

期の低栄養状態を回避し、慢性膵炎の予後の向上に役立つことが期待できる。

### 13. 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

京滋地区の歯科・形成を除く3266医療機関(京都府2420医療機関, 滋賀県846医療機関)に対する慢性膵炎疼痛対策としての経腸栄養の調査を実施した。アンケート内容は、質問形式とした。

#### C. 結果

有効回答が得られた医師の勤務先は、88%が開業医で、専門分野は、内科系54%、外科系16%、小児科5%の順であった。慢性膵炎の代償期で腹痛を有する症例の治療について、禁酒を中心とした生活指導に併せ、食事療法(脂肪制限)についても指導しているかとの質問に対して、しっかりしている13%、まあまあしている53%となっていた。その際の栄養剤の使用に関しては、80%が使用していなかった。栄養剤を使用する医師に対する質問では、成分栄養剤(エレンタール)44%で半消化態栄養剤(エンシュア/ラコール)が56%となっており、消化態栄養剤(ツイライン)を使用する医師はみられなかった。

成分栄養剤「エレンタール」に膵疾患の適応があることを知っている医師は28%であり、慢性膵炎の腹痛に成分栄養剤「エレンタール」を使用していない医師が84%であった。慢性膵炎の腹痛に成分栄養剤「エレンタール」は有効か、との質問に対しては、大変有用である2%、まあまあ有用である18%、有用と思わない3%の結果を得た。

#### D. 考察

一般臨床医は、慢性膵炎の代償期で腹痛を有する症例に食事療法(脂肪制限)について66%の医師が指導すると回答しているが、エレンタールが膵疾患に対して保険適応をもつことを知っている医師は28%にとどまり、慢性膵炎の腹痛に成分栄養剤エレンタールを毎回使用する

(0%)、時々使用する(4%)、使用したことがある(12%)であり、使用したことがない(84%)が大半を占めていた。腹痛時の有用性については、大変有用である(2%)、まあまあ有用である(18%)と有用性を評価していた医師は20%にすぎなかった。

回答率は少ないものの、腹痛時の投与量・投与期間は1包80g～2包160g(32%)・1ヶ月未満(37%)の回答が多いことは2014年度のエキスパートに対する調査と類似していた。

#### E. 参考文献

1. Díte P, Ruzicka M, Zboril V, Novotný I. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2003; 35: 553-8.
2. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, Busch OR, Stoker J, Laméris JS, Dijkgraaf MG, Huibregtse K, Bruno MJ. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 2007; 356: 676-84.
3. Cahen DL, Gouma DJ, Laramée P, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, Busch OR, Fockens P, Kuipers EJ, Pereira SP, Wonderling D, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2011; 141:1690-5.
4. 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.
5. 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.
6. 三浦順子. 膵性糖尿病における糖尿病性合併症とインスリン療法. *東京慈恵会医科大学雑誌*1993; 108: 351-365

## F. 研究発表

### 論文発表

1. Isaji S, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Wada K, Yokoe M, Itoi T, Gabata T. Revised Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: revised concepts and updated points. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015; 22: 433-45.
2. Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, Wada K, Itoi T, Sata N, Gabata T, Igarashi H, Kataoka K, Hirota M, Kadoya M, Kitamura N, Kimura Y, Kiriyama S, Shirai K, Hattori T, Takeda K, Takeyama Y, Hirota M, Sekimoto M, Shikata S, Arata S, Hirata K. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015; 22: 405-32.
3. Ukaï T, Shikata S, Inoue M, Noguchi Y, Igarashi H, Isaji S, Mayumi T, Yoshida M, Takemura YC. Early prophylactic antibiotics administration for acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015; 22: 316-21.
4. 加藤 宏之, 伊佐地秀司. カラービジュアルで理解! 消化器疾患ナビ 急性膵炎, 慢性膵炎. *消化器外科 Nursing* 2015; 19: 1200-1208.
5. 伊佐地秀司. 急性膵炎診療ガイドライン 2015. *臨床栄養* 2015; 127: 274-275.
6. 田野 俊介, 井上宏之, 山田玲子, 作野隆, 原田 哲朗, 西川健一郎, 北出卓, 濱田康彦, 葛原正樹, 田中匡介, 堀木紀行, 伊佐地秀司, 竹井謙之. 急性膵炎を契機に診断された膵管癒合不全を合併した膵体部癌の1症例. *肝胆膵治療研究会誌* 2015; 13: 104
7. 飯澤 祐介, 井上宏之, 中塚豊真, 伊佐地秀司. 【慢性膵炎・急性膵炎に対する外科的アプローチ】急性膵炎 急性膵炎の外科的アプローチ Step-up approach 法. *手術* 2015; 69: 1331-1338.
8. 池上博司, 廣峰義久, 能宗伸輔, 川畑由美子. インスリン依存という体質: 1型糖尿病と膵全摘の対比. *日本体質医学会雑誌* 2016; 78(印刷中)
9. Inui K, Igarashi Y, Irisawa A, Ohara H, Tazuma S, Hirooka Y, Fujita N, Miyakawa H, Sata N, Shimosegawa T, Tanaka M, Shiratori K, Sugiyama M, Takeyama Y. Japanese clinical guidelines for endoscopic treatment of pancreatolithiasis. *Pancreas* 2015; 44: 1053-64.
10. 山本智支, 乾和郎, 芳野純治, 三好広尚, 特集 早わかり消化器内視鏡関連ガイドラインのすべて VII. 胆膵 慢性膵炎の合併症に対する内視鏡治療ガイドライン. *消化器内視鏡* 2015; 27: 530-534. 本智支, 乾和郎, 片野義明, 三好広尚, 小林隆, 講座 膵石の ESWL (extracorporeal shock wave lithotripsy). *臨牀消化器内科* 2015; 30: 1569-1571.
11. 三好広尚, 乾和郎, 片野義明, 小林隆, 山本智支, 松浦弘尚, 細川千佳生, 黒川雄太, 安江祐二, 溝口明範, 大屋貴裕. 特集 ERCP マスターへのロードマップ 基本編 膵石除去・膵管ドレナージ. *胆と膵* 2015; 36: 955-961.
12. Kazuo Inui, Junji Yoshino, Hironao Miyoshi and Satoshi Yamamoto. Abdominal ultrasonography. Autoimmune Pancreatitis. Terumi Kamisawa, Jae Bock Chung ed. P69-72. Springer, 2015, Heiderberg Ne York Dorderechet London
13. 正宗 淳, 下瀬川徹. 5年間にわたる早期慢性膵炎の前向き調査. *医学のあゆみ* 2016; 256: 165-166.
14. Masamune A, Nakano E, Hamada S, Kakuta Y, Kume K, Shimosegawa T. Common variants at PRSS1-PRSS2 and CLDN2-MORC4 loci associate with chronic pancreatitis in Japan. *Gut* 64:1345-1346, 2015.

