

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。

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担当管理者が保管した。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

〔研究 1〕

性別は男性1496例(66%), 女性760例(34%)。年齢は平均59±18歳(7~99歳)。重症度は軽症1174例(52%), 中等症339例(15%), 重症581例(26%)であった。うち, CHDF が施行された症例は53例(2.3%)であった。

CHDF 施行53例の内訳を検討すると, 軽症4例(8%), 中等症2例(4%), 重症47例(88%)であった。他の併用療法をみると, 蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬動注療法は26例(49%), 外科手術は6例(11%)に行われていた。退院時転帰は生存29例(55%)(軽快退院24例

(45%), 転院は5例(9%)), 死亡退院は10例(19%), 不明14例(26%)であった。最終転帰は生存33例(62%), 死亡18例(34%), 不明2例(4%)であり, 死亡例の死因としては肺炎関連死が14例, 肺炎非関連死が3例, 不明1例であった。

厚生労働省急性肺炎重症度判定基準(2008年)における重症例581例のうち患者背景(性別, 年齢, 厚労省重症度判定基準予後因子スコア(2008年)(発症後48時間以内最高値), 併用療法(蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬動注療法, 手術)の有無), 合併症(ショック, 呼吸不全, 腎不全, 肝不全, 敗血症, ARDS, 膵膿瘍, 腹腔内膿瘍)の有無, 死亡例, 死因(肺炎関連死, 肺炎非関連死)のすべてに回答を得た391例を対象に検討すると, CHDF 施行例は CHDF 非施行例に比し予後因子スコアが高く, 動注療法併用が有意に多い結果となった(表1)。また, 腎不全以外のすべての合併症が CHDF 施行例に有意に多く, 死亡例も CHDF 例に有意に多い結果であった(表2)。しかし, 死因の内訳(肺炎関連死 vs. 肺炎非関連死)は有意差を認め

表 1 患者背景と CHDF の有無

| | CHDF 施行例 (36例) | CHDF 非施行例 (355例) | P 値 |
|---------------------------|-------------------|---------------------|-------|
| 性別 男性 | 26 | 234 | 0.579 |
| 女性 | 10 | 121 | |
| 年齢 | 53±15 | 63±18 | 0.110 |
| 厚労省予後因子スコア (発症後48時間以内) | 2.8±2.0 | 1.8±1.5 | 0.003 |
| 動注療法 | 16(44%) | 40(11%) | 0.000 |
| 手術 | 5(14%) | 28(7%) | 0.210 |

表 2 CHDF の有無と合併症・死亡例

| | CHDF 施行例 (36例) | CHDF 非施行例 (355例) | P 値 |
|-------|-------------------|---------------------|-------|
| 合併症 | | | |
| ショック | 13(36%) | 35(10%) | 0.000 |
| 呼吸不全 | 22(61%) | 36(10%) | 0.000 |
| 腎不全 | 23(38%) | 37(62%) | 0.000 |
| 肝不全 | 4(11%) | 9(3%) | 0.024 |
| 敗血症 | 10(28%) | 19(5%) | 0.000 |
| ARDS | 7(19%) | 11(3%) | 0.000 |
| 膵膿瘍 | 5(14%) | 11(3%) | 0.010 |
| 腹腔内膿瘍 | 6(17%) | 18(5%) | 0.016 |
| 死亡例 | 13(36%) | 30(9%) | 0.000 |

表 3 CHDF と死因

| 死 因 | CHDF 施行例 (12例) | CHDF 非施行例 (26例) | P 値 |
|--------|-------------------|--------------------|-------|
| 膵炎関連死 | 10(83%) | 14(54%) | 0.147 |
| 膵炎非関連死 | 2(17%) | 12(46%) | |

なかった(表 3)。

〔研究 2〕

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。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)、感染性膵壊死、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(650 IU/l ≥ vs 650 IU/l <))について、生存分析を行った。その結果、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)、感染性膵壊死の有無、外科治療の有

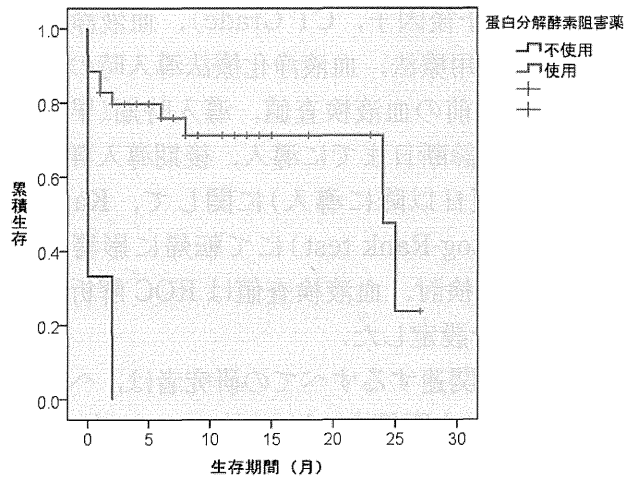


図 2 蛋白分解酵素阻害薬併用
MST : 使用群 24か月, 不使用群 0 か月(p=0.001)

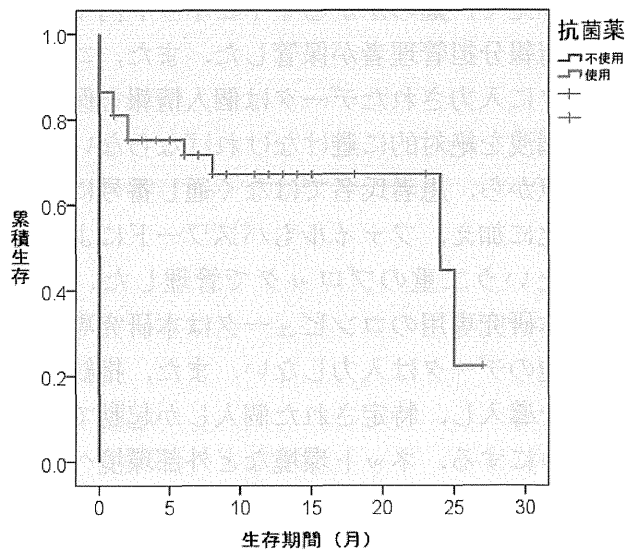


図 3 抗菌薬併用
MST : 使用群 24か月, 不使用群 0 か月(p=0.021)

