

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すすめる。

C. 結果

研究分担者にアンケートを行い、CQの見直しと再設定を行っている。

D. 考察

2012年にアトランタ分類の改訂版が出版され、今まで比較的曖昧であった仮性嚢胞の定義が明確となった⁴⁾。今後これを考慮に入れてCQを再設定し、具体的かつ包括的な、使い勝手の良いガイドラインを作成する。

9. 膵性糖尿病の治療指針

B. 方法

治療指針のCQを作成するため、膵性糖尿病の診療の実態を把握することを目的に、全国の膵臓病専門医、消化器専門医、糖尿病専門医、計242名にアンケート調査を行い、69名から回答を得た。回収率は膵臓病専門医23.5%、消化器専門医28.4%、糖尿病専門医34.2%で、全体では28.5%であった。

C. 結果

アンケート結果から、膵性糖尿病患者の頻度や使用されている薬剤、血糖コントロール目標値などが集計され、現在における膵性糖尿病患者の最新の診療実態が明らかになった。これを参考としてワーキンググループ委員でCQ(案)を作成した。

D. 考察

今年度中にCQを決定し、statement、解説の作成に入る。次年度前半に作成を完了し、評価委員会の評価を経て、完成させる予定である。膵性糖尿病は、1型や2型糖尿病と病態が異なり別個の治療指針が必要である。本指針は慢性膵炎患者の予後改善に役立つ。

10. 慢性膵炎の断酒・生活指導指針-患者の指針内容理解度に関する検討

B. 方法

本研究班で慢性膵炎の断酒・生活指導指針を完成し、公表した(膵臓 Vol. 25: 617-681, 2010)⁵⁾。この指針を用いて行われた生活指導を、患者側がどの程度内容を理解し、実践しているかを明らかにするため、患者を対象にアンケート調査を行った。

C. 結果

指導後も飲酒・喫煙を継続する例が多く存在する現状が明らかになった。飲酒に関しては、断酒の必要性の理解が不十分であり、喫煙に関しては、慢性膵炎に対する喫煙自体の悪影響についての理解が不十分であった。また、脂質に注意して食事をしている患者は多いが、過剰に脂質を制限している可能性が示唆された。

D. 考察

慢性膵炎の生命予後やQOL改善のために、生活指導が果たす役割は大きい。本指針は極めて有用であるが、内容を患者に十分理解してもらい、実践してもらえるような効果的かつ継続的な指導を行うことの重要性が示された。

11. 新しい膵外分泌機能検査の開発

B. 方法

インクレチンによる膵外分泌刺激を利用した膵外分泌機能評価の可能性を検討した。糖尿病の治療にインクレチン関連薬を使用した14名(GLP-1 receptor agonist 5名, DPP-4 inhibitor 9名)を対象とし、それぞれ治療開始時および治療開始2週間後に血中膵酵素の測定とPFD[®]試験を施行した。

C. 結果

血中P型アミラーゼは3名で正常基準値(>60U/L)を超えて上昇した。腹痛・背部痛などの膵炎症状を示した被験者はなかった。PFD[®]試験の結果は、GLP-1 receptor agonist (Exendin-4)投与前が平均75.66±8.0%であり、Exendin-4投与後が平均83.56±5.3%とExendin-

4 投与後が有意ではないが高値傾向 ($p=0.08$) で、増加の程度は平均 7.9 ± 7.0 ポイントであった。一方、DPP-4 inhibitor (sitagliptin) 投与前は平均 $83.11 \pm 11.2\%$ 、sitagliptin 投与後は平均 $70.82 \pm 5.0\%$ ($p=0.28$) であった。

D. 考察

PF β ®試験は現在唯一臨床現場で使用可能な膵外分泌機能検査であるが、感度に問題がある。Exendin-4 による膵刺激が PF β ®試験の感度を増幅させる効果を生む可能性が示された。

12. Elasticity imaging (shear wave 法) による膵弾性の評価

B. 方法

2012年10月から12月までの3か月間に、shear wave (SW)法により膵の弾性率を測定した55例を対象とした。弾性率は、同じ部位にて5回の評価可能な値を得られるまで繰り返し測定し、5回の弾性率の平均値を算出した。全測定回数に対し、弾性率を測定し得た回数の割合を測定成功率と定義し、測定成功率が60%以下のものは検討から除外した。

C. 結果

測定成功率は平均80.6%であった。膵弾性率を被験者に5回測定した時の級内相関係数 ICC(1, 5)は $\rho=0.80$ (95%CI : 0.68-0.89) であった。正常膵、慢性膵炎、膵癌、腫瘍形成性膵炎の弾性率 (kPa) は 3.30 ± 1.87 、 9.45 ± 7.06 、 18.1 ± 16.1 、 44.1 ± 31.5 であり、正常膵と膵癌、正常膵と慢性膵炎の弾性率に有意差を認められた (正常 vs 膵癌 : $P=0.012$ 、正常 vs 慢性膵炎 : $P=0.001$)。

D. 考察

膵弾性を再現性良く測定可能な SW 法は、新たな膵疾患診断法の一つになり得る。

13. 慢性膵炎の早期診断に対するプロテアーゼ依存 TGF- β 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

B. 方法

血漿 TGF- β LAP 断片濃度と、慢性膵炎の5つの診断区分 (慢性膵炎確定、慢性膵炎準確定、早期慢性膵炎、慢性膵炎疑診及び早期慢性膵炎疑い) との関連を検討した。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」¹⁾を用いて“慢性膵炎確定”、“慢性膵炎準確定”、“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、且つ患者の同意が得られた症例。

C. 結果

2012年1月より症例集積を開始し、2012年12月31日までに16例 (手術例1例) を登録し、その内の5例について解析を行った。5例の内訳は、確定例3例、早期慢性膵炎疑い例2例であり、各群の血漿 TGF- β LAP 断片の平均値は、それぞれ 118.6 ($80.8-191.8$)、 99.8 ($83.6-115.9$) であった。確定例においてやや高値を示したが、一定の傾向は認めなかった。

D. 考察

血液検査で早期の慢性膵炎を診断できる可能性が検討された。低侵襲かつ客観性の高い診断方法の提供を目指す。

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

B. 方法

慢性膵炎診療ガイドライン2009⁶⁾の CQ1-11 では statement に「慢性膵炎と鑑別すべき疾患としては膵癌が最も重要であり、腫瘍形成性膵炎と膵癌の鑑別が困難な例がある。」と述べられている。その実態を把握する目的で、本研究班に参加する61施設を対象に、2001-2011年の期間において、①膵癌疑いで切除された慢性膵炎 (非膵癌) 症例と、②非膵癌と考え経過観察した膵癌症例について Profile 調査を行った。

