

急性膵炎初期診療コンセンサスのポケット版作成

研究報告者 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

共同研究者

五十嵐久人（九州大学大学院医学研究院病態制御内科学）、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）
下瀬川徹（東北大学病院消化器内科）
ワーキンググループ委員

【研究要旨】

急性膵炎は治療法が改善されたとはいえ、重症化するとショック，呼吸不全，腎不全，肝不全，播種性血管内凝固症候群などの多臓器不全を合併し，致命率が高くなる．急性膵炎は初期治療がその予後を大きく作用するため，当研究班ではその重要性を鑑み「急性膵炎における初期診療のコンセンサス」として2005年に初版を発表し，2008年に改訂第2版，2011年に改訂第3版を作成し発表してきた．（膵臓学会機関誌「膵臓」vol. 26(2011), No. 6）．しかし，時間的制約がある臨床現場で上手に活用するには，大きさ・内容ともによりコンパクトな形態が必要である．我々は今回，必要な初期診療を系統的に漏れなく行えることを目指し，指針のポケット版を作成した．このポケット版が今後の急性膵炎の診療に寄与し，治療成績が更に向上することを期待する．

A. 研究目的

急性膵炎は重症化するとショック，呼吸不全，腎不全，肝不全，播種性血管内凝固症候群などの多臓器不全を合併し，致命率が高くなる¹⁾．2003年の厚生労働省難治性膵疾患調査研究班(大槻班)の全国調査において重症急性膵炎の致命率は9.0%であった^{1,2)}．近年の診断・治療の進歩により救命率は以前に比べると格段に改善したものの，良性疾患としては未だに致命率は高い³⁾．急性膵炎の死亡例を見ると，発症早期に重症化し死亡する症例が多い．すなわち急性膵炎の予後は多くの場合，発症後48時間以内の病態によって決定される．初期診療の重要性が強調される所以であり，初期診療の善し悪しが患者の生命予後を決定するといっても過言ではない⁴⁾．急性膵炎は急性腹症として，夜間，休日を問わず，また，消化器専門医に限らず，多くの医師が遭遇する可能性の高い疾患である．

大槻班は膵臓専門医のみならず一般臨床家を対象とし，「急性膵炎における初期診療のコンセンサス」(2005年3月31日発刊)を作成し，急性膵炎患者の救命率の向上に貢献してき

た⁵⁾．発刊後数年が経過し，2008年に急性膵炎重症度判定基準が改訂されたことを受けて，当コンセンサスも改訂の必要性が提案された．同研究班では，「急性膵炎初期診療指針改訂ワーキンググループを編成し，数回の会議を行い意見の集約後に改訂を行った．「急性膵炎における初期診療のコンセンサス(改訂第2版)」(2008年5月8日発刊)に上梓され⁶⁾，現在の急性膵炎の実地臨床に大きく寄与している．更に「急性膵炎の診療ガイドライン2010 [第3版]」が発刊された⁷⁾．(2009年7月30日発刊) 当コンセンサスも改訂版ガイドラインとの整合性を持ち，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ものとするべき，と考えられた．

編成されたワーキング委員による改訂作業・編集が進められ，改訂第3版の作成を目指した．完成版は膵臓学会機関誌「膵臓」vol. 26(2011), No. 6 pp651-683に掲載され⁸⁾，膵臓学会ホームページにて2012年2月7日より閲覧・ダウンロード可能となった．

本研究では更に，初期診療の重要性を広く啓発するために，初版や第2版同様に第3版の

ポケットサイズ版を作成することを目的とするものである。

B. 研究方法

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

以上を踏まえて完成した改訂版の内容を以下に述べる。

はじめに

目的・対象

I. 急性膵炎の初期診療における注意事項(研修医、一般臨床医への注意)

基本的診療方針

診断

腹部CT検査

成因の検索

治療上の注意点

II. 初期診療(発症48時間以内を基本とする)

重症度評価

他院への転送：高次医療施設への転送時期、転送の際の注意事項

高次医療施設の定義

胆石性膵炎の診断・診療指針

ERCP後膵炎の診断・治療指針

循環動態の把握、モニタリングと輸液

モニタリングの指標

輸液 輸液ルート

その他、輸液での注意事項

鎮痛薬(開始時間、種類、使用量)

抗菌薬(開始時間、種類、使用量)

蛋白分解酵素阻害薬

(開始時間、種類、使用量)

経腸栄養

その他の留意事項〈ビタミンB1(Vit B1)の投与〉

食事の開始時期、上げ方について

III. 高次医療施設における特殊治療法

蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動注療法

持続的血液濾過透析(continuous hemodiafiltration: CHDF)

IV. 公費負担制度：啓発および適切な更新について

V. 急性膵炎診療チェックリスト

高次医療機関の定義

VI. 高次医療施設における特殊治療法

•蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動注療法

•持続的血液濾過透析(CHDF)

VII. 公費負担制度：*啓発及び適切な更新について

VIII. 急性膵炎診療チェックリスト

次に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には、大きさ・内容ともによりコンパクトな形態が必要であることが提案され、今回ポケット版を作成した。尚、当研究は研究対象者に対する不利益はなく、倫理的に問題ないと考えられた。

C. 研究結果

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。

◆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。

◆箇条書きにして、文字を大きく見やすくする。

◆重要な項目や、注意点を一目でわかるようにする。

◆治療内容を具体的に提示する。

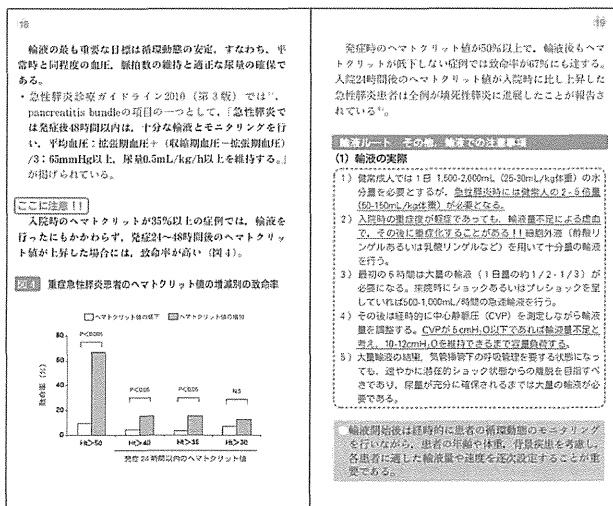


図1 改訂第3版 ポケット版の内容

◆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

以前から急性膵炎において激烈な経過を取る症例のみならず、急性膵炎発症早期の不適切な治療の結果、軽症・中等症急性膵炎が重症化した症例が経験されていた。

急性膵炎の致命率に改善を目標に「急性膵炎における初期診療のコンセンサス」が、急性膵炎の初期の具体的な診療指針を示す目的で2005年3月に作成された。

その後重症度判定基準の改訂、「急性膵炎診療ガイドライン2010」の発刊を受けて、当コ

ンセンサスも最新のエビデンスを元に、さらに具体的に使いやすい形での改訂が試みられた。

改訂第3版は初版、2版の改訂点が検討され、更に充実した内容のものとなった。しかし初期診療の重要性を広く啓発するには、従来版と同様ポケット版の作成が必要である。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。

E. 結論

急性膵炎の救命率を上げるためには初期診療が非常に重要であり、啓発する必要がある。そのためには「急性膵炎初期診療におけるコンセンサス改訂第3版」のポケット版を今回作成した。PDFとしてWeb上に公開することも検討しており、研修医や若手医師、非専門医の教育に役立てば幸いである。

F. 参考文献

- 大槻 眞. 難治性膵疾患の克服を目指して—厚生労働省特定疾患重症急性膵炎の現状と課題. 日消誌 2007; 104: 1-9.
- 武田和憲. 急性膵炎—定義・概念・疫学. 新しい診断と治療のABC膵炎・膵癌 下瀬川徹編 2008; 9-15.
- 伊藤鉄英, 五十嵐久人, 木原康之, 大槻 眞. 急性膵炎の治療—初期診療指針の改訂案と問題点を中心に. 臨床消化器内科 2008; 23: 1415-1421.
- 大槻 眞, 伊藤鉄英, 小泉 勝, 下瀬川徹. 急性膵炎の致命率と重症化要因—急性膵炎臨床調査の解析. 膵臓 2005; 20: 17-30.
- 大槻 眞, 真弓俊彦, 荒田慎寿, 他. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班編 アークメディア, 東京, 2005.
- 大槻 眞, 伊藤鉄英, 明石隆吉, 他. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス「改訂第2版」. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班編 アークメディア, 東京, 2008.
- 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. 2009.

