

区 分	氏 名	所 属 機 関	職 名
	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)
	堀 口 明 彦	藤田保健衛生大学胆膵・総合外科	教 授
	増 田 充 弘	神戸大学大学院医学研究科消化器内科学分野	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医療センター内科	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	岐阜大学大学院医学系研究科地域腫瘍学	准教授
	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	准教授(診療科長)
	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	非常勤講師
	糸 潔	東北大学病院消化器内科	助 教
	濱 田 晋	東北大学大学院消化器病態学	助 教
	新 井 勝 大	国立成育医療研究センター消化器科	医 長
	泉 川 公 一	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座	講 師
	今 井 博 則	筑波メディカルセンター小児科	診療科長
	影 山 さち子	国立病院機構宇都宮病院小児科	医 長
	加 藤 忠 明	国立成育医療研究センター成育政策科学研究部	非常勤研究員
	漢 人 直 之	あいち小児保健医療総合センターアレルギー科	医 長
	慶 長 直 人	国立国際医療研究センター研究所呼吸器疾患研究部	部 長
	洪 繁	慶應義塾大学医学部システム医学	講 師
	小 島 大 英	名古屋第二赤十字病院小児科	医 員
	坂 本 修	東北大学大学院発生・発達医学小児病態学	准教授
	佐 藤 陽 子	名古屋市立西部医療センター小児外科	部 長
	眞 田 幸 弘	自治医科大学移植外科	助 教
	清 水 真 樹	国立病院機構香川小児病院	医 員
	少 路 誠 一	大阪市立総合医療センター呼吸器内科	部 長
	相 馬 義 郎	慶應義塾大学医学部薬理学	准教授
	東 馬 智 子	金沢大学附属病院小児科	助 教
	藤 木 理 代	名古屋学芸大学管理栄養学部	准教授
	柳 元 孝 介	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野	医 員
	山 本 明 子	名古屋大学総合保健体育科学センター健康栄養医学	准教授
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24年度総括研究報告書

研究報告者 下瀬川徹 東北大学病院 病院長・教授

### 【研究要旨】

#### I. 重症急性膵炎

- ① 急性膵炎・重症急性膵炎の全国調査を実施した。一次調査結果では平成23年1年間の急性膵炎受療患者数は63,080人(95%信頼区間57,678~68,484人)であり、急性膵炎は増加傾向にある。
- ② 重症急性膵炎治療開始の golden time に基づいた診療連携に関する検討を行い、診療連携の実態を把握した。
- ③ 重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況の調査により不適切な制度利用が散見され、引き続き制度の適正利用への啓蒙が必要と考えられた。
- ④ 包括的診療報酬制度における重症急性膵炎診療の調査により、収支改善のために改訂が必要な診療内容が同定された。
- ⑤ 急性膵炎・重症急性膵炎の治療と予後に関する国際比較により、わが国における急性膵炎診療は総合的にみて患者に有益であることが示された。
- ⑥ 急性膵炎初期診療コンセンサスのポケット版作成作業を進め、編集作業が進行中である。
- ⑦ 急性膵炎・重症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策定した。
- ⑧ 感染性膵壊死に対する低侵襲治療に関する指針策定作業をすすめ、他のガイドラインとの整合性を検討中である。
- ⑨ 急性膵炎における腸管対策の治療指針の検討を行い、早期経腸栄養の効果とエビデンスの啓発・普及が必要と考えられた。
- ⑩ 急性膵炎における血液浄化療法の実態を調査した。
- ⑪ 急性膵炎重症化の早期予知における perfusion CT の有用性を検討した。
- ⑫ 急性膵炎重症化の新規予測マーカーとして複数の候補を定め、評価に着手した。
- ⑬ 急性膵炎における尿中 trypsinogen2 および尿中 TAP 測定が多施設検討を継続している。
- ⑭ ERCP 後膵炎の全国調査に着手した。
- ⑮ ERCP 後膵炎の診断基準案を作成し、有用性を評価した。
- ⑯ ERCP 後膵炎に対する各種薬剤の効果につき meta-analysis による評価を行った。
- ⑰ ERCP 後膵炎の重症度判定における新規マーカーの有用性評価に着手した。

#### II. 慢性膵炎

- ① 慢性膵炎の実態に関する全国調査を実施した。一次調査結果では、2011年1年間の慢性膵炎の推定受療患者は67,000人(95%信頼区間59,743~74,222人)、新規発症慢性膵炎患者数は18,000人(95%信頼区間14,567~21,088人)であった。慢性膵炎患者は増加傾向にある。
- ② 国際比較を目指した国際的多施設共同の若年性膵炎の実態調査に着手し、患者登録と遺伝子解析を実施した。
- ③ 慢性膵炎遺伝子解析の全国展開に着手し、次世代シーケンサーによる網羅的な遺伝子解析による候補遺伝子の検索を行った。
- ④ 慢性膵炎と膵癌の関連性についての調査研究を行い、慢性膵炎の標準化膵癌罹患比は、11.8(7.1~18.4)と高い値であった。また、慢性膵炎に対する外科手術がなされた症例と、慢性膵炎診断後に禁酒を継続できた患者では、有意に膵癌発生が少ないことが明らかとなった。
- ⑤ 本研究班で初めて診断基準を定義した、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。予定した登録数を上回る113症例の登録があった。全調査期間が終了し、調査票の集計精査を行っている。

- 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を計画した。
  - ⑦ 本研究班で作成した慢性膵炎の合併症に対する2つの内視鏡治療ガイドライン、「膵石症の内視鏡治療ガイドライン」及び、「膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン」の改訂に着手した。
  - ⑧ 膵性糖尿病の診療指針を作成するために、アンケート調査を実施した。
  - ⑨ 本研究班で作成し公表している「慢性膵炎の断酒・生活指導指針」について、患者の内容理解度を調査した。
  - ⑩ インクレチン刺激による膵外分泌機能検査について検討した。
  - ⑪ Elasticity Imaging (shear wave 法)による膵弾性の評価を行った。
  - ⑫ 血中 TGF- $\beta$ LAP 断片濃度測定による慢性膵炎の早期診断を目指して多施設共同研究に着手した。
  - ⑬ 膵癌の疑いで切除された慢性膵炎(非膵癌)症例の Profile 調査を行うための症例登録を行った。
- Ⅲ. 膵嚢胞性線維症
- ① 膵嚢胞性線維症登録制度を立ち上げた。
  - ② 膵嚢胞性線維症の新規および未承認薬の現況を調査した。
- Ⅳ. 自己免疫性膵炎
- ① 2011年受療患者数の全国疫学調査を行い、年間患者数5,745人(95%信頼区間：5,324-6,164人)、年間罹患患者数は1,801人(95%信頼区間：1,597-2,018人)と推定された。
  - ② わが国における IgG4 陰性自己免疫性膵炎の実態調査を行った。
  - ③ 自己免疫性膵炎ガイドラインの改訂作業を開始した。
  - ④ 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ランダム化比較試験を実施した。
  - ⑤ 国際コンセンサス診断基準の妥当性評価を行った。
  - ⑥ 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。
  - ⑦ LPSP と IDCP の免疫学的相違を検討した。
  - ⑧ 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。
  - ⑨ 自己免疫性膵炎の最適治療に関する世界への提言を行った。