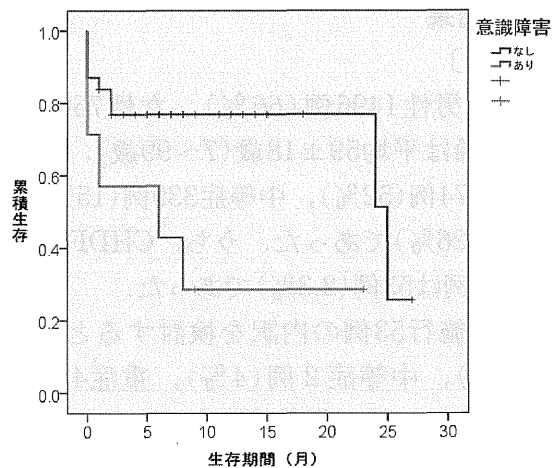


図 4 血液浄化療法導入時の意識障害
MST : 意識障害あり 6か月, 意識障害なし 25か月(p=0.020)

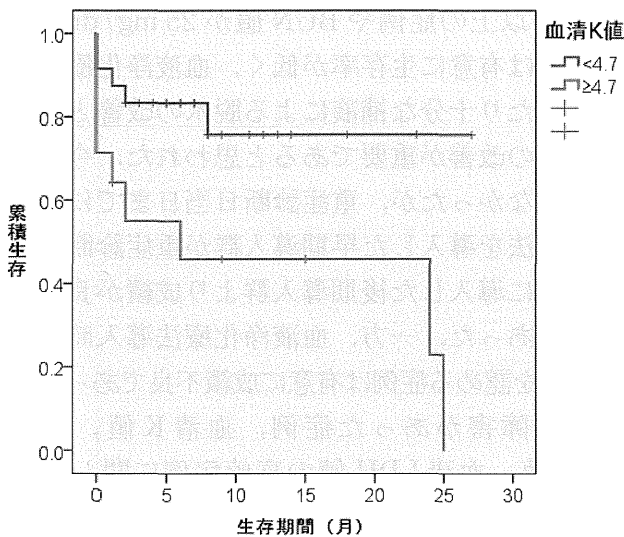


図5 血液浄化療法導入前の血清 K 値 ≥ 4.7 mEq/l MST : 6 か月 ($p=0.021$)

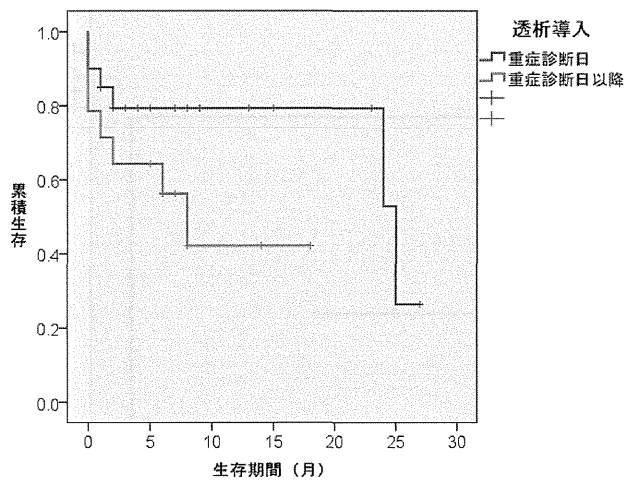


図8 血液浄化療法の導入時期
重症診断日以前 MST : 25か月, 重症診断日翌日以降
MST : 8 か月 ($p=0.092$)

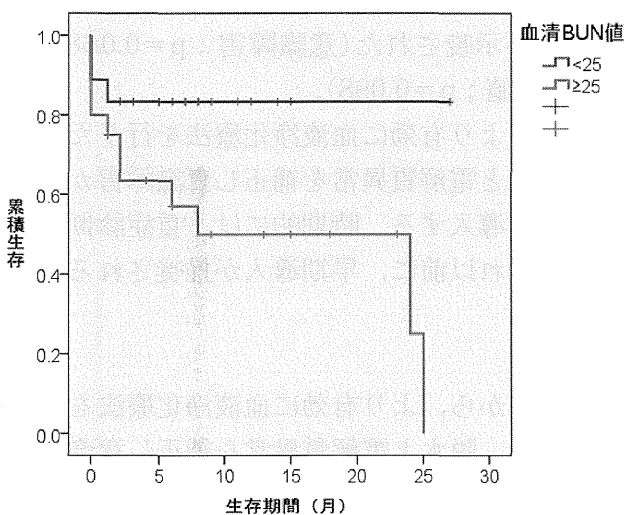


図6 血液浄化療法導入前の血清 BUN 値 ≥ 25 mg/dl MST : 6 か月 ($p=0.036$)