8. 下瀬川徹, 伊藤鉄英, 明石隆吉, 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.

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

急性膵炎重症化の早期予知としての perfusion CT の有用性

研究報告者 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

共同研究者

下瀬川徹，廣田衛久（東北大学病院消化器内科），
伊藤鉄英（九州大学大学院医学研究院病態制御内科学），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）
片岡慶正（大津市民病院，京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学），竹山宜典（近畿大学医学部外科学肝胆膵部門）
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），木村憲治（国立病院機構仙台医療センター消化器内科）
桐山勢生（大垣市民病院消化器科），吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門）
児玉祐三，辻 喜久（京都大学医学研究科消化器内科学講座），
森岡千恵（奈良県立五條病院）

【研究要旨】

急性膵炎発症早期に perfusion CT が行われた78例を集計し，解析した．症例の内訳は最終転帰で膵壊死が21例，膵浮腫が57例であった．膵壊死の予測能は造影 CT に比較して perfusion CT で感度，陽性適中率において良好であった．急性膵炎発症早期に perfusion CT または造影 CT にて膵虚血と診断された27例について再度解析すると，perfusion CT が造影 CT に比較して特異度，陰性適中率が明らかに良好であった．また，最終転帰が壊死性膵炎であった症例における perfusion CT の同一 DICOM データを各社の解析アルゴリズムで検討した結果，メーカーの解析ソフトの違いによる膵血流量解析の差がみられるが，壊死部では解析ソフトによる差が少なく，どのメーカーであっても膵虚血の診断，壊死の予測に有用であると考えられた．

A. 研究目的

急性膵炎発症早期に急性膵炎を診断し，膵病変を評価することはきわめて有用であり，造影 CT 所見は重症度判定基準に用いられている．しかし，造影 CT による画像診断は定性的評価であり，とくに発症直後や早期においては膵虚血，壊死の評価が困難なこともある．欧米では造影 CT で膵病変を評価できる時期は発症後数日を経たからとしているが，壊死が明らかとなる時期には動注療法などの治療のタイミングを失ってしまう可能性が高い．Perfusion CT は MD-CT を用いて膵の組織血流を測定する画像診断であるが，膵の虚血や壊死が定量的に評価できる点で優れており，発症早期の膵病変診断や壊死の予測に有用と考えられる^{1,2)}．しかし，これまでのところ，急性膵炎早期における Perfusion CT と造影 CT との比較については十分な検討がなされていない．本研究班では発症早期の膵虚血の診断および壊死の予測におい

て perfusion CT の有用性を検証するため，造影 CT 検査との比較検討を行った．また，CT 機器メーカーは perfusion CT に独自の解析アルゴリズムを開発しているため，同一データでも解析ソフトにより異なる結果となることも予測される．今回は，この点に関しても検討を行った．

B. 研究方法

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．初回検査にて膵虚血部位があると判定された場合は膵虚血あり，虚血部位がない場合は膵虚血なしと診断し，最終転帰との比較を行った．

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. 研究結果

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(表1)。

Perfusion CTと造影CTの膵壊死予測における感度、特異度、陽性適中率、陰性適中率を表2に示した。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2)。

(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

初回造影CTまたはperfusion CTで膵虚血

表1 全症例を対象としたPerfusion CTと造影CTの初回診断と最終転帰

初回診断	perfusion CT				造影CT			
	虚血あり		虚血なし		虚血あり		虚血なし	
	22		56		21		57	
最終転帰	壊死	浮腫	壊死	浮腫	壊死	浮腫	壊死	浮腫
	20	2	1	55	15	6	6	51

表2 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

と判定された27例について最終転帰との関連をまとめた(表3)。Perfusion CTでは膵虚血と判定された22例中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。

Perfusion CTと造影CTの膵壊死予測における感度、特異度、陽性適中率、陰性適中率を表4に示した。Perfusion CTは造影CTに比較して感度、特異度、陽性適中率、陰性適中率のいずれにおいても優れていた。特にperfusion CTは特異度、陰性的中率において造影CTに比較して良好な結果であった。

(3) Perfusion CTにおける膵虚血の基準値(表5)

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。暫定的ではあるが、いずれもperfusion値として10~20 ml/min./

表3 Perfusion CTと造影CT所見いずれかで膵虚血ありとされた27症例における最終転帰

初回診断	Perfusion CT		CECT	
	虚血あり	虚血なし	虚血あり	虚血なし
	22	5	21	6
最終転帰	壊死	浮腫	壊死	浮腫
	20	2	0	5
	15	6	5	1

表4 PCT, CECTのいずれかで膵虚血が疑われる27例を対象とした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	CECT
sensitivity	0.9	0.71
specificity	0.71	0.14
PPV	0.9	0.71
NPV	1.0	0.17

表5 Perfusion CTにおける膵虚血の基準値(各施設へのアンケート)

施設	機種(アルゴリズム)	膵虚血の基準値
A	Siemens(Deconvolution)	10 ml/min./100 ml
B	Siemens(Maximum slope)	15 ml/min./100 ml
C	Siemens(Maximum slope)	20 ml/min./100 ml
D	Philips(Maximum slope)	10 ml/min./100 ml

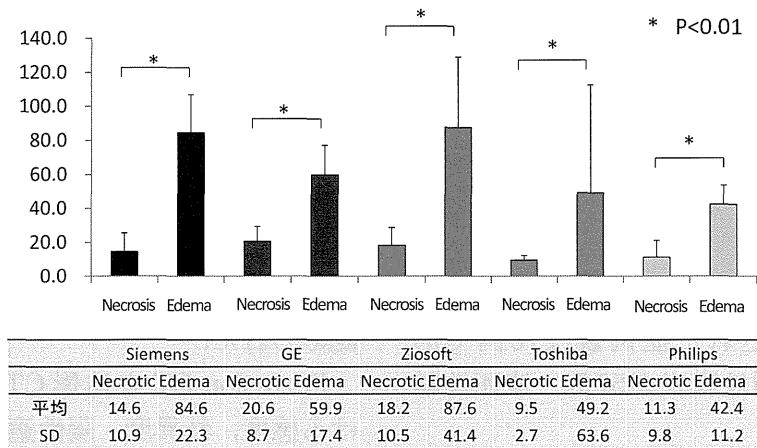


図1 壊死性肺炎症例における同一 DICOM データによる浮腫部と壊死部の初回 perfusion CT における腓血流量の比較

100 ml 以下との回答であった。

(4) 壊死性肺炎の perfusion CT における同一 DICOM データを用いた解析(図 1)

平均値で比較すると腓壊死部の初回 perfusion CT による腓血流量は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腓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

これまで Perfusion CT に関する撮像機器、解析アルゴリズム、被曝線量の低減等急性肺炎における perfusion CT の feasibility について検討した。解析アルゴリズムは Maximum slope 法と Deconvolution 法が用いられていたが、いずれにおいても腓の血流評価に有用な解析方法である。昨年度は発症早期における perfusion CT と造影 CT の腓壊死予測における診断能を評価した。今年度は症例を追加し、78例での集計結果を報告した。

今回の結果から、腓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腓壊死予測能の差として現れたものと考えられる。造影 CT では腓虚血を腓の非虚血部位との比較において定性的に評価するため過大評価となる傾向が強い。これに対して perfusion CT では虚血が疑われる部位の ROI (region of interest) の腓血流量(perfusion)から定量的に評