C. 結果

①膵癌疑いで切除された慢性膵炎 (非膵癌) 症例は79例報告された。そのうち9例が、術前

に生検や細胞診にて class IV, V を認めていた症例であった。②非膵癌と考え経過観察した膵癌症例, 16例が報告された。

D. 考察

膵癌の術前診断の困難性を再認識し, 比較検討すべき興味深い点を見出せた。本研究期間に画像・病理を含め詳細な分析を行い, ワーキンググループを組織し, アトラスの作成を企画する。

(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(2009-210, 2011-203, 2012-1-429), ②慢性膵炎の素因に関する検討(2008-174, 2009-403), ③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), ④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), 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), ⑦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), ⑧慢性膵炎の早期診断に対するプロテアーゼ依存 TGF- β 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(2011-580), ⑨慢性膵炎の進行に対するフォイパン錠の抑制効果の検討(2012-1-92), ⑩遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎に関する全国疫学調査(2010-393)。

E. 参考文献

1. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班, 日本膵臓学会, 日本消化器病学会. 慢性膵炎臨床診断基準2009. 膵臓. 2009; 24: 645-646.
2. 乾 和郎, 五十嵐良典, 入澤篤志, 大原弘隆, 田妻 進, 廣岡芳樹, 藤田直孝, 宮川宏之, 佐田尚宏, 下瀬川徹. 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」. 膵臓. 2010; 25: 553-557.

3. 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. 膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン2009. 膵臓. 2009; 24: 571-593.
4. Banks PA, Bollen T, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. GUT 2013; 62: 102-111.
5. 下瀬川徹, 伊藤鉄英, 中村太一, 他. 慢性膵炎の断酒・生活指導指針. 膵臓. 2010; 25: 617-681.
6. 日本消化器病学会編. 慢性膵炎診療ガイドライン. 南江堂. 東京. 2009.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Masamune A, Nishimori I, Kume K, Shimosegawa T. Geographical differences in genetics of pancreatitis: the nationwide survey of hereditary pancreatitis in Japan. Pancreatology 2013, in press.
- 2) Ueda J, Tanaka M, Ohtsuka T, Tokunaga S, Shimosegawa T.: Surgery for chronic pancreatitis decreases the risk for pancreatic cancer: A multicenter retrospective analysis. Surgery, in press.
- 3) 伊藤鉄英, 五十嵐久人, 安田幹彦, 大野隆真, 藤森 尚, 中村太一, 板場壮一, 高柳涼一. 慢性膵炎臨床診断基準2009. 現行基準と改訂基準の比較—2. 現行基準との比較—その2—膵臓, 2009; 24: 698-703.
- 4) 伊藤鉄英. 慢性膵炎の最近の知見. 臨床と研究 2010; 87: 1137-1142.
- 5) 山本智支, 乾 和郎, 芳野純治, 三好広尚, 小林 隆. 膵石に対する非手術的治療の成績と長期経過—再発と膵外分泌機能を中心に—. 膵臓. 2011; 26: 699-708.
- 6) 山本智支, 乾 和郎, 三好広尚. 慢性膵炎に対する内視鏡治療の成績および偶発症. 消化器内視鏡. 2012; 24: 662-666.
- 7) 乾 和郎, 芳野純治, 若林貴夫, 三好広尚, 小林 隆, 服部信幸, 小阪俊仁, 友

松雄一郎, 山本智支, 松浦弘尚, 成田賢生, 鳥井淑敬, 森 智子. 慢性膵炎・膵石の治療. 総合臨牀. 2011; 60: 736-739.

- 8) 乾 和郎, 芳野純治, 若林貴夫, 三好広尚, 小林 隆, 服部信幸, 小阪俊仁, 友松雄一郎, 山本智支, 松浦弘尚, 成田賢生, 鳥井淑敬, 森 智子. 膵炎一診断と治療の最前線 慢性膵炎膵石症の治療. 肝胆膵画像. 2011; 13: 711-715.
- 9) 乾 和郎, 芳野純治, 三好広尚. Ⅲ. 胆膵一膵臓—4. 慢性膵炎の内視鏡治療ガイドライン. Annual Review 消化器2011林紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川徹編. p253-257. 中外医学社. 東京. 2011.
- 10) Itoi T, Binmoeller, Shah J, Sofuni A, Itokawa F, Kurihara T, Tsuchiya T, Ishii K, Tsuji T, Ikeuchi N, Moriyasu F. Clinical evaluation of a novel lumen-apposing metal stent for endosonography-guided pancreatic pseudocyst and gallbladder drainage (with video). Gastrointest Endosc 2012; 75: 870-876.
- 11) Itoi T, Bimoeller KF. EUS-Guided Anastomosis. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2012; 22: 371-377.
- 12) 糸井隆夫, 祖父尼淳, 糸川文英, 栗原俊夫, 土屋貴愛, 石井健太郎, 辻修二郎, 池内信人, 殿塚亮祐, 本定三季, 安田一朗, 森安史典. 感染性膵壊死(WOPNを含む)に対する治療—内視鏡的アプローチ—. 消化器外科 2012. 35(12): 1783-1793.
- 13) 中村太一, 伊藤鉄英, 下瀬川徹, 他. 【慢性膵炎診療における断酒・生活指導の問題点と今後の展望】. 膵臓. 2012; 27(2): 113-120.

Ⅲ. 膵嚢胞線維症

A. 研究目的

膵嚢胞線維症(CF)は, 膵臓を含む全身の外分泌腺臓器が障害される難治性の遺伝性疾患である¹⁾. わが国のCF患者の実態を調査し, 適切な診療指針を提言することによって患者予後

を改善することを本研究班の目的としている. 平成24年度は, 以下の2点を主な研究課題とした. 1) CF登録制度の立ち上げ, 2) CFの新規および未承認薬の現況に関する調査.

1. CF登録制度

B. 方法

1. CF登録制度の事務局を名古屋大学総合保健体育科学センター大学院医学系研究科健康栄養医学研究室に置いた.
2. 主治医登録は, 2009年の全国疫学調査に協力いただいた主治医, および事務局が汗中Cl⁻濃度測定あるいはCFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) 遺伝子解析の依頼を受けた主治医を対象とした. また, プルモザイム[®], トービイ[®], リパクレオン[®]を販売する製薬会社に, これらの薬を処方した主治医に対して事務局へ連絡するように依頼した.