## 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、膵嚢胞性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

本研究班の平成24年度における目的は急性

膵炎・重症急性膵炎の臨床像を明らかにし、救命率を一層改善するために新重症度判定基準に基づく診療の実態把握とより良い診療体系構築を目指すことであった。平成24年度は、①急性膵炎、重症急性膵炎の全国調査を行い、②重症急性膵炎治療開始の golden time に基づいた診療連携に関する検討、③重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況の調査、④包括的診療報酬制度における重症急性膵炎診療の調査、⑤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。急性膵炎・重症急性膵炎診療の更なる改善に資するべく、以下のような検討も施行した。⑥急性膵炎初期診療コンセンサスのポケット版作成、⑦急性膵炎・重症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、⑧感染性膵壊死に対する低侵襲治療に関する指針の作成、⑨急性膵炎における腸管対策の治療指針の検討、⑩急性膵炎における血液浄化療法の実態と有効性の検討、⑪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, ⑫急性膵炎重症化の新規予測マーカーの開発, ⑬急性膵炎における尿中 trypsinogen2 および尿中 TAP 測定の実施検討, ⑭ ERCP 後膵炎の全国調査, ⑮ ERCP 後膵炎の診断基準案の検証, ⑯ ERCP 後膵炎の薬剤効果の検討, ⑰ ERCP 後膵炎の重症度判定における procalcitonin, IL-6, HMGB1, sCD14-ST の有用性に関する多施設共同臨床研究

## 1. 急性膵炎, 重症急性膵炎の全国調査

### B. 方法

平成23年1月1日から平成23年12月31日までに急性膵炎で受療した患者について全国調査を行った。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16,814診療科より層化無作為抽出法により抽出した4,175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。また, 特に膵疾患患者の集中する施設は特別階層とし全病院を調査対象(抽出率100%)とした。対象科に調査票を送付し, 急性膵炎患者数の報告を依頼した(一次調査)。一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<sup>1)</sup>を用いて行った。一次調査で患者有りとは回答が得られた施設について第二次調査票(症例調査票)を送付した。

### C. 結果

全国の内科(消化器科を含む)と外科(消化器外科を含む), 救急科を標榜する診療科16,814科より層化抽出法で4,175科を選定し一次調査票を発送。回答は1,884科(45.1%)より得られた。この結果から推定された平成23年1年間の急性膵炎受療患者数は63,080人(95%信頼区間57,678~68,484人)であった。

### D. 考察

今回の一次調査の結果, 2011年の急性膵炎受療患者数は63,080人と推定され, 2007年の

推定受療者数57,560人<sup>2)</sup>よりも増加していた。前回調査から現在までの間に急性膵炎新重症度判定基準および急性膵炎診療ガイドラインの改定が行われているため, 新しい分類に基づく重症膵炎の予後, 診療内容に関する知見が得られることが期待される。

## 2. 重症急性膵炎治療開始の golden time に基づいた診療連携に関する検討

### B. 方法

重症急性膵炎治療開始に関わる診療連携の実態についてアンケート調査を行った。調査の対象は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とした。高次医療施設は大学病院, 本研究班の班員の施設を中心に急性膵炎患者を多数診療している特別階層病院(前回の急性膵炎全国調査<sup>2)</sup>で定義したものと同一施設)及び500床以上を有する総合病院と定義した。一般病院は病床数500床未満の入院病床のある病院とした。アンケート送付は前回の急性膵炎全国調査の二次調査で返答のあった診療科の中から, 地域性と急性膵炎の診療実績を考慮し選定した(高次医療施設から223診療科, 一般病院から276診療科)。アンケート調査は, 患者搬送を受け入れる側の高次医療施設と, 搬送する側の一般病院にそれぞれ別の調査票を送付して行った。

### 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。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%)より回答が得られた(計258診療科・返答率51.7%)。返信のあった診療科の内訳は高次医療施設が内科系64.5%, 外科系17.4%, 救命センター15.9%であったのに対し, 一般病院は内科系52.5%, 外科系43.3%, 救命センター0.8%であった。高次医療施設では多くの施設が十分な設備を有しており, 重症急性膵炎に対応可能であり, 夜間休日にも対応可能と返答した。高次医療施設へ搬送された急性膵炎患者のうち, 重症急性膵炎患者は367名であり, わずか26.6

%に過ぎなかった(図 1A)。発症から48時間以内の golden time を過ぎてから搬送されてきた患者は238名であり、全体の17.3%であった。Golden time を過ぎてから搬送されてきた患者の40.8%が重症急性膵炎であった。搬送が遅れた原因としては図 2 に示す理由が挙げられた。500床未満の一般病院において、平成22年1年間に急性膵炎患者を高次医療施設へ搬送したのは22施設(20.8%)、搬送された急性膵炎患者は計49名であった。この患者のうち重症急性膵炎は28名(57.1%)であった(図 1B)。急性膵炎患者を高次医療施設へ搬送する基準については「予後因子スコアが3点以上になったとき」が最多であった(図 3)。

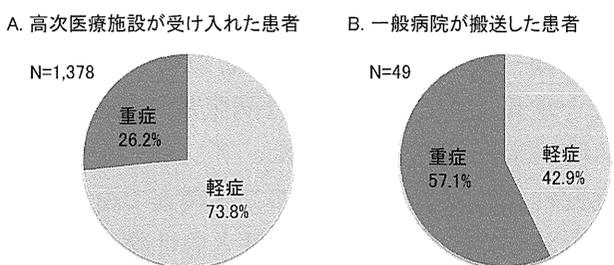


図 1 搬送患者の重症度

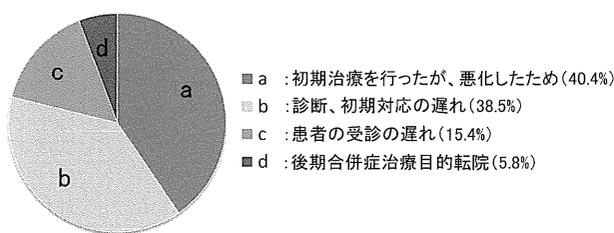
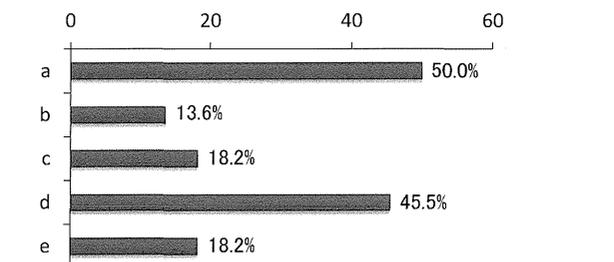


図 2 搬送が遅れた理由



a: 予後因子スコアで3点以上になったとき  
 b: 予後因子スコアに関わらず、造影CTでGrade 2以上と診断したとき  
 c: 予後因子スコアと造影CT Gradeに関わらず、造影CTで膵実質に造影不良所見を認めたとき  
 d: 重症と診断できなくても、患者の状態が悪いとき  
 e: その他

図 3 高次医療施設へ急性膵炎患者を搬送する基準は？(重複可)

## D. 考察

今回のアンケート調査から、重症急性膵炎診療開始の golden time に基づく診療連携はおおむね良く機能していると推察される。しかしながら多くの軽症患者が発症早期に高次施設へ搬送されている現状は、一般病院でも行える方法(採血検査など)で発症早期に予後を正確に予測するシステムが確立されていないことが原因のひとつかもしれない。

## 3. 重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況の調査

### 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、あわせて全国47都道府県に対してアンケートを行い、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。これらの結果を平成11年度から22年度までの結果と比較検討した。

