

parameters in severe acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2011. In press.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Tsuji Y, Takahashi N, Chiba T. Pancreatic perfusion CT in early stage of severe acute pancreatitis. 2012. In press.
- 2) Kishimoto M, Tsuji Y, Katabami N, Shimizu J, Lee KJ, Iwasaki T, Miyake YI, Yazumi S, Chiba T, Yamada K. Measurement of canine pancreatic perfusion using dynamic computed tomography: Influence of input-output vessels on deconvolution and maximum slope methods. Eur J Radiol. 2011; 77: 175–81.
- 3) Hirota M, Tsuda M, Tsuji Y, Kanno A, Kikuta K, Kume K, Hamada S, Unno J, Ito H, Ariga H, Chiba T, Masamune A, Satoh K, Shimosegawa T. Perfusion Computed Tomography Findings of Autoimmune Pancreatitis. Pancreas 2011; 40: 1295–301.
- 4) Watanabe T, Tsuji Y, Kodama Y, Isoda H, Yamamoto H, Chiba T. Relationship between serum angiopoietin-2 level and perfusion CT parameters in severe acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2011; 106: 1859–61.
- 5) Koyasu S, Isoda H, Tsuji Y, Yamamoto H, Matsueda K, Watanabe Y, Chiba T, Togashi K. Hepatic arterial perfusion increases in the early stage of severe acute pancreatitis patients: Evaluation by perfusion computed tomography. Eur J Radiol. 2012; 81: 43–6.
- 6) Hirota M, Tsuda M, Tsuji Y, Shimosegawa T. Perfusion computed tomography imaging of autoimmune pancreatitis. [Japanese article]. Suizo 2011; 26: 54–8.
- 7) Tsuji Y, Watanabe T, Shiokawa M, Kurita A, Sawai Y, Ueno K, Shio S, Uza N, Kodama Y, Koizumi K, Isoda H, Watanabe Y, Yamamoto H, Chiba T. I spheric penum-

bra in early stage of severe acute pancreatitis. [Japanese Article]. Suizo 2011; 26: 59–65.

- 8) Tsuji Y, Yamamoto H, Notohara K, Kodama Y, Chiba T. Severe acute pancreatitis and NOMI. [Japanese Article]. Journal of Abdominal Emergency Medicine 2012; In press
- 9) Tsuji Y, Watanabe T, Chiba T. Perfusion computed tomography for pancreatic disease. Journal of Biomedicine and Biotechnology 2012; In press.

### 2. 学会発表

- 1) Tsuji Y., Takahashi N., Talukdar R., Chari ST, Vege SS. Isolated per-pancreatic necrosis is associated with better outcomes compared to pancreatic necrosis with or without per-pancreatic necrosis. APA. Chicago 2012. Nov 2–5.
- 2) Watanabe T, Tsuji Y, Kodama Y, Isoda H, Yamamoto H, Chiba T. Relationship between serum angiopoietin-2 level and perfusion CT parameters in severe acute pancreatitis. IPRF 2011. Osaka. 2011 Nov 26.
- 3) 辻 喜久. Time Axis Image と消化器画像診断. 膵 Perfusion CT 画像研究会. 東京. 2011 5月12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

# 1 施設による ERCP 関連手技後膵炎の重症度と鎮痛剤使用量の前向き検討 —重症化予知指標としての膵臓痛(腹痛)の評価—

研究報告者 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

共同研究者

上田城久朗, 清住雄昭, 中原和之 (熊本地域医療センター内科)

浜田知久馬 (東京理科大学工学部経営工学科)

## 【研究要旨】

ERCP 関連手技1209例に発症した ERCP 関連膵炎33例のデータをもとに、ERCP 関連膵炎の膵臓痛(腹痛)のペインコントロールに必要な鎮痛剤投与量を数値化することで、腹痛の程度と重症度予後因子スコアに相関があるか、ERCP 関連膵炎発症早期の重症化予知因子となりうるか統計学的に解析した。症例ごとの鎮痛剤の使用量を痛みの指標(Drug pain score: DPS)によりスコア化し、重症度予後因子スコアと DPS の相関を統計学的に解析すると、ピアソンの相関係数は  $r=0.657$   $p<0.0001$  と有意な相関を認めた。また、ERCP 関連膵炎重症化を予測する DPS のカットオフ値を求めると、DPS 2 をカットオフ値とした場合、重症化する確率31%、感度(1.00)特異度(0.97)であった。

さらに、DPS 最大値までの時間と最終重症度決定までの時間との時間差を時系列的に検討すると、DPS は重症度予後因子スコアより有意に早期に最大値となった。

すなわち、DPS は ERCP 関連膵炎発症早期の重症化予知因子となり得ると考えられる。

## A. 研究目的

急性膵炎の予後は発症より48時間以内に決定されるとされており、その初期治療の質が大きく問われるところである。とくに ERCP 関連膵炎(post-ERCP pancreatitis: PEP)は医原病としての側面を持つために、一旦発症した場合には、その予後の改善は主治医にとっても切実な問題である。すなわち、その重症化を予知して早めの対処を講じることが重要であるが、重症度判定基準に取り入れられている血液生化学的検査値は発症より48時間以降に重症度判定基準を満たす異常値を示す場合が多い。とくに、PEP では他の膵炎に比べて発症時間が明確であるために、我々も発症より血液生化学的検査値が異常値を示すまでに時間差があることを重症化予知の問題点として痛切に認識している。我々は以前から、PEP では発症時の膵臓痛(腹痛)の程度が重症化の予知に重要であることを報告してきた<sup>1-7)</sup>。我々は、すでに厚生労働省の重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班が1999年に実施したアンケート調査を

もとにした解析で、鎮痛剤の投与量が多い例すなわち痛みが強い例は有意に重症例が多いとことを報告している<sup>4)</sup>。今回、我々は、腹痛の程度が PEP の重症化予知因子となりうるか統計学的検討を行った。

## B. 研究方法

厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班、東海大学医学部附属病院消化器内科、峯徹哉教授の「ERCP 関連手技による膵炎の発生頻度、臨床症状の調査研究」の依頼により、東海大学医学部附属病院および熊本市医師会熊本地域医療センターの治験審査委員会により承認された調査研究のうち、当院におけるデータをもとに、腹痛の程度が PEP の重症化予知因子となりうるか統計学的検討を行った。

厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班の「ERCP 関連手技による膵炎の発生頻度、臨床症状の調査研究」に提供する当院のデータのうち、2008年9月から2010年10月までに当院で施行した ERCP 関連手技に発症した PEP

を対象とした。

まず、腹痛の程度と膵炎の重症度に相関があるかを、PEP 発症例の重症度と鎮痛剤の投与量をスコア化し統計学的に検討した。

PEP 発症の診断基準は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2008年の急性膵炎の臨床診断基準<sup>8)</sup>にもとづいた。

PEP の重症度は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2008年の急性膵炎重症度判定基準による<sup>8)</sup>。重症度判定スコアは入院期間中の最大値とした。

鎮痛剤投与量は痛みの指標(Drug pain score: DPS)により数値化しスコアとした<sup>9~11)</sup>。具体的には DPS はペンタゾシン 15 mg を 1 とすると、ジクロフェナク Na 25 mg は 0.17, プレノルフィン HCL 0.2 mg は 2, 塩酸モルヒネ 10 mg は 2 に相当するとされる。文献的にロキソプロフェン 60 mg はジクロフェナク Na 25 mg<sup>12,13)</sup>に、フルルビプロフェンアキセチル 50 mg はペンタゾシン 15 mg に相当するとされる<sup>14)</sup>。鎮痛剤の投与は以下の原則を順守した。患者自身の自発痛の程度や腹部の理学的所見を鑑み、まず通常使用されるジクロフェナク Na あるいはロキソプロフェンを使用し、それらで鎮痛効果が得られない場合にはフルルビプロフェンアキセチルあるいはペンタゾシンを、それらでも鎮痛効果が得られない場合には、プレノルフィン HCL あるいは塩酸モルヒネを投与する。以上の鎮痛剤の投与にて鎮痛効果が認められない場合には硬膜外ブロックの施行を検討する。ジクロフェナク Na あるいはロキソプロフェンの使用に関しては、慢性腎不全患者については原則として使用しない。PEP により腎機能が悪化した症例については、尿量などのバイタルサインを基に投与の可否を検討する。