価されており、腓虚血の判定において精度が高くなるものと考えられた。また、初回の Perfusion CT または造影 CT で腓虚血が疑われる症例を対象とした検討では造影 CT は特異度、陰性的中率において perfusion CT に劣ることが示された。すなわち、腓病変の虚血を否定できないより重症度の高い症例においては造影 CT のみでは壊死に至る腓虚血を見逃す(過小評価する)可能性が示唆された。逆に、perfusion CT で腓虚血なしと判定されれば腓壊死に至る可能性は低い。

急性肺炎における perfusion CT 解析の課題としては、perfusion CT のアルゴリズムの標準化であるが、各機種やメーカーによる共通のアルゴリズムを作成して臨床の現場に適用することは困難である。したがって、各社のアルゴリズムごとに基準値を設定する必要がある。今年度最終転帰が壊死性肺炎であった症例を集積し、同一 DICOM データを用いて各社の解析ソフトで検討した。図1に示したごとく、解析データの平均値でみると、解析ソフトによる相違が認められたが、最終転帰壊死部では浮腫部に比較してばらつきが少なかった。また、どの解析ソフトにおいても壊死部では浮腫部と比較して明瞭な腓血流量の差が認められた。

E. 結論

急性肺炎発症早期における腓壊死予測能は造影 CT に比較して perfusion CT で良好であった。また、メーカーの解析ソフトの違いによる腓血流量解析の差がみられるが、壊死部では比

較的解析ソフトによる差が少なく，どのメーカーであっても膵虚血の診断，壊死の予測に有用であると考えられた。

F. 参考文献

1. Tsuji Y, Yamamoto H, Yazumi S et al. Perfusion computed tomography can predict pancreatic necrosis in early stages of severe acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 1484-1492.
2. 武田和憲，木村憲治，佐藤明弘. Perfusion CTによる急性壊死性膵炎の診断. 膵臓 2007; 22: 547-555.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsuji Y, Takahashi N, Chiba T. Pancreatic perfusion CT in early stage of severe acute pancreatitis. Int J Inflam 2012; 2012: 497-386.
- 2) Tsuji Y, Hamaguchi K, Watanabe Y et al. Perfusion CT is superior to angiography in predicting pancreatic necrosis in patients with severe acute pancreatitis. J Gastroenterol 2010; 1155-1162.

2. 学会発表

- 1) 武田和憲 他. 急性膵炎発症早期の perfusion CTによる膵壊死予測. 第30回日本胆膵生理研究会. 仙台. 2013年6月

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

急性膵炎における血液浄化療法の実態と有効性について

研究報告者 杉山政則 杏林大学医学部外科 教授

共同研究者

鈴木 裕（杏林大学医学部外科）、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）
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）、竹山宜典（近畿大学医学部外科学肝胆膵部門）
真弓俊彦（産業医科大学医学部救急医学講座）、古屋智規（秋田赤十字病院総合診療科）
吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門）、下瀬川徹（東北大学病院消化器内科）

【研究要旨】

〔背景と目的〕

重症膵炎に対して、本邦では高次医療機関での集中治療を行いつつ、蛋白分解酵素阻害剤・抗生剤持続動注療法や血液浄化療法の併用が推奨され、広く行われている。しかし、血液浄化療法は十分なエビデンスがなく、その有効性について結論は出ていない。本研究の目的は、多施設調査を行うことによって、重症急性膵炎に対する血液浄化療法の実態を把握し、その有効性や有効な導入のタイミングを解析することである。

〔対象〕

対象施設：厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班班員の所属施設。

対象症例：血液浄化療法を施行した急性膵炎症例(原則全例が対象)

対象期間：2010年1月～2011年12月までの2年間

〔方法〕

施設に調査票を送付し、回答された調査票を解析した。重症診断時重症度判定基準(予後因子、CT Grade)、血液浄化療法以外の併用療法、血液浄化療法導入時の臓器障害、導入前の血液検査値、導入時期(早期導入群：重症診断日までに導入、後期導入群：重症診断日翌日以降に導入)に関して、Kaplan-Meier法(Log-Rank test)にて転帰に影響を与える因子を検討。血液検査値はROC解析にてCut-off値を設定した。

〔結果〕43例/23施設より回答を得た(回答率38%)。現病死は16例で50%生存期間は24ヶ月。透析導入前の血液検査値をROC解析すると、AUCはLDH(0.800)、BUN(0.838)、K(0.825)と有用。LDH:650、BUN:25、K:4.7、とCut-Off値を設定。生存分析すると、蛋白分解酵素阻害薬の併用($p=0.001$)、抗菌薬の併用($p=0.021$)、透析導入時の意識障害($p=0.020$)、血清K値($p=0.021$)、血清BUN値($p=0.036$)と有意差を認めた。また、有意ではないが、重症診断日の透析導入群が重症診断日以降の透析導入より成績が良好($p=0.092$)。

〔結語〕透析症例において導入時の意識障害、血清 $K \geq 4.7$ 、 $BUN \geq 25$ は有意な予後不良因子。十分な補液を行い、血液電解質異常の改善が予後改善に影響すると思われた。一方、早期の透析導入や蛋白分解酵素阻害薬、抗菌薬の併用は予後を改善させる可能性が示唆された。

A. 研究目的

急性膵炎は種々の原因によって膵消化酵素が活性化され、膵内およびその周囲の急性炎症を生じる病態である。良性疾患であるにもかかわらず重症化によって予後不良となりうる。死亡率も高く、厚生労働省による調査研究班が組織され(班長・下瀬川徹(東北大学大学院医学系研

究科消化器病態学分野)、全国調査を中心とした疫学調査や臨床研究、基礎研究が行われている。急性膵炎の診療については2003年には診療ガイドラインが作成され、2010年には第3版¹⁾が発行、診断治療指針一般臨床医に示された。

重症膵炎に対する治療としては、本邦では高

次医療機関での集中治療を行いつつ、蛋白分解酵素阻害剤・抗生剤持続動注療法や血液浄化療法の併用が推奨され、広く行われている。しかし、動注療法や血液浄化療法は十分なエビデンスがなく、欧米のガイドラインでは取り扱われていない。とくに血液浄化療法の効果については、致死率が4.4%~42.2%^{2~7)}と幅広くその有効性について結論は出ていない。

本研究の目的は、多施設調査を行うことによって、重症急性膵炎に対する血液浄化療法の実態を把握し、その有効性を解析検討することである。

B. 研究方法

対象は2009年1月1日から2010年12月31日までの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である。

研究は多施設による診療録ベースのretrospective studyである。各施設に調査票(図1)を送付し、回答された調査票を統計学的に解析する。調査票は入院時重症度判定基準、

重症診断時判定基準、急性膵炎の成因、血液浄化療法以外の併用療法、血液浄化療法の条件(種類、導入時の障害臓器、導入理由、ヘモフィルターの種類、使用抗凝固剤、透析条件(血液流量、透析液流量、濾過流量、除水量)血液浄化療法の合併症、血液浄化療法終了時の重症度判定、血液浄化療法終了の理由)、血液浄化療法による臓器障害の効果、導入直前/終了時の臨床所見・検査値、転帰を含む。

これらの検討項目に対し、重症診断時重症度判定基準(予後因子、CT Grade)、血液浄化療法以外の併用療法、血液浄化療法導入時の臓器障害、導入前の血液検査値、導入時期(早期導入群:重症診断日までに導入、後期導入群:重症診断日翌日以降に導入)に関して、Kaplan-Meier法(Log-Rank test)にて転帰に影響を与える因子を検討。血液検査値はROC解析にてCut-off値を設定した。

本研究に関連するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言(日本医師会: <http://www.med.or.jp/wma/>)および、臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日改正 <http://www.jsvs.org/ja/info/shinshin.pdf>)に従って本研究を実施した。