### C. 結果

平成23年度の重症急性膵炎医療費受給者証の新規受給者は2,547人であり、人口100万人あたり19.93人と過去最高であった(図 4)。一方、更新受給者数は277人であり、人口100万人あたり2.17人であった。平成22年度の268人から3.4%増加した。新規受給者1人あたりの更新受給者数を計算したところ、全国平均では、新規受給者1人あたり更新者は0.11人、すなわち新規受給者10人に対して、1人強が更新

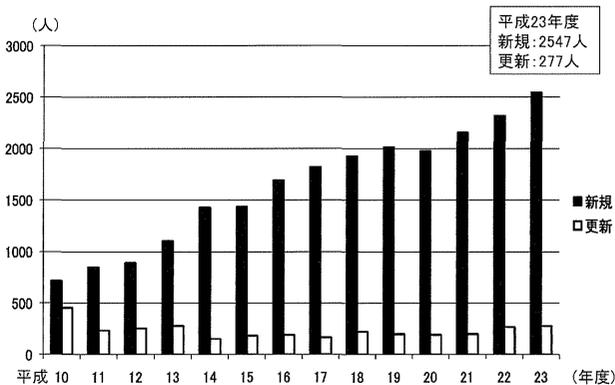


図 4 受給者数の年次変化

されていた。平成23年度に医療費受給者証を更新した患者の初回申請年度をみると、平成20年度以前に新規申請した患者が35人、平成21年度が23人、平成22年度が113人、平成23年度が106人であった。依然として一部の長期受給者の固定化がうかがわれた。

#### D. 考察

医療費受給者証申請の更新理由に該当しないものや、更新理由欄が空欄であるにもかかわらず更新されているものがみられた。本制度の適切な運用の啓蒙に引き続き努めることが重要であると考えられた。

#### 4. 包括的診療報酬制度における重症急性膵炎診療の調査

##### B. 方法

平成20年1月から平成23年12月までの期間における厚労省難治性膵疾患に関する調査研究班およびその関連施設での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」であった症例を收拾した。なお、各症例のデータは匿名化して倫理面に配慮した。各症例で平成24年診療報酬改定前と平成24年診療報酬改定後の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(平成20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. 結果

該当症例は170例(男性112例、女性58例)で、平均年齢は $56.2 \pm 14.6$ 歳であった。重症度分類では、急性膵炎重症度分類(平成20年改訂)で軽症99例、重症71例であった。重症例では短期間に大量の医療資源を投入したために医療費が増加する場合と、入院期間が延長したために医療費が増加するものがみられた(図5)。DPC 2012年と出来高の差額を見ると長期の入院例では損失の改善が認められたが、短期間で多くの医療資源を投入した例では、損失の改善は認められなかった。特に、手術やCHDF、人工呼吸器管理を行った症例での損失が大き

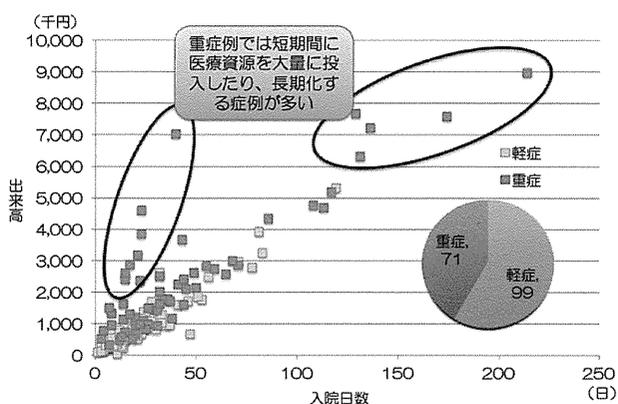


図5 DPCによる損失の例

なっていた。急性膵炎重症度分類(平成20年改訂)で臨床症状によるスコアと造影CTの両方で重症と判断された症例では損失が大きくなることが判明した。

#### D. 考察

平成24年診療報酬改訂で急性膵炎の重症度分類が加味されたことにより、長期間入院を要する重症急性膵炎の損失は改善された。しかしながら短期間に多量に医療資源を投入した症例やCHDF、人工呼吸管理、手術を行った症例でも損失が大きいままであり、これらの症例に対する診療報酬改訂が必要と思われた。

#### 5. 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

本研究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ことを目的として検討を行った。日本人急性膵炎症例は平成19年急性膵炎全国調査で集計された症例を対象とし、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とした。輸液量などの初期治療内容、重症度、わが国の特殊治療である蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所動注療法の致命率低減効果について検討した。

##### C. 結果

治療24時間以内の総輸液量はわが国で有意に多かった(日本； $2685 \pm 1250$  ml, 米国；

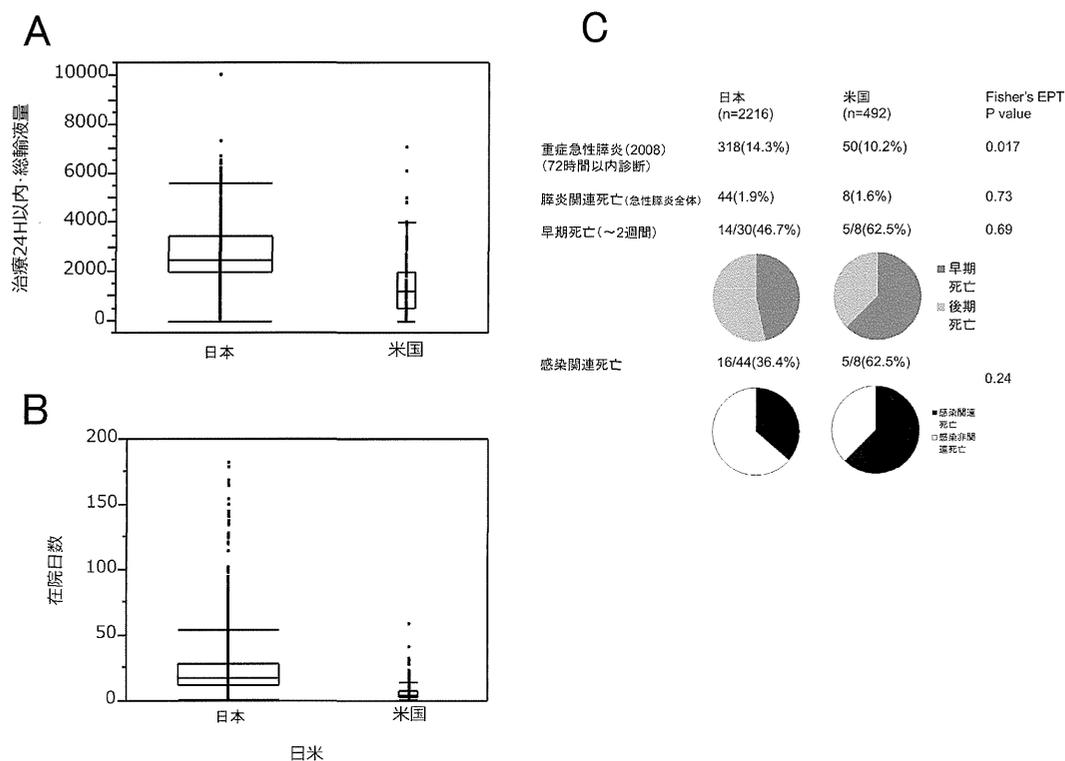


図 6

1478 ± 1186 ml, Wilcoxon  $P < 0.05$ , 図 6A). また, 在院日数は米国で有意に短かった(日本; 34.2 ± 86.0日, 米国; 7.9 ± 23.0日, Wilcoxon  $P < 0.05$ , 図 6B). 急性膵炎重症度判定基準(平成22年)で重症急性膵炎と診断しえた症例は日本; 14.3%で米国; 10.2%より有意に高率であった( $P = 0.017$ , 図 6C). 早期死亡や感染関連死亡では有意差はないものの米国の方が高率であった. CRAI の評価に対する症例対照研究では, 日米の致命率に有意な差はみられなかった( $P = 0.23$ ).