疼痛評価値は入院期間中に 1 日量で最大を示した DPS 値とした。

つぎに、1, ERCP 終了より鎮痛剤投与を必要とする腹痛発現までの時間, 2, PEP 発症より DPS までの時間, および, 3, 最終重症度決定までの時間を解析した。これら 1, 2, 3 より ERCP 終了より鎮痛剤投与を必要とする

腹痛発現までの時間と最終重症度決定までの時間との時間差, および, PEP 発症より DPS までの時間と最終重症度決定までの時間との時間差とを時系列的に算出し解析を行った上で, 重症化の予知指標となるかを統計学的に検討した。

統計学的解析は PEP 発症例の重症度予後因子スコアと DPS の相関について, 2 次元正規分布を仮定したピアソンの相関係数と, ノンパラメトリックなスピアマンの相関係数を計算した。DPS については離散的な値をとり 2 次元正規分布の前提を満たさない場合, 分布の仮定を必要としないノンパラメトリックな相関係数を併記した。また, PEP が重症化する確率について, DPS との関連をロジスティック回帰分析でモデル化し, その結果から感度, 特異度を計算し ROC 曲線を作成し, 適切なカットオフ値を検討した。統計解析には SAS V.9.2 を用いた。p<0.05 の場合を有意差ありと判定した。相関係数 +1~+0.7 を強い相関, +0.7~+0.4 を中程度の相関, +0.4~+0.2 を弱い相関, +0.2~0 は相関を認めないと判定した<sup>15)</sup>。

ERCP 終了より鎮痛剤投与を必要とする腹痛発現までの時間と最終重症度決定までの時間との時間差, および, PEP 発症より DPS までの時間と発症より最終重症度決定までの時間との時間差についての時系列的解析に関しては, Kolmogorov-Smirnov の正規性の検定を行い, データが正規分布していると考えられる場合には t 検定を, 正規分布していないと考えられる場合には Mann-Whitney U 検定を行った。

### C. 研究結果

2008年9月から2010年10月までに施行した ERCP 関連手技1209例に PEP 33例を発症した。表1に PEP 33例の性別, 基礎疾患, ERCP 終了より鎮痛剤投与を必要とする腹痛発現までの時間, PEP 発症より DPS までの時間, 発症より最終重症度決定までの時間, 重症度を示す。PEP のうちわけは, 男女比18 : 15, 平均年齢は72.1歳(中央値73歳)。男女別平均年齢は男73.5歳(中央値72.5歳), 女70.4歳(中央値76歳)であった。対象例には慢性腎不全患者を認めなかった。

表 1 PEP 発症例の性, 年齢, 基礎疾患, 腹痛発現までの時間, 鎮痛剤最多投与(DPS)までの時間, 投与鎮痛剤の種類・投与量, DPS, 最終重症度決定までの時間と重症度の内訳(n=33)

No.	性別	年齢	基礎疾患	ERCP 終了より鎮痛剤投与を必要とする腹痛発現までの時間(時間)	PEP 発症より DPS までの時間	鎮痛剤最多投与日の鎮痛剤の種類と投与量	DPS	PEP 発症より最終重症度決定までの時間	重症度
1	男	63	膵頭部癌		投与なし		0		0
2	女	48	総胆管結石		投与なし		0		0
3	男	69	乳頭部腫瘍(治療)	3.5	24時間以内	ジクロ 2	0.34		0
4	女	69	胆嚢ポリープ	6	24時間以内	ロキ 2	0.34		0
5	女	68	腫瘤形成膵炎疑い	10	24時間以内	ジクロ 2	0.34		0
6	女	63	総胆管結石	3.5	24時間以内	ジクロ 1, ペ 1/2	0.67		0
7	女	40	総胆管結石	3.5	24時間以内	ジクロ 2, ペ 2	2.34		0
8	男	85	腹腔内腫瘍		投与なし		0	年齢	1
9	男	82	胆嚢癌		投与なし		0	年齢	1
10	男	91	肝門部胆管癌		投与なし		0	年齢	1
11	女	83	中部胆管癌		投与なし		0	年齢	1
12	男	86	下部胆管癌		投与なし		0	年齢	1
13	男	87	下部胆管癌	17	投与なし		0	年齢	1
14	女	89	総胆管結石	2.5	24時間以内	ジクロ 1	0.17	年齢	1
15	女	70	総胆管結石	3.5	24時間以内	ロキ 1	0.17	年齢	1
16	男	72	総胆管結石	4.5	24時間以内	ジクロ 1	0.17	年齢	1
17	男	73	膵頭部癌	5	24時間以内	ロキ 1	0.17	年齢	1
18	女	24	膵管癒合不全	7	24時間以内	ロキ 1	0.17	36時間目(CT)	1
19	女	88	肝門部胆管癌	17	24時間以内	ジクロ 1	0.17	年齢	1
20	男	89	総胆管結石	8.5	24時間以内	ロキ 1	0.17	年齢	1
21	女	80	膵頭部癌	9	24時間以内	ジクロ 1	0.17	年齢	1
22	女	91	総胆管結石	6	24時間以内	ジクロ 2	0.34	年齢	1
23	男	65	慢性膵炎	7.5	24時間以内	ジクロ 2	0.34	36時間目	1
24	女	76	膵腫瘍(serous)	8	48時間目	ロキ 1, ジクロ 3	0.68	年齢	1
25	男	72	膵腫瘍疑い	11	24時間以内	フル 1	1	年齢	1
26	男	83	総胆管結石	8.5	24時間以内	フル 1, ジクロ 1/2	1.09	年齢	1
27	男	50	乳頭部腫瘍	4	24時間以内	フル 1, ジクロ 3	1.51	120時間目	1
28	女	82	胆管内胆泥	7.5	24時間以内	ロキ 2	0.34	36時間目	2
29	男	80	良性胆道狭窄	3	24時間以内	ロキ 2, ジクロ 1	0.51	96時間目	2
30	女	85	下部胆管癌	7.5	24時間以内	フル 1, ジクロ 2	1.34	36時間目	2
31	男	39	総胆管結石	3.5	24時間以内	フル 2	2	72時間目	3
32	男	69	乳頭部腫瘍	10.5	120時間目	フル 3	3	96時間目	3
33	男	68	総胆管結石	16	96時間目	ジクロ 1, フル 2, ペ 1	3.17	144時間目	6

ジクロ：ジクロフェナク  
 ロキ：ロキソプロフェン  
 ペ：ペンタゾシン  
 フル：フルルビプロフェンアキセチル

PEP 33例の重症度予後因子スコアと DPS の相関を統計学的に解析すると, 図 1 に示すようにピアソンの相関係数  $r=0.657$   $p<0.0001$  であった. 重症度予後因子スコア 4 及び 5 に相当する症例がなかったために分布の仮定を必要としないノンパラメトリックなスピアマンの相

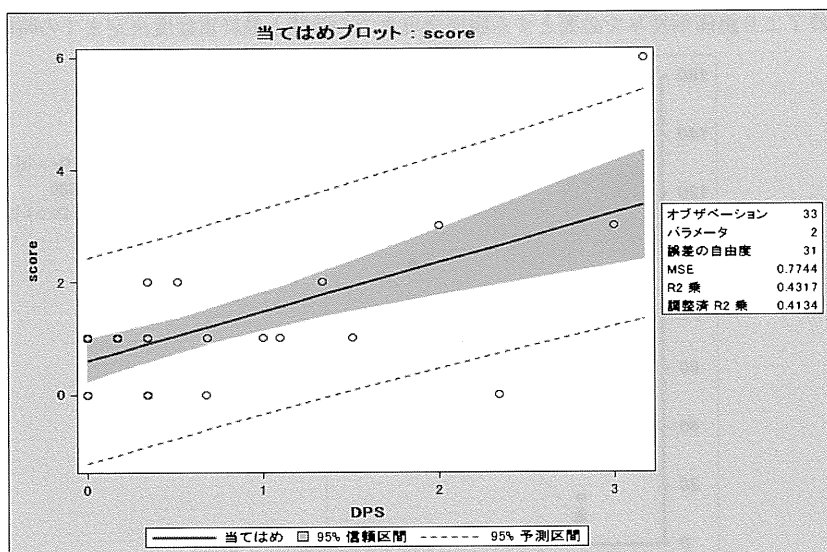


図1 PEP 33例の重症度と DPS スコアの相関  
 ピアソンの相関係数  $r=0.657$   $p<0.0001$   
 スペアマンの相関係数  $\rho=0.317$   $p=0.0772$