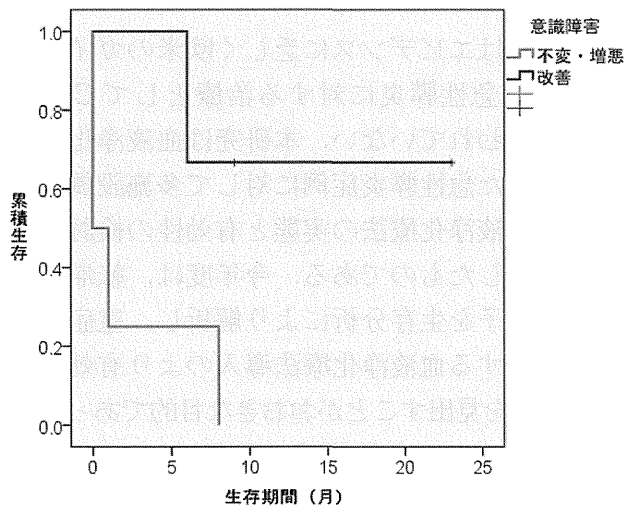


図9 血液浄化療法の効果と転帰-意識障害

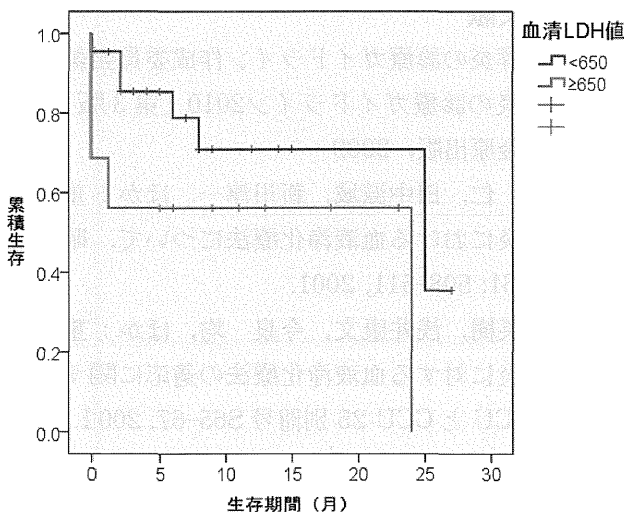


図7 血液浄化療法導入前の血清 LDH 値 ≥ 650 IU/l MST : 24か月, < 650 IU/l MST : 25か月 ($p=0.069$)

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 ($p=0.640$), 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

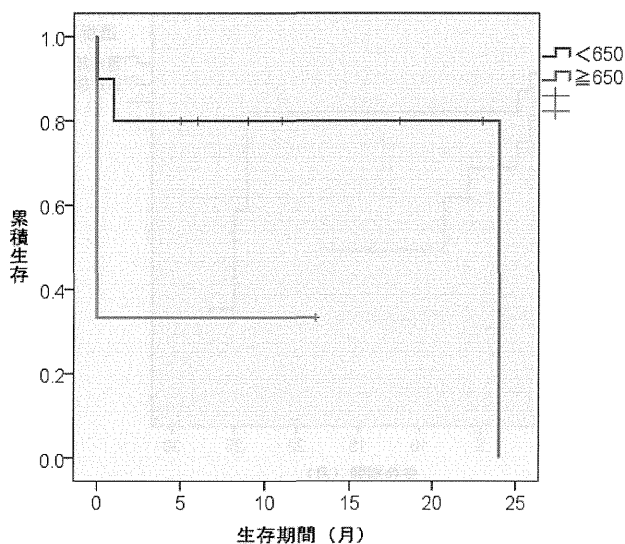


図 10 血液浄化療法の効果と転帰-血清 LDH 値

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おきな目的であった。

研究 1 での、急性膵炎全国調査登録症例の検討ではより重症例に CHDF が施行されていた。当然のことながら、合併症発生例や死亡例が CHDF 群に多く、両群の患者背景が大きく異なるため、単純な CHDF 施行の有無による 2 群の比較検討は難しいと思われた。一方、ヘモフィルターの種類に関する回答率が低く (24%)、CHDF の開始時期に関する質問の回答率が 47% と CHDF に関する質問の回答率が低く、CHDF の導入目的 (臓器不全に対して? サイトカイン除去?) が不明であり、合併症の発症時期が不明瞭、CHDF による具体的な治療効果が不明瞭、など問題点も少なくない。そのため、血液浄化療法に特化した多施設調査が必要であった。

そこで、研究 2 が立案、実施された。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た。今回有意差はなかったが、重症診断日当日までに血液浄化療法を導入した早期導入群が重症診断日翌日以降に導入した後期導入群より成績が良好な傾向があった。一方、血液浄化療法導入時に意識障害を認める症例は有意に成績不良であった。

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、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。

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
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

1. 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．
2. 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

- 1) 真弓俊彦. 重症急性膵炎の治療. 竹末芳生. 編. セプ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.
- 2) 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 を含めて一. 肝胆膵 2012; 64: 841-846.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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(3月1日発表)
- 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月2日発表)
- 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(7月13日発表)

- 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(7月25日発表)

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管理栄養学科），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、急性膵炎の重症度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、尿テストテープ法による迅速診断法としての「尿中 trypsinogen2 検査法」について検証したところ、既報のごとく、有用性が示された。さらに、尿中 trypsinogen2 および TAP 値は、炎症の膵外進展度と相関を認めたことより、重症化予測に有用で、膵局所制御目的の動注療法など実施可能な高次施設への早期転送など適切な対応の必要性を判断するマーカーとなりうると思われた。

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、厚生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㈱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㈱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、それをういた尿検体の測定および検査結果報告は、ユニチカ㈱およびオリエンタル酵母工業㈱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の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、個人情報の保護に努める。

• 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。また、急性膵炎初期には、脱水による尿の濃縮をきたしやすいことから、尿中 trypsinogen2 および TAP 値を、尿中クレアチニン値で除した値についても、初診時の予後因子および CT Grade 重症度別に検討した。