15. Nakano E, Geisz A, Masamune A, Niihori T, Hamada S, Kume K, Kakuta Y, Aoki Y, Matsubara Y, Ebert K, Ludwig M, Braun M, Groneberg DA, Shimosegawa T, Sahin-Toth M, Witt H. Variants in pancreatic carboxypeptidase genes CPA2 and CPB1 are not associated with chronic pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 309:G688-694, 2015.
16. 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* 60:1297-1307, 2015.

#### 学会発表

1. 伊佐地秀司. 重症急性膵炎・感染性膵壊死に対する治療戦略 急性膵炎ガイドライン2015 基本的治療方針, フローチャート, 外科的治療はどう変わったか. 第51回日本腹部救急医学会総会, 京都, 2015年3月5日～6日.
2. 飯澤祐介, 奥田善大, 出崎良輔, 藤永和寿, 高橋直樹, 加藤宏之, 種村彰洋, 村田泰洋, 安積良紀, 栗山直久, 岸和田昌之, 水野修吾, 臼井正信, 櫻井洋至, 山田玲子, 井上宏之, 山門亨一郎, 伊佐地秀司. 感染性膵壊死に対する最適な治療戦略(step-up approach 法)の検討 - 経皮的アプローチと内視鏡的アプローチを比較して -. 第101回日本消化器病学会総会, 宮城, 2015年4月23日～25日.
3. 山田玲子, 井上宏之, 伊佐地秀司. 壊死性膵炎後 walled-off necrosis に対する複合的治療. 第101回日本消化器病学会総会, 宮城, 2015年4月23日～25日.
4. 真弓俊彦, 高田忠敬, 吉田雅博, 横江正道, 竹山宜典, 伊佐地秀司, 北村伸哉, 白井邦博, 和田慶太, 木村康利. 急性膵炎診療ガイドライン2015のポイント. 第30回日本 Shock 学会総会, 東京, 2015年5月22日～23日.
5. 飯澤祐介, 加藤宏之, 種村彰洋, 村田泰洋, 安積良紀, 栗山直久, 岸和田昌之, 水野修吾, 臼井正信, 櫻井洋至, 伊佐地秀司. 急性膵炎における予防的抗菌薬投与の実態調査と評価. 第28回日本外科感染症学会総会, 名古屋, 2015年12月2日～2日
6. 庭野史丸, 廣峰義久, 能宗伸輔, 馬場谷成, 伊藤裕進, 武友保憲, 川畑由美子, 亀井敬子, 松本逸平, 竹山宜典, 池上博司. 膵切除後糖尿病の病態と治療: 膵切除術前後での比較検討. 第52回日本糖尿病学会近畿地方会. 京都. 2015年11月
7. 松本逸平, 亀井敬子, 村瀬貴昭, 中多靖幸, 里井俊平, 石川原, 廣峰義久, 庭野史丸, 川畑由美子, 中居卓也, 池上博司, 竹山宜典. 尾側膵切除後の膵内分泌機能の評価. 第32回日本胆膵病態・生理研究会. 東京. 2015年6月
8. Inui K, Yoshino J, Yamamoto S, Miyoshi H, Kobayashi T and Katano Y. Endoscopic treatment for patients with pancreatic cysts caused by pancreatolithiasis. The 5th Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreatobiliary Association. Singapore. 2015.3.19.
9. 山本智支, 乾和郎, 三好広尚. パネルディスカッション「早期慢性膵炎の病態と予後」治療介入による早期慢性膵炎のEUS所見と臨床像の変化. 第101回日本消化器病学会総会. 仙台. 2015.4.23.
10. 三好広尚, 乾和郎, 山本智支. ビデオワークショップ3「胆道・膵疾患の内視鏡診断・治療における進歩」ナイチノールバスケットカテーテルを用いた内視鏡的膵石治療. 第89回日本消化器内視鏡学会総会. 名古屋. 2015.5.29.
11. 山本智支, 乾和郎, 芳野純治, 若林貴夫, 片野義明, 三好広尚, 小林隆, 小坂俊仁, 友松雄一郎, 松浦弘尚, 成田賢生, 鳥井淑敬, 森智子, 黒川雄太, 細川千佳生, 安江祐二, 大屋尊裕. 仮性嚢胞を併発した膵石

症の非手術的治療．第89回日本消化器内視鏡学会総会．名古屋．2015.5.29.

12. 細川 千佳生, 乾和郎, 芳野純治, 三好広尚, 小林 隆, 山本智支, 松浦弘尚, 森智子. 治療に難渋した仮性嚢胞合併膵石症の1例. 第46回日本膵臓学会大会. 名古屋. 2015.6.19.
13. 鈴木 裕, 中里徹矢, 横山政明, 小暮正晴, 松木 亮太, 乾和郎, 五十嵐良典, 大原弘隆, 田妻 進, 辻忠男, 宮川宏之, 杉山政則. 膵石症治療のアルゴリズムー全国多施設調査の解析. 第46回日本膵臓学会大会. 名古屋. 2015.6.19.
14. Masamune A. Application of next generation sequencing to the comprehensive analysis of pancreatitis susceptibility genes. The 10th JSGE-AGA Joint Meeting 2015年4月25日 - 仙台 -
15. Nakano E, Masamune A, Niihori T, Kume K, Hamada S, Aoki Y, Shimosegawa T. Application of the targeted next generation sequencing to the comprehensive analysis of pancreatitis susceptibility genes. Digestive Disease Week 2015年5月16-20日 -Washington D.C.-
16. 中野 絵里子, 正宗 淳, 下瀬川徹. 次世代シーケンサーを用いた膵炎関連遺伝子の網羅的解析. 第46回日本膵臓学会大会 2015年6月19-20日 -名古屋
17. 正宗 淳, 竹山宜典, 下瀬川徹. 早期慢性膵炎の全国疫学調査. 第101回日本消化器病学会総会 2015年4月23-25日 -仙台 -

## IV. 急性膵炎

### A. 研究目的

我が国における急性膵炎の実態を把握し、診断と治療体系を確立し、さらに地域社会における効率的な診療体制を構築して、治療の効率を高め、生命予後とQOLを改善する目的で以下の研究を行った。