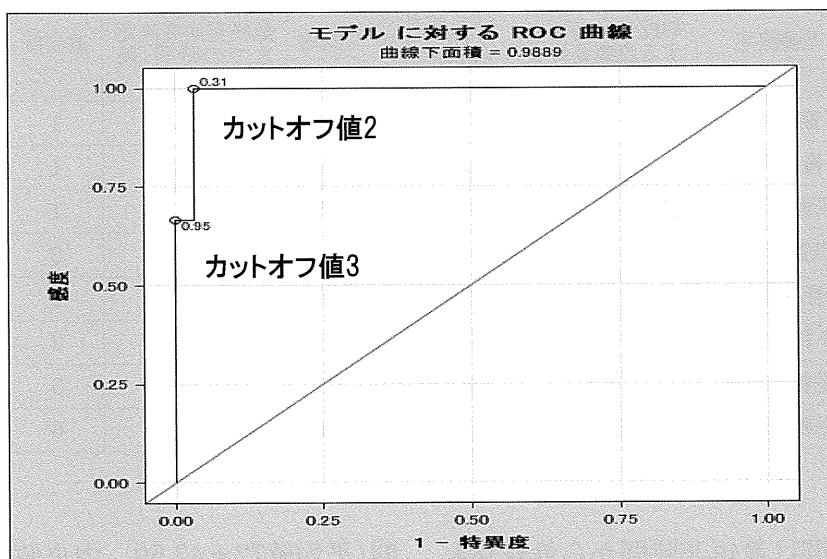


図2 PEP 重症化を予測する DPS スコアのカットオフ値  
 カットオフ値 DPS スコア 2: 重症化する確率31%, 感度1.00・特異度0.97  
 カットオフ値 DPS スコア 3: 重症化する確率95%, 感度0.67・特異度1.00

関係数をも求めると  $\rho=0.317$   $p=0.0772$ であった。

PEP が重症化する確率について、DPS との関連をロジスティック回帰分析でモデル化し、その結果から感度、特異度を計算し ROC 曲線を作成し、適切なカットオフ値を求めると、図2に示すように DPS 2 をカットオフ値とした場合には重症化する確率31%、感度(1.00)特異度(0.97)で、DPS 3 をカットオフ値とした場合には重症化する確率95%、感度(0.67)・特異度(1.00)であった。

鎮痛剤投与を必要とした症例は26例で

ERCP 終了より鎮痛剤投与を必要とする腹痛発現までの時間は最短2.5時間から最長17時間(平均値7, 中央値7.38)であった。このうち、重症度スコア0の7例と年齢により重症度スコア1と判定した17例は血液生化学的検査値については重症度判定基準対象の検査値が経時的に異常値を呈した症例ではないために対象より除外すると検討対象は9例となった。

時系列的検討では、対象9例では ERCP 終了より鎮痛剤投与を必要とする腹痛発現までの時間は最短3.5時間から最長16時間(平均値7.38 ± 4.03 SD, 中央値7.5)であり、一方、最終重

表 2 ERCP 終了より鎮痛剤投与を必要とする腹痛発現までの時間と最終重症度決定までの時間との時間差

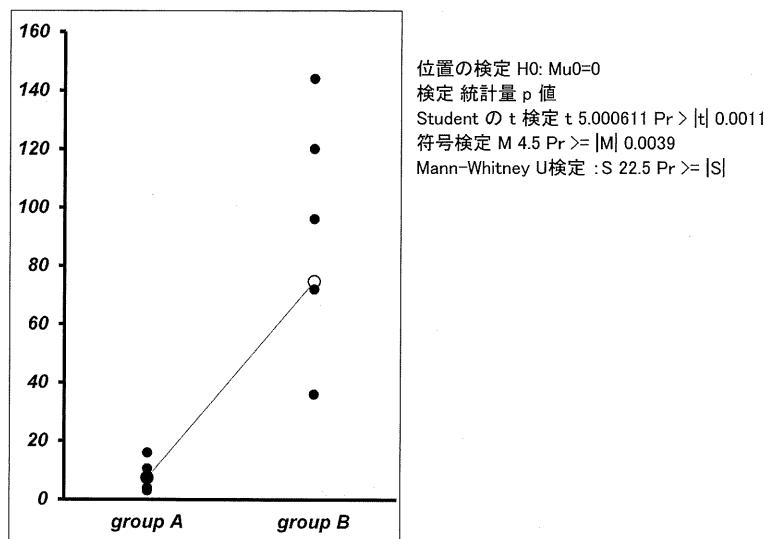


表 3 PEP 発症例の鎮痛剤最多投与(DPS)までの時間と最終重症度決定までの時間の関係(n=8)

No.	性別	年齢	基礎疾患	ERCPより鎮痛剤投与を必要とする腹痛発現までの時間	PEP発症よりDPSまでの時間	DPS	PEP発症より最終重症度決定までの時間(時間)	重症度	PEP発症よりDPSまでの時間と最終重症度決定日までの時間差
1	女	24	膵管癒合不全	7	24時間以内	0.17	36	1	12
2	男	65	慢性膵炎	7.5	24時間以内	0.34	36	1	12
3	男	50	乳頭部腫瘍	4	24時間以内	1.51	120	1	96
4	女	82	胆管内胆泥	7.5	24時間以内	0.34	36	2	12
5	男	80	良性胆道狭窄	3	24時間以内	0.51	96	2	72
6	女	85	下部胆管癌	7.5	24時間以内	1.34	36	2	12
7	男	39	総胆管結石	3.5	24時間以内	2	72	3	48
8	男	68	総胆管結石	16	96時間目	3.17	144	6	48

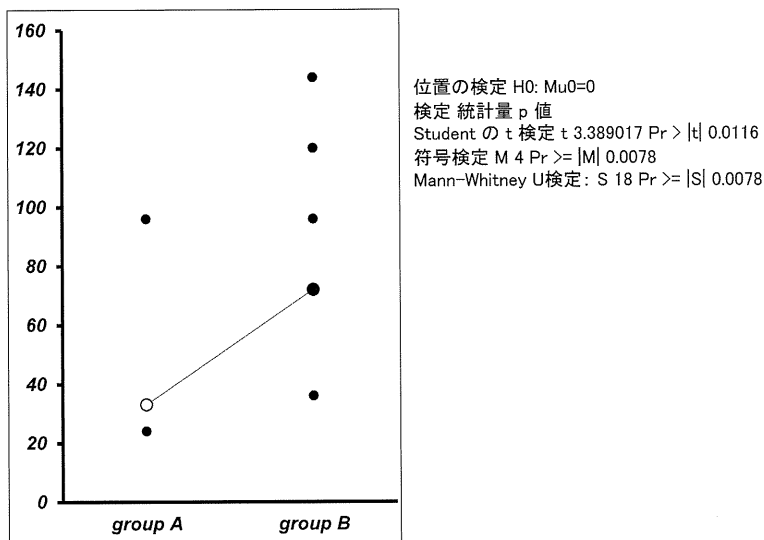
重症度決定までの時間は最短36時間から最長144時間(平均値74.67±41.47 SD, 中央値72)であった。結果として、表2に示すように、Mann-Whitney U 検定の結果、ERCP 終了より鎮痛剤投与を必要とする腹痛発現までの時間と最終重症度決定までの時間には p=0.0039で有意の時間的乖離を認めた。

PEP 発症より DPS までの時間と最終重症度決定までの時間の時間に関しては、検討対象は9例のうち1例(症例32)は PEP 発症より DPS までの時間が最終重症度決定までの時間より後であったために検討対象より除外すると、表3に示すように、対象は8例では PEP 発症より DPS までの時間は最短24時間から最長96時間(平均値33±25.46 SD, 中央値24)、最終重症度決定までの時間は最短36時間から最長144時

