

難治性膵疾患に関する調査研究班 平成26年度総括研究報告書

研究代表者 竹山宜典 近畿大学医学部外科学肝胆膵部門

【研究要旨】

・ 嚢胞性線維症

嚢胞性線維症の新規承認薬の市販開始後の使用状況，診断法である汗試験の現況について調査した．嚢胞性線維症に対する新規承認薬の適応と使用基準を含めた膵嚢胞性線維症(嚢胞性線維症)の治療指針の大綱を作成し，6歳未満の患者の肺障害の基準を検討中である．

嚢胞性線維症患者の栄養評価を行った．患者の多くは膵酵素の分泌不全により脂質やタンパク質の消化吸収不良を呈していた．

嚢胞性線維症の肺病変における欧米の重症度分類を解析し，我が国の実情に適した重症度評価基準案の作成を行った．

第5回嚢胞性線維症(CF)全国疫学調査を開始した．一次調査を実施し，二次調査を計画した

2012年度に立ち上げた嚢胞性線維症登録制度に現在登録されている27名の患者の病状の変化を1年毎に調査している．

嚢胞性線維症が疑われた19名のCFTR遺伝子解析を行い，アジア人に特有な8種類の遺伝子変異を見出し，その機能解析を進めた．

国際シンポジウム「アジアにおける嚢胞性線維症 - 基礎から臨床へ - 」を開催した．多くの症例を解析して系統的診断体系を有し，良好な治療成績を上げている，欧米から，多くの研究者を招聘し，意見交換を行った．

・ 慢性膵炎

2015年の膵性糖尿病患者を対象に第2回全国疫学実態調査を施行し，疫学の推移を調査し，これらの結果より膵性糖尿病患者における治療指針の作成を行う．

究極の膵性糖尿病をきたす膵全摘症例における膵内分泌機能ならびに代謝・栄養プロフィールを手術前後で詳細に解析し，膵部分切除ならびに1型糖尿病と比較した．膵全摘例では，基礎インスリン分泌が少なく，血糖の動揺性が大きいことが判明した．

わが国における遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎症例の臨床像を明らかにするために全国調査を行うための体制を構築した．すでに東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得ており，速やかに一次調査を開始する．

慢性膵炎患者とその家族に対する支援の一環として，患者情報交換会を開催した．患者と患者家族と医療従事者が一堂に会して，本疾患の問題点に関して意見を交換するとともに，生活や背景因子に関するアンケートを実施した．

慢性膵炎の疼痛に対して，内視鏡治療と外科治療を比較する調査研究を計画した．本調査では，前向きおよび後ろ向き調査を行い，外科治療を必要とする症例の背景・因子を同定する．

2009～2012年に全国266施設で実施した「成分栄養剤による慢性膵炎患者の疼痛への影響」の特定使用成績調査によってえられた，慢性膵炎疼痛に対する成分栄養剤の有効性の検証と標準化を計るために，二次調査を実施した．腹痛軽減後の投与量は1包80g～2包160g(61%)であったが，その投与期間にはばらつきがみられた．

慢性膵炎の栄養療法についてアンケート調査を行い，現状では慢性膵炎の栄養指導は栄養士によって行われ，大部分の施設で栄養指導，禁酒指導が行われていることが明らかになった．アンケート結果を踏まえて，具体的な栄養指針の作成を行う．

わが国における早期慢性膵炎の実態把握のために全国疫学調査を行った．年間受療患者数は5,410人うち新規患者数は1,330人，継続患者数は4,080人(95%信頼区間：2,681人-5,479人)と推計され，男女比は1.88:1であった．

早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診症例の病態および治療の有無による転帰を検討する目的で、前向き予後調査を実施した。その結果、早期の慢性膵炎の拾い上げと、早期からの治療・生活指導により慢性膵炎の患者の QOL を改善し、膵炎進行を阻止できる可能性が見いだされた。

早期慢性膵炎(早期慢性膵炎疑診例、慢性膵炎疑診例も含む)と診断された症例に対し、一年毎に画像所見や臨床症候などについて、5年間の前向き予後調査を計画し、症例登録を開始した。今後症例を蓄積していく予定である。

遺伝性膵炎の全遺伝子解析用検体を収集し、特発性膵炎1家系ならびに家族性膵炎1家系につき全エクソーム解析を行った。現在、全エクソーム解析を終了し、現在データ解析中である。また、CFTR 遺伝子の網羅的解析では、193例の慢性膵炎症例を解析し、3個の新規変異を同定した。

2011年1年間に受療した患者を対象に行われた慢性膵炎の実態に関する全国調査2次調査で集積された1,953例を対象として、慢性膵炎における消化酵素薬の使用状況、膵石治療の現況、慢性膵炎に合併した糖尿病の現況について検討した。

本邦における膵石症治療の実態を把握するため、全国アンケート調査を行った。過去5年間に治療した症例の治療内容と成績に関する調査票を送付して1次調査を行った。今後、協力の得られた医療機関に2次調査を送付してアンケート調査を行う予定である。

・自己免疫性膵炎

2011年の自己免疫性膵炎(AIP)受療患者を対象とした第3回 AIP 全国疫学調査の解析結果について検討した。その結果、次回の全国調査に盛り込むべき項目についての知見が得られた。

2011年に国際コンセンサス診断基準を基に我が国でも自己免疫性膵炎臨床診断基準が改定された。今回我が国における自己免疫性膵炎の診断と治療についての現状を把握するべく全国調査を計画した。2011年自己免疫性膵炎の全国調査における膵外病変の実態を解析した。自己免疫性膵炎1,018例中膵外病変を有した例は348例(34.1%)であり、膵外病変を有した例の再燃率は、膵外病変のない例より有意に高かった。

自己免疫性膵炎の標準的ステロイド治療法の確立を策定する目的で、自己免疫性膵炎1型の治療に関するアンケート調査表を専門施設26施設に配布した。今後その結果を解析・検討する予定である。

・急性膵炎

平成25年度重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況を調査した。不適切な更新理由などが見受けられ、更新に際しての適切な運用の啓発が必要であると考えられた。

これまで改訂を重ねてきた急性膵炎初期治療コンセンサスは、今年度は最新の急性膵炎診療ガイドラインと整合性があり、最新のエビデンスに基づいたものに改訂していくための準備を進めた。

各地域における急性膵炎に対するチーム医療モデルを構築することを目的とし、チーム医療モデル形成の準備を始め、平成27年8月頃に全国で、各地域のチーム医療モデルの構築に関して議論を行う予定である。

2007年の全国登録症例2,774例を対象として、免疫指標や栄養指標と予後との関係を解析した。免疫指標や栄養指標は急性膵炎重症化の予測因子になりうる可能性が示唆された。

急性膵炎の重症度判定、感染診断における PCT, interleukin(IL)-6, high mobility group box (HMGB)1, soluble CD14-subtype(sCD14-ST)の有用性を多施設で評価する研究計画し、参加施設の症例を対象に研究を開始した。

急性膵炎時の膵虚血早期診断における perfusion CT の有用性に関する多施設共同研究の研究計画書を作成し、倫理委員会の承認を得た。来年度より研究開始予定である。

傷病名が「急性膵炎」で分類され、なおかつ DPC2012と2014の比較が可能であった4例について、出来高と DPC の収益の差を比較した。全症例において損失は減少傾向、もしくは利益が増加する傾向にあった。しかし、依然として重症例で処置等を行えば行うほど、損失が大きくなっている可能性が示唆された。

重症度別の急性膵炎の抗菌薬の投与の実態調査を行い、重症では全例で予防的抗菌薬投与が行われ、膵局所感染の発生は30.8%であった。多施設で症例の集積を行い、予防的抗菌薬投与の有無や開始の時期で、膵局所感染・膵外感染症の発生がどのように変化するかを検討を行う必要があると考えられた。全国アンケートによる急性膵炎診療、経腸栄養実施の実態を明らかにするとともに、早期の経腸栄養の普及のために「急性膵炎診療ガイドライン2015」では、早期経腸栄養実施に関する記述や推奨を増やした。

平成22年4月～平成25年3月にDPC登録された50,737名の急性膵炎患者について診療実態を明らかにし、予後との関係などから臨床指標を検討した。これらのデータを用いて臨床指標を設定し評価することが可能と思われた。

改定 Atlanta 分類の膵炎や膵局所合併症に対する治療法の変化を反映した急性膵炎診療ガイドラインの改定を行った。作成ワーキンググループ独自による新たなメタ解析も実施し、信頼性のある知見に基づいて改訂作業を行い、2015年3月に出版予定である。

3年間に急性膵炎として登録されたDPC参加病院に入院した20歳以上の患者のDPCデータを解析した。予後因子スコア別死亡率は、スコアの上昇に伴い上昇した。一方、造影CT Gradeの上昇に伴い、死亡率は上昇したが、その上昇の程度は軽度であった。

重症急性膵炎の局所合併症に対する治療の実態調査を行い、治療の現況とコンセンサスとの整合性について検討する。

ERCP後膵炎ガイドラインは、現在日本だけではなく、海外でも作成されていない。厚生労働科学研究費補助金難治性膵疾患に関する調査研究班と日本膵臓学会を母体としERCP後膵炎ガイドラインを作成した。

本研究の目標

本研究の目標は、嚢胞性線維症、慢性膵炎、自己免疫性膵炎、急性膵炎の4疾患についての、我が国における実態把握、疫学調査を行うとともに、診断、治療法の標準化とその普及、さらに疾患の情報と生活指針などの予防と予後改善に向けた、患者、患者家族および一般社会への啓発活動を目的としている。そして、理想的な診療体系の確立と普及によって、治療成績の向上と経済効率の改善を図るとともに、施設間や地域間の診療の質の格差をなくし、均質で良質な医療を難治性膵疾患患者に平等に提供して、難治性膵疾患の予防と治療成績の向上を目指す。

・嚢胞性線維症(Cystic fibrosis: CF)

A. 研究目的

膵嚢胞性線維症(嚢胞性線維症:CF)はわが国では極めて稀な疾患である。本研究班による第4回全国調査では、CFの発症頻度は150～200万人に1人、年間生存罹患患者数は15名程度であると推計されている¹⁾。本症はcystic fibrosis transmembrane conductance regulator

(CFTR)と命名されたクロライドイオンチャネルの遺伝子変異を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である²⁾。本研究班のこれまでの研究から、本邦のCF遺伝子変異は欧米では認められないものが多いことが判明してきた。そこで、本年度の本研究班の第一の研究目的は、これらの遺伝子の機能解析を行い、本邦CF例の家系内における遺伝子変異とその機能解析を行うことであった。これは本邦独自の診療体系構築につながる重要な研究である。第二には、簡便なCF診断法の開発を目的とした。これはCFの早期発見と治療の早期開始につながる、CF患者の診療上極めて重要な課題である。さらに、これまで継続して行ってきた研究課題として、本邦におけるCFの遺伝的背景の解明、CF関連遺伝子の発現調節と機能解析を進めた。さらに、調査研究として、第5回CF全国疫学調査を行い、データ解析を行った。

1. CFの新規承認薬と診断法の現況

B. 方法

平成26年1月から12月末までの1年間であ

る。対象はパングレアチン製剤(リパクレオン®、アボット ジャパン / エーザイ株式会社)、ドルナーゼアルファ(ブルモザイム®、中外製薬株式会社)およびトブラマイシン吸入用製剤(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)であり、その現況を確認した。

C. 結果

高力価のパングレアチンは14名に使用され、患者の死亡により1例、転院により1例が中止となった。ドルナーゼアルファは17例に使用されたが、患者の死亡による中止が2例、経済的理由による中止が1例(成人)であった。トブラマイシン吸入用薬は10名に使用された。2名が中止となった。中止理由は、症状の改善が1例、肺移植が1名であった。いずれの薬も副作用報告はなかった。ピロカルピンイオン導入法による汗採取装置とクロライドイオン濃度測定装置は、これまでに2台が販売されたが、医療機関はみよし市民病院のみであった。同病院では2012年に装置を導入以降、全国の医療機関より9名の検査依頼を受け、そのうち2名は汗のクロライド濃度が60mmol/L以上でCF確診であり、3名は境界領域(40-60 mmol/L)であったが、1名はその後、肺移植を受けた。患者および健常人(計38名)の皮膚において、発汗刺激に用いるピロカルピンイオン導入法の副作用は認めなかった。

D. 考察

今回の調査では、主治医が適応ありと判断した症例に関しては、新薬が投与されていると考えられる。現在市販されている三薬は、いずれも海外では安全性が確立した薬である。今回の調査では薬剤に起因する副作用報告ならびに副作用による中止はなかった。一方、今回の調査では成人例において、ブルモザイム®とトービイ®各1例において経済的理由による中止が報

告された。新規承認薬を含む標準的な治療が必要な重症成人例では、薬剤費だけで年間約700万円(3割の自己負担額は年間約210万円)に達する。成人例に対する経済的補助の必要性が痛感された。CFのスクリーニングに必須な汗試験は、1)発汗刺激、2)汗の収集、3)汗の分析(クロライドイオン濃度の測定)の3段階より成る。今回の考査で、この試験はほとんど副作用なく施行でき、診断能も高い。この試験の導入が我が国におけるCFの実態解明には不可欠である。

2. CF治療指針の作成

B. 方法

「膵嚢胞線維症の診療の手引き」(2008年)を基本に、パングレアチン製剤(リパクレオン®)、ドルナーゼアルファ(ブルモザイム®)およびトブラマイシン吸入用製剤(トービイ®)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)に関連した改訂項目を選んだ。CF患者が多い欧米の治療指針を参考に、登録制度を利用して日本人のCF患者の病態にあった新規承認薬に対応した治療指針の作成を目指した。

C. 結果

今回は新規承認薬の日本への導入に伴い、肺感染症と栄養管理が大きな変更点になった。そこで、今回はそれらを治療指針に盛り込んだ形で診断と新規治療薬の関係を示した(図1)。

さらに、CFの重症度評価判定基準を作成した(表1)。

表1 日本人CFの重症度stage分類案

S-0: 呼吸器異常および栄養障害がない。
S-1: 呼吸器異常がなく栄養障害が軽度。
S-2: 呼吸器異常が軽度または栄養障害が中等度。
S-3: 呼吸器異常が中等度または栄養障害が重度。
S-4: 呼吸器異常が重度。

D. 考察

新規承認薬の適応と使用基準を含めた膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症)の治療指針を作成し、

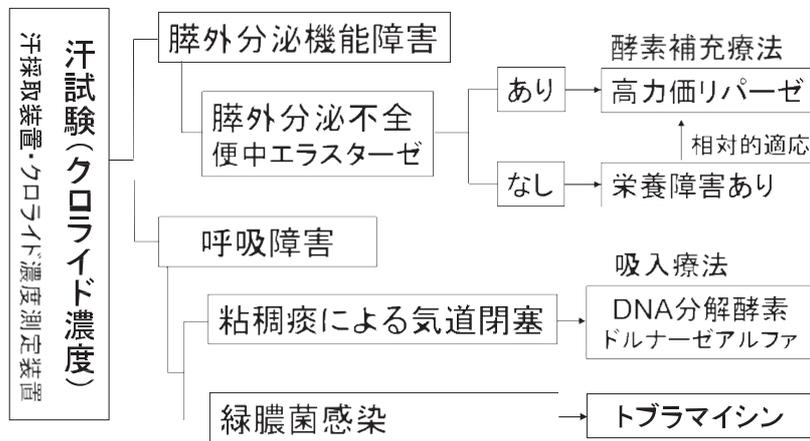


図1 CFの診断と新規治療薬

「膵嚢胞線維症の診療の手引き」(2008年)の改訂を進めている。CFの診断と治療のためには汗のクロライド濃度の測定装置の普及を進める必要がある。一般の診療施設で可能な簡便性と客観性を備えた重症度の判定基準を作成し、CF登録制度の患者で検証を進める予定である。

3. CF患者の栄養評価

B. 方法

CF登録制度に登録されている患者22名(8ヵ月～39歳,男性10人,女性12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,ヘモグロビン値,総コレステロール値,中性脂肪について解析した。

C. 結果

18歳以上の患者において,アルブミン値はBMIと有意な正の相関($p<0.05$)を持ち,BMIが

16を下回る者において顕著に低値であった(図2)。膵外分泌不全を有する者でも,膵酵素剤を使用している者のアルブミン値は正常であった。18歳未満の患者においては,%BMIが10パーセントイルを下回る者において,アルブミン値およびヘモグロビン値が顕著に低値であった。

D. 考察

膵外分泌不全を有する者は低栄養状態を呈しやすいが,膵酵素剤を服用することで改善が期待できる。膵酵素剤の適切な使用を含めた食事指導を実施することが必要である。我が国における小児の体格判定には,カウプ指数(乳幼児期),ローレル指数(学童期),肥満度,発育パーセントイル曲線が用いられている。しかし,これらは年齢や性別により基準値が異なるため,欧米では%BMIや%IBW(percentage of ideal body weight)が広く用いられている。そこで本研究では小児の体格を%BMIで評価したが今後さらに検討が必要である。

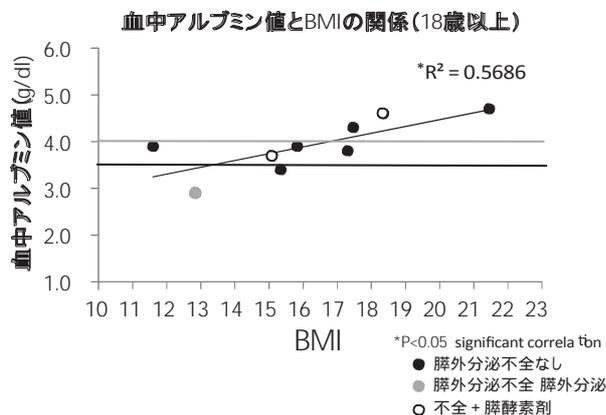


図2 血中アルブミン値とBMI(18歳以上)

4. CFの肺病変における重症度の評価基準と治療方針の確立

B. 方法

CFの重症度を規定するさまざまな臨床的指標について,欧米での実情を主に文献から検索し検討した。特に肺病変に関しては,臨床的指標として,肺機能,画像所見,慢性気道感染症の起炎菌,肺性心,呼吸不全,肺移植の適応など,さまざまな観点が挙げられるが,これらをもとにわが国のCFの実情に合わせた肺病変の

重症度判定を設定した。

C. 結果

欧米での CF 症例の肺機能の重症度判定には、6 歳以上の小児や成人では「対標準 1 秒量 ($\%FEV_1$ 1 秒量実測値 / 1 秒量予測値 $\times 100$)」が通常用いられており、 $\%FEV_1$ による重症度分類では、正常： $>90\%$ 、軽症： $70-89\%$ 、中等症： $40-69\%$ 、重症： $<40\%$ と定義されている。しかし、とくに 6 歳未満の乳幼児では肺機能検査そのものの施行が難しく、また治療法の進歩により近年の 6 歳 CF 患児では $\%FEV_1$ は正常範囲に留まる。そのため、この年齢未満の乳幼児では代替の重症度評価システムが必要であり、その策定が CF の早期診断、早期治療に不可欠と考えられた。

D. 考察

6 歳未満の乳幼児においては肺機能検査が現実的に困難であるため、それに代わるシステムが必要であり、画像検査がその最右翼である。CF 患者にみられる胸部画像所見として、気管支拡張、粘液栓、気管支壁肥厚、過膨張、浸潤影、無気肺、嚢胞などがあげられるが、胸部 X 線検査、CT スキャンのいずれも上記諸所見をスコア化して、その総スコアで重症度を評価している。しかし、乳幼児における放射線被曝の危険性、医療費も無視できない。さらに、画像読影と評価が複雑であり、主治医レベルでの判定には限界があるため、客観的スコア化には放射線科医の参画が必要と考えられる。この意味では胸部 X 線の方が被曝量も少なく簡便であり、胸部 X 線検査での評価が優先されるべきであると考えられる。

何れにせよ、画像所見の評価にはその標準化と、判定に放射線科医の参画を含めた集学的な取り組みが求められる。

5. 第 5 回嚢胞性線維症全国疫学調査

B. 方法

調査期間を 2014 年 1 年間および過去 10 年間とする。一次調査として、2015 年 1 月に、全国の大学病院と病床数 400 以上の総合病院の小児科

および小児専門病院に、過去 1 年間および 10 年間の CF 患者の有無と症例数(死亡例も含む)を問い合わせる。二次調査としては、一次調査で「症例有り」と回答した施設、CF 登録制度で事務局が把握している施設、小児慢性特定疾患に症例を登録している施設、過去 5 年間に症例報告(論文発表および学会発表)をしている施設に調査個人票と患者への説明書および同意書を配布する。