- ① 膵炎局所合併症に対する治療の実態調査
- ② 急性膵炎治療の診療科間・施設間差異の実態調査
- ③ 急性膵炎初期診療コンセンサスの改訂
- ④ 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
- ⑤ 急性膵炎重症度判定基準の見直し
- ⑥ 重症急性膵炎診療の国際比較
- ⑦ ERCP 後膵炎のガイドラインの作成と今後
- ⑧ 急性膵炎治療のチーム医療モデルの確立
- ⑨ 急性膵炎診療における地域連携モデルの構築
- ⑩ DPCデータを用いた膵炎診療の実態調査

### I. 膵炎局所合併症に対する治療の実態調査

#### B. 方法

2014年に組織した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)による検討会の結果に基づき、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した。調査対象医療機関は、本班会議班員施設、外科系として日本肝胆膵外科学会高度技能施設 A・B、内科系として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た。第1次調査として症例数調査を、第2次調査として症例の profile 調査を行う。

#### C. 結果

2015年4月に第1次調査として症例数調査を273施設に行った。有効回答数は129施設(47.3%)で、内科系13/26施設、外科系96/211施設、班員施設(内科系、外科系と重複なし)20/36施設であった。このうち本調査に協力承認を得られたのが102施設(37.4%)であった。この102施設の急性膵炎の初療窓口は、消化器内科が

86.3%であった。局所合併症治療は70/102施設(68.6%)で行われていたが、外科系施設に限ると30/73施設(41.1%)であった。協力施設における2010年から2014年の重症急性膵炎症例は1413例で、このうちIVR(外科的ドレナージ・ネクロセクトミー含む)施行例は318例(22.5%)であった。外科系協力承認73施設においては、90.4%で初療の窓口が消化器内科であり、局所合併症を行っていない、または症例がない施設が40施設(54.2%)であった。

## D. 考察

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。膵炎局所合併症に対する治療は、外科的なドレナージ、ネクロセクトミーに加えて、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。

## 2. 急性膵炎治療の診療科間・施設間差異の実態調査

### B. 方法

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」である症例の急性膵炎診断基準の検査データ、DEFファイル情報を多施設から収集(患者個人情報匿名化)することで、施設間・診療科間の差異がないか、また2015年の新ガイドライン出版後で同一施設の治療方法が変わったかの検討を行う。

### C. 結果

11施設、12診療科(内科系10診療科、外科系2診療科、救急科なし)合計147例の急性膵炎と診断された患者情報を解析した。患者背景は平均年齢60歳±18.2、男：女=100：47、在院日数の中央値は16日(2-209)であった。ICU入室は21

例であり、その中央値は9日(2-21)であった。また重症度判定は軽症：重症=83：64であった。

そのうち、侵襲的処置として内視鏡的ドレナージ5例(外科：内科=1例：4例；以下同様)、CTガイド下ドレナージ1例(1例：0例)、内視鏡的ネクロセクトミー4例(0例：4例)、内視鏡的ステント留置術3例(0例：3例)、内視鏡的乳頭切開術2例(0例：2例)、Frey手術1例(0例：1例)であった。

血液浄化療法では人工透析が2例(0例：2例)、持続緩徐式血液濾過が6例(1例：5例)であった。人工呼吸器装着は9例(0例：9例)に認められ、動注療法は7例(1例：6例)に施行されていた。またこれらの治療のうち、内視鏡的ステント留置術や人工透析は軽症例でも行われており、今後の検討課題の1つと考えられる。

## D. 考察

今回の調査の問題点として、外科系診療科、救急科からの情報供出が少なかったため、診療科間での評価ができなかった。今後より多くの施設からの情報を集積する必要があると考えられた。

## 3. 急性膵炎初期診療コンセンサスの改訂

### B. 方法

改訂第4版作成・発刊に向けて、以下の行程を考えている。

- 1) 初期診療コンセンサス改訂第3版の内容を再確認する。
- 2) ガイドライン2010と2015の内容を比較し、初期診療に関する事項の改訂点を検討する。
- 3) ERCP後膵炎診療ガイドラインの内容を確認し、本コンセンサスに掲載すべき内容を検討する。
- 4) 改訂第4版の基本的改訂方針を検討する。
- 5) 前版までと同様、WGを設置。各項目の担当を決め、改訂作業に入る。
- 6) 改訂原稿が集まったのち、WGにて全体を見直し、更に修正・訂正作業を行う。同時に出版社選定を進める。
- 7) 改訂第4版ゲラ刷り作成、校正後に発刊。

## C. 結果

今回の改訂では、急性膵炎診療ガイドライン2015と、ERCP 後膵炎ガイドライン2015の内容を盛り込むとともに、具体的な治療フローチャートを提示し、患者向けに、わかりやすい病態説明のパートを設けること、コメディカル(NSTなど)の急性膵炎診療への関わりについて紹介する箇所を設けること、などが提案された。

## D. 考察

急性膵炎の頻度は増加傾向であり、専門医が発症時の診断から治療まで一貫して行うことは困難である。急性膵炎特に重症膵炎の予後を更に改善させるためには、一般医家から研修医に対し、特に重要な初期診療を啓発することが重要である。

本初期診療コンセンサスはガイドラインと整合性を保つため、常に up date する必要があると同時に、これまで本調査研究班が得た知見を盛り込み、ガイドラインと差別化を図ることも重要である。改訂第3版ポケット版作成の際に留意した、簡潔な表記や使いやすさも意識して、今後改訂作業を行っていく予定である。

## 4. 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、膵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、陰性的中率等を検討する。

### C. 結果

多施設共同研究として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。また、UMIN に臨床試験として登録した(UMIN 00019500)。なお、本研究は日本膵臓学会の臨床研究助成事業にも登録しているため日本膵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。

## D. 考察

造影 CT 検査は急性膵炎の膵病変(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。本研究を推進することで、急性膵炎の進行、特に膵壊死の成立に関する病態の把握と、予後の予測が可能になれば、重症急性膵炎の治療成績のさらなる向上が可能になると考えられる。

## 5. 急性膵炎重症度判定基準の見直し

### B. 方法

急性膵炎重症度判定基準見直しに向けたワーキンググループを組織する。ワーキンググループによって、現行の急性膵炎重症度判定基準の問題点を明らかにし、改定の是非と改定へ向けの方策を提示する。さらに重症度判定基準改定案を策定する。

### C. 結果

平成27年10月9日に「急性膵炎重症度判定基準の見直し」ワーキンググループ第1回会合を開催し、急性膵炎重症度判定基準の問題点について話し合われた。その中で、重症度判定の基本的コンセプトとして、結果として重症となったものを判定するのか、予後予測を行うのかを決める必要があること、公費負担対象でなくなったことを加味する必要性があることなどが提案された。さらに、CTグレードによる判定の問題点は、判定者間で判断が一致せず客観性に欠くことが大きな問題であると認識された。