#### D. 考察

急性膵炎の日米比較では日本の方が米国に比べて重症度が高い患者群で構成されている可能性があるものと考えられた. 日本の方が重症である患者群でありながら, 膵炎関連死亡が米国患者群とはほぼ同等, 早期死亡率・感染関連死亡率が日本の方が少ないことは, わが国の急性膵炎治療が総合的に有益であることを示唆するものと思われる.

#### 6. 急性膵炎初期診療コンセンサスのポケット版作成

##### B. 方法

本研究では「急性膵炎の診療ガイドライン 2010 [第3版]」<sup>3)</sup>との整合性を持ち, 膵疾患専門医以外の実地医家・研修医にとってもより使い易い, 急性膵炎における初期診療のコンセンサス改訂第3版<sup>4)</sup>のポケット版作成の準備を進めている.

##### C. 結果

急性膵炎の診療ガイドライン改訂第3版は初版, 改訂第2版と比べて内容が多くなっており, コンパクトで見やすいポケット版作成のためにはより重要な事項を最初にまとめて提示し, 短時間で初期診療の流れが理解できる形にする必要があると思われた.

##### D. 考察

- 1) 急性膵炎の救命率を更に上げるためには, 診断および初期治療が最も重要である.
- 2) 本指針の目的は, 初期診療の指針を, 膵専門医・消化器医・救急医のみならず, 研修医を含む一般臨床医に対しても示すことである.

3)「エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン」の改訂第3版が発刊された。今までの厚労省の業績を踏まえた内容で、改訂ガイドラインと整合性があり、治療内容も具体的に提示する必要がある。4)急性膵炎初期診療マニュアルとして具体的な処方例、開始タイミングを提示する。5)研修医でも診療漏れが無いようチェックリストを提示する。文章は箇条書きを多くし、図も増やす。

## 7. 急性膵炎・重症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

急性膵炎診療に際して抗菌薬使用に関する現時点で最も妥当と考えられる使用指針(案)を作成するに当たり、まず抗菌薬使用の予防的使用と治療的使用を明確に分離し、適応を考える必要がある。さらに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。また、治療的使用については開始基準、抗菌薬の種類、empir-

ic 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

本邦での現時点における最適と考えられる抗菌薬使用指針(案)を作成した。(表1)これまでのガイドラインに従い、軽症膵炎には予防的抗菌薬投与は行わないこととした。一方、重症例に対しても、最近の抗菌薬使用に関するメタアナリシスの結果を尊重して<sup>5,6)</sup>、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明記し、予防的投与は最小限とすべきことを明記した。抗菌薬投与ルートは全身投与よりも動注による局所投与を推奨し、抗菌薬投与終了後には、全身炎症反応と血液検査を継続的に行い、常に感染の可能性を考慮して経過を観察すべきことを述べた。治療的使用に関しては、感染兆候が再燃した場合には、細菌学的検査に基づいた感染巣の検索を行

表1 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。
-

い、臍・臍周囲の感染が疑われる場合には、細径針による穿刺吸引の必要性和細菌培養検査結果に基づいた抗菌薬の選択を強調した。治療的投与に際しては、動注の有用性は証明されておらず、現時点では全身投与を行うことが原則であるとした。また、治療的抗菌薬投与終了の目安は、あくまでも炎症反応の終息であり、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ことを明記した。

#### D. 考察

重症膵炎における抗菌薬の予防的投与の是非に関する姿勢は、消化器関連施設、救急専門施設、集中治療分野それぞれでかなり異なっている可能性があり、今回作成したプロトコルの是非を含めて、抗菌薬使用に関する実態調査を広く施行する必要があると考えられる。

#### 8. 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 Working Group (WG) を組織した。WG 検討会を行い、その後メールベースでのディスカッションを行った。平成24年10月31日～11月3日米国マイアミで開催された第43回米国膵臓学会(The American Pancreatic Association)定期学術集会および IAP/APA Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Pancreatitis 2013 コンセンサス会議に出席、改訂 Atlanta 分類および IAP/APA ガイドラインの情報収集を行った。

##### C. 結果

昨年度の WG 検討会で、以下の点について議論した。

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

他のガイドライン(改訂 Atlanta 分類<sup>7)</sup>、膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン2009<sup>8)</sup>、急性膵

炎診療ガイドライン2010<sup>3)</sup>)との整合性をとりながら治療指針(ガイドライン・コンセンサス)作成を計画した。今年度 Atlanta 分類の改訂が行われ、2013年には2002年 IAP ガイドラインの改定となる IAP / APA Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Pancreatitis 2013 が公開される予定である。

#### D. 考察

壊死性膵炎に対する低侵襲 Intervention (drainage/necrosectomy) 指針は、改訂 Atlanta 分類 および IAP / APA Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Pancreatitis 2013 との整合性を重視し、今後の治療成績の国際標準化を目指して作成する必要がある。

#### 9. 急性膵炎における腸管対策の治療指針の検討

##### B. 方法

急性膵炎診療においては従来から栄養補充法のみならず、Bacterial Translocation 対策、感染対策としての経腸栄養が注目されているが2007年度の急性膵炎全国疫学調査では経腸栄養は10%程度の症例にしか施行されておらず、開始時期も遅いことが明らかとなった。このような現状の理由を解析し適切な対策を講じるために、我が国における経腸栄養施行の詳細な実態を把握することを目的として日本栄養療法推進協議会(JCNT)における NST 稼働施設にアンケート調査を行った。

##### C. 結果

875施設にアンケートを送付した。284施設からの回答があり、回答率は32.5%であった。うち225施設で急性膵炎の診療を行っていた。二次救急施設は129施設・三次救命センターが55施設、高度・高次救命センターは29施設であった。消化器病専門医・外科専門医・NST 専門療法士は80%以上の施設で確保されていた。急性膵炎に対する経腸栄養は133施設(59%)で行われており、実際に急性膵炎の経腸栄養療法をリードする医師は消化器内科が66%

と最多で、次いで消化器外科が15%であった。経腸栄養開始基準の作成施設は19施設と少なく、腸蠕動音の聴取、膵酵素の低下などが開始の目安となっていた。

#### D. 考察

急性膵炎に対する早期経腸栄養の必要性を理解してもらい、普及することによって予後改善を期待するためには、その効果とエビデンスの啓発と普及が必要と考えられた。

### 10. 急性膵炎における血液浄化療法の実態と有効性の検討

#### B. 方法

重症膵炎に対する血液浄化療法の有効性について結論は出ていない。多施設調査を行うことにより重症急性膵炎に対する血液浄化療法の実態を把握し、その有効性を検討することを目的に厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班班員所属施設において、平成22年1月から平成23年12月までの期間に血液浄化療法を施行した急性膵炎症例を対象に調査票を送付し、検討を行った。