C. 結果

1. CF登録制度を立ち上げた. 現在, 主治医13名, 汗試験の実施を提供する3協力施設, CFTR遺伝子解析を提供する2協力施設, 診療の助言をする相談医6名, 栄養管理の専門家, 原因分子CFTRの専門家などが参加している.
2. CF登録制度のウェブサイト (<http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/cftr.html>) を作成し, わが国のCFの特徴, 汗試験, CFTR遺伝子解析, 治療薬に関する情報などを掲載した. 難病情報センターのウェブサイトからリンクされている.
3. 登録した主治医が受け持つ患者の病状の変化を1年毎に調査する臨床研究を倫理委員会に申請した. 症例調査票に, 膵外分泌機能低下による栄養障害を評価するための血液検査, 呼吸器病変の重症度を解析するため肺機能検査, 胸部X線所見, 胸部CT所見, 副作用の項目を入れた.

D. 考察

CFは, わが国では稀な疾患であるため診療

に必要な情報が限られている。CFの診療に関する情報を主治医と研究者の間で共有するために、CF登録制度を立ち上げた。現在、主治医13名、汗試験と遺伝子解析を提供する協力施設、診療の助言をする相談医、栄養管理の専門家などが参加している。今後、登録した主治医が受け持つ患者の病状の変化を1年毎に調査し、薬剤による治療効果と副作用、CFTR遺伝子変異のタイプとの関係などを明らかにしていく予定である。

CF登録制度のウェブサイトを開設した。新たに患者を受け持つことになった医師が最新の情報を得ることができるように、わが国のCFの特徴、汗試験、CFTR遺伝子解析、治療薬に関する情報などを掲載した。今後、一般利用者向けのページ、肺理学療法や栄養指導に関する情報のページなどを加えていく予定である。

2. CFの新規および未承認薬の現況

B. 方法

1. 調査の対象期間は平成24年4月から12月までの10ヶ月間である。

2. 調査の対象は平成23年に販売開始となったパンクレアチン製剤(リパクレオン[®])、平成24年に販売承認になったドルナーゼアルファ(プルモザイム[®])およびトブラマイシン吸入用製剤(トービイ[®])の製造販売を行った3社と、CFの診断に必要な汗試験に必要な汗試験用イオン導入装置(Webster汗誘発装置、Macroduct汗収集システム、Sweat・CheckTM汗伝導度アナライザー)の医療機器製造販売届出を行った1社である。面談および電子メールにて進捗状況を確認した。

C. 結果

1. 製造販売申請および審査状況

平成23年に高力価のリパーゼを含有するパンクレアチン製剤(リパクレオン[®])、平成24年に遺伝子組み換え型ヒトデオキシリボヌクレアーゼであるドルナーゼアルファ(プルモザイム[®])とトブラマイシン吸入用製剤(トービイ[®])の製造販売が承認された。

2. 新規承認薬の市販後の使用患者数

パンクレアチンおよびドルナーゼアルファは10名以上に使用され、重篤な副作用報告はない。またトブラマイシン吸入用製剤は平成25年1月に発売開始され、今後の追跡調査が必要である。

3. 汗試験用イオン導入装置

CFの診断には、汗中のクロライド濃度の異常高値を示すことが必須条件である¹⁾。ピロカルピンイオン導入法が標準法であるが、これまで汗試験用イオン導入装置の輸入販売が承認されていないため診断が困難であった。今回、研究班からの要請によりフェニックスサイエンス株式会社から医療機器製造販売届出(平成24年5月18日)が提出され、国内での輸入販売が承認された。

D. 考察

わが国でもCFの標準的治療薬と診断装置の使用が可能となり、臨床的使用が順調に増えている。今後、これらの薬剤の効果の検証と適切な使用方法に関して研究を進める必要がある。CFの早期診断と治療のためには汗のクロライド濃度の測定装置の普及が重要である。これらの対策によりCF患者の生命予後の改善が期待される。

(倫理面への配慮)

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CFの調査・研究は次の通りである。①第4回膵嚢胞線維症全国疫学調査(2008-312)、②登録制度を利用した膵嚢胞線維症の調査研究(2012-1-482)。

E. 参考文献

1. 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班。膵嚢胞線維症の診療の手引き(大槻 眞, 成瀬 達編)。アークメディア2008。

IV. 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。そのため平成24年度は、1)自己免疫性膵炎の全国調査一次調査を行った、2)わが国の1型自己免疫性膵炎、2型自己免疫性膵炎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、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)ステロイド以外の免疫抑制剤の有用性に関する調査を行った、6)国際コンセンサス診断基準(ICDC)¹⁾の妥当性に関する評価を行った、7)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。

1. 自己免疫性膵炎の全国調査

B. 方法

全国の内科(含む消化器内科)、外科(含む消化器外科)を標榜する診療科および救急救命センターから、研究班班員の所属科ならびに救急救命センターを特別階層とし、大学病院を除外した残りの病院を病床数により階層化した。階層毎に規定された抽出率により対象病院を無作為に抽出した(層化無作為抽出法)。2011年の1年間に受診した症例数について、新規症例と継続療養症例数(各々男女別)を質問した。

C. 結果

平成24年11月末日までに1,875施設より回答が得られた(回答率 45.1%)。男性1,462例、女性497例(男女比:2.9:1)が集計された。このうち新規罹患症例は544例(男性385例、女性159例)、継続療養症例は1,415例(男性1,077例、女性338例)であり、推計した患者数は5,745人(95%信頼区間:5,325-6,164人)、年間新規罹患患者数は1,801人(95%信頼区間:1,597-2,018人)であった。人口動態統計を基に推計した結果、有病率は人口10万人あたり、4.6人/年(成人人口10万人あたり5.5人/年)、罹患率は人口10万人あたり1.4人/年(成人人口10万人あたり1.7人/年)であった。

D. 考察

第1回、第2回自己免疫性膵炎全国調査における推計受療者数は、各々1,700人、2,790人であり、第2回調査と比較すると約2.1倍増加した。今回の調査により、自己免疫性膵炎受療者数の更なる増加が明らかになった。これには臨床診断基準2011による自己免疫性膵炎症例の診断率向上と疾患概念の浸透が要因と考えられた。平成25年度に二次調査を予定している。

2. 炎症性腸疾患に合併する自己免疫性膵炎の実態調査—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(IDCP/GELの実態に関する調査)—

B. 方法

1) 対象: 共同研究施設において、潰瘍性大腸炎、クローン病確診例に合併する膵病変のうち、画像検査US, CT, MRIで急性膵炎、慢性膵炎、自己免疫性膵炎の所見を呈する症例。対象の期間は1995年から2011年とした。