統計学的検討は、統計ソフト JMP®8 を用いて解析した。

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。

次に、平成20-22年度の症例を併せた、94症例について検討した。それらの内訳は、急性膵炎：78症例、急性膵炎以外：16症例であった。尿中 trypsinogen-2 定性法の急性膵炎診断についての感度は73.1%、特異度は62.5%。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 $2,960 \pm 1,230$ および 3.99 ± 0.51 、予後因子重症群で $8,958 \pm 3,407$ および 1.55 ± 1.79 、造影 CT Grade 軽症群で $1,802 \pm 1,628$ および 2.90 ± 0.65 、造影 CT Grade 重症群で $7,464 \pm 1,994$ および 5.90 ± 0.81 で、造影 CT Grade 重症群で、尿中 trypsinogen2 および TAP 値は有意に高かった。次に、尿中 trypsinogen2 / Cre および TAP / Cre 値の平均値 \pm 標準誤差は、予後因子軽症群で 57.9 ± 25.1 および $5.86 \pm 0.70 \times 10^{-2}$ 、予後因子重症群で 77.7 ± 76.3 および $8.16 \pm 2.12 \times 10^{-2}$ 、造影 CT Grade 軽症群で 35.5 ± 33.6 および $4.86 \pm 0.87 \times 10^{-2}$ 、造影 CT Grade 重症群で 116.8 ± 41.9 および $9.04 \pm 1.09 \times 10^{-2}$ で、TAP / Cre 値のみ、造影 CT Grade 重症群で有意に高値を示した。造影 CT Grade 重症のうち、炎症の膵外進展度と造影不良域のスコア別に検討したところ、炎症の膵外進展度と相関を認めた。(表1)

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

表 1 尿中 Trypsinogen2, TAP, Amylase 定量値と予後因子および CT Grade 重症度別検討

| | 予後因子 | | | CT Grade | | |
|-----------------------------|-----------------------|----------------------|--------|-----------------------|-----------------------|--------|
| | 軽症 | 重症 | p 値 | 軽症 | 重症 | p 値 |
| Try-2(mg/L) | 2,960±1,230 (n=69) | 8,958±3,407 (n=9) | 0.1018 | 1,802±1,628 (n=42) | 7,464±1,994 (n=28) | 0.0312 |
| TAP(ng/mL) | 3.99±0.51 (n=65) | 1.55±1.79 (n=7) | 0.7864 | 2.90±0.65 (n=39) | 5.9±0.81 (n=25) | 0.0051 |
| AMY(U/L) | 1,753±251 (n=65) | 2,018±765 (n=7) | 0.743 | 1,668±330 (n=39) | 2,332±412 (n=25) | 0.2137 |
| Try-2/CRE | 57.9±25.1 (n=65) | 77.7±76.3 (n=7) | 0.8061 | 35.5±33.6 (n=39) | 116.8±41.9 (n=25) | 0.1356 |
| TAP/CRE(×10 ⁻²) | 5.86±0.7 (n=65) | 8.16±2.12 (n=7) | 0.3072 | 4.68±0.87 (n=39) | 9.04±1.09 (n=25) | 0.0027 |
| AMY/CRE | 29.6±4.5 (n=65) | 51.8±13.6 (n=7) | 0.1249 | 31.1±6 (n=39) | 40.4±7.5 (n=25) | 0.3338 |

素の迅速診断可能で CT をはじめとする腭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を行ったところ、尿中アミラーゼ値は、初診時重症度に相関しなかったが、尿中 trypsinogen2 と TAP 値は、初診時造影 CT 重

症例で有意に高値を示し、これらの測定は、CT を撮影できない施設での重症化予測因子としての可能性が示唆された。次に、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、尿中 trypsinogen2, TAP, アミラーゼ値をクレアチニン値を除いた値について検討したところ、尿中 trypsinogen2/Cre 値のみ、初診時造影 CT 重症例で有意に高値を示し、炎症の腭外進展度と相関を示した。さらに、それらの24-48時間後の変化やその後の膵壊死の有無についても検討したが、尿中 trypsinogen2/Cre 値の経時的変化や膵壊死への進展について、有意な所見を見いだせなかった。

尿中 trypsinogen2 と TAP 値が、膵局所から周囲へお炎症波及の程度と相関することは、今後、より早期の動注療法などと絡めて、重症化阻止対策上、きわめて臨床的有用性が示唆される。すなわち、これらのマーカー上昇例では、重症化予測に有用で、膵局所制御目的の動注療法など実施可能な高次施設への早期転送など適切な対応の必要性を判断するマーカーとなりうるため、さらに症例の集積と詳細な解析が必要と考えられた。

E. 結論

重症急性膵炎のさらなる致死率低下には、初期診療のあり方が重要である。急性膵炎診療の基本は早期診断、早期治療が原則で、適切な重症度判定とともに重症化予測システムが重要である。中でも初診する医療機関の実態を踏まえ

た簡便な迅速検査法の開発が急務でもある。そこで、診断のための医療設備の如何にかかわらず、いつでも、どこでも実施可能な尿テスト法による迅速診断法としての「尿中 trypsinogen2 検査法」について検証したところ、既報のごとく、その有用性が示された。さらに、尿中 trypsinogen2 および TAP 値は、炎症の腓外進展度と相関を認めたことより、重症化予測に有用で、腓局所制御目的の動注療法など実施可能な高次施設への早期転送など適切な対応の必要性を判断するマーカーとなりうると考えられた。