## D. 考察

今後、予後因子との関連性も含めて再検討する必要がある。急性膵炎重症度判定基準の見直しに向けての方策として、新たな項目追加を考慮するが、全体の予後因子項目削減を目指す事、WONの予後因子を新設する事が提案され、今後検討する方針である。

## 6. 重症急性膵炎診療の国際比較

### B. 方法

本邦の急性膵炎診療ガイドラインと Atlanta classification(米国・2012)<sup>2)</sup>, UK guidelines(英国・2005)<sup>3)</sup>, Practical guidelines for acute pancreatitis(イタリア・2010)<sup>4)</sup>, American college of gastroenterology guideline(米国・2013)<sup>5)</sup>, IAP/APA evidence-based guideline(2013)<sup>6)</sup>, Consensus on the diagnosis and treatment of acute pancreatitis(中国・2005)<sup>7)</sup>を比較した。検討項目は、診断基準、重症度診断、治療について検討した。

### C. 結果

診断に関しては、いずれのガイドラインも大きな差は認めなかった。重症度診断基準においてはアトランタ分類を用いたもの(英国, 米国)や, APACHEII scoreや Ranson's scoreなどのスコアリングシステムに画像診断を加えたものが多い傾向であった。その中でも、本邦はCT Gradeに加え、独自の予後因子を設け重症度診断基準としている。

治療に関しては、すべてのガイドラインが初期補液における十分な投与量を推奨している。しかしながら、膵酵素阻害剤投与や予防的抗菌薬投与、膵酵素阻害剤・抗菌薬動注療法、血液浄化療法、SDDは現在も本邦で行われている治療であるが、諸外国の多くのガイドラインでは推奨されていない。動注療法、血液浄化療法、SDDについて言及しているのは本邦ガイドラインのみである。感染性膵壊死に対する Intervention に関しては、英国とイタリアのガイドラインは外科的治療と内視鏡的・経皮的治療との優先度は示されていないが、発行年がそれぞれ2005年・2010年と他のガイドライ

ンより古いこともあるとおもわれる。その時期については、可能な限り内科的治療を継続し Intervention は4週以降に推奨しているガイドラインが多い。

## D. 考察

本邦のガイドラインは重症度診断基準の見直しや膵酵素阻害剤投与、予防的抗菌薬投与、動注療法、血液浄化療法、SSDなどの治療法における諸外国のガイドラインとの相違などの問題点も多い。これらを解決するために、エビデンスレベルのより高い研究が望まれる。

## 7. ERCP 後膵炎のガイドラインの作成と今後

### B. 方法

ERCP 後膵炎の臨床課題を選択し、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
- CQ2-01 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？
  - CQ2-01-1 膵液流出障害があると、ERCP 後膵炎が発症しやすいか？
  - CQ2-01-2 膵液流出障害はどのような時に生ずるか？
    - CQ2-01-2a 検査時間・膵管への造影剤注入量・圧、カニューレション回数はERCP 後膵炎発症に関与する。
    - CQ2-01-2b 膵管擦過や IDUS は ERCP 後膵炎発症に関与するか。
    - CQ2-01-2c 副乳頭や Santorini 管の機能不全は ERCP 後膵炎発症に関与するか。
- 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

- 膵炎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？
- 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？
- CQ05-1 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の説明は必須か？
- CQ05-2 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？
- 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？
- 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？
- 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、および偶発発症率の低下につながるか？

そして、それぞれに対して過去10年間の ERCP 後膵炎に関する国内、国外の論文を集めて論文を基にした ERCP 後膵炎のガイドラインを作成した。

## C. 結果

上記 C Q に対する推奨を作成し、公聴会における意見交換を経て、日本膵臓学会機関紙「膵臓」において発表した。

## D. 考察

ERCP 後膵炎は医原性疾患であり、一旦重症

化した場合には訴訟対象となることも少なくない。しかし、個々の症例における臨床判断は担当医の裁量にゆだねられており、本ガイドラインを個別の医療の適切性を判断する法的根拠に用いることはすべきでないと思われる。

## 8. 急性膵炎治療のチーム医療モデルの確立

### B. 方法

各研究分担者施設(秋田赤十字病院, 近畿大学医学部附属病院, 産業医科大学医学部附属病院, 大津市民病院, 杏林大学医学部附属病院, 東京慈恵会医科大学第三病院, 倉敷中央病院, 自治医科大学医学部附属病院)において、急性膵炎診療に関係する診療科・メディカルスタッフ間で会合を行い、各施設におけるチーム医療の問題点を検討・解決することにより、診療科を越えた横断的チーム医療モデルを構築する。参加者として、一次救急から三次救急まで携わっている診療科(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。

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。

各施設および研究会で議論された構築された急性膵炎チーム医療モデルについて、学会、研究会等で発表し、啓発活動を行う。

急性膵炎のモデル病院を厚生労働省のホームページで公表する。

### C. 結果

平成27年5月に、北東北日本海地域における「難治性疾患、急性膵炎におけるチーム医療構築研究会」が開催された。さらに第46回膵臓学会特別企画2「膵疾患におけるチーム医療」でも秋田赤十字病院の診療チームの取り組みが報告された。

この診療チームは、総合診療科の医師が中心となり、栄養サポートチーム(NST)、呼吸サポートチーム(RST)、血液浄化チーム、感染対策チーム(ICT)が連携協力して、診療を行って



いる実態と問題点が報告された。RST支援の導入により人工呼吸器離脱率が上昇し、NSTの介入により続発性肺炎感染率が低下したことなどが報告され、各種のチームの支援により予後の改善が望めることが提示された。一方、問題点として、院内の医師やメディカルスタッフ間での情報の共有化が重要であることが指摘され、院内メーリングリストの立ち上げなど電子カルテシステムを利用したリアルタイムの情報の共有化が有効であることが報告された。また、院内のスタッフ間での本疾患に対する理解と意識の共通化の重要性も指摘され、そのためにNST勉強会やRST勉強会などの院内の勉強会を地域医療支援病院地域医療従事者研修として頻回に行い出席を促すことや、RSTニュースなどのニュースレターを積極的に活用していることが報告された。また、院内で医師やメディカルスタッフを統括するチームリーダーが必要であることも指摘されたが、どの診療科の医師がリーダーとなるかは、ここの医療機関の事情により異なることも推測された。

