

tions in plasma amino acid levels in alcoholic
chronic pancreatitis in Japanese.
DDW2012. 米国. 2012.5.

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

ERCP 後膵炎の重症度判定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【共同研究】

研究報告者 峯 徹哉 東海大学医学部消化器内科 教授

共同研究者

明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター）、小俣富美雄（聖路加国際病院）
伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）、五十嵐良典（東邦大学医学部内科学講座消化器内科（大森））
入澤篤志（福島県立医科大学会津医療センター準備室）、大原弘隆（名古屋市立大学大学院地域医療教育学）
川口義明（東海大学医学部消化器内科）、木田光弘（北里大学東病院消化器内科）
宮川宏之（札幌厚生病院第2消化器科）、吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門）
西森 功（西森医院）、花田敬士（広島県厚生連尾道総合病院消化器内科）
森實敏夫（日本医療機能評価機構）、真弓俊彦（一宮市立市民病院救命救急センター）
下瀬川徹（東北大学病院）

難治性膵疾患に関する調査研究 研究分担者・研究協力者

【研究要旨】

急性膵炎において重症度判定におけるプロカルシトニン；IL-6, HMGB1, sCD14-ST の有用性が検討されている。ERCP 後膵炎についてもこのマーカーで ERCP 後膵炎の重症度判定ができるかどうかを検討する。

A. 研究目的

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。しかし、特異的なものはない。プロカルシトニン(PCT)はカルシトニンの前駆蛋白として甲状腺の C 細胞において生成されるが、PCT は最近、新しい信頼性の高い敗血症のマーカーとして注目されている。プロカルシトニンは116個のアミノ酸から成る分子量13 kDa の蛋白で、N 末端側には57個のアミノ酸から成る領域があり、中央に32個のアミノ酸から成るカルシトニン部分、C 末端側には21個のアミノ酸から成るカタカルシン(catacalcin)部分が存在する。PCT はヒト CALC-1 遺伝子によってコードされている。この遺伝子は染色体11p15.4に存在する。

炎症によって誘導生成される血漿 PCT の甲状腺以外の生成部位は確定されていないが、肺又は小腸の神経内分泌細胞が生成部位とする考え方や、血液の単核細胞が PCT 生成の重要な細胞の一つであるとの報告もみられる。Russwurm らによると RNA および蛋白の発現

はポリサッカライドおよび敗血症関連サイトカインによって調節されているといわれている。また PCT は敗血症のマーカーだけでなく、メディエーターでもあるとの報告もみられる。PCT は半減期が約24～30時間といわれている。IL6 は肝細胞に作用し、CRP を産生するものとして認識されている。

HMGB1 は PAMPs と DAMPs の刺激によって樹状細胞から放出される。およそ215残基のタンパク質で、最近、様々な疾患との関連が注目されている。

HMGB1 は、p53 や NF- κ B などの転写因子の機能発現に重要な核内 DNA 結合タンパク質であるとともに、活性化された樹状細胞、マクロファージ、あるいは壊死細胞から細胞外に放出され、周辺細胞が発現している RAGE、あるいは、TLR2 や TLR4 にリガンドとしても作用する。結果として、これらの細胞の Rac, Cdc42, 及び NF- κ B を活性化し、侵襲局所では自然免疫の誘導、幹細胞のリクルートを介した修復、組織因子の発現誘導による止血などに

働くことが知られている。

その反面、局所でも HMGB1 が慢性的に作用すると、動脈硬化、慢性関節リウマチ、腎炎、局所性炎症性疾患の原因となる。

リポポリサッカライド(LPS)に高い親和性を持つ受容体である CD14 は、単球やマクロファージの細胞表面に発現されている糖タンパクである。敗血症患者で上昇する新規の CD14 を同定され、可溶型 CD14 サブタイプ(sCD14-ST)と命名された。血漿中の sCD14-ST 濃度を測定するため、抗 CD14-ST 抗体を作製し、酵素免疫測定法(EIA)を確立された。敗血症患者血中 sCD14-ST は正常人及び SIRS 患者に比較して有意に高値であることが示された。また、敗血症の診断マーカーとして sCD14-ST を用いた場合、血中で上昇する sCD14-ST が他のマーカーに比較して敗血症の診断マーカーとしてより優れていることが示された。sCD14-ST はまたプロカルシトニン(PCT)、敗血症に関連する組織傷害アセスメントスコアである SOFA と相関し、さらに、sCD14-ST 濃度の変動は敗血症の重症度と相關した。

B. 研究方法

ERCP を行なった患者で ERCP 後 3 h、翌朝に採血を行ない、プロカルシトニン、IL-6、HMGB1、sCD14-ST を測定する。これは真弓先生の所でお願いする。

C. 研究結果

現在 IRB にかけて、それが承認された所である。今後共同研究者に測定をお願いする予定である。

D. 考察

現在、研究の進行中であり、データはない。

E. 結論

現在、研究の進行中であり、データはない。

F. 参考文献

- 金子栄蔵、小越和栄、明石隆吉、赤松泰次、池田靖洋、乾 和郎、大井 至、大橋計彦、須賀俊博、中島正継、早川哲夫、原田英雄、藤田直孝、藤田力也、峯 徹哉、山川達郎. 内視鏡的逆行性胆管造影検査(ERCP)の偶発症防止のための指針. 日本消化器内視鏡学会雑誌. 2000; 42: 2294-2301.
 - Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. Gastrointest Endosc. 1991; 37: 383-393.
 - 峯 徹哉、明石隆吉、伊藤鉄英、他. ERCP 後胆炎の前向き検討. 難治性胆疾患に関する調査研究. 平成17年度総括・分担研究報告書主任研究者 大槻 真. 35-39.
- ## G. 研究発表
- 論文発表
 - 川口義明、小川真実、水上 創、仁品玲子、伊藤裕幸、峯 徹哉. 再発性胆炎に対する内視鏡的胆管ステント留置法の現状. 胆と肝. 2012; 33: 357-365.
 - 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胆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.
 - 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、下瀬川徹. 新しい ERCP 後胆炎診断基準について—Cotton らの診断基準を越えられるか—. 肝胆脾. 2012; 64: 821-824.
 - 小嶋清一郎、丸野敦子、高清水眞二、川口義明、峯 徹哉、渡辺勲史. 胆炎に続発した仮性胆嚢胞が上腸間膜静脈に交通して四肢の骨脂肪壊死を併発した1例. 脾臓. 2012; 27: 529.
 - 川口義明、小川真実、仁品玲子、伊藤裕幸、峯 徹哉. 再発性慢性胆炎に対する内視鏡的治療の有用性の検討. 脾臓. 2012; 27: 423.