C. 結果

2015 年 1 月に、一次調査票を 662 施設に郵送した。これに基づいて、二次調査票を奏する予定である。

D. 考察

当研究班が 2012 年度に立ち上げた CF 登録制度(<http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/1hn/cfr.html>)には、現在、27 名の患者を受け持つ 24 名の主治医が参加している。27 症例中、定型的 CF あるいは確診例は 21 例、非定型的あるいは疑診例は 6 例であるが、疫学調査の結果よりもやや多い。今回の第 5 回の全国疫学調査では、あらためて受療患者数を推計するとともに、新規に確認された患者と主治医に CF 登録制度への参加を促す。また、過去 5 年間に症例報告(論文発表および学会発表)をしている施設を二次調査の対象に含めるが、PubMed と医学中央雑誌を検索したところ現時点では新規症例の報告はない。CF 登録制度が機能しているためと思われる。

6. 登録制度を利用した嚢胞性線維症の実態調査

B. 方法

本登録制度の形態を図 3 に示す。本年度は、CF 登録制度に登録されている主治医(27 名の患者を受け持つ 24 名)宛に、研究計画書、患者への説明書及び同意書、調査個人票を送付した。回収された 26 症例の調査個人票を解析した。

C. 結果

26 例(男性 12 例、女性 14 例、年齢の中央値は

嚢胞性線維症(cystic fibrosis: CF)登録制度(2012年～)

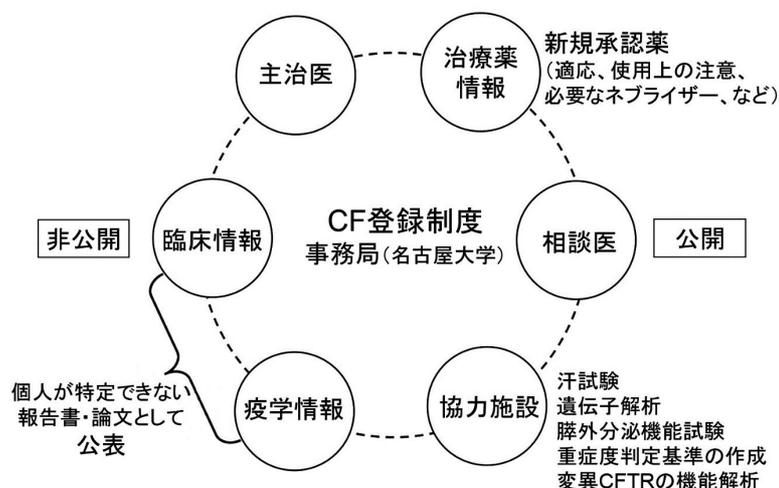


図3 嚢胞性線維症全国登録の仕組み

11歳)の調査個人票が得られ、うち、1症例が34歳で死亡、1症例が両親の母国に帰国した。それぞれの症例で、診断基準の項目である汗中Cl⁻濃度の高値、腭外分泌機能不全、呼吸器症状、胎便性イレウス、家族歴、CF原因、CFTR遺伝子変異、胆汁うっ滞型肝硬変、代謝性アルカローシスの有無や数をまとめた。さらに、呼吸機能に関しては、肺機能検査が施行可能とされている6歳以上の22症例のうち、13症例に検査が施行されており、%FEV₁が40%以下(重症)が5例、40～70%(中等症)が4例、70%以上(軽症)が4例であった(表2)。

D. 考察

CF登録制度が立ち上げられて2年が経過した。登録制度に参加している主治医の協力を得て、毎年5月頃に、各症例の前年度の臨床経過、検査所見、治療薬の変更点などを調査している。今後も、全国疫学調査からの拾い上げ、小児慢性特定疾患事務局との連携により、できるだけ多くの症例を登録しCFの診療に関わる医療関係者の連携に役立ていく必要がある。

7. アジア型変異CFTRの発現と機能の解析

B. 方法

これまでに、臨床症状と汗中Cl⁻濃度高値が

表2 症例の概要

ID	年齢	性別	汗中Cl ⁻ 高値	腭外分泌不全	呼吸器症状	胎便性イレウス	家族歴	CF原因遺伝子変異	胆汁うっ滞型肝硬変	代謝性アルカローシス
102	1歳7ヶ月	男	○	○	○	—	—	2	—	○
92	2歳1ヶ月	男	○	○	—	—	—	2	—	○
85	3歳4ヶ月	男	○	○	—	○	—	2	—	—
97	4歳8ヶ月	女	○	○	—	—	—	2	—	—
67	6歳	男	○	○	○	○	—	2	○	—
83	6歳	女	○	○	○	—	—	2	—	—
86	6歳	女	○	○	○	○	○	1	—	—
60	7歳	女	○	○	○	—	—	1	—	○
84	7歳	女	○	○	○	—	—	2	—	—
90	8歳	男	○	○	○	—	—	未	—	○
61	9歳	女	○	○	○	—	—	2	○	—
52	9歳	女	○	○	○	○	—	1	—	○
87	10歳	女	○	○	○	○	○	2	—	—
88	12歳	女	○	○	○	—	—	2	○	○
100	20歳	男	○	○	○	—	○	2	—	—
98	22歳	女	△	△	○	—	—	2	—	—
18	24歳	男	△	—	○	—	—	1	—	—
17	24歳	男	○	○	○	○	—	未	○	—
14	26歳	男	○	○	○	○	—	2	○	○
89	26歳	男	○	—	○	—	—	—	—	—
101	30歳	女	—	—	○	—	—	1	—	—
95	31歳	男	△	—	○	—	○	1	—	—
99	35歳	男	○	—	○	—	—	—	—	—
91	37歳	女	○	—	○	—	—	2	—	○
3	38歳	女	○	△	○	—	—	2	—	—
96	40歳	女	△	—	○	—	—	—	—	—

△は境界域

ら cystic fibrosis (CF)が疑われた19名の CFTR 遺伝子解析を行った。27エクソン部とその上下流のシーケンス、フラグメント解析 (MLPA)、鼻粘膜 CFTR 転写体の解析を行った。1.

CFTR 遺伝子のシーケンス解析

末梢血より DNA を抽出し、CFTR 全27エクソンとその上下流数百 bp 及びプロモーター部 (5' 上流約1,000bp まで)をシーケンス解析した。

2. フラグメント解析 (Multiplex ligation-dependent probe amplification: MLPA)

MLPA は、数エクソンにわたる欠損や重複などの genomic rearrangement を定量的に検出する解析方法である。SALSA P091-C1 CFTR MLPA キット (MRC Holland) を用いた (詳細は2012年度の報告書参照)¹⁾。

3. 片側アレルに存在する dele 2-3変異 (症例17)のゲノム上の欠失領域の決定

得られる PCR断片のサイズが100 ~ 280bp になるようにプライマーを設計し、リアルタイム PCRを行った。試薬は SYBR Premix Ex Taq™ (Perfect Real Time, TaKaRa 社製)、PCR装置は Mx3005R (Agilent 社)を用いた。

4. CFTR mRNA の解析

鼻粘膜拭い液より mRNA を抽出し、CFTR の複数の exon をまたぐように RT-PCR を行った。電気泳動後のゲルをデンシトメー

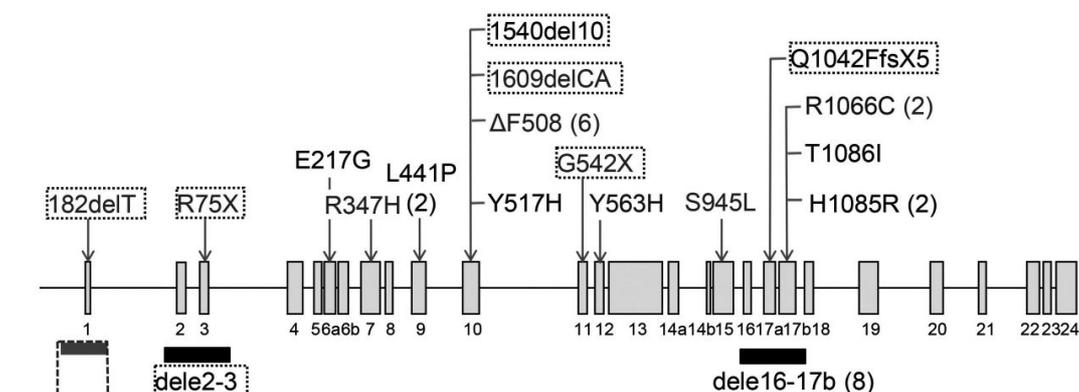
ター (LAS4010, GE Health care 社製)で読み取り、発現量を比較した。

C. 結果

シーケンス解析と MLPA により、33アレルに CF 原因変異が検出された (図4)。アジア人に特有な dele16-17b (8)、L441R (2)、dele 2-3 (1)、E217Q (1)、1540del1Q (1)、Y517H (1)、Q1042FfsX5 (1)、T1086I (1)の8種の変異と、欧米で報告例のある F508del (6)、R1066C (2)、H1085R (2)、182delT (1)、R75X (1)、R347H (1)、1609delCA (1)、G542X (1)、Y563H (1)、S945L (1)の10種の CF 原因変異が検出された (括弧内はアレル数)。うち7種はナンセンスコドンを生じる変異である。さらに、新たに、exon2から exon3にかけての18kbにわたる欠失変異 (dele 2-3)を同定した。ゲノム解析で変異が検出されなかったアレルを持つ患者4名の鼻粘膜 swab から抽出した CFTR 転写体を解析し、2例で exon1のスキップが見られた。他の2例では発現量が健常人の10%程度に低下しており、腺外分泌不全が無く汗中 Cl⁻濃度が境界領域の症例であった。

D. 考察

今年度は、わが国で2種類目の CFTR 遺伝子の欠失変異 dele 2-3が同定された。臨床症



アジア型変異	8種類	17アレル
欧米型変異	10種類	16アレル
ND	—	5アレル
計	18種類	38アレル

Stop codonを生じる変異

(アレル数)

図4 わが国の CF患者19名に検出された CF原因変異

状から CF と診断され、診断当時のシーケンス解析では原因変異が検出されなかったが、今回 MLPA により両アレルに CF 原因遺伝子変異 (dele 2-3, dele 16-17b) が検出された。当研究班にデータが蓄積されている症例の中には、シーケンス解析により CF 原因変異が検出されていない症例があるが、dele 16-17b あるいは dele 2-3 が存在する可能性が高い。dele 2-3 変異があるとフレームシフトが起こり未成熟終止コドンが現れるため正常なタンパク合成が行われない。さらに、片側アレルあるいは両アレルの変異が不明で呼吸器症状を主訴とする 3 症例に、CFTR 転写体レベルの異常が見つかった。そのうち 2 症例では、exon1 から始まる CFTR 転写体の量が健常人の 10% 程度に減少していた。膵外分泌不全が無く汗中 Cl⁻ 濃度が境界領域であり、CFTR 関連疾患に相当すると考えられる。今後もこの様なアジア特有の遺伝子変異を解析することが病態の理解につながると考えられる。

8. 国際シンポジウム「アジアにおける嚢胞性線維症 - 基礎から臨床へ - 」開催

B. 方法

現在、わが国では、CF の診療体制がようやく整いつつあり、CF と CFTR に関する長い研究の歴史がある欧米から専門家を招いて、アジアにおける CF の診療と研究の方向性に関する意見交換を行うのに良いタイミングと考え、本国際シンポジウムを難病医学研究財団から助成を受け、平成 26 年 9 月 29 日 (月)、9 月 30 日 (火) に開催した。

C. 結果

参加者 104 名 (国外 7 ヶ国から 23 名、国内 81 名) により、口演 29 題、ポスター発表 20 題と活発な討論がなされた。中でも、日本人特有の変異 CFTR の生物学的特徴についての進捗状況が報告され、将来の個別化医療の見通しについて話し合った。CF の診療では、最新の肺理学療法についての口演が行われ、専門家チームの構築と技量向上についての具体的な方策について貴重な情報を得ることができた。CF の確定診断

には、原則として、汗中の Cl⁻ 濃度の高値により CFTR 機能障害を確かめる必要があるが、CF では鼻粘膜スワブの CFTR mRNA 発現量が低下しており CF の補助診断になりうると報告された。

D. 考察

CF の診療では、栄養管理、肺理学療法、遺伝カウンセリングを含むチーム医療が必要であり、わが国でも早急に専門チームを作る必要があるが、少ない患者数を考えると、まず国内に 1 ヶ所 CF センターを設けるのが現実的である。難治性膵疾患に関する調査研究班には、現在までに約 100 症例のデータが蓄積されており、平均生存期間は約 20 年と欧米 (30 ~ 40 年) に比べて予後不良である。軽症例が見逃されている可能性があるため、きわめて稀な疾患である CF を効率よく早期に診断するスクリーニングの手法として、欧米で行われているように、乳幼児期に血中トリプシン免疫活性を測定し、高値例に対して CFTR 遺伝子解析や汗中 Cl⁻ 濃度を測定するシステムを我が国においても採用すべきと考えられた。

(倫理面への配慮) 嚢胞性線維症 (嚢胞性線維症) の治療指針の作

成、嚢胞性線維症患者の栄養評価、嚢胞性線維症の肺病変における重症度の評価基準と治療指針の確立の各研究はすでに施行施設で倫理委員会の承認を得ている。第 5 回嚢胞性線維症 (嚢胞性線維症) 全国疫学調査は現在施設の倫理委員会に申請中である。

E. 参考文献

- 1) 成瀬達, 石黒 洋, 山本明子, 吉村邦彦, 辻一郎, 栗山進一, 正宗 淳, 菊田和宏, 下瀬川 徹 第 4 回膵嚢胞性線維症全国調査二次調査の解析 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 23 年度総括・分担研究報告書 2012: 341-354.
- 2) 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．膵嚢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．

F．研究発表

1. Hiroshi Ishiguro. HCO₃⁻ secretion by SLC26A3 and mucosal defence in the colon. *Acta Physiol (Oxf)* 2014; 211: 17-19.
2. 成瀬達，山本明子，石黒洋．膵炎における膵内分泌機能検査．胆と膵 2014;35:1063-1067.
3. 成瀬達，石黒洋，村上至孝 他．嚢胞性線維症(CF)の早期診断・早期治療と患者の良好な予後を実現するために．小児科診療 2014;77:S1-S11.
4. 成瀬達，石黒洋．慢性膵炎の診断基準と診療ガイドライン．臨床消化器内科 2014;29:529-537.
5. 吉村邦彦．慢性気道感染症．*Medicina* 2014;51(10):1884-1887．柳元孝介，西順一郎，田中主美，山元公恵，丸山慎介，石黒洋，河野嘉文．嚢胞線維症の2幼児例．日本小児呼吸器学会雑誌 2014;77:S1-S11.
6. 石黒洋，山本明子，中莖みゆき，藤木理代，近藤志保，洪繁，柳元孝介，眞田幸弘，成瀬達．膵炎大全～もう膵炎なんて怖くない～嚢胞性線維症に伴う膵障害．胆と膵 2014; 35: 1235-1238.
7. 成瀬達，石黒洋，村上至孝，遠藤彰，東馬智子．嚢胞性線維症(CF)の早期診断・早期治療と患者の良好な予後を実現するために．小児科診療 2014;77:S1-S11.
8. 成瀬達，山本明子，石黒洋．膵炎大全～もう膵炎なんて怖くない～膵炎における膵内分泌機能検査．胆と膵 2014;35:1063-1067.
9. 成瀬達，柴田時宗，鈴木厚，傍島裕司，山本明子，石黒洋．【新しい視点に立った膵内外分泌相関】膵の内外分泌相関 研究の源流から．胆と膵 2014; 35: 311-316.
10. 成瀬達，石黒洋．【慢性膵炎 - 新しい概念と診断・治療の展開】慢性膵炎の診断基準と診療ガイドライン．臨床消化器内科 2014; 29:529-538.

慢性膵炎 A．研究目的

我が国における慢性膵炎の実態を把握し，早期診断と進展予防，患者の QOL 改善と生命予後の改善を目的として，以下の検討を行った．

第2回膵性糖尿病全国疫学実態調査と膵性糖尿病患者における治療指針の作成，究極の膵性糖尿病をきたす膵全摘症例の1型糖尿病との比較解析，遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎症例の全国調査を行うための体制の構築，慢性膵炎患者のおよびその家族に対する支援の一環としての患者情報交換会の開催，慢性膵炎の疼痛に対する内視鏡治療と外科治療を比較する調査研究，「成分栄養剤による慢性膵炎患者の疼痛への影響」の特定使用成績調査によって得られた，慢性膵炎疼痛に対する成分栄養剤の有効性の検証と標準化，慢性膵炎の栄養療法についてアンケート調査と栄養指針の作成，早期慢性膵炎の全国疫学調査，早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診症例の前向き予後調査，早期慢性膵炎(早期慢性膵炎疑診例，慢性膵炎疑診例も含む)と診断された症例に対する5年間の前向き予後調査計画と症例登録，遺伝性膵炎の全遺伝子解析，慢性膵炎における消化酵素薬の使用状況，膵石治療の現況，慢性膵炎に合併した糖尿病の現況の解析，膵石症治療の実態に関する全国アンケート調査，第3回 AIP 全国疫学調査の結果解析，自己免疫性膵炎全国調査の計画，2011年自己免疫性膵炎の全国調査における膵外病変の実態解析，自己免疫性膵炎の標準的ステロイド治療法の確立のためのアンケート調査．

1．膵性糖尿病の全国疫学調査および治療指針の作成

B．方法

2015年1月1日から2015年12月31日までの1年間に受療した膵性糖尿病患者(膵炎，膵外傷，膵手術後，膵腫瘍，膵ヘモクロマトーシス，自己免疫性膵炎，膵形成不全などに伴う糖尿病)を対象とする．一次調査の調査対象は層化無作為抽出法で施行する．回答を得られた施設に対して二次調査票(症例調査票)を送付する．膵性

糖尿病の診断基準は現在まで明確なものはないが、日本糖尿病学会糖尿病診断基準検討委員会「糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告」¹⁾²⁾を用いた。膵性糖尿病は『分類 B. 他の疾患、病態に伴う種々の糖尿病の中の(1)膵外分泌疾患(膵炎、膵外傷、膵摘出術、膵腫瘍、膵へモクロマトーシス、その他)』と位置づけられており、その他とは先天性膵形成不全、自己免疫性膵炎などが含まれる。厳密には膵疾患に伴って出現した糖尿病のことであり、通常の1型および2型糖尿病が先行していても、明らかに膵疾患に伴って悪化したものは膵性糖尿病とした。最終報告では膵疾患発症に伴い初めて糖尿病が発症した症例(真の膵性糖尿病患者)を対象に解析し、さらに、慢性膵炎に伴う真の膵性糖尿病の病態についても検討する。

2. 膵性糖尿病の実態調査と治療指針の作成： 膵切除後糖尿病の病態と治療

B. 方法

1型糖尿病28例を対象に、膵内分泌および糖代謝指標の測定を行った。

膵切除前後での、糖尿病の発症状況、糖尿病治療薬の使用状況、インスリン内分泌機能(Cペプチド)、持続血糖モニター(CGM)による平均血糖と血糖変動(SD)、等の膵内分泌および糖代謝指標の測定を行った。

膵全摘症例におけるインスリン必要量を正確に測定するため、持続皮下インスリン注入療法(CSII)を導入し、代謝制御を最適化した際の基礎インスリン必要量、24時間の注入プロフィール、追加インスリン必要量を算出、対照としての1型糖尿病と比較検討した。

C. 結果

膵切除された42例中、全摘は10例、部分切除は32例(頭部切除16例、体尾部切除16例)であった。全摘10例中、術前に糖尿病であったのは5例(インスリン非依存状)、術後は10例すべてインスリン依存状態の糖尿病となった。部分切除35例中、術前に糖尿病であったのは15例であり、術後は2例が糖尿病を新規に発症した。全摘例においてCSIIを導入して評価したインス

リン必要量の検討では、基礎インスリン比率と基礎インスリン量が1型糖尿病に比べての約1/3と顕著に低値であった。持続血糖モニターを用いて全摘例と部分切除例を比較したところ、平均血糖には差をみとめなかったが、血糖変動の指標であるSDは全摘例において有意に高値であった。

D. 考察

膵全摘後では、同じくインスリン分泌が完全欠如する1型糖尿病に比し、コントロールの最適化を達成するために必要なインスリン量が極めて少なく、特に基礎インスリン必要量が顕著に少量であることが明らかとなった。膵性糖尿病における、血糖の動揺性と低血糖のリスク、ならびにそれを考慮した治療の最適化へむけての指針作成も今後の課題である。