近畿大学医学部附属病院では、平成27年より、治療の標準化、主診療交代の円滑化を目的として、急性肺炎チームを構築した。この急性肺炎チームでは、定期的肺炎カンファレンスを実施し、電子カルテシステムを利用したリアルタイムの情報の共有化を行うこととなった。急性肺炎患者をこのシステムに登録することで、急性肺炎チーム全員が介入状況を把握でき、リアルタイムの変化を把握することにより、早急に対応できることとなった。

#### D. 考察

これまでは医師の指導のもとに、多職種のメディカルチームが協力して患者の治療に当たる診療体制が実践されてきたが、秋田赤十字病院および近畿大学医学部附属病院での試みにより、多職種からなる各チームがお互いに有機的に連系して専門医集団と対等な立場で患者を中心とした診療をする診療モデルの構築を行うべきことが重要となることが示唆された。また、チーム医療の導入を通して、急性肺炎に対する医療を標準化することの重要性が指摘された。

### 9. 急性肺炎診療における地域連携モデルの構築

#### B. 方法

1. 南大阪、東京、秋田、北九州、その他の地域、において病院間の医療連携モデルを作成する。
  - a. 急性肺炎診療している病院へアンケート調査を行い、実情を把握する。
  - b. 調査結果に基づき、各病院(医療連携事務、急性肺炎に携わる医師)が参加する会合を開催し、地域における問題点を抽出する。
  - c. 地域の肺炎の病期別の搬送先リストを作成し、地域における診療体制を構築する。
  - d. 地域連携モデルケース作成前後の急性肺炎患者の治療成績、予後、医療費、在院日数、搬送先を比較し、地域医療モデル作成における効果を評価する。
2. 研究会を開催し、各地域で構築されたモデルを紹介し、地域間で議論することにより、さらに高次元のモデルへ改変していく。
3. 各地域のシステムを厚労省ホームページに掲載し、各地域での急性肺炎地域医療体制構築の啓発活動を行う。

#### C. 結果

平成27年度は、南大阪における急性肺炎地域医療モデルの構築より開始した。南大阪の施設で急性肺炎診療を実施している352施設へ医療連携を通じて急性肺炎の医療連携に関するアンケート調査を実施した。また、平成27年8月に、近畿大学医学部において「南大阪地域における急性肺炎診療のための地域連携システム構築会議」を開催し、アンケートの結果報告会、急性肺炎のガイドライン2015<sup>1)</sup>の紹介および急性肺炎診療体制構築のための議論を行った。

#### D. 考察

今回の南大阪でのアンケート調査により、2つの問題点が明らかになった。第一に、施設毎に転送のための連絡方法が統一されておらず、夜間休日の受け入れ体制も明確ではなかつ

た。また、施設毎に可能な処置も公開されていないことが搬送先の選定を困難にさせていることがある。このような情報を、地域で共有することで、地域連携システムを構築することができた。今回、各病院を4カテゴリーに分類し、開示することにより、地域で一体化した急性膵炎治療体制が整い、急性膵炎患者に対する治療成績の向上と予後の改善、医療費の削減が期待される。

## 10. D P C データを用いた膵炎診療の実態調査

### B. 方法

平成22年4月から平成25年3月における全国のDPC登録病院のデータをretrospectiveに調査する。全国のDPCデータ、53707例に関して、入院後からの時系列データを収集した。診断基準項目、重症度判定基準項目を調査し、臨床指標と予後の関係などを検討する。時系列での調査を行い、全国的にどのタイミングでどのような治療が勧められているのかなどを明らかにする。

### C. 結果

データの抽出作業を終え、解析を進めている。2016年の日本膵臓学会にて発表予定である。

### D. 考察

急性膵炎、とくに重症急性膵炎では、特殊療法などを用いることにより、DPC病院では、収益が悪化することもすでに指摘されている。今回の検討で、今後の合理的な治療法の選択の方向性が示されることが期待される。

### E. 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. Banks PA, Bollen TL, Dervens C, et al: Classification of acute pancreatitis - 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013; 62: 102-111.
3. UK Working Party on Acute Pancreatitis:

UK guidelines for the management of acute pancreatitis. Gut 2005; 54: iii1-iii9.

4. Pezzilli R, Zerbi A, Di Carlo V, et al: Practical guidelines for acute pancreatitis Pancreatology 2010; 10: 523-535.
5. Tenner S, Baillie J, De Witt J, et al: American college of gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2013; 108: 1400-1415.
6. Working group IAP/APA acute pancreatitis guidelines: IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Pancreatology 2013; 13: e1-15.
7. Pancreatic disease group, Chinese society of gastroenterology and Chinese medical association: Consensus on the diagnosis and treatment of acute pancreatitis Chinese Journal of Digestive Diseases 2005; 6: 47-51.

### F. 研究発表

論文発表

1. Isaji S, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Wada K, Yokoe M, Itoi T, Gabata T. Revised Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: revised concepts and updated points. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2015; 22: 433-45.
2. Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, Wada K, Itoi T, Sata N, Gabata T, Igarashi H, Kataoka K, Hirota M, Kadoya M, Kitamura N, Kimura Y, Kiriya S, Shirai K, Hattori T, Takeda K, Takeyama Y, Hirota M, Sekimoto M, Shikata S, Arata S, Hirata K. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2015; 22: 405-32.
3. Ukai T, Shikata S, Inoue M, Noguchi Y,

