

## 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 京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学(兼務)	院長 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・臓腑外科	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

# 総合総括研究報告

## 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成23-25年度総括研究報告書

研究報告者 下瀬川徹 東北大学病院 病院長・教授

### 【研究要旨】

#### I. 重症急性膵炎

- ① 急性膵炎・重症急性膵炎の全国調査を実施した。一次調査結果では平成23年1年間の急性膵炎受療患者数は63,080人（95%信頼区間57,678～68,484人）であり、急性膵炎は増加傾向にある。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により、本邦での急性膵炎診療成績は重症例が多い患者群であるにもかかわらず良好であることが確認された。
- ⑥ 感染性膵壊死に対する低侵襲治療に関する検討と指針作成を行い、仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン改訂 WG と合同でコンセンサスを作成する予定とした。
- ⑦ 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。
- ⑧ 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。
- ⑨ 急性膵炎における腸管対策の治療指針の検討を行い、早期経腸栄養の効果とエビデンスの啓発・普及が必要と考えられた。
- ⑩ 急性膵炎初期診療コンセンサスのポケット版を作成した。
- ⑪ 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。
- ⑫ 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。
- ⑬ 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。
- ⑭ 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。
- ⑮ ERCP 後膵炎の疫学調査を行った。
- ⑯ ERCP 後膵炎に対する各種薬剤の効果につき meta-analysis による評価を行った。
- ⑰ ERCP 後膵炎の重症度判定における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を行い、年間受療患者数を66,980人（95%信頼区間59,743～74,222人）、新規発症患者数を17,830人（95%信頼区間14,567～21,088人）と推定した。慢性膵炎患者数は増加傾向にあることが明らかとなった [平成24年度]。また、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するとともに、本研究班で作成した慢性膵炎臨床診断基準2009の診断の妥当性を検討した [平成25年度]。
- ② 慢性膵炎発症に関与する膵炎関連遺伝子異常を、次世代シーケ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候補の絞り込みを行った [平成24-25年度]。

- 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 [平成24-25年度]。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計画・実施した。全登録症例113例であった [平成23-24年度]。2年間の観察期間が終了した [平成25年度]。
- 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 [平成24-25年度]。
- 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 [平成23-25年度]。
- ⑦ 膵性糖尿病の治療指針を作成した [平成23-25年度]。
- 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 [平成24-25年度]。
- 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 [平成23-25年度]。
- 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 [平成23-25年度]。
- 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 [平成23-24年度]、「診断が困難な慢性膵炎・膵癌症例アトラス」を作成した [平成25年度]。
- 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 [平成23-25年度]。

### 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年に受療した症例を対象に、自己免疫性膵炎 (AIP) 全国疫学調査一次調査を行った。年間患者数は5,745人 (95%信頼区間: 5,324-6,164人)、年間罹患患者数は1,801人 (95%信頼区間: 1,597-2,018人) と推定された [平成23-24年度]。また一次調査で症例有り と回答のあった施設を対象に二次調査を行い、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、臨床診断基準2011に基づいて解析した [平成25年度]。
- ② 国際コンセンサス診断基準 (ICDC) の診断能を検討した [平成23-24年度]。さら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 [平成25年度]。
- ③ 炎症性腸疾患を合併する AIP の臨床背景を「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」(研究代表者 東京医科歯科大学消化器内科 渡辺守) と共同で調査した [平成23-25年度]。
- ④ 自己免疫性膵炎診療ガイドラインを改訂した [平成23-25年度]。
- 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 [平成23-25年度]。
- 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 [平成23-25年度]。
- ⑦ AIP の治療に関する国際比較を行った [平成23-25年度]。
- 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 [平成23-25年度]。
- ⑨ LPSP と IDCP の免疫学的相違を検討した [平成23-25年度]。

## 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23年度から25年度にかけて、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感染性膵壊死に対する低侵襲治療に関する検討と指針作成、⑦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・治療コンセンサスの検討、⑧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、⑨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、⑩急性膵炎初期診療コンセンサスのポケット版作成、⑪急性膵炎重症化の早期予知としての perfusion CT の有用性評価、⑫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、⑬急性膵炎重症化の新規予測マーカーの開発、⑭急性膵炎における尿中 trypsinogen2 および尿中 TAP 測

定が多施設検討、⑮ ERCP 後膵炎疫学調査、⑯ ERCP 後膵炎の薬剤効果についての検討、⑰ 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

