

## 難治性膵疾患に関する調査研究

区分	氏名	所属機関	職名	
研究代表者	下瀬川 徹	東北大学病院	病院長・教授	
研究分担者	伊佐地 秀司	三重大学大学院臨床医学系講座肝胆膵・移植外科学	教授	
	石黒 洋	名古屋大学総合保健体育科学センター	教授	
	糸井 隆夫	東京医科大学病院消化器内科	准教授	
	伊藤 鉄英	九州大学大学院医学研究院病態制御内科学	准教授	
	乾 和郎	藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科学	教授	
	大西 洋英	秋田大学大学院医学系研究科消化器内科学	教授	
	大原 弘隆	名古屋市立大学大学院地域医療教育学	教授	
	岡崎 和一	関西医科大学内科学第三講座(消化器肝臓内科)	主任教授	
	片岡 慶正	大津市民病院	院長	
		京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学(兼務)	特任教授	
	神澤 輝実	東京都立駒込病院消化器内科	部長	
	川 茂幸	信州大学総合健康安全センター	教授	
	木原 康之	特定医療法人北九州病院北九州総合病院内科・消化器内科	内科主任部長	
	木村 理	山形大学医学部外科学第一講座	主任教授	
	阪上 順一	京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学	講師	
	佐田 尚宏	自治医科大学消化器・一般外科	教授	
	白鳥 敬子	東京女子医科大学消化器内科学	主任教授	
	杉山 政則	杏林大学医学部外科	教授	
	武田 和憲	独立行政法人国立病院機構仙台医療センター外科	臨床研究部長	
	竹山 宜典	近畿大学医学部外科学肝胆膵部門	主任教授	
	田中 雅夫	九州大学大学院医学研究院臨床・腫瘍外科	教授	
	丹藤 雄介	弘前大学大学院保健学研究科医療生命科学領域	教授	
	成瀬 達	みよし市民病院	院長	
	能登原 憲司	倉敷中央病院病理検査科	主任部長	
	平野 賢二	東京大学消化器内科	助教	
	廣岡 芳樹	名古屋大学医学部附属病院光学医療診療部	准教授	
	真弓 俊彦	産業医科大学医学部救急医学講座	教授	
	峯 徹哉	東海大学医学部消化器内科	主任教授	
	研究協力者	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
		安藤 朗	滋賀医科大学大学院感染応答・免疫調節部門(消化器免疫)	教授
		飯山 達雄	高知大学医学部附属病院次世代医療創造センター	データマネジメント部門長
		五十嵐 良典	東邦大学医学部内科学講座消化器内科(大森)	教授
石川 卓哉		名古屋第一赤十字病院消化器内科	第2消化器内科副部長	
入澤 篤志		福島県立医科大学会津医療センター消化器内科学講座	教授	
江川 新一		東北大学災害科学国際研究所災害医療国際協力学	教授	
大村谷 昌樹		熊本大学生命資源研究・支援センター技術開発分野	准教授	
春日井 俊史		中東遠総合医療センター消化器内科	部長	
北川 元二		名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科	教授	
木村 憲治		国立病院機構仙台医療センター消化器内科	医長	
桐山 勢生		大垣市民病院消化器内科	主任部長	
窪田 賢輔		横浜市立大学附属病院内視鏡センター	准教授	
耕崎 拓大		高知大学教育研究部医療学系	助教	
小嶋 聡一		理化学研究所微量シグナル制御技術開発特別ユニット	特別ユニットリーダー	
児玉 裕三		京都大学医学研究科消化器内科学講座	助教	
佐藤 晃彦		栗原市立栗原中央病院内科	部長	
佐藤 賢一		宮城県立がんセンター研究所・がん幹細胞研究部	部長	
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	病院教授	
田妻 進		広島大学病院総合内科・総合診療科	教授	

区 分	氏 名	所 属 機 関	職 名
	辻 一 郎	東北大学大学院公衆衛生学	教 授
	中 村 光 男	弘前市医師会健診センター	所 長
	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
	小 林 剛	仙台市医療センター消化器内科	部 長
	古 屋 智 規	秋田赤十字病院総合診療科	総合診療科部長
	堀 口 明 彦	藤田保健衛生大学総合外科・膵臓外科	教 授
	牧 野 直 彦	山形大学医学部附属病院光学医療診療部	准教授
	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	産業医科大学医学部公衆衛生学教室	教 授
	丸 山 勝 也	国立病院機構久里浜医療センター	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
	森 岡 千 恵	奈良県立五條病院	内科医長・臨床検査部長
	安 田 一 朗	岐阜大学大学院医学系研究科地域腫瘍学講座	准教授
	山 口 武 人	千葉県がんセンター	副病院長
	吉 田 仁	昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門	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分野	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	東北大学大学院消化器病態学分野	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分野	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呼吸器病態制御学	講 師
	市 原 朋 子	高松赤十字病院小児科	医 師
	伊 藤 孝 一	名古屋市立大学病院分べん・成育先端医療センター	助 教
	今 井 博 則	筑波メディカルセンター小児科	診療科長
	白 杵 二 郎	日本医科大学武蔵小杉病院呼吸器内科	部長代理、講師
	遠 藤 彰	磐田市立総合病院小児科	部 長
	影 山 さち子	国立病院機構宇都宮病院小児科	医 長
	掛 江 直 子	国立成育医療研究センター研究所成育保健政策科学研究室	研究室長
	神 田 康 司	名古屋第二赤十字病院小児科	小児アレルギー科部長
	慶 長 直 人	公益財団法人結核予防会結核研究所生体防御部	部 長
	洪 繁	慶應義塾大学医学部システム医学	講 師
	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
	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
	高 原 賢 守	兵庫県立塚口病院小児科	医 長
	東 馬 智 子	金沢大学附属病院小児科	助 教
	日 高 孝 子	国立病院機構小倉医療センター呼吸器内科	医 長
	藤 木 理 代	名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科	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	准教授
事務局	正 宗 淳	東北大学大学院消化器病態学分野 〒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25年度総括研究報告書

研究代表者 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。二次調査の結果では男女比は1.9：1であり、重症例は19.7%であった。三大成因はアルコール性・胆石性・特発性であった。急性膵炎全体での致命率は2.6%、軽症では0.8%、重症では10.1%であった。
- ② 重症急性膵炎治療開始の golden time に基づいた診療連携の実態調査を行い、急性膵炎患者診療連携の把握と今後の課題を明らかにした。
- 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を行い、収支改善へ向けた DPC 内容・診療報酬の見直しについて検討した。
- 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を行った。
- ⑥ 膵炎局所合併症(膵仮性嚢胞、感染性膵壊死等)に対する診断・治療コンセンサスとして、感染性膵壊死に対する低侵襲治療と仮性嚢胞の内視鏡治療を統合した指針作成を予定した。
- 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を行った。
- ⑧ 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。
- ⑨ 急性膵炎初期診療コンセンサスのポケット版を作成した。
- ⑩ 急性膵炎重症化の早期予知としての perfusion CT の有用性を検討した。
- ⑪ 急性膵炎における血液浄化療法の実態と有効性について検討した。
- ⑫ 急性膵炎重症化の新規予測マーカーの開発のため、多施設共同研究を行った。
- ⑬ 急性膵炎における尿中 trypsinogen2 および尿中 TAP 測定の多施設検討を継続している。
- ⑭ E RCP 後膵炎の疫学調査を行った。
- ⑮ E RCP 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。
- ⑯ E RCP 後膵炎の重症度判定における尿中トリプシノーゲン2 と TAP の意義につき検討した。