3. 慢性膵炎の生活習慣対策指針の作成と患者団体連携支援

B. 方法

- (1) 指導内容の理解度・実践度調査 前研究班(下瀬川班)で作成した「慢性膵炎の断酒・生活指導指針」³⁾を基にして生活指導を行った慢性膵炎患者を対象に、全国の12施設における患者161名を対象にアンケート法を用いて、指導内容理解度・実践度の調査を行った。
- (2) アプリケーションソフトの開発

「慢性膵炎の断酒・生活指導指針」の作成に携わった執筆者を中心に原稿を作成した。原稿を校正した後、ソフト開発会社に依頼して、デモソフトを作成した。本ソフトは今年度末には使用可能となる。

- (3) 患者情報交換会の実施 第一回患者情報交換会

「ここが知りたい慢性膵炎～慢性膵炎何でも相談会～」を2014年11月29日、大阪府 近畿大学会館にて企画開催した。(図1) 慢性膵炎の患者団体はなく、今回はじめての試みということもあり、近畿大学附属病院に通院加療中の慢性膵炎患者を中心に案内を送付した。参加人数は患者家族も含め29名で、医療従事者その他13名であった。さらに、今年度中に第2回と第3回を、それぞれ仙台と

福岡で開催した。

C. 結果

(1) 指導内容の理解度・実践度調査アンケート調査の結果，飲酒に関しては，アルコールが慢性膵炎に悪影響を及ぼすことは周知徹底されていたが，断酒の必要性の周知徹底が不十分であり，その結果，断酒の実践に繋がっていない可能性が示唆された。喫煙に関しては，慢性膵炎に対する喫煙自体の悪影響についての理解が不十分であった。脂質に関しては，多くの対象者が脂質は慢性膵炎に悪いという認識を持っており，逆に過剰な脂質制限に繋がっている可能性が示唆された。

(3) 患者情報交換会の実施 第1回患者情報交換会では，第一部として「どんな病気?」「日常生活は?」「どう治療するの?」「糖尿病になったら?」「食生活は?」といった患者が日頃より抱えている疑問に答えるようなテーマを選び，外科医，消化器内科医，代謝内科医，栄養士の各分野のエキスパートよりわかりやすく講演を行った。第二部は事前に承諾を得ていた患者代表1名と，第一部で講演した医師に，栄養士，ソーシャルワーカーを加えワークショップを行った。患者代表は手術治療も受けられており，手術までの経緯や治療内容，術後の経過や症状，糖尿病の治療などについて自身の体験を話された。医療従事者でなく同じ病を持つ患者自身の体験談に参加した患者家族は興味深く耳を傾け，多くの本音を交えた質問やコメントがあった。参加者からは禁煙や食生活についての質問が多くあり，日常生活において何を注意すれば良いのか，どうしていけばよいのかという点での関心の高さが感じられた。一方で生活指導や食事指導が未だ不十分であることを認識させられた。さらに精神面での苦痛や経済面での問題等，いままであまり議論されてこなかった課題も浮き彫りとなった。

D. 考察

「慢性膵炎の断酒・生活指導指針」が作成され，指導する側の方向性が示されたが，指導における問題点はまだまだ多く存在するのが現状

である。理解度・実践度調査の結果から，飲酒に関しては，断酒の必要性が十分に理解されていない現状が明らかになった。

また，患者情報交換会では，患者と患者家族の本音がわかり，患者の置かれている社会的，経済的背景も把握可能であった。慢性膵炎の予防や進展阻止を目的とした，患者支援は，「指導」という姿勢ではなく，「支援」という方向で，患者と同じ目線に立って進めていくことが肝要と思われた。

4. 遺伝性膵炎・家族性膵炎の全国調査

B. 方法

本研究は，当研究班と「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究」(研究代表者：東北大学小児外科 仁尾正記教授，研究分担者：順天堂大学小児科 清水俊明教授)が連携をして行う全国調査である。まず平成17年1月1日から平成26年11月30日までの10年間に受療した遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎症例を対象とした一次調査を行う。

C. 結果

わが国における遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎症例の臨床像を明らかにするために全国調査を計画した。「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究」(研究代表者：東北大学小児外科教授 仁尾正記先生，研究分担者：順天堂大学小児科教授 清水俊明先生)と連携をして行う体制を構築した。一次調査のための調査票ならびに送付文書(資料1)を作成した。すでに東北大学医学部倫理委員会の承認を得ており，速やかに一次調査を開始する予定である。

D. 考察

本研究班では日本の実態に即した遺伝性膵炎の診断基準を作成している⁴⁾。一方，明らかな家族歴がないにもかかわらず，若年期より膵炎を繰り返す，若年性膵炎の症例も少なからず存在する。これら膵炎の病態，臨床像を明らかに

することは、遺伝性膵炎のみならず、その他の原因による膵炎の早期診断・治療体系を確立する上で、極めて大きな役割を担うと考えられる。本研究班では、2000年ならびに2011年に今回同様の全国調査を行っている。前回調査時より4年が経過し、一般医家への疾患概念の広まりもあり新規の症例が蓄積している可能性がある。また、前回、前々回調査時の症例を追跡調査することにより、長期経過観察症例の臨床像が、より明らかになると考えられる。

5. 慢性膵炎疼痛対策としての内視鏡治療と外科治療の比較解析(多施設共同研究)

B. 方法

慢性膵炎に対する疼痛対策として、鎮痛薬、蛋白分解酵素阻害薬、消化酵素薬等の保存的治療が行われるが、保存的治療に抵抗性の疼痛に対しては、内視鏡および外科治療が行われている。本邦では、内視鏡治療が第一選択とされており、多施設共同で行われた後ろ向き研究では、外科治療移行率は、4.1%であった。本調査研究では、外科治療を必要とする症例の背景・因子を同定することを目的とし、前向きおよび後ろ向きの2つの調査研究を行う。平成26年は前向き調査および後ろ向き調査のプロトコールを作成した。両調査は、平成27年より開始する。後ろ向き調査は近畿大学医学部倫理委員会承認後に実施する。前向き調査は各参加施設の倫理委員会承認・UMIN登録後に実施する。

C. 結果

前向き調査は、慢性膵炎による疼痛症例で、膵管拡張や膵石などの膵管内圧の減圧が必要な症例を対象とし、100-200例の症例数を目標とする。平成27年7月頃より、12ヶ月間を登録期間として、最終症例登録より24ヶ月を観察期間とする。参加施設は慢性膵炎に対する内視鏡治療を行っている20~30施設に参加を依頼する。評価項目は、疼痛スコア(Izbickiスコア)、QOL(EQ-5D)、膵内分泌機能、膵外分泌機能を6ヶ月間隔で評価する。また、観察期間における慢性膵炎の疼痛に対する治療費、外科治療への移行の有無を検討する。

後ろ向き調査は、過去10年間で、膵管内圧上昇・膵局所合併症に対して外科治療を行った症例を対象とし、200例以上の症例数を目標とする。参加施設は、肝胆膵外科高度技能医専門施設へ参加を依頼し、30-40施設を目標とする。平成27年4月に第1次調査、平成27年8-10月に第2次調査を行う。評価項目は、疼痛の有無、初期治療、二次治療、手術までの内視鏡処置回数、手術までの期間、手術理由、内視鏡および外科治療の治療費、予後とする。

D. 考察

慢性膵炎に対する治療として、内視鏡治療と外科治療を比較した報告は少なく、前向き無作為比較試験は、ヨーロッパからの3報のみであり、1-5年間の経過観察で、外科治療の方が有意に疼痛緩和率が高く、再治療率が低いという結果が得られている。本邦での実態を把握し、外科治療の必要性和有用性が明らかになれば、外科治療推進の根拠となることが期待される。

6. 慢性膵炎疼痛対策としての経腸栄養療法の検証と標準化

B. 方法

2009~2012年に全国266施設で実施した「成分栄養剤による慢性膵炎患者の疼痛への影響」の特定使用成績調査にご協力頂いた医師のうち、二次調査をご承諾頂いた医師・該当機関所属医と本研究班メンバーの医師、計250人に二次調査を実施した。

C. 結果

215人の医師から有効回答があり集計した結果、慢性膵炎の腹痛に成分栄養剤を毎回使用する(4%)、時々使用する(39%)で、大変有用である(7%)、まあまあ有用である(52%)、有用と思わない(5%)との回答であった。腹痛時の投与量・投与期間は1包80g~2包160g(77%)・1ヶ月未満(71%)となっていた。腹痛軽減後の投与量は1包80g~2包160g(61%)であったが、その投与期間にはばらつきがみられた。

D. 考察

慢性膵炎における腹痛に対して脂肪制限が有効であるかどうかについて、エビデンスレベルの高い報告はない。しかし、脂肪は膵外分泌刺激作用が最も強い栄養素であり、実地診療の場での高脂肪食後の膵炎発作誘発の事象から、慢性膵炎急性再燃対策や代償期にある慢性膵炎患者の腹痛軽減対策として、食事中的脂肪制限が患者指導の上で基本とされている。近年、脂肪をほとんど含まない成分栄養剤の投与により腹痛の改善がみられたとの報告もあり⁵⁾、慢性膵炎患者の腹痛に対する治療手段の一つとなりうると考えられた。

7. 慢性膵炎各病期における栄養指針の作成

B. 方法

慢性膵炎は病期によって病態や徴候が異なり、各病期に適した栄養管理が必要となる。本研究では、本研究班の研究分担者、研究協力者の各施設でどのように栄養指針が入院中の食事箋にどのように反映されているかを把握するためにアンケート調査を行った。14施設から回答が得られた。アンケートは病院食の公開されている食事箋についての調査である。

C. 結果

慢性膵炎の特別食ありは12施設、そのうち代償期と非代償期別の特別食があるのは6施設、なしが6施設であった。成分表示で指示する施設が1施設あった。栄養指導は栄養師が行うが12施設、断酒指導は13施設で行われていた。糖尿病合併している場合に食事内容が同じという施設が4施設、異なるのが10施設であった。慢性膵炎の入院特別食があると回答のあった12施設の入院特別食の内容として、エネルギー量は代償期25-35 kcal/kg BW/day、非代償期は30-35 kcal/kg BW/day、炭水化物は代償期4.7-5.8g/kg BW/day、非代償期5.2-5.5 g/kg BW/day、脂肪量は代償期0.2-0.5 g/kg BW/day、非代償期0.6-1.0 g/kg BW/day、蛋白質は代償期、非代償期ともに1.2-1.3 g/kg BW/dayの回答であった。

D. 考察

慢性膵炎の栄養療法には施設間でバラツキがあり、各病期別の特別食は半数の施設でのみ設定されていた。栄養指針が実際の食事箋や栄養指導に充分浸透していない可能性がある。次年度は具体的な栄養指針、食事箋を作成し、適切な食事療法の周知を目指す。

8. 早期慢性膵炎の全国調査

B. 方法

慢性膵炎臨床診断基準2009⁶⁾において早期慢性膵炎の診断基準が作成された。慢性膵炎確診・準確診と診断し得ない症例で、臨床所見4項目(「反復する上腹部痛発作」「血中または尿中膵酵素値の異常」「膵外分泌障害」「1日80g以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴)」のうち2項目以上陽性の症例を慢性膵炎疑診とし、EUS、ERCPによる精査で早期慢性膵炎の画像所見が認められる症例を早期慢性膵炎と診断するものである。しかし、その診断基準の妥当性や我が国における実態については不明な点が多い。そこで、今回は早期慢性膵炎に特化した全国調査を企画した。調査対象となる診療科は、慢性膵炎全国調査と同様に、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(本研究班の班員所属の施設ならびに救命救急センター)は特別階層とし全施設を調査対象(抽出率100%)とした。救命救急センターを受療した早期慢性膵炎患者は少ないことが想定されたため、本研究班の班員所属施設を特別階層1、救命救急センターを特別階層2と、区別して解析した。抽出された4,175診療科に平成23(2011)年1月1日から12月31日まで受療した早期慢性膵炎患者数を新規、継続、男女別に記載する一次調査票(図1)を郵送で送付し、調査を行った。

厚生労働省難治性疾患等克服研究事業（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
膵炎全国調査：調査票

御所属： _____ 病院 _____ 科
御氏名： _____ 先生
記載年月日：平成26年 _____ 月 _____ 日

■平成23年1月1日～平成23年12月31日に貴科を受診された早期慢性膵炎の症例数(新規症例、継続療養症例)についてお答えください。

①早期慢性膵炎

新規症例	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	(男性 _____ 人、女性 _____ 人)
継続療養症例	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	(男性 _____ 人、女性 _____ 人)

早期慢性膵炎の診断基準（以下の③～⑥のいずれか2項目以上と早期慢性膵炎の画像所見が認められる）を満たす例が対象となります。

※慢性膵炎臨床診断基準2009に基づき、

③反復する上腹部痛発作
④血中または尿中膵酵素値の異常
⑤膵外分泌障害
⑥1日80g以上（純エタノール換算）の持続する飲酒歴

ご記入上の注意事項

- 該当する患者がいない場合も、全国の患者数推計に必要ですので、調査票の「なし」に印をつけ、ご返送くださいますようお願いいたします。
- 平成26年9月20日までに同封の着払い封筒をお使いになり、ご返信くださいますようお願いいたします。

知物や古紙をばいはいませぬ

図1 早期慢性膵炎の全国調査一次調査票

C. 結果

平成26年12月末日までに1,439診療科より回答が得られた(回答率:34.5%)(表1)。新規症例195例,継続受療症例359例が報告された。各階層ごとの抽出率と報告患者数をもとに,早期慢性膵炎の年間受療患者数は5,410人(95%信頼区間:3,675人-6,945人),うち新規患者数は1,330人(95%信頼区間:1,058人-1,602人),継続患者数は4,080人(95%信頼区間:2,681人-5,479人)と推計された。また男女比は1.88:1であった。

D. 考察

本調査により,平成23(2011)年における早期慢性膵炎の年間受療患者数が初めて推計された。同年の慢性膵炎受療患者数の8.1%に相当していたが,男女比は1.88:1と,慢性膵炎の4.6:1に比べて女性の比率が高いなどの特徴がみられた。今後予定されている二次調査により,早期慢性膵炎症例ならびに診療の実態が明らかにな

ることが期待される。

9. 早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査(最終報告)

B. 方法

「慢性膵炎臨床診断基準2009」にて,早期慢性膵炎(慢性膵炎疑診例,早期慢性膵炎疑診例も含む)と診断された症例において,臨床徴候および画像所見について半年おきに2年間前向き予後調査を行い,調査票に記入する。調査施設は,本研究班の班員および研究協力者の施設とした。調査表の内容は主に患者背景,生活歴,症状,血液・尿検査データ,画像所見,治療内容および診断の推移・転帰である。調査対象者の年齢,性別,身長体重の推移,成因,糖尿病の有無,飲酒歴,喫煙歴,上腹部痛・背部痛の有無,便通,血中・尿中の膵酵素,膵外分泌機能試験である(BT-PABA試験),HbA1c,これらの推移を記載する。ただし,BT-PABA試験

は本調査では1年毎の施行とする。予定登録者数は100名とした。

C. 結果

本調査には13施設が参加し、平成22年12月31日で登録を終了した。予定登録数を100例としたが、全国で合計113症例が登録された。1年後の集計では解析可能症例84例であり、26例が脱落、未提出3例であった。2年後の集計では、84例のうち2年間の調査が完遂した症例は67例であり、11例が脱落、未提出6例であった。67例中52例早期慢性膵炎、早期慢性膵炎疑診7例、慢性膵炎疑診8例であった。最終報告はこの52例の早期慢性膵炎について解析した。

早期慢性膵炎全体では臨床徴候4項目で登録時 2.50 ± 0.58 が2年後には有意差をもって 1.44 ± 1.06 と改善したが($p < 0.01$)、EUS所見7項目では登録時 2.67 ± 1.02 が2年後には有意差をもって 2.97 ± 1.27 と増悪していた($p < 0.01$)。成因別に見ると非アルコール性では臨床徴候は優位に改善したが、EUS項目では変化を認めなかった。しかし、アルコール性では断酒群ではEUS所見に変化は無かったが、飲酒継続群ではEUS所見は登録時 2.90 ± 0.87 が2年後には有意差をもって 3.40 ± 1.55 と増悪していた。つまり、アルコール性で飲酒継続群のみがEUS所見の増悪を示していた。

2年後の診断では、早期慢性膵炎は慢性膵炎へ約10%移行した。しかし、アルコールの関与が示唆され、アルコール性慢性膵炎では断酒の必要性が再確認された。また、早期慢性膵炎の半数以上が改善を認めた。以上より、早期の慢性膵炎の拾い上げと、早期からの治療・生活指導は慢性膵炎の患者のQOLを改善し、膵炎進行を阻止できる可能性がある。今後は、長期にわたる観察研究が必要である。

D. 考察

2年の観察で、早期慢性膵炎から慢性膵炎に約1割が移行することが判明したが、一方で、早期慢性膵炎から改善する症例も多く存在し、慢性膵炎を早期に診断し、早期に生活指導および治療介入することは、非可逆性と定義されて

いる慢性膵炎を可逆性に治療出来る可能性を示唆させた結果だった。また、慢性膵炎に移行し増悪した症例の5例中4例がアルコール性で飲酒継続していたことより、アルコールの関与が大きく示唆され、アルコール性慢性膵炎では断酒の必要性が再確認された。

さらに、診断基準で改善を示した症例でもEUS所見は2年後には改善を認めておらず、今回の研究での2年の評価期間が短かったと考えられ、5年程度後に評価すれば、画像所見も改善を認める可能性が考えられる。

本研究で、早期の慢性膵炎の拾い上げと、早期からの治療・生活指導は慢性膵炎の患者のQOLを改善し、膵炎進行を阻止できる可能性が示されたが、本研究の今後の長期の検討が必要と思われた。

10. 早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査(新規計画)

B. 方法

早期慢性膵炎(早期慢性膵炎疑診例、慢性膵炎疑診例も含む)と診断された症例に対し、1年毎に5年間前向きに予後調査を計画した。エントリー時ならびに1年毎に、臨床症状、臨床検査データ、腹部超音波検査、治療経過、診断の推移・転帰、CTまたはMRI検査、超音波内視鏡検査、BT-PABA試験(膵外分泌機能検査)を行う。ERR(内視鏡的膵管造影)は可能な場合のみ追跡調査をおこなうものとする。症例登録施設で記載された調査票を統計学的に解析し、臨床像を明らかにする。

C. 結果

本年度は、研究計画書を作成するとともに、研究統括施設である近畿大学医学部倫理委員会ならびに東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得た。25施設が参加予定である。すでに東北大学病院を皮切りに各施設での倫理委員会申請作業ならびに症例登録を開始している(UMIN00015992)。

D. 考察

従来の診断基準が完成された非可逆性の慢性

膵炎しか診断できないという問題点を克服するために、2009年に改訂された慢性膵炎臨床診断基準2009において、早期慢性膵炎の診断基準が作成された。しかし、早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の予後および治療の有用性については不明な点が多い。本研究により、これらの点が明らかとなることにより、早期慢性膵炎診断基準の妥当性や有用性が明らかになることが期待される。

11. 慢性膵炎発症の遺伝的背景に関する解析

B. 方法

膵炎発症に関連する遺伝子異常としては、1996年に遺伝性膵炎の原因遺伝子としてカチオニックトリプシノーゲン (PRSS1) 遺伝子異常が報告⁷⁾されて以来、トリプシンの活性化と不活性化に関わる遺伝子異常が報告されてきた⁸⁾。例えば、膵腺房細胞で生成され、トリプシン活性を阻害する膵分泌性トリプシンインヒビター (SPINK1) 遺伝子の p.N34S 変異や c.194+2T>C 変異は、遺伝性膵炎、家族性膵炎や特発性膵炎、特に若年発症の症例に少なからず認められる⁹⁾。一方、2013年に我が国を含む国際共同研究によりカルボキシペプチダーゼ A1 (CPA1) 遺伝子が膵炎と関連することが明らかとなった¹⁰⁾。CPA1 遺伝子異常はトリプシンの活性化や不活性化には影響を与えず、変性タンパク質が膵腺房細胞内に蓄積した結果、小胞体ストレスを引き起こし膵炎発症に至ると考えられている。しかし濃厚な家族歴を有するにもかかわらず、原因遺伝子の明らかではない家系も少なからずみられる¹¹⁾。そこで、本研究では、次世代シーケンサーを用いて新たな膵炎関連遺伝子異常を同定することを目的として以下の研究を計画した。

HaloPlex ターゲットエンリッチメントシステムを用いた網羅的解析

膵消化酵素や膵発現蛋白、細胞内 Ca 関連、小胞体ストレス関連など、膵炎との関連が想定される約70遺伝子をカバーする HaloPlexTM ターゲットエンリッチメントシステム (Agilent Technologies 社) を作成した。汎用型のデスクトップシーケンサー (MiSeq) を用いて、日常的