厚生労働省難治性疾患克服事業 難治性膵炎に関する調査研究 血液浄化療法の有効性を調査する小委員会 急性膵炎における血液浄化療法の実態と有効性に関する調査 対象期間: 2009年1月1日~2010年12月31日		施設番号 一患者番号 _____		
施設名: _____ 診療科: _____ 記載者氏名: _____ 記載年月日: _____年____月____日				
患者インシヤル: 姓 名 性別: 男・女 年齢: _____歳 入院年月日: _____年____月____日				
【入院時重症度判定基準】 予後因子: ()点/造影 CT Grade: 炎症の膵外進展度 (0・1・2)点、膵の造影不良域 (0・1・2)点				
【重症診断時重症度判定基準】—重症診断年月日: _____年____月____日 予後因子: ()点/造影 CT Grade: 炎症の膵外進展度 (0・1・2)点、膵の造影不良域 (0・1・2)点 病因: 1. アルコール性 2. 胆石性 3. ERCP 4. 特発性 5. 不明 6. その他()				
感染性原因の有無: 1. あり 2. なし				
【血液浄化療法以外の併用療法】 1. 蛋白分解酵素阻害剤 2. 抗菌薬 3. 動注療法 4. SDD 5. 外科手術 6. その他()				
【血液浄化療法】 種類: 1. CHDF 2. CHF 3. PE 4. PD 5. HD 6. その他() 開始日: _____年____月____日 終了日: _____年____月____日 導入時の臓器障害: 1. 腎不全 2. 呼吸不全 3. 肝不全 4. 意識障害 5. DIC 6. その他() 導入の理由: 1. 腎不全 2. 呼吸不全 3. サイトカイン除去 4. その他()				
ヘモフィルター: 1. ポリアクロニトリル(PAN) 2. ポリスルホン(PS) 3. ポリメチルメタクリレート(PMMA) 4. セルローストリアセテート(CTA) 5. その他()				
抗凝固剤: 1. ヘパリン 2. 低分子量ヘパリン(フラグミン) 3. ナンバル糖ナフモスタット(フオン)				
透析条件: 血液流量(QB): () ml/min、透析液流量(QD): () ml/h、 濾過流量(QF): () ml/h、除水量: () ml/h				
血液浄化療法による合併症: () 【血液浄化療法終了時重症度判定基準】 予後因子: ()点/造影 CT Grade: 炎症の膵外進展度 (0・1・2)点、膵の造影不良域 (0・1・2)点 血液浄化療法終了の理由: 1. 治療期間が一定期間に達した 2. 循環動態の改善 3. 臓器不全の改善 4. 症状の改善 5. その他()				
【血液浄化療法による臓器障害の効果】 腎不全 (1. 改善 2. 増悪 3. 不変 4. 元々なし) 呼吸不全 (1. 改善 2. 増悪 3. 不変 4. 元々なし) 肝障害 (1. 改善 2. 増悪 3. 不変 4. 元々なし) 意識障害 (1. 改善 2. 増悪 3. 不変 4. 元々なし) DIC (1. 改善 2. 増悪 3. 不変 4. 元々なし)				
(血液浄化療法導入前・終了後の臨床所見・検査値 (検査値、および○をご記入ください))				
	導入前	終了後	導入前	終了後
【臨床所見】				
ショック症状	有・無	有・無	LDH (U/l)	
人工呼吸管理	有・無	有・無	BUN (mg/dl)	
乏尿 (40ml/日以下)	有・無	有・無	Cr (mg/dl)	
窒塞 (GCS)			Ca (mg/dl)	
血圧 (mmHg)	/	/	血糖 (mg/dl)	
脈拍数 (回/分)			Na (mEq/l)	
呼吸数 (回/分)			K (mEq/l)	
体温 (℃)			CRP (mg/l)	
【血液検査値】			アミラーゼ (IU/l)	
白血球 (mm ³)			リパーゼ (IU/l)	
ヘマトクリット (%)			【血液凝固検査】	
血小板 (万/mm ³)			PT 比	
【血液生化学】			FDP (μg/dl)	
総蛋白 (g/dl)			フィブリノゲン (mg/dl)	
アルブミン (g/dl)			【血液ガス】	
総ビリルビン (mg/dl)			FiO ₂ (%)	
直接ビリルビン (mg/dl)			BE (mEq/l)	
AST (GOT) (IU/l)			PaO ₂ (mmHg)	
ALT (GPT) (IU/l)			PaCO ₂ (mmHg)	
γ-GTP (IU/l)			HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	
ALP (IU/l)			pH	
【転帰】				
1. 生存退院 (a. 自宅退院 b. 転院) 2. 死亡退院 (死因: 1. 敗血症 2. 多臓器不全 3. その他()) —退院・転院日 (死亡退院の場合は死亡日): _____年____月____日				
【退院後転帰】 1. 生存 2. 死亡 (死因: 1. 原病死 2. 他病死 ()) 3. 不明 —最終生存確認日 or 死亡日: _____年____月____日				

図1 調査票

各施設から返送された調査票はファイリングしたうえで、鍵のかかるキャビネット内で個人識別情報分担管理者が保管した。また、コンピュータに入力されたデータは個人情報を保護し情報漏洩を絶対的に避けなければならないという観点から、患者氏名ではなく通し番号による匿名化に加え、ファイルもパスワードによる暗号化という二重のブロックで管理した。さらに、本研究専用のコンピュータは本研究専用とし、他のデータは入力しない。また、指紋認証装置を導入し、特定された個人しか起動できないようにする。ネット環境など外部環境への接続をしない、などの厳重な配慮を行った。

なお、本研究は杏林大学医学部倫理委員会によって審査され、承認済みである(審査番号H23-136番)。

C. 研究結果

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±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。

透析導入前の血液検査値をROC解析すると、AUCが0.8以上であった項目はLDH(0.800)、BUN(0.838)、K(0.825)であった(表1)。これらに対しCut-Off値を設定すると、LDH: 650、BUN: 25、K: 4.7であった。

重症診断時予後因子項目数(2点≥ vs 2点<)、重症診断時CT Grade(2点≥ vs 2点<)、透析導入時期(重症診断日以前 vs 重症診断日翌日以降)、感染性瘵壊死、血液浄化療法以外の併用治療(蛋白分解酵素阻害薬、抗菌薬、動注療法、選択的消化管除菌(Selective decontamination of the digestive tract: SDD)、外科治療)、血液浄化療法導入時臓器障害(腎不全、呼吸不全、肝不全、意識障害、DIC)、乏尿、血液浄化療法導入前血液検査値(K(4.7 mEq/l ≥ vs 4.7 mEq/l <)、BUN(25 mg/dl ≥ vs 25 mg/dl <)、LDH(650IU/l ≥ vs 650IU/l <))について、生存分析を行った。その結果、

表1 ROC解析—術前検査値

	AUC
白血球数	0.338
ヘマトクリット	0.300
血小板	0.388
総蛋白	0.188
アルブミン	0.325
総ビリルビン	0.663
直接ビリルビン	0.713
AST	0.600
ALT	0.425
γ-GTP	0.413
ALP	0.575
LDH	0.800
BUN	0.838
Cr	0.725
Ca	0.263
Glu	0.575
Na	0.213
K	0.825
CRP	0.550
アミラーゼ	0.675
リパーゼ	0.625
PT比	0.725
FDP	0.575
フィブリノーゲン	0.425
FiO ₂	0.700
BE	0.213
PaO ₂	0.600
PaCO ₂	0.275
pH	0.350

蛋白分解酵素阻害薬の併用(p=0.001)(図2)、抗菌薬の併用(p=0.021)(図3)、血液浄化療法導入時の意識障害(p=0.119)(図4)、血液浄化療法導入前の血清K値(p=0.021)(図5)、BUN値(p=0.036)(図6)に有意差を認めた。また、有意ではないものの、LDH値(p=0.069)(図7)、透析導入時期(p=0.092)(図8)も若干の差を認めた。

重症度診断基準の各因子(予後因子、CT Grade)、感染性瘵壊死の有無、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。

意識障害があった症例、血清K値、血清BUN値、血清LDH値の高値症例に関して、血液浄化療法導入後の改善の有無による生存分析を解析すると、意識障害(p=0.068、図9)、血清K値(p=0.759)、血清BUN値(p=