#### II. 慢性膵炎

- ① 2011年1年間の慢性膵炎の全国調査にて1,953人分の2次調査票を回収し、本邦の慢性膵炎患者の成因、年齢、性別などを明らかにした。高齢患者の増加が明らかとなった。
- ② 慢性膵炎発症に関与する膵炎関連遺伝子異常を、次世代シークエンサーを用いて網羅的に解析した。52名の慢性膵炎患者の全エクソン解析により、既知の膵炎関連遺伝子の評価と、未知の膵炎関連遺伝子の候補の絞り込みを行った。
- ③ 30歳未満発症の若年性特発性慢性膵炎患者の症例登録と遺伝子解析を行い、平成26年1月までに102人を登録、75人の解析を行った。それらのデータを用いてインド、台湾およびデンマークの施設との共同研究で国際比較を行う。
- ④ 早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例を対象に前向き予後調査を行った。全登録症例113例であった。2年間の経過観察期間が終了した。
- ⑤ 2010年に本研究班で作成した「膵石症に対する内視鏡ガイドライン」を改訂した。
- ⑥ 2010年に本研究班が作成した「慢性膵炎診療の禁酒・生活指導指針」が、十分に理解・実践されているか、および問題点を明らかにするためアンケート調査を実施した。
- ⑦ 膵性糖尿病の治療指針を作成した。

- ⑧ 膵線維化を定量する検査法として、shear wave 法の有用性を膵切除組織の病理像との対比により検証し証明した。
- ⑨ 膵組織の弾性を評価することができる EUS エラストグラフィを用いて、慢性膵炎の病期における膵組織弾性を評価した。早期慢性膵炎症例の拾い上げに有用である可能性がある。
- ⑩ 慢性膵炎と膵癌の関連性に及ぼす手術の影響について調査を行った。慢性膵炎の手術症例では膵癌の発生が有意に少なく、その背景に手術による高い炎症鎮静効果が発癌を抑制している可能性が示唆された。
- ⑪ 膵癌の疑いで切除された慢性膵炎症例と非膵癌と考え経過観察した膵癌症例について症例集積と Profile 調査を行い、「診断が困難な慢性膵炎・膵癌症例アトラス」を作成した。
- ⑫ インクレチン負荷 BT-PABA 試験の新しい膵外分泌機能検査法としての可能性について検討を行った。

### Ⅲ. 膵嚢胞線維症

- ① 膵嚢胞線維症(CF)登録制度を利用した CF の実態調査を行った。
- ② CF の新規および未承認薬の現況に関する調査を行った。
- ③ CF の膵外分泌機能を評価した。
- ④ CF の栄養状態を評価した。

### Ⅳ. 自己免疫性膵炎

- ① 2011年受療患者数の自己免疫性膵炎(AIP)全国疫学調査二次調査を行い、185施設から、男性703例 女性217例、不明16例の計936例が集計され、解析した。
- ② 国際コンセンサス診断基準(ICDC)の妥当性を検討するために集積した症例から Type 2 AIP と AIP-not otherwise specified(NOS)を抽出し、その臨床背景を調査した。
- ③ 炎症性腸疾患を合併する AIP の臨床背景を調査した。
- ④ 自己免疫性膵炎診療ガイドラインを改訂した。
- ⑤ AIP の再燃に対するステロイド維持療法の有用性について施行した多施設ランダム化比較試験の経過を報告した。
- ⑥ AIP の治療におけるステロイド以外の免疫抑制剤の有用性を検討した。
- ⑦ AIP の治療に関する国際比較を行った。
- ⑧ 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。
- ⑨ LPSP と IDCP の免疫学的相違を検討した。

## 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

本研究班は平成25年度において、急性膵炎・重症急性膵炎の臨床像を明らかにし、よりよい治療体系の確立に資することを目的として以下の検討を行った。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の適切な診断分類と点数の提言、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。また、急性膵炎・重症急性膵炎診療の改善のため、以下の検討も行った。⑥膵炎局所合併症(膵仮性嚢胞、感染性膵壊死等)

に対する診断・治療コンセンサス作成, 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重症急性膵炎における腸管対策としての経腸栄養についての検討, ⑨急性膵炎初期診療コンセンサスのポケット版作成, ⑩急性膵炎重症化の早期予知としての perfusion CT の有用性評価, ⑪急性膵炎における血液浄化療法の実態と有効性についての検討, 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 測定の実態と多施設検討, ⑭ ERCP 後膵炎疫学調査, ⑮ ERCP 後膵炎の薬剤効果についての検討, ⑯ ERCP 後膵炎の重症度判定における尿中トリプシノーゲン2 と TAP の意義の検討

## 1. 急性膵炎, 重症急性膵炎の全国調査

### B. 方法

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を対象とし, 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科へ第一次調査票を送付した。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%とした。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。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779施設に第二次調査票を送付した。

### C. 結果

第二次調査の結果は以下の通りであった。

#### 1) 性別・年齢分布

急性膵炎2,694例中, 男性は1,751例, 女性は943例で男女比は1.9:1, 患者の平均年齢は60.9±18.1歳であった。重症度判定が可能であった2,292例のうち軽症例は1,840例(80.3%), 重症例は452例(19.7%)であった(表1)。

#### 2) 成因

急性膵炎の成因はアルコール性が最多の33.5%を占め, 次いで胆石(26.9%), 特発性(16.7%), 術後(2.3%), 診断的 ERCP(1.9%), 高脂血症(1.8%)の順であった。男性ではアルコール性(46.2%)が最も多く, 次いで胆石が19.7%, 特発性が13.4%を占めていた。女性では胆石が40.3%と最も頻度が高く, 次いで特発性(22.8%), アルコール性(9.9%)の順であった(表2)。成因を年齢別に解析すると30-50代ではアルコール性が多く, 胆石性は加齢に伴い増加した(図1)。

#### 3) 初発症状

急性膵炎の初発症状は心窩部痛(71.2%), 次いで嘔吐(22.9%), 背部痛(12.0%), 発熱(6.5%)の順であった。

#### 4) 併存疾患

急性膵炎の併存疾患として最も多く認められた疾患は慢性膵炎(9.9%), 糖尿病(7.8%), 心疾患(6.8%), 肝疾患(4.5%)の順であった。

表1 重症度別患者数

重症度	総数	男	女
軽症	1840(80.3%)	1213(80.8%)	627(79.3%)
重症	452(19.7%)	288(19.2%)	164(20.7%)
合計	2292(100%)	1501(100%)	791(100%)

表2 急性膵炎の成因

成因	男 (%)	女 (%)	計 (%)
アルコール	809 46.2%	93 9.9%	902 33.5%
胆石	345 19.7%	380 40.3%	725 26.9%
特発性	234 13.4%	215 22.8%	449 16.7%
診断的 ERCP	27 1.5%	23 2.4%	50 1.9%
乳頭処置後	22 1.3%	15 1.6%	37 1.4%
膵胆管合流異常	6 0.3%	8 0.8%	14 0.5%
高脂血症	37 2.1%	12 1.3%	49 1.8%
術後	36 2.1%	25 2.7%	61 2.3%
薬物	9 0.5%	12 1.3%	21 0.8%
膵腫瘍	30 1.7%	17 1.8%	47 1.7%
腹部外傷	2 0.1%	0 0.0%	2 0.1%
遺伝性	0 0.0%	6 0.6%	6 0.2%
家族性	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%
膵管非融合	4 0.2%	7 0.7%	11 0.4%
自己免疫性膵炎	8 0.5%	1 0.1%	9 0.3%
十二指腸乳頭部疾患	13 0.7%	6 0.6%	19 0.7%
その他	105 6.0%	74 7.8%	179 6.6%
無記入	64 3.7%	49 5.2%	113 4.2%
計	1751 100.0%	943 100.0%	2694 100.0%