間(平均値72±43.50, 中央値54)で、PEP 発症より DPS までの時間から最終重症度決定までの時間との時間差は最短12時間から最長96時間で(平均値38, 中央値30)あった。結果として、表4のように、Mann-Whitney U 検定の結果、PEP 発症より DPS までの時間と最終重症度決定までの時間には p=0.0078で有意の時間的乖離を認めた。

さらに、時系列的検討で PEP 発症より DPS の時間が最終重症度決定までの時間より後であった1例(症例32)を検討対象33例より除外して、新に重症度予後因子スコアと DPS の相関について対象32例で検討すると、ピアソンの相関係数 r=0.618 p<0.01, スペアマンの相関係数は ρ=0.413 p=0.05といずれの検定においても有意差を認めた。

表 4 PEP 発症より DPS までの時間と最終重症度決定までの時間との時間差



#### D. 考察

我々は、厚生労働省の重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班が1999年に実施したアンケート調査をもとに、PEP 79例の腹痛の強さを膵炎発症時より投与された鎮痛剤の種類、使用量により DPS に換算し、厚生労働省特定疾患対策研究事業 重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班小川班による重症度判定基準の重症度スコアによる Stage 分類<sup>16)</sup>との相関を検討している。Retrospective データではあるが、重症度を Stage 0-1 の軽症、中等症の群と Stage 2-4 の重症の 2 群に分け、痛みの強さを DPS 6 未満と 6 以上の 2 群に分け評価すると、図 3 のように Stage 0-1 の群では DPS 6 未満は 49 例 (94%)、DPS 6 以上は 3 例 (6%)、Stage 2-4 の群では DPS 6 未満が 21 例 (79%)、DPS 6 以上は 6 例 (21%) であり、DPS 6 以上の割合が重症例において有意に多い ( $p < 0.05$ )、すなわち痛みが強い例は有意に重症例が多いという結果であった<sup>4)</sup>。

今回の検討でも、PEP 発症例の重症度予後因子スコアと DPS (鎮痛剤の投与量) は、図 1 に示すように、ピアソンの相関係数  $r = 0.657$   $p < 0.0001$  と中等度の相関を示した。すなわち、DPS による PEP 発症例に関する腹痛の程度の評価は、2008 年の急性膵炎重症度判定基準による重症度判定基準を反映していると考えられるために、PEP に関しては重症度判定基準と

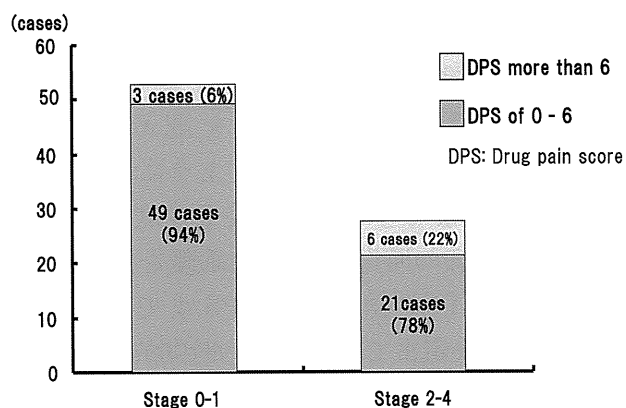


図 3 PEP の軽症例と重症例での DPS スコア (n=79) 重症例において DPS スコア 6 以上の割合が有意に多い ( $p < 0.05$ )

文献 4) より引用

することが可能と判断した。今回のデータでは、重症度スコア 4 及び 5 の症例を認めなかったためにノンパラメトリックなスピアマンの相関係数を求めると、スピアマンの相関係数  $\rho = 0.32$   $p = 0.0772$  とわずかながらも有意な相関を認めなかった。今後の症例の加算によりスピアマンの相関係数でも有意差を認められると考える。

ところで、Messmann らによると<sup>17)</sup>、PEP では、ERCP 終了から腹部症状が出現するまでの時間は 3~7 時間 (平均値 4.9, 中央値 4.9) であり、炎症性サイトカインである血清 IL-6 は PEP 発症 12~48 時間以内 (平均値 33.3 時間, 中央値 28.7 時間) に最大値になるが、CRP 値が最大値を示すのは 48~168 時間後 (平均値

88.0時間, 中央値80.0時間)であったとしており, 腹部症状出現までの時間, 血清 IL-6 値が異常値を示すまでの時間と CRP 値が異常値を示すまでの時間には時間的乖離が存在することを報告している. 血清 IL-6 値の上昇は PEP の重症度に相関するとされるために<sup>17,18)</sup>, 血清 IL-6 値の測定が PEP 発症初期の重症化の血液生化学的指標と考えられるが, 現状の臨床現場では未だに血清 IL-6 値の測定は検査料金が高額でもあり, また保険適応も認められていない. 近年, trigger cytokine である TNF- $\alpha$  が痛みを伝達することも証明されているが<sup>19)</sup>, TNF- $\alpha$  の測定も IL-6 同様に検査料金が高額であり保険適応も認められていない.

今回の我々の検討では, 表 2 に示すように, ERCP 終了より鎮痛剤投与を必要とする腹痛発現までの時間と最終重症度決定までの時間に有意の時間的乖離を認めた ( $p = 0.0039$ ). さらに, 表 4 に示すように, PEP 発症より DPS までの時間と最終重症度決定までの時間に有意の時間的乖離を認めた ( $p = 0.0078$ ). PEP 発症より DPS までの時間と最終重症度決定までの時間との時間的乖離は最短12時間から最長96時間(平均値38, 中央値30)であった. つまり, PEP においては DPS すなわち鎮痛剤が投与最多になるまでの時間は, 重症度判定基準による重症度決定までの時間より有意に時系列的に早期であった.

時系列的検討で PEP 発症より DPS までの時間が最終重症度決定までの時間より後であった 1 例を検討対象33例より除外しても, 重症度予後因子スコアと DPS の相関は, ピアソンの相関係数  $r = 0.618$   $p < 0.01$ , スペアマンの相関係数は  $\rho = 0.413$   $p = 0.05$  といずれにも有意差を認めた.

したがって DPS は, PEP において最も早期に重症化が予知できる指標であると考ええる.

ここで, PEP が重症化する確率についての DPS の適切なカットオフ値をみると, 図 2 に示すように, DPS 2 をカットオフ値とした場合には重症化する確率31%, 感度(1.00)特異度(0.97)で, DPS 3 をカットオフ値とした場合には重症化する確率95%, 感度(0.67)・特異度

(1.00)であった.

したがって, PEP の腹痛のコントロールに DPS スコア 2 以上の鎮痛剤投与量が必要であった場合には, 重症化を予測してただちに大量輸液と重症例としての蛋白分解酵素阻害剤の投与を開始したほうが良いと考える.

今回の検討では, 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 2008年の急性膵炎重症度判定基準を使用した. この重症度判定基準には予後因子の一つとして年齢70歳以上が規定されている. 今回の検討に関しては, 予後因子としての年齢は, 時系列的に変化する因子ではないために検討項目から除外せざるを得なかった.

また, PEP は医原病としての側面があるために, 鎮痛剤の投与方法について「重症化しそうだ」という主治医の主観を排除することは困難であり, 今回の検討でも結果的に DPS にこのような主治医の主観が含まれた. したがって, 前向き多施設共同研究施行の際には, 使用鎮痛剤の種類や投与量の選択について, また, 腎障害例に対しては非ステロイド性鎮痛薬の投与を行わないなどの投与基準を標準化することが課題である.

## E. 結論

血清 IL-6 値の上昇は PEP の重症度に相関するとされることから, 血清 IL-6 値の測定が PEP 発症早期の血液生化学的重症化予知指標と考えられるが, 現時点では血清 IL-6 値の測定は検査料金が高額でありまた保険適応も認められていないために, 臨床的には測定は困難である. DPS (腹痛の程度のスコア化) は PEP の重症度予後因子スコアに有意に相関する. さらに, 重症度判定基準と腹痛の発現には時間的乖離があり, DPS は時系列的に重症度予後因子スコアより早期に最大値となる. 以上より, DPS は PEP 発症早期の重症化予知因子となりうると思われる.

すなわち DPS 2 以上の鎮痛剤投与例は重症化する可能性が高いと考えて, 大量輸液と重症例としての蛋白分解酵素阻害剤投与を早期に開始したほうが良いと考える.