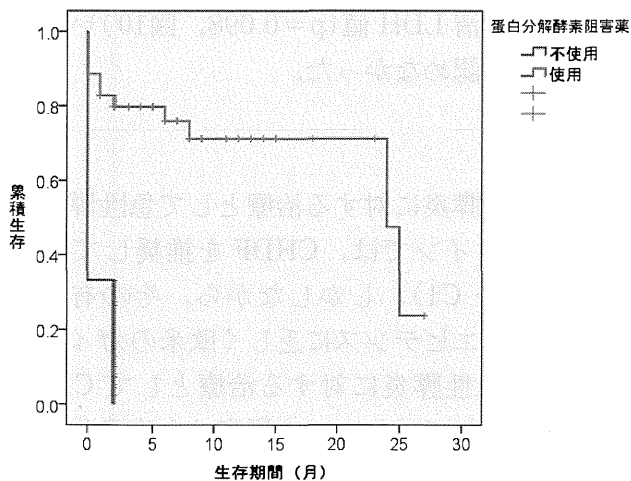


図2 蛋白分解酵素阻害薬併用
MST：使用群24か月，不使用群0か月(p=0.001)

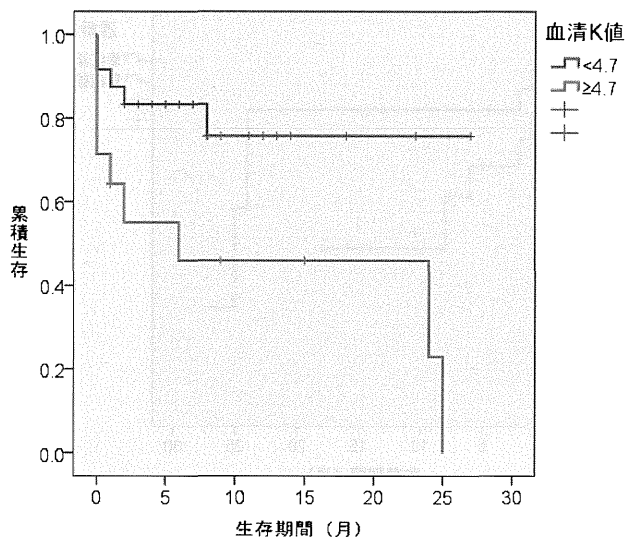


図5 血液浄化療法導入前の血清K値
≥4.7 mEq/l MCT：6か月(p=0.021)

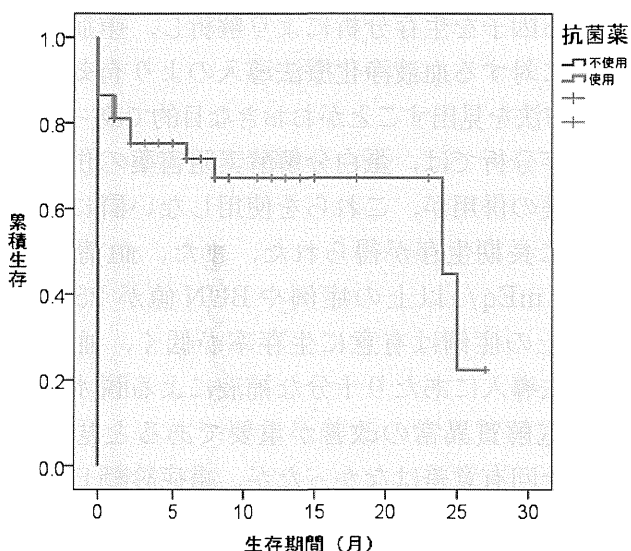


図3 抗菌薬併用
MST：使用群24か月，不使用群0か月(p=0.021)

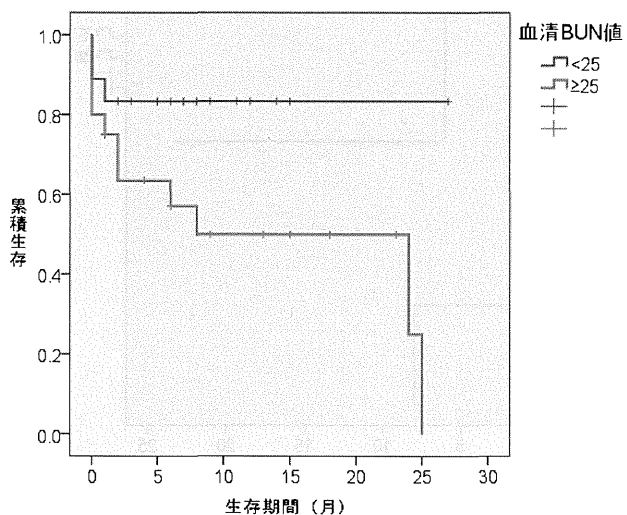


図6 血液浄化療法導入前の血清BUN値
≥25 mg/dl MST：6か月(p=0.036)

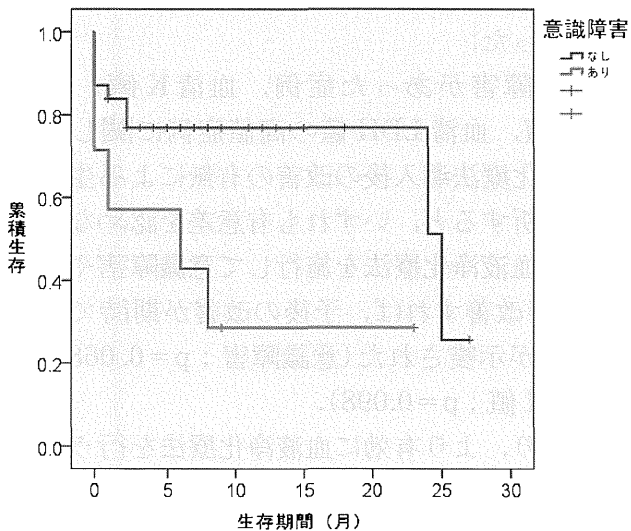


図4 血液浄化療法導入時の意識障害
MST：意識障害あり6か月，意識障害なし25か月(p=0.020)

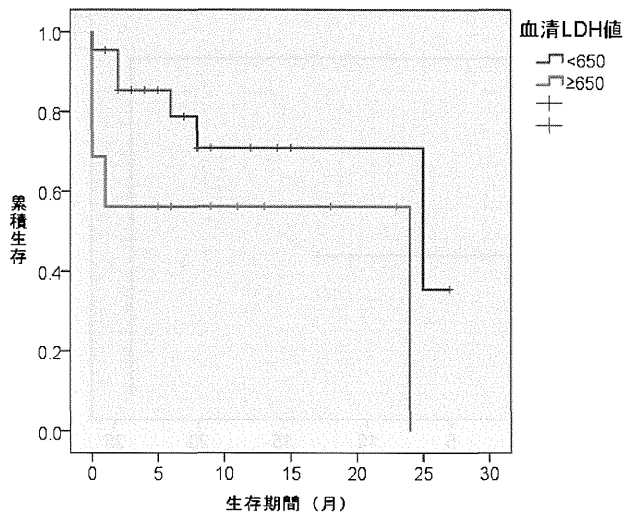


図7 血液浄化療法導入前の血清LDH値
≥650IU/l MST：24か月，<650IU/l MST：25か月(p=0.069)

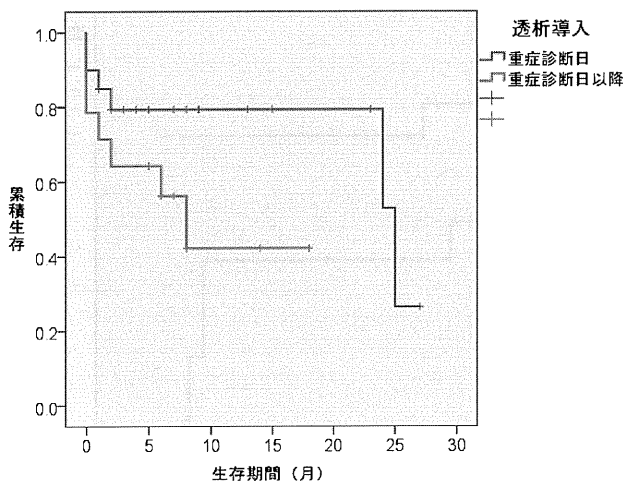


図8 血液浄化療法の導入時期
重症診断日以前MST：25か月，重症診断日翌日以降
MST：8か月(p=0.092)

