

C. 結果

1. CF登録制度を立ち上げた。現在、主治医23名、汗試験を提供する3協力施設、CFTR遺伝子解析を提供する2協力施設、診療の助言をする相談医12名、栄養管理の専門家、原因分子CFTRの専門家などが参加している。

2. CF登録制度のウェブサイト (<http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/cftr.html>) を開設した。難病情報センター、日本脾臓学会のウェブサイトからリンクされている。

3. 2012年以降に亡くなった患者を含めて、23例（男性11例、女性12例）の調査個人票が得られた。年齢の中央値は9歳、診断基準の項目である汗中Cl⁻濃度の高値、脾外分泌機能不全、呼吸器症状、胎便性イレウス、家族歴は、それぞれ、21例（ほかの2例は境界域）、18例、21例、8例、3例に見られた。CFTR遺伝子解析が行われた42アレル中、30アレルにCF原因遺伝子変異が検出された。

D. 考察

今後のCF登録制度の運用としては、各症例の病状の経過を1年毎に調査し新規承認薬の効果と副作用を調べる、情報交換会を開催する、重症度の判定基準を作成する、必要であれば現行のCFの診断基準を見直す、研究成果を公表する、などの活動を予定している。現在のCF登録制度のウェブサイトは医師や医学研究者を対象に作成されている。CFの診療には、患者自身と家族、看護師、理学療法士、栄養士などのスタッフの参加が不可欠である。今後、一般利用者向けのページ、肺理学療法や栄養指導に関する情報のページなどを加えていく予定である。

2. CFの新規承認薬の現況

B. 方法

調査の対象期間は平成23年4月から平成25年11月までの32ヶ月間である。対象はパンクレアチン製剤（リパクレオン[®]、アボット ジャパン）、ドルナーゼアルファ（プルモザイム[®]、中外製薬株式会社）およびトブラマイシン吸入製剤（トービイ[®]、ノバルティスファーマ）

の製造販売を行った3社と、汗試験用イオン導入装置（Webster汗誘発装置，Macroduct汗収集システム，Sweat・Check[™]汗伝導度アナライザー）の医療機器製造販売届出を行った1社（フェニックスサイエンス株式会社）である。面談および電子メールにて進捗状況を確認した。

C. 結果

1. 新薬の発売状況

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

2. 新規承認薬の市販後の使用患者数

高力価のパンクレアチンは12名に使用され、患者の死亡により1名が中止となった。ドルナーゼアルファは17例に使用されたが、医療費負担が大きいため成人2例において使用中止となっていた。副作用報告が1例あるが、原疾患に起因するものと推定された。トブラマイシン吸入用薬は8名に使用された。3名が中止となった。中止理由は、症状の改善が1名、医療費負担の大きいことが1名、病状の悪化による入院が1名であり、副作用によるものはなかった。副作用は吸入後の喉の痛み1例、フェイスマスク使用時の口唇の周囲炎が1例あったが、吸入法により改善した。

3. 汗試験の施行状況

汗試験はピロカルピンイオン導入法が国際的標準法であるが、これまで検査装置はわが国では販売されていなかった。研究班からの要請によりフェニックスサイエンス株式会社から医療機器製造販売届出が提出され、国内での輸入販売が承認された（平成24年5月18日）。平成25年11月末までに2台が販売されたが、医療機関での購入は当院の1台であった。以下に2013年度みよし市民病院における汗試験の施行状況を示す。5名の紹介を受け、2名の汗中クロライド濃度が60 mmol/L以上でCF確診、3名が境界領域の値（40–60 mmol/L）を示し

た。出身地は愛知県が2名であったが、石川、愛媛、福岡からの依頼もあった。呼吸不全のため酸素吸入療法を受けている2名は、当院から検査技師を派遣して施行した。

D. 考察

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の結果を受けて、平成22年5月に厚生労働省から膵嚢胞線維症（嚢胞性線維症 CF）の治療薬を開発する企業の募集および開発要請が行われた。その結果、平成23年度から24年度までに高力価のリパーゼ製剤、ドルナーゼアルファおよびトブラシン吸入薬の製造販売が承認された。

主治医が適応ありと判断した症例に関しては、新薬はほぼ行き渡っていると考えられる。平成25年11月末までに有害事象報告は3件であったが、重篤な副作用はなかった。今後、新たな治療により生存期間が延長することが期待されており、成人例が増加することが予想される。成人の膵嚢胞線維症を医療費助成特定疾患治療研究事業の対象疾患に含めるように研究班班長から要望書（平成24年7月24日）が提出されている。

CFを疑った主治医より研究班への最も多い相談は、CFTR 遺伝子診断と汗中のクロライド濃度の測定である。平成24年5月に汗誘発装置、汗収集システムおよび汗伝導度アナライザーの輸入販売が認められて国内で測定可能となった。今後、全国の小児医療専門施設に汗試験装置が導入されることが期待される。そのためには汗のクロライド濃度の測定が保険診療の中で認められるようにする必要があり、現在、準備を進めている所である。

3. CF の膵外分泌機能

B. 方法

対象：健康乳幼児。みよし市天王保育園および明知保育園の1歳から6歳までの園児で、文書にて保護者の同意を得た健常園児110名（男64名、女46名）を対象とした。CF患者。CF登録制度の登録主治医20名に調査への同意と便の採取を依頼した。患者の匿名性を守るた

め検体容器には同定番号のみを記載し、入手情報は採取時の年齢、性、身長、体重とした。CF患者16名（男性8名、女性8名）の検体を受領し、測定まで -20°C で保存した。

便中エラスターゼの測定には BIOSERV Diagnostics 社の Pancreatic Elastase ELISA キット (SK15)²⁾ を用いた。測定は対で行い、結果はその平均値で示した。

C. 結果

1. 健康幼児の便中エラスターゼの分布

110名の幼児の中央値は $556\ \mu\text{g/g}$ （最大値 $784\sim$ 最小値 174 ）であった。男児 ($n=64$) の中央値 $556\ \mu\text{g/g}$ は、女児 ($n=46$) の値 $567\ \mu\text{g/g}$ と差はなかった。幼児全体の平均値は $532\ \mu\text{g/g}$ であり、平均値 -2SD の値は $207\ \mu\text{g/g}$ であった。

2. CF 患者の背景

16名の CF 患者の平均年齢は14.4歳（中央値： 9.1 歳， $0.7\sim 37.1$ 歳），男女比は1:1であった。この内、臨床所見から主治医が膵外分泌不全を疑った患者 (PI) は11名（男性5名，女性6名），膵外分泌が正常と推定した患者 (PS) は5名（男性3名，女性2名）であった。PI 患者の平均年齢9.8歳（中央値： 7.2 歳， $0.7\sim 25.3$ 歳）は、PS 患者の平均年齢24.7歳（中央値： 25.5 歳， $8.9\sim 37.1$ 歳）より低かった。

3. CF 患者の便中エラスターゼ

16名の CF 患者の中央値は $21\ \mu\text{g/g}$ （最大値 $852\sim$ 最小値 16 ）であった。便中エラスターゼの基準値 ($200\ \mu\text{g/g}$) により、PI 患者と PS 患者は明確に区別された。PI 患者の便中エラスターゼ（中央値 $25\ \mu\text{g/g}$ ：範囲 $16\sim 75$ ）が全て基準値以下であったのに対し、PS 患者は全て基準値以上 ($804\ \mu\text{g/g}$ ： $239\sim 852$) であった。

4. CF 患者の年齢と便中エラスターゼ

PI 患者の便中エラスターゼは、1歳未満児1名が $75\ \mu\text{g/g}$ であったが、他の患者は全て $25\ \mu\text{g/g}$ 以下であった。PI 患者の中で最年長の患者は肺移植を受けていた。一方、8歳から34歳までの PS 患者は健常範囲の値を示した。肺移植を受けた最年長の PS 患者は基準値をわずか