- Igarashi H, Isaji S, Mayumi T, Yoshida M, Takemura YC. Early prophylactic antibiotics administration for acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015; 22: 316-21.
4. 加藤宏之, 伊佐地秀司: カラービジュアルで理解! 消化器疾患ナビ 急性膵炎, 慢性膵炎. *消化器外科 Nursing* 2015; 19: 1200-1208.
  5. 伊佐地秀司: 急性膵炎診療ガイドライン 2015. *臨床栄養* 2015; 127: 274-275.
  6. 田野俊介, 井上宏之, 山田玲子, 作野隆, 原田哲朗, 西川健一郎, 北出卓, 濱田康彦, 葛原正樹, 田中匡介, 堀木紀行, 伊佐地秀司, 竹井謙之: 急性膵炎を契機に診断された膵管癒合不全を合併した膵体部癌の1症例. *肝胆膵治療研究会誌* 2015; 13: 104.
  7. 飯澤祐介, 井上宏之, 中塚豊真, 伊佐地秀司: 【慢性膵炎・急性膵炎に対する外科的アプローチ】急性膵炎 急性膵炎の外科的アプローチ Step-up approach 法. *手術* 2015; 69: 1331-1338.
  8. Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, Wada K, Itoi T, Sata N, Gabata T, Igarashi H, Kataoka K, Hirota M, Kadoya M, Kitamura N, Kimura Y, Kiriya S, Shirai K, Hattori T, Takeda K, Takeyama Y, Hirota M, Sekimoto M, Shikata S, Arata S, Hirata K. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015; 22:405-432.
  9. Ukai T, Shikata S, Inoue M, Noguchi Y, Igarashi H, Isaji S, Mayumi T, Yoshida M, Takemura YC. Early prophylactic antibiotics administration for acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22:316-21.
  10. 竹山 宜典 奥坂 拓志 学会報告 第46回膵臓学会特別企画2「膵疾患におけるチーム医療」 *日本膵臓学会誌 膵臓*2015年
- 学会発表
1. 伊佐地秀司: 重症急性膵炎・感染性膵壊死に対する治療戦略 急性膵炎ガイドライン 2015 基本的治療方針, フローチャート, 外科的治療はどう変わったか. 第51回日本腹部救急医学会総会, 京都, 2015年3月5日~6日.
  2. 真弓俊彦, 高田忠敬, 吉田雅博, 横江正道, 竹山宜典, 伊佐地秀司, 北村伸哉, 白井邦博, 和田慶太, 木村康利: 急性膵炎診療ガイドライン2015のポイント. 第30回日本Shock学会総会, 東京, 2015年5月22日~23日.
  3. 飯澤祐介, 井上宏之, 伊佐地秀司: 壊死性膵炎の予後改善を目指した治療の新展開 感染性膵壊死に対する最適な治療戦略 (step-up approach 法) の検討 経皮的と内視鏡的アプローチを比較して. 第101回日本消化器病学会総会, 宮城, 2015年4月23日~25日.
  4. 山田玲子, 井上宏之, 伊佐地秀司: 壊死性膵炎後 walled-off necrosis に対する複合的治療. 第101回日本消化器病学会総会, 宮城, 2015年4月23日~25日.
  5. 古屋智規. 第46回膵臓学会大会 特別企画2「膵疾患におけるチーム医療」(重症急性膵炎におけるチーム医療構築). 仙台 平成27年6月19日

## G. 結論

本研究は、嚢胞性線維症、自己免疫性膵炎、慢性膵炎、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、各疾患の診断基準や重症度判定基準の見直しなどを図るとともに、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継続した。さらに地域社会における医療資源の有効活用と治療の均霑化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。

#### 1. 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 |

# 分担研究報告

## I. 囊胞性線維症

## 嚢胞性線維症の新規承認薬と未承認検査の使用状況の調査

研究報告者 成瀬 達 みよし市民病院 みよし市病院事業管理者

共同研究者

近藤啓彰(みよし市民病院)

石黒 洋, 山本明子, 中莖みゆき(名古屋大学総合保健体育科学センター)

藤木理代(名古屋学芸大学管理栄養学部), 近藤志保(名古屋女子大学家政学部)

吉村邦彦(三井記念病院呼吸器内科), 竹山宜典(近畿大学医学部外科肝胆膵部門)

### 【研究要旨】

嚢胞性線維症 Cystic Fibrosis (CF) の治療薬として新規承認された高力価のリパーゼ製剤, ドルナーゼアルファおよびトブラシン吸入薬の市販開始後の使用状況(2014年12月から2015年11月末)を調査した。2015年末までに市販後52ヶ月が経過したリパクレオン<sup>®</sup>は15例に, 市販後21ヶ月が経過したプルモザイム<sup>®</sup>は18例に, 市販後23ヶ月が経過したトーベイ<sup>®</sup>は11例で使用された。新薬の CF 患者への普及が進んでおり, 重篤な副作用報告はないことが確認できた。昨年, 経済的な理由でプルモザイム<sup>®</sup>を中止した1例は, 再開となっていた。一方, CF の診断に必要なピロカルピンイオン導入法による汗試験装置は, みよし市民病院でのみ稼働している。これまでに15例の検査依頼があり, 5例が汗試験で CF と確診された。患者の居住地は愛知県が4例, 東北2例, 北陸3例, 近畿1例, 四国1例, 九州3例であった。呼吸状態の悪い7例の患者では, 技師を派遣して測定した。膵外分泌不全を伴う CF は重症患者が多く, 乳幼児期からの治療が必要である。乳幼児期の膵外分泌不全の診断に有用である便中エラスターゼは「医療ニーズの高い未承認医療機器等の早期導入に関する要望の募集」に応募中である。CF 患者の生命予後の改善は, 診断に必要な汗のクロライドイオン濃度と便中エラスターゼ測定が保険適用となり, 全国の医療機関で可能になることが必要である。

### A. 研究目的

嚢胞性線維症 Cystic Fibrosis (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 の発症頻度は出生59万人に1人, 年間生存罹患者数は15名程度であると推計されている<sup>1,2)</sup>。本症は, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) と命名されたクロライドイオン(Cl<sup>-</sup>)チャン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<sup>3)</sup>。予後は不良で, 患者の平均生存期間は約19年である<sup>1)</sup>。CF 患者の生命予後の改善は, 本研究班が取り組んでいる重要な課題である。

汗の Cl<sup>-</sup> 濃度の測定は, CF の診断には必須である<sup>4,5)</sup>。CFTR は全身の外分泌腺における Cl<sup>-</sup> 分泌と水分分泌を調節している<sup>5)</sup>。CF の汗腺では CFTR を介する Cl<sup>-</sup> の再吸収が障害されるために, 汗中の Cl<sup>-</sup> 濃度が上昇する。汗の Cl<sup>-</sup> 濃度の

測定は国際的に決められており, ピロカルピンイオン導入法<sup>4-7)</sup>が標準法である。小児でも簡単かつ安全に汗の採取ができる装置<sup>8,9)</sup>が開発されてから30年が経過したが, わが国では未承認である。みよし市民病院に本装置を導入後, 3年間の実績を報告する。

膵導管細胞では CFTR は重炭酸イオン(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)チャンネルとして働く<sup>10)</sup>。CFTR の機能が失われると, 導管細胞は HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> と水の分泌ができない。膵液量は減少し, 管腔内は酸性となるため蛋白栓が形成され, 小膵管の閉塞がおきる。腺房細胞は徐々に失われ, 炎症と線維化が進行し, 膵嚢胞性線維症(cystic fibrosis of the pancreas)と呼ばれる病理像が完成する。膵の障害は胎生期に始まり, 幼児期に腺房細胞機能はほとんど失われ, 膵外分泌不全(pancreatic insufficiency: PI)となる<sup>11)</sup>。便中エラスターゼを測定すれば, 採便だけでPIの診断が可能であ