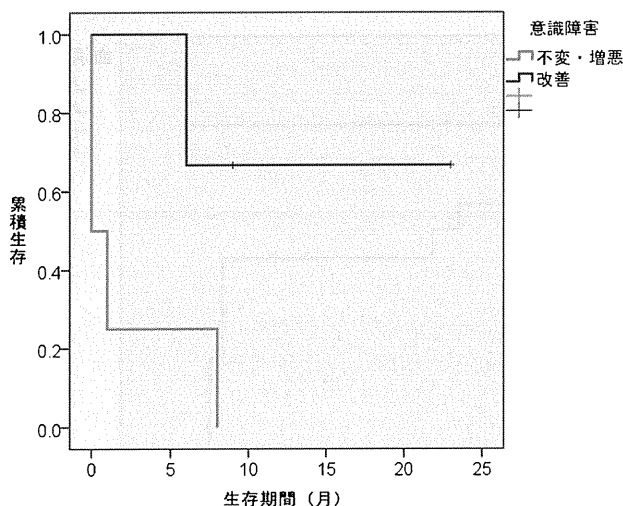


図9 血液浄化療法の効果と転帰-意識障害

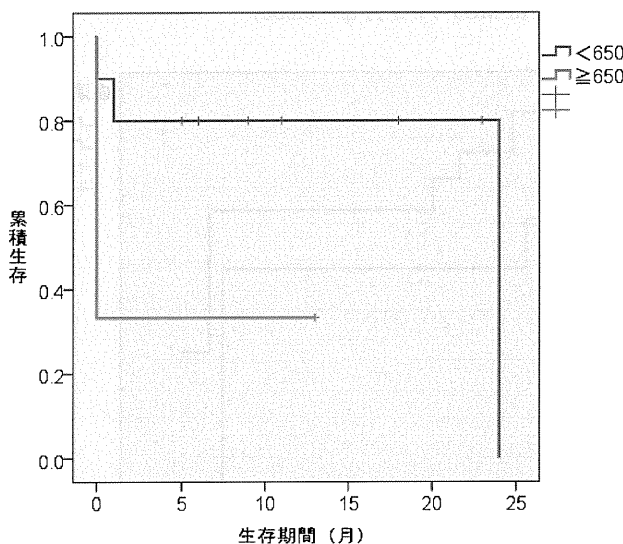


図10 血液浄化療法の効果と転帰-血清LDH値

0.640), 血清LDH値(p=0.098, 図10)いずれも有意差を認めなかった。

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(推奨度B・C1)。しかしながら、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急性膵炎に対する治療としてCHDF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。今年度は、転帰に影響する因子を生存分析により解析し、重症急性膵炎に対する血液浄化療法導入のより有効な時期や方法を見出すことがおきな目的であった。

生存分析では、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た。また、血清K値が4.7 mEq/l以上の症例やBUN値が25 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る。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。

意識障害があった症例、血清K値、血清BUN値、血清LDH値の高値症例に関して、血液浄化療法導入後の改善の有無による生存分析を解析すると、いずれも有意差を認めなかったが、血液浄化療法を施行して意識障害や血清LDHが改善すれば、予後の改善が期待できる可能性が示唆された(意識障害；p=0.068，血清LDH値；p=0.098)。

つまり、より有効に血液浄化療法を行うためには、導入前の時点で可能な限り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。時期的には、重症診断日ないしはそれ以前に、早期導入が推奨される。

E. 結論

本研究から、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。時期的には、重症診断日ないしはそれ以前に、早期導入が推奨される。

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 該当なし

F. 参考文献

1. 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会編. 急性膵炎の診療ガイドライン2010 [第3版], 東京: 金原出版, 2009
2. 吉田 仁, 田中滋城, 新川淳一, ほか: 重症急性膵炎における血液浄化療法について. 昭和医学会誌 61: 508-511, 2001.
3. 浦英樹, 浅井康文, 今泉均, ほか: 重症急性膵炎に対する血液浄化療法の適応に関する検討. ICU とCCU 25別冊号 S65-67, 2001.
4. 平澤博之, 織田成人, 志賀英敏, ほか: 持続的血液濾過透析(CHDF)の適応と臨床的有用性. 日本臨床 62: 2094-2100, 2004.
5. 今井一登, 石川雅健, 武田宗和, ほか: 当センターにおける重症急性膵炎に対する血液浄化法について. ICU とCCU 29別冊号 S259-261, 2005.
6. Jiang HL, Xue WJ, Li DQ, et al: Influence of continuous veno-venous hemofiltration on the course of acute pancreatitis. W J Gastroenterol. 11: 4815-4821, 2005.
7. 中村 篤雄, 高松学文, 山下典雄, ほか: 急性膵炎に対するCHDFによる治療の検討. ICU とCCU 32別冊号: S249-251, 2008.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし

2. 学会発表

- 1) 鈴木裕, 中里徹矢, 横山政明, 阿部展次, 森俊幸, 正木忠彦, 杉山政則: 急性膵炎における血液浄化療法の実態と有効性. 第26回日本外科感染症学会総会. 神戸. 2013年11月25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

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

研究報告者 真弓俊彦 産業医科大学医学部救急医学講座 教授

共同研究者

下瀬川徹，廣田衛久（東北大学病院消化器内科），
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），片岡慶正（大津市民病院，京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学）
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），竹山宜典（近畿大学医学部外科学肝胆膵部門）
古屋智規（秋田赤十字病院総合診療科），横江正道（名古屋第二赤十字病院総合内科）

【研究要旨】

急性膵炎では重症度判定を行い，重症度に応じた治療を迅速に行うことが必要である．現在まで，診断時に使用できる信頼性に富む単一の前予後マーカーはない．文献的に考察し，procalcitonin (PCT) の有用性が示唆されたが，日本での多数例での報告はない．そこで，PCT，interleukin (IL)-6，high mobility group box (HMGB)1，soluble CD14-subtype (sCD14-ST) の急性膵炎での重症度評価や感染の有無の診断における有用性を多施設で評価する研究を開始した．

A. 研究目的

難治性膵疾患に関する調査研究班では，急性膵炎の診断基準，重症度判定基準を策定し，急性膵炎の診断と重症度判定によって，重症度に応じた治療を迅速に行うことを提唱してきた¹⁾．しかしながら，重症度判定は多数の項目からなり，煩雑である．そこで，より簡便な，できれば，実地臨床家でも評価可能な単一マーカーによる急性膵炎の重症度判定の可能性について検討することが目的である．

B. 研究方法

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²⁾．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，これらを実地臨床家でも評価する方向で，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. 研究結果

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．

E. 結論

単一マーカーで臨床応用可能なものとして，PCT や IL-6 が挙げられ，また，HMGB1 や sCD14-ST も含めて，これらについて多施設共同研究によって評価を行う．

F. 参考文献

- 急性膵炎の診療ガイドライン作成出版委員会編：エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン2010．金原出版，東京，2009．
- 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

G. 研究発表

1. 論文発表 書籍

- 1) 真弓俊彦. 重症急性膵炎の治療. 竹末芳生. 編. セブシス救命治療の最前線—SSCガイドラインとその後. 大阪. 医薬ジャーナル社. 2014; 358-366.