に越えていた (239 $\mu\text{g/g}$) が、消化酵素の補充療法が必要になっていた。

5. CF 患者の膵外分泌機能と BMI

CF 患者の Body Mass Index (BMI) は平均 15.6 ± 2.4 (SD) と低値であった。PI 患者 (中央値: 15.3, 12.8~18.8) と PS 患者 (中央値: 16.6, 12.2~21.2) には有意差はなく、BMI > 18.5 の患者は 2 例であった。

D. 考察

現在、日本人の健常小児の便中エラスターゼの基準値はない。成人や欧米人の基準値 (> 200 $\mu\text{g/g}$) を正常の膵外分泌機能の下限とした場合、異常低値を示した幼児は 1 名であった。従って、日本人乳幼児においても、この基準値 (> 200 $\mu\text{g/g}$) は妥当と考えられる。

16名の CF 患者は、便中エラスターゼの値により PI 患者と PS 患者に明快に分類することができた。便中エラスターゼは少量の採便で簡単に膵外分泌不全が診断できるので、乳児期の古典的 CF の診断に有用な検査法であるといえる。

欧米では約25%の CF 患者は膵外分泌不全を伴わない PS 患者である³⁾。しかし、ほとんどの PS 患者が経過と共に膵外分泌不全を発症することが知られている。便中エラスターゼは、PS 患者における膵外分泌の経過観察にも有用であると思われる。今後、便中エラスターゼを測定することにより早期に膵外分泌不全の診断を行い、十分な消化酵素補充療法を行うことにより CF 患者の日常生活の質 (QOL) および栄養状態の改善が期待される。

4. CF の栄養状態の評価

B. 方法

CF 登録制度に登録されている患者19名 (3 か月~37歳, 男性10人, 女性9人) を対象とした。主治医より集められた個人票の項目のうち、身長、体重、膵外分泌機能、血中アルブミン値、血中ヘモグロビン値について解析した。

C. 結果

体型については、成長期 (18歳未満) の患

者11名の身長および体重を、身体発育曲線を用いて評価した。その結果、身長は10パーセントイルを下回り、体重は25パーセントイルを下回っていた。18歳以上の患者7名については、BMI が 16.3 ± 3.4 で、適正值 (18.5~25.0) の範囲内にある者は1名のみであった。

血中アルブミン値が低値 (3.5 g/dl 以下) の者は21.1% (4/19名)、血中ヘモグロビン値が低値 (12 g/dl 未満) の者は42.1% (8/19名) であった。

D. 考察

成長期の CF 患者では同世代の者に比べ身長および体重が低値であり成長不良が見られた。このことは特に身長で顕著であった。発育期には種々の栄養素を必要とするが、中でもビタミン D は骨の発育に重要である。しかし、脂質の消化吸収能力が低下している CF 患者では、ビタミン D のような脂溶性ビタミンは不足しがちな栄養素となる。欧米では、CF 患者の成長や健康維持のために、ビタミン D の積極的な摂取を推奨している⁴⁾。我が国でも今後 CF 患者の血中貯蔵型ビタミン D (25(OH)D) および活性型ビタミン D (1,25(OH)2D) を測定し、ビタミン D の不足の状況を調査し、摂取の推奨を行う必要がある。

BMI については、ほとんどの患者において低値であった。アメリカ栄養士会は、CF 患者の BMI と肺機能との相関を示し、適切な食事指導による BMI の上昇の必要性を述べている⁵⁾。我が国における CF 患者の栄養管理法はまだ確立されていない。今後、患者の食事調査を行い栄養摂取状況を把握するとともに、患者および家族への食事指導法を確立する必要がある。

(倫理面への配慮)

現在、研究代表者が所属する東北大学の倫理委員会で承認が得られている CF の調査・研究は次の通りである。①膵囊胞線維症の全国疫学調査 (2008-312)、②登録制度を利用した膵囊胞線維症の調査研究 (2012-1-408, 2012-1-482)。

E. 参考文献

1. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班. 膵臓胞線維症の診療の手引き (大槻 眞, 成瀬 達編). アークメディア2008.
2. Naruse S, Ishiguro H, Ko SB, Yoshikawa T, Yamamoto T, Yamamoto A, Futakuchi S, Goto H, Saito Y, Takahashi S. Fecal pancreatic elastase: a reproducible marker for severe exocrine pancreatic insufficiency. *J Gastroenterol.* 2006; 41: 901-8.
3. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, Durie PR, Legrys VA, Massie J, Parad RB, Rock MJ, Campbell PW 3rd; Cystic Fibrosis Foundation. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr.* 2008; 153: S4-S14.
4. Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabédian M, Aris RM, Morton A, Hardin DS, Elkin SL, Compston JE, Conway SP, Castanet M, Wolfe S, Haworth CS, European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cyst Fibros.* 2011 Jun; 10 Suppl 2: S16-23.
5. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H; Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition Subcommittee; Ad Hoc Working Group. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2008 May; 108(5): 832-9.

IV. 自己免疫性膵炎

A. 研究目的

自己免疫性膵炎 (Autoimmune pancreatitis: AIP) の実態を調査し, 最適な診療のための指針の作成と治療法の確立を目指す. そのため平成23年から25年度は, 1) 2011年に受療した症例を対象に自己免疫性膵炎の全国調査を行った, 2) 国際コンセンサス診断基準 (ICDC)¹⁾の妥

当性に関する評価と type 2 AIP や AIP-not otherwise specified (NOS) 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) 自己免疫性膵炎の再発に対するステロイド維持療法の有用性について多施設ランダム化比較試験の実施状況を調査した, 6) 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) 自己免疫性膵炎の最適治療に関する世界への提言を行った, 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.

1. 自己免疫性膵炎の全国調査

B. 方法

1. 一次調査

全国の内科 (含む消化器内科), 外科 (含む消化器外科) を標榜する診療科および救急救命センターから, 研究班班員の所属科ならびに救急救命センターを特別階層とし, 大学病院を除外した残りの病院を病床数により階層化した. 階層毎に規定された抽出率により対象病院を無作為に抽出した (層化無作為抽出法). 2011年の1年間に受診した症例数について, 新規症例と継続療養症例数 (各々男女別) を質問した [平成23-24年度].

2. 二次調査

一次調査で AIP 症例ありと回答のあった356施設を対象に二次調査を行った. 調査票は, 臨床診断基準2011における診断項目の調査を中心に作成した [平成25年度].

C. 結果

1. 一次調査

平成24年11月末日までに1,875施設より回答が得られた (回答率45.1%) (表19). 男性1,462例, 女性497例 (男女比: 2.9:1) が集計された. このうち新規罹患症例は544例 (男性385例, 女性159例), 継続療養症例は1,415例 (男性1,077例, 女性338例) であり (表20), 推計した患者数は5,745人 (95%信頼区間: 5,325-6,164人), 年間新規罹患患者数は1,801

人(95%信頼区間:1,597-2,018人)であった。人口動態統計を基に推計した結果、有病率は人口10万人あたり、4.6人/年(成人人口10万人あたり5.5人/年)、罹患率は人口10万人あたり1.4人/年(成人人口10万人あたり1.7人/年)であった(表21)[平成23-24年度]。

2. 二次調査

一次調査でAIP症例ありと回答のあった356施設中187施設(52.5%)から回答を得た。男性703例、女性217例、不明16例の計936例が集計された。新規罹患患者は228例、継続療養患者は699例、不明9例であった。平均年齢は66.3±11.5歳で、年齢分布は60-69歳と70-75歳が中心であった(図15)。画像所見においてびまん性の脾腫大をきたす症例は全体の半数に