F. 参考文献

1. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス改訂委員. 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事業難治性膵疾患に関する調査研究班(主任研究者大槻眞)編. アークメディア, 東京, 2008, pp1-42.
2. 大槻 眞, 木原康之. 腹痛患者における急性膵炎の頻度. 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 平成14年度研究報告書, 2003, pp21-25.
3. Hedström J, Korvuo A, Kenkimäki P, Tikanoja S, Haapiainen R, Kivilaakso E, Stenman UH. Urinary trypsinogen-2 test strip for acute pancreatitis. *Lancet*. 1996 16; 347(9003): 729-30.
4. Kylänpää-Bäck ML, Kempainen E, Puolakkainen P, Hedström J, Haapiainen R, Perhoniemi V, Kivilaakso E, Korvuo A, Stenman U. Reliable screening for acute pancreatitis with rapid urine trypsinogen-2 test strip. *Br J Surg*. 2000; 87(1): 49-52.
5. Kylänpää-Bäck ML, Kempainen E, Puolakkainen P, Hedström J, Haapiainen R, Korvuo A, Stenman UH. Comparison of urine trypsinogen-2 test strip with serum lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1130-1134.
6. Lempinen M, Kylänpää-Bäck ML, Stenman UH, Puolakkainen P, Haapiainen R, Finne P, Korvuo A, Kempainen E. Predicting the Severity of Acute Pancreatitis by Rapid Measurement of Trypsinogen-2 in Urine. *Clinical Chemistry* 2001; 47(12): 2103-2107.
7. Neoptolemos JP, Kempainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick JM, Raraty MGT, Slavin J, Beger H-G, Hietaranta AJ, Puolakkainen PA. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *The Lancet* 2000; 355(3): 1955-1960.
8. Tenner S, Fernandez-del Castillo C, Warshaw A, Steinberg W, Hermon-Taylor J, Valenzuela JE, Hariri M, Hughes M, Banks PA. Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts severity in patients with acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1997; 21(2): 105-10.
9. Hurley PR, Cook A, Jehanli A, Austen BM, Hermon-Taylor J. Development of radioimmunoassays for free tetra-L-aspartyl-L-lysine trypsinogen activation peptides (TAP). *J Immunol Methods* 1988; 111(2): 195-203.
10. Karanjia ND, Widdison AL, Jehanli A, Hermon-Taylor J, Reber HA. Assay of trypsinogen activation in the cat experimental model of acute pancreatitis. *Pancreas* 1993; 8(2): 189-95.
11. Mayumi T, Inui K, Maetani I, Yokoe M, Sakamoto T, Yoshida M, Ko S, Hirata K, Takada T. Validity of the urinary trypsinogen-2 test in the diagnosis of acute pancreatitis. *Pancreas* 2012; 41(6): 869-75.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) 保田宏明, 片岡慶正, 下瀬川徹. 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. JDDW2011. 福岡. 2011年10月20-23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 UMIN 臨床研究登録 (試験
ID 番号 : UMIN000001622)

ERCP 後膵炎疫学調査

研究報告者 峯 徹哉 東海大学医学部消化器内科 主任教授

共同研究者

明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター）、小俣富美雄（聖路加国際病院）
伊藤鉄英（九州大学大学院医学研究院病態制御内科学）、五十嵐良典（東邦大学医学部内科学講座消化器内科(大森)）
入澤篤志（福島県立医科大学会津医療センター消化器内科学講座）、大原弘隆（名古屋市立大学大学院地域医療教育学）
川口義明（東海大学医学部消化器内科）、木田光弘（北里大学東病院消化器内科）
宮川宏之（札幌厚生病院第2消化器科）、吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門）
西森 功（西森 医 院）、花田敬士（広島県厚生連尾道総合病院消化器内科）
森實敏夫（日本医療機能評価機構）、下瀬川徹（東北大学病院消化器内科）
難治性膵疾患に関する調査研究 研究分担者・研究協力者

【研究要旨】

ERCP 後膵炎に対して、疫学調査は行われているが、日本消化器内視鏡学会の集計は2007年までしかない。我々は ERCP 後膵炎の予防法について様々な努力をし、また ERCP 自体も主に High volume センターで行われるようになってきた。このような状況であるが ERCP 後膵炎による死亡数は減っているのかどうかを調べる必要があるとおもわれたので、今回、その動向を知る為に疫学調査を行うことにした。

A. 研究目的

1969年から ERCP(内視鏡的逆行性膵胆管造影)が臨床的に行なわれるようになって胆膵疾患の検査として世界的に普及していった。その後 MRCP(磁気共鳴膵胆管造影)の普及もあり ERCP 件数も低下すると思われたが、逆に High volume センターでは ERCP の件数は増加している。そのひとつは ERCP 検査のみ分枝膵管像が読影に耐えられる画像を提供するためである。さらに ERCP を応用した技術で診断と治療が同時にできてしまうことがあげられる。しかし、この検査は死に患者を至らしめることもある。診断的 ERCP に関連した偶発症は2003年から2007年まで468件(0.408%)であり、検査総数が114,823件であり、死亡が8件である。また表2の如く、治療的 ERCP に関連した偶発症は901件(0.585%)であった。

B. 研究方法

全国の難治性膵疾患班会議の関連施設約800施設にアンケートをおくり、2007年から2011

年までの ERCP の件数、ERCP 後膵炎の件数、ERCP 後重症膵炎の件数、死亡症例の件数を記入してもらった。

C. 研究結果

それを集計し、ERCP の偶発症を調査した。全体の件数として2万件弱の症例を集める

表1 年度毎 ERCP 総数

| 年度 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 |
|----|-------|-------|-------|-------|-------|
| 総数 | 11403 | 13869 | 14427 | 16848 | 18723 |

表2 ERCP 後膵炎年度毎膵炎の件数及び総数に対する%

| 件数 | 100 | 116 | 170 | 165 | 168 |
|----|-------|--------|--------|--------|--------|
| % | 0.877 | 0.8364 | 1.1783 | 0.9793 | 0.8973 |

表3 ERCP 後膵炎年度毎重症の件数及び総数に対する%

| 件数 | 12 | 13 | 17 | 20 | 27 |
|----|--------|--------|--------|--------|--------|
| % | 0.1052 | 0.0937 | 0.1178 | 0.1187 | 0.1442 |

表4 ERCP 後膵炎年度毎死亡の件数及び総数に対する%

| 件数 | 2 | 1 | 3 | 6 | 4 |
|----|--------|--------|--------|--------|--------|
| % | 0.0175 | 0.0072 | 0.0208 | 0.0356 | 0.0214 |