る。本検査は乳幼児期におけるCFの膵外分泌機能の診断に有用であり<sup>12,13)</sup>、欧米のガイドラインで推奨されている<sup>4,15)</sup>。研究班では、便中エラスターゼの測定によるCF患者の膵外分泌機能を評価してきたが<sup>14)</sup>、わが国では未承認である。本年度は、第5回嚢胞線維症の二次調査の副調査として、26名の主治医に再調査の協力を依頼した。

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議(2010年)<sup>16)</sup>を受けて3つの新薬が承認され、CFの治療は大きく改善された。膵外分泌不全になると、消化吸収障害と栄養障害がおきる。乳幼児期にPIと診断したら高力価のリパーゼ製剤(2011年承認)を用いて、脂溶性ビタミン不足や発育障害の改善が可能になった。CFでは粘稠な分泌液により下気道が閉塞し、黄色ブドウ球菌などによる細菌感染を繰り返す。感染性の気道分泌物は、白血球由来の多量のDNAにより、更に粘稠となる。ドルナーゼアルファ(2012年承認)はこのDNAを分解するので、痰の喀出が改善される<sup>17)</sup>。緑膿菌感染を合併し、コロニーが形成されると感染のコントロールが困難になる。トブラマイシンの定期的吸入療法(2013年承認)は、気道の緑膿菌感染の進展を抑制することにより、肺機能の改善が期待できる<sup>18)</sup>。

難治性膵疾患に関する調査研究班(研究代表者：下瀬川徹)では、1)すべての患者に必要な薬を提供すること、2)副作用に速やかに対応すること、3)効果(予後)の検証を目的とし、「膵嚢胞線維症に関する会議」を開催した(2012年)<sup>19)</sup>。この会議で新規承認薬の副作用調査に登録された患者数の把握について、製造販売企業の協力が得られることになった。本年度も各社の協力が得て、新薬の登録状況を報告する。

## B. 研究方法

調査の対象期間は2014年12月から2015年11月末までの1年間である。対象はパンクレアチン製剤(リパクレオン<sup>®</sup>、エーザイ株式会社)、ドルナーゼアルファ(プルモザイム<sup>®</sup>、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<sup>®</sup>、ノバルティスファーマ)の製造販売を行っ

た3社である。電子メールにて2014年12月、2015年5月および11月末時点の登録患者数を確認した。汗中のクロライドイオン(Cl<sup>-</sup>)濃度は、汗試験用イオン導入装置(Webster汗誘発装置3700)、Macroduct汗収集システム、Sweat・Check<sup>TM</sup>汗伝導度アナライザーを用いて<sup>9)</sup>、ピロカルピンイオン導入法にて測定した。便中エラスターゼはELISA法(Pancreatic Elastase 1 Stool Test, ScheBo社)により測定した<sup>12)</sup>。

(倫理面への配慮)

新規承認薬の使用状況の調査および便中エラスターゼの測定は、みよし市民病院倫理委員会で承認されている。平成24年度膵嚢胞線維症に関する会議において、新規承認薬の登録状況の調査について、対象となる製薬会社の同意を得た。調査内容は、登録患者数と重篤な副作用のみであるので、患者の匿名性は守られている。汗試験の他の医療機関からの依頼は、みよし市民病院地域医療連携室にて受付けた。主治医ならびに当院の医師が検査の目的、意義、内容、副作用につき、十分に説明して施行した。汗試験の結果は患者および主治医に報告した。便中エラスターゼの測定は匿名化されており、測定結果は主治医から患者に報告した。

## C. 研究結果

### (1) 新規承認薬の市販後調査の登録患者数

(表1)

高力価のリパーゼを含有するパンクレアチン製剤(リパクレオン<sup>®</sup>)は2015年11月末時点で15例に使用されていた。2015年の新規登録患者は3例、患者の死亡は1例、転院により1例が中止となった。重篤な副作用の報告はなかった。

遺伝子組み換え型ヒトデオキシリボヌクレアーゼであるドルナーゼアルファ(プルモザイム<sup>®</sup>)は2015年11月末時点で18例に使用されていた。中止は2例あり、理由は肺移植1例、症状軽減が1例であった。昨年、経済的理由によって中止した1例が、今回、再登録されていた。これまでに副作用の報告は3例あった。発声障害1例、呼吸困難1例、発熱1例であり、いずれも既知の副作用で非重篤であった。



表1 2015年のCF新規治療薬(リパクレオン)の登録患者数

治療薬	リパクレオン		
発売日	2011.8.31		
調査時期	2014.12.31	2015.05.30	2015.11.30
新規登録患者数	6	2	1
前調査から継続	10	14	14
中止・中断	0	0	0
死亡による中止	1	1	0
その他(転院)	1	1	0
調査時点の患者数	14	14	15
副作用	0	0	0
有害事象	2	10	0
CFに起因する事象	0	16	1

使用開始時点と登録時点は手続き上一致しないことがある

表2 2015年のCF新規治療薬(プルモザイム)の登録患者数

治療薬	プルモザイム		
発売日	2012.6.8		
調査時期	2014.12.31	2015.05.30	2015.11.30
新規登録患者数	5	1	3*
前調査から継続	17	15	15
中止・中断	4	2	0
死亡による中止	2	0	0
その他(転院)	0	0	0
調査時点の患者数	17	16	18
副作用	0	1	3†
有害事象			58†
CFに起因する事象	0	0	0

使用開始時点と登録時点は手続き上一致しないことがある

\* 経済的理由で中止した1例が再登録

† 累積数

表3 2015年のCF新規治療薬(トービイ)の登録患者数

治療薬	トービイ		
発売日	2013.1.9		
調査時期	2014.12.31	2015.05.30	2015.11.30
新規登録患者数	2	0	2
前調査から継続	10	9	9
中止・中断	2	1	0
死亡による中止	0	0	0
その他(転院)	0	0	1
調査時点の患者数	10	9	11
副作用	0	0	0
有害事象			1
CFに起因する事象	0	0	0

使用開始時点と登録時点は手続き上一致しないことがある

トブラマイシン吸入用製剤(トービイ®)は2015年11月末時点で11名に使用された。2例が新規登録され、2014年以降、1名が中止となった。有害事象の報告は1例あったが、現在も継続中であった。

## (2) 汗試験の施行状況(表3)

表4にみよし市民病院における汗試験の施行状況を示す。2013年～2015年までの3年間に、全国の医療機関よりCF疑いの患者15名の検査依頼を受けた。この内、5名は汗のクロライド濃度が60mmol/L以上でCF確定であった。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。患者の居住地は愛知県が4名、県外が11名(東北2名、北陸3名、近畿1名、四国1名、九州3名)であった。呼吸不全などにより来院が困難な7名は、当院の検査技師を依頼施設に派遣して施行した。