2) 実施方法

一次調査: 封書により上記の条件に該当する症例数、手術症例と生検症例の内訳を調査した。
二次調査: 炎症性腸疾患に合併する膵病変については、該当症例を有する共同研究施設に臨床調査票を送付した。上記の症例中、膵組織所見も検討可能な症例については、病理組織スライド切片送付用のフォルダーも送付した。

C. 結果

一次調査は132施設を対象に行い、85施設(64%)から回答を得た。二次調査は、症例ありと回答した43施設を対象に行い、最終的に35施設(81%)から膵疾患を合併した133例分の臨床調査票を回収した。

臨床診断は急性膵炎45例、慢性膵炎27例、自己免疫性膵炎は疑い例も含め47例であった。組織学的検討が可能であったのは25例で、IDCP (type 2 AIP)と組織診断されているのは12例であった。自己免疫性膵炎臨床診断基準2006³⁾により14例、ICDC¹⁾もしくは自己免疫性膵炎臨床診断基準2011²⁾により8例が診断され、25例が疑い例であった。疑い例を含む自

己免疫性膵炎47例の性別は男性31例，女性16例，発症時平均年齢は37.9±18.2歳，診断時平均年齢は38.3±18.3歳であった．背景となる炎症性腸疾患は潰瘍性大腸炎34例，クローン病13例で，潰瘍性大腸炎が2倍程度多かった．

IDCP と組織診断された12例の性別は男性5例，女性7例であった．背景となる炎症性腸疾患については潰瘍性大腸炎8例，クローン病4例で，潰瘍性大腸炎が2倍程度多かった．

D. 考察

炎症性腸疾患に合併する膵疾患133例の臨床診断では急性膵炎が45例と最も多く，自己免疫性膵炎は47例であった．組織診断されたIDCP 症例も12例含まれており，今後 IDCP 症例のさらなる集積と解析を試みる予定である．

3. 自己免疫性膵炎ガイドライン改訂

B. 方法

1) 研究組織とその役割

Delphi 法による診療ガイドラインを作成するため，ガイドライン作成委員，Delphi 法による専門家委員，評価委員よりなる研究組織を構築した．

2) 自己免疫性膵炎のエビデンスレベルの検討

① 論文検索

1963年-2011年12月の期間における“autoimmune pancreatitis”，“sclerosing pancreatitis”をキーワードとした Pub Med サーチと「自己免疫性膵炎」をキーワードとした中央医学雑誌による関連文献数の検索を行った．

② エビデンスレベルの検索

財団法人日本医療機能評価機構による Minds 医療情報サービス (<http://minds.jcqh.or.jp/>) の推奨する AHCP (Agency for Health Care Policy and Research) 1993 のエビデンスレベルに従って，エビデンスの評価を行った．

3) Delphi 法に基づくコンセンサスの形成と検証

検証の第一段階として，作成委員会により，Ⅰ．疾患概念と診断(13 CQs)，Ⅱ．膵外病変(6 CQs)，Ⅲ．鑑別診断(6 CQs)，Ⅳ．治療と予後(11 CQs) に関して Clinical Questions

(CQ) と各ステートメントの検証を行い，各 CQ とステートメントに対して，専門家委員会が1~9点までの9段階評価を行った．第二段階では，作成委員会は，専門家委員会の意見を反映した修正案を作成し，再度専門家委員会に意見を求めるという作業を二度繰り返す，最終的に平均7点以上の CQs とステートメントを専門家の検証を経たコンセンサスとした．

C. 結果

ガイドライン2009作成時における Pub Med サーチ(1963年-2008年4月) と「自己免疫性膵炎」をキーワードとした中央医学雑誌による関連文献数はそれぞれ871編，1,402編であったが，2011年12月末現在で，それぞれ1,650編，2,273編であった．

現行の CQ に，新たに膵外病変として CQ-II-7) 合併する後腹膜線維症は？，CQ-II-8) 合併する腎病変は？を追加した．現在，ガイドライン改訂の素案を作成中である．

D. 考察

2011年に ICDC と「自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011」²⁾ が提唱された．これらの新しい診断基準に基づいて，Delphi 法による診療ガイドラインの改訂の素案が作成された．今後，公聴会やパブリックコメントを募る予定である．

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関する多施設ランダム化比較試験

B. 方法

本研究に係る試験の実施計画は平成20年度および平成22年度の本研究班の研究報告書で公表した^{4,5)}．なお，エントリー症例が目標被験者数に達しなかったため，エントリー期間を平成24年3月31日までに，1年間延長した．

C. 結果

14施設より49例が登録された(維持療法継続群30例，維持療法中止群19例)．試験は進行中である．追跡期間中，維持療法継続群および維持療法中止群から各々2例が脱落した．

D. 考察

AIPの再燃に対しステロイドの維持療法の有効性を明らかにするためRCTである。3年間の追跡後に行われる最終解析が待たれる。

5. 自己免疫性膵炎の国際コンセンサス診断基準(ICDC)の妥当性の検討

B. 方法

参加9施設の代表者に調査票を送付し、症例を集積した。その後、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2006(JPS2006 DC)³⁾, Asian Criteria⁶⁾, ICDC¹⁾の各診断基準で診断し、各々の診断基準による自己免疫性膵炎の診断率を調べた。また、JPS2006DCとAsian CriteriaのAIP合致例と非合致例が、ICDCではどの診断に分類されるか検討し、ICDCによる自己免疫性膵炎診断の特徴と問題点を調べた。また、Type 2 AIP, AIP-NOS, および診断出来ない症例(not diagnosed)を抽出した。

C. 結果

502例の症例が集積された。各診断基準による診断率はJPS2006DCが87.3%, Asian Criteriaが91.0%, ICDCが95.8%であり、ICDCによる診断率の向上が確認できた。Type 2 AIPは5例(1%)にすぎず、日本では極めて稀であった。AIP-NOSは30例(6%)で、診断できない症例(not diagnosed)は21例(4.2%)であった。Type 2 AIP, AIP-NOSおよびnot diagnosedの全56症例に対し、追加調査票を送付し症例を集積中である。

D. 考察

今回の検討から、他の診断基準と比較しICDCが高い診断能を有することが明らかになった。今後、自己免疫性膵炎の非典型例とされるAIP-NOSやType 2 AIPの症例を集積し、その実態を明らかにする予定である。