##### 1. 第一次調査

第一次調査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。

##### 2. 第二次調査

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

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	46.2%	9.9%	33.5%
胆石	19.7%	40.3%	26.9%
特発性	13.4%	22.8%	16.7%
診断的 ERCP	1.5%	2.4%	1.9%
乳頭処置後	1.3%	1.6%	1.4%
膵胆管合流異常	0.3%	0.8%	0.5%
高脂血症	2.1%	1.3%	1.8%
術後	2.1%	2.7%	2.3%
薬物	0.5%	1.3%	0.8%
膵腫瘍	1.7%	1.8%	1.7%
腹部外傷	0.1%	0.0%	0.1%
遺伝性	0.0%	0.6%	0.2%
家族性	0.0%	0.0%	0.0%
膵管非融合	0.2%	0.7%	0.4%
自己免疫性膵炎	0.5%	0.1%	0.3%
十二指腸乳頭部疾患	0.7%	0.6%	0.7%
その他	6.0%	7.8%	6.6%
無記入	3.7%	5.2%	4.2%
計	1751 100.0%	943 100.0%	2694 100.0%

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。

### 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%、

急性膵炎 年齢別成因頻度

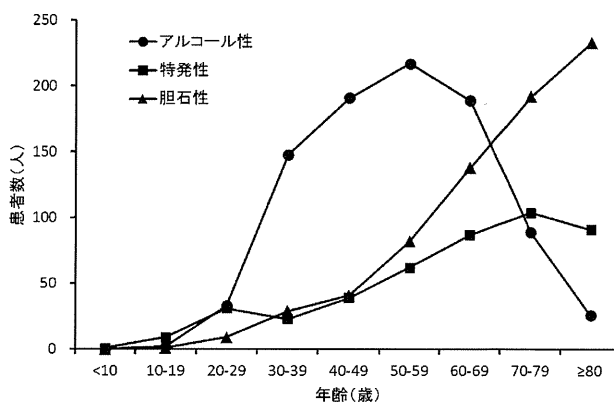


図1

急性膵炎 死亡時期分布

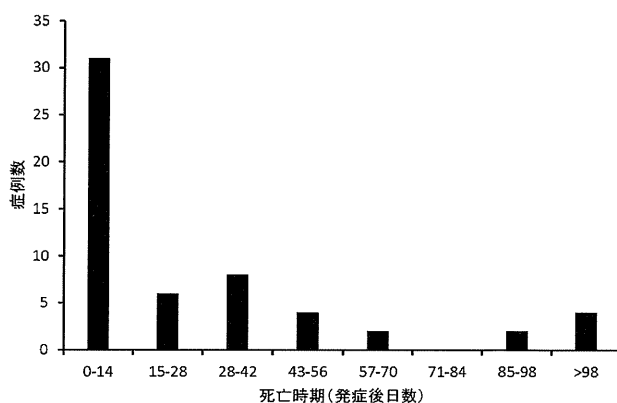


図2

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%

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のみで重症とされた群で致命率は4.2%、両者とも重症基準を満たす群で

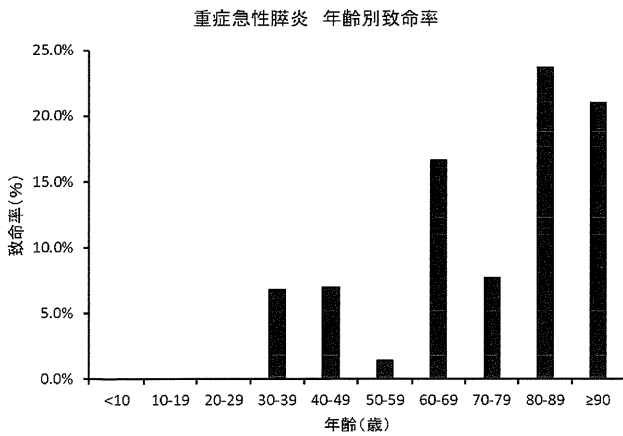


図 3

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%

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%

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：地域ごとの具体的な診療連携の提言

#### B. 方法

全国の急性膵炎を診療している診療科を対象としたアンケート調査を実施し、その後行われた全国調査でも診療連携や施設要件に関する調査を行った。アンケート調査の対象は全国の高次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。高次施設から223診療科、一般病院から276診療科を抽出した。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、⑥ Golden time に急性膵炎患者を搬送することが可能かなどである。全国調査では施設の設備・診療体制について調査項目を設定し、現状の把握を行った。