に網羅的解析を行う実験系を立ち上げた。慢性膵炎193例(特発性121例,アルコール性46例,遺伝性17例,家族性9例)を解析した。日本人健康者のデータとして, Human Genetic Variation Browser (www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB/) のデータを用いた。次世代シーケンサーを用いた膵炎家系の全エクソーム解析

既知の膵炎関連遺伝子異常を認めない、特発性膵炎1家系(患者ならびに両親の3検体)および家族性膵炎1家系(若年で膵炎を発症した兄弟3人と、膵炎の既往を有さない両親の計5検体)につき, Illumina 社製 HiSeq2000を用いて全エクソーム解析を行った。

C. 結果

HaloPlex ターゲットエンリッチメントシステムを用いた網羅的解析

約70遺伝子に非同義変異・同義変異含め713個の遺伝子異常・多型を同定した。CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) 遺伝子解析の結果について報告する⁵⁾。今回の次世代シーケンサーを用いた解析では、CFTR 遺伝子の coding region の91.6%を20リード以上でシーケンス可能であった(図2)。CFTR 遺伝子に非同義多型を12個、同義多型を7個同定した(表1)。非同義多型に c.1231A>G (p.K411E), c.1753G>T (p.E585X) と c.2869delC (p.957fs) の新規3多型を認め、また、同義多型にも c.372C>T (p.G124=), c.3975A>G (p.R132=), c.4254G>A (p.E1418=) の新規3多型を認めた。非同義多型において、c.4056G>C (p.Q1352H) 多型の頻度は慢性膵炎患者193人中20人(10.4%)に認められ、HGVB のデータ(4.9%)と比較し有意に高頻度であった(P=0.009)。c.3468G>T (p.L1156F) 多型は慢性膵炎患者193人中15人(7.8%)に認められ、HGVB (4.0%)と比較し有意に高頻度であった(P=0.04)。次世代シーケンサーを用いた膵炎家系の全エクソーム解析

遺伝形式に基づきエクソン、スプライスサイトに含まれる多型を抽出し、現在解析中である。

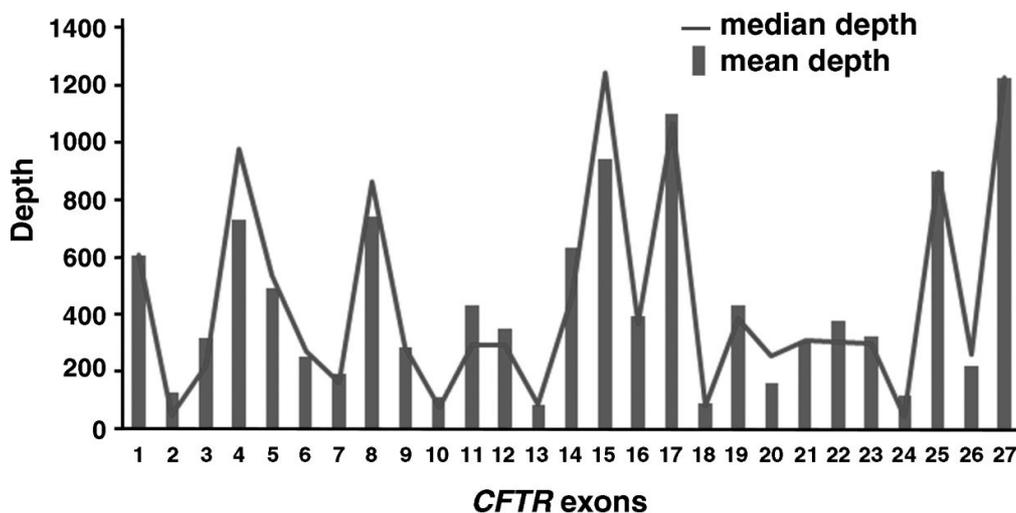


図2 CFTR遺伝子エクソンごとのリード数

表1 慢性肺炎患者におけるCFTR遺伝子多型

エクソン	塩基置換	アミノ酸置換	慢性肺炎 (%)	Control (HGVB) (%)	P値
2	c.91C>T	p.R31C	3/193 (1.6)	12/1102 (1.1)	0.48
2	c.92G>A	p.R31H	1/193 (0.5)	0	-
4	c.374T>C	p.I125T	3/193 (1.6)	5/1102 (0.5)	0.11
10	c.1231A>G	p.K411E	1/193 (0.5)	0	-
11	c.1408G>A	p.V470M	122/193 (63.3)	758/1199 (63.2)	>0.99
12	c.1666A>G	p.I556V	10/193 (5.2)	81/1150 (7.1)	0.70
13	c.1753G>T	p.E585X	1/193 (0.5)	0	-
17	c.2869delC	p.L957fs	1/193 (0.5)	0	-
21	c.3468G>T	p.L1156F	15/193 (7.8)	46/1136 (4.1)	0.04
25	c.4045G>A	p.G1349S	1/193 (0.5)	0	-
25	c.4056G>C	p.Q1352H	20/193 (10.4)	57/1153 (4.9)	<0.01
27	c.4357C>T	p.R1453W	10/193 (5.2)	42/1144 (3.7)	0.32

D. 考察

HaloPlex は新規遺伝子異常の同定のみならず, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) 遺伝子のような20以上のエクソンを有する遺伝子の解析にも大きな威力を発揮すると考えられる。実際に, 新規3多型を含む非同義多型を12個同定可能であり, CFTR 遺伝子の網羅的解析が効率的に可能であることが示された。次世代シーケンサーを用いたアプローチは肺炎関連遺伝子異常の同定に有用な可能性が示された。

12. 慢性肺炎に関する全国疫学調査(2011)の結果解析

B. 方法

本研究班では, 2011年に受療した慢性肺炎患

者を対象とした全国疫学調査を行い, 慢性肺炎の年間推計受療患者数は66,980人, 新規推計発症患者数は17,830人であることを報告した¹²⁾。調査対象は2011年1月1日から2011年12月31日までに慢性肺炎で調査対象診療科を受診した患者である。調査対象の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科である。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%, 80%, 40%, 20%, 10%, 5%である。特に肺炎患者の集中する施設は特別階層とし全病院を調査対象とした。調査は1次調査と2次調査からなり, 両調査とも郵送法である。1次調査にて患者ありと返答のあった

708診療科に対し2013年2月28日に2次調査票を発送し、9月30日を最終締め切りとした。計308診療科より2,032名分の調査票が集められたが、データの不備や重複等により、79名分を除外し、最終的に1,953名分のデータを解析した。その1953例を対象として、慢性膵炎における消化酵素薬の使用状況、膵石治療の現況、慢性膵炎に合併した糖尿病の現況について検討した。

C．結果

消化酵素の使用状況、膵石治療の現状、糖尿病の状況につき解析した。

その結果、疼痛、消化不良、体重減少に対して慢性膵炎患者のそれぞれ7.8%、14.6%、3.4%が消化酵素薬を使用しており、本邦でも高力価パンクレアチン製剤が使用され始めた現状が明らかとなった。膵石治療に関してはESWLは膵石症例の31.5%に、内視鏡的膵管切石術は29.6%に施行されていた。ESWLは2013年に保険収載されたが、今回の調査で集積された全ての症例は保険収載以前にESWLを施行されていた。今後、ESWLにより膵石治療が行われる症例が今回の調査よりも増加する可能性がある。糖尿病については、慢性膵炎男性例の37.0%、女性例の19.8%が糖尿病を合併していた。インスリンは糖尿病合併例の40.0%に使用されており、インスリン使用患者の34.4%が超速効型インスリンと持効型インスリンを併用していた。糖尿病合併例の30.1%はインスリンを使用せず、経口糖尿病治療薬で治療されており、その50.8%が単剤のみ、33.0%が2剤、11.7%が3剤、4.6%が4剤を使用していた。本邦で新たに使用可能となったDPP-4阻害薬は慢性膵炎に合併した糖尿病の14.4%に使用されていた。

D．考察

新薬の登場や新たな治療の保険収載は、慢性膵炎の治療に様々な選択肢を与えつつある。今後、慢性膵炎患者の予後や生活の質の更なる改善のため、適切な治療法を確立していく必要がある。

13．膵石症に対するESWLの適応と治療法に関する実態調査

B．方法

「膵石症に対するESWLの適応と治療法に関する全国実態調査」は郵送法で第1次調査、第2次調査からなる。第1次調査は下記の階層で分類された施設に郵送で1次調査票を送付して、膵石を伴う慢性膵炎患者の全体像を調査した。

- 1．特別階層：結石治療研究会員の所属施設
- 2．大学病院の消化器内科、消化器外科
- 3．病床数200床以上の内科、消化器内科 これらの病院数は、現時点での約1,600施設となる。第1次調査は患者数のみを問う調査であり、個人情報を取り扱わなかった。第1次調査で患者ありと報告した施設に対して、臨床調査票(第2次調査票)を送付し、ESWL、内視鏡治療、外科治療などの治療を受けた慢性膵炎患者を対象に第2次調査を行う予定である。

C．結果

病院リスト2012年版から、200床以上の病院で、内科、消化器内科(胃腸科)、外科の標榜科があるという条件で絞り込んだ1,666病院に送付した。第1次調査票の回答は303施設(回答率18.2%)から得られた(平成27年1月22日現在)。このうち、膵石症例有と回答した施設は115施設で、症例数は計1,905例、男性1,472例、女性433例であった。

D．考察

2009年の「慢性膵炎診療ガイドライン」¹³⁾が出されたが、膵石に対する内視鏡治療やESWLなど専門的な治療法に関しては、一般臨床医向けの診療ガイドラインでは書ききれない部分が多くみられた。そこで、内視鏡治療に関する専門的な意見を集約することを目的として2010年にガイドライン¹⁴⁾を作成した。さらに、2014年には、専門家の意見をより客観的に反映できるとされているFormal Consensus Development(Delphi法)を採用して改訂版¹⁵⁾を作成した。新しいガイドラインに掲載した膵石に対する治療のフローチャートを示す(図3)。

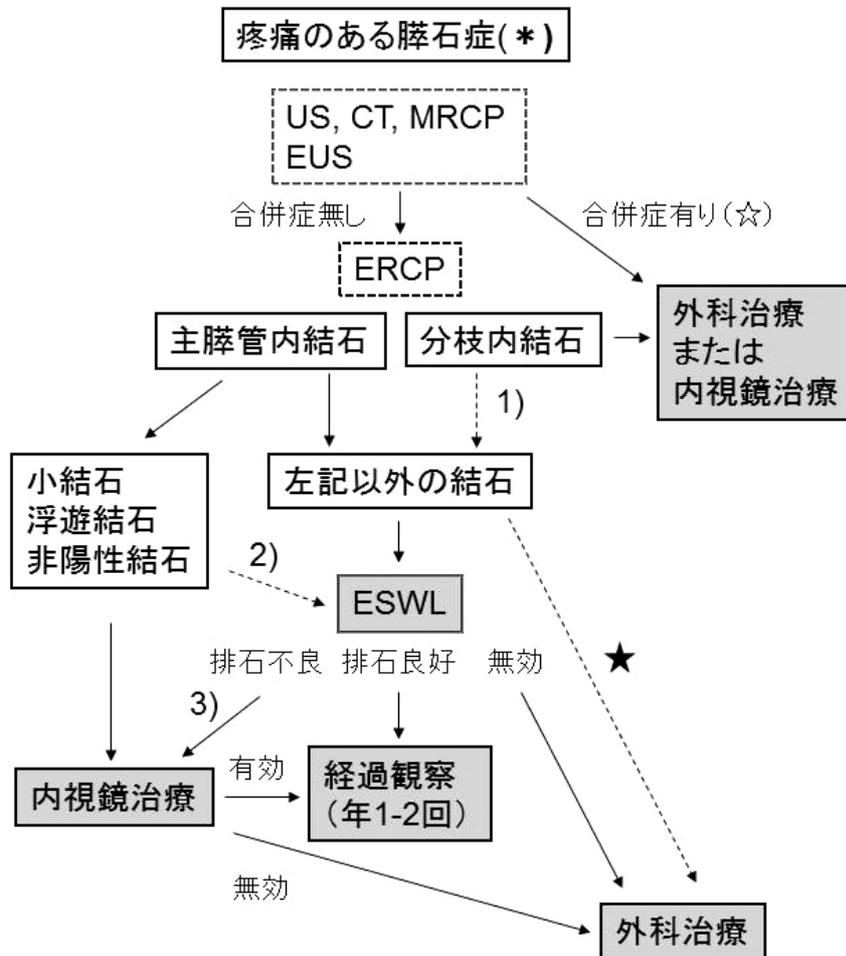


図3 膵石治療のフローチャート。

- * : 疼痛のない症例は経過観察あるいは従来の内科的保存療法などによる治療を行うが、疼痛のない症例でも、膵実質の萎縮を認めず膵石が主膵管に嵌頓している場合は、膵機能改善のために治療を行うことがある。
 : 十二指腸狭窄、高度胆管狭窄、膵癌など(CQ -3)。
 : 充満結石や膵尾部のみに結石が存在し、内視鏡を用いても排石不良が推測できるものは外科治療の対象となる(CQ -2)。
 1) 分枝内結石でも主膵管内結石に伴うものはESWLの適応としてもよい。
 2) 5 ~ 6mm以下の小結石、浮遊結石、X線透過性膵石などでは内視鏡治療が有効であるが、内視鏡的経鼻膵管ドレナージカテーテルによる膵管造影でフォーカシングが可能であればESWLによる破碎を行う。
 3) 十二指腸乳頭部狭窄や主膵管狭窄を有する場合には、拡張術などの内視鏡治療を併用して排石を促進する。

慢性膵炎の経過中、特に代償期から移行期にかけて膵石が発生するが、膵石は膵液のうっ滞や膵管内圧上昇を来して腹痛や膵炎進展の原因となる。したがって、疼痛が持続する場合や膵炎症状(背部痛や腹痛、下痢や軟便など)を繰り返す場合、膵石除去により膵液の流出障害を取り除いて症状を緩和する治療を行うことになる。今後、膵石症に対するESWLなどの治療が適切に、かつ安全に行われるためには適切な診療指針を作成する必要がある。本研究により、全国的に多数例の実態を把握することができ、

膵石症の病態、予後が明らかにされることが期待され、指針作成の基礎になることが期待される。ひいては本症の予後改善に寄与するものと考えられる。

(倫理面への配慮) 慢性膵炎の生活習慣対策指針の作成と患者団体連携支援、遺伝性膵炎・家族性膵炎の全国調査の各研究の各研究の関してはすでに施行施設の倫理委員会の承認を得ている。慢性膵炎に関する全国疫学調査(2011)の結果解析、膵石症に

対する ESWL の適応と治療法に関する指針の作成：実態調査の結果解析の各研究は，研究代表者の施設において倫理委員会の承認を得ている。

E. 参考文献

1. 日本糖尿病学会糖尿病診断基準検討委員会．糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告．糖尿病1999; 42: 385-404.
2. 日本糖尿病学会糖尿病診断基準検討委員会．糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告．糖尿病2010; 53: 450-467.
3. 下瀬川徹，伊藤鉄英，中村太一，他．【慢性膵炎の断酒・生活指導指針】．膵臓 2010; 25:617-81.
4. 大槻眞，早川哲夫，西森功，他．家族性膵炎，若年性膵炎の疫学調査および原因遺伝子の解析．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13年度研究報告書2002，87-99.
5. Ito T, Igarashi H, Niina Y, et al. Management of pain in chronic pancreatitis with home elemental diet ingestion. JOP. 11: 648-649, 2010.
6. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班，日本膵臓学会，日本消化器病学会．慢性膵炎臨床診断基準2009．膵臓 24:645-646, 2009.
7. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. Nat Genet 1996;14:141-145.
8. Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. Nat Genet. 2000;25:213-216.
9. Masamune A. Genetics of pancreatitis: the 2014 update. Tohoku J Exp Med 2014;232:69-77.
10. Witt H, Beer S, Rosendahl J, et al. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. Nat Genet 2013;45:1216-1220.
11. Nakano E, Masamune A, Niihori T, Kume K, Hamada S, Aoki Y, Matsubara Y, Shimosegawa T. Targeted next-Generation sequencing effectively analyzed the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in pancreatitis. Dig Dis Sci. 2014 Dec 10. [Epub ahead of print]
12. 下瀬川徹，廣田衛久，正宗淳，菊田和宏，木村憲治，辻一郎，栗山進一．慢性膵炎の実態に関する全国調査．厚生労働科学研究費補助金難治性膵疾患に関する調査研究 平成23年度～ 25年度総合研究報告書．2014; 219-225.
13. 日本消化器病学会編．慢性膵炎診療ガイドライン．南江堂，2009, 東京．
14. 乾和郎，五十嵐良典，入澤篤志，他．慢性膵炎の合併症に対する内視鏡治療ガイドライン 膵石症の内視鏡治療ガイドライン．膵臓 2010; 25:553-577.
15. 乾和郎，五十嵐良典，入澤篤志，他．慢性膵炎の合併症に対する内視鏡治療ガイドライン 膵石症の内視鏡治療ガイドライン 2014．膵臓 2014; 29:123-148.

F. 論文発表

1. Kawasaki E, Maruyama T, Imagawa A, et al. Diagnostic criteria for acute-onset type 1 diabetes mellitus(2012): Report of the Committee of Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and Acute-onset Type 1 Diabetes Mellitus. J Diabetes Invest 2014;5;115-118.
2. Nakamura T, Ito T, Uchida M, et al. PSCs and GLP-1R: occurrence in normal pancreas, acute/chronic pancreatitis and effect of their activation by a GLP-1R agonist. Lab Invest. Lab Invest. 2014; 94 (1) :63-78.
3. Uchida M, Ito T, Nakamura T, et al. Pancreatic stellate cells and CX3CR1: occurrence in normal pancreas, acute and chronic pancreatitis and effect of their

- activation by a CX3CR1 agonist. *Pancreas*. 2014; 43(5) :708-719.
4. Niina Y, Ito T, Oono T, et al. A sustained prostacyclin analog, ONO-1301, attenuates pancreatic fibrosis in experimental chronic pancreatitis induced by dibutyltin dichloride in rats. *Pancreatology*. 2014;14(3)201-210.
 5. Kataoka K, Sakagami J, Hirota M, et al. Effects of Oral Ingestion of the Elemental Diet in Patients With Painful Chronic Pancreatitis in the Real-Life Setting in Japan. *Pancreas* 2014;43(3) :451-457.
 6. Masamune A, Nakano E, Kume K, et al. PRSS1 c.623G>C(p.G208A) variant is associated with pancreatitis in Japan. *Gut*.2014;63:366.
 7. Masamune A. Recent advances in pancreatology. *Front Physiol*.2014;5:300.
 8. Hirota M, Shimosegawa T, Masamune A, et al. The seventh nationwide epidemiological survey for chronic pancreatitis in Japan: Clinical significance of smoking habit in Japanese patients. *Pancreatology*.2014;16(6)490-496.
 9. Kume K, Masamune A, Ariga H, Shimosegawa T. Alcohol Consumption and the Risk for Developing Pancreatitis: A Case-Control Study in Japan. *Pancreas*.2014;44(1) :53-58.
 10. Nakano E, Masamune A, Niihori T, et al. Targeted Next-Generation Sequencing Effectively Analyzed the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene in Pancreatitis. *Dig Dis Sci*.2014: Epub ahead of print.
 11. Nakano E, Masamune A, Niihori T, et al. Variants in the interferon regulatory factor-2 gene are not associated with pancreatitis in Japan. *Pancreas*.2014;43(7) :1125-1126.
 12. Hamada S, Masamune A, Kikuta K, et al. Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. *Pancreas*.2014;43(8) :1244-1248.
 13. Kawaguchi Y, Lin JC, Kawashima Y, et al. Accessory Pancreatic Duct-Portal Vein Fistula: A Rare Complication of Chronic Pancreatitis during Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Case Rep Gastroenterol* 2014;8(3):291-296.
 14. 正宗 淳, 中野絵里子, 桑 潔 他. 膵炎の原因遺伝子化探索. *膵臓* 2014;29:51-58.
 15. 正宗 淳, 中野絵里子, 桑 潔 他. 膵炎の原因遺伝子はどこまで解ったか. *肝胆膵* 2014;69:1115-1121.
 16. 正宗 淳, 濱田 晋, 菊田和宏 他. 膵炎の疫学 - 全国調査より -. *胆と膵* 2014;35:1011-1014.
 17. 正宗 淳, 下瀬川 徹. 遺伝性膵炎・家族性膵炎. *胆と膵* 2014;35:1137-1141.
 18. 三浦 晋, 正宗 淳, 下瀬川 徹. 慢性石灰化膵炎の ESWL. *胆と膵* 2014;35:447-453.
 19. 本智支, 乾和郎, 芳野純治 他. 内視鏡的膵石除去術. *Gastroenterol Endosc* 2014; 56:2416-2423.
 20. 菊田和宏, 正宗淳, 下瀬川 徹. 慢性膵炎の膵内外分泌機能と臨床像 - 全国調査から. *胆と膵* 2014;35:343-347. 桑 潔, 正宗淳, 下瀬川 徹. 次世代シーケンサーによる膵炎関連遺伝子の網羅的解析. *Annual Review;消化器* 2014:222-226.
 21. 桑 潔, 正宗 淳, 下瀬川 徹. 小児の胆膵疾患 若年性膵炎と遺伝性膵炎. *肝・胆・膵* 2014;69(4) :541-546.
 22. 種村 彰洋, 信岡 祐, 伊佐地 秀司. 【慢性膵炎 - 新しい概念と診断・治療の展開】慢性膵炎の外科治療. *臨床消化器内科* 2014; 29: 591-598.
 23. 松田 明敏, 種村 彰洋, 伊佐地 秀司. 【肝胆膵・術後病態を学ぶ】膵炎術後・治療後慢性膵炎の外科治療と術後に必要な診療・治療. *肝・胆・膵* 2014;69:12-13.
 24. 中村太一, 伊藤鉄英, 五十嵐久人 他. 膵疾患におけるインクレチン関連薬の意義と膵癌・膵炎リスクへの影響. *胆と膵* 2014;35