6. 1型および2型自己免疫性膵炎の組織学的診断基準の確立—病変分布からみた組織亜型と消退像についての検討—

B. 方法

1型35例の切除膵組織標本を観察し、膵実質(小葉, 膵管), 膵周囲組織における炎症の有無を評価した。

C. 結果

LPSPは30例(86%)で膵実質(小葉, 膵管)と膵周囲組織の両方に、残りの5例では膵実質に限局してみられた。前者のうちの1例と後者のうちの3例は、膵管周囲を主体とする特異な病変(膵管型)を形成していた。これら4症例の小葉構造は、びまん性かつ高度に破壊されて線維化巣に置換されていたことから、膵管型は膵機能不全のリスクが高いタイプと推察された。消退像は8例で認められ、うち2例は抜け殻状を呈して線維芽細胞が増生する比較的急性期の像を、6例は線維化を伴う像を示した。前者は通常の1型自己免疫性膵炎と同様に、腫瘍を疑われて切除が行われていた。また後者は1型AIPの慢性期あるいは治癒像を示唆する所見と思われた。

D. 考察

1型自己免疫性膵炎の中には、膵管上皮周囲に限局して著明な炎症をきたすものがある。このタイプは膵実質の著明な破壊を伴い、膵機能不全のリスクが高い可能性がある。炎症消退例の中には線維化の乏しいものと強いものがあり、後者は慢性期あるいは治癒像をみている可能性があるかと推測された。

7. LPSPとIDCPの免疫学的相違に関する研究

B. 方法

1997年から2007年までに関西医科大学にて手術された腫瘍形成性膵炎20例についてその組織学的検討をするとともに、好中球遊走因子であるIL-8とその受容体CXCR-1/CXCR-2について免疫組織化学を用いて解析した。評価はスコア化によって行った。IDCPの症例を増やすべく多施設共同研究として各施設の倫理委員会へ申請中である。

C. 結果

組織学的には、IDCP 1例、LPSP 9例、アルコール性膵炎10例であった。免疫組織化学的には、IDCPの膵管上皮ではIL-8, CXCR-1, CXCR-2はそれぞれ強陽性で3点であった。LPSPはIL-8, CXCR-1, CXCR-2のいずれもIDCPと比較すると染色性は弱かった。アルコール性膵炎ではさらに弱かった。

D. 考察

少数例の検討ながら、いくつかの項目でLPSPとIDCPで免疫学的相違を示唆する病理学的検討の結果が得られた。他施設からも症例を集積し、さらなる研究を行う予定である。

8. 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

B. 方法

1. 本研究班班員の施設を対象に、免疫抑制剤または生物学的製剤などのステロイド以外の薬剤を用いて治療した自己免疫性膵炎症例について、有効性および安全性に関するアンケート調査を行った。

1) 一次調査項目：

- ① 各施設で経験した症例数
- ② ステロイドによる治療を行った症例数
- ③ ステロイド以外の免疫抑制剤や生物学的製剤を用いて治療を行った症例数

2. 現在広く行われている少量のステロイドで維持療法を行う群と免疫抑制剤であるアザチオプリンのみで維持療法を行う群の前向き無作為比較試験(RCT)を行う前段階として、AIPに対するアザチオプリンの有効性について調査する前向き臨床研究(案)の作成を行った。

C. 結果

本研究班員の67施設に第一次調査票を郵送し、32施設(47.8%)から回答を得た。この32施設で経験した自己免疫性膵炎は合計798例で、そのうち642例(80.5%)にステロイド治療が行われていた。ステロイド以外の免疫抑制剤または生物学的製剤の投与が行われたのは5

施設、合計9例(1.1%)であった。この9例については、現在二次調査票を準備中である。

D. 考察

他疾患の検討から、ステロイドによる合併症が報告されており、ステロイドの投与期間を短くし、免疫抑制剤の併用などが試みられている。そのため、AIP症例に対してステロイド投与を3カ月以内に中止し、その後の維持療法をアザチオプリンのみで行う前向き臨床研究(案)を作成した。今後、倫理委員会の承認を得た後に、臨床研究を開始する予定である。

9. 自己免疫性膵炎の最適治療に関する世界への提言

B. 方法

研究協力の承諾の得られた10ヶ国23施設に、調査票を配布して記入してもらい集計した。分析は、米国 Mayo Clinic で行った。

C. 結果

自己免疫性膵炎の国際基準11によって診断された1,064例の自己免疫性膵炎が集計された。このうち、Type 1が978例、Type 2が86例であった。Type 2の比率は、アジアでは3.7%とヨーロッパの12.9%、北アメリカの13.7%より低率であった。初回の治療法として、ステロイド治療がType 1で74%、Type 2で62%に行われ、ステロイド治療による寛解率はType 1で99.6%、Type 2で92.3%と共に高率であった。ステロイド治療後の再燃はType 1で35.8%、Type 2で9%であった。

D. 考察

国際コンセンサス診断基準(ICDC)を用いた初めての国際調査である。疾患概念の国際的普及により、1,000例以上の集計が得られた。本調査では、Type 2の比率は低く、特にアジアでは少なかった。従来報告と同様に、Type 1は高齢の男性に多かったが、Type 2は若年で性差を認めなかった。自己免疫性膵炎に対するステロイド治療の有用性は認識されたが、再燃、維持療法、長期予後等に関しては、さらな

る検討が必要である。

(倫理面への配慮)

東北大学医学部倫理委員会で承認が得られている自己免疫性膵炎に関する調査・研究は次の通りである。①自己免疫性膵炎の実態調査(2012-313)②自己免疫性膵炎におけるステロイド治療の最適化の検討(2008-540, 2009-67, 2010-527)③多施設共同研究 いわゆる好中球病変を伴う自己免疫性膵炎の実態調査(2009-318)④自己免疫性膵炎の国際コンセンサス診断基準の妥当性の検討(2011-292)⑤多施設共同観察研究—炎症性腸疾患に合併する自己免疫性膵炎の実態調査(2011-422)

E. 参考文献

1. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352-358.
2. 日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班。報告 自己免疫性膵炎臨床診断基準2011。膵臓 2012; 17-25.
3. 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会。自己免疫性膵炎臨床診断基準2006 2006; 21: 395-397.
4. 西森 功, 水野伸, 飯山達雄, 伊藤鉄英, 岡崎和一, 大原弘隆, 神澤輝実, 木原康之, 川 茂幸, 桐山勢生, 白鳥敬子, 山雄健次, 吉田仁, 杉山政則, 下瀬川徹。自己免疫性膵炎におけるステロイド治療の最適化の検討(ステロイド維持療法の有用性に関する多施設共同ランダム化試験)。厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班。平成20年度総括・分担研究報告書。厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班。仙台。東北大学生協同組合。2009; 212-220.
5. 西森 功, 伊藤鉄英, 飯山達雄, 水野伸, 神澤輝実, 下瀬川徹, 正宗 淳, 菊田和宏, 辻 一郎, 栗山進一。自己免疫性膵炎におけるステロイド治療の最適化の検討(ステロイド維持療法の有用性に関する多施設共同ランダム化試験)。厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班。平

成22年度総括・分担研究報告書。厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班。仙台。東北大学生協同組合。2011; 261-267.

6. Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korean Symposium on autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 403-408.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ikeura T, Takaoka M, Uchida K, Shimatani M, Miyoshi H, Kusuda T, Kurishima A, Fukui Y, Sumimoto K, Satoi S, Ohe C, Uemura Y, Kwon AH, Okazaki K. Autoimmune pancreatitis with histologically proven lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with granulocytic epithelial lesions. *Intern Med*. 2012; 51: 733-737.
- 2) Uchida K, Kusuda T, Koyabu M, Miyoshi H, Fukata N, Sumimoto K, Fukui Y, Sakaguchi Y, Ikeura T, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Regulatory T cells in type 1 autoimmune pancreatitis. *Int J Rheumatol*. Epub 2012 Mar 28.
- 3) Yamashina M, Nishio A, Nakayama S, Okazaki T, Uchida K, Fukui T, Okazaki K. Comparative Study on Experimental Autoimmune Pancreatitis and Its Extrapancreatic Involvement in Mice. *Pancreas*. 2012; 41: 1255-1262.
- 4) Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K. Prevalence of IgG4-Related Disease in Japan Based on Nationwide Survey in 2009. *Int J Rheumatol*. Epub 2012 Oct 1.
- 5) Fukui Y, Uchida K, Sumimoto K, Kusuda T, Miyoshi H, Koyabu M, Ikeura T, Sakaguchi Y, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Shikata N, Sakaida N, Uemura Y, Satoi S, Kwon AH, Okazaki K. The similarity of Type 1

- autoimmune pancreatitis to pancreatic ductal adenocarcinoma with significant IgG4-positive plasma cell infiltration. *J Gastroenterol*. Epub 2012 Oct 5.
- 6) Kanno A, Nishimori I, Masamune A, Kikuta K, Hirota M, Kuriyama S, Tsuji I, Shimosegawa T; Research Committee on Intractable Diseases of Pancreas. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan. *Pancreas* 2012; 41: 835–839.
 - 7) Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, Klöppel G, Heathcote JG, Khosroshahi A, Ferry JA, Aalberse RC, Bloch DB, Brugge WR, Bateman AC, Carruthers MN, Chari ST, Cheuk W, Cornell LD, Fernandez-Del Castillo C, Forcione DG, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Lauwers GY, Masaki Y, Nakanuma Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani DV, Smyrk TC, Stone JR, Takahira M, Webster GJ, Yamamoto M, Zamboni G, Umehara H, Stone JH. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012; 25: 1181–1192.
 - 8) 能登原憲司. 自己免疫性膵炎と膵外病変 (IgG4 関連疾患) の病理像. 林紀夫他編, *Annual Review 2013 消化器*, 中外医学社, 2013; 229–237.
 - 9) 能登原憲司. 胆道膵臓の線維化 研究の進歩 1 型 AIP の線維化と 2 型 AIP の線維化の異同. *肝胆膵* 2012; 65: 337–342.
 - 10) 能登原憲司. 自己免疫性膵炎における最近の知見 新しい診断基準の中での自己免疫性膵炎 (1 型・2 型) の病理診断. *最新医学* 67 卷 8 号 Page 1857–1863.
 - 11) 能登原憲司. IgG4 関連疾患の診断 1 型自己免疫性膵炎における線維化病変の特徴. *最新医学* 2012; 67: 965–970.
 - 12) Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Kawa S, Kamisawa T, Tazuma S, Uchida K, Hirano K, Yoshida H, Nishino T, Ko SB, Mizuno N, Hamano H, Kanno A, Notohara K, Hasebe O, Nakazawa T, Nakanuma Y, Takikawa H. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012; 19: 536–542.
 - 13) Okumura F, Sakuma H, Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Miyabe K, Yoshida M, Yamashita H, Ohara H, Inagaki H, Joh T. Analysis of VH gene rearrangement and somatic hypermutation in type 1 autoimmune pancreatitis. *Pathol Int*. 2012; 62: 318–323.
 - 14) Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Okumura F, Miyabe K, Shimizu S, Kondoh H, Yoshida M, Yamashita H, Ohara H, Joh T. Clinical differences between mass-forming autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 607–613.
 - 15) Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K, Okumura F, Miyabe K, Yoshida M, Yamashita H, Ohara H, Joh T. Diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis based on cholangiographic classification. *J Gastroenterol*. 2012; 47: 79–87.
 - 16) Shimizu S, Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Okumura F, Miyabe K, Kondo H, Yoshida M, Yamashita H, Ohara H, Joh T. A case of autoimmune pancreatitis showing narrowing of the main pancreatic duct after cessation of steroid therapy in the clinical course. *Intern Med*. 2012; 51: 2135–2140.
 - 17) Shimizu S, Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Miyabe K, Kondo H, Yoshida M, Yamashita H, Umehara S, Hori Y, Ohara H, Joh T. Predictive factors for pancreatitis and cholecystitis in endoscopic covered metal stenting for distal malignant biliary obstruction. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28: 68–72.
 - 18) Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR,

Chung JB, Culver EL, Czakó L, Frulloni L, Go VL, Gress TM, Kim MH, Kawa S, Lee KT, Lerch MM, Liao WC, Löhr M, Okazaki K, Ryu JK, Schleinitz N, Shimizu K, Shimosegawa T, Soetikno R, Webster G, Yadav D, Zen Y, Chari ST. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicenter, international analysis. Gut Epub 2012 Dec 11.