## C. 結果

### 1. アンケート調査

アンケート調査の返信は258診療科（返答率51.7%）より得られた（高次施設計138診療科・返答率61.9%、一般病院計120診療科・返答率43.5%）。高次施設のアンケート結果では、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。高次施設が2010年1年間に搬送を受け入れた患者数は計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（26.6%）であった。発症から48時間以内に急性膵炎患者を高次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。

### 2. 急性膵炎全国調査2011の2次調査

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）。

全国調査の結果から急性膵炎患者の診療数を検討したところ高次施設に最も多くの患者が集中しているが（800床以上では1施設あたり年間14.0人）、診療している患者の70%近くが軽症患者であった。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

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	1施設あたりの患者数(人/年)	入院時重症者率(%)	経過中重症者率(%)	転送率(%)	死亡退院率(%)	重症患者死亡率(%)	軽症患者死亡率(%)
199床以下	149	4.5	8.7	10.7	4.7	4.7	18.8	3.3
200-399床	720	10.9	11.0	14.2	2.6	4.9	19.6	1.6
400-599床	780	11.5	14.7	19.5	2.3	3.7	14.9	0.6
600-799床	527	10.5	19.5	23.0	1.3	2.8	10.2	0.7
800床以上	518	14.0	27.4	32.6	1.0	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	
その他	(急性膵炎の診断をされていない)	33	5.3
	(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

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>。この golden time の観点からは現時点での急性膵炎患者の搬送状況はおおむね良好と思われる。しかし、高次施設には多くの急性膵炎患者が集中して搬送されているもののその多くは軽症患者であり、トリアージの適切さについて問題があるとの結果であった。重症と診断されてから搬送されている患者の発症から搬送までの時間の中央値が24時間、特に造影 CT grade で重症と診断された患者は19.5時間と短時間での搬送が可能であったことから、適切に重症度判定を行い搬送の判断を行うことは可能と思われる。患者を搬送する前に適切な初期治療を行いながら重症度診断を経時的に行うことで、適切なトリアージを行うことが今後の課題であると考えられる。

また、施設の病床数と致命率の関係についても今回の調査で明らかとなった。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。重症患者については造影

CT gradeによる重症度診断を行うことなどでgolden timeに拾い上げを行うことが重要である。また、初診時すでに重篤な状態の患者を早急に高次施設へ搬送する経路を用意することも必要である。そのためには何らかの明確な基準を設けて「重症と診断されていないが重篤な状態」の患者を抽出し、搬送を行うための環境整備が今後必要となるであろう。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

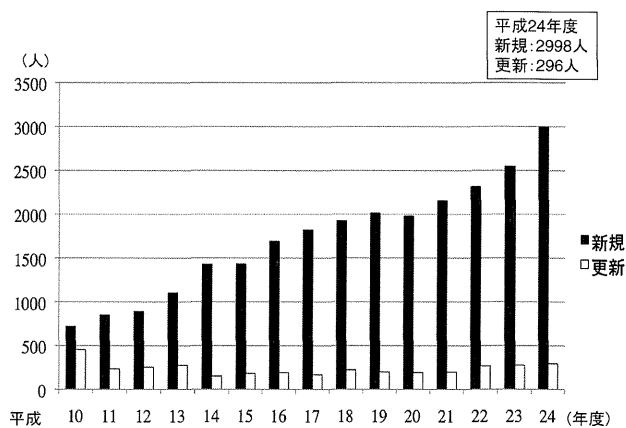


図4 受給者数の年次変化

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)

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。

#### 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

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)	23.9% 更新継続	113人(40.8)	19.8% 更新継続	116人(43.3)
前々年度	27人(9.1)	67.2% 更新継続	23人(8.3)	62.5% 更新継続	23人(8.6)
前々年度以前	39人(13.2)		35人(12.6)		33人(12.3)
計	296人		277人		268人

( ) : 更新者全体に占める割合(%)

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

#### B. 方法

以下の各年度における症例について医療資源

を最も投入した傷病名が「急性膵炎」であった症例を対象とし、DPC 包括収益と出来高収益を各算定区分に分けて比較した。急性膵炎の重症度を本研究班の重症度分類(2003年, 2008年)に従って分類し、算定実績をDPCと出来高で比較検討した。なお、各症例のデータは匿名化して倫理面に配慮した。