- (4) : 335-359.
24. 伊藤鉄英, 肱岡真之, 李倫學 他. 早期慢性膵炎は慢性膵炎に進行するか. 肝胆膵 2014;69(6) :1131-1136.
 25. 伊藤鉄英. 酒量の多い人はご用心 急性膵炎は命の危険も. Health&Life 2014; 10: 18-19.
 26. 伊藤鉄英, 五十嵐久人, 新名雄介 他. 特集4: 早期慢性膵炎 - 新たらしい概念・治療の展開 早期慢性膵炎. 臨床消化器内科 2014;29(5) :539-544.
 27. 五十嵐久人, 肱岡真之, 伊藤鉄英. さまざまな病態における栄養のポイント 膵疾患の栄養管理. Medicina 2014;51(13) :2330-2333.
 28. 丹藤雄介, 遠藤龍人, 五十嵐久人 他. 座談会 栄養に関する新しい情報をどう臨床に活かすか. Medicina 2014; 51(13) : 2248-2255. 肱岡真之, 五十嵐久人, 伊藤鉄英 他. 膵炎に対する生活指導および栄養療法. 胆と膵 2014; 35(特大号) :1107-1111.
 29. 木原康之, 伊藤鉄英, 阪上順一. 膵性糖尿病の病態と治療. 胆と膵 2014;35(特大号) :1113-1117.
 30. 藤山隆, 五十嵐久人, 伊藤鉄英 他. II 各論 膵疾患(膵炎, 膵がん, 自己免疫性膵炎). 糖尿病 コンサルテーションブック 2014:66-71.
 31. 乾和郎, 五十嵐良典, 入澤篤志 他. 膵石症の内視鏡治療ガイドライン2014. 膵臓 2014;29:123-148.
 32. 乾和郎, 芳野純治, 三好広尚 他. 特集 肝胆膵診療の New Horizon 保険収載された膵石に対する ESWL 治療の適応と問題点. 肝胆膵 2014;69:1137-1141.
 33. 竹山宜典. 慢性膵炎に対する Frey手術とその応用. 消化器外科. 2015;39(1) :1-13
 34. 片岡慶正, 下瀬川徹. 慢性膵炎疼痛管理のための成分栄養療法. 胆と膵 2014;35(5)473-479.
 35. 片岡慶正, 保田宏明, 十亀義生 他. 慢性膵炎の病態に応じた薬物療法と臨床的位置づけ. 胆と膵 2014;35:臨時増刊特大号 :1077-1084.
 36. 川口義明, 川島洋平, 丸野敦子 他. 慢性膵炎における膵管迷入・断裂ステントのリスクファクターに関する検討と回収の実際. 膵臓 2014;29(3) :296.
 37. 片岡慶正, 横屋史彦, 永濱忍 他. 疼痛を有する慢性膵炎に対する成分栄養剤(エレンタール R 配合内容剤)の臨床的有用性に関する研究 - 全国多施設調査症例における成因別解析. 栄養 - 評価と治療 2014;31(3) :67-74

．自己免疫性膵炎

A．研究目的

我が国における自己免疫性膵炎(Autoimmune pancreatitis : AIP)の実態を把握し、疫学と病態の把握、適切な診断・治療法を確立することにより患者の QOL 改善と生命予後の改善を目的として、以下の検討を行った。第3回 AIP 全国疫学調査の結果解析、自己免疫性膵炎全国調査の計画、2011年 AIP の全国調査における膵外病変の実態解析、AIP の標準的ステロイド治療法の確立のためのアンケート調査。

1．第3回自己免疫性膵炎全国疫学調査(2011)の結果解析

B．研究方法

2011年の AIP 受療患者を対象とした第3回 AIP 全国疫学調査の解析結果について報告されていない情報について検討した。

C．研究結果

AIP について今後問題となると思われる項目は、超音波内視鏡下における生検・細胞診の実態、慢性膵炎への移行がどの程度あるのか、悪性腫瘍の合併について、治療の現状(特に免疫調整薬の使用頻度)と考えられた。そこでこれらの項目について、第3回全国疫学調査で解析されていないものについて検討した。

解析結果の中で解析されていないものとして石灰化があげられた。膵石灰化を認めたものは7%で経過観察中が45% 診断時に既に石灰化を認めたものは55%であった(図1)。

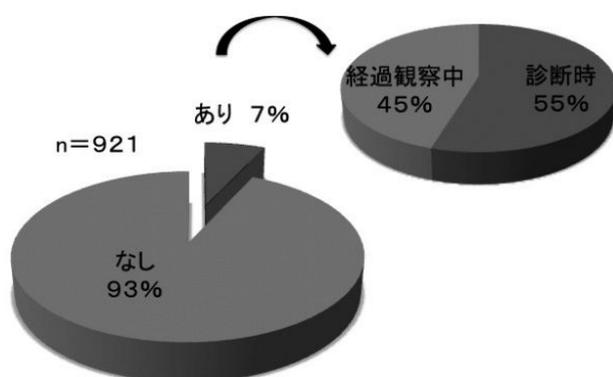


図1 膵石灰化の有無

D．考察

慢性膵炎移行例については、AIP の予後を解明するために更に詳細な検討が必要と考えられた。第3回全国調査では、超音波内視鏡下での膵生検・細胞診の頻度、悪性腫瘍の合併例、ステロイド以外の治療薬の使用例については調査項目に含まれていたが、1型 AIP の慢性膵炎移行例の頻度とその内外分泌機能については、悪性腫瘍の合併頻度が本当に高いのかどうかについては調査項目としては検討されていなかった。で次回全国調査においてはこれらの点について解析できるような調査が必要ではないかと考えられた。

2．AIP の診断と治療の実態調査

B．研究方法

日本膵臓学会自己免疫性膵炎委員会と合同で委員施設に対し、診断における ERP/MRCP の役割、診断における EUS-FNA/B の役割、乳頭腫大と乳頭生検の有用性、膵外病変(硬化性胆管炎、膵腺炎・唾液腺炎あるいは後腹膜線維症)の妥当性について別紙アンケートを作成した(表1)。

C．研究結果

アンケートを日本膵臓学会自己免疫性膵炎委員会の委員施設に配布した。

D．考察

アンケート結果については現在回収中であり、その結果を基に今後この調査をどのように進めるか検討が必要であると考えられた。

3．自己免疫性膵炎の膵外病変の実態調査

B．研究方法

難治性膵疾患に関する調査研究班(下瀬川班)において施行された第3回 AIP 実態調査の二次調査結果を再検討した。膵外病変に関する記載が十分になされている自己免疫性膵炎1,018例を対象とした。膵外病変としては、肝門部硬化性胆管炎、膵腺・唾液腺炎、後腹膜線維症、腎病変、肺病変、と偽腫瘍を取り上げた。

表 1 自己免疫性膵炎の診断と治療の実態調査アンケート用紙

今後 MRCP を診断項目に入れるかどうかについてご意見があればお願いいたします。

乳頭部生検を行った例は何例ですか？ 例

AIPの診断に有用だった症例は何例ありましたか？ 例

乳頭部生検について、今までどおりとするか、OOI と同じレベルの扱いにするのか、診断項目に入れるのかご意見をお願いします。

体重減少、低栄養、熱発、低アルブミン血症、炎症反応高値などを伴いキャッスルマン病が鑑別疾患にあがった症例は何例程ありますか？

例

キャッスルマン病との鑑別には IL-6 が有用であると言われていますが、IL-6 が高値であった AIP を経験されたことはありますか？

type1 AIP 例
type2 AIP 例

一般的に自己免疫性膵炎ではこのような消耗疾患の症状、検査値を呈した症例について何かご意見があればお願いいたします。

IgG4関連硬化性胆管炎を伴ったものは何例ですか？ 例

IgG4関連涙腺・唾液腺炎を伴ったものは何例ですか？ 例

IgG4関連後腹膜線維症を伴ったものは何例ですか？ 例

IgG4関連腎臓病 例

炎症性腸疾患 type1 AIP 例
type2 AIP 例

その他 IgG4関連疾患の合併があれば記載して下さい。

OOI の定義をどうするかについてお伺います。現行のままか。ボストンでのコンセンサスメETINGで認められた項目(眼球, 涙腺, 眼窩(軟部組織, 筋), 唾液腺, 硬膜, 下垂体, 甲状腺, 大動脈, 動脈, 縦隔, 後腹膜, 腸間膜, 皮膚, リンパ節, 胆管, 胆嚢, 肝臓, 肺, 胸膜, 心膜, 腎臓, 乳腺, 前立腺)まで広げるのかどうかご意見をお願いします。

ステロイドトライアルをされた症例は何例ですか？ type1 例
type2 例

ステロイドトライアルの際のステロイド投与は経口ですか？ 経口以外の方法の場合その

方法は？ ステロイドの効果判定はいつ何をを用いて行っていますか？ 免疫抑制剤は使用さ

れていますか？ 使用されている場合は何を何例使用されていますか？他に何か今後の診

断基準改訂に向けてご意見があればお願いいたします

ありがとうございました。

表 2 自己免疫性膵炎の膵外病変診断時期

	症例数	同時性	異時性
肝門部硬化性胆管炎	98	80(81.6%)	18
涙腺・唾液腺炎	150	117(78.0%)	33
後腹膜線維症	74	59(79.7%)	15
腎病変	35	27(77.1%)	8
肺病変	36	31(86.1%)	5
偽腫瘍	7	7(100%)	0

表 3 自己免疫性膵炎の膵外病変と膵腫大

	膵外病変(+)	膵外病変(-)
び慢性膵腫大(n=452)	181(40.0%)	271
その他の膵腫大(n=408)		
segmental 240		
focal 168		
indeterminate 14	134(32.8%)	274

p=0.02

表 4 自己免疫性膵炎の膵外病変と再燃

	膵外病変(+) n=322	膵外病変(-) n=545
再燃(+)	89(27.6%)	104(19.1%)
再燃(-)	233	441

p=0.04

C. 研究結果

AIP1,018例中膵外病変を有した例は348例(34.1%)であり、内訳は肝門部硬化性胆管炎98例(9.6%)、涙腺・唾液腺炎150例(14.7%)、後腹膜線維症74例(7.2%)、腎病変35例(3.4%)、肺病変36例(3.5%)、偽腫瘍7例(0.7%)であった(表2)。膵外病変を有した例の血中IgG4値は、721.7±625.0 mg/dlであり、膵外病変のない例の417.2±443.6 mg/dlより有意に高かった(p<0.01)。び慢性膵腫大例では、452例中181例(40.0%)に膵外病変を認め、その頻度はそれ以外の膵腫大例の膵外病変を有する頻度(408例中134例(32.8%))より有意に高かった(p=0.02)(表3)。膵外病変を有した例の再燃率は322例中89例(27.6%)であり、膵外病変のない例の19.1%(545例中104例)より有意に高かった(p=0.04)(表4)。

D. 考察

今回は、アンケートによる全国調査からの検討であり、診断がより確実と思われるIgG4関連疾患の6病変を膵外病変として取り上げた。また、AIPで高率にみられる膵内胆管狭窄は、周囲の膵頭部の炎症の影響を受ける可能性があり、国際コンセンサス基準でも膵外病変から除外されているので、今回の検討でも対象としなかった。

膵外病変がある例では、血中IgG4値がより高値を呈し、疾患活動性が高い可能性が指摘されているが^{1),2)}、今回の検討でも同様の結果であった。再燃を起こしやすい因子として、膵外胆管病変の合併が挙げられているが³⁾、今回の検討では膵外病変のある例において再燃率が高かった。

4. 自己免疫性膵炎の最適治療法の確立

B. 方法

平成26年10月27日に、日本膵臓学会自己免疫性膵炎委員会の26施設にアンケート調査表を配布した。アンケート調査表は、経過観察例とステロイド治療例に分けて作成した(表5)。また、自己免疫性膵炎委員会の予後・病態班において検討するステロイド治療後の膵内外分泌機能の変化と膵石や膵萎縮の出現に関する項目も同時に調査する事にした。調査票の締め切りは、平成27年2月28日である。

C. 研究結果

調査票集計後、経過観察例の結果よりステロイド治療の適応など、ステロイド開始前の胆道ドレナージや血糖コントロールなどの寛解導入方法、膵外病変や治療前後の血中IgG4値などの再燃予知因子、維持療法と再燃との関係、再燃例の治療法、再燃例の経過、ステロイド治療の副作用などに関して検討する予定である。

D. 考察

AIPの治療は、ステロイド治療が標準療法である。AIPの治療に関する主な報告としては、国内のAIP563例を対象とした報告⁴⁾と、10カ国

表5 自己免疫性膵炎に対するステロイド治療例の調査表

Pt	年齢	性別	病変主座	ステロイド理由 (対象膵外病変)	胆道		膵外病変	効果	寛解	寛解時画像	IgG4	IgG4治療	IgG	IgG治療	IgE	IgE治療	維持療法	維持療法未施行の理由 (複数可)
					治療前 (mg/dl)	後最低値 (mg/dl)					治療前 (mg/dl)	後最低値 (mg/dl)	治療前 (IU/ml)	後最低値 (IU/ml)				
1	m	1	びまん	1 黄疸	1 有	1 膵内胆管狭窄	1 有効	1 有	1 正常								1 有	1 形態的に完全寛解
2	f	2	頭部	2 腹痛	2 無	2 肝門・肝内胆管狭窄	2 無効	2 無	2 膵管変化残存								2 無	2 血清学的に寛解
3		3	体・尾部	3 びまん性腫大		3 膵管・膵液腺炎			3 膵管変化残存									3 St副作用のため
4		4	膵外病変	4 膵外病変 ()		4 後膵膵線維症												4 患者の希望
5		5	steroid trial	5 steroid trial		5 腎病変												5 その他()
						6 その他()												
						7 なし												

寛解導入終了日 イコール 治療開始日	維持療法 開始日	維持療法 中止日	維持療法 維持量(μg/日)	維持療法 継続	再燃	再燃日	IgG4 再燃時 (mg/dl)	IgG 再燃時 (mg/dl)	IgE 再燃時 (IU/ml)	寛解終了日	再燃時期	再燃部位	再燃膵外病変	再燃時治療	再燃後経過
			1 5 mg	1 継続中	1 有						(例: 維持療法5 mg中)	1 膵		1 ステロイド	
			2 2.5 mg	2 中止	2 無							2 膵(異所性)		2 免疫調節薬()	
			3 その他()									3 膵管			
												4 膵管(異所性)			
												5 膵外 ()			
												6 膵外(異所性) ()			

膵石形成 膵管内 びまん性	膵管内 びまん性	糖尿病	St治療前 DMコント ロール	インスリン 治療	HbA1c 治療前 (%)	HbA1c 治療後 (%)	HbA1c 長期経過中 (%)	PFD 治療前 (%)	PFD 治療後 (%)	PFD 長期経過中 (%)	膵萎縮 膵体部 10mm以下
1 有 ()	1 有 ()	1 同時発症	1 有	1 有							1 有 (可能なら実測値)
2 無	2 無	2 以前から	2 無	2 無							2 無
		3 無									

の23施設から集計された AIP 1,064例の分析⁵⁾がある。また、これらの結果を踏まえて、AIPの治療に関する診療ガイドラインが、2009年に報告され⁶⁾、2013年に改訂された⁷⁾。

しかし、ステロイド開始前の胆道ドレナージの必要性の有無、ステロイド治療例の再燃の予知因子、維持療法の再燃予防効果、再燃例の治療法と予後など未解決な事項が存在する。今回の調査では、AIP を専門的に診療している施設のみを調査対象とし、維持療法の有無と再燃との関連性を検討できる内容とした。調査票回収後、上記事項等について解析する予定である。

(倫理面への配慮) 自己免疫性膵炎における最適治療法の確立の

研究に関してはすでに施行施設の倫理委員会の承認を得ている。自己免疫性膵炎に関する全国疫学調査(2011)の結果解析の各研究は、研究代表者の施設において倫理委員会の承認を得ている。

E. 参考文献

1. Ohara H, Nakazawa T, Sano H, et al. Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis.

Pancreas2005;31:232-7.

2. Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol2006;41:1197-205.

3. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International Association of Pancreatology. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. Pancreas2011;40:352-358.

4. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. Gut 2009; 58: 1504-7.

5. Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. Gut2013;62:1771-6.

6. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, et al. Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis:

III. Treatment and prognosis of AIP. J Gastroenterol 2010;45:471-7.

7. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, et al. Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 2014;49:961-70.

F. 論文発表

1. Okazaki T, Kawa S, Kamisawa T, et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 . I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol.2014; 49(4) : 567-588.
2. Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, et al. Amendment of Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. J Gastroenterol. 2014;49(5) : 765-784.
3. Kamisawa T, Okazaki T, Kawa S, et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol. 2014;49(6) : 961-970.
4. Lee L, Ito T, Hijioka M, et al. Current Management of Type 1 Autoimmune Pancreatitis : From the Viewpoint of Pancreatic Endocrine and Exocrine Function. Autoimmune Dis Ther Approaches. 2014; 1(2) : 105-113.
11. Kawa S, Okazaki K, Notohara K, et al. Autoimmune pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease and comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol. 2014;10.1007:s00535-014-1012-5.
12. Ikeura T, Takaoka M, Okazaki K, et al. Relationship between autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer: A single-center experience. Pancreatolgy.2014;15(5) :373-379.
13. Okazaki K, Yanagawa M, Mitsuyama T, Uchida K. Recent Advances in the Concept and Pathogenesis of IgG4-Related Disease in the Hepato-Bilio-Pancreatic System. Gut Liver 2014;8(5) :462-470.
14. Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, et al. IgG4 cholangiopathy - current concept, diagnosis, and pathogenesis. J Hepatol 2014;61(3) :690-695.
15. Fukui Y, Satoi S, Okazaki K, et al. Possible involvement of Toll- like receptor 7 in the development of type 1 autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 2014;10.1007:s00535-014-0977-4.
16. Sumimoto K, Uchida K, Kusuda T, et al. The role of CD19+ CD24high CD38high and CD19+ CD24high CD27+ regulatory B cells in patients with type 1 autoimmune pancreatitis. Pancreatology 2014;14(3) :193-200.
17. Okazaki K, Uchida K, Sumimoto K, et al. Autoimmune pancreatitis: pathogenesis, latest developments and clinical guidance. Ther Adv Chronic Dis 2014;5(3) :104-111.
18. Kamisawa T, Ohara H, Okazaki K, et al. Role of endoscopy in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis. Dig Endosc 2014;26:627-635.
19. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. Lancet 2014: on-line first.
20. Iwasaki S, Kamisawa T, Koizumi S, et al. Characteristic Findings of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography

- in Autoimmune Pancreatitis. Gut Liver.2014;9(1) :113-117.
21. Song TJ, Kim MH, Kim MJ, et al. Clinical validation of the international consensus diagnostic criteria and algorithms for autoimmune pancreatitis: combined IAP and KPBA meeting 2013 report. Pancreatology.2014;14(4) :233-237.
 22. Chiba K, Kamisawa T, Kuruma S, et al. Major and minor duodenal papillae in autoimmune pancreatitis. Pancreas.2014;43(8) :1229-1302.
 23. Kuruma S, Kamisawa T, Tabata T, et al. Allergen-specific IgE antibody serologic assays in patients with autoimmune pancreatitis. Intern Med.2014;53(6) :541-543.
 24. Kamisawa T, Chari ST, Lerch MM, et al. Republished: recent advances in autoimmune pancreatitis: type 1 and type 2. Postgrad Med J.2014;90(1059) :18-25.
 25. Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T. Endoscopic approaches for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. Dig Endosc.2014;27(2) :250-258.
 26. 菅野 敦, 正宗 淳, 下瀬川徹. 自己免疫性膵炎の疫学調査. 消化器内科 2014;59: 456-461.
 27. 神澤輝実, 来間佐和子, 田畑拓久 他. 自己免疫性膵炎の膵内外分泌相関 - 組織・機能から -. 胆と膵. 2014;35(4) :361-364.
 28. 神澤輝実. 膵臓が溶ける? 膵炎. NHK チョイス @病気になったとき. 2014:1:72.
 29. 神澤輝実, 来間佐和子, 田畑拓久 他. 自己免疫性膵炎の概念. 消化器内科. 2014;59(5) :451-455.
 30. 神澤輝実, 来間佐和子, 田畑拓久 他. 膵の発生と形成異常 - 膵管癒合不全を中心に -. 胆と膵. 2014; 35臨時増刊号 :973-979.
 31. 窪田賢輔. 自己免疫性膵胆道疾患における治療法別の長期予後. 消化器内科. 2014;59:488-494.
 32. 五十嵐久人, 肱岡真之, 伊藤鉄英 他. 薬
 33. 三木正美, 李倫學, 伊藤鉄英 他. 自己免疫性膵炎に合併する膵仮性嚢胞の形成機序とステロイドの有用性について - 自験例12症例における検討 -. 膵臓 2014; 29(4) : 711-720.