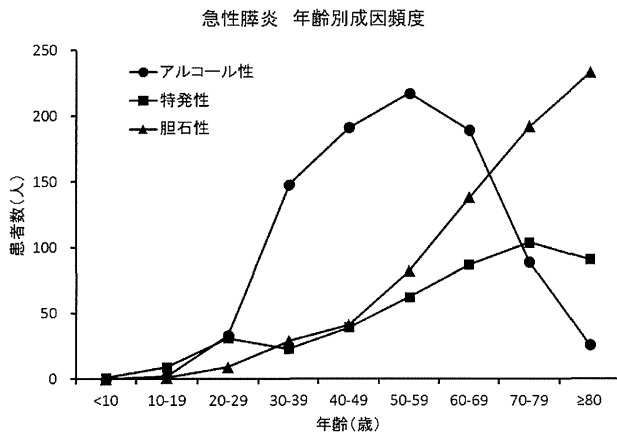


図 1

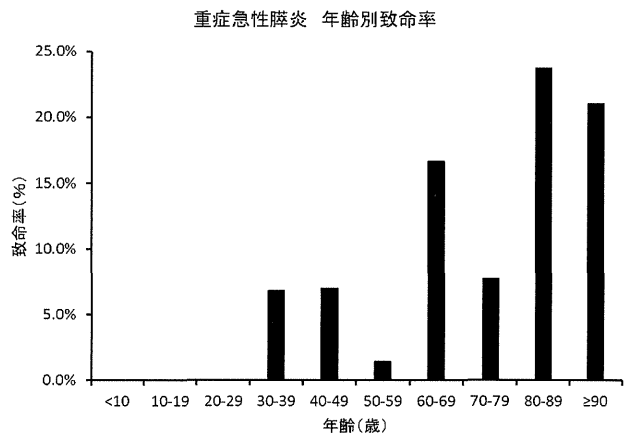


図 3

表 3 急性膵炎の致命率

	転帰判明者	死亡数	膵炎関連死	膵炎非関連死	無記載	致命率
軽症	1731	49	14	29	6	0.8%
重症	427	58	43	11	4	10.1%
全体	2158	107	57	40	10	2.6%

表 4 予後因子スコア・CT grade と致命率

	転帰判明者	死亡数	膵炎関連死	膵炎非関連死	無記載	致命率
スコアのみ	40	5	3	1	1	7.5%
CT gradeのみ	238	16	10	5	1	4.2%
両方	81	25	21	3	1	25.9%

急性膵炎 死亡時期分布

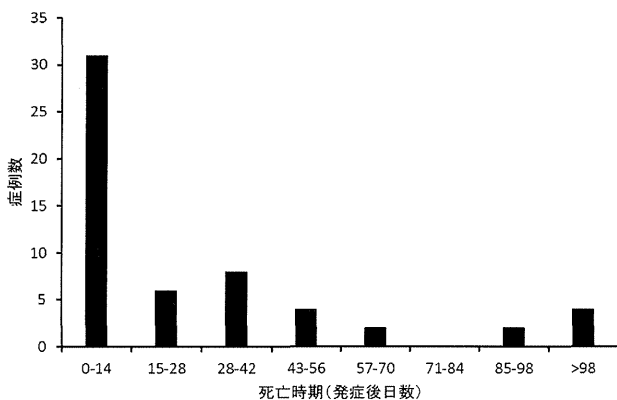


図 2

表 5 旧重症度スコアおよび予後因子スコアと致命率の関連

旧重症度スコア	転帰判明者	死亡数	膵炎関連死	膵炎非関連死	無記載	致命率
軽症	239	5	2	3	0	0.8%
中等症	124	3	1	1	1	0.8%
重症	106	11	8	2	1	7.5%

予後因子スコア	転帰判明者	死亡数	膵炎関連死	膵炎非関連死	無記載	致命率
軽症	441	15	7	6	2	1.6%
重症	28	4	4	0	0	14.3%

## 5) 転帰

転帰判明症例2,158例中、死亡が確認された例が107例(膵炎関連死57例)であった。急性膵炎全体での致命率は2.6%、軽症では0.8%、重症では10.1%であった(表3)。膵炎関連死57例のうち、31例(54.4%)が発症2週間以内に死亡していた(図2)。30歳未満の重症急性膵炎では死亡例がなく、80歳以上で致命率が20%を超えていた(図3)。

予後因子スコアとCT gradeの両者が記載されていた重症急性膵炎359例について予後因子スコアのみで重症とされた群、CT gradeのみで重症とされた群、両者とも重症の基準を満たす群に分けて致命率を比較すると、予後因子スコアのみで重症とされた群で致命率は7.5%、CT gradeのみ

の群で4.2%、両者とも重症基準を満たす群では25.9%であった(表4)。

## 6) 旧重症度スコアとの関係

旧重症度スコアおよび予後因子スコアの両者が記載されていた症例を分類して致命率を比較したところ、旧重症度スコア軽症群の致命率は0.8%、中等症群は0.8%、予後因子スコア軽症群は1.6%であった。一方、旧重症度スコア重症群の致命率は7.5%、予後因子スコア重症群の致命率は14.3%であった(表5)。

## D. 考察

今回の全国調査で2011年の急性膵炎受療患者数は63,080人と推定された。2003年の推定受療患者数は35,300人<sup>2)</sup>、2007年の推定受療患者

者数が57,560人<sup>3)</sup>であり、10年間で1.8倍の増加となった。急性膵炎受療患者数は依然として増加していた。急性膵炎の成因としては、2003年、2007年の全国調査同様、アルコール性、胆石性、特発性が3大要因であった。本調査では重症例は急性膵炎全体の19.7%を占めていた。重症急性膵炎の致命率は10.1%であり、前回調査(8.0%)よりも増加していた。本調査では重症度判定基準が前回調査と異なり、より重症度の高い症例が重症例に多く含まれる基準となっていることが影響したものと考えられる。このことは予後予測因子としてより精度の高い判定基準となったことを示唆しており、新基準の重症例については厳重な管理が必要であると考えられる。特に重症例のうち予後因子スコアとCT gradeの両方で重症基準を満たす症例の致命率は25%を超えており、最も注意を要する患者群であることが示された。また、80歳以上の重症急性膵炎における致命率も20%を超えており、今後の本邦における高齢化の進行と急性膵炎の予後との関連についても検討を要するものと思われる。

## 2. 重症急性膵炎治療開始のgolden timeに基づいた診療連携の構築：地域ごとの具体的診療連携の提言

### B. 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調査対象診療科を受療した患者である。急性膵炎、重症急性膵炎の全国調査の一次調査にて患者ありと返答のあった病院を対象として、2次調査票を郵送した。本研究は2次調査の結果を用いて行われた。本研究で示す死亡率は、死亡退院した患者の率であり膵炎非関連死も含まれる。

### C. 結果

2011年1年間の受療患者を対象とした急性膵炎全国調査2011の2次調査で収集された2,694名分の調査票を解析した。施設を病床数により199床以下、200-399床、400-599床、600-799床、800床以上の5群に分けて解析を行った。施設数はそれぞれ199床以下33、200-300床66、400-599床68、600-799床50、800床以上37であった。①ICU(Intensive Care Unit)を備える、②IVR(Interventional Radiology)が可能である、③血液浄化療法を行うことができる、④膵疾患の外科手術を行うことができる、⑤胆膵の緊急内視鏡を行うことができる、⑥NST(Nutrition Support Team)がある、⑦ICT(Infection Control Team)がある、⑧夜間・休日の対応が可能である、の8項目について調査を行い、病床数が199床以下の施設は①から⑧の全てを備える施設の割合が6.1%、200-399床の施設では31.8%と低かったのに対し、600床以上の施設では90%以上であった(表6)。

重症患者の死亡率は病床数により明らかに差があり、399床以下の比較的小規模な施設では重症急性膵炎患者の致命率は約20%であるが、600-799床の施設では10.2%、800床以上の施設では致命率は9.5%と約1/2であった。軽症患者が死亡退院する率については400床以上の施設では1%未満、特に800床以上では0%であったが、199床以下の施設では3.3%、200床から399床の施設では1.6%と一定数の患者が死亡していた(表7)。

急性膵炎患者の搬送理由については、最も多い理由が急性膵炎の診療をしていない施設が診療を行っている施設へ搬送するケースであり、搬送患者全体の約40%を占めた(表8)。搬送理由の中で3番目に多かったのは「重症ではな