- 6) 上田純二, 田中雅夫, 大塚隆生, 下瀬川徹, 徳永正二, 江川新一, 神澤輝美, 木原康之, 伊藤鉄英, 入澤篤志, 久津見弘, 川 茂幸, 中村光男, 植村正人, 安藤 朗, 佐田尚弘, 峯 徹哉, 羽鳥隆, 片岡慶正, 岡崎和一, 古谷智規. 慢性膵炎は膵癌発症の危険因子であり, 慢性膵炎手術によって膵癌発症率は減少する. 日本外科学会雑誌. 2012; 113: 325.
- 7) 峰 徹哉. ERCP(内視鏡的逆行性膵胆管造影)後膵炎予防の最前線. 神奈川医学会雑誌. 2012; 39: 76.
- 8) 伊藤裕幸, 川口義明, 鶴谷康太, 仁品玲子, 小川真実, 峰 徹哉. 診断に苦慮した慢性膵炎併発膵癌の2症例. 日本消化器病学会雑誌. 2012; 109: A305.
- 9) 川口義明, 小川真実, 鶴谷康太, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峰 徹哉. 慢性膵炎におけるアミノ酸代謝異常の検討. 日本消化器病学会雑誌. 2012; 109: A241.
- 10) 峰 徹哉, 川口義明, 小川真実, 下瀬川徹, 森實敏夫, 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, 木田光弘, 宮川宏之, 吉田 仁, 西森 功, 花田敬士, 山口武人. ERCP後膵炎の診断とリスクファクター. 胆と膵. 2012; 33: 119–122.
- 11) 矢作榮一郎, 田宮紫穂, 赤坂江美子, 生駒憲弘, 馬渕智生, 松山 孝, 小澤明, 伊藤裕幸, 川口義明, 峰 徹哉. 急性膵炎に伴った皮下結節性脂肪壊死症の1例. 日本皮膚科学会雑誌. 2012; 122: 140–141.
- 12) 峰 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.
- 13) 峰 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.
- 14) 川口義明, 小川真実, 内田哲史, 伊藤裕幸, 峰徹哉. 膵疾患(慢性膵炎, 膵癌)患者におけるアミノ酸代謝異常. 日本消化器病学会雑誌. 2012; 108: A902.
- 15) 小川真実, 川口義明, 鶴谷康太, 津田慎吾, 水上 創, 中原史雄, 川嶋洋平, 中村 淳, 仁品玲子, 中島貴之, 荒瀬吉孝, 内田哲史, 伊藤裕幸, 峰 徹哉. 高張性イオン性モノマー造影剤と等張性非イオン性ダイマー造影剤の違いによるERCP後偶発症の発症についての検討. 日本消化器内視鏡学会雑誌. 2012; 53: 2775.
- 16) 峰 徹哉. 慢性膵炎 肿瘍形成性膵炎. 日本臨牀. 2012 ;別冊 : 163–165.
- 17) 峰 徹哉. ERCP後膵炎を予防する基本—造影剤の注入は慎重に. 消化器内視鏡 : 2012; 24: 1515.
- 18) 峰 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.
- 19) 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.
- 20) Kawaguchi Y, Ogawa M, Itoh H, Mine T. Alterations in plasma amino acid levels in alcoholic chronic pancreatitis in Japanese. Digestion. 2012; 155–160.
- 21) 峰 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.
- 22) 川口義明, 小川真実, 伊藤裕幸, 峰 徹哉. 再発性膵炎の治療 慢性再発性膵炎に対するESWL併用内視鏡的膵管ステント留置術の現状. 膵臓. 2011; 26: 313.
- 23) Tajima K, Kawaguchi Y, Itoh H, Ogawa M, Toriumi K, Hirabayashi K, Takekoshi S, Mine T. A case of pancreatic solid-pseudopapillary neoplasm with marked ossification. Clin J Gastroenterol. 2011; 4: 112–117.

- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 峯 徹哉, 川口義明, 小俣富美雄, 下瀬川徹. 【胆胰内視鏡ルネサンス】変わりつつある胆胰内視鏡検査 ERCPに対するルネサンス. *消化器内視鏡.* 2010; 22: 1889–1893.
- 27) 小川真実, 川口義明, 中島貴之, 荒瀬吉孝, 伊藤裕幸, 山本 剛, 峯 徹哉. ERCP カニュレーションの基本と工夫 当科における ERCP カニュレーションの基本と工夫. 2010; 78: 74.
- 28) 小川真実, 川口義明, 峯 徹哉. 高齢者の胆道炎・胰炎の特異性と今後の展開 総胆管結石症に対して胆管ステントを長期留置した治療成績の検討. *日本高齢消化器病学会誌.* 2010; 13: 97.
- 29) 下瀬川徹, 伊藤鉄英, 中村太一, 宮川宏之, 中村光男, 丹藤雄介, 廣田衛久, 佐藤晃彦, 神澤輝実, 清水京子, 佐田尚宏, 丸山勝也, 大原弘隆, 成瀬 達, 石黒 洋, 片岡慶正, 保田宏明, 大野隆真, 五十嵐久人, 木原康之, 山口貞子, 村上裕子, 畑迫実葉香, 山雄健次, 乾和郎, 峯 徹哉, 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性胰疾患に関する調査研究班. 【慢性胰炎の断酒・生活指導指針】. *胰臓.* 2010; 25: 617–681.

2. 学会発表

- 1) 川口義明, 小川真実, 鶴谷康太, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 慢性胰炎におけるアミノ酸代謝異常の検討. 第98回日本消化器病学会総会. 東京. 2012. 4.
- 2) 伊藤裕幸, 川口義明, 鶴谷康太, 仁品玲子, 小川真実, 峯 徹哉. 診療に苦慮した慢性胰炎併発胰癌の2症例. 第98回日本消化器病学会総会. 東京. 2012. 4.
- 3) 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胰炎に対する内視鏡的治療の現状. 第83回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 2012. 4.
- 4) 丸野敦子, 高清水眞二, 川口義明, 渡辺勲史, 峯 徹哉. 胰炎に続発した仮性胰嚢胞が上腸間膜静脈と交通して四肢の骨脂肪壊死を併発した1例. 第43回日本胰臓学会大会. 東京. 2012. 6.
- 5) Kawaguchi Y, Ogawa M, Mine T. Alterations in plasma amino acid levels in alcoholic chronic pancreatitis in Japanese. DDW2012. 米国. 2012. 5.

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

I. 急性膵炎
2) 各個研究プロジェクト

ERCP 関連膵炎の重症化予知指標としての膵臓痛(腹痛)の評価と DPS 標準化の試み

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 (熊本地域医療センター)

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1529例に発症した ERCP 関連膵炎(PEP)38例のデータをもとに, PEP 発症の危険因子である, 内視鏡的乳頭括約筋切開術の既往あり(ESTA), ERCP 関連手技施行時のカニュレーション回数, 造影剤の量, 検査時間と膵炎発症後の膵臓痛(腹痛)の程度が PEP の重症化予知因子となりうるか, 各因子と厚生労働省重症度予後因子スコアの相関を統計学的に検討した.

腹痛の程度は腹痛のペインコントロールに必要とした鎮痛剤投与量を症例ごとに痛みの指標(Drug pain score: DPS)により数値化した.

PEP 発症の負の危険因子である ESTA は重症度スコアと相関した. つまり, ESTA では PEP は発症し難いとされるが, 一旦発症すると重症化し易いという結果であった. PEP 発症の正の危険因子であるカニュレーション回数, 造影剤の量, 検査時間は重症度スコアと相関しなかった. すなわち, PEP の発症と重症化には別の要因が存在すると考えられる.