留まること、血清学的項目では血清IgG4の陽性率が83.4%と高いこと、病理組織学的所見ではEUS-FNAを用いた組織採取症例が増加したこと、治療に関して約80%の症例に対してステロイド治療が行われ、その効果が良好であること等が示された。また、再燃を来した症例

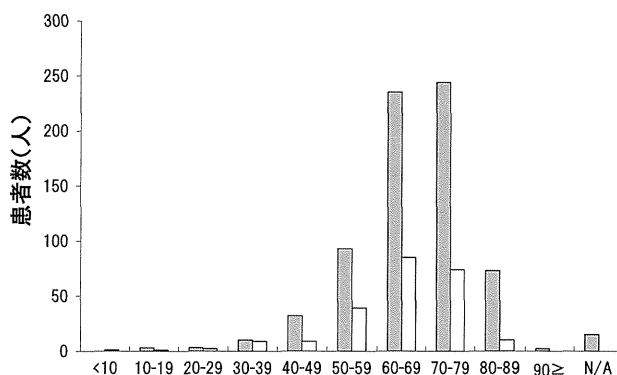


図15

表19 層化無作為抽出法による階層病院数と回答率

階層	対象診療科	抽出率(%)	調査診療科	回答あり	回収率(%)
特別階層病院	487	100	487	264	54.2
大学病院	391	100	391	209	53.5
500床以上	865	100	865	424	49.0
400-499床	799	80	640	286	44.7
300-399床	1,506	40	603	210	34.8
200-299床	1,903	20	381	158	41.5
100-199床	5,291	10	529	220	41.6
99床以下	5,572	5	279	113	40.5
合計	16,814	—	4,175	1,884	45.1

第1回調査(平成14年) 最終回収率=993/2,972=33.4%
 第2回調査(平成19年) 最終回収率=1,114/3,015=36.9%
 * 特別階層病院を除いた回収率
 第1回調査(平成14年)=969/2,935=33.0%
 第2回調査(平成19年)=1,056/2,935=36.0%
 第3回調査(平成23年)=1,620/3,688=43.9%

表21 自己免疫性膵炎の推計年間受療者数・罹患患者数・有病率・罹患率

推計年間受療者数	5,745人 (95%信頼区間:5,325-6,164人)
(年間新規)罹患患者数	1,808人 (95%信頼区間:1,597-2,018人)
有病患者数	4.6人/人口10万人 (5.5人/成人人口10万人)
罹患率	1.4人/人口10万人/年 (1.7人/成人人口10万人/年)

厚生労働省2011年人口動態統計の年間推計より
 2011年10月1日現在の総人口126,180,000人(成人人口103,605,000人)

表20 層化無作為抽出法による各階層病院の症例数

階層	回答診療科	新規症例(男/女)	新規症例(男/女)	合計
特別階層病院	264	164(112/52)	589(457/132)	753(569/184)
大学病院	209	137(88/49)	345(258/87)	482(346/136)
500床以上	424	135(110/25)	306(239/67)	441(349/92)
400-499床	286	49(34/15)	78(50/28)	127(84/43)
300-399床	210	34(21/13)	54(36/18)	88(57/31)
200-299床	158	15(11/4)	27(21/6)	42(32/10)
100-199床	220	8(7/1)	15(15/0)	23(22/1)
99床以下	113	2(2/0)	1(1/0)	3(3/0)
合計	1,884	544(385/159)	1,415(1,077/338)	1,959(1,462/497)

男:女=2.9:1

第1回調査(平成14年):過去10年間の自己免疫性膵炎症例(n=362)男:女=2.5:1
 第2回調査(平成19年):自己免疫性膵炎症例(n=1,069)男:女=3.2:1

は22.2% (193/869例) であり、死亡した症例は936例中17例であった [平成25年度].

D. 考察

第1回^{2,3)}、第2回自己免疫性膵炎全国調査^{4,5)}における推計受療者数は、各々1,700人、2,790人であり、第2回調査と比較すると第3回調査のAIP症例数は約2.1倍に増加した。今回の調査により、AIP受療者数の更なる増加が明らかになった。その要因として、臨床診断基準2011による自己免疫性膵炎症例の診断率向上と疾患概念の浸透が考えられた。

今回のAIP全国調査二次調査の回答率と集積症例数は、いずれも前回の全国調査二次調査(279施設中125施設(回答率44.8%)、男性418例、女性114例、不明14例、計546例)を上回り、質の高いデータが集積できた。臨床診断基準2011を用いて集積した症例から日本における詳細なAIPの実態を把握することが出来た。これらの結果に基づいて、AIPの診断や病態解明、治療指針へ応用されることが期待される。

2. 自己免疫性膵炎の国際コンセンサス診断基準の妥当性の検討

B. 方法

参加9施設(東北大学、関西医科大学、東京都立駒込病院、信州大学、高知大学、倉敷中央病院、東京女子医科大学八千代医療センター、横浜市立大学、東京大学)の代表者に調査票を送付し、AIP 501例を集積した [平成23年度]。その後、各症例について日本膵臓学会自己免疫性膵炎臨床診断基準2006 (JPS2006 DC)⁶⁾、Asian Criteria⁷⁾、ICDC¹⁾の各診断基準で診断し、各々の診断基準によるAIPの診断率を調べ、ICDCによるAIP診断の特徴と問題点を調べた [平成24年度]。集積した症例の中から Definitive type 2 2例、Probable type 2 3例、AIP-not otherwise specified (NOS) 29例、および診断できなかった症例(not diagnosed) 20例の全54症例を抽出し、その臨床背景を調査するために参加施設に追加調査票を送付し、その臨床像を調査した [平成25年度]。

C. 結果

9施設から集積したAIP 501例を対象とし、日本膵臓学会自己免疫性膵炎臨床診断基準2006 (JPS2006 DC)、Asian Criteria、ICDCの各診断基準による診断率を比較した。各診断基準による診断率はJPS2006 DCが87.2%、Asian Criteriaが91.0%、ICDCが96.0%であり、ICDCに基づくと最も多くの症例が診断可能であった。 [平成23-24年度]。

Definitive type 2 2例、Probable type 2 3例、AIP-not otherwise specified (NOS) 29例、および診断できなかった症例(not diagnosed) 20例の全54症例のうち、経過中膵病変の再燃を来した症例は5例認められたが、全例AIP-NOSであり、type 2 AIPは認めなかった。また、最終的に診断を変更した症例は3例で、AIP-NOS 1例とnot diagnosed 2例がいずれもDefinitive type 1へ変更された [平成25年度]。

D. 考察

ICDCを用いたAIPの診断率は、JPS2006DCやAsian criteriaと比較して向上した。また、ICDCは単に診断率を向上させたのではなく、詳細に分類し、より正確にAIPを診断出来るようになった。また、ICDCに基づいて診断したtype 2 AIPとAIP-NOSを集積し、臨床経過をまとめ、type 2 AIPとAIP-NOSの臨床像の一部が明らかにされた。経過中、新たな症状が出現し診断が変更される可能性もあり、AIP症例における経過観察を継続することの重要性が示唆された。

3. 炎症性腸疾患に合併する自己免疫性膵炎の実態調査—わが国におけるIgG4陰性自己免疫性膵炎の実態に関する調査 (IDCP/GELの実態に関する調査)—

B. 方法

IDCP/GELは炎症性腸疾患を高率に合併することが指摘されているので、「炎症性腸疾患に合併する自己免疫性膵炎の実態調査」を企画し、「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)と共同調査を施行した [平成23-

25年度].

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

2) 実施方法

一次調査：封書により上記の条件に該当する症例数，手術症例と生検症例の内訳を調査した [平成23-24年度].

二次調査：炎症性腸疾患に合併する膵病変については，該当症例を有する共同研究施設に臨床調査票を送付した。上記の症例中，膵組織所見も検討可能な症例については，病理組織スライド切片送付用のフォルダーも送付した [平成25年度].