表6 254施設の施設基準：項目を満たす施設の割合(%)

病床数	ICU	IVR	血液浄化	外科	緊急内視鏡	NST	ICT	夜間・休日 対応可能	全て備える	重症急性膵炎 に対応可能
199床以下	21.2	33.3	54.5	69.7	51.5	81.8	84.8	63.6	6.1	36.4
200-399床	42.4	53.0	80.3	81.8	80.3	92.4	93.9	69.7	31.8	57.6
400-599床	88.2	94.1	92.6	97.1	98.5	97.1	100	95.6	76.5	91.2
600-799床	98.0	96.0	100	98.0	100	98.0	96.0	94.0	92.0	92.0
800床以上	100	100	100	100	100	97.3	100	97.3	94.6	100



表7 254施設における急性膵炎の診療実態

病床数	患者数	入院時重症者率 (%)	経過中重症者率 (%)	転送率 (%)	軽快退院率 (%)	死亡退院率 (%)	重症患者死亡率 (%)	軽症患者死亡率 (%)
199床以下	149	8.7	10.7	4.7	53.0	4.7	18.8	3.3
200-399床	720	11.0	14.2	2.6	83.3	4.9	19.6	1.6
400-599床	780	14.7	19.5	2.3	81.3	3.7	14.9	0.6
600-799床	527	19.5	23.0	1.3	79.9	2.8	10.2	0.7
800床以上	518	27.4	32.6	1.0	84.0	3.3	9.5	0

表8 搬送理由

搬送理由	患者数 (n=618)	患者割合 (%)
前医では急性膵炎の診療をしていない	242	39.2
専門的な治療目的	92	14.9
重症でないが重症化を危惧したため	65	10.5
CT grade で重症となった	48	7.8
予後因子スコアで重症となった	16	2.6
予後因子スコアと CT grade の両方で重症となった	14	2.3
療養・リハビリ目的	15	2.4
(急性膵炎の診断をされていない)	33	5.3
その他 (前医で治療したが軽快せず)	9	1.5
(満床のため転送)	8	1.3
(その他)	76	12.3

表9 搬送理由による搬送時間の比較

搬送理由	搬送時間 (中央値)	搬送理由詳細	搬送時間 (中央値)
急性膵炎の診療をしていない	11.5時間		
専門治療目的	24時間	専門治療の内訳：内視鏡治療42.4%，動注10.9%，血液浄化9.8%，外科手術4.3%，その他32.6%	
重症化を危惧	16時間		
重症と診断	24時間	予後因子で重症	35時間
		CT grade で重症	19.5時間
		予後因子と CT grade の両方	19時間

いが重症化を危惧したため」という理由であり(約10%)，これは予後因子で重症と診断(2.6%)，CT grade で重症と診断(7.8%)，予後因子と CT grade の両方で重症と診断(2.3%)のいずれよりも多く，これら3つをすべて合わせた12.7%に匹敵した(表8)．このように重症度を診断していない患者や重症ではない患者の搬送が多数みられた．搬送理由と搬送までの時間について検討したところ，「急性膵炎の診療をしていない」場合と「重症ではないが重症化を危惧したため」では，発症から搬送までの時間が極めて早かった(表9)．これに対し，「重症と診断したため」では全体で24時間であり，特に「予後因子で重症と診断したため」では中央値で35時間と最も搬送まで時間を要した．一方，「CT grade で重症と診断」は19.5時間と短時間で搬送されていた．

#### D. 考察

本研究班では前回の全国調査で搬送時間と患

者の致命率の検討を行った結果，発症から48時間を超えて搬送された患者の致命率が高いことが明らかとなったために急性膵炎患者を高次施設へ搬送する golden time を発症から48時間以内と定義した<sup>4)</sup>．今回の全国調査では，診療連携の実態に関する項目を盛り込み，急性膵炎患者搬送の現状を調査した．

施設の設備・診療体制については399床以下の施設では調査項目全てを備える施設は約30%と少数であり，特に199床以下の施設では設備・体制が整っている施設は6.1%と極めて少数であるために重症急性膵炎への対応は困難と思われた．設備・診療体制は患者の致命率と関係しており，399床以下の比較的小規模の施設では重症患者の致命率は600床以上の高次施設に比べ約2倍に増加するとの結果であった．今回の調査でもう一つ明確となった点は高次施設へ急性膵炎患者が集中しているという現状である．600床以上の施設で診療している急性膵炎患者の約70%は軽症患者であった．軽症例まで全てを高次施設で診療することは，患者数が急増している急性膵炎診療の今後を考えると問題があるものと思われる．

以上の結果より今後整備されるべき診療連携体制を考慮すると、診療所やクリニックなどの急性膵炎患者を診療していない施設や、入院施設があっても夜間・休日の緊急採血検査や緊急の造影CT検査ができず適切に重症度診断ができない施設では、まず十分な輸液とモニタリングなどの初期治療を行いながら、緊急採血検査や緊急造影CT検査を行うことができ重症度診断により患者をトリアージできる施設への搬送が必要である。その後、受け入れた施設は初期治療を継続しながら経時的に重症度診断を行い重症と診断された場合に高次施設へ転送するという2段階の診療連携を行うことが最も望ましいと思われる。また、初診時に特に重篤な患者は重症度判定に因らずとも早急に高次施設へ搬送する経路も用意する必要がある。それぞれの施設役割の明確化と特定施設への負担集中の回避が肝要であると思われる。

### 3. 平成24年度重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況

#### 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23年度までの結果と比較検討した。

#### C. 結果

平成24年度の重症急性膵炎医療費受給者証の新規受給者は2,998人であり、人口100万人あたり23.51人と過去最高であった(図4)。一方、更新受給者数は296人であり、人口100万人あたり2.32人であった(平成23年度の277人から6.7%増加)。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0.10人、すなわち新規受給者10人に対して1人が更新されていた(表10)。平成24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21

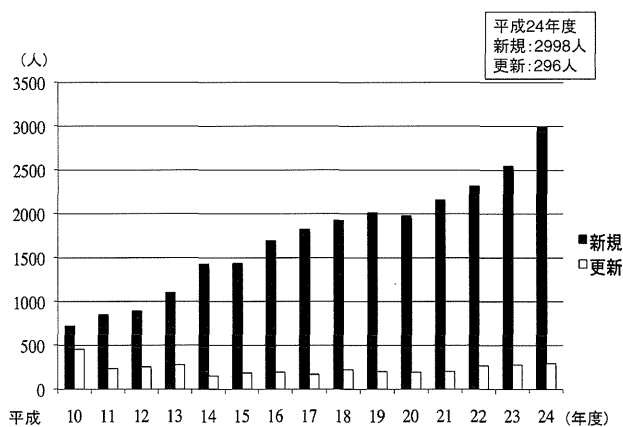


図4 受給者数の年次変化

表10 都道府県別更新受給者数/新規受給者数

	人口100万人あたり更新受給者数	人口100万人あたり新規受給者数(順位)	更新受給者数/新規受給者数(順位)
1	滋賀県(14.84)	31.10(8)	0.48(1)
2	山形県(8.68)	20.83(28)	0.41(2)
3	岡山県(7.23)	49.07(1)	0.15(11)
4	福井県(5.01)	26.28(19)	0.19(5)
5	熊本県(4.98)	34.31(4)	0.15(14)
全国平均	2.32	23.51	0.10
参考：平成23年度			
1	大分県(10.07)	25.17(12)	0.40(1)
2	滋賀県(7.78)	23.33(20)	0.33(2)
3	熊本県(6.62)	29.24(5)	0.22(4)
4	山形県(5.17)	24.97(13)	0.20(7)
5	岡山県(5.15)	35.03(2)	0.14(15)

年度以前に新規申請した患者が39人、平成22年度が27人、平成23年度が132人、平成24年度が96人であった(表11)。一部の受給者の受給者証更新が依然として長期間固定化していることがうかがわれた。