重症度予後因子スコアと DPS の解析では, ピアソンの相関係数は $r=0.592$ $p<0.0001$, スペアマンの相関係数 $\rho=0.403$ $p=0.0112$ といずれにも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, カットオフ値 DPS 2 とした場合, 重症化する確率17%, 感度(1.00)特異度(0.95)であった. また, カットオフ値 DPS 3 とした場合, 重症化する確率40%, 感度(0.75)特異度(1.00)であった.

ESTA と 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, 厚生労働省重症度予後因子スコア(重症度スコア)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時間以降に重症度スコア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, 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

として認識している. 我々は, 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なことを報告してきた^{1~11)}. 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こと^{4~7)}, しかも厚生労働省重症度スコアが最大値となるより以前に, つまり時系列的に早期に DPS が最大値となることを報告している^{8,11)}. 今回, 我々はデータベースの加算により PEP 症例も増加したために, 症例数を前回の報告に加算して, 重症度スコアと DPS の相関につき再検討する. さらに, PEP 発症の危険因子^{10,12~14)}についても, 重症化予知因子となりうるか統計学的検討を行う.

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する。当院のデータのうち、2008年9月から2011年3月までに当院で施行したERCP 関連手技に発症したPEP を対象とする。

PEP 発症の危険因子のうち^{10,12~14)}定量化が可能なERCP 関連手技施行時のカニュレーション回数、造影剤の量、検査時間、および膵炎発症後の腹痛の程度と重症度スコアとの相関を統計学的に検討する。さらに、PEP 発症の負の危険因子であるESTA についても重症化に関与するか重症度スコアとの相関を検討する。

腹痛の程度と膵炎の重症度スコアの相関は、PEP 発症例の重症度と鎮痛剤の投与量を痛みの指標(Drug pain score: DPS)^{15~20)}によりスコア化する。

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²¹⁾にもとづく。

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²¹⁾。重症度スコアは入院期間中の最大値とする。

疼痛評価値は入院期間中に1日量で最大を示したDPS とする。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、ブプレノルフィン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^{18,19)}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²⁰⁾。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、ブプレノルフィン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。

統計学的解析はPEP 発症例の重症度スコアと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ペアマンの相関係数を計算する。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する。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する。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する。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する²²⁾。

C. 研究結果

2008年9月から2011年3月までに施行したERCP 関連手技1529例にPEP 38例を発症した。表1にPEP 38例の性別、年齢、DPS、重症度スコアを示す。PEP のうちわけは、男女比20 : 18、平均年令は71歳(中央値72歳)。男女別平均年令は男72.9歳(中央値72.5歳)、女69.6歳(中央値71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2のように、PEP 38例では重症度スコアと年齢とDPS は相関した。カニュレーション回数、造影剤の量、検査時間は重症度スコアと相関しなかった。表3に目的変数を重症度スコアとした場合の造影剤の量、カニュレーション回数、検査時間、DPS の回帰分析の結果を示す。表4に目的変数をDPS とした場合の造

表1 PEPの腹痛・鎮痛剤と重症度(n=38)

No	性別	年齢	DPS	重症度	No	性別	年齢	DPS	重症度
1	男	63	0	0	20	女	24	0.17	1
2	女	48	0	0	21	女	88	0.17	1
3	女	67	0.34	0	22	男	89	0.17	1
4	男	69	0.34	0	23	女	80	0.17	1
5	女	69	0.34	0	24	女	91	0.34	1
6	女	68	0.34	0	25	男	65	0.34	1
7	女	63	0.67	0	26	女	76	0.68	1
8	女	40	2.34	0	27	男	72	1	1
9	男	79	0	1	28	男	83	1.09	1
10	男	85	0	1	29	男	50	1.51	1
11	男	82	0	1	30	女	57	5.34	2
12	男	91	0	1	31	女	72	0.17	2
13	女	83	0	1	32	女	82	0.34	2
14	男	86	0	1	33	男	80	0.51	2
15	男	87	0	1	34	女	85	1.34	2
16	女	89	0.17	1	35	男	39	2	3
17	女	70	0.17	1	36	男	55	4.68	3
18	男	72	0.17	1	37	男	69	3	3
19	男	73	0.17	1	38	男	68	3.17	6

影剤の量、カニュレーション回数、検査時間、重症度スコアの回帰分析の結果を示す。

図1に示すように、PEP 38例の重症度スコアとDPSの相関係数は、ピアソンの相関係数 $r = 0.592$ $p < 0.0001$ であった。重症度スコア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ペアマンの相関係数をも求めると $\rho = 0.403$ $p = 0.0112$ 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き、図2に示すようにカットオフ値 DPS 2とした場合、重症化する確率17%，感度(1.00)特異度(0.95)であった。また、カットオフ値 DPS 3とした場合、重症化する確率40%，感度(0.75)特異度(1.00)であった。

表5に示すように、ESTAと重症度スコア

表2 造影剤の量、カニュレーション回数、検査時間、重症度スコア、DPSの相関係数(n=38)

Pearsonの相関係数		contrast	canulation	time	score	dps
H0: Rho=0 に対する Prob> r		-0.15803	-0.03639	-0.1916	1	0.59168
オブザベーション数		0.3502	0.8283	0.2492		<.0001
		37	38	38	38	38
score		-0.16095	-0.19131	-0.08006	0.76945	0.64311
年齢		0.3413	0.2499	0.6328	<.0001	<.0001
		37	38	38	38	38
dps		-0.11565	-0.10622	-0.07138	0.59168	1
		0.4955	0.5256	0.6702	<.0001	
		37	38	38	38	38
Spearmanの相関係数						
H0: Rho=0 に対する Prob> r						
オブザベーション数		contrast	canulation	time	score	dps
		-0.08089	0.04516	-0.20167	1	0.40277
score		0.6341	0.7878	0.2247		0.0122
年齢		37	38	38	38	38
		-0.17182	-0.25388	-0.16861	0.58062	0.50082
		0.3092	0.124	0.3116	0.0001	0.0014
dps		37	38	38	38	38
		0.02097	-0.06896	-0.01551	0.40277	1
		0.902	0.6808	0.9264	0.0122	
		37	38	38	38	38

表3 目的変数を重症度スコアとした場合の造影剤の量, カニュレーション回数, 検査時間, DPS の回帰分析の結果
(n=38)

パラメータ推定値					
変 数	自由度	パラメータ推定値	標準誤差	t 値	Pr > t
Intercept	1	0.96049	0.38789	2.48	0.0188
contrast	1	-0.00178	0.02187	-0.08	0.9355
canulation	1	0.03537	0.05346	0.66	0.5130
time	1	-0.01267	0.01103	-1.15	0.2592
dps	1	0.52983	0.12592	4.21	0.0002

表4 目的変数を DPS とした場合の造影剤の量, カニュレーション回数, 検査時間, 重症度スコアの回帰分析の結果
(n=38)

パラメータ推定値					
変 数	自由度	パラメータ推定値	標準誤差	t 値	Pr > t
Intercept	1	0.08589	0.47672	0.18	0.8582
contrast	1	-0.01056	0.02456	-0.43	0.6701
canulation	1	-0.04283	0.06015	-0.71	0.4816
time	1	0.01031	0.01254	0.82	0.4172
score	1	0.67230	0.15978	4.21	0.0002