平成23年度：期間：平成22年10月から平成23年5月。対象施設：三重大学医学部附属病院。症例数：27例。

平成24年度：期間：平成20年1月から平成23年12月。対象施設：三重大学、九州大学、東京医科大学、京都府立大学。症例数：170例。

平成25年度：期間：平成18年1月から平成25年12月。対象施設：三重大学医学部附属病院。症例数：重症度分類(2008年)で重症と診断された39例。

#### C. 結果

平成23年度：該当症例は27例(男性17例, 女性10例)で、平均年齢は $54.7 \pm 12.8$ 歳であった。重症度分類では、軽症13例, 中等症1例, 重症I度12例, 重症II度1例であった。

平成24年度：該当症例は170例(男性112例, 女性58例)で、平均年齢は $56.2 \pm 14.6$ 歳であった。重症度分類では、急性膵炎重症度分類(2008年改訂)で軽症99例, 重症71例であった。

平成25年度：該当症例は重症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。

平成23年度の検討では入院日数と医療費との関係を重症度別に出来高とDPCとで比較した。入院日数と医療費は出来高, DPCともほ

ば正の相関を示すが、60日を過ぎると出来高算定の方がDPC算定より高額になり、これらはいずれも重症例であった。重症例では出来高の方がマイナスとなり、特に重症5点以上の症例では顕著であった。重症度が増すにつれて薬剤と入院費用の増加が顕著であり、特に入院費用が大きな割合を占めていた。重症例で入院期間と出来高およびDPCとの差額を検討したところ、入院期間Ⅲの最大日数89日を越えるとDPCと出来高との差額は顕著となり、最大で100万円弱となっていた(図5)。

平成24年度の検討では重症例において二つの傾向が認められた。一つは重症例では短期間に大量の医療資源を投入し、医療費が増加するものであり、もう一つは入院期間が延長し、医療費が増加するものである。重症例で長期の入院例では損失の改善が認められたが、短期間で多くの医療資源を投入した例では、損失の改善は認められなかった(図6)。これらの症例では手術やCHDF、人工呼吸器管理を行った症例での損失が大きくなっており、最も損失が大きかった症例は、CHDF、人工呼吸器管理、手術を行い、40日間ずっとICUで管理された症例であった。

平成25年度の検討では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。また実際にどの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7)。また、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8)。