受給者証の更新のためには、膵膿瘍、膵周囲膿瘍、膵瘻、腸瘻のいずれかの後遺症のみが理由として認められている。更新理由としての後遺症としては、膵周囲膿瘍が最も多く46.9%を占め、次いで“その他”であった。一方、記載が必須となっているにもかかわらず、更新理由の具体的記載がないものが21件(5.6%)あった。また、旧書式や新規申請用書式などの不適切な書式による更新申請も散見され、依然として厳格な運用が一部で行われていないことが明らかとなった。

表11 更新受給者の初回申請年度

	平成24年度		平成23年度		平成22年度
当該年度	98人(33.1)		106人(38.3)		96人(35.8)
前年度	132人(44.6)		113人(40.8)		116人(43.3)
前々年度	27人(9.1)	23.9% 更新継続	23人(8.3)	19.8% 更新継続	23人(8.6)
前々年度以前	39人(13.2)	67.2% 更新継続	35人(12.6)	62.5% 更新継続	33人(12.3)
計	296人		277人		268人

( ) : 更新者全体に占める割合(%)

#### D. 考察

人口100万人あたりの重症急性膵炎医療費受給者証の新規受給者数は前年度の19.33人から23.51人まで増加した。新規受給者が増加した要因としては、急性膵炎患者数自体が増加していることや、本制度が浸透し、より適切な申請が行われるようになったことなどが考えられる。平成24年度の新規受給者1人あたりの更新受給者数は0.10人で、例年と同程度であったが、これまでの新規受給者の増加を反映して更新受給者数も増加したと考えられる。また、初回申請から3年度以上にわたり更新している患者数の全更新患者数に占める割合は13.2%と依然として高く、受給の長期化・固定化傾向がうかがわれた。更新については都道府県によるばらつきがあり、運用実態の違いが更新受給者数の多寡につながっている可能性が考えられる。

平成20年10月より臨床調査個人票の改訂が行われ、“重症急性膵炎が原因で発症した後遺症(膵および膵周囲膿瘍、瘻孔(膵液瘻、腸瘻))の治療が継続している場合”の更新条件に該当し、かつ更新理由記載欄に具体的な理由が記載されている場合にのみ更新できることとなっている。今回の検討でも更新理由として不適切な記載が見られ、厳密な運用が一部で行われていないことがうかがわれた。一方、更新を適切に運用するために、個人票の記載者に問い合わせをしている自治体もあることは特筆すべきであろう。近年 Atlanta 分類が改訂され<sup>5)</sup>、急性膵炎局所合併症の治療指針が改訂 Atlanta 分類に基づいて作成されている現状を踏まえると、今後は本制度の運用についても改訂 Atlanta 分類との整合性を図っていく必要があると考えられる。引き続き本制度の適切な運用の啓蒙に努め

ることが重要である。

4. 包括的診療報酬制度における重症急性膵炎の適切な診断分類と点数の提言：2012年診療報酬改訂後の問題点について

#### B. 方法

2006年1月から2013年12月までに三重大学医学部附属病院で、医療資源を最も投入した傷病名が「急性膵炎」であり、なおかつ本研究班の重症度分類(2008年)で重症と診断された症例を収拾した。なお、各症例のデータは匿名化して倫理面に配慮した。各症例で2012年診療報酬改定後のDPC包括収益と出来高収益の算定実績を用いて、DPCと出来高で比較検討した。

#### C. 結果

該当症例は39例(男性25例、女性14例)で、平均年齢は $56.4 \pm 17.8$ 歳であった。それぞれの症例に実際に行われた手術、処置を調べたところ、全例中心静脈注射が施行されていた。実際にどのDPC区分で請求されたかを検討したところ、「手術なし+手術・処置等2あり」が33例、「その他の手術あり+手術・処置等2あり」が2例、「K698等の手術あり+手術・処置等1なし+手術・処置等2あり」が1例、「K698等の手術あり+手術・処置等1あり+手術・処置等2あり」が3例となった。このなかで「手術なし+手術・処置等2あり」のうち、手術・処置等1の処置を行っている症例が15例、手術・処置等2の処置で中心静脈注射を行っている症例が12例認められた。

手術・処置等1の評価をするために、「手術なし+手術・処置等1なし」「手術なし+手

術・処置等1あり」「手術あり」の3群に分けて損益を調べたところ、「手術なし+手術・処置等1あり」では入院日数が長くなり平均損益が-575,676円と非常に大きい損失が出ていることが分かった。これに対し「手術なし+手術・処置等1なし」は-3,486円とほぼ損失なし、「手術あり」は+323,825円と損失は認めなかった(図5)。

手術・処置等2の評価をするため、中心静脈注射を除く人工呼吸装着と持続緩徐式血液濾過(透析患者症例の人工腎臓1例含む)の特殊治療の有無により、どちらも施行していない症例、特殊治療1種類の症例、特殊治療2種類の症例の3群に分けて、損益を調べた。特殊治療なしの症例では+103,406円であったのに対し、特殊治療1種類の症例では-571,373円、特殊治療2種類の症例では-1,057,912円の損失が生じていた(図6)。

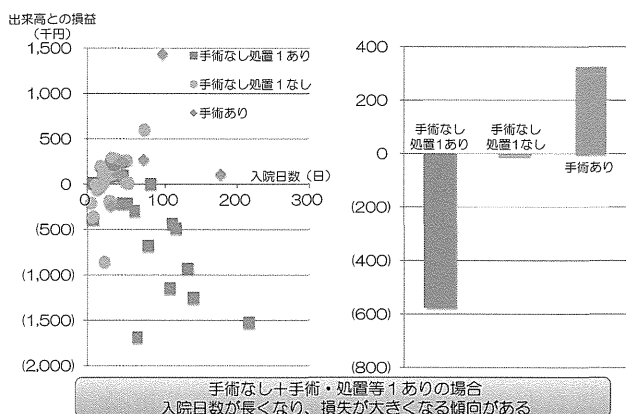


図5 DPC区分と出来高との差額(分布と平均):「手術なし処置1あり」、「手術あり処置1なし」、「手術あり」の比較

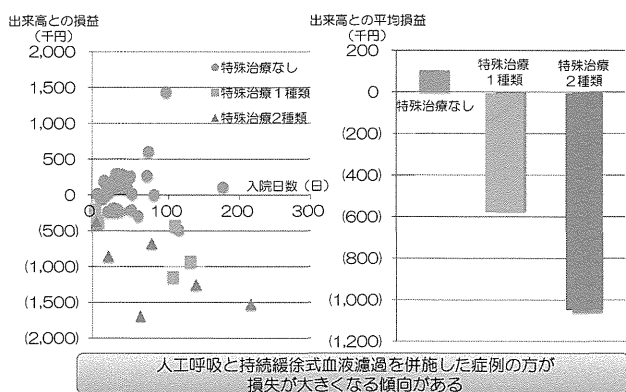


図6 DPC区分と出来高との差額(分布と平均):「特殊治療なし」、「特殊治療1種類あり」、「特殊治療2種類あり」の比較

## D. 考察

今回、DPC区分での請求内容に焦点を当てて分析したところ、以下の事が判明した。DPCにおける手術・処置等1の項目には、経皮的腹腔膿瘍ドレナージ術、経皮的胆管ステント留置術、内視鏡的経鼻胆管ドレナージ術、内視鏡的胆道ステント留置術、内視鏡的膵管ステント留置術など、重症急性膵炎の治療として行う手術・処置が多く含まれ、重症急性膵炎がより重症であればあるほど全身状態が悪くなることより低侵襲的手術・処置を選択することになるにもかかわらず、現状のDPCでは、それらを選択することが出来ず、大きな損失につながっている。この点については見直しが必要であると考えられる。