C. 結果

一次調査は132施設を対象に行い，85施設(64%)から回答を得た。二次調査は，症例ありと回答した43施設を対象に行い，最終的に35施設(81%)から炎症性腸疾患に合併する膵疾患138例を集積し，急性膵炎45例，慢性膵炎27例，自己免疫性膵炎52例の3群に分けて解析した [平成23-24年度].

AIP 群には IDCP/GEL (type 2 AIP) が含まれていると考えられ，AIP 臨床診断群52例，各施設で組織診断された IDCP 診断群15例，組織検体解析施設で確定された IDCP 確定群11例に分けて，type 1 AIP 79例(信州大学症例)と臨床像を比較検討した。AIP 臨床診断群，IDCP 診断群・確定群は，従来報告されている IDCP/GEL (type 2 AIP) の臨床的特徴を呈し，type 1 AIP と比較してより若年で，男女比はほぼ同等で，腹部圧痛，膵酵素上昇を呈する症例が多かった。さらに，AIP 臨床診断群，IDCP 診断群・確定群では黄疸例が有意に少なく，膵内胆管狭窄の関与が少ないことが推測された [平成25年度].

D. 考察

炎症性腸疾患に合併する膵疾患138例の臨床診断では急性膵炎が45例と最も多く，AIP は

52例であった。炎症性腸疾患の膵疾患合併例から症例を集積することで，報告数の少ない IDCP 診断群・確定群の臨床像が示された。

4. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン改訂

B. 方法

1) 研究組織とその役割

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

2) 自己免疫性膵炎のエビデンスレベルの検討

① 論文検索

1963年-2011年12月の期間における“autoimmune pancreatitis”，“sclerosing pancreatitis”をキーワードとした Pub Med による文献検索と「自己免疫性膵炎」をキーワードとした医学中央雑誌による関連文献の検索を行った。

② エビデンスレベルの検索

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

3) Delphi 法に基づくコンセンサスの形成と検証

検証の第一段階として，作成委員会により，Ⅰ. 疾患概念と診断 (13 CQs)，Ⅱ. 膵外病変 (6 CQs)，Ⅲ. 鑑別診断 (6 CQs)，Ⅳ. 治療と予後 (11 CQs) に関して Clinical Questions (CQ) と各ステートメントの検証を行い，各 CQ とステートメントに対して，専門家委員会が1~9点までの9段階評価を行った。第二段階では，作成委員会は，専門家委員会の意見を反映した修正案を作成し，再度専門家委員会に意見を求めるという作業を二度繰り返し，最終的に平均7点以上の CQs とステートメントを専門家の検証を経たコンセンサスとした。

C. 結果

ガイドライン2009作成時における Pub Med で検索した文献 (1963年-2008年4月) と医学中央雑誌による関連文献数はそれぞれ871編，

1,402編であったが、2011年12月末現在で、それぞれ1,650編、2,273編であった。

現行のCQに、新たに膈外病変としてCQ-II-7) 合併する後腹膜線維症は？、CQ-II-8) 合併する腎病変は？を追加した。以上をもとに、AIP診療ガイドラインの改訂を行った。

D. 考察

2011年に提唱されたICDCと「自己免疫性膵炎臨床診断基準2011」⁸⁾に基づいて、Delphi法によるAIP診療ガイドラインが改訂された。実用的なガイドラインが作成され、今後の診療に役立てられることが期待される。

5. 自己免疫性膵炎の再発に対するステロイド維持療法の有用性に関する多施設ランダム化比較試験

B. 方法

本研究に係る試験の実施計画は平成20年度および平成22年度の本研究班の研究報告書で公表した^{9,10)}。なお、エントリー症例が目標被験者数に達しなかったため、エントリー期間を平成24年3月31日までに、1年間延長した。現在は、登録症例の経過観察中である〔平成23-25年度〕。

C. 結果

14施設より49例が登録された（維持療法継続群30例、維持療法中止群19例）。試験は進行中である。追跡期間中、平成25年4月1日時点で維持療法継続群から3例、維持療法中止群から2例が脱落した〔平成23-25年度〕。

D. 考察

AIPの再燃に対しステロイドの維持療法の有効性を明らかにするためRCTである。平成27年3月末の観察期間終了に向け、3年間の追跡後に行われる最終解析が待たれる。

6. 自己免疫性膵炎の治療におけるステロイド以外の免疫抑制剤の有用性に関する検討

B. 方法

1. 本研究班員の施設を対象に、免疫抑制剤ま

たは生物学的製剤などの薬剤を用いて治療したAIP症例について、一次調査を実施した〔平成23-24年度〕。

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

2. 免疫抑制剤または生物学的製剤などのステロイド以外の薬剤を用いて治療したAIP症例を対象に、以下の項目について二次調査を行った〔平成25年度〕。

1) AIP診断時の年齢と併存疾患
2) 免疫抑制剤または生物学的製剤を使用した理由
3) 投与した免疫抑制剤または生物学的製剤の種類と投与量
4) 免疫用製剤または生物学的製剤による維持療法中のステロイド併用量

5) 免疫抑制剤または生物学的製剤の治療効果
6) 免疫抑制剤または生物学的製剤の副作用
2. ステロイド治療が無効または治療中に再燃したAIP症例における免疫抑制剤または生物学的製剤治療の有効性について、副作用も含めた総合的な評価を行った。

3. ステロイドによる維持療法群とアザチオプリンを用いた維持療法群の前向き無作為比較試験(RCT)を行う準備として、AIPに対するアザチオプリンの有効性について調査する前向き臨床研究(案)の作成を行った。

C. 結果

一次調査の結果、AIP 903例のうち739例(81.8%)にステロイド治療が行われ、免疫抑制剤の投与が行われたのは9例(1.0%)であることが明らかになった〔平成23-24年度〕。

免疫抑制剤または生物学的製剤の投与が行われた9症例の5施設に二次調査票を送付し、全施設より回答を得ることができた。使用した免疫抑制剤は、アザチオプリンが8例、シクロスポリンが1例であった。免疫抑制剤使用後の観察期間は2~110か月間(平均35.3±33.5か月間)であった。有効であった症例は9例中8例で、1例は無効と判定された。副作用

は、アザチオプリン投与2か月後に全身性浮腫を発症した1例と20か月後に歩行障害が出現した1例の合計2例に認められた [平成25年度].

D. 考察

免疫抑制剤治療は、ステロイド治療に無効またはステロイドの中止・減量によりAIPまたはその併存疾患が再燃する症例や糖尿病の悪化が危惧された症例などに有効であった。しかし副作用がみられた症例もあり、今後、本邦においてAIPに対する免疫抑制剤や生物学的製剤の有効性に関する臨床研究を行う場合、その対象とすべき症例はステロイド治療が無効および再燃例とするのが妥当であると考えられた。以上をふまえ、ステロイド治療無効例と再燃例を対象としたAIPに対するアザチオプリンの有効性について調査する前向きな臨床研究の案を作成した。

7. 自己免疫性膵炎の最適治療に関する世界への提言

B. 方法

研究協力の承諾の得られた10ヶ国23施設に、調査票を送付し集積された症例の解析を行った [平成23-25年度].

C. 結果

ICDC¹によって診断された1,064例のAIPが集計された。このうち、type 1 AIPが978例、type 2 AIPが86例であった。type 2 AIPの比率は、アジアでは3.7%とヨーロッパの12.9%、北アメリカの13.7%より低率であった。初回の治療法として、ステロイド治療がtype 1 AIPで74%、type 2 AIPで62%に行われ、ステロイド治療による寛解率はtype 1 AIPで99.6%、type 2 AIPで92.3%と共に高率であった。ステロイド治療後の再燃はtype 1 AIPで35.8%、type 2 AIPで9%であった。 [平成23-25年度].