急性膵炎 A . 研究目

的

我が国における重症急性膵炎の実態を把握し、診断と治療体系を確立し、さらに地域における良好な診療体制を構築して、治療の効率を高め、患者の生命予後を改善する目的で以下の研究を行った。平成25年度重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況の解析、急性膵炎診療ガイドラインと整合性を持たせた急性膵炎初期治療コンセンサスの改訂、重症急性膵炎治療におけるチーム医療モデルの構築、2007年全国登録症例を対象とした重症急性膵炎における免疫能指標や栄養指標の解析、急性膵炎の重症度判定、感染診断における PCT, interleukin(IL) -6,high mobility group box (HMGB)1,soluble CD14-subtype(sCD14-ST) の有用性の評価、急性膵炎時の膵虚血早期診断における perfusionCTの有用性に関する多施設共同研究、「包括的医療報酬制度における重症急性膵炎に対する診療報酬の妥当性の調査、急性膵炎における抗菌薬使用の最適化、急性膵炎における栄養療法の実態調査と指針の作成、DPCデータによる急性膵炎患者の診療実態と臨床指標の設定・評価、改定 Atlanta 分類の膵炎や膵局所合併症に対する治療法の変化を反映した急性膵炎診療ガイドラインの改訂、DPC データからの予後因子スコアの再評価、膵炎局所合併症に対する治療の実態調

査、 ERCP 後膵炎診療ガイドラインの作成。

1 . 平成25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)に入力された臨床検査個人票を集計・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～24年度までの結果^{1~7)}と比較検討した。

C . 結果

平成25年度の重症急性膵炎医療費受給者証の新規受給者は2,939人であり、人口100万人あたり23.09人と昨年より減少した。(図1)

都道府県別の新規受給者数実数は大阪府351人を最多に、愛知県189人、兵庫県153人、埼玉県152人、千葉県131人の順で多かったが、各都道府県の人口あたりで計算すると、埼玉県、千葉県では全国平均より少なかった。新規受給者数が少なかったのは、鹿児島県3人、鳥取県5人、徳島県10人であり、各県の人口あたりで計算しても全国平均を下回っていた。人口100万人あたりの新規受給者数は、奈良県の41.94人を最多に、以下、大阪府、沖縄県、高知県、新潟県

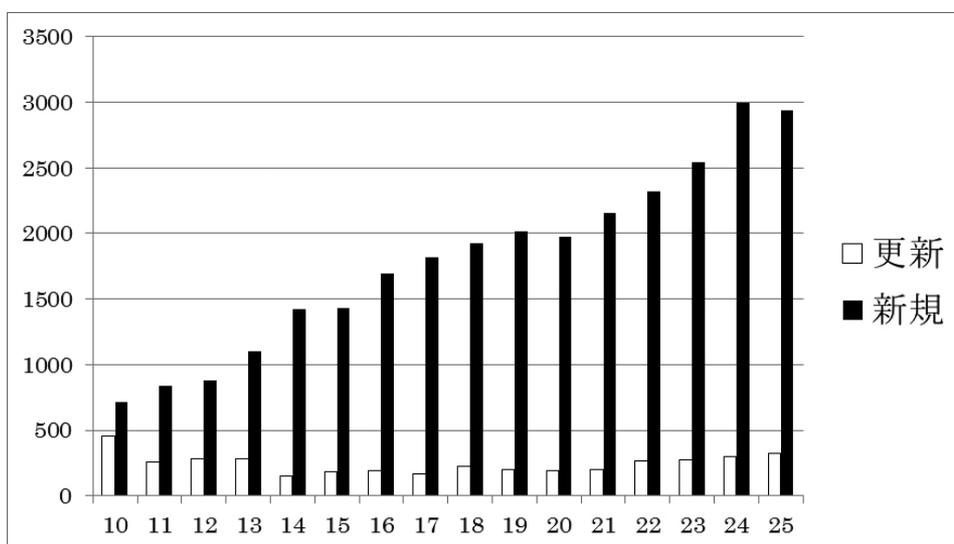


図1 受給者数の年次推移(横軸は年度)

の順であった。(表1)人口100万人あたりの更新受給者数は、岡山県の8.8人が最多であり、以下、熊本県、広島県の順で多かった。(表2)一方で、沖縄県、高知県、島根県、福井県、佐賀県、鳥取県の6県では、更新受給者が0であった。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0.16人、すなわち新規受給者16人に対して1人が更新されていた。(表3)

平成25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22年度以前に新規申請した患者が45人、平成23年度が30人、平成24年度が120人、平成25年度が126人であった。以前の更新状況に照らし合わせると、平成24年度において前年度より更新していた132人のうち30人(22.7%)が、前々年度以前より更新を続けていた66人のうち45人(68.2%)が、平成25年度も更新を継続していた。この結果から、一部の受給者が依然として再更新を継続し長期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、膵液漏、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。アトランタ分類の改定⁸⁾に伴い、膵膿瘍という用語が削除され、膵仮性嚢胞として扱われていた病変の多くが、walled-off-necrosisとして扱われるようになったが、個人調査票の改訂が追い付かず、本年度も前年度以前同様、旧概念での集計となった。更新理由としての後遺症としては、膵周囲膿瘍が最も多く42%を占め、次いで"その他"が続いた。(表4)

一方、記載が必須となっているにも関わらず、更新理由の具体的記載がないものが21件(5%)、旧書式や新規申請用書式などの不適切な書式によるものは20件(4.8%)散見され、依然として適切な運用が一部でおこなわれていないことが明らかとなった。また、更新理由としての後遺症として"その他"を選択した125件中、60件(48%)が、膵仮性嚢胞 / 膵嚢胞を更新理由として記載しており、糖尿病、急性膵炎再発などといった、更新理由として適切でないものも認められた。(表5)

表1 都道府県別新規受給者数(人口100万人あたり)

1	奈良県	41.94	16	兵庫県	27.53	31	山口県	23.24	
2	大阪府	39.67	17	三重県	26.73	32	茨城県	22.86	
3	沖縄県	38.16	18	和歌山県	26.56	33	千葉県	21.16	
4	高知県	37.58	19	石川県	25.88	34	埼玉県	21.05	
5	新潟県	37.34	20	長崎県	25.77	35	宮崎県	20.54	
6	富山県	37.17	21	広島県	25.70	36	北海道	20.44	
7	京都府	35.91	22	岩手県	25.48	37	長野県	20.26	
8	岡山県	35.75	23	大分県	25.47	38	山形県	20.16	
9	島根県	35.61	24	愛知県	25.39	39	福島県	20.04	
10	香川県	34.52	25	福井県	25.16	40	宮城県	18.47	
11	愛媛県	32.74	26	熊本県	24.99	41	福岡県	18.27	
12	群馬県	30.75	27	静岡県	24.98	42	青森県	17.23	
13	山梨県	29.51	28	栃木県	24.17	43	徳島県	12.99	
14	滋賀県	28.96	29	佐賀県	23.81	44	神奈川県	12.89	
15	秋田県	27.62	30	岐阜県	23.40	45	鳥取県	8.65	
							46	東京都	6.62
							47	鹿児島県	1.79
全国平均							25.34		

表2 都道府県別更新受給者数(人口100万人あたり)

1	岡山県	8.808	16	大分県	3.396	31	宮崎県	1.786	
2	熊本県	7.773	17	埼玉県	3.323	32	茨城県	1.706	
3	広島県	7.042	18	福島県	3.083	33	大阪府	1.695	
4	山口県	7.042	19	和歌山県	3.064	34	福岡県	1.375	
5	山形県	7.011	20	青森県	2.996	35	徳島県	1.299	
6	香川県	6.091	21	長崎県	2.863	36	群馬県	1.008	
7	滋賀県	5.650	22	愛知県	2.821	37	神奈川県	0.991	
8	新潟県	5.580	23	三重県	2.728	38	東京都	0.977	
9	岩手県	4.633	24	静岡県	2.686	39	秋田県	0.952	
10	石川県	4.314	25	千葉県	2.584	40	奈良県	0.723	
11	長野県	3.770	26	山梨県	2.361	41	兵庫県	0.180	
12	富山県	3.717	27	北海道	2.210	42	沖縄県	0	
13	鹿児島県	3.571	28	愛媛県	2.135	43	高知県	0	
14	京都府	3.439	29	栃木県	2.014	44	島根県	0	
15	宮城県	3.436	30	岐阜県	1.950	45	福井県	0	
							46	佐賀県	0
							47	鳥取県	0
全国平均							2.87		

表3 都道府県別更新受給者数 / 新規受給者数

1	鹿児島県	2	16	新潟県	0.149	31	岐阜県	0.083	
2	山形県	0.348	17	東京都	0.148	32	山梨県	0.08	
3	熊本県	0.311	18	大分県	0.133	33	神奈川県	0.077	
4	山口県	0.303	19	千葉県	0.122	34	福岡県	0.075	
5	広島県	0.274	20	和歌山県	0.115	35	茨城県	0.075	
6	岡山県	0.246	21	長崎県	0.111	36	愛媛県	0.065	
7	滋賀県	0.195	22	愛知県	0.111	37	大阪府	0.043	
8	長野県	0.186	23	北海道	0.108	38	秋田県	0.034	
9	宮城県	0.186	24	静岡県	0.108	39	群馬県	0.033	
10	岩手県	0.182	25	三重県	0.102	40	奈良県	0.017	
11	香川県	0.176	26	富山県	0.1	41	兵庫県	0.007	
12	青森県	0.174	27	徳島県	0.1	42	沖縄県	0	
13	石川県	0.167	28	京都府	0.096	43	高知県	0	
14	埼玉県	0.158	29	宮崎県	0.087	44	島根県	0	
15	福島県	0.154	30	栃木県	0.083	45	福井県	0	
							46	佐賀県	0
							47	鳥取県	0
全国平均							0.1576		

表4 更新理由としての後遺症(平成25年度)

1. 膵膿瘍	116 (27.8%)
2. 膵周囲膿瘍	175 (42.0%)
3. 膵液瘻	68 (16.3%)
4. 腸瘻	50 (12.0%)
5. その他	125 (30.0%)

(のべ417件中、複数記載あり)

表5 更新理由「その他」の具体的内容

1. 膵仮性嚢胞/嚢胞	60件 (48%)
2. 腸管狭窄/腸閉塞	14件 (11.2%)
3. 胆管狭窄/胆管炎	6件 (4.8%)
4. 膵管狭窄	6件 (4.8%)
5. 仮性動脈瘤	6件 (4.8%)
6. 血栓症	5件 (4.0%)

(のべ125件中、複数記載あり)

D. 考察

2011年の急性膵炎全国疫学調査の結果から推定された急性膵炎患者受療者数は63,080人であり、重症が19.7%⁹⁾であったことから推定すると、平成25年度の新規受給者数2,939人はまだ少ないと考えられる。なお、特定疾患治療研究事業は保険診療の際に自己負担が生じる患者を対象としているため、公的医療保険に加入していない患者、生活保護を受給している患者、障害者医療証や母子保健医療証など、他の法令に関する給付が行われているものは本制度の対象から除外されるほか、申請が承認されるまでに死亡した症例も含まれないためであろう。

平成25年度の新規受給者1人あたりの更新受給者数は0.16人で、前年度より増加した。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、平成24年度は13.2%であったが、平成25年度は14%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。

今回の検討でも、更新理由の後遺症として、「その他」を選択したものも多く認められた。その主な更新理由としては、膵仮性嚢胞が最も多く、糖尿病や急性膵炎再燃など、更新理由として不適切なものもあった。この一因としては、更新理由として後遺症を記載することと、病状の説明として後遺症を記載することが混同され

ていることが想定された。さらに、必須であるはずの更新理由欄に記載がないものが21件、旧書式、新規申請用書式などの不適切な書式で申請されているものが20件あり、厳格な運用が一部で行われていないことがうかがわれた。更新に関しては、各都道府県にかなりのばらつきがある。各都道府県に本調査結果をフィードバックし、本制度の適切な運用の啓発に引き続き務めることが重要であろう。

2. 急性膵炎初期診療コンセンサスの改訂

B. C. 方法と結果

改訂第3版の内容を以下に述べると、はじめに
目的・対象 急性膵炎の初期診療における注意事項
(研修医、一般臨床医への注意)

基本的診療方針

診断

腹部CT検査 成因の検

索 治療上の注意点

初期診療(発症48時間以内を基本とする) 重症度

評価 他院への転送: 高次医療施設への転

送時期, 転送の際の注意事項 高次医療施設

の定義 胆石性膵炎の診断・診療指針

ERCP 後膵炎の診断・治療指針 循環

動態の把握, モニタリングと輸液

モニタリングの指標

輸液 輸液ルート

その他, 輸液での注意事項 鎮痛

薬(開始時間, 種類, 使用量) 抗

菌薬(開始時間, 種類, 使用量)

蛋白分解酵素阻害薬

(開始時間, 種類, 使用量)

経腸栄養

その他の留意事項 ビタミン B1(Vit B1)の

投与

食事の開始時期, 上げ方について

高次医療施設における特殊治療法 蛋白分解酵素

阻害薬・抗菌薬持続動注療法

持続的血液濾過透析

(continuous hemodiafiltration: CHDF)

公費負担制度：啓発および適切な更新について急性膵炎診療チェックリスト

であった。今回特に修正・追加が必要と思われる箇所に

ついては

- ・診断(代表的な CT 像の提示)
- ・検査(必要な検査とその測定頻度)
- ・輸液(改訂ガイドラインでは更に踏み込んだ内容となっている)。
- ・予防的抗菌薬投与
- ・蛋白分解酵素阻害薬静脈内投与
- ・蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬動注療法
(改訂ガイドラインでは推奨度の変更や文言の修正・追加あり)
- ・経腸栄養(改訂ガイドラインでは早期導入が推奨)
- ・ERCP 後膵炎の診断・治療指針(ガイドライン作成が進んでおり，診断・予防・治療について整合性を持たせるべき)
- ・公費負担制度(重症急性膵炎が難治性疾患の指定から外れたため，新規患者申請は既に出来なくなっている)。

などが挙げられる。更に改訂ガイドラインで新しく盛り込まれる項目として，ACS(Abdominal compartment syndrome)などについても，当指針でも記載すべきかどうか検討を行う。

当指針ではこれまで，本研究班で得られてきた新しい知見を盛り込み，初期診療の流れ・治療内容を具体的に提示することを心がけてきた。更に，症例を提示して，具体的な治療例を提示することや，診療上の注意点，PIT FALLを示すことも検討項目として挙げていく。

D. 考察

現在，急性膵炎診療ガイドラインの改訂作業と ERCP 後膵炎診療ガイドライン作成作業が進められており，前者は2015年春に発刊予定である。ガイドライン発刊後に WG を立ち上げ，まず方向性・修正点につき協議，その後改訂作業を開始する予定である。

3. 急性膵炎治療のチーム医療モデルの確立

B. 方法

1. 各地域において，急性膵炎診療に係る複数の施設で会合を行い，各地域における施設間・施設内のチーム医療の問題点を検討・解決することにより，施設・診療科を越えた横断的チーム医療モデルを構築する(南大阪，秋田，北九州，他数地域)。
2. 参加者として，各地域における一次救急から三次救急まで携わっている施設の診療科(総合診療医，消化器内科医，集中治療医，外科医，放射線科医)，メディカルスタッフ(ICT, NST, MSW)，救急隊が挙げられる。
3. 各地域にて行われた会合で構築したチーム医療モデルを，発表・議論する全国レベルの研究会を開催し，本邦におけるチーム医療モデルのあり方を検討する。
4. 第一回研究会で発表・議論により得られた問題点・解決策を基にして，全国規模のアンケートを実施する。また，チーム医療モデル構築の取組みを，さらに他の地域へ拡大していく。

C. 結果

平成26年は，主に各地域における横断的チーム医療モデルの準備を始めた。平成27年8月頃に，全国規模の研究会を開催し，各地域で試みているチーム医療モデルについて議論を行い，幾つかの急性膵炎に対するチーム医療モデルを確立する。

D. 考察

急性膵炎患者に対する診療は，総合診療科，救命救急科，外科，内科，放射線科，NST, ICT 等，多くの診療科，医療チームが連携して行われる必要がある。しかしながら，各地域・病院における診療体制は統一されていないと考えられる。本調査研究では，各地域における急性膵炎に対するチーム医療についての現状を把握し，各地域における問題点を解決することにより，チーム医療モデルを構築することにより，急性膵炎の治療成績の向上が期待される。

表 6 重症例 vs 軽症・中等症例(診断時軽症・中等症例)

		軽症・中等症	重症	P値
～ 24時間	白血球数	10948	12029	0.065
	好中球数	8801	8828	0.681
	リンパ球数	1376	1178	0.101
	アルブミン値	4.0	3.9	0.172
	小野寺 PNI	47.1	45.6	0.182
	LDH	286	322	0.007
	LDH/リンパ球数比	2.6	3.7	0.007
24～48時間	白血球数	9877	12200	0.000

4. 急性膵炎重症化における免疫能低下の影響 - 急性膵炎全国調査の解析 -

B. 方法

2007年の全国調査に登録された急性膵炎症例 2,774例を対象として、免疫能指標や栄養指標が急性膵炎重症化の予測因子になりうるかを解析した。検討項目は、白血球数、好中球数、リンパ球数、アルブミン値、LDH 値、LDH/リンパ球数比、小野寺の PNI。測定ポイントは、発症後24時間以内、24～48時間、48～72時間、3～5日、6～7日、13～15日、26～30日。それぞれの測定ポイントにおいて、Mann-Whitney の U 検定を用いて重症例の危険因子を解析した。

C. 結果

経過中の最重症時での重症例と軽症・中等症例を比較検討した。すべてのポイントにおいて、重症例は軽症・中等症例に比べ白血球数や好中球数、LDH が有意に高値であり、リンパ球数、アルブミン値、PNI が有意に低値であった。一方、LDH/リンパ球数比は48時間以内では軽症・中等症例で有意に高値であったが、48時間以降は重症例が高値であった(表6)。

D. 考察

今回の検討では、重症例には白血球数や好中球などの炎症反応の高値例が多く、アルブミン値や PNI などの低栄養症例が多いことが分かった。また、診断時軽症・中等症例を対象に解析すると、発症早期は両者に差を認めず、時間経過とともに、重症例には炎症反応高値や低栄養状態になるため、これらのパラメーターは急性膵炎重症化の危険因子になりうることを示

唆された。しかしながら、さらに精度の高い結果を得るためには、本研究に特化した新たな調査を行うことが重要であると考えられた。

5. 急性膵炎の重症度判定、感染診断におけるプロカルシトニン、IL-6、HMGB1、sCD14-STの有用性に関する多施設共同臨床研究

B. 方法

1)急性膵炎診断時とその翌日、あるいは、2)急性膵炎後感染が疑われた際とその翌日に、採血を行い、各種マーカーを測定し、重症度、転帰を評価する。Primary endpoints は、1.各血中マーカーによる急性膵炎での重症度判定能。2.各マーカーによる急性膵炎での感染症発症の診断能とした。

C. 結果

各施設の倫理委員会を通過した施設から、症例集積を開始し、計80例、152検体を集計した。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。