また手術・処置等2の項目は、中心静脈注射、人工呼吸、持続緩徐式血液濾過、人工腎臓の4つが登録出来るようになっている。今回調べた症例では、全例中心静脈注射を施行しており、これは重症急性膵炎の初期治療として大量輸液・投薬が行われることを反映していると思われる。重症例では中心静脈注射は必須項目と考えるべきではないかと思われる。また現在の保険請求のルールでは、1,000点を超える処置は処置料のみ請求していいことになっており、持続緩徐式血液濾過(1,990点)と人工腎臓(1,580点)は処置料として請求可能である。しかし人工呼吸(819点)は請求できず、損失が大きくなっていくのではないかと推測される。これに加えて人工呼吸と持続緩徐式血液濾過を両方行った場合には、両方共の点数を補完できるだけのDPC点数が設定されていないため、損失が益々大きくなると予想される。今後はこのような点について改善を行うことで損失を少なくすることが重要であると考えられた。

## 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

日本人急性膵炎症例は、旧厚生省特定疾患対策研究事業「難治性膵疾患に関する調査研究班」(小川道雄班長)共同研究プロジェクト「重症急性膵炎の長期予後に関する調査」で集計された

症例を対象とした。一方、米国人急性膵炎症例は、米国 Mayo clinic あるいはその関連施設で加療された症例を対象(白人割合; 96.5%)とした。

平成25年度は、急性膵炎症例の長期予後を長期死亡・死、慢性膵炎移行、急性膵炎再発の状況を重症・非重症の2群、アルコール性、胆石性、特発性の3成因に分類して検討した。日本人症例は1982-1986年発症、米国人症例は1977-2008年発症の急性膵炎であり、膵炎関連死亡は対象から除外した。日本人症例の重症度判定は、1990年の厚生省(当時)特定疾患難治性膵疾患調査研究班の分類とし、米国症例は1992年アトランタ基準の分類とし、重症・非重症に分類した。再発回数については、再発なし、再発1回、再発2回、再発3回以上に分類し、再発の時期については、初回発作後から1ヶ月以内、1年以内、1年以降とした。累積死亡に関しては Kaplan-Meier 法で予後を解析した。

### C. 結果

日米とも膵炎関連死亡を除いた急性膵炎後の長期予後の結果、重症例は非重症例に比して生命予後が不良であった(日本  $P=0.017$ , 米国  $P=0.0076$ ) (図7)。長期死因に関しては、日本で悪性新生物が33%であり、胃がん、膵がん、肝細胞がんの順であった。日本の良性疾患・外因死による死因では脳血管障害、急性心

筋梗塞、呼吸不全の順であった。一方、米国の長期死因では悪性新生物が30%であり、肺がん、膵がん、前立腺がんの順であり、良性疾患・外因死によるものは肺炎、心疾患、心不全の順であった。慢性膵炎への移行については、日米ともにアルコール性、特発性、胆石性の順に多く、日本に移行率が高い傾向があったが、有意性は証明されなかった。急性膵炎の再発については、日本で28.8%、米国で17.0%とわが国の再発が有意に多い結果が得られた。再発があった症例では、わが国では重症・非重症ともに3回以上の再発がみられる例が1回の再発のみの症例よりも多い結果であり、再発の時期については米国で1年以内の再発割合が日本よりも多かったが、統計学的有意差はみられなかった。

### D. 考察

膵炎関連死亡を除いた急性膵炎後の長期予後の結果、日米ともに重症例は非重症例に比して予後不良であることが想定される結果となった。重症急性膵炎に罹患するような患者群は地域を問わず長期予後に影響していることが想定される。日米ともに相当数の悪性新生物の発生がみられており、留意すべきかもしれない。日米ともにアルコール性急性膵炎は慢性膵炎への移行率が高いとの結果であった。わが国では急性膵炎の再発が多いとの結果であり、再発が1回みられた症例ではさらにその後も再発する可

## 急性膵炎の長期予後(膵炎関連死亡を除く)

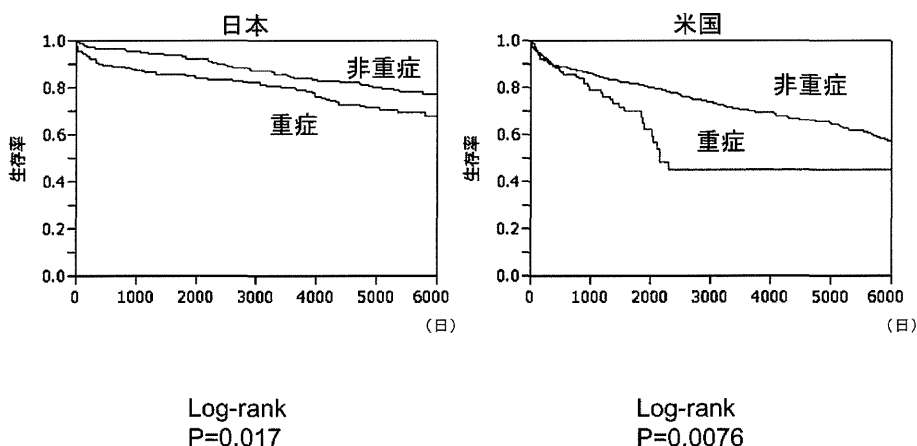


図7

能性があることを想定しておくべきと考察する。

## 6. 膵炎局所合併症(膵仮性嚢胞, 感染性膵壊死等)に対する診断・治療コンセンサス作成

### B. 方法

1. 各分担者が文献等のエビデンスに基づいて草案を作成した。(2013年11月まで)なお, 草案作成時には以前行ったアンケート結果に従い要望のあった項目を盛り込むこととした。
2. 各草案を纏めて体裁を整える。(2014年1月まで)
3. 25年度の班会議で草案を発表したのち, 各分担者, 各研究協力者間で討論し, その結果から再検討を行い最終的な文章化を行うこととした。

### C. 結果

現時点での報告可能な研究結果は草案である。今後はこの草案を推敲し, 委員の中でのコンセンサスを得る予定である。また各研究者においては別項に記載したごとく, 個々に膵炎局所合併症(膵仮性嚢胞, 感染性膵壊死等)に対する診断・治療に関する和文, 英文の論文化に努めている。

### D. 考察

まず改訂にあたっての大きな問題点は膵仮性嚢胞の定義の問題であった。ガイドライン2009では膵仮性嚢胞の分類が曖昧であり, 改訂版では新しく2013年に発表された新アトランタ分類<sup>5)</sup>に基づいて, “感染性膵壊死に対する低侵襲治療に関する指針の作成”委員会と合同で“膵炎局所合併症の診断治療のコンセンサス”作成委員会を設けた。現在提出された草案をもとにコンセンサスを鋭意作成中である。

## 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の作成

### B. 方法

本研究では, 抗菌薬使用を予防的使用と治療的使用に明確に分離して適応を考える必要があるとの考えに基づき, 抗菌薬使用指針(案)を作

成した。本年度は, この治療方針を周知し, さらに現情を把握する目的で, 全国のICT可動施設の感染対策責任医師に対して急性膵炎における抗菌薬使用の問題点を指摘するとともにこの治療指針を送付し, 急性膵炎診療の実態につきアンケートを施行した。またこの結果に基づいて, 二次調査を計画する。

### C. 結果

以上の点を踏まえ, 本邦で現時点において最適と考えられる抗菌薬使用指針(案)を作成した(表12)。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。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た。しかし, わが国の現状では, すべての重症急性膵炎症例に予防的抗菌薬投与を行わないことは実際的ではないと判断し, 予防的投与の限界を示すとともに, 予防的投与は最小限とすべきことを明記した。そして, 投与期間は最大限5日間とした。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うべきことを述べ, 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の必要性にも触れた。そして, 必ず細菌培養検査結果に基づいて抗菌薬を選択することを強調した。また, 原則としてEmpiric therapyは行うべきではないが, やむを得ず行う場合には, 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することを示した。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