## F. 参考文献

1. 明石隆吉, 清住雄昭, 田中朋史, 他. 腹痛の程度が重症化予知の指標となった ERCP 後膵炎の一例. P189-93 厚生労働省特定疾患対策研究事業 重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班 平成12年度研究報告書 2001.
2. 明石隆吉, 田中朋史, 清住雄昭, 他. ERCP 後膵炎の重症化予知としての膵性疼痛. 膵臓 2002; 17: 205-11.
3. 明石隆吉, 清住雄昭, 陣内克紀, 他. ERCP 後膵炎の疼痛と全身性炎症反応症候群(SIRS)項目の有無について. 膵臓 2003; 18: 192-8.
4. 明石隆吉, 田中朋史, 跡見 裕, 他. ERCP 関連手技後膵炎の現況. 膵臓 2003; 18: 199-207.
5. 明石隆吉, 安達善充. ERCP 後膵炎の腹痛と SIRS(高サイトカイン血症)の関連について—痛みのレセプター: PAR-2—. Surgery Frontier 2003; 10: 327-34.
6. 明石隆吉, 浜田知久馬, 永田慶二. Fifth Vital sign としての“痛み”. Surgery Frontier 2004; 11: 94-100.
7. 明石隆吉, 浜田知久馬. 総説: ERCP 後膵炎の膵性疼痛の発生機序とペインコントロール. 膵臓 2005; 20: 1-8.
8. 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討. 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19年度 総括・分担研究報告書. 東京, アークメディア, 2008, 29-33.
9. 美馬 昇, 内山節夫, 恩地 裕. Pentazocine の術後疼痛に対する鎮痛薬効果. 医学のあゆみ 1970; 73: 307-12.
10. 西島好章, 三国直二, 酒井 豊. Pentazocine・HCL の経口投与による鎮痛効果の検討. 東京: 三共株式会社(社内資料), 1997: 1-16.
11. 松浦麻里子. モルヒネを使いこなすための知識—①オピオイドの使用—. 薬事新報 1998; 2002: 9-16.
12. 飯塚義夫, 小島高義, 林 里美, 他. 非ステロイド抗炎症剤の薬効表示法の改良とそれを用いたロキソプロフェンナトリウム(Loxoprofen-Na)と他剤との比較. 薬理と治療 1986; 14: 85-103.
13. 青木虎吉, 菅原幸子, 星野 孝, 他. 変形性膝関節症に対する CS-600 (Loxoprofen-sodium) の臨床評価. 医学のあゆみ 1986; 136: 983-1001.
14. 古江 尚, 仁井谷久暢, 栗原 稔, 他. LFP83 の癌性疼痛に対する有用性の検討—ペンタゾシンとの封筒法による比較試験—. 臨床と研究 1989; 66: 260-277.
15. 田中 敏. 実践 心理データ解析. 新曜社 1996; p257.
16. 小川道雄, 広田昌彦, 早川哲夫, 他. 急性膵炎の Stage 分類. P19-22 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年度研究報告書 1999.
17. Messmann H, Vogt W, Holstege A, et al. Post-ERCP pancreatitis as a model for cytokine induced acute phase response in acute pancreatitis. Gut 1997; 40: 80-5.
18. Oezcueruemez-Porsch M, Kunz D, Hardt P.D. et al. Diagnostic relevance of interleukin pattern, acute-phase proteins, and procalcitonin in early phase of post ERCP pancreatitis. Dig Dis Sci 1998; 43: 1763-9.
19. Watkins LR, Goehler LE, Relton J, Brewer MT, Maier SF. Mechanisms of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) hyperalgesia. Brain Res 1995; 692: 244-50.

## G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
  - 1) 中原和之, 清住雄昭, 明石隆吉: パネルディスカッション I 「ERCP 後膵炎の予防と対策」 「P1-2 ERCP 後膵炎(PEP)発症に関する危険因子の構造方程式による検討」 第47回日本胆道学会学術集会 宮崎 2011年9月16日17日
  - 2) 明石隆吉: 「膵管ステント留置術による膵管内圧減圧術は PAR-2 活性を抑制する」 第28回日本胆膵病態・生理研究会 福岡

2011年6月18日

- 3) 中原和之, 清住雄昭, 田村文雄, 陣内克紀, 上田 城久朗, 堤 英治, 山之内健伯, 成田 礼, 明石隆吉: 「077有症候慢性膵炎に対する経腸成分栄養剤(Elen-talR)の有用性」第97回日本消化器病学会九州支部例会, 第91回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 久留米 2011年6月24日25日
- 4) 明石隆吉: ワークショップ2 WS2-03 (内)「EST」第97回日本消化器病学会九州支部例会, 第91回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 久留米 2011年6月24日25日
- 5) 明石隆吉, 中原和之, 清住雄昭: シンポジウム 22ERCP 関連手技による合併症とその予防「ERCP 後膵炎(PEP)発症の危険因子と危険因子に伴う膵炎発症の予測確率」第82回日本消化器内視鏡学会総会福岡 2011年10月20日21日22日23日
- 6) 上田城久朗, 明石隆吉, 山之内健伯, 中原和之, 陣内克紀, 田村文雄, 清住雄昭: 内P-666「内視鏡的乳頭括約筋切開術(EST)後の乳頭に発症した ERCP 後重症急性膵炎の一例」第82回日本消化器内視鏡学会総会 福岡 2011年10月20日21日22日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 該当なし

## 傾向スコア解析(propensity score analysis)を用いた 脱落型膵管ステントの ERCP 後膵炎予防効果の検討

研究報告者 増田充弘 神戸大学大学院消化器内科学分野 特定助教

共同研究者

竹中 完, 塩見英之, 藤田 剛, 久津見弘, 早雲孝信, 東 健  
(神戸大学大学院消化器内科学分野)

### 【研究要旨】

脱落型膵管ステント(PSDS: Pancreatic spontaneous dislodgement stent)の ERCP 後膵炎(PEP: post ERCP pancreatitis)に対する予防効果に関しては RCT やメタアナリシス解析にて、その有用性が報告されている。欧州内視鏡学会のガイドラインでは high risk 群(Sphincter of Oddi dysfunction 確診もしくは疑診例, ERCP 後膵炎の既往, カンジュレーション困難例, バルーン拡張例, precut sphincterotomy 施行例, 乳頭切開例, 膵管挿入(ブラシ細胞診)など)への膵管ステント留置が推奨されている<sup>1,2)</sup>。その一方で、米国やカナダでは high risk 群に対する PSDS は広く普及されているが、ヨーロッパではその普及率は低いと報告されている<sup>2,3)</sup>。統計学的に証明された PSDS の有用性と実際の普及率の間に解離が存在する。そこで、今回我々は、実臨床に近い判断での PSDS 留置の有用性を証明するために傾向スコア解析(propensity score analysis)を用いた脱落型膵管ステントの ERCP 後膵炎予防効果の検討を行った。

### B. 研究方法

propensity score analysis は対象がある群に属する確率を数値化(傾向スコア propensity score)し、数値の近いものをマッチングすることで、ランダム化されていない群間での違いを統計学的に調整するために用いられる解析方法である。この解析法を用いることにより、後ろ向き試験でも、群に属する影響を与えている因子を数値化し、マッチングを行うことにより前向き試験に近い解析が行える。

2006年4月から2009年2月までに当院で行った ERCP 1131 例を対象として傾向スコア解析を用いて PSDS 留置の有用性を検討した。乳頭が非生理的な症例である以下の症例は対象から除外した。1) EST/EPBD 既往症例, 2) pancreas divisum 症例, 乳頭部腫瘍症例, 3) ENPD/pancreatic stent(非脱落型)留置症例, 4) PD 施行症例 膵炎, 重症度の定義には Cotton criteria を用いた<sup>4)</sup>。