#### C. 結果

アンケート調査の結果、23施設より回答を得た(回答率38%, 43症例)。性別は男性33例、女性10例であった。膵炎の原因はアルコール性が37%と最多であった。28例(65%)が入院時に重症であり、死亡例は19例であった(原病死16例)。血液浄化療法導入時の臓器障害は腎不全が最多(32例(74%))で、呼吸不全が24例(56%)と続いた。方式ではCHDFが34例(79%)と最多で、ヘモフィルターはPMMAが22例(48%)と最多であった。血液浄化療法の種類・ヘモフィルターの種類のいずれも予後との関連は認めなかったものの、血液浄化療法によって腎不全、呼吸不全が改善した症例が多くみられた。

#### D. 考察

急性膵炎に対する血液浄化療法の有用性について、各種臓器障害との関連性の観点から詳細

な層別化解析が必要と考えられた。

### 11. 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

#### B. 方法

本研究班の構成施設および関連施設において倫理委員会承認後、急性膵炎発症から3日以内に造影CTとperfusion CT<sup>9)</sup>が同時に行われた症例を対象として膵壊死予測能について解析した。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

これまでに登録された症例数は74例であり、最終転帰は浮腫性膵炎が55例、壊死性膵炎が19例であった。

#### 1) Perfusion CT および造影CTの初回診断の膵壊死予測に関する診断能

初回造影CTまたはperfusion CTで膵虚血と判定された症例は26例であった。その他の48例は両画像診断で膵虚血なしと判定され最終転帰も浮腫性膵炎であった。最終転帰は膵壊死19例、浮腫性膵炎が55例であった。Perfusion CTでは入院時診断において19例が膵虚血あり、55例が膵虚血なしと診断された。造影CTでは22例が膵虚血あり、52例が膵虚血なしと診断された。Perfusion CT群で膵虚血ありと診断された19症例の最終転帰は膵壊死17例、膵浮腫2例であった。膵虚血なしと診断された55症例の最終転帰は膵壊死2例、膵浮腫53例であった。一方、造影CTにて膵虚血ありと診断された22例の最終転帰は膵壊死15例、膵浮腫7例であった。膵虚血なしと診断された52例の最終転帰は膵壊死4例、膵浮腫48例であった。Perfusion CTと造影CTの膵壊死予測における感度、特異度、正診率、陽性適中率、陰性適中率を表2に示した。

#### 2) Perfusion CTにおける膵虚血の基準値

登録症例の多い4施設からperfusion CTにおける膵虚血の基準値についての回答を得た。いずれもperfusion値として10~20 ml/min./100 ml以下であった。

表2 Perfusion CT, 造影CTの膵壊死予測における診断能

	Perfusion CT	CECT
sensitivity	0.89	0.68
specificity	0.96	0.87
accuracy	0.95	0.85
PPV	0.89	0.68
NPV	0.96	0.92

#### D. 考察

Perfusion CTは造影CTに比較して感度, 正診率, 陽性適中率において優れていた。

### 12. 急性膵炎重症化の新規予測マーカーの開発

#### B. 方法

昨年までの厚労省難治性膵疾患に関する調査研究班における検討で施行した系統的な文献検索と評価により, procalcitonin (PCT)と interleukin (IL)-6の有用性が示唆された<sup>10)</sup>また, 新たに high mobility group box (HMGB) 1や soluble CD14-subtype (sCD14-ST)もマーカーとして可能性があると考えられ, これらを実験する方向で, 多施設研究を企画した。1) 急性膵炎診断時とその翌日, あるいは, 2) 急性膵炎後感染が疑われた際とその翌日に, 採血を行い, 各種マーカーを測定し, 重症度, 転帰を評価する。Primary endpointsは, 1. 各血中マーカーによる急性膵炎での重症度判定能。2. 各マーカーによる急性膵炎での感染症発症の診断能とした。

#### C. 結果

臨床応用可能なマーカーの候補としてPCTやIL-6, HMGB1やsCD14-STが有望と思われる, 調査対象とした。各施設の倫理委員会を通過した施設から, 症例集積を開始している。

#### 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。

### 13. 急性膵炎における尿中 trypsinogen2 および尿中 TAP 測定の実験的検討

#### B. 方法

急性膵炎早期診断法としての尿中 trypsinogen2<sup>11)</sup>および尿中 TAP 測定<sup>12)</sup>の有用性に関する多施設共同研究を行う。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~)。本研究班では ERCP 膵炎を含めた急性膵炎症例において, 平成20年の改定重症度判定基準と対比し, 本試験が膵局所および全身性の重症化予知に有用か否かを検討する。尿中 trypsinogen2 および尿中 TAP 測定については利益相反の観点から, 実費を負担することとした。

#### C. 結果

平成23-25年度の本研究では, 平成25年1月25日時点で, 9施設から38症例が登録された。今後, これらの検体の測定および解析を予定している。尿中 trypsinogen2 はユニチカ(株)メディカル開発部での一括測定とし, 尿中 TAP はオリエンタル酵母工業(株)での一括測定とした。

#### D. 考察

急性膵炎重症度分類(平成20年改訂)での評価項目と上記方法での尿中 trypsinogen2 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に有用であるか結論が得られることが期待される。

### 14. ERCP 後膵炎の全国調査

#### B. 方法

ERCP 後膵炎の発生頻度, 検査内容との関連性を明らかにするため, 調査票を送付してアンケート調査を行う。

#### C. 結果

図7, 8に示すような調査票を送付し, ERCP 後膵炎の全国調査を施行する予定である。

アンケート  
ERCP後膵炎の全国調査

I 貴施設について

貴施設名	
科名	
代表者名	
記入者名	

貴施設の所在地

1.北海道 2.東北 3.関東 4.中部 5.近畿 6.中国 7.四国 8.九州・沖縄

貴施設の種類

1.大病院 2.その他の病院

II ERCP総数および偶発症発生例数

2007年度(平成19年度)～ 2011年度(平成23年度)の5年間

手技別	実施例数	偶発症発生例数
ERCP 造影のみ		
膵液細胞診		
ESD*		
EST		
EPBD*** **		
IDUS***		

\*\* 内視鏡的乳頭バルーン拡張術

\* 内視鏡的胆道ドレナージ

\*\*\* 管腔内超音波断層法

図 7

ケースカード ERCP後膵炎

施設名		患者イニシャル		年齢	歳	男・女
-----	--	---------	--	----	---	-----

該当する個所を○で囲んでください(複数選択可)

発生年度	1.2007	2.2008	3.2009	4.2010	5.2011
原疾患	具体的に:				
前処置	咽頭麻酔: 有 無 鎮痙剤: 有 無 鎮静剤: 有 無 鎮痛剤: 有 無				
偶発症の発生要因	1. 原疾患に関連した要因(具体的に): 2. 前処置(具体的に): 3. 検査、処置に関連(具体的に): 4. 不明				
重症度	軽症 重症				
偶発症に対する処置	1.保存的治療 2.内視鏡的治療(具体的に): 3.動注 4.手術(具体的に):				
転帰	1.治癒・軽快 2.後遺症あり(具体的に): 3.死亡				

図 8

D. 考察

ERCP 後膵炎は致死的となりうる合併症であり、早期診断が重要である。発症につながる患者背景の解明はより良い治療体制の確立に有用と思われる。

15. ERCP 後膵炎の診断基準案の検証

B. 方法

ERCP 検査の適応があり、同意が可能と思われる症例を対象としてアンケート調査と採血

を行った。本研究班が作成した ERCP 後膵炎診断基準の妥当性と、尿中 trypsinogen2 および尿中 TAP 測定 of 早期診断への有用性に関する検討を行った。