表12 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。

を明記した。

この抗菌薬使用指針(案)を、上述したICT稼働施設に送付し、355施設から回答を得た。現在、この施設に対する二次調査を施行予定である。

#### D. 考察

抗菌薬の予防投与は最小限にすべきとの基本方針の遵守率が高くないことは合衆国の調査結果でも報告されており<sup>6)</sup>、医育機関付属診療施設や公的病院では抗菌薬使用量は少ないが、私立病院では明らかに多いことが指摘されている。今後、アンケートの結果を解析し、急性膵炎に対する抗菌薬使用にICTの介入を積極的に推進するための方策を策定する必要があると考えられた。

#### 8. 重症急性膵炎における腸管対策としての経腸栄養

##### B. 方法

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送付を行い、急性膵炎の診療を行っている施設をまずは把握する。実際に行ったアンケートの質問項目は下記のごとくである。

- ベッド数
- 急性膵炎の年間対応症例数
- 集中治療部門の整備状況
- NSTチームの稼働状況
- 日本静脈経腸栄養学会認定資格栄養サポートチーム(NST)専門療法士がいるか?
- 重症急性膵炎において経腸栄養をおこなっているか?
- 主に急性膵炎における経腸栄養を計画し施行管理する(リードする)医師の専門領域は何か?
- 急性膵炎で経腸栄養を行う場合の開始基準は作

成されているか？

急性膵炎で経腸栄養を行う場合の開始基準は何か？

急性膵炎で経腸栄養を開始するタイミングをいつに設定しているか？

経腸栄養チューブが挿入できないときは、「経胃栄養」に変更して行うか？

急性膵炎に対する経腸栄養に関してNSTチームや委員会は関与しているか？

### C. 結果

今回のアンケートは、日本栄養療法推進協会(JCNT)におけるNST稼働施設である875施設にアンケートを送付し284施設から回答を得たものである(回答率32.5%)。225施設で急性膵炎の診療を行っていた。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%)で施行されていた。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施設と少なかった。

いつ経腸栄養を開始するかという問いに対しては腸蠕動音の聴取(22%)、腹満改善(21%)、膵酵素の低下(15%)などが開始の指標となっていた。入院後7日目に開始するという回答が34%で最も多いこともわかった。今回のアンケートに回答された病院ではNSTはまずまず活発に稼働しているという回答(61%)でありながら、急性膵炎の経腸栄養に関してはNSTの関与は低率(38%)であることも判明した。

### D. 考察

経腸栄養の実際が非常に分かりやすい形で現れた結果となった。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などの啓蒙と普及が必要であり、今回の調査結果を発信することが重要と考えた。

## 9. 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

コンセンサス改訂第3版の基本方針は以下の通りである。

- 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。  
例：初期輸液、鎮痛剤、蛋白分解酵素阻害薬、動注療法、経腸栄養、食事再開
- 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。

以上を踏まえてコンセンサス改訂第3版を完成し、当コンセンサスを時間的制約がある臨床現場で上手に活用するためにポケット版を作成した。

### C. 結果

ポケット版作成の際の留意点としては以下が挙げられた。

- 1) 改訂第3版の内容からエッセンスを抜き出して提示する。
- 2) 箇条書きにして、文字を大きく見やすくする。
- 3) 重要な項目や、注意点を一目でわかるようにする。
- 4) 治療内容を具体的に提示する。
- 5) 第1, 2版に見られたように1頁が文章のみにならないように表や図を配置する。

以上より改訂第3版における解説やデータ等はなるべく必要最小限にとどめてコンパクト化



することに留意した。

#### D. 考察

今回改訂第3版の課題を検討し、ポケット版を作成した。ポケット版は3,000部作成し、今後研究分担者・協力者の施設に配布を行う予定である。

#### 10. 急性膵炎重症化の早期予知としての perfusion CT の有用性

##### B. 方法

急性膵炎発症から3日以内に初回検査として造影CTとperfusion CTが同時に行われた症例を対象としてそれぞれの画像診断の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。また、最終転帰が壊死性膵炎と診断された13症例の同一DICOMデータを用いて、最終転帰の壊死部と浮腫部における初回perfusion CTの膵血流量をSiemens, GE, Ziosoft, Toshiba, Philipsの各解析ソフトで解析した。

##### C. 結果

これまでに登録された症例数は78例であり、最終転帰は浮腫性膵炎が57例、壊死性膵炎が21例であった。

##### 1. 全症例における Perfusion CT および 造影 CT の初回診断の膵壊死予測

初回(発症から3日以内)の造影CTにて膵虚血ありと判定された症例は21例であり、最終転帰が膵壊死であった症例は15例、浮腫性膵炎であった症例が6例であった。一方、perfusion CTで膵虚血と判定された症例は22例であり、そのうち20例が最終転帰で膵壊死と判定された。2例は浮腫性膵炎と判定された。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(表13)。

##### 2. 初回の perfusion CT または 造影 CT のいずれかで膵虚血ありと判定された27例における膵壊死予測

Perfusion CTでは膵虚血と判定された22例

表13 全症例を対象とした Perfusion CT, 造影 CT の膵壊死予測に対する感度, 特異度, 陽性的中率, 陰性的中率

	Perfusion CT	造影 CT
sensitivity	0.91	0.65
specificity	0.96	0.94
PPV	0.91	0.79
NPV	0.98	0.88

中20例が最終転帰膵壊死であり、虚血なしとされた5例では最終転帰で全例浮腫性膵炎であった。造影CTで膵虚血とされた21例中15例が膵壊死であり、膵虚血なしとされた6例中5例に最終転帰で膵壊死が認められた。

##### 3. Perfusion CT における膵虚血の基準値

アンケート調査を行い、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以下との回答であった。

##### 4. 壊死性膵炎の perfusion CT における同一 DICOM データを用いた解析

平均値で比較すると膵壊死部の初回perfusion CTによる膵血流量は9.5~20.6 ml/min./100 mlとばらつきがみられたが、浮腫部の42.2~87.6 ml/min./100 mlに比較して差異は少なかった。どの解析ソフトでも膵壊死部と浮腫部では明瞭な血流量の差が認められた。

#### D. 考察

本研究班ではこれまでPerfusion CTに関する撮像機器, 解析アルゴリズム, 被曝線量の低減など急性膵炎におけるperfusion CTのfeasibilityについて検討してきた。膵壊死の予測能は造影CTに比較してperfusion CTで良好であった。その理由として、造影CTは定性的評価であり、一方perfusion CTは定量的評価であることが膵壊死予測能の差として現れたものと考えられる。膵虚血や壊死が疑われる急性膵炎症例の早期画像診断としてperfusion CTは優れているものと考えられた。急性膵炎におけるperfusion CTについてはアルゴリズム

ムの標準化が課題である。現状において perfusion CT のアルゴリズムを標準化することは困難であるが、どのメーカーであっても急性膵炎発症早期における膵虚血の検出、壊死の予測に perfusion CT は有用であると考えられた。

## 11. 急性膵炎における血液浄化療法の実態と有効性について

### B. 方法

2009年から2010年までの2年間に、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の班員所属施設で治療され、血液浄化療法がなされた急性膵炎症例を対象として診療録ベースの retrospective study を行った。各施設に調査票を送付し、回答された調査票を統計学的に解析した。

### C. 結果

60施設に調査票を送付し26施設より回答を得た(回答率43%)。うち、血液浄化療法を施行した43例を登録した。性別は男性33例(76.7%)、女性10例(23.3%)。年齢は平均 $60 \pm 16$ 歳であった。転帰は生存22例(51%)、死亡19例(44%)、不明2例(5%)であり、死亡例のうち原病死は16例(37%)であった。重症度や臨床症状、検査値や治療内容で症例を分類したのちに生存分析を行ったところ、蛋白分解酵素阻害薬の併用( $p = 0.001$ )、抗菌薬の併用( $p = 0.021$ )、血液浄化療法導入時の意識障害( $p = 0.119$ )、血液浄化療法導入前の血清K値( $p = 0.021$ )、BUN値( $p = 0.036$ )に有意差を認めた。重症度診断基準の各因子(予後因子、CT Grade)、感染性膵壊死の有無、外科治療の有無、SDDの有無、動注療法の有無、導入時の腎不全・呼吸不全・肝不全・DICは有意に転帰に影響する因子とはならなかった。