雑誌

- 1) 真弓俊彦, 中村俊介, 家出清継, 平林祥, 竹村春起, 志水清和, 加藤久晶, 永田二郎. 急性膵炎の新しい予後マーカーは一尿中 trypsinogen 2, TAPを含めて—. 肝胆膵 2012; 64: 841-846.
- 2) 横江正道, 梅村修一郎, 林 克巳, 折戸悦朗, 真弓俊彦. 3次救命救急センターにおける急性膵炎の診療とDPC. 日腹救医学会誌 2013; 33: 39-44.
- 3) 木村康利, 平田公一, 吉田雅博, 真弓俊彦, 高田忠敬. 急性膵炎の診断, 重症度, 搬送基準について. 日腹救医学会誌 2013; 33: 567-562.
- 4) 真弓俊彦, 吉田雅博, 平田公一, 高田忠敬. Pancreatitis Bundle. 日腹救医学会誌 2013; 33: 569-572.

2. 学会発表

- 1) 真弓俊彦, 下瀬川徹, 伊佐地秀司, 伊藤鉄英, 片岡慶正, 桐山勢生, 武田和憲, 竹山宜典, 古屋智規, 安田英人. 急性膵炎重症度評価におけるプロカルシトニン, HMGB1などの有用性の多施設研究. 第40回日本集中治療医学会学術集会. 松本. 2013年2月28日-3月2日
- 2) 真弓俊彦, 古川優樹, 平林 祥, 家出清継, 中村俊介, 竹村春起, 志水清和, 永田二郎. 重症急性膵炎では早期経腸栄養が実施できない. 第40回日本集中治療医学会学術集会. 松本. 2013年2月28日-3月2日
- 3) 真弓俊彦, 山崎清玄, 高間辰雄, 城戸貴志, 亀崎文彦, 大坪広樹, 蒲池正幸, 横江正道, 竹山宜典, 下瀬川徹. 重症急性膵炎

では早期の経腸栄養実施のために既存概念を打破しなくてはならない. 第16回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 東京. 2013年7月12-13日

- 4) 真弓俊彦, 城戸貴志, 山崎清玄, 大坪広樹, 高間辰雄, 亀崎文彦, 蒲池正幸, 横江正道, 竹山宜典, 下瀬川 徹. 既存概念を打破し, 重症急性膵炎では早期の経腸栄養を実施すべきである. 第44回日本膵臓学会大会. 仙台. 2013年7月25-26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

急性膵炎における尿中 trypsinogen2 および尿中 TAP 測定の実施施設検討

研究報告者 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 特任教授

共同研究者

保田宏明，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），

竹山宜典（近畿大学医学部外科学肝胆膵部門），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）

伊藤鉄英（九州大学大学院医学研究院病態制御内科学），真弓俊彦（産業医科大学医学部救急医学講座）

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），峯 徹哉（東海大学医学部消化器内科）

北川元二（名古屋学芸大学管理栄養学部栄養学科），桐山勢生（大垣市民病院消化器内科）

下瀬川徹，正宗 淳（東北大学病院消化器内科）

【研究要旨】

平成20年10月から急性膵炎診断基準と重症度判定基準が新たに全面改訂され、簡便性と明快性が実現したが、初期診療の重要性が叫ばれる中で、いつでも、どこでも実施可能な、迅速かつ簡便な急性膵炎診断検査法が、早期診断から適切な初期診療の上で強く望まれる。フィンランド (Medix Biochemica) で開発された尿中 trypsinogen2 は 5-6 分で判定しうる検査法で、海外では特異性と診断能の検討から急性膵炎診断に高い有用性が報告されている。また、Trypsinogen activation peptide (TAP) は、trypsin が活性化される際に、trypsinogen の N 末端から遊離するペプチドで、随時尿中の TAP 濃度は膵組織における trypsin 活性化の程度を反映し、急性膵炎の重症化を反映するマーカーとして期待されている。しかし、これらの測定法は、わが国の保険診療枠内では実施困難であり、これらの測定法が重症度予知システムに応用できれば、厚労省特定疾患の一つである重症急性膵炎の救命対策の上でその重要性は高い。平成20-22年度の共同研究プロジェクト『急性膵炎における尿中 trypsinogen2 および尿中 TAP 測定の実施施設検討』遂行に向けて平成20年には、主任研究者の東北大学の倫理委員会において承認され、平成21年7月には、尿中 TAP 測定の追加申請が承認された。その後、研究班構成メンバー施設および関連施設において、倫理委員会承認後、症例登録を開始し、平成22年12月31日の症例登録終了時、11施設より57症例の登録となった。これは当初の目標であった200症例には及ばなかった。これらの症例解析の結果、尿中 trypsinogen2 定性法の急性膵炎診断についての感度は86.7%、特異度は75.0%で、急性膵炎のスクリーニング検査として有用と考えられた。また、尿中 trypsinogen2 および TAP 定量法では、いずれも、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。そのため、平成23-25年度の本研究では、さらに症例を蓄積し、重症度予知における有用性について検討することを目的とした。平成20-22年度の本研究では、倫理委員会承認までに期間を要し、症例登録期間が十分でなかったことが反省点であったが、今回は、既に倫理委員会承認済みの施設では、その期間延長で対応可能と思われた。しかし、利益相反の観点から、尿中 trypsinogen2 と TAP 測定を無償から有償へ変更することとなり、その契約さらには、倫理委員会での修正承認が必要となった。平成24年1月、それらが終了したため、今後は各施設での倫理委員会の承認を得て、平成24年12月までを症例登録期間とし、最終的に、9施設から37症例が登録された。尿中 trypsinogen2 および TAP 定量法の予後因子および造影 CT Grade 重症度との検討では、予後因子重症度と尿中 trypsinogen2 と TAP 値との間に相関は認めなかったが、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。平成23-25年度の本研究の総括として、平成20-22年度の研究で登録された症例と合わせた計94症例について、尿中 trypsinogen2 および TAP 定量法による急性膵炎重症化予知の検討を行う。

A. 研究目的

急性膵炎の生命予後は、初期治療と重症化対策に大きく左右される。中でも、十分な初期輸液が最も重要とされる¹⁾。したがって、急性膵炎早期診断の成否が予後を規定するといっても過言ではない。腹痛を訴えて受診した患者に占める急性膵炎の頻度は約5%²⁾といわれるが、通常では膵酵素測定とCT検査をはじめとする画像診断の組み合わせにより診断が行われる。しかし、腹痛患者が受診する医療機関によっては、上記検査が即座に実施できない場合もしばしばある。

急性膵炎の初期診療の重要性が叫ばれる中で、いつでも、どこでも、施行可能な迅速かつ簡便な検査法の導入はきわめて重要である。フィンランドで開発された尿中 trypsinogen2 測定法は、尿検体のテストテープ法により5-6分で判定しうる検査法である。代表的な膵酵素であるアミラーゼに比して trypsinogen2 は急性膵炎患者での上昇度が高く、また血清よりも尿での上昇が大きいことが知られている³⁻⁵⁾。海外での臨床成績では、感度、特異度、陽性予測値、陰性予測値の検討においても十分に臨床応用が可能であると報告されている。重症化予測の可能性を示唆する報告もある⁶⁾この検査法の診断能はもとより重症化予知の検証は、厚労省特定疾患の一つである重症急性膵炎救命対策の上で重要性が高く、本研究班の研究趣旨に合致するものと考えられる。今まで迅速かつ簡便な診断法が行えなかった実地臨床家では、この迅速測定法によって、急性膵炎の診断やその除外が可能となり、急性膵炎患者の早期からの適切な施設への転送や治療が可能となり、急性膵炎患者の重症化の抑制とともに生命予後の改善が期待される。

Trypsinogen activation peptide (TAP) は、trypsinogen が trypsin へ活性化される際に遊離される8個のアミノ酸からなるペプチドで、随時尿中の TAP 濃度は膵組織における trypsin 活性化の程度を反映しているため、急性膵炎の重症化を反映するマーカーとして期待されている^{7,8)}。

尿中 trypsinogen2 および TAP 測定に関して

は、わが国の保険診療枠内ではまだ正式に許認可されていない中で、本研究班構成メンバーおよびその関連施設における共同プロジェクト「急性膵炎における尿中 trypsinogen2 および尿中 TAP 測定の実施検討」を企画し、尿中 trypsinogen2 定性法による急性膵炎の診断能および尿中 trypsinogen2 および尿中 TAP 定量法の急性膵炎重症度評価における有効性について検討することで、わが国での臨床応用への導線の一助とすることとした。