### C. 研究結果

105例(9.3%)に PSDS が施行され、ステント群、非ステント群の背景因子には年齢、挿管時間、検査時間、膵管造影、膵管 IDUS、膵管ブラシ細胞診、pre-cut、EST の各因子でかたよりが認められたが、対象がある群に属する確率を数値化し、ランダム化されていない群間での違いを統計学的に調整するために用いられる傾向スコア解析にて上記のかたよりをなくすことができた。PEP は重症 2 例(0.02%)、中等症 8 例(0.7%)、軽症 85 例(7.5%)の計 95 例(8.4%)に認められ、死亡例は 0 例であった。ステント群での膵炎発生率は 6%(6/105)であり、非ステント群では 9%(89/1026)と両群間に有意差は認められなかったが( $p=0.63$ )、傾向スコア解析すると、膵炎発生率はステント群 6%(6/105)、非ステント群 18%(19/105)となり、有意にステント群で膵炎発生率は低い結果となり( $p<0.05$ )、PSDS は有意に PEP を予防していたことが明らかとなった(図 1)。

	全症例	ステント群 (S)	非ステント群 (N)	非ステント 群 (matched)
PEP	8.4% (95/1131)	6% (6/105)	9% (89/1026)	18% (19/105)

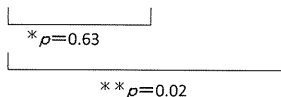


図 1

#### D. 考察

ERCP 後膵炎の high risk 群 (Sphincter of Oddi dysfunction 確診もしくは疑診例, ERCP 後膵炎の既往, カニュレーション困難例, バルーン拡張例, precut sphincterotomy 施行例, 乳頭切開例, 膵管挿入(ブラシ細胞診)など)には膵管ステント留置が推奨されているが, その普及率は低い. 本邦においてもその適応は明らかでなく, 実臨床においては現場の判断に基づいて留置するかどうか決定されている. いくつかの RCT で PSDS の有用性は証明されているが, ERCP 後膵炎の発症要因にはさまざまな手技因子(人為的な因子)が影響を及ぼしており, RCT をしてもこのような行為に関連するバイアスが発生している可能性がある. そこで, 今回我々は傾向スコア解析にて, 実臨床にて現場の判断で必要と判断されて PSDS を留置された症例とマッチングした PSDS を留置しなかった症例を比較し PSDS の有用性を検討した. この結果, 実臨床の現場での PSDS が必要であるという判断が妥当である可能性が示唆された. 今後は各リスク因子別の PSDS の有用性の解析を進めていくことでどのような症例に PSDS を留置することが妥当であるかどうかを検討していく予定である.

#### E. 結論

傾向スコア解析にて PSDS の PEP 予防効果を証明しえた.

#### F. 参考文献

1. Singh, P., et al., *Does prophylactic pancreatic stent placement reduce the risk of post-ERCP acute pancreatitis? A meta-analysis of controlled trials.* Gastrointest Endosc, 2004. 60(4): p. 544-50.

2. Dumonceau, J.M., et al., *Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: a practice survey.* Gastrointest Endosc, 2010. 71(6): p. 934-9, 939 e1-2.
3. Brackbill, S., et al., *A survey of physician practices on prophylactic pancreatic stents.* Gastrointest Endosc, 2006. 64(1): p. 45-52.
4. Cotton, P.B., et al., *Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus.* Gastrointest Endosc, 1991. 37(3): p. 383-93.

#### G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
  - 1) 竹中 完, 傾向スコア解析を用いた脱落型膵管ステントの ERCP 後膵炎の予防効果の検討. JDDW 2011, S22-17.

#### 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

## 急性膵炎患者に対する造影 CT 施行後の腎機能及び重症度の変化

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，正宗 淳，廣田衛久，濱田 晋（東北大学大学院消化器病態学）

### 【研究要旨】

急性膵炎発症早期に診断目的に造影 CT を行うことによって患者が不利益を被ることがあるのか、腎機能と重症度の推移を調べることで評価した。2007年1年間に発症した急性膵炎患者を対象とした全国調査の、2009年9月末までに回収された2,017例の2次調査票をもとに造影 CT 施行前後の血清 BUN 値、血清 creatinine 値及び急性膵炎の重症度を評価した。発症48時間以内に造影 CT が施行されたのは全体の57%にあたる1,150例であった。血清 BUN 値が悪化したのは造影 CT 施行例で2.0%であったのに対し造影 CT 非施行例で7.0%であり、有意に造影 CT 非施行例で多かった ( $p = 0.003$ )。血清 creatinine 値が悪化したのは造影 CT 施行例で2.8%であったのに対し、非施行例では6.6%と有意に非施行例で多かった ( $p = 0.008$ )。急性膵炎の重症度が悪化したのは造影 CT 施行例で14.9%であったのに対し、非施行例では37.0%と、非施行例で有意に多かった ( $p < 0.0001$ )。以上より、急性膵炎発症早期に行った造影 CT 検査にて、腎機能が悪化した症例は造影 CT を行わなかった症例より少なく、重症度が悪化した症例も同様に少なかったことが明らかとなった。造影剤使用は急性膵炎患者の腎機能や重症度の悪化とは無関係であると言える。

### A. 研究目的

現在、造影剤の添付文書において「造影剤は急性膵炎に原則禁忌」とされている。しかし、これまで論文・学会報告、企業等で収集した国内副作用報告において、急性膵炎症例で急性膵炎の症状が悪化したとの報告はない。造影 CT は急性膵炎の重症度を判定するために必要な検査であるが、造影剤の添付文書中に急性膵炎患者に対する使用が原則禁忌と記載されている事実は、多くの医療関係者を混乱させ、医療を萎縮させる結果となっている。そこで、造影剤が実際に急性膵炎に対して悪影響を及ぼしているかを調査し、「造影剤が急性膵炎に対して禁忌」であること、についての検討が必要と考えられる。

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(班長 下瀬川徹 東北大学大学院 消化器病態学教授)では、2007年の急性膵炎症例に対する全国調査を施行しており、急性膵炎約2,000例の詳細な経時的臨床データを回収している。このデータから、CT に用いられる造影剤の急性膵炎に対する影響に

ついて検討できる可能性がある。

本検討の目的は、CT 検査に用いる造影剤の急性膵炎に対する影響を検討することである。

### B. 研究方法

厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班の行った急性膵炎の全国調査で回収した2,017例(2009年9月末までの回収分)の2次調査票を用い、以下の検討を行った。

1. 急性膵炎症例で実際に造影 CT が行われている割合を、急性膵炎発症48時間以内における造影 CT 施行の有無を拾い上げることによって解析した。
2. 造影剤が急性膵炎患者の腎機能を悪化させるかを、造影 CT 施行時(急性膵炎発症後24-48時間)と施行後(発症48-72時間)における BUN 値と血清 creatinine 値を比較することによって解析した。対照として、造影 CT を施行しなかった急性膵炎症例を用いた。急性膵炎発症後48-72時間の BUN, creatinine 値が24-48時間における値と比べ1.5倍以上の上昇を上昇ありと定義した。

3. 造影剤によって急性膵炎を悪化させるかについて、急性膵炎発症後24-48時間と、48-72時間の急性膵炎重症度スコア値の変動を造影CT非施行例のそれと比較することによって解析した。

統計学的解析は $\chi^2$ 検定を用いた。  
(倫理面への配慮)

本検討は、研究代表者(下瀬川徹)の所属する東北大学倫理委員会の承認(承認番号 2008-180)を得て行われた急性膵炎全国調査の調査結果を用いて行われた。

### C. 研究結果

急性膵炎2,017例中、発症48時間以内に造影CTが施行された例は1,150例(57%)であった。このうち、発症後24-48時間と48-72時間の両方で血清BUN値、血清creatinine値あるいは重症度が評価されていたのは748症例であった。逆に造影CTを施行していなかった例でそれらが評価されていたのは201症例であった。この2群、計949症例が解析対象となったが、両群間で造影CT施行時の血清BUN値(16.5±0.3 mg/dL 対 17.9±0.8 mg/dL, p=0.074)、血清creatinine値(0.89±0.03 mg/dL 対 0.92±0.05 mg/dL, p=0.66)及び重症度スコア(1.09±0.08対0.81±0.15, p=0.14)に有意な差は認めなかった。