6. 急性膵炎時の膵虚血早期診断における perfusion CT の有用性に関する多施設共同研究

B. 方法

急性膵炎の発症から3日以内に膵 perfusion

CTおよび造影 CTを実施する。また、発症から2-3週後に造影 CTを実施し、これを最終転帰とする。Perfusion CTのDICOMデータは同一の workstationにて解析する。造影 CT所見, perfusion CT 所見の読影は臨床データを知らない放射線科医師に依頼し、腓虚血の有無の評価を行う。Perfusion CTおよび造影 CTのそれぞれの感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、壊死の予測に関する ROC 解析を行う。

C. 結果 1) 多施設共同研究として急性腓炎時の腓虚血 早期診断における perfusion CT の有用性に関する研究計画書を作成し、国立病院機構仙台医療センターおよび近畿大学医学部の倫理委員会の承認を得た。なお、本研究は日本腓臓学会の臨床研究助成事業にも登録しているため日本腓臓学会においても研究計画を公開し、参加施設を公募する予定である。

2) 研究計画書概要

適格症例 20歳以上、症状発症から72時間以内に入院し

た患者で文書により同意を得た患者

perfusion CTの実施方法 発症から72時間以内に perfusion CTおよび造影 CT 検査を行う。検査にあたっては事前に十分な輸液を行い、可及的に脱水を補正しておく。通常、造影剤は100mlであるが、40~50mlを用いて発症から72時間以内に perfusion CTを行い、perfusion CT に引き続いて残りの造影剤にて通常の造影 CT 検査を行う。また、発症から2~3週間後に造影 CT を行い、その所見を最終転帰とする。MDCTを用いた perfusion CTの解析アルゴリズムには maximum slope 法と deconvolution 法、single compartment 法その他の解析方法があるが、各施設では施設の CT 機器に最適の解析アルゴリズムを用いて撮像してよいものとする。

画像データの評価

撮像された DICOM データ(連結可能匿名化されたもの)を回収し同一アルゴリズムで画像解析を行い、臨床データにアクセスできない2名の十分な経験を有する放射線科医師に依頼

し、腓虚血の有無、腓虚血の進展範囲を評価する。また、造影 CT 所見についても匿名化した画像を回収し、同様に評価する。腓虚血あるいは腓造影不良域は、腓を頭部、体部、尾部に3等分し、腓虚血部位を記載するとともに、1領域のみに限局している場合は進展範囲を $<1/3$ 、2領域におよぶ場合を進展範囲 $1/3 \sim 1/2$ 、2領域の全体または2領域を超える場合を進展範囲 $1/2 <$ と判定する。

治療介入の有無 本研究による治療への介入は行わないため、

各施設の治療方針に従って診療を行う。

調査票 調査表には臨床データとして入院経過中の腓

感染(感染性腓壊死、腓膿瘍)、臓器障害数、障害臓器名、手術の有無、術式、腓局所動注療法の有無、CHDFの有無、転帰などを記載し、連結可能匿名化したデータを回収する。

データの回収方法 連結可能匿名化された画像データ(perfusion

CTのDICOMデータ、造影 CT画像データ、および調査表)を書留便にて研究実施責任者に郵送する。

解析方法 発

症から72時間以内の画像診断における perfusion CTの腓虚血域と造影 CTの腓造影不良域と最終転帰(入院後2-3週間後造影 CT所見)の一致率を所見の有無、部位および範囲の各項目で検討し、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、ROC 解析を用いて両者の優劣を評価する。

研究期間 平成27年4月(倫理委員会承認後)~平成30年

3月

D. 考察

本研究班において共同研究として実施された pilot study¹⁰⁾では発症から3日以内に実施された造影 CTと perfusion CT所見の比較検討が行われ、2週間後の造影 CT 所見を最終転帰すると、感度は造影 CT所見, perfusion CT所見それぞれ0.65, 0.91, 特異度は造影 CT所見, perfusion CT所見それぞれ0.94, 0.96と perfusion CTが良

好な結果を示した。重症急性膵炎では、画像診断、とりわけ造影 CT 検査が急性膵炎の膵病変（膵実質壊死の有無、進展範囲）や炎症の膵外進展度の評価に有用とされ、重症度判定基準¹¹⁾のひとつとされている。しかし、発症早期においては、通常の造影 CT では造影不良域（膵虚血あるいは膵壊死）の有無の判定、膵の虚血域の描出が難しく、壊死の診断や予測・進展範囲の同定が困難なこともある。

最近、MDCT を用いた膵の灌流画像診断である perfusion CT を行うことで急性膵炎発症直後から膵の組織血流量の評価が可能となり¹²⁾、膵虚血の診断、壊死の進展予測が可能であるとする報告が散見される^{13),14),15)}。Perfusion CT により急性膵炎発症早期に膵の虚血を診断し、膵壊死や重症化を予測できればより早期から膵局所治療や集中治療を開始することができ、さらなる死亡率の低下が期待される。Perfusion CT により膵の虚血性変化とその進展範囲が明らかとなり、膵壊死の予測が可能となれば膵の炎症進展抑制や膵感染予防を目的とした膵局所治療の適応を明確化することが可能になると考えられる。

7. 包括的医療報酬制度における重症急性膵炎に対する診療報酬の妥当性の調査

B. 方法

多施設からの情報収集を実施するにあたり、三重大学臨床研究倫理委員会に「包括的医療報酬制度における重症急性膵炎に対する診療報酬の妥当性の調査」（審査番号：2811）と題して倫理審査を受け承認された。本研究では2014年～2016年にわたり、DPCで最も医療資源を投じた傷病名が「急性膵炎」である症例の DPC データ、EF ファイル情報を多施設から収集（DPC と出来高算定情報を基に患者個人情報は匿名化）することで、DPC と出来高算定の損益、治療に際し施行した手術・処置等を分析し、2014年診療報酬改訂の妥当性を評価する。

C. 結果

本年度は一施設のみの検討となっている。該当症例は4例（男性2例、女性2例）で重症：軽

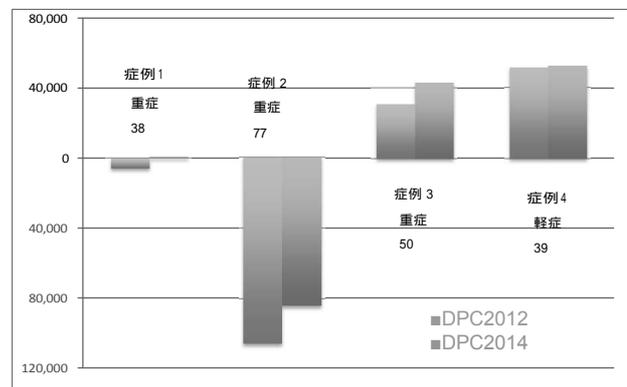


図2 DPC2012とDPC2014の比較

症は3：1であった。平均年齢は51.0歳であった。それぞれの症例に実際に行われた手術、処置を調べたところ、重症例3例で中心静脈注射が施行されていた。これらの中で軽症であった症例4では最も利益が多かった。重症例では経皮的ドレナージを行った症例と、経皮的ドレナージ+持続緩徐式血液濾過を行った症例では損失となっていた(図2)。

D. 考察

最近、重症急性膵炎に対する治療戦略が大きく変化し、walled-off necrosis (WON) になるまで保存的治療を行い、その後経皮的ドレナージを選択し、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り、それに伴って急性膵炎の治療は IVR や内視鏡的治療が増加し、開腹手術(いわゆる急性膵炎手術)は行われることが少なくなっている¹⁶⁾。すなわち重症急性膵炎に対する治療は、高侵襲的な全身麻酔下手術から、低侵襲的手術・処置を第1選択にする方向に移行しつつある。これに加えて人工呼吸器や持続緩徐式血液濾過装置の進歩・普及により救命率が上昇している。DPC と出来高算定の損益に関し、重症の方がより医療資源が投入されること、および ICU 入室期間がその損益に影響を与えること、CT にて重症と判断される群ほど医療資源投入比率が高いことも報告されている¹⁷⁾。

2014年診療報酬改訂で急性膵炎はさらに損失が小さくなったと思われるが、診療現場で選択される治療法が DPC では選択することが出来ない、また複数の特殊治療を選択することが出

来ないといったことがあり，より損失を少なくするための DPC の改善が必要である．また実際に DPC を登録する際には，手術 (K698\$ 等)には急性膵炎手術をはじめ腹腔鏡下胆嚢摘出術等が含まれているが，step up approach で頻用される経皮的ドレナージ術や超音波内視鏡下瘻孔形成術はその他の手術に分類され，手術・処置等 1 を選択することが出来ず，さらに重症・軽症も選択出来ない．本来であれば，これらの処置は手術に分類される必要がある．

8. 急性膵炎における抗菌薬の使用の実態調査と指針の作成

B. 方法

抗菌薬治療の実態調査 2006年1月から2014年6月に，三重大学医学部附属病院にて治療を行った急性膵炎患者 90例を対象とした．急性膵炎診療ガイドライン 2010を用いて重症度判定を行い，軽症(45例)と重症(45例)に分類し，抗菌薬投与の有無，抗菌薬の投与期間，治療期間中の使用抗菌薬の種類，抗菌薬多剤併用の有無，使用抗菌薬の内訳について，両群で比較を行った．

予防的抗菌薬の実態調査 2006年1月から2014年6月に，三重大学医学部附属病院にて治療を行った上記の急性膵炎患者 90例のうち，詳細な診療情報が得られ，かつ他院で先行治療が行われたものを除いた56例を対象とした．同様に軽症(30例)と重症(26例)に分類し，予防的抗菌薬の有無，発症から予防的抗菌薬投与までの時間，使用した予防的抗菌薬の内訳，膵局所感染の発生，膵外感染症の発生について，両群で比較した．

C. 結果

抗菌薬治療の実態調査 対象90例のうち96.7% (87例)で抗菌薬が使用され，抗菌薬投与期間(median)は9日(0-139)であった．治療期間中の使用抗菌薬の種類は1種類 52.2%(47例)，2種類 18.9%(17例)，3種類 7.8%(7例)で，約半数は治療期間中に使用された抗菌薬は1種類であった．治療期間中に

抗菌薬の併用投与が行われたのは15.6%(14例)であった．

重症度別にみると，軽症 45例，重症 45例であった．抗菌薬投与は軽症 93.3%(42例)，重症 100%(45例)で行われていた．抗菌薬投与期間(median)は，軽症 8日(0-61)，重症 16日(4-139)で，軽症と比較して重症では有意に投与期間が長かった($p<0.001$)．治療期間中の使用抗菌薬の種類は，軽症では1種類 55.6%(25例)，2種類 22.2%(10例)，3種類以上 15.6%(7例)であるのに対し，重症では1種類 48.9%(22例)，2種類 15.6%(7例)，3種類以上 35.6%(16例)で，3種類以上の使用は重症例で高率であった(図 3)．治療期間中に使用された抗菌薬の種類は，軽症と比較して重症で有意に多かった($p=0.035$)．さらに軽症と比較して重症でカルバペネム系抗菌薬の使用頻度が高率であった(35.4%vs.45.8% $p=0.332$)

予防的抗菌薬の実態調査 対象56例のうち96.4% (54例)で抗菌薬が使用されていた．予防的抗菌薬投与のタイミングについてみると，発症 24時間以内 77.8%(42例)，24から48時間 14.8%(8例)，48から72時間 5.6%(3例)，72時間以降 1.9%(1例)であり，98.1%が72時間以内に予防的抗菌薬投与が開始されていた．

重症度別にみると，軽症 30例，重症 26例であった．予防的抗菌薬投与は軽症 93.3%(28例)，重症 100%(26例)で行われていた．予防的

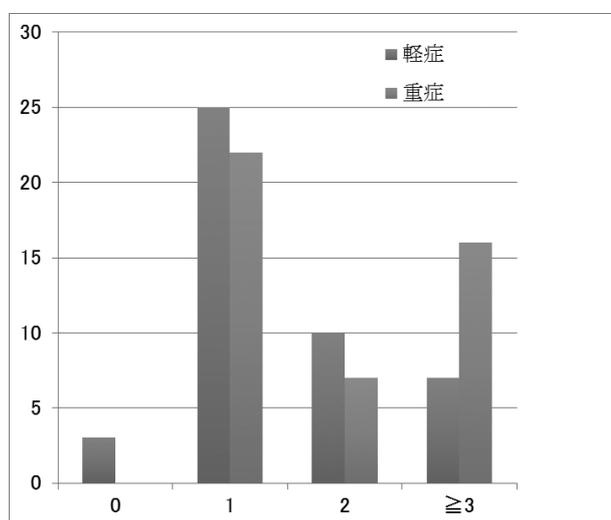


図3 重症度別に見た使用抗菌薬数

抗菌薬の投与の開始時期についてみると、軽症では発症 24時間以内 (82.1% 23例), 24から48時間 (7.1% 2例), 48から72時間 (7.1% 2例), 72時間以降 (3.6% 1例)であるのに対し、重症では発症 24時間以内 (73.1% 19例), 24から48時間 (23.1% 6例), 48から72時間 (3.8% 1例)であった。軽症ではほぼ全てで、重症では全てで、72時間以内に予防的抗菌薬の投与が開始されていた。予防的抗菌薬投与におけるカルバペネム系の使用頻度は、軽症と比較して重症で有意に高率であった(46.4%vs.84.7% $p=0.004$)。

予防的抗菌薬投与の有無と膵局所感染の発生、膵外感染症の発生との関係を調査したが、軽症では膵局所感染の発生 0%, 膵外感染症の発生 3.3% (1例)と非常に低率であったため、重症では全例で予防的抗菌薬投与が行われていたため、予防的抗菌薬投与の有無と膵局所感染の発生、膵外感染症の発生との関係を評価できなかった。予防的抗菌薬投与が行われた重症例での膵局所感染の発生は30.8% (8例), 膵外感染症の発生は11.5% (3例)であった。

D. 考察

2009年に急性膵炎診療ガイドラインが改訂された(2009年7月30日 第3版第1刷発行)。急性膵炎診療ガイドライン2010(第3版)¹⁸⁾は、前版と同様に軽症例に対しての予防的抗菌薬投与は不要としている。しかし、軽症例でも経過中に重症化する症例があることや、胆石性膵炎の明確な診断基準がないことで、依然として予防的投与が行われている。一方、近年のメタ解析^{19,20)}は、重症に対しての予防的抗生剤投与が、膵局所感染合併率、死亡率ともに低下させないと報告しているため、急性膵炎診療ガイドライン2010(第3版)では、重症例の予防的抗菌薬投与は推奨度Aから推奨度Bへと格下げとなった。しかし、臨床の現場では発症早期から長期にわたる抗菌薬投与が行われている。

今後は多施設で症例の集積を行い、予防的抗菌薬の実態調査と、予防的抗菌薬投与の有無や開始の時期で、膵局所感染・膵外感染症の発生がどのように変化するか検討を行う必要があると考えられた。

9. 急性膵炎における栄養療法の実態調査と 指針の作成

B. 方法

2014年12月に急性膵炎診療内容に関する郵送によるアンケートを、研究班員、日本膵臓学会、日本肝胆膵外科学会、日本腹部救急医学会の評議員に実施した。

また、急性膵炎診療ガイドライン2015の作成にあたって、早期経腸栄養を実施するための推奨を記載するように努めた。

C. 結果

該当者に急性膵炎診療内容に関する郵送によるアンケートを行い回収した。今後、解析を行う。

急性膵炎診療ガイドライン2015では、経腸栄養に関し以下のような推奨を行った。

COQ30 経腸栄養はどの時期に開始するか？ 経腸栄養は早期に開始すれば、合併症発生率を低下させ生存率の向上に寄与するので、遅くとも入院後48時間以内に開始することが望ましい。(推奨度2, レベルA)

COQ31 経腸栄養はどの経路で行うか？ 原則として Treitz 靭帯を超えて空腸まで挿入した経腸栄養チューブを用いることが推奨される。ただし、空腸に経腸栄養チューブが挿入できない場合には、十二指腸内や胃内に栄養剤を投与してもよい。(推奨度2, レベルB)

COQ 経腸栄養剤として何を使用するか？

経腸栄養剤としては粘性や浸透圧などを考慮して、消化態栄養剤、半消化態栄養剤、成分栄養剤のいずれかを選択する。(レベルB)

D. 考察

診療ガイドラインで経腸栄養に関する記述を増やした。これ以外に、関連学会/研究会で、経腸栄養の開始基準等を、経腸栄養の演題やシンポ等で積極的に広報することも必要と思われる。また、パンフレットやモバイルアプリを作成し、普及することを計画するべきである。3年後をめどに急性膵炎の診療アンケート調査を再度行い、ガイドラインや普及活動の効果を評価する必要がある。

10. DPC データを用いた診療科・施設間における急性膵炎患者の診療内容およびアウトカムの差異の実態調査

B. 方法

平成22年4月～平成25年3月にDPC登録された急性膵炎患者について入院からの日毎の検査項目・治療薬剤などの診療実態を明らかにし、予後との関係などから臨床指標を検討した。

C. 結果

対象症例は50,737名で、男性32,855名、女性17,882名であった。重症6,187例、軽症例35,988例、不明8,562例で、ICU入室患者は1,760例で、28日以内の死亡患者は870例であった。6日目まで毎日1万2,000例を超える症例でアミラーゼが採血されていた。また、経腸栄養剤エレンタールは軽症例では5日目に、重症例では7日に開始のピークが認められた。

D. 考察

食事開始の目安に使用するという方法はあるにせよ、軽症例で、アミラーゼ採血を入院2日目以降に行う臨床的意義は乏しい。臨床指標になる可能性が低い、アミラーゼがこれほど多く検査されている実態が明らかになった。また、エレンタールのみでの検討ではなく、他の経腸栄養剤でも評価が必要であるが、少なくとも早期経腸栄養は実現できていないことがわかる。予後との因果関係を証明することは困難かもしれないが、現状を明らかにすることで、早期経腸栄養の推進力にできないかを検討すべきであると考えられた。

11. 急性膵炎診療ガイドラインの改定

B. 方法

近年、Atlanta分類での膵炎の定義が変更されたことや膵局所合併症に対する治療法が変化して来たこともあり、新たな知見を踏まえた、より臨床に則したガイドラインが必要となり、診療ガイドラインを改定することとなった。ガイドライン作成委員会は、まず、疾患の臨床的な特徴と疫学的特徴、日本における医療背景(保険診療、難病指定との関係)をまとめた。こ

の結果をもとに、診療ガイドラインがカバーする内容を検討し、ガイドラインにおいて推奨診療を提示すべき重要な臨床課題を検討した。ガイドライン作成委員は、企画(SCOPE)で決定された重要な臨床課題に基づき、第1版～第3版で用いたクリニカル・クエスチョン(CQ)を再検討し、必要に応じて新規作成した。CQ毎に、上記SCOPEで提示されたアウトカムごとに、GRADEの評価法を用い、個々の論文を総合して評価・統合した「エビデンス総体(body of evidence)」として評価した。必要な場合には、システマティックレビュー担当委員によって、新たなメタ解析を行った。推奨の強さは、エビデンスの確かさ、患者の意向・希望、益と害、コスト評価、の4項目を評価項目とした。コンセンサス形成方法は、Delphi法、nominal group technique(NGT)法に準じて投票を用い、70%以上の賛成をもって決定とした。

C. 結果

改訂Atlanta分類に準拠し急性膵炎の局所合併症を定義し、これらに対するstep-up approachを推奨した。また、新たに、Abdominal compartment syndrome、医療費からみた急性膵炎の章を設けた。公聴会、評価委員会での意見を参考に改訂を加え、2015年3月に「急性膵炎診療ガイドライン2015」として刊行した。今後、ガイドライン普及のために、関連組織のホームページに掲載、ダイジェスト版の作成、診断や重症度判定が可能で、Pancreatitis Bundles やそのチェックリストも搭載したモバイルアプリも開発予定である。

D. 考察

診療ガイドラインは臨床での変化に伴って改定されていくことが大切であり、今回、改定を行った。今後は、ガイドラインの普及を図り、より多くの医療スタッフに使用してもらうための方策の実施が重要である。また、ガイドラインの評価が行われ、さらに良いガイドラインに改定されることも必要であろう。

12. DPC データを用いた急性膵炎の疫学調査

B. 方法

対象は平成22～24年の3年間に急性膵炎(K85)を主病名として、登録されたDPC参加病院に入院した20歳以上の患者である。これらの全入院患者数、年齢、男女比、予後因子スコアCT Gradeに加え、重症度別の死亡率について解析を行った。