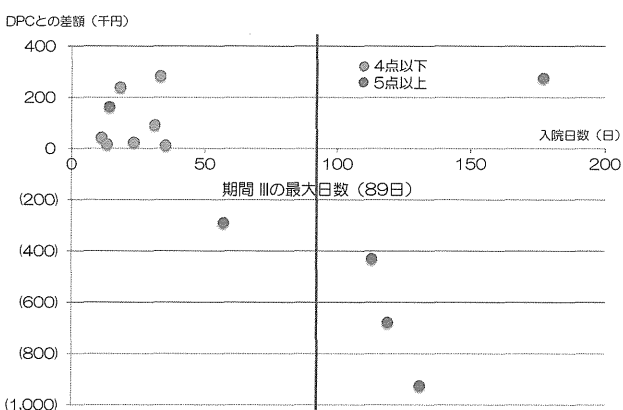


図5 重症例における入院期間からみた出来高とDPC2010との差額の関係

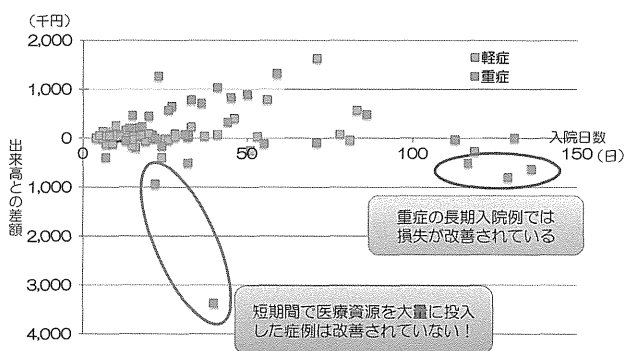


図6 重症度と入院期間からみた出来高とDPC2012との差額の関係

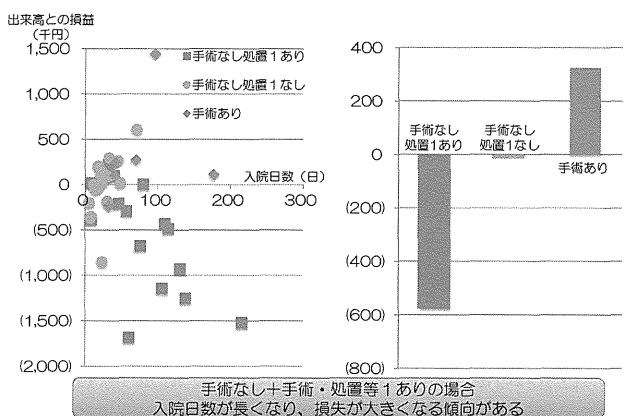


図7 重症39例におけるDPC2012区分と出来高との差額(分布と平均):「手術なし処置1あり」、「手術あり処置1なし」、「手術あり」の比較

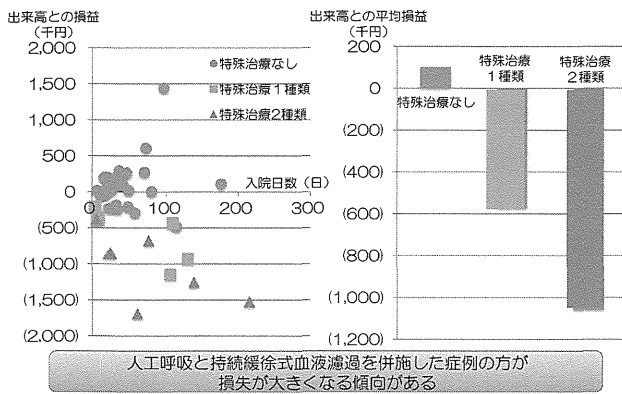


図8 DPC2012区分と出来高との差額(分布と平均):「特殊治療なし」,「特殊治療1種類あり」,「特殊治療2種類あり」の比較

#### D. 考察

平成22年の診療報酬改訂におけるDPCでは急性膵炎に重症度が加味されておらず、大きな損失が出ていた。これに対し平成24年の診療報酬改訂にて急性膵炎のDPCに重症度が加えられ、さらに入院期間が長期化したことにより、長期の入院による損失は是正されたものの短期間に大量の医療資源を投入する症例での損失は改善できていなかった。特に短期間で大量の医療資源を投入する超重症例や、CHDF、人工呼吸管理、手術を行った症例で損失が大きくなることが判明した。DPCの主病名以外に診療報酬決定要素となる「手術」「処置1」「処置2」の診療報酬を見直すことにより、その損失が補えるのではないかと考えられる。

また最近、重症急性膵炎に対する治療戦略が大きく変化し、開腹によるドレナージから必要に応じて低侵襲的ネクロセクトミーを行うstep-up approach法が主流になりつつある<sup>6,7)</sup>。しかしながら今回の検討では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とが判明した。今後はこれらの点についても改善が必要であると考えられる。中心静脈注射、人工呼吸、持続緩徐式血液濾過、人工腎臓の算定に関しても損失への影響が大きいと思われ、今後検討を要する項目である。そのほか、重症度や成因によりDPCの内容を変え

る必要があるかなどについても今後検討すべきであると考えられる。

#### 5. 急性膵炎・重症急性膵炎の治療と予後に關する国際比較

##### B. 方法

日本人急性膵炎症例は急性膵炎全国調査2007年で集計された症例を、米国人急性膵炎症例は米国 Mayo clinic あるいはその関連施設で加療された症例を対象として解析を行った(表12)。解析項目は治療24時間以内の総輸液量、在院日数、発症72時間以内の重症急性膵炎、膵炎関連死亡、早期死亡、感染関連死亡とした。次に、急性膵炎全国調査(2007)のCRAIを実施した36症例と年齢、性別、CT grade(2008)をマッチングさせた米国症例を1:1で抽出し、致命率をエンドポイントとした症例対照研究を行った。

急性膵炎の長期予後については、アルコール性、胆石性、特発性の3成因に関して検討した。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る。

さらに、急性膵炎症例の長期予後を長期死亡・死因、慢性膵炎移行、急性膵炎再発の状況を重症・非重症の2群に分類して検討した。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を用いて重症・非重症に分類した。累積死亡に関してはKaplan-Meier法で予後を解析した。

##### C. 結果

治療24時間以内の総輸液量に関してはわが国で有意に大量の初期輸液がなされており、在院日数は米国で有意に短かった。重症急性膵炎と診断しえた症例は日本;14.3%で米国;10.2%より有意に高率であった。急性膵炎全体の膵炎関連死亡は日本;1.9%、米国;1.6%であった。早期死亡や感染関連死亡では有意差はないものの米国の方が高率であった(図9)。CRAIの評価に対する症例対照研究では、日米の致命率に有意な変動はみられなかった。