この949症例の中で、急性膵炎発症後24時間以内に造影CTが施行され、かつ、発症後24-48時間(造影CT施行時)と48-72時間(造影CT施行後)のBUN, creatinineの値が測定されていたのはそれぞれ、891例、906例であった。48-72時間(造影CT施行後)と比べBUN, creatinine値が1.5倍以上上昇した例(腎機能が悪化した例)はそれぞれ、23例(2.6%)、26例(2.9%)であった(表1, 2)。一方、急性膵炎発症48時間以内に造影CTを行わなかった急性膵炎症例で、発症翌日のBUN, creatinineが1.5倍以上に上昇した例(腎機能が悪化した例)はそれぞれ、172例中12例(7.0%)、183例中12例(6.6%)であった(表1, 2)。この結果から、造影CTを行わなかった急性膵炎症例では、造影CT施行例に比べ有意に腎機能が悪化してい

表1 造影CTの血清BUN値に対する影響

	BUN値上昇あり	BUN値上昇なし
造影CT施行例	23(2.6%)	868(97.4%)
造影CT非施行例	12(7.0%)	160(93.0%)

P=0.003

表2 造影CTの血清creatinine値に対する影響

	creatinine値 上昇あり	creatinine値 上昇なし
造影CT施行例	26(2.9%)	880(97.1%)
造影CT非施行例	12(6.6%)	171(93.4%)

P=0.013

表3 造影CTの急性膵炎重症度スコアに対する影響

	重症度スコア 悪化あり	重症度スコア 悪化なし
造影CT施行例	61(14.9%)	349(85.1%)
造影CT非施行例	26(37.1%)	44(62.9%)

P<0.001

ることが明らかとなった(表1, 2)。

重症度スコアに関しても、造影CT後に点数が増加した例(膵炎が悪化した例)は410例中61例(14.9%)であるのに対し、CT非施行例では70例中26例(37%)であり、造影CT施行例に比べ有意にスコアの悪化した例、すなわち急性膵炎が悪化した例が多く認められた(p<0.001)(表3)。

### D. 考察

急性膵炎診療ガイドライン2010(急性膵炎診療ガイドライン改訂委員会 高田忠敬委員長)においても、急性膵炎の治療方針決定に造影CTは有用であることが明記されている。論文・学会報告、企業等で収集した国内副作用報告においても、急性膵炎症例で急性膵炎の症状が悪化したとの報告はない。全国調査の臨床調査票を用いた本検討において、57%の急性膵炎例で造影CTが施行されていた。2007年の急性膵炎の受療患者数は約58,000人と推定されていることから、実際には1年間で約33,000例の急性膵炎患者において造影CTが行われていたと推測される。

本検討の結果、造影CTを行った例で腎機能の悪化や急性膵炎が悪化した例は、造影CT非

施行例より有意に少なかった。その理由については不明であるが、造影 CT 施行による適切な急性膵炎の重症度の判定がより早く適切な治療を可能とし、腎機能や急性膵炎自体の悪化を防いだ可能性がある。つまり、本検討により、急性膵炎に対する造影 CT の重要性が再確認されるとともに、造影剤の使用は急性膵炎を悪化させないことが示された。

#### E. 結論

急性膵炎発症早期に、重症度診断を目的として多くの症例で現在造影 CT が行われている。この造影 CT 検査を行った後に、腎機能や重症度が悪化した症例は、造影 CT を施行しなかった症例と比較し、有意に少ないことが判明した。これは、造影 CT による重症度診断により、早期に適切な治療が選択され行われたことによる治療効果を示唆すると考えられる。

#### F. 参考文献

該当なし

#### 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

## Ⅱ. 慢性膵炎

### 1) 共同研究プロジェクト





遺伝性膵炎の診断基準(“大槻班基準”と称す)(図1)を策定した<sup>5,6)</sup>。この診断基準に基づき、2001年の時点で遺伝性膵炎は56家系143症例、家族性膵炎6家系12症例(いずれもアルコール性)と報告された<sup>5)</sup>。しかし、その後は大規模な全国調査は行われていない。一方、PRSS1遺伝子に加えて、家族性膵炎や特発性膵炎で膵分泌トリプシンインヒビター(*SPINK1*)遺伝子のp.N34S多型やIVS3+2T>C多型が高頻度であることも明らかとなってきた<sup>7,8)</sup>。これらの動向をふまえ、わが国における遺伝性膵炎・家族性膵炎の実態解明のため、全国調査を行った。

## B. 研究方法

対象症例は2001年1月から2010年12月末日までの10年間に調査対象施設を受診した、表1の診断基準(“従来基準”と称す)に基づく遺伝性膵炎、家族性膵炎、若年性膵炎とした。(1)日本消化器病学会認定施設ならびに同関連施設、(2)病床数400床以上の病院の小児科・消化器内科・消化器外科、(3)病床数400床未満の小児専門病院、(4)本研究班班員の施設、(5)東北大学に遺伝子解析を依頼された施設、(6)症例報告(最近10年間)がされている施設、(7)前回2000年全国調査で回答のあった施設の計2290診療科に

対して、患者数に関する一次調査票(添付資料1)を送付し、患者数ありと報告のあった施設に対して、二次調査票(添付資料2)を送付した。(倫理面への配慮)

個々の症例に関する2次調査票は、回答施設において連結可能匿名化を行ったうえ回答を得た。本研究は東北大学医学部倫理委員会の承認のもと行った(承認番号 2010-393)。

## C. 研究結果

一次調査に対して平成23年12月末までに781診療科より回答が得られた(回答率 34.1%)。

表1 対象症例の診断基準

- 遺伝性膵炎：a-cの全てを満たす あるいは dを満たす (“従来基準”)
  - a. 同一家系内に膵炎患者が3名以上、2世代以上にわたり認める
  - b. 若年発症(30歳以前)
  - c. 少なくとも1例は、膵炎の明らかな原因(大量飲酒、胆石、外傷など)を認めない
  - d. カチオニックトリプシノーゲン(*PRSS1*)遺伝子のp.R122H あるいは p.N29I 変異陽性
- 家族性膵炎：
 

遺伝性膵炎の診断基準を満たさないが、家系内に2人以上の膵炎患者
- 若年性膵炎
  - a. 若年発症(30歳以前)
  - b. 家族歴を認めない
  - c. アルコール性でない

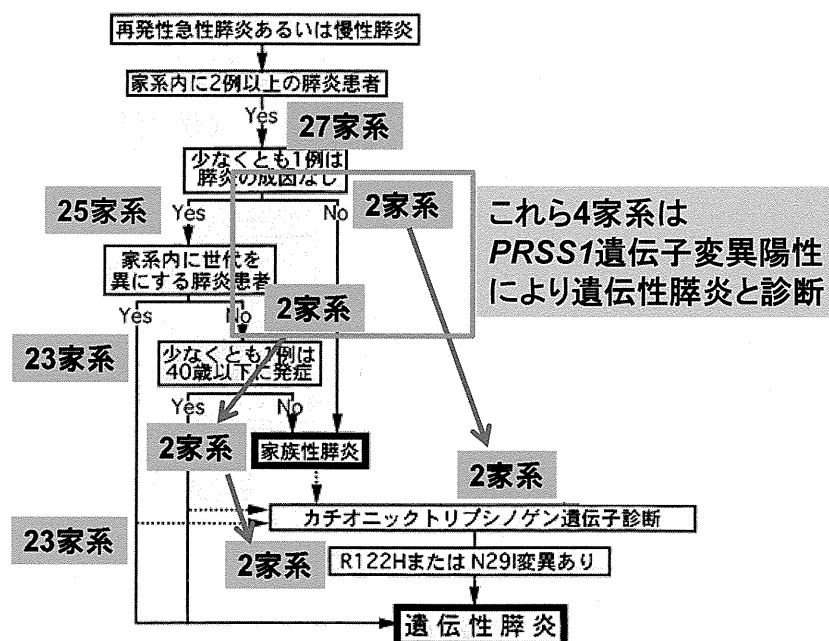


図2 大槻班診断基準による診断アルゴリズム  
—従来基準の遺伝性膵炎31家系—

症例ありとの回答を得たのが161診療科であり、620診療科からは症例なしとの回答を得た。症例ありと回答した161診療科に対して2次調査票を発送し、平成23年12月末までに120診療科より回答を得た(2次調査の回答率 74.5%)。2次調査において、遺伝性膵炎の31家系88症例(男性53例、女性35例)、家族性膵炎56家系121症例(男性68例、女性53例)および若年性膵炎279症例が報告された。