ことが出来た。ERCP 後膵炎の症例は年ごとに増加傾向であった。しかも重症膵炎も増加傾向を示した。しかし、重症膵炎になって死亡する症例は波があるものの急激な増加はなかったと判断される。

D. 考察

全体の件数として2万件弱の症例を集めることが出来た。ERCP 後膵炎の症例は年ごとに増加傾向であった。しかも重症膵炎も増加傾向を示した。しかし、重症膵炎になって死亡する症例は波があるものの急激な増加はなかったと判断される。しかし、これが必ずしも全国を代表しているか疑問の余地もあり、十分な検討が必要であると思われた。

E. 結論

全体の件数として2万件弱の症例を集めることが出来た。ERCP 後膵炎の症例は年ごとに増加傾向であった。しかも重症膵炎も増加傾向を示した。しかし、重症膵炎になって死亡する症例は波があるものの急激な増加はなかったと判断される。今後病院の規模毎検討もする必要があると思われる。

F. 参考文献

1. 金子栄蔵, 小越和栄, 明石隆吉, 赤松泰次, 池田靖洋, 乾 和郎, 大井 至, 大橋計彦, 須賀俊博, 中島正継, 早川哲夫, 原田英雄, 藤田直孝, 藤田力也, 峯 徹哉, 山川達郎. 内視鏡的逆行性膵胆管造影検査(ERCP)の偶発症防止のための指針. 日本消化器内視鏡学会雑誌. 2000; 42: 2294-2301.
2. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc.* 1991; 37: 383-393.

3. 峯 徹哉, 明石隆吉, 伊藤鉄英 他 ERCP 後膵炎の前向き検討 難治性膵疾患に関する調査研究 平成17年度総括・分担研究報告書主任研究者 大槻 眞. 35-39
4. Hiroki Yuhara, Masami Ogawa, Yoshiaki Kawaguchi, Muneki Igarashi, Tooru Shimosegawa, Tetusya Mine. Pharmacologic prophylaxis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: protease inhibitors and NSAIDs in a meta-analysis. *J Gastroenterol.* 2013

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 川口義明, 小川真実, 水上 創, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 再発性膵炎に対する内視鏡的膵管ステント留置法の現状. 胆と膵 2012; 33: 357-365.
- 2) 川口義明, 小川真実, 鶴谷康太, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 当院における慢性再発性膵炎に対する内視鏡的治療の現状. 日本消化器内視鏡学会雑誌 2012; 54: 1212.
- 3) 峯 徹哉, 明石隆吉, 伊藤鉄英, 五十嵐良典, 入澤篤志, 大原弘隆, 片岡慶正, 川口義明, 木田光弘, 宮川宏之, 吉田仁, 西森 功, 花田敬士, 山口武人, 森實敏夫, 下瀬川徹. 新しいERCP 後膵炎診断基準案について—Cotton らの診断基準を越えられるか—. 肝胆膵 2012; 64: 821-824.
- 4) 小嶋清一郎, 丸野敦子, 清水眞二, 川口義明, 峯 徹哉, 渡辺勲史. 膵炎に続発した仮性膵嚢胞が上腸間膜静脈に交通して四肢の骨脂肪壊死を併発した1例. 膵臓 2012; 27: 529.
- 5) 川口義明, 小川真実, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 再発性慢性膵炎に対する内視鏡的治療の有用性の検討. 膵臓 2012; 27: 423.
- 6) 上田純二, 田中雅夫, 大塚隆生, 下瀬川徹, 徳永正二, 江川新一, 神澤輝実, 木原康之, 伊藤鉄英, 入澤篤志, 久津見