表12

	日 本 (n=2216)	米 国 (n=492)
発症	2006-2008	2006-2008 (一部 '05, '09)
年齢	59.3±18.0	55.3±20.6*
男性(%)	66.3	47.2*
アルコール性	708人(32.5%)	52人(16.7%)*
胆石性	550人(25.2%)	139人(44.7%)*
特発性	377人(17.3%)	65人(20.9%)*

	日本 (n=2216)	米国 (n=492)	Fisher's EPT P value
重症急性膵炎(2008) (72時間以内診断)	318(14.3%)	50(10.2%)	0.017
膵炎関連死亡(急性膵炎全体)	44(1.9%)	8(1.6%)	0.73
早期死亡(~2週間)	14/30(46.7%)	5/8(62.5%)	0.69
感染関連死亡	16/44(36.4%)	5/8(62.5%)	0.24

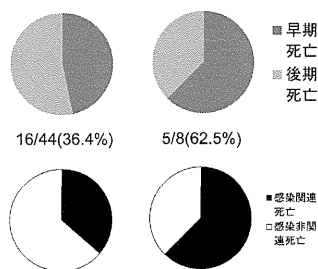


図 9

アルコール性急性膵炎・胆石性急性膵炎の長期予後については日米で有意な差は見られなかった。しかし特発性急性膵炎に関してはわが国の全国調査でえられた症例の累積生存率は米国症例に比して有意に低かった。長期死因に関しては日本で悪性新生物が33%を占めた。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%を占め、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、胆石性の順に多いとの結果であった。急性膵炎の再発については日本で28.8%、米国で17.0%と日本で有意に多い結果が得られた。

#### D. 考察

短期的な急性膵炎の治療と予後を比較した結果、初期輸液については明らかにわが国で大量であり、急性膵炎には初日から大量輸液を行う

という意識が浸透していると考えられる。在院日数についてはわが国では有意に長期であったが、日米の医療保険制度の差異が影響している可能性がある。わが国の特殊治療のひとつである CRAI について、米国人を対照とした症例対照研究を実施したが、その致命率低減効果は示されなかった。急性膵炎重症度判定基準(2008)の判定で、日本で重症例が多い患者群で構成されているにもかかわらず、膵炎関連死亡率は日米ではほぼ同等、早期死亡率・感染関連死亡率に関しては日本でやや低率であったことは、さまざまな治療法を駆使するわが国の急性膵炎治療が、総合的に有益であった可能性があると思われる。

急性膵炎患者の長期予後成績の比較ではアルコール性、胆石性の急性膵炎は日米ではほぼ同じ長期予後を示した。一方、わが国の特発性急性膵炎症例は、米国に比して長期予後が不良な疾患群が含まれている可能性があるものと考えられた。長期予後の検討では、人種のみならず背景や重症度判定、慢性膵炎判定など多種の判定が異なっていることから、一定の結論に結び付けることができない。しかし、膵炎関連死亡を除外した結果、日米ともに重症急性膵炎では非重症症例に比して長期予後が不良であった。また、両者とも急性膵炎の長期死因では膵癌が問題となりえるのではないかと考察する。慢性膵炎移行はやや日本に多くみられ、急性膵炎の再発は日本で高率であり、米国でやや早期再発の傾向がみられた。

#### 6. 感染性膵壊死に対する低侵襲治療に関する検討と指針作成

##### B. 方法

感染性膵壊死に対する低侵襲治療に関する検討と指針作成のための Working Group (WG) を組織し、WG 検討会およびメールベースでのディスカッションを行った。2012年10月31日～11月3日米国マイアミで開催された第43回米国膵臓学会(The American Pancreatic Association) 定期学術集会および IAP/APA Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Pancreatitis 2013 コンセンサス

会議に出席，改訂 Atlanta 分類 2) および IAP/ APA ガイドラインについての情報収集を行った．これらの検討を踏まえて，本研究班内の膵仮性嚢胞に対する内視鏡治療ガイドライン改訂 WG（責任者：東京医科大学 糸井隆夫先生）と，今後の進め方について協議を行った．