### D. 考察

重症急性膵炎に対する治療として急性膵炎診療ガイドラインではCHDFを推奨しているが、その有用性についてはエビデンスに乏しく欧米のガイドラインでは取り扱われていない。本研究は血液浄化療法を施行した急性膵炎症例

に対して多施設調査を行い、血液浄化療法の実態と有効性の検討を目的に解析したものである。生存分析を行った結果、蛋白分解酵素阻害薬の併用と抗菌薬の併用がこれらを使用しない群に比べ有意に長期生存が得られることを確認した。また、血清K値が $4.7 \text{ mEq/l}$ 以上の症例やBUN値が $25 \text{ mg/dl}$ 以上の症例は有意に生存率が低く、血液浄化療法導入にあたり十分な補液による脱水の改善と電解質異常の改善が重要であると思われた。今回有意差はなかったが、重症診断日当日までに血液浄化療法を導入した早期導入群が重症診断日翌日以降に導入した後期導入群より成績が良好な傾向があった。一方、血液浄化療法導入時に意識障害を認める症例は有意に成績不良であった。より有効に血液浄化療法を行うためには、脱水と電解質異常を補正し意識障害が出現する前に導入することが望ましく、時期的には重症診断日ないしはそれ以前の早期導入が推奨されるものと考えられた。

## 12. 急性膵炎重症化の新規予測マーカーの開発：多施設共同研究

### B. 方法

一昨年の研究で行った systematic な文献検索、評価によってPCTとIL-6の有用性が示唆された<sup>7)</sup>。また、新たにHMGB1やsCD14-STもマーカーとして可能性があると考えられ、これらを評価する方向で、多施設研究を開始した。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

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、計77例を集計した。今後も症例を増やし、結果を報告したい。

## 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 測定の実施検討

#### B. 方法

今回の臨床研究の目的は尿検体を用いた簡便で新たな急性膵炎検査法の検証にある。この「尿中 trypsinogen2 および TAP 測定検査」の有用性はすでに海外で実証されているが、わが国では未だ導入されていない。尿中 trypsinogen2 は本来、尿テストテープ法による定性反応であるが、重症度予知システムの応用を目的することから、重症度判定基準の予後因子との関連などを検討するには定量とともに希釈による定性の臨床的意義についても検証する必要がある。そのため、COI 勧告に基づき測定はユニチカ㈱メディカル開発部での一括測定とした。さらに、尿中 TAP 測定に関しても、尿中 trypsinogen2 測定と同様に、研究参加施設から尿検体を当施設へ一括回収し、オリエンタル酵母工業㈱へ配送後、一括測定することとした。また、同時進行で行われる ERCP 後膵炎の臨床調査研究プロジェクトにおいても尿中 trypsinogen2 および TAP 測定を行い、ERCP 後症例の膵炎発症および重症化予知における本検査法の有用性の有無についても検討することとした。

#### C. 結果

平成23-25年度の本研究では9施設から37症例が登録され、それらの調査票および測定結果をもとに重症化予知について検討した。尿中 trypsinogen2 ( $\mu\text{g/L}$ ) および TAP ( $\text{ng/mL}$ ) 定量法の平均値  $\pm$  標準誤差は、予後因子軽症群で  $3,373 \pm 2,546$  および  $3.02 \pm 0.55$ 、予後因子重症群で  $10,689 \pm 8,315$  および  $1.53 \pm 1.79$ 、造影 CT Grade 軽症群で  $264 \pm 3,649$  および  $2.22 \pm 0.80$ 、造影 CT Grade 重症群で  $12,312 \pm 4,536$  および

$3.80 \pm 0.99$  で、造影 CT Grade 重症群で、尿中 trypsinogen2 値は有意に高く、TAP 値は、造影 CT Grade 重症群で高い傾向は認められたが、統計学的有意差は認めなかった。

## D. 考察

尿中 trypsinogen2 検査法は、既に保険診療として認められているインフルエンザウイルス抗原検査法や急性心筋梗塞診断補助としての心筋型脂肪酸結合蛋白検査法のように簡便な迅速定性法である。急性心筋梗塞と同様、急性膵炎はその後の経過によっては、致命的経過を辿る可能性もあり、救命目的には高度先進医療と高額な医療費を要する疾患である。そのため、実地診療の場にこの検査法を導入することで急性膵炎診療において大きな威力を発揮する可能性が高い。とくに膵酵素迅速測定や画像診断が即座に実施できない医療機関における本検査法の迅速診断により急性膵炎診断が早まり、早期からの重症化阻止対策実施に繋がることから、その臨床的意義は大きい。今回の研究では尿中 trypsinogen2 値は初診時造影 CT 重症例で有意に高値を示し、これらの測定は CT を撮影できない施設での重症化予測因子として使用できる可能性が示唆された。今後はさらに症例の集積と詳細な解析が必要と考えられた。

### 14. ERCP 後膵炎疫学調査

#### B. 方法

全国の ERCP 後膵炎の実態調査のため、本研究班班員の関連施設約800施設にアンケートを送付した。調査内容は2007年から2011年までの ERCP の件数、ERCP 後膵炎の件数、ERCP 後重症膵炎の件数、死亡症例の件数とした。

#### C. 結果

各年度の ERCP 総数・ERCP 後膵炎件数・ERCP 後重症膵炎件数・死亡件数につき表14に示す。全体の件数として2万件弱の症例を集めることが出来た。ERCP 後膵炎の症例は年ごとに増加傾向であった。しかも重症膵炎も増加傾向を示した。しかし、重症膵炎になって

表14

年度	2007	2008	2009	2010	2011
ERCP 総数	11403	13869	14427	16848	18723
ERCP 後膵炎 (%)	100 0.877	116 0.8364	170 1.1783	165 0.9793	168 0.8973
ERCP 後重症膵炎 (%)	12 0.1052	13 0.0937	17 0.1178	20 0.1187	27 0.1442
死亡数 (%)	2 0.0175	1 0.0072	3 0.0208	6 0.0356	4 0.0214

死亡する症例は波があるものの急激な増加はなかったと判断される。

#### D. 考察

ERCP 後膵炎の増加原因については今後検討が必要であると考えられる。全体の件数増加にもかかわらず死亡例が増加していない点についても診療内容や施設の状況について調査が必要であると思われる。

### 15. ERCP 後膵炎の薬剤効果について

#### 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。メシル酸カモスタット、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。

### 16. ERCP 後膵炎の重症度判定における尿中トリプシノーゲン2 と TAP の意義

#### B. 方法

ERCP 後膵炎の迅速な診断法としての尿中トリプシノーゲン2 および尿中 TAP の有用性を検討した。ERCP 施行症例において、検査3時間後および翌朝に尿検体を採取し、 $-20^{\circ}\text{C}$  で保存。尿中トリプシノーゲン2 および尿中 TAP を測定し、膵炎発症群と非発症群で比較を行った。

#### C. 結果

尿中トリプシノーゲン2 については検査3時間後、翌朝のいずれの時点でも膵炎発症群と非発症群で有意差を認めなかった。尿中 TAP については検査3時間後の時点で膵炎発症群において有意に高値を示した。膵炎の重症度による尿中トリプシノーゲン2、尿中 TAP については検討可能であった症例数が少なく、有意差は認められなかった。

#### D. 考察

今回は ERCP 後膵炎での尿中トリプシノーゲン2 と尿中 TAP について検討した。ERCP 3時間後の尿中 TAP のみ膵炎発症群で有意に高値を示した。膵炎の重症度との関連については症例数が少なく十分な検討ができなかった。今後の課題である。

(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