D. 考察

ICDCを用いたAIPに関する初めての国際

調査である。疾患概念の国際的普及により、1,000例以上の集計が得られた。本調査では、type 2 AIPの比率は低く、特にアジアでは少なかった。従来の報告と同様に、type 1 AIPは高齢の男性に多かったが、type 2 AIPは若年で性差を認めなかった。AIPに対するステロイド治療の有用性は認識されたが、再燃、維持療法、長期予後等に関しては、さらなる検討が必要である。

8. 1型および2型自己免疫性膵炎の組織学的診断基準の確立—1型AIPにおける病変分布からみた組織亜型と消退像についての検討、ならびに2型AIPの小葉内病変とその鑑別診断についての検討—

B. 方法

1型AIPにおける小葉内好中球浸潤やGELの有無を31例の1型AIP切除例を対象に検討した [平成23年度].

次に、1型AIPにおける病変分布の特徴と炎症消退像について、35例の1型AIP切除例を用いて組織学的に検討した [平成24年度].

最後に、炎症性腸疾患に合併する自己免疫性膵炎の実態調査で組織標本を集積しえた27症例（切除材料2例、生検材料25例）の小葉内病変明らかにし、他の膵疾患との比較検討を行った [平成25年度].

C. 結果

1型AIPにおける小葉内好中球浸潤は、31例中、11例で認められた [平成23年度].

1型AIPにおける病変の分布は、30例（86%）で膵実質（小葉、膵管）、膵周囲組織の両方に、残り5例で膵実質に局限してみられた。前者のうちの1例、後者のうちの3例は膵管周囲を主体とする特異な病変（膵管型）を形成していた。消退像は8例で認められ、うち2例は抜け殻状を呈して線維芽細胞が増生する比較的急性期の像を、6例は線維化を伴う像を示した [平成24年度].

炎症性腸疾患に合併するAIP 27症例は、2型AIPの国際コンセンサス診断基準のレベル

1 (2例), レベル2 (9例), 非特異的急性膵炎 (9例), 非特異的膵炎 (3例), その他 (4例) と診断された. レベル1あるいはレベル2とされた11例では好中球浸潤を伴う膵管上皮化生が認められ, これが2型AIPの小葉内病変を代表する所見と考えられた. 好中球浸潤を伴う膵管上皮化生は, 1型AIP: 11/31例(35%), AIPを除く腫瘍形成性膵炎: 2/10例(20%; ごくfocal), 膵管癌: 27/47例(57%)においても認められ, 小葉内病変だけからみると1型AIPや膵管癌との鑑別が問題になることが明らかとなった[平成25年度].

D. 考察

膵実質(小葉, 膵管), 膵周囲組織の両方に病変のある30例のうち1例と, 膵実質に限局して病変の見られた5例中3例は膵管周囲を主体とする特異な病変(膵管型)を形成していた. これらは, 小葉構造はびまん性かつ高度に破壊され, 線維化巣に置換されていたことから, 膵管型は膵機能不全のリスクが高いタイプと推察された.

消退像を呈した8例中, 抜け殻状を呈して線維芽細胞が増殖し比較的急性期の像を呈した2例は, 腫瘍を疑われて切除が行われていた. また線維化を伴う6例は1型AIPの慢性期あるいは治癒像を示唆する所見と思われた.

2型AIPを代表する小葉内病変は好中球浸潤を伴う膵管上皮化生であるが, この所見の特異性は低いと考えられた. また, 膵管上皮化生は癌との鑑別が難しいこともあり, 癌の過剰診断にも留意する必要があると考えられた.

9. LPSPとIDCPの免疫学的相違に関する研究

B. 方法

1997年から2007年までに関西医科大学にて手術された腫瘍形成性膵炎21例についてその組織学的検討をするとともに, 好中球遊走因子であるIL-8, CXCL6とその受容体CXCR-1/CXCR-2について免疫組織化学を用いて解析した. 評価は染色されないものを0点, 弱陽性1点, 中等度2点, 強陽性3点とスコア化

によって行った. IDCPの症例を増やすべく多施設共同研究として各施設の倫理委員会の承認を得た.

C. 結果

組織学的には, IDCP 4例, LPSP 10例, アルコール性膵炎10例であった. 免疫組織化学的には, IDCPの膵管上皮におけるIL-8, CXCL6, CXCR-1, CXCR-2の発現は, それぞれ 0.50 ± 0.58 , 1.50 ± 1.29 , 1.50 ± 1.29 , 2.00 ± 1.41 (点)であった. LPSPにおけるIL-8, CXCR-1, CXCR-2の発現はそれぞれ 1.10 ± 1.20 , 0.40 ± 0.84 , 2.50 ± 0.84 , 1.70 ± 1.33 (点)で, アルコール性膵炎におけるIL-8, CXCR-1, CXCR-2の発現はそれぞれ 0.30 ± 0.67 , 0.30 ± 0.67 , 0.60 ± 0.51 , 1.10 ± 1.19 (点)であった. IDCPはLPSPに比べCXCL6の発現が高い傾向が認められた.

D. 考察

少数例の検討ながら, いくつかの項目でLPSPとIDCPで免疫学的相違を示唆する病理学的検討の結果が得られた. CXCL6がLPSPとIDCPの病態の違いに関与している可能性が示唆された.

(倫理面への配慮)

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

E. 参考文献

1. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the In-

- ternational Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352-58.
2. 西森 功. 自己免疫性膵炎の疫学調査, 厚生労働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 平成14年度 総括・分担研究報告書 2003: 169-72.
 3. 西森 功, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎の疫学調査, 厚生労働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 平成15年度 総括・分担研究報告書 2003: 183-94.
 4. 西森 功. 自己免疫性膵炎の実態調査 (第2回全国調査), 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 平成22年度総括・分担研究報告書. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 仙台. 東北大学生生活協同組合. 2010; 222-25.
 5. 下瀬川徹. 自己免疫性膵炎の実態調査 (第2回全国調査) 二次調査, 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 平成22年度総括・分担研究報告書. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 仙台. 東北大学生生活協同組合. 2011; 227-31.
 6. 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎臨床診断基準2006 2006; 21: 395-97.
 7. Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korean Symposium on autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 403-8.
 8. 日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 報告 自己免疫性膵炎臨床診断基準2011. *膵臓* 2012; 17-25.
 9. 西森 功, 水野伸匡, 飯山達雄, 伊藤鉄英, 岡崎和, 大原弘隆, 神澤輝実, 木原康之, 川茂幸, 桐山勢生, 白鳥敬子, 山雄健次, 吉田仁, 杉山政則, 下瀬川徹. 自己免疫性膵炎におけるステロイド治療の最適化の検討 (ステロイド維持療法の有用性に関する多施設共同ランダム化試験). 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 平成20年度総括・分担研究報告書. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 仙台. 東北大学生生活協同組合. 2009; 212-20.
 10. 西森 功, 伊藤鉄英, 飯山達雄, 水野伸匡, 神澤輝実, 下瀬川徹, 正宗 淳, 菊田和宏, 辻一郎, 栗山進一. 自己免疫性膵炎におけるステロイド治療の最適化の検討 (ステロイド維持療法の有用性に関する多施設共同ランダム化試験). 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 平成22年度総括・分担研究報告書. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 仙台. 東北大学生生活協同組合. 2011; 261-67.
- ## F. 研究発表
- 1) Ohara H, Nakazawa T, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Uchida K, Hirano K, Nishino T, Hamano H, Kanno A, Notohara K, Hasebe O, Muraki T, Ishida E, Naitoh I, Okazaki K. Establishment of a Serum IgG4 Cut-off Value for the Differential Diagnosis of IgG4-related Sclerosing Cholangitis- A Japanese Cohort. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 (7): 1247-1251.
 - 2) Sumimoto K, Uchida K, Mitsuyama T, Fukui Y, Kusuda T, Miyoshi H, Tomiyama T, Fukata N, Koyabu M, Sakaguchi Y, Ikeura T, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. A proposal of a diagnostic algorithm with validation of International Consensus Diagnostic Criteria for autoimmune pancreatitis in a Japanese cohort. *Pancreatology* 2013; 13 (3): 230-237.
 - 3) Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czako L, Frulloni L, Go VL, Gress TM, Kim MH, Kawa S, Lee KT, Lerch MM, Liao WC, Löhr M, Okazaki K, Ryu JK, Schleinitz N, Shimizu K, Shimosegawa T, Soetikno R, Webster G, Yadav D, Zen Y, Chari ST. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut* 2013; 62(12): 1771-1776.
 - 4) Okazaki K, Uchida K, Ikeura T, Takaoka M. Current concept and diagnosis of IgG4-

related disease in the hepato-bilio-pancreatic system. J Gastroenterol 2013; 48: 303-314.