### C. 結果

2013年1月に公開された改訂 Atlanta 分類では，発症4週間以内の急性膵炎局所合併症は Acute peripancreatic fluid collection (APFC), Acute necrotic collection (ANC), 4週間以降は膵仮性嚢胞 (Pancreatic Pseudocyst: PPC) と Walled-off necrosis (WON) の4者に分類し，それぞれ sterile と infected にわけた8つの entity を定義した．この分類は，実臨床に即した理解しやすい分類であるが，今までかなり広い意味で用いられていた「膵仮性嚢胞 (PPC)」という用語が，「急性膵炎発症4週以降にみられる壊死成分を含まない嚢胞」と定義され，従来よりも狭義となることは注目すべき点である．そのため，本研究班の課題のひとつである「膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン2009<sup>8)</sup>」の改訂では，改訂 Atlanta 分類に沿った実臨床に役立つ治療指針 (ガイドライン・コンセンサス) 作成のために本 WG と仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン改訂 WG の合同検討会 (2013年2月17日東京医科大学) を開催し，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 (仮称) を合同で作成することに合意した．

2013年には2002年 IAP ガイドラインの改定となる IAP/ APA Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Pancreatitis (IAP/ APA Guideline 2013) が公開される予定である．IAP/ APA Guideline 2013では，従来の日米欧のガイドラインで提示されていない Intervention strategy の章を設け，「33. What is the optimal interventional strategy for suspected or confirmed infected necrosis?」「34. Should drainage (percutaneous or endoscopic transmural) always be the first step?」「35. Can subgroups of patients who require different

strategies (including conservative treatment) be defined?」という3つの CQ が設定された．このガイドラインでは，1983-2012年に発表された2つの RCT<sup>9,10)</sup>，69の cohort study から，オランダグループが提唱する drainage → necrosectomy の step-up approach を第一選択治療として推奨する予定である<sup>9)</sup>．本 WG で作成するコンセンサスは改訂 Atlanta 分類および IAP/ APA Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Pancreatitis 2013 との整合性を重視し，今後の治療成績の国際標準化を目指して作成した．

### D. 考察

感染性膵壊死に対する低侵襲治療に関する指針作成について，当初は WG を組織して独自のガイドライン (コンセンサス) 作成を目指したが，2012年の Atlanta 分類改訂，IAP/ APA Guideline 2013 の作成を受け，膵炎局所合併症の用語が変更されたこと，膵仮性嚢胞 (PPC) が狭義に用いられるようになったこと，などの状況変化から本 WG と仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン改訂 WG 合同で「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 (仮称)」を作成することとした．本コンセンサスでは，従来使用法に混乱がみられる病態としての膵仮性嚢胞 (PPC) と Walled-off necrosis (WON)，治療としての drainage と necrosectomy を明確に区別することが極めて重要になる (図10：治療法の種類と選択 (治療フローチャート))．膵炎の局所合併症に対する低侵襲治療の適応はこの点を踏まえて検討されるべきであり，治療成績も drainage と necrosectomy を明確に区別して評価する必要がある．今後の国際的な展開も視野に入れ，本コンセンサスが膵炎局所合併症に対する治療において All Japan での治療成績の集積，情報発信につながることを期待する．

7. 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

### B. 方法

1. 研究者および研究協力者に膵仮性嚢胞の内



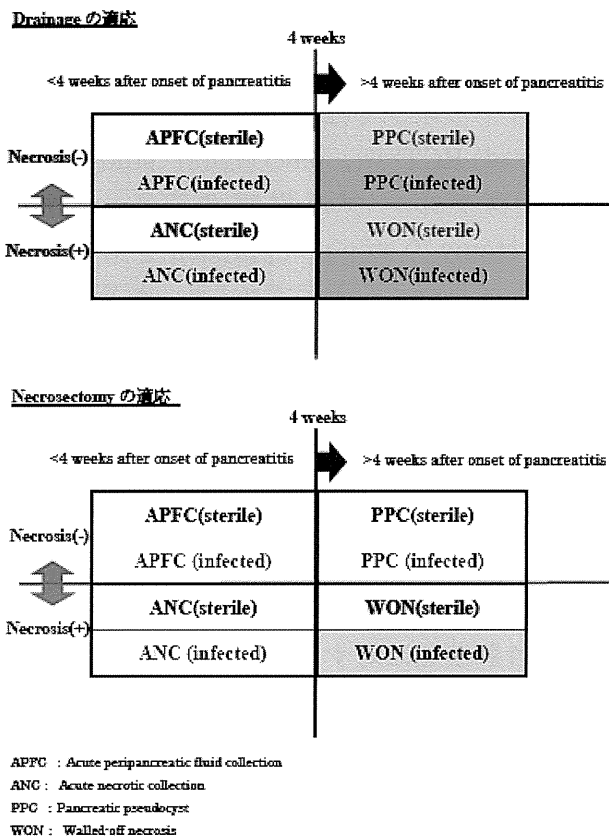


図10

視鏡治療ガイドライン2009に関してアンケートを実施し、実際の使用調査および使用時の問題点や改良すべき点について2011年12月の時点で明らかにした。

2. 膵炎局所合併症に関する最新文献収集を行い、可能な限り改訂アトランタ分類に基づくカテゴリー別のデータを検討した。
3. 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。
4. 各草案を纏めて体裁を整える(2014年1月まで)。
5. 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。