B. 研究方法

・システムの構築

上記の多施設共同研究遂行に際しては、試薬の導入、各施設での検体収集～保存法、測定に際しての検体回収と一括測定システムの構築が必要となる。同時に保険診療外の検体測定に際しての倫理的配慮が求められる。一方では近年、医学研究における利益相反(当該企業等との利害関係)に関する諸問題の克服が必要となる。「尿中 trypsinogen2 検査試薬」はフィンランド (Medix Biochemica) で開発されたが、わが国での輸入業者は、唯一ユニチカ(株)だけである。さらに、同じく尿検体から測定できる TAP については、J. Hermon-Taylor らの開発した方法を導入・改良した、D₄K を特異的に認識する抗体を用いた競合 ELISA 法^{9,10)}、その測定可能業者はオリエンタル酵母工業(株)のみである。

平成20-22年度の本研究では、使用する検査試薬の提供、それを用いた尿検体の測定および検査結果報告は、ユニチカ(株)およびオリエンタル酵母工業(株)からの無償提供により行われたが、利益相反の観点から、平成23-25年度の本研究より、実費を負担することに変更した。さらに、本研究の遂行に際しては、企業等との利害関係についての常に公平性を保つ必要がある。この点については、平成20年3月31日施行通知が行われた厚生労働科学研究における利益相反 (Conflict of Interest : COI) の管理に関する指針 (<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html#9>) に準拠して、まず主任研究者(下瀬川 徹)の所属する

東北大学利益相反マネジメント委員会での審査を受け、平成20年9月16日に「急性膵炎の早期診断と重症化予知に関する尿中 trypsinogen2 測定の有用性に関する多施設共同臨床研究」に対して正式承認を得た。その後、この多施設共同研究に関して主任研究者の東北大学医学部『倫理委員会』の審査に申請して、平成20年12月10日に承認を得た。同時に、COI委員会の勧告に従い本研究を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～)。測定項目の追加に伴い、主任研究者の東北大学の倫理委員会において、尿中TAP測定の追加申請が、平成21年7月に承認を得られた。平成23-25年度の本研究のため、主任研究者の東北大学の倫理委員会に再申請を行い、平成23年11月28日に承認を得た。しかし、尿中 trypsinogen2 と TAP 測定について、無償から有償への変更が生じたため、本共同研究プロジェクト責任者である研究分担者(片岡慶正)の所属する大津市民病院とユニチカ㈱およびオリエンタル酵母工業㈱との間で、それぞれ、尿中 trypsinogen2 および TAP 測定についての契約を取り交わし、さらに、主任研究者の東北大学の倫理委員会に修正申請を行い、平成24年1月16日に承認を得た。

その後、班研究構成メンバーの各施設および関連施設での『倫理委員会』承認を取得し、本研究を推進した。本研究班では共同研究プロジェクト「ERCP後膵炎の新たな診断基準案の検証」(分担研究者: 峯 徹哉)が同時進行するが、尿中 trypsinogen2 による新たな診断基準案の作成についての提案も企画されており、両プロジェクトが円滑に遂行できるように研究デザインと調査表の改定を行った。

なお、腹部救急医学会(高田忠敬理事長)を中心として、急性膵炎診断における尿中 trypsinogen2 に関する臨床研究、すなわち「急性膵炎の診断における尿中 trypsinogen2 の有用性に関する多施設共同臨床研究」が行われ、尿中 trypsinogen2 定性法が急性膵炎の診断に有用であることが示されている¹¹⁾。そのため、本研究班では、ERCP膵炎を含めた急性膵炎

症例の解析の上、平成20年改訂された新基準での重症度判定との対比から、膵局所および全身性の重症化予知がこの試験で可能かどうか主に主眼を置く方針とした。

• 倫理面への配慮

本研究遂行に関しては、主任研究者(下瀬川徹)の所属する東北大学において上記のごとく利益相反マネジメント委員会および倫理委員会の承認を受けている。調査は「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日 文部科学省・厚生労働省平成14年7月1日施行)に従い施行する。患者の同意取得は当然のことであるが、通常の保険診療で認められた急性膵炎診療に加えて、患者の尿約5mLのサンプリングを対象とし、倫理的にみて患者への有害事象や不利益な危険性はない。とくに調査票の患者氏名はイニシャルで記載し、個人情報保護に努める。

• 測定と解析

今回の臨床研究の目的は、本研究班構成メンバーおよびその関連施設において実施する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。したがって、検査試薬輸入元との業務提携はもとより、利益相反(COI)委員会での協議と承認手続きが重要であり、平成20年度はこの申請と承認、さらには臨床研究実施に向けた倫理委員会の手続き業務が行われた。主任研究者の東北大学における両委員会での正式承認を得ることができたが、同時に本試験の全国展開に向けた業務フローから一括測定システムの確立を目指した。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相関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。したがって、定性および定量に関する測定については、施設間格差是正のためには一括測定システムの構築が必要となる。この点に関して、業者との業務提携とともに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。研究参

加施設からの尿検体についての一括検体回収施設、測定施設への検体配送、検査結果およびそのデータ集計～解析センターを本共同研究プロジェクト責任者(片岡慶正)の所属する京都府立医科大学消化器内科学内に置くこととした。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。

急性膵炎重症度判定基準が平成20年10月から全面改定されたのを受けて、検討項目として、予後因子と CT Grade を基本として行う。また、同時進行で行われる「ERCP 後膵炎の暫定基準の検証」(分担研究者：峯 徹哉)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. 研究結果

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。今回登録された37症例の内訳は、急性膵炎：35症例、急性膵炎以外：2症例であった。そのため、尿中 trypsinogen2 定性法の急性膵炎診断能についての検討は、省略した。尿中 trypsinogen2 ($\mu\text{g/L}$) および TAP (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 ± 0.55 、予後因子重症群で $10,689 \pm 8,315$ および 1.53 ± 1.79 、造影 CT Grade 軽症群で $264 \pm 3,649$ および 2.22 ± 0.80 、造影 CT Grade 重症群で $12,312 \pm 4,536$ および 3.80 ± 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したが、統計学的有意差は認めなかった。

D. 考察

わが国では、重症急性膵炎が公費負担制度の特定疾患に認定されて以来、本研究班を主体に急性膵炎の診断基準と重症度判定基準が策定、

さらには時代に即して改訂が行われてきた¹⁾。その啓蒙・普及と同時に、『エビデンスに基づいた急性膵炎診療ガイドライン』や『急性膵炎の初期診療コンセンサス』により急性膵炎診療が大きく進歩してきた。重症例の致死率が大幅に低下してきたが、今回の新重症度判定基準での重症急性膵炎は従来に比してより重症例に限定される可能性が高く、初期診断と適切な初期治療の遅れは致命的経過の一つの誘因となる可能性もある¹⁾。

腹痛患者の約5%が急性膵炎であったという最新の知見の中で、腹痛患者すべてが血清膵酵素の迅速診断可能で CT をはじめとする膵画像診断の可能な施設を受診している訳ではない。また、医院や診療所はもとより、入院可能な一般病院でも夜間救急などでは急性膵炎診断に必要な上記設備の稼働困難な状況も推定される。この意味からも、いつでも、どこでも実施可能な迅速診断法としての尿中 trypsinogen2 検査法の導入が望まれる。この検査法は、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、腹痛患者の約30%がまず医院や診療所を訪れるともいわれる実地診療の場に、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、早期入院から初期治療への導線がよりスムーズとなり、結果として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。今回の研究計画では、尿中 trypsinogen2 定量と TAP 定量だけではなく、一般的に測定されている尿中アミラーゼ値との比較や、脱水の影響を補正するための尿中クレアチニン値の測定も行い、さらには、それらの24-48時間後の変化についても検討する。今回改訂された新重症度判定基準での評価