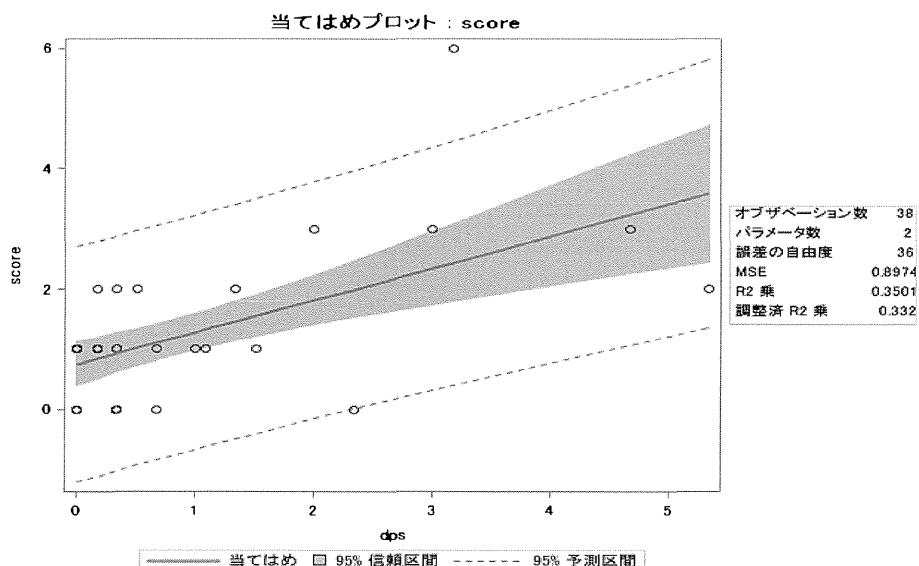


図1 重症度スコアと DPS の相関(n=38)
ピアソンの相関係数 $r=0.592$ $p<0.0001$
スペアマンの相関係数 $\rho=0.403$ $p=0.0112$

の t 検定の結果、両因子間に有意な相関を認め
た。 $p=0.0022$

D. 考察

PEP 発症の正の危険因子^{10,12~14)}であるカニ
ュレーション回数、造影剤の量、検査時間は重
症度スコアと相関しなかった。すなわち、これ
ら PEP 発症の危険因子は PEP の重症化には

関与しないという結果であった。また、負の危
険因子である ESTA^{10,12~14)}と重症度スコアは
有意な相関を認めた。つまり、ESTA では
PEP は発症し難いとされ^{10,12~14)}、一旦発症す
ると重症化し易いという結果であった。すなわ
ち、PEP の発症と重症化には別の要因が存在
すると考えられる。

今回の検討では、PEP 発症例の重症度予後

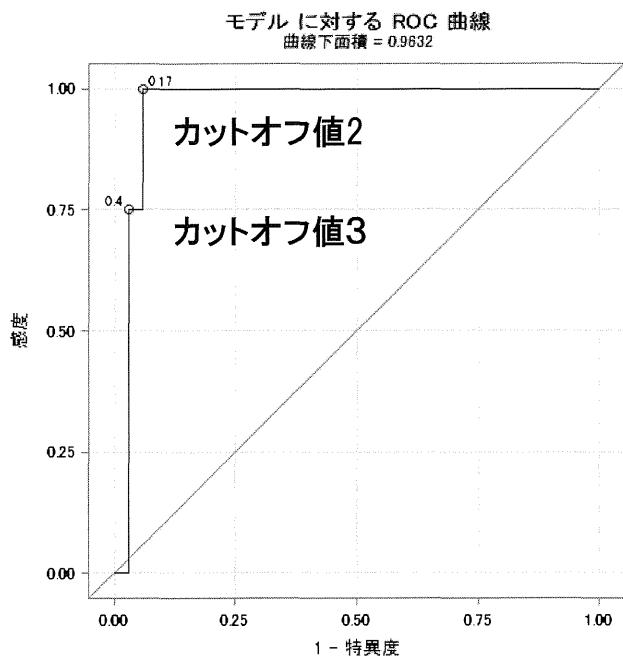


図 2 PEP 重症化を予測する DPS のカットオフ値(n=38)
 カットオフ値 DPS 2：重症化する確率17% 感度
 1.00・特異度0.95
 カットオフ値 DPS 3：重症化する確率40% 感度
 0.75・特異度1.00

表 5 ESTA と重症度スコアの t 検定(n=38)

ESTA	N	平均	標準偏差	標準誤差	最小値	最大値
0	30	0.9000	0.7589	0.1385	0	3.0000
1	8	2.2500	1.7525	0.6196	1.0000	6.0000
Diff (1-2)		-1.3500	1.0301	0.4099		
手 法	分 散	自由度	t 値	Pr > t		
Pooled	Equal	36	-3.29	0.0022		

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 $r = 0.592$ $p < 0.0001$ と中等度の相関を示した。今回のデータでも、重症度スコア 4 及び 5 の症例を認めなかっただけでなく、さらにノンパラメトリックなスペアマンの相関係数を求めると、スペアマンの相関係数 $\rho = 0.403$ $p = 0.0112$ と症例数の増加もあり有意な相関を認めた。

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ために、PEP に関しては重症化予知判定基準とすることが可能と判断される。

血清 IL-6 値の上昇は PEP の重症度に相關す

るとされるために^{23,24)}、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、保険適応が未だに認められていない。近年、trigger cytokine である TNF- α が痛みを伝達することも証明されているが²⁵⁾、TNF- α 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。

したがって DPS は、PEP において最も重要な重症化予知指標であると考える。

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では重症化する確率 17%，感度(1.00)特異度(0.95)で、DPS 3 をカットオフ値とした場合では重症化する確率 40%，感度(0.75)・特異度(1.00)であった。前回の報告に比し PEP 発症の予測確率が低下したが、これは PEP 発症例が統計学的に母数に比べて少ないと起因する。

PEP の腹痛のコントロールに DPS 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。

また今回、表 6, 7 に示すように DPS 標準化のために、他の鎮痛薬についてもスコア化を試みた。スコア化に際しては、執筆者の了解を得たうえで “的場元弘. がん疼痛のレシピ²⁶⁾” を参考にした。

PEP は医原病としての側面があるために、鎮痛剤の投与法について「重症化しそうだ」という主治医の主觀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觀が含まれた。したがって、前向きの多施設共同研究施行の際には、使用鎮痛剤の種類の選択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も課題である。

E. 結論

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、保険適

表6 痛みの指標—NSAIDs: DPS(Drug Pain Score)

一般名	製品名	用法	1回量	DPS
フルルビプロフェン アキセチル	ロビオン	注射	50 mg	1
エトドラク	ハイベン	内服	200 mg	0.17
メロキシカム	モービック	内服	10 mg	0.17
ナブメトン	レリフェン	内服	800 mg	0.17
ロキソプロフェンナ トリウム	ロキソニン	内服	60 mg	0.17
ナプロキセン	ナイキサン	内服	200 mg	0.17
ジクロフェナクナト リウム	ボルタレン	座薬	25 mg	0.17
スリンダク	クリノリル	内服	150 mg	0.17
モフェゾラク	ジソペイン	内服	75 mg	0.17
インドメタシン	インダシン	座薬	25 mg	0.17
インドメタシンファ ルネシル	インフリー	内服	200 mg	0.17
メフェナム酸	ポンタール	内服	125 mg	0.17
イブプロフェン	ブルフェン	内服	200 mg	0.17
アセトアミノフェン	ビリナジン	内服	1000 mg	0.17