C. 結果

新しい ERCP 後膵炎の診断基準案について検査 3 時間後のアミラーゼ値を基に暫定基準を作成した(表 3)。現在集計中の症例では ERCP 後 3 時間で血清アミラーゼ値が正常の 5

表3 ERCP後膵炎 臨床診断暫定基準案

1. 上腹部にERCP後3時間以内に自発痛と圧痛が出現。  
(以前からある時は疼痛の増強があること。)
2. 血中膵酵素の上昇をERCP後3時間以内に認める。  
(上昇はERCP前の血中膵酵素値を考慮して判断するが原則として正常値の5倍以上とする。)

2項目が該当し、穿孔、出血、感染などの他の偶発症の合併を除外できる時。

倍未満であった症例では膵炎の発症が少ないという結果であった。対照的に尿中trypsinogen2や尿中TAPとERCP後膵炎の関連は少ないという結果が得られた。

#### D. 考察

今後、更なる症例の蓄積が必要と考えられる。

### 16. ERCP後膵炎の薬剤効果の検討

#### B. 方法

ERCP後膵炎の治療には様々な薬剤が使用されている。本検討では最も使用されているプロテアーゼ阻害剤とNSAIDsに注目し、meta-analysisを行って有効性を検証した。

#### C. 結果

Meta-analysisの結果、メシル酸カモスタット、メシル酸ナファモスタットの使用は有意にERCP後膵炎を減少させるとの結果が得られた。ウリナスタチンでは有意な減少効果は見られなかった。NSAIDsについても検討を行い、ジクロフェナク、インドメタシン、バルテコキシブは有意にERCP後膵炎を抑制した。

#### D. 考察

ERCP後膵炎に対する各種薬剤の効果を検討し、有意な抑制効果を持つ可能性のある薬剤が判明した。今後、臨床上的有用性についてさらなる検討が必要と思われる。

### 17. ERCP後膵炎の重症度判定におけるprocalcitonin, IL-6, HMGB1, sCD14-STの有用性に関する多施設共同臨床研究

#### B. 方法

ERCP後膵炎における重症度判定について

は様々な指標が示されているが、その有用性についての評価は定まっていない。急性膵炎の重症度判定における有用性が示唆されているprocalcitonin, IL-6, HMGB1, sCD14-STを利用したERCP後膵炎の重症度判定が可能であるか否かについて検討するためERCP施行患者において検査3時間後に採血を行い、これらの項目の測定を行う。

#### C. 結果

本研究計画について関連施設での倫理委員会承認が得られたところであり、今後症例の蓄積と各種項目の測定を開始する。

#### D. 考察

これらの新規重症化マーカーのERCP後膵炎重症度判定における有用性を評価することにより、ERCP後膵炎の治療成績改善が期待される。

(倫理面への配慮)

臨床調査・研究は研究代表者と担当分担研究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ニシャルや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、主任研究者と分担研究者の所属する施設、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を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, 2012-1-313), ②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), ③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), ④ ERCP 後膵炎の全国実態調査(2012-1-134)⑤急性膵炎の重症度判定, 感染診断におけるプロカルシトニン, IL-6, HMGB1, sCD14-ST の有用性に関する多施設共同臨床研究(2012-1-289), ⑥胆膵疾患患者血清ならびに組織中マイクロ RNA 発現プロファイルの網羅的解析(2012-1-290)

## E. 参考文献

1. 橋本修二. 全国疫学調査に基づく患者数の推計方法. 川村孝編. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業特疾患の疫学に関する研究班(主任研究者永井正規) 2006; 15-26.

2. 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20年度~22年度総合研究報告書 2011; 49-62.
3. 急性膵炎の診療ガイドライン2010改訂出版委員会編. 急性膵炎の診療ガイドライン2010「第3版」. 金原出版, 東京. 2011; 1-160.
4. 下瀬川徹, 伊藤鉄英, 明石吉, 他. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス改訂第3版. 膵臓 2011; 26: 651-683.
5. Mazaki T, Ishii Y, Takayama T.: Meta-analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. Br J Surg. 2006; 93(6): 674-684.
6. Xiong GS, Wu SM, Wang ZH.: Role of prophylactic antibiotic administration in severe acute pancreatitis: a meta-analysis. Med Princ Pract 2006; 15(2): 106-110.
7. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013; 62: 102-111.
8. 乾 和郎, 入澤篤志, 大原弘隆, 廣岡芳樹, 藤田直孝, 宮川宏之, 佐田尚宏, 下瀬川徹, 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン2009. 膵臓 2009; 24(5): 571-593.
9. 武田和憲, 他. Perfusion CT による急性壊死性膵炎の診断. 膵臓 2007; 22: 547-555.
10. 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.
11. Kemppainen 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.

12. Neoptolemos JP, Kemppainen 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.

## F. 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.
- 6) 下瀬川徹, 伊藤鉄英, 明石吉, 他. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス改訂第3版. 膵臓 2011; 26: 651-683.
- 7) Mayumi T, Inui K, Maetani I, Yokoe M, Sakamoto T, Yoshida M, Ko S, Hirata K, Takada T; The Urinary Trypsinogen-2 Dipstick for Acute Pancreatitis Study Group of the Japanese Society of Abdominal Emergency Medicine (UtrAP Study Group): Validity of the Urinary Trypsinogen-2 Test in the Diagnosis of Acute Pancreatitis. Pancreas. 2012; 41(6): 869-875.
- 8) Murata A, Matsuda S, Mayumi T, Okamoto K, Kuwabara K, Ichimiya Y, Fujino Y, Kubo T, Fujimori K, Horiguchi H. Multivariate analysis of factors influencing medical costs of acute pancreatitis hospitalizations based on a national administrative database. Dig Liver Dis. 2012; 44: 143-148.
- 9) 真弓俊彦, 竹村春起, 志水清和, 加藤久晶, 山中敏広, 永田二郎. 重症急性膵炎の診療 重症急性膵炎の治療方針と特殊治療. ICU と CCU 2012; 36: 17-23.
- 10) 真弓俊彦, 竹村春起, 志水清和, 加藤久晶, 金森信一, 永田二郎. 急性膵炎. Emergency Care 319. 2012: 261-266.
- 11) 真弓俊彦, 竹村春起, 永田二郎. 消化器疾患の Prediction rule. JIM. 2012; 22: 447-449.
- 12) 真弓俊彦, 竹村春起, 志水清和, 平林祥, 家出清継, 中村俊介, 永田二郎, 横江正道. 急性膵炎の診断・治療指標. 救急医学 2012; 36: 1252-1254.
- 13) 真弓俊彦, 永田二郎. Letter to the Editor:「重症急性膵炎における経腸栄養—多施設共同前向き症例集積研究—」を拝読して. 日救医学会誌. 2012; 23: 427-428.
- 14) 真弓俊彦, 竹村春起, 志水清和, 平林祥, 家出清継, 中村俊介, 永田二郎. 急性膵炎の診断・重症度判定. 消化器外科 2012; 35: 1731-1737.
- 15) 真弓俊彦, 竹村春起, 永田二郎. 「重症感染症 Q&A」急性膵炎. 救急・集中治療 2012; 24: 1410-1415.
- 16) 竹山宜典. 経腸栄養はなぜ普及しないか. 肝胆膵. 2012; 64: 799-805.
- 17) 竹山宜典. 重症急性膵炎の栄養療法—とくに経腸栄養. 消化器外科. 2012; 35: 1801-1806.
- 18) 佐田尚宏, 兼田裕司, 遠藤和洋, 笹沼英紀, 佐久間康成, 安田是和. 【胆道・膵のドレナージとステント】経皮的膵嚢胞ドレナージ. 臨床消化器内科 2012; 27: 461-464.
- 19) 佐田尚宏. 膵疾患 急性膵炎・慢性膵