- 弘, 川 茂幸, 中村光男, 植村正人, 安藤 朗, 佐田尚弘, 峯 徹哉, 羽鳥隆, 片岡慶正, 岡崎和一, 古屋智規. 慢性膵炎は膵癌発症の危険因子であり, 慢性膵炎手術によって膵癌発症率は減少する. 日本外科学会雑誌 2012; 113: 325.
- 7) 峯 徹哉. ERCP(内視鏡的逆行性膵胆管造影)後膵炎予防の最前線. 神奈川医学会雑誌 2012; 39: 76.
- 8) 伊藤裕幸, 川口義明, 鶴谷康太, 仁品玲子, 小川真実, 峯 徹哉. 診断に苦慮した慢性膵炎併発膵癌の2症例. 日本消化器病学会雑誌 2012; 109: A305.
- 9) 川口義明, 小川真実, 鶴谷康太, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 慢性膵炎におけるアミノ酸代謝異常の検討. 日本消化器病学会雑誌 2012; 109: A241.
- 10) 峯 徹哉, 川口義明, 小川真実, 下瀬川徹, 森實敏夫, 明石隆吉, 伊藤鉄英, 五十嵐良典, 入澤篤志, 大原弘隆, 片岡慶正, 木田光弘, 宮川宏之, 吉田 仁, 西森 功, 花田敬士, 山口武人. ERCP 後膵炎の診断とリスクファクター. 胆と膵 2012; 33: 119-122.
- 11) 矢作榮一郎, 田宮紫穂, 赤坂江美子, 生駒憲弘, 馬淵智生, 松山 孝, 小澤明, 伊藤裕幸, 川口義明, 峯 徹哉. 急性膵炎に伴った皮下結節性脂肪壊死症の1例. 日本皮膚科学会雑誌 2012; 122: 140-141.
- 12) 峯 徹哉. What's New in protease inhibitor ERCP 後膵炎とプロテアーゼインヒビター. Surgery Frontier 2012; 19: 93-99.
- 13) 峯 徹哉, 下瀬川徹. 治療/最新の治療戦略とその成果 病診連携のために ERCP・乳頭処置後急性膵炎の予防対策. Medical Practice 2012; 29: 123-126.
- 14) 川口義明, 小川真実, 内田哲史, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 膵疾患(慢性膵炎, 膵癌)患者におけるアミノ酸代謝異常. 日本消化器病学会雑誌 2012; 108: A902.
- 15) 小川真実, 川口義明, 鶴谷康太, 津田慎吾, 水上 創, 中原史雄, 川島洋平, 中村 淳, 仁品玲子, 中島貴之, 荒瀬吉孝, 内田哲史, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 高張性イオン性モノマー造影剤と等張性非イオン性ダイマー造影剤の違いによる ERCP 後偶発症の発症についての検討. 日本消化器内視鏡学会雑誌 2012; 5 3: 2775.
- 16) 峯 徹哉. 慢性膵炎 腫瘤形成性膵炎. 日本臨牀 2012; 別冊: 163-165.
- 17) 峯 徹哉. ERCP 後膵炎を予防する基本一造影剤の注入は慎重に. 消化器内視鏡: 2012; 24: 1515.
- 18) 峯 徹哉. ERCP 後膵炎のハイリスク患者に対する膵管ステント留置術の効果. 日本消化器内視鏡学会雑誌 2012; 54: 3442-3445.
- 19) Kawaguchi Y, Ogawa M, Omata F, Itoh H, Shimosegawa T, Mine T. Randomized controlled trial of pancreatic stenting to prevent pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. WJG 2012; 18: 1635-1641.
- 20) Kawaguchi Y, Ogawa M, Itoh H, Mine T. Alterations in plasma amino acid levels in alcoholic chronic pancreatitis in Japanese. Digestion 2012: 155-160.
- 21) 峯 徹哉, 川口義明, 下瀬川徹, 森實敏夫. ERCP 後膵炎のハイリスク患者に対する膵管ステント留置術 その効果と検証. Intensivist 2011; 3: 728-731.
- 22) 川口義明, 小川真実, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 再発性膵炎の治療 慢性再発性膵炎に対する ESWL 併用内視鏡的膵管ステント留置術の現状. 膵臓 2011; 26: 313.
- 23) Tajima K, Kawaguchi Y, Itoh H, Ogawa M, Toriumi K, Hirabayashi K, Takekoshi S, Mine T. A case of pancreateatic solid-pseudopapillary neoplasm with marked ossification. Clin J Gastroenterol 2011; 4: 112-117.
- 24) Ogawa M, Kawaguchi Y, Uchida T, Itoh H, Mine T. A Case of Small Pancreatic Cancer with Intra-pancreatic Metastasis

- Diagnosed by Endoscopic Ultrasound. Tokai J Exp Clin Med 2011; 20: 75-78.
- 25) Omata F, Deshpande G, Mine T. Meta-analysis: Somatostatin or its long-acting analogue, octreotide, for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. J Gastroenterol 2010; 45: 885-895.
- 26) 峯 徹哉, 川口義明, 小俣富美雄, 下瀬川徹. 【胆膵内視鏡ルネサンス】変わりつつある胆膵内視鏡検査 ERCP に対するルネサンス. 消化器内視鏡 2010; 22: 1889-1893.
- 27) 小川真実, 川口義明, 中島貴之, 荒瀬吉孝, 伊藤裕幸, 山本 剛, 峯 徹哉. ERCP カニューレーションの基本と工夫 当科における ERCP カニューレーションの基本と工夫 2010; 78: 74.
- 28) 小川真実, 川口義明, 峯 徹哉. 高齢者の胆道炎・膵炎の特異性と今後の展開 総胆管結石症に対して胆管ステントを長期留置した治療成績の検討. 日本高齢消化器病学会誌 2010; 13: 97.
- 29) 下瀬川徹, 伊藤鉄英, 中村太一, 宮川宏之, 中村光男, 丹藤雄介, 廣田衛久, 佐藤晃彦, 神澤輝実, 清水京子, 佐田尚宏, 丸山勝也, 大原弘隆, 成瀬 達, 石黒 洋, 片岡慶正, 保田宏明, 大野隆真, 五十嵐久人, 木原康之, 山口貞子, 村上裕子, 畑迫実葉香, 山雄健次, 乾和郎, 峯 徹哉, 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班. 【慢性膵炎の断酒・生活指導指針】. 膵臓 2010; 25: 617-681.
- 30) 川口義明, 小川真実, 丸野敦子, 峯 徹哉. 内視鏡的膵管ステント留置術—再発性慢性閉塞性膵炎を中心に—. Gastroenterological Endoscopy 2013; 55: 3144-3159.
- 31) Ogawa M, Kawaguchi Y, Kawashima Y, Mizukami H, Maruno A, Ito H, Mine T. A Comparison of Ionic, Monomer, High Osmolar Contrast Media with Non-ionic, Dimer, Iso-osolar Contrast Media In ERCP. Tokai J Exp Clin Med 2013; 38: 109-113.
2. 学会発表
- 1) 川口義明, 小川真実, 鶴谷康太, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 慢性膵炎におけるアミノ酸代謝異常の検討. 第98回日本消化器病学会総会. 東京. 2012年4月
- 2) 伊藤裕幸, 川口義明, 鶴谷康太, 仁品玲子, 小川真実, 峯 徹哉. 診療に苦慮した慢性膵炎併発膵癌の2症例. 第98回日本消化器病学会総会. 東京. 2012年4月
- 3) 川口義明, 小川真実, 鶴谷康太, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 当院における慢性再発性膵炎に対する内視鏡的治療の現状. 第83回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 2012年4月
- 4) 丸野敦子, 清水眞二, 川口義明, 渡辺勲史, 峯 徹哉. 膵炎に続発した仮性膵嚢胞が上腸間膜静脈と交通して四肢の骨脂肪壊死を併発した1例. 第43回日本膵臓学会大会. 東京. 2012年6月
- 5) Kawaguchi Y, Ogawa M, Mine T. Alterations in plasma amino acid levels in alcoholic chronic pancreatitis in Japanese. DDW 2012. 米国. 2012. 5.
- 6) 川口義明, 小川真実, 丸野敦子, 峯 徹哉. 当院における再発性慢性膵炎に対する内視鏡治療の現状. 第85回日本消化器内視鏡学会総会. 京都. 2013年5月
- 7) Kawaguchi Y, Ogawa M, Maruno A, Ito H, Mine T. Relationships among plasma amino acid levels, pancreatic pain and the effect of a low-fat elemental diet in alcoholic chronic pancreatitis. Relationships among plasma amino acid level. UEGW 2013. ドイツ. 2013.
- 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