G. 結論

本研究班は平成20年度-22年度を第1期と位置づけ、各種難治性膵疾患の診断基準や診療指針の作成を行ってきた。平成23年度-25年度の第2期には、従来の研究を継続・展開するとともに、研究成果がどのように臨床に還元されているかを検証していきたいと考えている。平成24年度は、本研究班の今後の方向性を明らかにし、その基盤をつくる期間と考えて研究を進めてきたが、期待通りの結果を得ることができたと考えている。

I. 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

分担研究報告

I. 急性腭炎
1) 共同研究プロジェクト

急性膵炎、重症急性膵炎の全国調査

研究報告者 下瀬川徹 東北大学病院 病院長・教授

共同研究者

濱田 晋（東北大学大学院消化器病態学），正宗 淳（東北大学大学院消化器病態学）
廣田衛久（東北大学病院消化器内科），辻 一郎（東北大学大学院公衆衛生学）

【研究要旨】

本年度は一次調査として、全国の内科（消化器科を含む）と外科（消化器外科を含む）を標榜する診療科を対象とし、層化無作為抽出法で科を選定し、一次調査票を送付した。対象機関総数16,814機関のうち4,175機関を抽出し、内1,884機関より有効回答が得られた。報告患者数から2011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）と推定された。今後は急性膵炎の症例有りとの回答が得られた機関に二次調査票を送付し、二次調査を施行する予定である。

A. 研究目的

2007年1年間の本邦における急性膵炎受療患者数は57,560人と推定されており、発症数は増加を続けている¹⁾。厚生労働省研究班のこれまでの成果により重症例の死亡率は2007年に8.0%にまで低下してきているが、発症者総数の増加によりなお多数の死亡例が予測される難治性疾患である。前回の調査より5年が経過しており、急性膵炎・重症急性膵炎の実態につき、現状の把握が必要と考えられる。また、2008年度10月より導入された急性膵炎新重症度判定基準、および2010年度改定の急性膵炎診療ガイドラインが急性膵炎診療に与えた影響についても評価が必要である。重症急性膵炎の致命率を改善するためには適切な初期治療を開始するための重症度判定と後期合併症への対応が必須であり、新重症度判定基準の予後予測能や急性膵炎診療ガイドライン2010収載のPancreatitis bundleの遵守率、後期合併症に対する低侵襲治療の実態についての調査が必要である。

B. 研究方法

調査対象は2011年1月1日から2011年12月31日までに急性膵炎で診療科を受療した患者である。調査対象となる診療科は全国の内科（消化器内科を含む）、外科（消化器外科を含む）

を標榜する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²⁾を用いて行った。一次調査で患者有りとの回答が得られた施設について第二次調査票を送付する（2013年1月送付済）。二次調査によって、急性膵炎新重症度判定基準に基づく重症度分類と予後の関連、治療法選択との関係を調査する。Pancreatitis bundleの遵守率や後期合併症に対する低侵襲治療（内視鏡的ネクロセクトミーなど）の実態についても調査を行う。また、2012年に報告されたDeterminant-Based Classification of Acute Pancreatitis Severity³⁾における急性膵炎重症度分類との比較を可能とするため、膵壊死あるいは膵周囲壊死への感染の有無と持続する臓器障害の有無についての調査を追加する。（倫理面への配慮）

本研究は、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2011-232)後に行った。

C. 研究結果

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(表)一次調査票(図)を発送。2011年1月1日～12月31日までに急性膵炎で受療した患者に関して調査を行った。2012年1月18日の時点で、回答は1,884科より得られた。この結果から推定された2011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

表 層化抽出法による対象科の選定

	登録件数	抽出率(%)	送付予定数
大学附属病院	391	100	391
特別階層病院	487	100	487
500床以上	865	100	865
400-499床	799	80	640
300-399床	1,506	40	603
200-299床	1,903	20	381
100-199床	5,291	10	529
99床以下	5,572	5	279
合計	16,814		4,175

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¹⁾よりも増加していた。患者数増加の原因については今後の二次調査から得られる急性膵炎の成因についての情報を待つ必要がある。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。

E. 結論

2011年に受療した急性膵炎患者を対象に全国調査における一次調査を行い、推定受療者数は63,080人であった。急性膵炎患者数は増加を続けていた。

F. 参考文献

1. 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.
2. 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等克服研究事業(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
膵炎全国調査：一次調査票

御所属： _____ 病院 _____ 科
 御氏名： _____ 先生
 記載年月日：平成 24 年 _____ 月 _____ 日

■平成 23 年 1 月 1 日～平成 23 年 12 月 31 日に貴科を受診された急性膵炎の症例数についてお答えください。

急性膵炎 なし あり (男性 _____ 人、女性 _____ 人)

※慢性膵炎の急性発症(急性増悪)も急性膵炎としてお取り扱い下さい。

図 急性膵炎全国調査 一次調査票

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.

3. Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, Lévy P, Maraví-Poma E, Petrov MS, Shimosegawa T, Siriwardena AK, Uomo G, Whitcomb DC, Windsor JA; Pancreatitis Across Nations Clinical Research and Education Alliance (PANCREA). Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg.* 2012; 256(6): 875-880.

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

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

研究報告者 下瀬川徹 東北大学病院 病院長・教授

共同研究者

廣田衛久（東北大学病院 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）
片岡慶正（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）
伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）、真弓俊彦（一宮市立市民病院救命救急センター）
保田宏明（京都府立医科大学消化器内科学）

【研究要旨】

本研究班では、重症急性膵炎患者の症状出現から48時間以内を集中治療開始の golden time と定めており、この間に適切に重症度診断を行い高次施設へ搬送する診療連携システムを地域ごとに構築する必要がある。まず地域における診療連携の問題点を抽出する目的で、全国の高次医療施設223診療科、一般病院276診療科に対してアンケート調査を行った。計258診療科より有効回答を頂き、回答率は51.7%であった。高次医療施設では94.6%の施設が重症急性膵炎に対応可能と回答し、同じく94.6%の施設が夜間休日も対応可能と回答した。高次医療施設が受け入れた搬送患者のうち73.4%が軽症患者であった。患者全体の17.3%が golden time を過ぎてから搬送されていた。その原因として、「初期治療をおこなったが悪化したため」と「診断や初期対応の遅れ」が多かった。一般病院からの回答では、搬送患者の42.9%は軽症患者を搬送していた。その搬送基準として「予後因子スコアで重症となった」に次いで「重症と診断できなくても患者の状態が悪いとき」が多く、重症と診断できなくても重症化が危惧された状態で搬送している実態が明らかとなった。今回のアンケート調査では、搬送拒否などの理由で golden time に搬送できないと回答した施設はなかった。今後、全国調査の二次調査により日本の診療連携の実態をさらに調査する。

A. 研究目的

重症急性膵炎は全身管理と集中治療が必要で、かつ蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所動注療法（動注療法）や持続的血液濾過透析（CHDF）などの特殊治療を行うことがあり、診断した場合は重症急性膵炎患者に対応可能な高次医療施設への搬送が必要になる。重症急性膵炎患者への集中治療開始時期は予後と相関し、発症後48時間を過ぎると致命率が上昇することがこれまでに明らかにされた。従って、本研究班では重症急性膵炎患者の予後を改善するために、発症から48時間以内を集中治療開始の golden time と設定した¹⁾。今後、この時間内に適切に高次施設へ患者を搬送するための診療連携システムを地域ごとに構築する必要がある。本研究はそれを進めるための具体的な提言を行うことが目的である。そのためには、まず