がん疼痛治療のレシピ 第6刷 執筆・監修 的場元弘
春秋社 2008 東京 参照

応がないために臨床的使用は困難である。
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。 DPS は PEP の初期治療に関する実用的な重症化予知因子であると考えられる。

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。

また、PEP の発症と重症化には別の要因が存在すると考えられる。今後の課題である。

F. 参考文献

- 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.
- 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: 205-211.
- 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: 192-198.
- 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.
- 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: 327-334.
- 明石隆吉, 浜田知久馬, 永田虔二. Fifth Vital sign としての“痛み”. Surgery Frontier 2004; 11: 94-100.
- 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.
- 明石隆吉, 清住雄昭, 上田城久朗, ほか: ERCP関連手技後膵炎の重症度と鎮痛剤使用量の検討—重症化予知指標としての腹痛の評価—. 膵臓 26; 709-718: 2011.

表7 痛みの指標—オピオイド: DPS(Drug Pain Score)

一般名	製品名	1回量	DPS
硫酸モルヒネ	MS コンチン(徐放剤)	10 mg	1
	MS ツワイスクロン(徐放性カプセル)	10 mg	1
	カディアン(徐放性製剤)	20 mg	2
	ビーガード(除放剤)	20 mg	2
塩酸モルヒネ	塩酸モルヒネ末	10 mg	1
	塩酸モルヒネ錠	10 mg	1
	オプン	10 mg	1
	アンベック座薬	15 mg	2
	塩酸モルヒネ注	10 mg	2
	プレベノン注射液	10 mg	2
塩酸オキシコンドン	オキシコンチン(徐放錠)	20 mg	2
	オキノーム(散)	5 mg	0.4
	バビナール注	8 mg	2
フェンタニル	フェンタニル注	0.2 mg	2
リン酸コデイン	リン酸コデイン原末	10 mg	0.2
リン酸ジヒドロコデイン	リン酸ジヒドロコデイン原末	10 mg	0.2
塩酸ドラマドール	トラマール注	50 mg	1
ベンタゾシン	ベンタジン注	15 mg	1
塩酸ブレノルフィン	レベタン	0.2 mg	2

がん疼痛治療のレシピ 第6刷 執筆・監修 的場元弘
春秋社 2008 東京 参照

9. 明石隆吉, 清住雄昭, 上田城久朗, ほか : ERCP 後膵炎の重症化のメカニズム. 胆と膵 33; 123-129: 2012.
10. 明石隆吉, 清住雄昭, 上田城久朗, ほか : ERCP 後膵炎の重症化を防ぐポイントは?. 肝胆膵 64; 825-834: 2012.
11. 明石隆吉, 上田城久朗, 浜田知久馬 : 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—. 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23年度 総括・分担研究報告書. 東京, アークメディア, 2012; 128-136.
12. 明石隆吉, 清住雄昭, 上田城久朗, ほか : 1 施設による ERCP 関連手技後膵炎の発症に関する危険因子の前向き検討. 胆道 24; 179-185: 2010.
13. 明石隆吉, 清住雄昭, 上田城久朗, ほか : 検査時間15分以上は ERCP 後膵炎発症の危険因子である. 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. 東京, アークメディア, 2010, 96-100.
14. 明石隆吉, 清住雄昭, 上田城久朗, ほか : ERCP 後膵炎発症の危険因子と危険因子に伴う膵炎発症の予測確率. 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. 東京, アークメディア, 2011, 91-99.
15. 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: 307-312.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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—ペントゾシンとの封筒法による比較試験—. 臨床と研究 1989; 66: 260-277.
21. 武田和憲, 大槻 真, 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.
22. 田中 敏. 実践 心理データ解析. 新曜社 1996; p257.
23. Messmann H, Vogt W, Holstegge A, et al. Post-ERCP pancreatitis as a model for cytokine induced acute phase response in acute pancreatitis. Gut 1997; 40: 80-85.
24. 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: 1763-1769.
25. Watkins LR, Goehler LE, Relton J, Brewer MT, Maier SF. Mechanisms of tumor necrosis factor- α (TNF- α) hyperalgesia. Brain Res 1995; 692: 244-250.
26. 的場元弘. がん疼痛のレシピ 第6刷 執筆・監修 的場元弘 春秋社 2008 東京.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 明石隆吉, 清住雄昭, 上田城久朗, ほか : ERCP 後膵炎の重症化のメカニズム. 胆と膵 33; 123-129: 2012.
- 2) 明石隆吉, 清住雄昭, 上田城久朗, ほか : ERCP 後膵炎の重症化を防ぐポイントは?. 肝胆膵 64; 825-834: 2012.

2. 学会発表

- 1) JDDW2012 2012年10月13日 神戸 ワークショッピング20 患者にやさしいERCPの

工夫. W 20-1 : やさしい ERCP のための
後膵炎発症率に関する検査時間と造影剤
の量の解析 熊本地域医療センター 明
石隆吉, 清住雄昭, 中原和之.

- 2) 第100回日本消化器病学会九州支部例会
2012年11月3日 鹿児島 特別企画2
⑤「EST 治療導入前後の医療の変遷と今
後の展開」 熊本地域医療センター・ヘル
スケアセンター 明石隆吉.

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

感染性脾壊死に対する内視鏡的壊死巣除去術に関する全国調査

研究報告者 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

共同研究者

下瀬川徹（東北大学病院）、佐田尚宏（自治医科大学消化器・一般外科）
糸井隆夫（東京医科大学消化器内科）、入澤篤志（福島県立医科大学津医療センター準備室）
窪田賢輔（横浜市立大学附属病院内視鏡センター）、菅野敦（東北大学病院消化器内科）
中島賢憲（岐阜市民病院消化器内科）、岩井知久（北里大学消化器内科）
伊佐山浩通（東京大学消化器内科）、久居弘幸（伊達赤十字病院消化器内科）
井上宏之（三重大学消化器内科）、加藤博也（岡山大学消化器内科）
五十嵐久人（九州大学大学院病態制御内科学）、岡部義信（久留米大学消化器内科）
北野雅之（近畿大学消化器内科）、河上洋（北海道大学消化器内科）
林毅（札幌医科大学第4内科）、向井強（岐阜市民病院消化器内科）
木田光広（北里大学消化器内科）