- 5) Fukui Y, Uchida K, Sumimoto K, Kusuda T, Miyoshi H, Koyabu M, Ikeura T, Sakaguchi Y, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Shikata N, Sakaida N, Uemura Y, Satoi S, Kwon AH, Okazaki K. The similarity of Type 1 autoimmune pancreatitis to pancreatic ductal adenocarcinoma with significant IgG4-positive plasma cell infiltration. J Gastroenterol 2013; 48(6): 751-761.
- 6) Miyabe K, Notohara K, Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Okumura F, Shimizu S, Yoshida M, Yamashita H, Takahashi S, Ohara H, Joh T. Histological evaluation of obliterative phlebitis for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol. 2013 (in press).
- 7) Notohara K: Pancreas. In: Umehara H, Okazaki K, Stone JH, Kawa S, Kawano M (Eds). IgG4-related disease. Tokyo. Springer Japan. 2013; 139-145.

G. 結論

本研究班は平成20年度-22年度を第1期と位置づけ、各種難治性膵疾患の診断基準や診療指針の作成を行ってきた。平成23年度-25年度の第2期には、従来の研究を継続・展開するとともに、研究成果がどのように臨床に還元されているかを検証することを目的とした。平成25年度は、全国調査二次調査結果を解析することによって、本研究班がこれまでに行ってきた様々な活動とその成果を検証し、課題を整理して、次期の研究につなげる期間と考えて研究を進めてきたが、期待通りの結果を得ることができたと考えている。

H. 健康危険情報

該当なし

I. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

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

総合分担研究報告

I. 急性膵炎
1) 共同研究プロジェクト

急性膵炎，重症急性膵炎の全国調査

研究報告者 下瀬川徹 東北大学病院 病院長・教授

共同研究者

濱田 晋，正宗 淳，菊田和宏，廣田衛久（東北大学病院消化器内科）

辻 一郎（東北大学大学院公衆衛生学）

【研究要旨】

全国の内科（消化器科を含む）と外科（消化器外科を含む），救急科を標榜する診療科16,814科より層化抽出法で4,175科を選定し，調査票（一次調査票）を送付し，2011年1月1日から2011年12月31日までに急性膵炎で受療した患者に関する調査を行った．第一次調査の結果，2011年1年間の急性膵炎受療患者数は63,080人（95%信頼区間57,678～68,484人）と推定され，前回に比べ急性膵炎患者数の増加が認められた．第一次調査で患者数の報告があった診療科から回収し得た2,694例の症例調査票を解析した結果，平均年齢は60.9±18.1歳で，男女比は1.9：1であった．成因としてはアルコールが33.5%と最も多く，次いで胆石性（26.9%），特発性（16.7%）の順であった．重症急性膵炎は19.7%を占め，その致命率は10.1%であった．

A. 研究目的

2007年1年間の本邦における急性膵炎受療患者数は57,560人と推定されており，発症数は増加を続けている¹⁾．厚生労働省研究班のこれまでの検討によれば重症例の死亡率は2007年に8.0%にまで低下してきているが，発症者総数の増加によりなお多数の死亡例が予測される難治性疾患である．前回の調査より5年が経過しており，急性膵炎・重症急性膵炎の実態につき，現状の把握が必要と考えられる．また，2008年度10月より導入された急性膵炎新重症度判定基準，および2010年度改定の急性膵炎診療ガイドラインが急性膵炎診療に与えた影響についても評価が必要である．このような状況をふまえ，全国の診療施設における急性膵炎ならびに重症急性膵炎診療の現状について調査することを本研究の目的とした．

B. 研究方法

調査対象は2011年1月1日から2011年12月31日までに急性膵炎で診療科を受療した患者である．調査対象となる診療科は全国の内科（消化器内科を含む），外科（消化器外科を含む）を標榜する16,814診療科より層化無作為抽出法

により抽出した4,175科を対象とした．抽出層は大学病院，一般病院500床以上，400-499床，300-399床，200-299床，100-199床，99床以下で，抽出率はそれぞれ100%，100%，80%，40%，20%，10%，5%である．また，特に膵疾患患者の集中する施設は特別階層とし全病院を調査対象（抽出率100%）とした（表1）．対象科に調査票を送付し，急性膵炎患者数の報告を依頼した（一次調査）．一次調査による受療患者数の推定には厚生省特定疾患の疫学調査班による全国疫学調査マニュアル²⁾を用いて行った．一次調査で患者有りとは回答が得られた779施設に第二次調査票（症例調査票）を送付した．

（倫理面への配慮）

本研究は，研究代表者（下瀬川徹）の所属する東北大学倫理委員会の承認（承認番号2011-232）後に行った．

C. 研究結果

1. 第一次調査

全国の内科（消化器科を含む）と外科（消化器外科を含む），救急科を標榜する診療科16,814科より層化抽出法で4,175科を選定し（表1）一

表1 急性膵炎全国調査(第一次)対象科

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

次調査票を発送。2011年1月1日～12月31日までに急性膵炎で受療した患者に関して調査を行った。2012年1月18日の時点で、回答は1,884科より得られた。この結果から推定された2011年1年間の急性膵炎受療患者数は63,080人(95%信頼区間57,678～68,484人)であった。

2. 第二次調査

第二次調査で回収し得た症例調査票は2,694例であった(平成25年12月末日時点)。

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。男性は60代が最も多く平均年齢は58.5 ± 16.9歳、女性は70代が最も多く平均年齢は65.3 ± 19.6歳であった(図1)。重症度判定が可能であった2,292例の重症度別患者数をまとめると、軽症例1,840例(80.3%)、重症例452例(19.7%)であった(表2)。

重症急性膵炎の男女比は1.8 : 1、平均年齢は61.3 ± 18.7歳であった。男性では50代、女性では70代が最も多く、男性の平均年齢は57.7 ± 17.2歳、女性は67.7 ± 19.6歳であった(図2)。

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

表2 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%)