現時点での急性膵炎の診療連携における地域差や具体的な問題点を調査抽出することが必要であり、全国の一般病院及び高次医療施設にアンケート調査をおこなった。

B. 研究方法

アンケート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。アンケートを送付したの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

表1 アンケート調査を行った施設と回答率の内訳

高次医療施設	N	回答数	回答率%	一般病院	N	回答数	回答率%
大学病院	65	42	64.6	400-499床	80	41	51.3
特別階層病院	64	39	60.9	300-399床	71	34	47.9
500床以上	94	53	56.4	200-299床	51	14	27.5
				100-199床	52	20	38.5
				99床未満	22	7	27.3
不明		4	—	不明		4	—
計	223	138	61.9	計	276	120	43.5

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(表1)にアンケート調査票を郵送法にて行った。

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(アンケート調査票は資料として添付)。高次施設に対するアンケート調査内容は、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 timeを過ぎてから搬送されることがあるかなどである。一般病院に対するアンケート調査内容は、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夜間休日の搬送は可能か、搬送拒否の理由、⑥Golden timeに急性膵炎患者を搬送することが可能かなどある。

(倫理面への配慮)

本アンケート調査は平成23年9月の東北大学大学院医学系研究科倫理委員会にて承認(承認番号2011-232)された後に行われた。本調査は、患者を特定する情報は一切取り扱わず、連結もしない。患者の数のみを記載する形式のアンケート調査であり、個人情報は一切扱わない。

C. 研究結果

平成23年10月18日にアンケート調査票を送付した。締め切りを11月11日に設定し、同日催促状を送付した。平成23年12月末を最終締め切りとした。返信があったのは、高次医療施設

設計138診療科(回答率61.9%)、一般病院計120診療科(回答率43.5%)であり、合計258診療科より返答があり、回答率51.7%であった(表1)。返答のあった高次医療施設は、45都道府県に所在していた。和歌山県と鳥取県の2県の施設から返答がなかった。また、返答のあった一般病院は42都道府県に所在しており、山形県、長野県、鳥取県、徳島県及び佐賀県の病院からは返答が無かった。総合すると、鳥取県を除く全ての都道府県の施設からアンケート調査票の返答を得ることができた。返信のあった診療科の内訳であるが、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%という構成であった。

まず高次医療施設のアンケート結果であるが、施設の設備や診療体制に関する質問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、夜間休日も対応可能と返答した(表2)。高次医療施設の94.2%が2010年1年間に急性膵炎患者の搬送を受け入れ、その患者数は計1,378名であった。搬送されてき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「初期治療を行ったが重症化したため搬送された」が40.4%で最も多かったが、次に多かったのが「診断、

表 2 高次医療施設の設備・診療体制に関する質問

施設の設備・診療体制		有効回答数	Yes (N)	No (N)	Yes (%)
1	集中治療室(ICU)を備える	116	112	4	96.6
2	IVR(interventional radiology)治療を行うことができる	116	111	5	95.7
3	持続血液濾過透析を行うことができる	116	113	3	97.4
4	外科的治療を行うことができる	115	110	5	94.8
5	胆石性急性膵炎に対する緊急内視鏡治療を行うことができる	116	113	3	97.4
6	栄養サポートチーム(NST)を備える	116	115	1	99.1
7	感染対策チーム(ICT)を備える	116	114	2	98.3
1~7の全てを備える		115	97	18	84.3
重症急性膵炎に対応可能		130	123	7	94.6
夜間休日にも対応可能		130	123	7	94.6

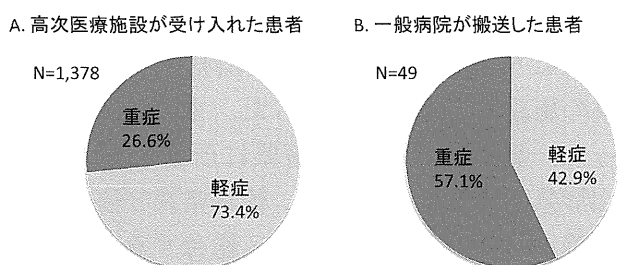


図 1 搬送患者の重症度

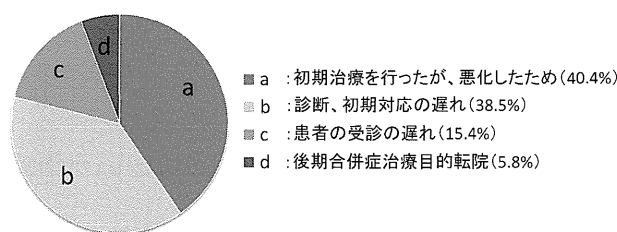
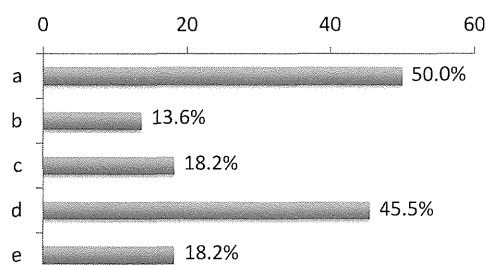


図 2 搬送が遅れた理由

初期対応の遅れ」で38.5%であった(図2)。

次に500床未満の一般病院を対象としたアンケート結果であるが、回答のあった120診療科のうち現在も急性膵炎の診療を行っているのは106施設(88.3%)であった。急性膵炎重症度判定基準を知っているかという問いには95.0%が知っていると回答した。急性膵炎の診療を行っている106施設の中で2010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)。そこで、急性膵炎患者を高次医療施設へ搬送する基準を聞いたところ、最も多かった回答は「予後因子スコアが



- 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)

3点以上になったとき」で50.0%(重複回答可)であったが、次に多かったのは「重症と診断できなくても、患者の状態が悪いとき」で45.5%であった(図3)。夜間や休日に高次医療施設へ患者を搬送することが可能かについては、有効回答27施設のうち26施設が可能(96.3%)であり、不可能は1施設のみ(3.2%)であった。夜間休日の受け入れを断られた経験は有効回答26施設のうち8施設があり(30.8%)と回答した。その理由は満床(75.0%)、他に急患あり(25.0%)、担当者不在(12.5%)であった。しかし、発症から48時間以内に急性膵炎患者を高次医療施設に搬送可能かという質問には、有効回答29施設の全施設が可能と回答した(100%)。

D. 考察

本研究班では、平成19年1年間の急性膵炎患者を対象とした前回の全国調査の結果から、