- 炎. 消化器外科学レビュー 2012; 135-139. 総合医学社. 東京.
- 20) 佐田尚宏. 消化器疾患診療のすべて. 胆・膵: 膵嚢胞性疾患. 日本医師会雑誌 2012; 141: S313-315.
- 21) 佐田尚宏, 兼田裕司, 小泉 大, 佐久間康成, 安田是和. 感染性膵壊死(WOPNを含む)に対する治療—外科的アプローチ— 消化器外科 2012; 35: 1795-1800.
- 22) 川口義明, 小川真実, 水上 創, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 再発性膵炎に対する内視鏡的膵管ステント留置法の現状. 胆と膵 2012; 33: 357-365.
- 23) 川口義明, 小川真実, 鶴谷康太, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 当院における慢性再発性膵炎に対する内視鏡的治療の現状. 日本消化器内視鏡学会雑誌 2012; 54: 1212.
- 24) 峯 徹哉, 明石隆吉, 伊藤鉄英, 五十嵐良典, 入澤篤志, 大原弘隆, 片岡慶正, 川口義明, 木田光弘, 宮川宏之, 吉田仁, 西森 功, 花田敬士, 山口武人, 森實敏夫, 下瀬川徹. 新しいERCP後膵炎診断基準案について—Cottonらの診断基準を越えられるか—. 肝胆膵. 2012; 64: 821-824.
- 25) 峯 徹哉. What's New in protease inhibitor ERCP後膵炎とプロテアーゼインヒビター. Surgery Frontier. 2012; 19: 93-99.
- 26) 峯 徹哉, 下瀬川徹. 治療/最新の治療戦略とその成果 病診連携のために ERCP・乳頭処置後急性膵炎の予防対策. Medical Practice. 2012; 29: 123-126.
- 27) 峯 徹哉. 慢性膵炎 腫瘍形成性膵炎. 日本臨牀. 2012 ; 別冊 : 163-165.
- 28) 峯 徹哉. ERCP後膵炎のハイリスク患者に対する膵管ステント留置術の効果. 日本消化器内視鏡学会雑誌. 2012; 54: 3442-3445.
- 29) Kawaguchi Y, Ogawa M, Omata F, Itoh H, Shimosegawa T, Mine T. Randomized controlled trial of pancreatic stenting to prevent pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. WJG. 2012; 18: 1635-1641.
- 30) Kawaguchi Y, Ogawa M, Itoh H, Mine T. Alterations in plasma amino acid levels in alcoholic chronic pancreatitis in Japanese. Digestion. 2012; 155-160.
- 31) 峯 徹哉, 川口義明, 下瀬川徹, 森實敏夫. ERCP後膵炎のハイリスク患者に対する膵管ステント留置術 その効果と検証. Intensivist. 2011; 3: 728-731.
- 32) Tajima K, Kawaguchi Y, Itoh H, Ogawa M, Toriumi K, Hirabayashi K, Takekoshi S, Mine T. A case of pancreateatic solid-pseudopapillary neoplasm with marked ossification. Clin J Gastroenterol. 2011; 4: 112-117.
- 33) Ogawa M, Kawaguchi Y, Uchida T, Itoh H, Mine T. A Case of Small Pancreatic Cancer with Intra-pancreatic Metastasis Diagnosed by Endoscopic Ultrasound. Tokai J Exp Clin Med. 2011; 20: 75-78.
- 34) Omata F, Deshpande G, Mine T. Meta-analysis: Somatostatin or its long-acting analogue, octreotide, for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. J Gastroenterol. 2010; 45: 885-895.
- 35) 峯 徹哉, 川口義明, 小俣富美雄, 下瀬川徹. 【胆膵内視鏡ルネサンス】 変わりつつある胆膵内視鏡検査 ERCPに対するルネサンス. 消化器内視鏡. 2010; 22: 1889-1893.

## 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24年度は, 以下を主な研究課題として活動した.

- 1)慢性膵炎の実態に関する全国調査と, 2)国際比較を目指した若年性膵炎の実態調査を計画, 実施した. 3)慢性膵炎遺伝子解析の全国展開に着手した. 4)慢性膵炎と膵癌の関連性

についての調査研究を実施した。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実施し、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を計画した。7) 「膵石症の内視鏡治療ガイドライン」の改訂と、8) 「膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン」の改訂、9) 膵性糖尿病の診療指針の作成に着手した。10) 既に公表した慢性膵炎の断酒・生活指導指針の患者理解度に関する調査を実施した。さらに、11) 新しい膵外分泌機能検査の検討と、12) Elasticity Imaging (shear wave 法) による膵弾性の評価を行った。13) 慢性膵炎の早期診断に対するプロテアーゼ依存 TGF- $\beta$  活性化反応を標的とした新規線維化診断法の臨床的有用性に関する多施設共同研究と、14) 膵癌の疑いで切除された慢性膵炎(非膵癌)症例の Profile 調査を計画実施した。

## 1. 慢性膵炎の実態に関する全国調査

### B. 方法

2011年1月1日から12月31日までに受診した慢性膵炎患者を対象とした全国調査を行った。2009年に本研究班で慢性膵炎診断基準を改訂してからはじめての全国調査である。調査は層化無作為抽出法により4,175診療科を選定し、郵送法にて行った。患者数のみを調査する一次調査をまず行い、患者ありと返答のあった診療科を対象に二次調査票を送付した。

### C. 結果

一次調査は1,884科より有効回答を得、回収率は45.1%であった。2011年1年間の慢性膵炎の推定受療患者は66,980人(95%信頼区間59,743~74,222人)、人口10万人あたりの推定患者数は52.4人であった。2011年1年間の新規発症慢性膵炎患者数は17,830人(95%信頼区間14,567~21,088人)、人口10万人あたりの推定新規発症患者数は14.0人であった。

### D. 考察

推定慢性膵炎患者数および推定新規発症患者数はこれまでの調査結果に比べ増加し、慢性膵炎患者が増加している実態が明らかになった

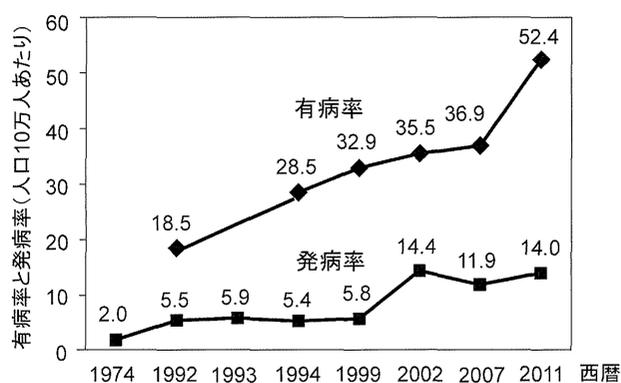


図9 慢性膵炎の有病率と発病率の推移

(図1). 今後二次調査票を回収し、成因や治療の実態などを精査する。

## 2. 国際比較を目指した若年性膵炎の実態調査

### B. 方法

若年(30歳未満)発症の特発性慢性膵炎患者を対象として、患者の臨床背景と遺伝的背景(*SPINK1* 遺伝子, *PRSS1* 遺伝子, *CTRC* 遺伝子, *CFTR* 遺伝子など)を比較する目的で、インド、台湾およびデンマークの施設との国際共同研究を計画し、国際共同研究者との打ち合わせ会を行った。本年度は本研究班班員に対して症例登録を依頼し、あわせて遺伝子解析の結果報告あるいは遺伝子解析用検体の送付を依頼した。