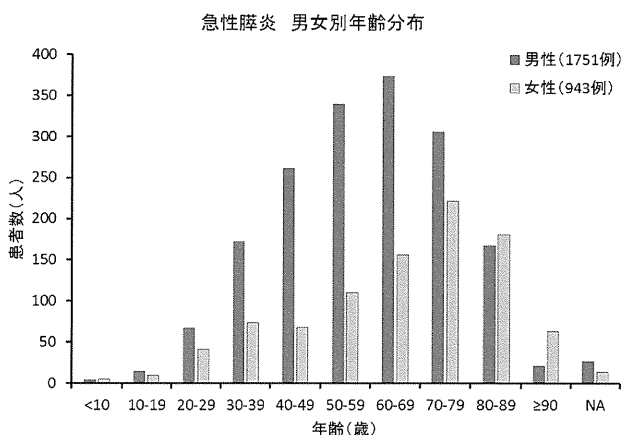


図1

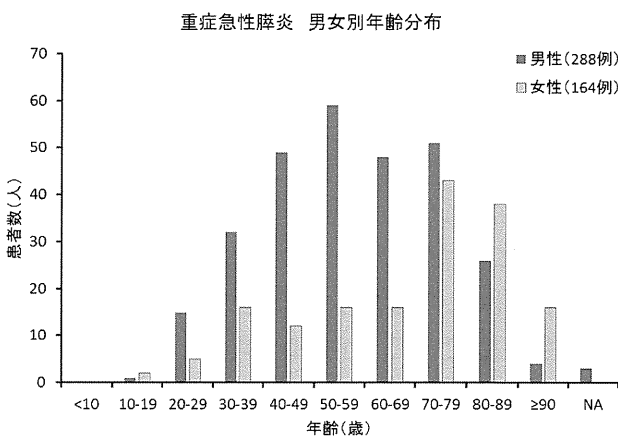


図2

た(表3)。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みられた。胆石による膵炎症例は加齢に伴い増加した(図3)。

重症急性膵炎の成因はアルコール性(42.0%)、胆石(25.7%)、特発性(18.6%)の順であり、次いで高脂血症(1.8%)、診断的ERCP(1.3%)、乳頭処置後(1.3%)であった(表4)。重症急性膵炎では急性膵炎全体と比べアルコール性の頻度が高かった。

3) 初発症状

急性膵炎の初発症状は心窩部痛が最も多く(71.2%)、次いで嘔吐(22.9%)、背部痛(12.0

表3 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%

表4 重症急性膵炎の成因

成因	男	(%)	女	(%)	計	(%)
アルコール	167	58.0%	23	14.0%	190	42.0%
胆石	52	18.1%	64	39.0%	116	25.7%
特発性	39	13.5%	45	27.4%	84	18.6%
診断的 ERCP	2	0.7%	4	2.4%	6	1.3%
乳頭処置後	2	0.7%	4	2.4%	6	1.3%
膵胆管合流異常	1	0.3%	1	0.6%	2	0.4%
高脂血症	6	2.1%	2	1.2%	8	1.8%
術後	2	0.7%	0	0.0%	2	0.4%
薬物	2	0.7%	3	1.8%	5	1.1%
膵腫瘍	3	1.0%	2	1.2%	5	1.1%
腹部外傷	1	0.3%	0	0.0%	1	0.2%
遺伝性	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
家族性	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
膵管非融合	1	0.3%	0	0.0%	1	0.2%
自己免疫性膵炎	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
十二指腸乳頭部疾患	1	0.3%	2	1.2%	3	0.7%
その他	7	2.4%	6	3.7%	13	2.9%
無記入	2	0.7%	8	4.9%	10	2.2%
計	288	100.0%	164	100.0%	452	100.0%

急性膵炎 年齢別成因頻度

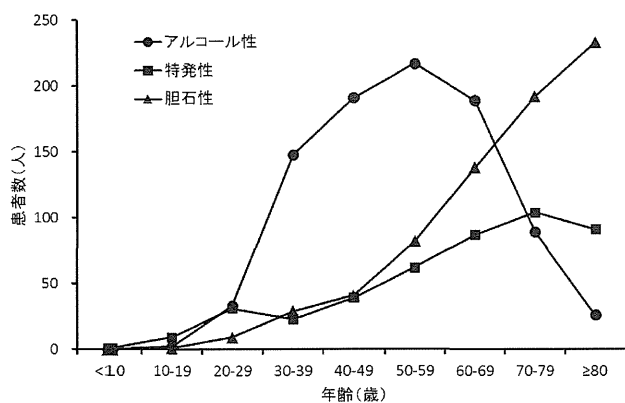


図3

%), 発熱(6.5%)の順であった(表5). 重症急性膵炎の初発症状も急性膵炎全体と同様であり, 最も高頻度にみられたのが心窩部痛で71.2%を占め, 次いで嘔吐(29.4%), 背部痛(10.2%)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であり(9.9%), 次いで糖尿病(7.8%), 心疾患(6.8%), 肝疾患(4.5%)の順であった(表6). 重症急性膵炎で最も高頻度に認められた併存疾患は糖尿病(9.3%)であり, 心疾患(8.4%), 慢性膵炎(5.5%)がそれに次いでいた.

表5 急性膵炎の初発症状

初発症状(複数回答可)	急性膵炎全体	重症膵炎
心窩部痛	1919 71.2%	322 71.2%
右季肋部痛	136 5.0%	24 5.3%
左季肋部痛	90 3.3%	14 3.1%
臍周囲痛	157 5.8%	38 8.4%
右側腹部痛	71 2.6%	10 2.2%
左側腹部痛	119 4.4%	25 5.5%
臍下部痛	26 1.0%	9 2.0%
右下腹部痛	36 1.3%	10 2.2%
左下腹部痛	48 1.8%	13 2.9%
背部痛	323 12.0%	46 10.2%
腹部膨満感	85 3.2%	26 5.8%
嘔吐	617 22.9%	133 29.4%
下痢	66 2.4%	12 2.7%
発熱	174 6.5%	32 7.1%
黄疸	28 1.0%	8 1.8%
全身倦怠感	64 2.4%	18 4.0%
食思不振	96 3.6%	22 4.9%
ショック	9 0.3%	8 1.8%
意識障害	23 0.9%	11 2.4%
その他	231 8.6%	42 9.3%
不明	20 0.7%	3 0.7%

5) 転帰

転帰判明症例2,158例中, 死亡が確認された例が107例であった. 死亡例107例中急性膵炎が原因で死亡した例が57例(53.3%), 膵炎に関連のない死亡が40例(37.4%)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

表 6 急性膵炎の併存疾患

	急性膵炎全体		重症急性膵炎	
	例数	割合	例数	割合
慢性膵炎	267	9.9%	25	5.5%
膵癌	27	1.0%	3	0.7%
IPMN	54	2.0%	4	0.9%
糖尿病	209	7.8%	42	9.3%
肝疾患	121	4.5%	20	4.4%
腎疾患	61	2.3%	15	3.3%
呼吸器疾患	44	1.6%	9	2.0%
心疾患	182	6.8%	38	8.4%
神経疾患	39	1.4%	5	1.1%
炎症性腸疾患	20	0.7%	0	0.0%
その他	418	15.5%	78	17.3%
なし	964	35.8%	159	35.2%
無回答	288	10.7%	54	11.9%
計	2694	100.0%	452	100.0%

表 7 急性膵炎の致命率

	転帰判明者	死亡数	膵炎		無記載	致命率
			関連死	非関連死		
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%

症では10.1%であった(表7)。膵炎関連死57例の死亡時期を解析すると、31例(54.4%)が発症2週間以内に死亡していた(図4)。重症急性膵炎の死亡例を年齢別に解析すると、30歳未満では死亡例がなく、80歳以上で致命率が20%を超えていた(図5)。

予後因子スコアが記載されていた2,039例について予後因子スコア3未満と3以上の群に分けて致命率を比較すると、予後因子スコア3未満の群の致命率は1.4%、3以上の群では18.0%であった(表8)。また、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7.5%、CT gradeのみで重症とされた群で4.2%、両者とも重症基準を満たす群では25.9%であった(表9)。