アンケート

ERCP 後膵炎の全国調査

表 4

I 貴施設について
 <記載に関するお願い>

| | |
|------|--|
| 貴施設名 | |
| 科 名 | |
| 代表者名 | |
| 記入者名 | |

貴施設の所在地

1. 北海道 2. 東北 3. 関東 4. 中部 5. 近畿 6. 中国 7. 四国 8. 九州・沖縄

貴施設の種類

1. 大病院 2. その他の病院

表 5

II. ERCP 総数および偶発症発生例数
 2007年度(平成19年度)～2011年度(平成23年度)の5年間
 手技別

| | | 実施例数 | 偶発症発生例数 |
|------|------------|------|---------|
| ERCP | 造影のみ | | |
| | 膵液細胞診 | | |
| | ESD* | | |
| | EST | | |
| | EPBD*** ** | | |
| | IDUS*** | | |

** 内視鏡的乳頭バルーン拡張術

* 内視鏡的胆道ドレナージ

*** 管腔内超音波断層法

表 6

ケースカード ERCP 後膵炎

| | | | | | | |
|------|--|---------|--|----|---|-----|
| 貴施設名 | | 患者イニシャル | | 年齢 | 歳 | 男・女 |
|------|--|---------|--|----|---|-----|

該当する個所を○で囲んでください(複数選択可)

| | |
|-----------|--|
| 発生年度 | 1. 2007 2. 2008 3. 2009 4. 2010 5. 2011 |
| 原疾患 | 具体的に： |
| 前処置 | 咽頭麻酔：有 無 鎮痙剤：有 無 鎮静剤：有 無 鎮痛剤：有 無 |
| 偶発症の発生要因 | 1. 原疾患に関連した要因(具体的に)： 2. 前処置(具体的に)： 3. 検査，処置に関連(具体的に)： 4. 不明 |
| 重症度 | 軽症 重症 |
| 偶発症に対する処置 | 1. 保存的治療 2. 内視鏡的治療(具体的に)： 3. 動注 4. 手術(具体的に)： |
| 転帰 | 1. 治癒・軽快 2. 後遺症あり(具体的に)： 3. 死亡 |

ERCP 後膵炎の薬剤効果について

研究報告者 峯 徹哉 東海大学医学部消化器内科 主任教授

共同研究者

明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター），五十嵐良典（東邦大学医学部内科学講座消化器内科(大森)）
入澤篤志（福島県立医科大学会津医療センター消化器内科学講座），大原弘隆（名古屋市立大学大学院地域医療教育学）
川口義明，湯原宏樹（東海大学医学部消化器内科）
木田光弘（北里大学東病院消化器内科），吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門）
花田敬士（広島県厚生連尾道総合病院消化器内科），山口武人（千葉県がんセンター）
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），宮川宏之（札幌厚生病院第2消化器科）
下瀬川徹（東北大学病院消化器内科），森實敏夫（日本医療機能評価機構）
難治性膵疾患に関する調査研究 研究分担者・研究協力者

【研究要旨】

ERCP 後膵炎に対して様々な薬剤術前投与することにより効果があることが報告されている。我々は既にSomatostatinのERCP後膵炎に対する効果については報告した(この薬剤はERCP後膵炎の保険適用がない)。今回、蛋白酵素阻害薬とNSAIDsのERCP後膵炎に対する効果についてmeta-analysisを行なった。その結果、一部の蛋白酵素阻害薬とNSAIDsはERCP後膵炎に対する効果があることが明らかとなった。

A. 研究目的

ERCP 後膵炎の使用薬剤としては様々な薬剤が用いられている。

その中には1)膵炎分泌の調節を行なう、ソマトスタチン(オクトレオタイド)2)オッディ括約筋弛緩を行なうセクレチン，ニトログリセリン，ボツリヌス菌3)蛋白酵素阻害薬(プロテアーゼ阻害薬)のウリナスタチン，メシル酸ナファモスタット，メシル酸カモスタット4)抗菌薬，5)ステロイド，6)NSAIDs，7)抗炎症薬，8)抗酸化薬，9)抗代謝薬などが報告されている。我々は以前ERCP後膵炎にソマトスタチンが有効であることを報告した。

B. 研究方法

今回，ERCP 後膵炎に対して最も用いられているプロテアーゼ阻害薬とNSAIDsに焦点を絞りmeta-analysisを行ない有効性を確かめた。

C. 研究結果

メシル酸カモスタットはERCP後膵炎に効果があると思われていたが，当初は有効性についてははっきりしなかった。(図1)。その後，精度を高くするとこの薬剤はERCP後膵炎について効果がなかったことが判明した。

ウリナスタチンも同様に精度を高くするとERCP後膵炎に効果がなかった事が判明した(図2)。メシル酸ナファモスタットの報告は比較的少ないが，精度をあげても有意にERCP後膵炎を減少させる事が判明した(図3)。

次にNSAIDsについても検討したがジクロフェナック，インドメサシン，バルテコキシブは共に有意にERCP後膵炎を抑制した(図4)。

D. 考察

同じプロテアーゼ阻害薬でも効果があるものとならないものが存在したが，この理由は明らかではない。一つの理由として投薬量，投与時間，薬の半減期，人種の違いなどが考えられるが，日本でも多数例での検討が必要であると思われる。