### C. 結果

2012年12月末までに男性26人、女性28人の計54例の若年発症特発性慢性膵炎患者が登録された。54例中44例に膵炎遺伝子解析が行われ、20例(45%)に遺伝子異常が同定された。最多は *SPINK1* 遺伝子異常で15例に、以下 *PRSS1* 遺伝子異常を2例に、*CTRC* 遺伝子異常を1例に認めた。*CFTR* 遺伝子異常については、F508del 変異を認めなかったが、その他の変異を2例に認めた。

### D. 考察

研究期間内にさらに症例数を重ね、慢性膵炎の病態や臨床像、遺伝学的背景の地域差・人種差を明らかとなると期待される。

### 3. 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し、症例の登録を既に開始している。今回、既知の遺伝子異常を認めない、遺伝性もしくは家族性膵炎の3家系7症例を対象として次世代シーケンサーを用いて全エクソーム領域の網羅的解析を行った。

#### C. 結果

全エクソーム解析により9つの候補遺伝子を抽出し、これを候補として追加した。また既知の膵炎関連遺伝子、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*)、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*)に加え、その他の膵消化酵素や酵素阻害蛋白を含めた遺伝子群を解析対象遺伝子候補として選出した。これまでの候補遺伝子解析では6900個の遺伝子異常や多型を同定し、そのうちエクソン領域にある143個の遺伝子異常や多型を確認した。主要な膵炎関連遺伝子である*PRSS1*や*CFTR*、*CASR*の遺伝子上にも同義置換や非同義置換を確認し、標的とした多数の遺伝子の網羅的な解析が可能と考えられた。

#### D. 考察

膵炎の遺伝学的な診断体系を構築することはわが国の慢性膵炎の病因や病態を理解する上で重要である。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。

### 4. 慢性膵炎と膵癌の関連例についての調査研究

#### 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、慢性膵炎と膵癌の関連性の調査を行った。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。

#### C. 結果

慢性膵炎と診断後に2年以上追跡された506例を対象症例とした。この中から19例(3.7%)に膵癌が発生し、膵癌が発生した19例は全て確診例からであった。慢性膵炎の推定された標準化膵癌罹患比(SIR: standardized incidence ratio) (95%信頼区間)は、11.8(7.1~18.4)と非常に高い値であった。次に、慢性膵炎から膵癌発生に関わる因子について統計学的検討を行った。慢性膵炎に対する外科手術がなされた症例(n=147)は、そうでない症例(n=352)に比べて膵癌発生率が有意に低値であった( $P=0.03$ , 図2)。また、慢性膵炎診断後に禁酒を継続できた患者では、飲酒を継続していた患者に比べ、有意に膵癌発生が少なかった( $P=0.03$ , 図3)。

#### D. 考察

慢性膵炎患者の予後改善のために、手術で長期的に炎症を制御することや断酒を継続することで膵癌発生を抑制できる可能性が示唆された。

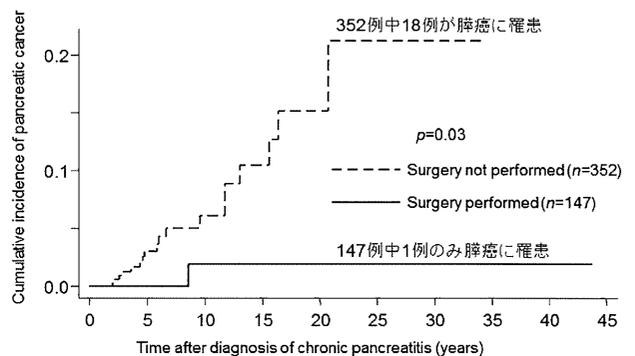


図10 慢性膵炎に対する手術の有無による膵癌罹患の時間分布

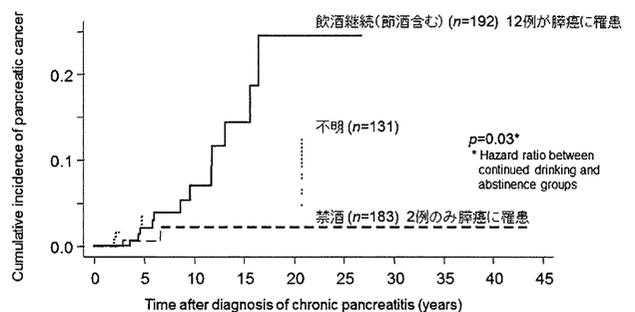


図11 慢性膵炎診断後の飲酒状況による膵炎患者の膵癌罹患の時間分布

## 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

本研究班，日本膵臓学会，日本消化器病学会が作成し公表した慢性膵炎臨床診断基準2009(膵臓 Vol. 24: 645-646, 2009)<sup>1)</sup>にて，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について半年おきに2年間前向き予後調査を行い，調査票に記入する．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．症例の登録可能期間は各施設における倫理委員会での承認日から2010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

2010年12月31日で登録を終了した．予定登録数を100例としたが，全国で合計113症例が登録された．2012年12月31日までに全調査が終了したため，調査票を回収し，今後詳細に解析する．

### D. 考察

慢性膵炎患者の予後改善に早期診断が不可欠である．早期慢性膵炎の診断基準は本研究班が初めて定義し公表した．このため，診断された患者の追跡調査が不可欠である．本研究により早期慢性膵炎(あるいは早期慢性膵炎疑診)と診断された患者の臨床像や予後の一端を明らかに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試験

### B. 方法

2009年の慢性膵炎臨床診断基準<sup>1)</sup>で早期慢性膵炎と診断された症例を対象とする．封筒法を用い下記のような2群への無作為割付とする．

A群：ペリチーム顆粒3gを1日3回に分けて24ヵ月間経口投与する．また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．主要評価項目は早期慢性膵炎からの寛解率

と設定した．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．予定登録数は全体で80例，各群40例と設定した．

### C. 結果

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．倫理委員会に申請中である．

### 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. 慢性膵炎の合併症に対する内視鏡治療ガイドライン「膵石症の内視鏡治療ガイドライン」

### B. 方法

本研究班により「膵石症の内視鏡治療ガイドライン2010」(膵臓 Vol. 25: 553-557, 2010)<sup>2)</sup>が公表された．ガイドラインの問題点を整理し，改訂の準備をすすめる．本研究班の班員を対象に，ガイドラインの問題点を抽出するためにアンケート調査を行った．

### C. 結果

アンケートの回収率は45%であった．ガイドライン2010の認知度は高かったが，使いやすさでは評価が低かった．意見では，体外衝撃波結石破碎治療(ESWL)の保険適応を望む声が多かった．アンケートの意見を参考にClinical Question (CQ)の見直しを行った．

### D. 考察

アンケートで要望が多かったESWLの保険収載は現在申請中であり，良い結果が待たれる．

## 8. 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: 571-593, 2009)<sup>3)</sup>