### 8. 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

抗菌薬使用に関する現時点で最も妥当と考えられる使用指針(案)を作成するに当たり、まず抗菌薬使用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。予防的使用における抗菌薬の種類、投与経路、使用期間、投与終了後の検査計画、治療的使用における開始基準、抗菌薬の種類、empiric therapyの是非と抗菌薬の選択、投与経路、投与終了の目安を示すべく抗菌薬使用指針(案)を作成した。また、この治療方針を周知し実情を把握する目的で一次調査を施行した。

#### C. 結果

以上の点を踏まえ、本邦での現時点における最適と考えられる抗菌薬使用指針(案)を作成した(表13)。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

表13 急性腭炎に対する抗菌薬使用の指針【案】

- 軽症腭炎には予防的抗菌薬投与は行わない。
- 重症腭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。腭・腭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。

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、腭・腭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

本邦における現時点での最も妥当な抗菌薬使用指針(案)を作成した。重症腭炎における抗菌薬の予防的投与の是非に関する姿勢は、施設によりかなり異なっている可能性があり、今回作成したプロトコルの是非を含めて、抗菌薬使用に関する実態調査を広く施行する必要がある

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。

## 9. 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

これまでの検討から、実施可能な経腸栄養プロトコールを作成した。プロトコールの実施可能性と各施設の経腸栄養の施行状況、および今後の適応拡大の可能性につき、全国アンケートを施行した。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把握した。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

全国の NST 稼働875施設にアンケートを送付し、284施設からの回答があった (回答率: 32.5%)。そのうち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%) で行われており、実際に急性膵炎の経腸栄養療法をリードする医師は消化器内科が66%と最多で、次いで消化器外科が15%であった。経腸栄養開始基準の作成施設は19施設と少なく、腸蠕動音の聴取、膵酵素の低下などが開始の目安となっていた。入院後7日目に開始することが最も多いこともわかった。急性膵炎の経腸栄養に関しては NST の関与は低率であることも判明した。

### D. 考察

今回の調査では急性膵炎における経腸栄養療法を、重症膵炎に対する特殊療法としてではなく、栄養療法の観点から捉え、日本栄養療法推進協議会により NST 稼働施設と認定されている875施設を対象に調査を行った。経腸栄養をはじめとした急性膵炎診療ガイドラインにおける推奨度の高い治療法が必ずしも施行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、経腸栄養施行率が36.5%と報告されている<sup>11)</sup>。さらに、医育機関附属診療施設や公的病院では施行率は高いが、私立病院では明らかに施行率が低いことが指摘されており、今回の調査結果と矛盾しない結果である。

この状況を改善するためには消化器専門医以外の栄養療法に従事する他職種の NST 構成員にも重症急性膵炎における経腸栄養療法の重要性の理解を広め、急性膵炎診療における栄養療法をチーム医療として推進することが重要と考えられる。

## 10. 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

当コンセンサス改訂第2版の内容は

1. 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)
2. 初期治療 (発症48時間以内を基本とする) の基本
3. 重症度評価
4. 循環動態の把握

5. モニタリングと輸液
  6. 鎮痛剤・抗菌薬・蛋白分解酵素阻害薬使用の指針
  7. 高次医療施設における特殊治療法
  8. 公費負担制度
- から構成されている。2008年の8月末より当研究班の分担研究者や研究協力者の中からワーキンググループ委員を募集し、構成メンバーを決定した。

### C. 結果

以下の基本方針に従い、改訂第3版の完成を得た<sup>12)</sup>。

- 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。

改訂第3版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、次にポケット版作成に着手した。

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

今回ワーキング委員による第1, 2版を踏まえて改訂点や問題提起が行われ、それに基づいて新たに各パート別に原稿を依頼した。それらの集約を行い、改訂第3版が作成されたが、内容としては前1, 2版と比較して更に充実したものとなった。さらに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との指摘も出たため、改訂第3版の課題を検討しポケット版を作成した。

### 11. 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、per-