【研究要旨】

感染性脾壊死に対する内視鏡的壊死巣除去術の日本における実態を調査する。

A. 研究目的

感染性脾壊死は多臓器不全や敗血症性ショックを合併し、34～40%と高い死亡率を示す重篤な病態である。壊死性脾炎に伴う壊死巣は4週以上経過すると液状化し、壊死組織と正常組織の境界が明瞭となり、walled-off pancreatic necrosis(WOPN)となる。感染性WOPNに対しては、従来、外科的な開腹による壊死巣除去術(ネクロセクトミー)が行われてきたが、術中の出血・腸管損傷、術後の麻痺性イレウス・創感染などの合併症発生率が高く、その予後は死亡率20-40%と極めて不良であり¹⁾、また、幸い救命できた場合においても入院期間は4～6ヶ月と長期にわたり、極めて治療に難渋する病態である。こうした状況の中で、より安全で効果的な治療法の開発が求められていたが、2000年にSeifertら²⁾が、超音波内視鏡(EUS)ガイド下に経消化管的に壊死腔にドレナージチューブを留置し、さらにその瘻孔を拡張して内視鏡を直接壊死腔に挿入して壊死物質を除去する内視鏡的壊死巣除去術(内視鏡的ネクロセクトミー)を報告した。その後、この治療法の有

用性については数多くの報告がなされているが、そのほとんどが少数例での検討である。多施設多数例での検討は、わずかにドイツ³⁾と米国⁴⁾からみられるが、これらの結果によると多くの症例が低侵襲下に比較的短期間で効率よく治療されている一方、合併症発生率も高く、重篤で致死的な合併症も少なからず認めている。

日本においても最近、感染性WOPNに対する内視鏡的ネクロセクトミーの治療報告が散見されるようになったが、もともと本症の発生頻度はそれほど高くなく、各施設単独での経験症例は少ないため、真の有効性あるいは危険性を把握するには情報が不十分である。そこで今回われわれは、日本における内視鏡的ネクロセクトミーの実態を調査するため、多施設から多数例のデータを集め、その治療成績・合併症の詳細について検討した。

B. 研究方法

学会・研究会抄録、あるいは全国主要病院への聞き取り調査の結果、内視鏡的ネクロセクトミーを行った経験があり、かつ今回の調査に参

加の意志が確認された全国16施設にデータシートを送付し、対象症例のデータを収集した。
【倫理面への配慮】

後ろ向きの疫学調査であり、患者の安全性について考慮する必要はないが、研究対象者に対する不利益として、個人情報の漏洩が懸念されたため、データシートには患者個人情報を記載せず、施設ごとに症例の通し番号を付け、各施設で保管とし、対象患者の個人情報が十分に守られるように万全の配慮を行った。また、画像データを公表する場合には、患者個人を特定できる情報を含まないようにした。

C. 研究結果

2011年11月から2012年1月までの期間にデータシートの配布および回収を行い、その後データの解析を行った。以下に解析結果の概要を記す。

2005年8月～2011年7月までの期間に全国16施設において57例に内視鏡的ネクロセクトミーが施行されていた。内視鏡治療単独での治療奏功は43例(75%)、入院期間は10～101日(中央値20日)。3例に追加治療(経皮的ドレナージ2例、経皮的ネクロセクトミー1例)が行われており、2例(67%)が治癒、1例は死亡。5例に外科的ネクロセクトミーが行われ、4例(80%)が治癒、1例は死亡。内視鏡的ネクロセクトミー治療期間中の合併症は19例(33%)にみられ、術中に起こったのが12例(出血8例/穿孔3例/空気塞栓1例)、手技施行後から次回施行までの待機期間中に起こったのが7例(出血4例/突然死1例/誤嚥性肺炎1例/イレウス1例)。手技関連死亡は計6例(11%：感染持続による多臓器不全2例/空気塞栓1例/脾仮性動脈瘤破裂1例/Mallory-Weiss 裂傷による大量出血1例/原因不明1例)であった。

上記結果は英文論文化し、現在投稿中である。

D. 考察

これまでに感染性WOPNに対する内視鏡的ネクロセクトミーの治療成績を多数例で検討した報告は少ないが、2009年にSeifertら³⁾はドイツにおける多施設の治療成績を後ろ向きに調

査してまとめ、93例の治療成績を報告した。これによると、治療成功率は80%，偶発症発生率26%，死亡率7.5%，平均入院期間46日とされ、合併症は出血、穿孔、空気塞栓などで、死亡例7例の原因是術中の出血1例・空気塞栓1例、敗血症4例、術後の多臓器不全1例であった。さらに2011年にGardnerら⁴⁾は、米国における多施設調査の結果を報告し、104例の治療例において治療成功率91%，合併症発生率14%，死亡率6.7%，初回ドレナージから壞死腔消失まで平均4.1ヶ月で、合併症は出血、穿孔、後腹膜気腫、空気塞栓などで、死亡例7例の原因是術中の出血2例・空気塞栓1例、上腸管膜動脈血栓症、心筋梗塞、腎不全、脾炎後仮性動脈瘤からの出血が各1例であった。これに対して今回の検討では、治療成功率75%，合併症発生率33%，死亡率11%，入院期間中央値20日であった。前の2つの報告と比較し、治療成功率が低く、合併症発生率が高いと思われたが、その理由としては全身状態不良例が多く含まれていたことが挙げられる。実際ASA(米国麻酔科学会)分類でみると、grade3以上が39例(grade4,5が10例)含まれております、治療成功例と不成功例におけるgrade3以上の症例の比率をみると、60%と93%と有意に不成功例でその比率が高かった($p = 0.0437$)。いずれにしろ、従来の外科的治療と比べれば、はるかに低侵襲で短期間に治療が可能であるが、その合併症発生率は比較的高く、重篤なものも多いということを認識しておく必要があると考えられた。

E. 結論

内視鏡的ネクロセクトミーは感染性WOPNに対する低侵襲で有効な治療法であり、入院も短期間ですむが、致死的な合併症が起こりうることを十分に認識し、適応を慎重に検討とともに、熟練した術者によって行われるべきである。

F. 参考文献

1. Slavin J, Ganeh P, Sutton R, Hartley M, Rowlands P, Garvey C, Hughes M, Neoptole-

- mos J. Management of necrotizing pancreatitis. World J Gastroenterol 2007; 7: 476–481.
2. Seifert H, Werhmann T, Schmitt T, Zeuzem S, Caspary WF. Retroperitoneal endoscopic debridement for infected peripancreatic necrosis. Lancet 2000; 356: 653–655.
 3. Seifert H, Biermer M, Schmitt W, Jürgensen C, Will U, Gerlach R, Kreitmair C, Meining A, Wehrmann T, Rösch T. Transluminal endoscopic necrosectomy after acute pancreatitis: a multicentre study with long-term follow-up (the GEPARD Study). Gut 2009; 58: 1260–1266.
 4. Gardner TB, Coelho-Prabhu N, Gordon SR, Gelrud A, Maple JT, Papachristou GI, Freeman ML, Topazian MD, Attam R, Mackenzie TA, Baron TH. Direct endoscopic necrosectomy for the treatment of walled-off pancreatic necrosis: results from a multicenter U.S. series. Gastrointest Endosc 2011; 73(4): 718–726.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 安田一朗, 中島賢憲, 向井 強, 岩下拓司, 土井晋平, 山内貴裕, 上村真也, 森脇久隆, 糸井隆夫. 感染性脾壊死に対する内視鏡的ネクロセクトミー. 胆と脾. 2012; 33: 1081–1084.

