をきたした重症患者における尿中 trypsinogen-2 測定の有用性の検討. 第42回日本膵臓学会大会. 弘前. 2011. 7. 29-30