6) 死因

急性膵炎に関連した死因を解析すると、敗血症が22.8%と最も高頻度で、心不全・循環不全

急性膵炎 死亡時期分布

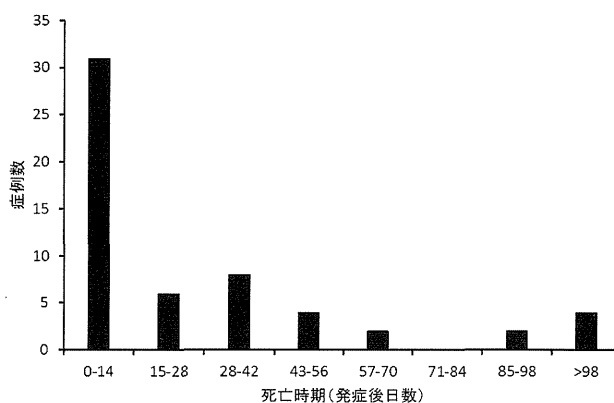


図 4

重症急性膵炎 年齢別致命率

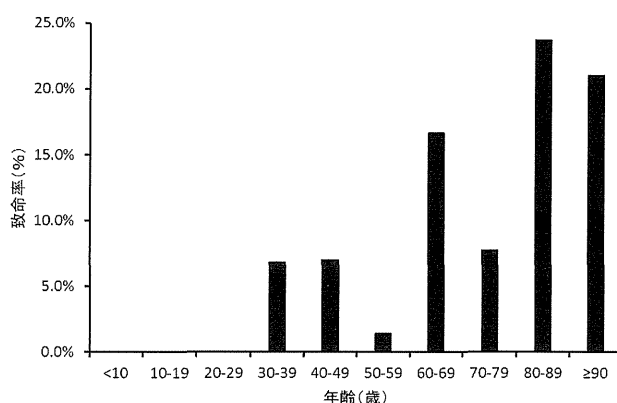


図 5

表 8 予後因子スコアと致命率

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
3未満	1878	66	26	32	8	1.4%
3以上	161	38	29	7	2	18.0%

表 9 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%

(21.1%)、呼吸不全(12.3%)がそれに次いでいた(表10)。

7) 旧重症度スコアとの関係

入院時の新重症度判定基準(2008年)予後因子スコアと旧重症度スコア(1998年)の両者が記載されていた469例について両者の関連を検

表10 急性膵炎の死因

死 因	症例数	頻 度
心不全・循環不全	12	21.1%
呼吸不全	7	12.3%
腎不全	4	7.0%
DIC	4	7.0%
敗血症	13	22.8%
肝不全	2	3.5%
消化管出血	0	0.0%
腹腔内出血	2	3.5%
NOMI	3	5.3%
その他	7	12.3%
無記載	3	5.3%
計	57	100.0%

討した。旧スコアで重症とされた106例のうち、24例(22.6%)が予後因子スコア3点以上の重症となった。一方、旧スコア軽症239例中2例(0.8%)、中等症124例中2例(1.6%)が予後因子スコアで重症となった(表11)。

旧重症度スコアおよび予後因子スコアで症例を分類し、それぞれの群での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12)。

D. 考察

今回の一次調査の結果、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³⁾、2007年の推定受療患者数が57,560人¹⁾であったことから、この10年間で急性膵炎受療患者数は約1.8倍に増加したことになる。前回の全国調査に比べて急性膵炎受療患者数の増加傾向は緩やかになっているものの、依然として増加が続いていることが確認された。

患者の平均年齢は60.9±18.1歳で、前回調査(59.3±18.0歳)に比べてやや上昇した。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。アルコール性は最多の成因(33.5%)であり、前回調査(31.4%)よりやや増加した。胆石性の頻度は26.9%であり、こちら

表11 予後因子スコアと旧重症度の関連

	予後因子スコア3未満		予後因子スコア3以上	
軽症(239)	237	99.2%	2	0.8%
中等症(124)	122	98.4%	2	1.6%
重症(106)	82	77.4%	24	22.6%

表12 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%

も前回調査(24.4%)よりやや増加した。特発性の頻度は同等であった。三大要因に次ぐ成因は術後、診断的ERCP、高脂血症であり、診断的ERCPの頻度は1.9%と前回(3.4%)より減少した。重症急性膵炎の成因としてはアルコール性が42.0%で最多であり、前回調査(30.9%)より著明に増加していた。本邦のアルコール消費量は漸減を続けているため⁴⁾、多量飲酒などの問題飲酒が重症急性膵炎患者でみられる頻度が増加しているかについてはさらなる検討が必要と思われる。

併存疾患については慢性膵炎(9.9%)・糖尿病(7.8%)が多くみられ、前回調査と同様の結果であった。これらに次いで心疾患の合併も前回同様にみとめられており(6.8%)、急性膵炎の併存疾患としての頻度が増加していることが確認された。心疾患の存在は急性膵炎治療に不可欠な大量輸液に際して問題となることが多く、治療成績との関連について検討が必要であると思われる。

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。

E. 結論

2011年に受療した急性膵炎患者を対象に全国調査における一次調査・二次調査を行い、推定受療者数は63,080人であった。急性膵炎患者数は増加を続けていた。急性膵炎の三大成因はアルコール性、胆石性、特発性であり、併存疾患は糖尿病と慢性膵炎が多くみられた。新重症度判定基準に基づく重症例は全体の19.7%であり、致命率は10.1%であった。

F. 参考文献

1. 佐藤賢一, 正宗 淳, 木原康之, 佐藤晃彦, 木村憲治, 辻 一郎, 栗山進一, 濱田 晋. 急性膵炎, 重症急性膵炎の全国調査 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)難治性膵疾患に関する調査研究 平成20年度~22年度 総合研究報告書 2011; 49-62.
2. 橋本修二. 全国疫学調査に基づく患者数の推計方法. 川村孝編. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特定疾患難病の疫学調査班 2006; 15-25.
3. 大槻 眞, 木原康之, 菊池 馨, 石川英樹, 江副康正, 小野里康博, 中江康之, 太田英敏, 明石隆吉, 飯田洋三, 木戸川秀生, 小山元一, 田中滋城, 重松 忠, 豊川達也, 糸井隆夫. 急性膵炎全国調査 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服事業)難治性膵疾患に関する調査研究 平成16年度 総合研究報告書 2005; 56-63.
4. 国税庁 酒税行政関係情報(お酒に関する情報)

統計情報・各種資料 酒のしおり <http://www.nta.go.jp/shiraberu/senmonjoho/sake/shiori-gaikyo/shiori/2013/pdf/004.pdf#page=1>

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

謝辞

本調査にあたり、多数の施設の先生方にご協力をいただきましたことに厚く御礼申し上げます。ご協力いただきました施設は以下のとおりです。付記して感謝の意を表します。

三重大学大学院医学系研究科肝胆膵・移植外科学, 東京医科大学病院消化器内科, 九州大学大学院医学研究院病態制御内科膵臓研究室, 藤田保健衛生大学坂文種報徳曾病院消化器内科学, 秋田大学大学院医学系研究科消化器内科学・神経内科学講座, 関西医科大学医学部内科学第三講座消化器内科学, 大津市民病院, 東京都立駒込病院消化器内科, 信州大学総合健康安全センター消化器内科, 特定医療法人北九州病院北九州総合病院内科, 京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学, 自治医科大学消化器・一般外科, 東京女子医科大学消化器内科学, 独立行政法人国立病院機構仙台医療センター外科, 消化器内科, 近畿大学医学部外科学(肝胆膵部門), 九州大学大学院医学研究院臨床・腫瘍外科, 国立大学法人弘前大学医学部附属病院内分泌代謝内科学, みよし市民病院消化器科, 財団法人倉敷中央病院病理検査科消化器内科, 東京大学消化器内科, 名古屋大学医学部附属病院光学医療診療部, 一宮市立市民病院救命救急センター, 東海大学医学部附属病院消化器内科, 社団法人熊本市医師会熊本地域医療センターヘルスケアセンター, 滋賀医科大学大学院感染応答・免疫調節部門消化器免疫分野, 消化器内科, 東邦大学医学部内科学講座消化器内