2. 学会発表

- 1) 中島賢憲, 安田一朗, 岩井知久, 伊佐山 浩通, 糸井隆夫, 久居弘幸, 井上宏之, 加藤博也, 菅野 敦, 齋田賢輔, 入澤篤志, 五十嵐久人, 岡部義信, 北野雅之, 河上 洋, 林 穀, 向井 強, 木田光広, 佐田尚宏, 下瀬川徹. 感染性脾壊死に対する直接内視鏡挿入下壊死巣除去術の日本における治療成績調査. 第83回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 2012年5月14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 |

DPC 病院 I 群における急性膵炎の損益分析

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

十亀義生，保田宏明，片岡慶正（京都府立医科大学大学院消化器内科学）
橋本 悟，三木恒治（京都府立医科大学経営改善タスクフォース）

【研究要旨】

本各個研究プロジェクトでは、2012年の診療報酬改定の前後で急性膵炎の損益がどのように変化したかを DPC 病院 I 群の立場で解析した。

重症急性膵炎では軽症例に比して多額の資源を投入する治療を行うものの2010年 DPC 制度では重症例・軽症例とも同額の疾患群分類であったため、重症度が高いほど低収益となるという問題点があった。2012年診療報酬改定により、急性膵炎の一部の疾患群分類で軽症と重症が区別される改定が実施されるようになり、軽症例の収益性の低下、重症例の収益性の上昇が起こり上記の問題点が大きく是正されていた。

A. 研究目的

急性膵炎は入院加療を要する疾病であり、とくに重症急性膵炎は高次医療施設への搬送が推奨されている。高次医療施設の厳密な定義はないが、その多くは DPC 対象病院であり、大学病院本院で構成される DPC 病院 I 群の多くは高次医療施設に相当すると考えられる。急性膵炎治療に対して濃厚治療を行えば、収益性を損なう可能性がある。他方、軽症急性膵炎からの死亡例は極めて稀であり、医療資源の投入は重症急性膵炎に比して格段に少ない可能性があ

る。わが国では、診療報酬改定が 2 年に 1 度行われており、2012年の診療報酬改定では、手術を行った場合の疾患群分類において、重症急性膵炎にと軽症急性膵炎の DPC 点数が区別されることとなった(表 1)。本各個研究プロジェクトは、2012年の診療報酬改定の前後で急性膵炎の損益がどのように変化したかを DPC 病院 I 群の立場で検証することを目的とした single center study である。

表 1 2012診療報酬改定における急性膵炎(診断群060350)DPC 点数.

番号	診断群分類 番号	傷病名	手術名	手術・処 置等1	手術・処 置等2	副傷 病	重症度等	入院日数 I	入院日数 II	入院日数 III	入院点数 I	入院点数 II	入院点数 III
1118	060350xx99x0xx	急性膵炎	手術なし		なし			6	12	23	3049	2253	1915
1119	060350xx99x1xx	急性膵炎	手術なし		あり			12	23	48	3637	2647	2250
1120	060350xx97x0xx	急性膵炎	その他の手 術あり		なし			9	17	33	3027	2187	1859
1121	060350xx97x1xx	急性膵炎	その他の手 術あり		あり			21	41	94	3670	2688	2285
1122	060350xx0100x0	急性膵炎	急性膵炎手 術等	なし	なし	軽症	9	18	37	2950	2179	1852	
1123	060350xx0100x1	急性膵炎	急性膵炎手 術等	なし	なし	重症	11	22	46	3065	2265	1925	
1124	060350xx0101x0	急性膵炎	急性膵炎手 術等	なし	あり	軽症	18	36	78	3218	2379	2022	
1125	060350xx0101x1	急性膵炎	急性膵炎手 術等	なし	あり	重症	24	47	98	3440	2523	2145	
1126	060350xx0110x0	急性膵炎	急性膵炎手 術等	あり	なし	軽症	11	22	41	2977	2200	1870	
	060350xx0110x1	急性膵炎	急性膵炎手 術等	あり	なし	重症				出来高			
1127	060350xx0111x0	急性膵炎	急性膵炎手 術等	あり	あり	軽症	25	49	111	3517	2580	2193	
1128	060350xx0111x1	急性膵炎	急性膵炎手 術等	あり	あり	重症	35	70	149	3564	2634	2239	

B. 研究方法

2008年4月から2012年12月までに急性膵炎(診断群060350)を主病名として入院した症例を対象とした。他の診断群分類で入院し、ERCP後などの内視鏡的検査・処置により急性膵炎を来たしたものは対象から除外した。また、現行のDPC制度では「膵仮性嚢胞」K863で入院したものや、「他に分類される疾患における膵の障害」K871も急性膵炎(診断群060350)としてコードされているが、急性膵炎の収益分析とは異なるため、これらの症例も対象から除外した。急性膵炎重症度分類2008に従って、軽症急性膵炎(MAP)と重症急性膵炎(SAP)に分類した。また、急性膵炎(診断群060350)として入院しているが、腹部症状、膵酵素上昇、画像異常のうち1項目しか満たさず、急性膵炎とは診断できなかった症例をCREPE¹⁾と称し、併せて解析対象とした。出来高との差額をDPC解析ソフト;EVE ver.2.4.4にて計算し収益性の指標とした。入院日別の解析としては、出来高との差額を入院40病日まで追跡した。EVE ver 2.2.4では、2010年3月以前の症例は2012年度DPC制度では計算できず、また、2012年4月以降の症例は2008年度DPC制度では計算できない。そのため、一部の症例はどちらか一方のDPC点数でのみ計算可能であり、2010年DPC計算対象症例は41例(57.1 ± 15.8 歳, M : F = 24 : 17, CREPE : MAP : SAP = 7 : 21 : 13), 2012年

DPC計算対象症例は21例(50.0 ± 14.6 歳, M : F = 13 : 8, CREPE : MAP : SAP = 5 : 11 : 5), うち両DPC重複18例とした。入院日から4日間の厚労省重症度スコア(新, 旧), APACHE II, SIRSスコア、ならびに入院時のCT grade(2008)を算出し、その最高値を求めた。

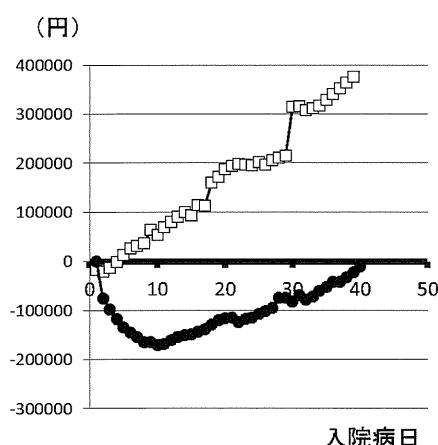
C. 研究結果

図1に2010 DPC点数, 2012 DPC点数における出来高との差額の入院日からの推移を示す。2010 DPC点数では、MAPで出来高との差額が直線的に増加しているが、SAPでは、マイナス差額が40病日に至るまで持続していた。2012 DPC点数では、MAPでの差額は依然として直線的増加であるが、差額の伸びがかなり低下していた。SAPでは、マイナス差額からの持続が15病日までとなり、MAPとSAPとの収益性の差は正されていた。