C. 結果

急性膵炎全体では38,916例で、死亡率は3%であった。予後因子スコア3点以上の重症例は3,686例で、死亡率14.2%、造影CT Grade 2以上の重症例は8,503例で、死亡率5.5%、ともに陽性は1,954例で、死亡率15.1%であった。予後因子スコア別死亡率は、スコアの上昇に伴い、上昇した。一方、造影CT Gradeの上昇に伴い、死亡率は上昇したが、その上昇の程度は軽度であった。

D. 考察

予後因子スコアは多数項目による算定により臓器不全をとらえていると考えられ、より死亡率に直結していた。一方、造影CT Gradeは膵臓局所のみ重症度評価は1つの指標でしかなく、死亡率は軽度の上昇に留まり、重症度評価以外にも診断や治療方針の指標としての意味合いがより大きいと考えられた。

13. 膵炎局所合併症に対する治療の実態調査

B. 方法

膵炎局所合併症に対する治療の実態調査のためのWorking Group(WG)を組織した。WG検討会を行い、今後の調査の方法、内容について検討した。

C. 結果

先行研究において、2011年急性膵炎全国調査では膵炎局所合併症治療症例自体が少ないとの結果が報告され、JENIPaN study²¹⁾ではアンケート実施時期が2005-2011年と内視鏡治療自体の黎明期であったため症例の選定、治療実施時期にかなりのばらつきがみられたことが報告された。

これらの議論を踏まえ、本研究における実態調査は、次回の急性膵炎全国調査を利用するのではなく、2010-2014年の5年間を対象期間として本WG独自の後ろ向き調査を実施することとした。調査医療機関は、外科系は日本肝胆膵外科学会高度技能施設A・Bを対象とし、内科系は学会抄録から内視鏡的治療を行っている医療機関データベースを作成し対象とすることとした。今後、1次調査として症例数調査を、2次調査として症例profile調査を計画し、2016年1月に第1次報告を行う予定で、調査を進める。

D. 考察

2012年に公開された改訂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)として、2014年本研究班で膵炎局所合併症コンセンサスを公開したが、本コンセンサスの実施コンプライアンスを高めるためにも、実態調査は不可欠と考えられる。実臨床においては、膵炎局所合併症に対する治療は、従来、外科的なドレナージ、ネクロセクトミーが行われ、経乳頭的治療、経消化管的治療、経腹腔鏡的治療といった低侵襲治療が、近年急速に広まりつつある。このコンセンサスと実臨床との解離の有無、低侵襲治療施行後の合併症の発生状況などを検討することは重要であり、今後の急性膵炎重症度判定基準、診療ガイドライン改定へ向けて有用となるエビデンス作成を目指したい。

14. ERCP 後膵炎のガイドラインの作成

B. 方法

臨床課題を10個選び各々に対して以下のCQを作成した。

CQ1-01 膵腫瘍に対して ERCP は行われるべきか。

CQ1-02 胆道癌症例に対して ERCP を施行するべきか？

CQ1-03 慢性膵炎症例に対して ERCP は施行するべきか？

CQ1-04 胆石症に対して ERCP を施行するべきか

臨床課題 2 : ERCP適応を考慮する場合に ERCP 後膵炎の予測をすることによって患者に、より適切な情報を提供する

CQ2-1 膵液流出障害があると、ERCP 後膵炎が発症しやすいか？膵液流出障害はどのような時に生ずるか？

CQ2-1-1 膵液流出障害があると、ERCP 後膵炎が発症しやすいか？

CQ2-1-2 膵液流出障害はどのような時に生ずるか？

CQ2-1-2a 検査時間・膵管への造影剤注入量・圧、カニキュレーション回数は ERCP 後膵炎発症に關与する。

CQ2-1-2b 膵管擦過や IDUS は ERCP 後膵炎発症に關与するか？

課題 3 : 病歴聴取することで ERCP 後膵炎を予測できるか？

CQ3-01 ERCP 後膵炎を起こしやすい要因で病歴聴取により分かるものはあるか？

CQ3-02 ERCP 後、強い腹痛の出現は ERCP 後である可能性はあるか？

CQ3-03 ERCP 後、腹部の診察所見で ERCP 後膵炎は診断できるか？

課題 4 : ERCP 後膵炎の危険因子

CQ4-01 ERCP 後膵炎の患者側危険因子にはどのようなものがあるか？

CQ4-02 ERCP 後膵炎の手技側危険因子にはどのようなものがあるか？

臨床課題 5 : ERCP のインフォームドコンセント

CQ5-1 ERCP のインフォームドコンセントにおいて、特に重症膵炎の発症率および死亡率説明は必須か？

CQ5-2 診断的 ERCP の場合、MRCP による代替の可否について説明すべきか？

臨床課題 6 : ERCP 後膵炎の早期診断と方法

CQ6-01 ERCP 後膵炎の発症早期の診断に最適な時期は術後何時間か？

CQ6-02 診断に最良な膵酵素は何か？臨床で

用いる場合はどれが使いやすいか？

CQ6-03 Procalcitonin(PCT)の測定は、ERCP 後膵炎の重症度に有用か？

臨床課題 7 : ERCP 後膵炎の診断基準の診断能 ERCP 後膵炎の診断基準および重症度判定について

CQ7-01 ERCP 後膵炎が疑われる患者で胸腹部 X 線撮影を施行することは急性膵炎の診断率の向上につながるか？

CQ7-02 ERCP 後膵炎が疑われる患者で早期に US, CT, MRI を施行することは急性膵炎の診断率の向上につながるか？

臨床課題 8 : ERCP 後膵炎の診断基準および重症度判定に

CQ8-01 厚生労働省の重症度判定基準は ERCP 後膵炎の重症度の判定に適しているか？

CQ8-02 ERCP 後膵炎の重症度判定を早期に行うことは、死亡率の改善、および合併症率の低下につながるか？

臨床課題 9 : ERCP 後膵炎の治療

CQ9-01 ERCP 後膵炎の治療

CQ9-02 ERCP 後膵炎の治療に蛋白分解酵素阻害薬を投与すると投与しない場合と比べ治療期間を短縮するか？

CQ9-03 ERCP 後膵炎の治療に大量輸液は、通常輸液場合と比べ予後を改善するか？

臨床課題 10 : ERCP 後膵炎の予防

CQ10-01 蛋白分解酵素阻害剤は ERCP 後膵炎を予防するか？薬剤による違い、投与法の違い、投与量の違いはあるか？

CQ10-02 NSAIDs は ERCP 後膵炎を予防するか？投与量の違いはあるか？

CQ10-03 ソマトスタチンは ERCP 後膵炎を予防するか？

CQ10-04 ステロイドは ERCP 後膵炎を予防するか？

CQ10-05 膵管ステント留置は ERCP 後膵炎を予防するか？使用する膵管ステントの径や長

さ，形状で予防効果は異なるか？

CQ10-06 WGC (Wire-guided cannulation) は ERCP 後膵炎を予防するか？

それぞれに関して，文献検索，評価シート作成，推奨度の決定と推奨文の作成を行い，日本膵臓学会大会等で公聴会を開催した。

C．結果

現在，日本膵臓学会での公聴会が終了している．その質疑をもとに文章を修正し，平成26年度難治性膵疾患に関する調査研究班で発表した．今後，難治性膵疾患に関する調査研究班と日本膵臓学会の連名で日本膵臓学会機関紙「膵臓」に投稿する予定である．

D．考察

ERCP 後膵炎のガイドラインを作成した．今後このガイドラインを用いることにより，ERCP 後の膵炎は所頻度の低下につながるかどうか，検証のための調査を行う必要がある．

(倫理面への配慮)

急性膵炎時の膵虚血早期診断における perfusion CT の有効性に関する多施設共同研究，急性膵炎における抗菌薬の使用の実態調査と指針の作成，急性膵炎の重症度判定，感染診断におけるプロカルシトニン，IL-6，HMGB の有用性に関する研究の各研究は研究代表者の施設である近畿大学医学部の倫理委員会の承認済みである．包括的医療報酬制度における重症急性膵炎に対する診療報酬の妥当性の調査は施行施設の倫理委員会の承認済みである．重症急性膵炎における免疫能低下の実態解析，急性膵炎における栄養療法の実態調査と指針の作成，膵炎局所合併症に対する治療の実態調査の各研究は，現在近畿大学医学部倫理委員会に承認申請中である．

E．参考文献

1. 大槻 眞，木原康之．平成18年度重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況．厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

業難治性膵疾患に関する調査研究班．平成19年度総括・分担研究報告書2008；65-72

2. 下瀬川徹，正宗 淳．平成19年度重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況．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．平成20年度総括・分担研究報告書2009；41-44
3. 下瀬川徹，正宗 淳．平成20年度重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況．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．平成21年度総括・分担研究報告書2010；43-47
4. 下瀬川徹，正宗 淳．平成21年度重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況．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．平成22年度総括・分担研究報告書2011；44-48
5. 下瀬川徹，正宗 淳．平成22年度重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況．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．平成23年度総括・分担研究報告書2012；42-46
6. 下瀬川徹，正宗 淳，菊田和宏．平成23年度重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況．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．平成24年度総括・分担研究報告書2013；49-53
7. 下瀬川徹，正宗 淳，菊田和宏．平成24年度重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況．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．平成25年度総括・分担研究報告書2014；63-67.
8. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013; 62: 102-111
9. 下瀬川徹，濱田 晋，正宗 淳，廣田衛久，

- 辻 一郎. 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班. 平成25年度総括・分担研究報告書 2014;51-56
10. 武田和憲, 下瀬川 徹, 伊藤鉄英 他. 急性膵炎重症化早期予知としての perfusion CT の有用性. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業(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 平成25年度総括・分担研究報告書 pp.90-93, 2014.
 11. 武田和憲, 大槻 眞, 片岡慶正 他: 急性膵炎の診断基準・重症度判定基準最終改定案. 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17年度総括・分担研究報告書 pp27-34,2006.
 12. Bize PE, Platon A, Becker CD et al. Perfusion measurement in acute pancreatitis using dynamic perfusion MDCT. *AJRAmJ Roentgenol* 2006;186:114-8.
 13. Tsuji Y, Watanabe Y, Matsueda K et al. Usefulness of perfusion computed tomography for early detection of pancreatic ischemia in severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1506-8.
 14. Tsuji Y, Yamamoto Y, Yazumi S et al. Perfusion computerized tomography can predict pancreatic necrosis in early stage of severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*2007;5:1484-92.
 15. 武田和憲, 木村憲治, 佐藤明弘: perfusion CT による急性壊死性膵炎の診断. *膵臓* 2007;22:547-55.
 16. Babu RY, Gupta R, Kang M, et al. Predictors of surgery in patients with severe acute pancreatitis managed by the step-up approach. *Ann Surg* 2013; 257: 737-50.
 17. 飯澤祐介, 安積良紀, 伊佐地秀司:【急性膵炎の診断と治療:新しい動向】医療資源投入量からみた急性膵炎重症度の再評価. *膵臓* 2014;29(2):163-170
 18. 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会. 急性膵炎診療ガイドライン 2010(第3版). 東京, 金原出版, 2010.
 19. Bai T, Gao J, Zou DW, Li ZS. Antibiotics prophylaxis in acute necrotizing pancreatitis: an update. *AmJ Gastroenterol*. 2010;105:705-707.
 20. Wittau M, Mayer B, Scheele J, et al. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46:261-270
 21. Yasuda I, Nakashima M, Iwai T, et al. Japanese multicenter experience of endoscopic necrosectomy for infected walled-off pancreatic necrosis: The JENIPaN study. *Endoscopy* 2013; 45:627-34.
1. 論文発表
1. Aso A, Igarashi H, Matsui N, et al. Large area of walled-off pancreatic necrosis successfully treated by endoscopic necrosectomy using a grasping-type scissors forceps. *Dig Endosc*. 2014; 26(3):474-477.
 2. Fujishima S, Gando S, Mayumi T, et al. A multicenter, prospective evaluation of quality of care and mortality in Japan based on the Surviving Sepsis Campaign guidelines. *J Infect Chemother*.2014;20(2):115-120.
 3. Ogura H, Gando S, Mayumi T, et al. Epidemiology of severe sepsis in Japanese intensive care units: A prospective multicenter study. *J Infect Chemother*.2014;20(3):157-162.
 4. Murata A, Okamoto K, Mayumi T, et al. Age-related differences in outcomes and etiologies of acute abdominal pain based on a national administrative database.

- Tohoku J Exp Med.2014;233(1) .
5. Yuhara H, Ogawa M, Kawaguchi Y, et al. Smoking and risk for acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreas* 2014;43(8) :1201-1207.
 6. Hamada S, Masamune A, Kikuta K, et al. Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. *Pancreas*.2014;43(8) :1244-1248.
 7. 藤永 和寿,飯澤 祐介,伊佐地秀司 他.【膵炎に対する低侵襲的治療の進歩】急性膵炎の経皮的治療 Step-up approach法の1st stepとしての役割. *胆・膵* 2014; 35: 405-411.
 8. 藤永 和寿,飯澤 祐介,伊佐地秀司 他.急性膵炎の診断と治療:新しい動向【医療資源投入量からみた急性膵炎重症度の再評価】. *膵臓* 2014; 29: 163-170.
 9. 伊佐地 秀司,種村 彰洋,安積 良紀.【急性膵炎の診断と治療:新しい動向】急性膵炎における WON の概念とは. *膵臓* 2014; 29:202-209.
 10. 伊佐地 秀司.膵膿瘍と WON(被包化壊死). *肝胆膵治療研究会誌* 2014;12:86-90.
 11. 下瀬川 徹,糸井 隆夫,佐田 尚宏,他,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.膵炎局所合併症(膵仮性嚢胞,感染性被包化壊死等)に対する診断・治療コンセンサス. *膵臓* 2014; 29: 777-818.
 12. 奥田 善大,藤永 和寿,種村 彰洋,他【膵炎大全~もう膵炎なんて怖くない~】膵炎の治療 膵炎に対する手術適応と手技. *胆と膵* 2014; 35: 1085-1092.
 13. 藤森尚,五十嵐久人,伊藤鉄英 他.ウイルス性急性膵炎. *胆と膵* 2014;35(特大号) :1165-1169.
 14. 李倫學,肱岡真之,伊藤鉄英 他.虚血性膵炎. *胆と膵* 2014;35(特大号) :1181-1185.
 15. 下瀬川 徹,糸井隆夫,佐田尚宏 他.膵炎局所合併症(膵仮性嚢胞,感染性被包化壊死等)に対する診断・治療コンセンサス. *膵臓* 2014;29:775-818.
 16. 下瀬川 徹.膵炎局所合併症(膵仮性嚢胞,感染性被包化壊死等)に対する診断・治療コンセンサス. *膵臓* 2014;29:777-818.
 17. 佐田尚宏.特集:急性膵炎の診断と治療:新しい動向.感染を合併した WON (Walled-off necrosis)の治療.外科的アプローチ. *膵臓* 2014;29:233-228.
 18. 佐田尚宏.特集:膵炎に対する低侵襲治療の進歩.急性膵炎の治療方針.胆と膵. 2014;35:399-404.
 19. 佐田尚宏.【膵炎大全~もう膵炎なんて怖くない~】膵炎各論 アルコール性膵炎.胆と膵. 2014; 3 :1125-1129.
 20. 佐田尚宏【感染症診療 update】(II章)主要な臓器感染症 腹腔内感染症重症急性膵炎(膵壊死部感染). *日本医師会雑誌*. 2014;143:S166-S168.
 21. 向井俊太郎.特集:急性膵炎の診断と治療:新しい動向.感染を合併した WON (Walled-off necrosis)の治療.内視鏡的アプローチ. *膵臓* 2014;29:210-222.
 22. 武田和憲.急性膵炎における手術の役割と適応. *胆と膵* .2014;35:421-428.
 23. 武田和憲.膵臓疾患.最新消化器看護. 2014;19:24-31.
 24. 竹山宜典.重症急性膵炎術後に必要な診療・治療. *肝胆膵* 2014;6(1) :7-11.
 25. 竹山宜典.基礎:重症膵炎と Bacterial translocation. *G.I.Research*.2014;2(4) :25 (329) -2(333) .
 26. 竹山宜典.急性膵炎の重症化機序. *胆と膵* .2014;35(10) :1021-1028.
 27. 菊田和宏,正宗淳,下瀬川 徹.全国調査からみた急性膵炎における耐糖能障害. *消化と吸収* 2014;36:253-256.
 28. 菊田和宏,正宗淳,濱田晋,下瀬川 徹.我が国の急性膵炎の予後. *膵臓* 2014;29:151-156.
 29. 真弓俊彦,遠藤 武尊,山田 晋司 他.肝・胆道感染症ガイドライン. *感染症道場* 2014; 3(1) :34-39.
 30. 真弓俊彦.急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン2013. *診療ガイドライン*

Manual on Research Evidence & Clinical Experience UP-TO-DATE 2014:52-56.

31. 真弓俊彦 . 急性胆管炎 , 胆嚢炎の診療指針 . 救急・集中治療最新ガイドライン2014-15 2014;316-320.
32. 桐山 勢生 , 高田 忠敏 , 吉田 雅博 他 . TG13 : 多施設共同研究からの新診断基準(何が旧来の診断基準をかえさせたのか?). 日本腹部救急医学会雑誌 2014;34 (3) :621-625.
33. 横江 正道 , 桐山 勢生 , 真弓俊彦 他 . TG13 : 重症度判定基準のポイント(臨床現場との乖離をいかに埋めるか?). 日本腹部救急医学会雑誌 2014;34 (3) :627-632.
34. 岡本 好司 , 真弓俊彦 , 三浦文彦 他 . TG13 : Management Bundle と今後のガイドライン評価計画 . 日本腹部救急医学会雑誌 2014;34 (3) :671-676.
35. 真弓俊彦 , 遠藤武尊 , 染谷一貴 他 . 急性膵炎の診断と重症度判定 . 膵臓 2014;29(2) 157-162.
36. 真弓俊彦 , 染谷一貴 , 大坪広樹 他 . 腹部 急性胆管炎・胆嚢炎診療 ガイドライン 2013 . EMERGENCY CARE(1349-6557). 2014:77-81.
37. 横江正道 , 真弓俊彦 , 竹山宜典 . 急性膵炎における経腸栄養の重要性 -全国アンケート調査の結果から -.膵臓2014;29 (2) :196-201.
38. 真弓俊彦 , 山口優子 , 高橋直樹 他 . 高齢者福祉施設における急変対応の現状 . CURRENT THERAPY.2014;32(8) :728-731.
39. 真弓俊彦 , 染谷一貴 , 山口優子 他 . 膵炎の概要と分類 急性膵炎の診断基準 , 重症度判定 , 初期診療の留意点 ~ Pancreatitis bundles ~ . 胆と膵 . 2014;35: 1015-1020.
40. 真弓俊彦 , 染谷一貴 , 山口優子 他 . 急性膵炎診療ガイドライン 2010年第3版改訂の重要ポイント . 肝胆膵 . 2014; 696: 1097-1102.
41. 湯原宏樹 , 川口義明 , 峯徹哉 . 蛋白分解酵

素阻害剤 3 剤と NSAIDs の ERCP 後膵炎予防効果に関するメタ解析 . 日本消化器内視鏡学会 . 2014;56(1.1) :971.

42. 川口義明 , 中郡聡夫 , 峯徹哉 . 閉塞性慢性膵炎に対する内視鏡治療と外科治療の現状 . 日本消化器内視鏡学会 . 2014; 56 (1.1) :931.
43. 阪上順一 , 片岡慶正 , 保田宏明 他 . 血流から見た急性膵炎の初期病態 : US による検討 . 膵臓 2014;29(2):171-177 . 峯 徹哉 . ERCP 後膵炎の病態と対策 . 日本消化器内視鏡学会 . 2014;56(1.1) :970 .
44. 峯 徹哉 , 川口義明 , 小川真実 他 . ERCP 後膵炎の予防について . 肝胆膵 2014;69 (6) :1103-1108.

G . 結論

本研究は , 嚢胞性線維症 , 慢性膵炎 , 自己免疫性膵炎 , 急性膵炎という難治性膵疾患の治療成績の向上を目指すもので , それには現時点でのこれらの疾患の実態調査に基づいた疫学的事実を把握するとともに , その疾患固有の遺伝的 , 社会的背景を把握することが重要である . 本年度は , これまでの本研究班の研究を継続するとともに , 新たな試みとして , 患者および患者家族と研究者との円滑なコミュニケーションを図るために患者会開催などの相方向的啓発活動を開始した . さらにこれらの疾患治療における医療資源の有効活用と治療の均霑化を目的としたチーム医療の導入の試みを開始した . 本研究は単年度の研究ではあるが , これらの研究はまだその緒に就いたばかりであり , 今後も継続して研究者の意思を統一し資源と努力を傾注する必要があると考えられた .

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 |