従来基準による遺伝性膵炎31家系の診断アルゴリズムを図2に示す。家族歴を認めない孤発例4例は *PRSSI* 遺伝子変異陽性により診断されていた。家族歴のある27家系のうち、明らかな成因を認める2家系および同胞例のみの2家系、合計4家系は *PRSSI* 遺伝子変異陽性に基づき診断されていた。残りの23家系は、*PRSSI* 遺伝子解析なしでも遺伝性膵炎の診断基準を満たしていた。一方、従来基準における家族性膵炎56家系のうち43家系は、少なくとも1例に明らかな膵炎の成因を認めなかった。このうち26家系は、複数の世代に患者がいることにより、また同胞例のみの家系のうち14家系は40歳以下発症の症例がいることにより、遺伝性膵炎と診断されていた(図3)。これらに該当しない16家系33症例は家族性膵炎と診断されたが、うち11家系はアルコール性

であり、残りは特発性3家系、高脂血症1家系、薬剤性1家系であった。これら大槻班基準により新たに遺伝性膵炎と診断された40家系88症例をあわせると、遺伝性膵炎は71家系176症例(男性98例、女性78例)となった。

従来基準での遺伝性膵炎31家系中、27家系で *PRSSI* 遺伝子ならびに *SPINK1* 遺伝子の解析が行われていた(表2)。27家系中5家系では、これら遺伝子の異常を認めなかったが、*PRSSI* 遺伝子異常を18家系に、*SPINK1* 遺伝子異常を5家系に認めた。これらに大槻班基準に基づき追加された40家系をあわせた71家系では、遺伝子解析が49家系に行われていた(表3)。このうち *PRSSI* 遺伝子異常を18家系(36.7%)に、*SPINK1* 遺伝子異常を14家系

表2 従来基準の遺伝性膵炎31家系における遺伝子異常

●未検	4家系	
●解析済み	27家系	
●なし		5家系
● <i>PRSSI</i> 遺伝子異常		18家系
p.R122H		11家系
p.N29I		5家系
p.R122H/ <i>SPINK1</i> p.N34S		1家系
p.R122H/ <i>SPINK1</i> IVS3+2T>C		1家系
● <i>SPINK1</i> 遺伝子異常		5家系*
p.N34S		2家系
IVS3+2T>C		3家系

\*: *PRSSI* p.R122H 陽性例2例を含む

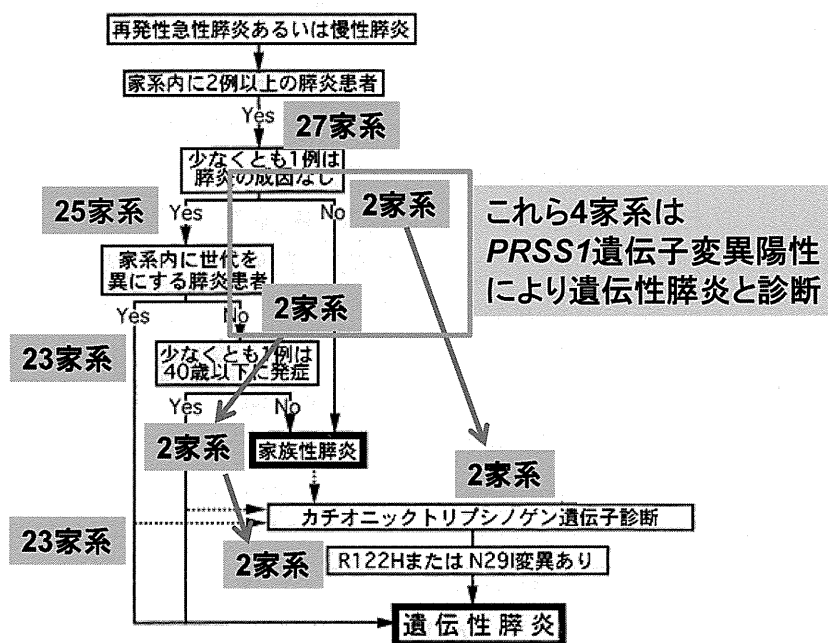


図3 大槻班診断基準による診断アルゴリズム  
—従来基準の家族性膵炎56家系—

表3 大槻班基準の遺伝性膵炎71家系における遺伝子異常

●未検	22家系	
●解析済み	49家系	
●なし		17家系
●PRSS1 遺伝子異常		18家系(36.7%)
p.R122H		11家系
p.N29I		5家系
p.R122H/SPINK1 p.N34S		1家系
p.R122H/SPINK1 IVS3+2T>C		1家系
●SPINK1 遺伝子異常		14家系*(28.6%)
p.N34S		8家系
IVS3+2T>C		5家系
p.N34S/p.R67C		1家系
●CFTR 遺伝子異常		1家系(2.0%)
5T(intron 8)/p.D924N		1家系

\*: PRSS1 p.R122H 陽性例 2 例を含む

(28.6%)に、CFTR 遺伝子異常を1家系(2.0%)に認めた。

#### D. 考察

1980年から2001年の症例を対象とした前回調査<sup>5)</sup>から約10年間の経過した。今回調査では、大槻班基準に基づく遺伝性膵炎71家系176症例、家族性膵炎16家系33症例と、前回調査のそれぞれ56家系143症例、6家系12症例に比べて増加した。前回調査の個人調査票は連結可能匿名化されていたため、症例の完全な照合は困難であった。しかし、居住地域や生年月、家族歴より推測するに、前回調査で報告されなかった家系が半数以上含まれており、新たな家系の拾い上げが出来たと思われた。

わが国では、少子化や核家族化のため、Grossの診断基準を満たす遺伝性膵炎家系は稀とされる。今回調査で、従来基準に基づき遺伝性膵炎と診断された31家系のうち、膵炎患者数が3人以上であったのは20家系に過ぎなかった。残りの11家系では、膵炎患者数一つとってもGrossの診断基準を満たすことが出来なかった。このような症例では、PRSS1 遺伝子異常を有することが、遺伝性膵炎診断の決め手となっており、遺伝子解析の意義は大きい。

前回調査においては、32家系中5家系(15.6%)にSPINK1 遺伝子異常を認めたが、PRSS1 遺伝子変異出現率(46%)の1/3であること、ならびに特発性膵炎の2例にも認めたことか

ら、遺伝性膵炎への関与は低いと考えられていた。一方、本調査では、SPINK1 遺伝子異常を大槻班基準に基づく遺伝性膵炎家系の28.6%と、PRSS1 遺伝子異常の36.7%に匹敵する割合で認めた。この要因として、これまで家族性膵炎と分類されていた症例の多くが、大槻班診断基準では、遺伝性膵炎と分類されたことが大きい。また当時はSPINK1 遺伝子異常と慢性膵炎の関連が報告されてから間がなく、十分なSPINK1 遺伝子解析が行われなかった可能性もある。しかしながら、従来基準に基づく遺伝性膵炎においても、SPINK1 遺伝子異常を有する家系が5家系(18.5%)にみられ、遺伝性膵炎におけるSPINK1 遺伝子異常の関与が示唆された。なお、PRSS1 遺伝子異常とSPINK1 遺伝子多型を両方有する家系が2家系みられた。遺伝子解析が行われた膵炎発症症例では両遺伝子の異常が認められた一方、両親の遺伝子解析は十分に行われておらず、PRSS1 遺伝子とSPINK1 遺伝子異常のどちらかが、それらの家系における膵炎発症に主たる役割を果たしているかは明らかでなかった。今後、PRSS1 遺伝子変異陽性例とSPINK1 多型陽性例の臨床像の違いやCFTR 遺伝子異常の意義づけなど、更なる検討が必要である。

#### E. 結論

今回の全国調査において、従来基準での31家系、大槻班基準での追加40家系の合計71家系の遺伝性膵炎ならびに16家系の家族性膵炎が報告された。家族性膵炎の多くはアルコール性であった。PRSS1 遺伝子のみならずSPINK1 遺伝子異常と遺伝性膵炎の関連が示唆された。

#### F. 参考文献

1. Comfort MW, Steinberg AG. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology* 1952; 21: 54-63.
2. Gross JB, Gambill EE, Ulrich JA. Hereditary pancreatitis. Description of a fifth kindred and summary of clinical features. *Am J Med* 1962; 33: 358-64.