2010 DPC点数では、CPEPEやMAPに比べて有意に低差額であったSAPであったが、2012 DPC点数では四分位範囲が広いものの差額の改善がみられた(図2)。

図3に急性膵炎の各種スコア²⁾と最終損益(DPC点数と出来高との差額)との関係を示す。2010 DPC点数では、発症4日目までのAPACHE IIスコア・SIRSスコアが高いほど最終損益が有意にマイナスとなっていた。2012 DPC点数ではこの有意性は消失し、発症

2010 DPC点数



2012 DPC点数

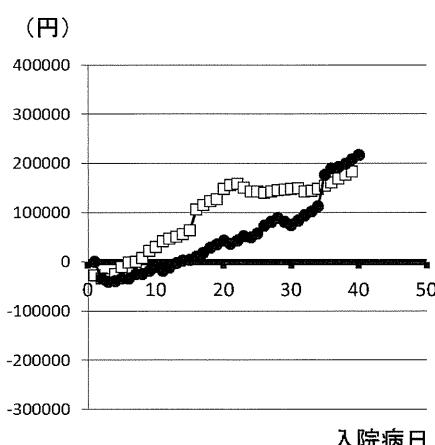


図1 2010 DPC点数, 2012 DPC点数における出来高との差額の入院日からの推移。
縦軸; DPC点数と出来高との差額(円). □; 軽症急性膵炎. ●; 重症急性膵炎.

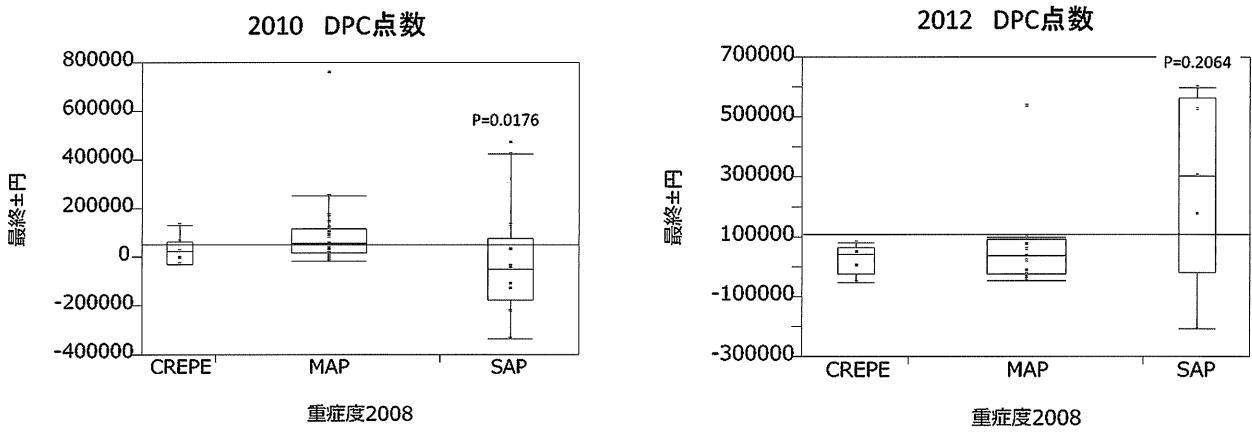


図2 2008年重症度別の最終損益(DPC点数と出来高との差額).

CREPE ; 急性脾炎(診断群060350)として入院しているが、腹部症状、酵素上昇、画像異常のうち1項目しか満たさず、急性脾炎とは診断できなかった症例.

MAP ; 軽症急性脾炎.

SAP ; 重症急性脾炎

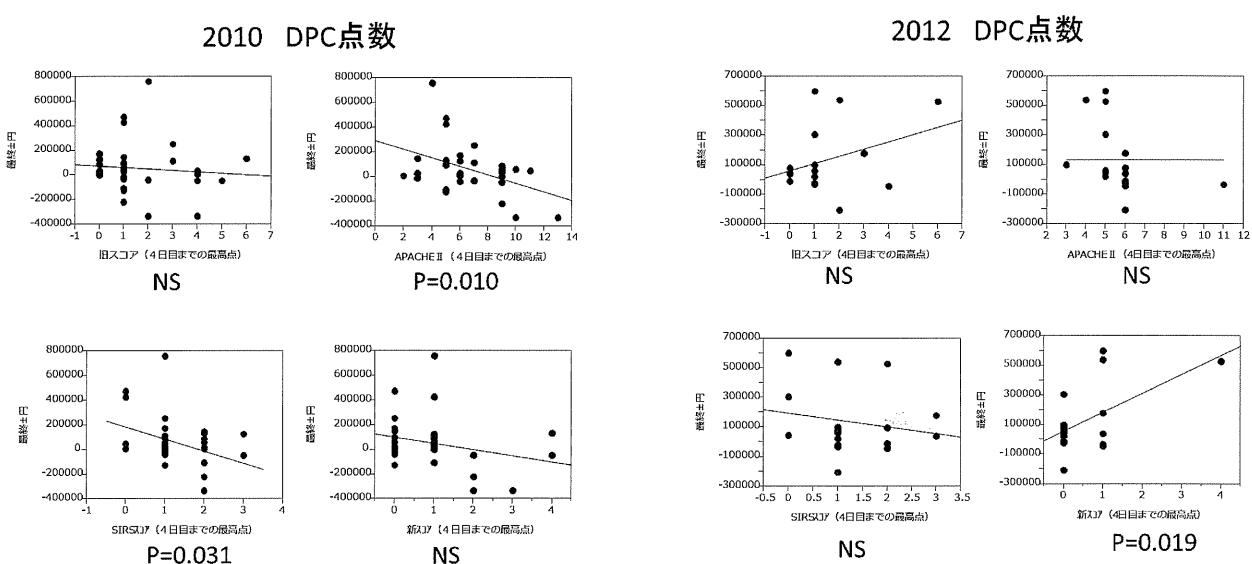


図3 2010 DPC点数、2012 DPC点数における各種スコア(発症4日目までの最高点)と最終損益(DPC点数と出来高との差額)との関係.

旧スコア ; 1999年急性脾炎重症度スコア

新スコア ; 2008年急性脾炎重症度スコア

4日目までの2008年重症度スコア(現行スコア)が高いほどプラス差額となっていた.

D. 考察

本研究は対出来高比較としての検討に留まるため、厳密な収益性の評価ではない。多岐にわたる疾患の診療にあたって固定費と変動費の計算は容易ではなく、急性脾炎診療に対しても、損益分岐点の算出は極めて困難である。しかし、2010 DPC点数では、SAPの収益性がMAPに比して低く、さらに重症度が高いほど低収益になっていた可能性がある。これは、SAPではMAPよりは高額の資源投入がなされるが、

DPC点数は同じであったことに起因することは明らかである。われわれの以前の検討では、蛋白分解酵素阻害薬だけに着眼してもSAPではMAPに比して3.24倍の資源投入がみられた³⁾。熊本ら⁴⁾の検討においても、重症度スコアが高い急性脾炎では1日単価が高額になることを示しており、SAPではMAPに比して資源投入量が高いことは明白である。2008年、2010年の診療報酬制度ではMAPとSAPで同額のDPC点数であった。2012年の診療報酬改定により、急性脾炎の一部の疾患群分類でMAPとSAPが分離されたことで、両者の収益の隔絶が是正されたことが示唆された。これ