患者および健常人(計53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。

## (3) 便中エラスターゼの施行状況

CF登録制度の主治医の協力を得て、17名CF患者(男性7名、女性10名)の便中エラスターゼを測定した。便中エラスターゼが $200\mu\text{g/g}$ 以下の膵外分泌不全(PI)の患者は男性5名、女性7名、計12名(71%)であった。膵外分泌の保たれる患者(pancreatic sufficiency: PS)は、男性2名、女性3名、計5名であった。PI患者の平均年齢(6.5歳)は、PS患者(27.6歳)より若かった。便中エラスターゼは、PI患者で $3\pm 5$  (mean  $\pm$  SD; range: 0~13)  $\mu\text{g/g}$ 、PS患者は $542\pm 142$  (range: 319~686)  $\mu\text{g/g}$ と、両者が重なることはなかった。

## D. 考察

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議<sup>16)</sup>の結果を受けて、高力価のリパーゼ製剤、ドルナーゼアルファおよびトブラシン吸入薬の製造販売が承認され、わが国も1997年の米国<sup>20)</sup>と同じ状況になった。市販後52ヶ月が経過したリパクレオン®は15例に投与されていた。市販後21ヶ月が経過したプルモザイム®は18例に使用されていた。市販後23ヶ月が経過した

表4 2013-2015年度の汗試験(みよし市民病院)

患者性	年齢	居住県	クロライド mmol/L *	診断	対応
2013年					
女	11 歳	愛知	117	CF	来院
女	30 歳	福岡	46	CF 疑い	来院
女	38 歳	石川	47	CF 疑い	派遣(酸素療法)
女	1 歳	愛知	58	CF 疑い	派遣(酸素療法)
女	3 歳	愛媛	120	CF	来院
2014年					
男	2ヶ月	熊本	採取できず	胎便性イレウス	派遣(NICU)
男	1歳	愛知	26	非CF	派遣(入院中)
男	3歳	宮城	25	CF保因者	来院
女	10歳	福島	30	再発性膵炎	来院
2015年					
男	1歳	愛知	110	CF	派遣(入院中)
男	23歳	福岡	88	CF	来院(酸素療法)
女	53歳	石川	38	非CF	派遣(酸素療法)
男	24歳	大阪	68	CF	派遣(入院中)
女	19歳	山梨	28	非CF	来院
女	12歳	石川	30	非CF	来院

トーベイ<sup>®</sup>は11例で使用された。使用開始時期と副作用調査登録時期にずれがあるが、必要な患者には新薬が投与されていると考えられる。

薬剤に起因する重篤な副作用や、副作用による投与中止はなかった。今回の調査ではドルナーゼアルファで発声障害が報告されたが、吸入を中止する必要はなかった。2013年にトブラマイシン吸入用薬による喉頭痛(1例)およびフェイスマスク使用時の口唇の周囲炎(1例)の報告があった<sup>13)</sup>。その後は使用法の改善により副作用は生じていない。死亡による中止は、2015年5月までにリパクレオンで1例、トーベイで1例あったが、同一症例かどうかは不明である。前年度、経済的に困難なためプルモザムが中止となった1例は、今年度、再開されていた。詳細は不明であるが、CFが難病に指定された影響かもしれない。

汗のCl<sup>-</sup>濃度の測定は、CFの診断には必須である<sup>45)</sup>。この3年間にみよし市民病院に15例の検査依頼があった。5例が汗試験によりCFと確診された。3名は境界領域であったが、1名

は肺移植を受けた。愛知県(4例)だけでなく、東北、北陸、近畿、四国、九州の遠隔県の医療施設からの依頼(11例)も多かった。入院中もしくは呼吸不全などにより来院が困難な7名は、当院の検査技師を派遣して施行した。汗試験は保険診療で認められていないため、費用は全て病院負担となった。在宅酸素療法中の1例は九州からの来院であったが、帰路の酸素は不足するためサポート業者に依頼する必要があった。ピロカルピンイオン導入法による汗採取装置は、米国のWescor社の製品である。当初、フェニックスサイエンス株式会社からFDA(アメリカ食品医薬品局)の医療機器分類でclass Iとして輸入販売申請がなされた。しかし、医薬品医療機器総合機構からclass IIであるとの指摘を受け、国内での販売ができない状態である。2014年のFDAの見解では、CFの診断のためのイオン導入法は安全性と効果について十分な科学的根拠があり、class IIであるとされている(資料1)。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

資料1

**Classification Discussion:  
Iontophoresis Devices  
Not Labeled for Use with a  
Specific Drug**  
21 CFR 890.5525 (b)  
February 21, 2014

Division of Neurological and Physical Medicine Devices  
Office of Device Evaluation  
U.S. Food and Drug Administration

**Outline**

- **Regulatory Definition & Purpose of Meeting**  
– Brian Pullin, M.S.
- **Description of Iontophoresis**  
– Pavel Takmakov, Ph.D.
- **Regulatory History**  
– Brian Pullin, M.S.
- **Literature Review**  
– Xianghua Yin, M.D.
- **Clinical Review**  
– Sung Yoon, M.D.
- **Concluding Remarks**  
– Brian Pullin, M.S.

**Purpose of This Meeting**

Preamendments devices subject to 515(j) of FD&C Act. Iontophoresis devices not labeled for use with a specific drug are Class III, but marketed through the 510(k) process

Sufficient information to establish special controls to provide a reasonable assurance of safety and effectiveness?

Yes → Re-classify to Class II [510(k)]

No → Remain as Class III [PMA]

**Regulatory Definition**  
21 CFR 890.5525 (a)

(a) Iontophoresis device intended for certain specified uses -

An iontophoresis device is a device that is intended to use a direct current to introduce ions of soluble salts or other drugs into the body and induce sweating for use in the diagnosis of cystic fibrosis or for other uses if the labeling of the drug intended for use with the device bears adequate directions for the device's use with that drug. When used in the diagnosis of cystic fibrosis, the sweat is collected and its composition and weight are determined. **Class II**

**In other words**

- indicated for use in the diagnosis of cystic fibrosis, or
- indicated for use with a specific drug that has been approved for delivery by iontophoresis

定)の3段階より成る。発汗刺激は55年前よりピロカルピンイオン導入法により行われている<sup>7)</sup>。Wescor社の装置では乾電池を使用し、マイクロプロセッサ制御により微量の通電(1.5 mA)を行い、ピロカルピンを皮膚に浸透させて発汗を促す。1986年に発売以来、Wescor社からFDAに有害事象として3件の軽度の皮膚火傷が報告されている。Wescor社のマニュアルによれば、発生頻度は1/50,000以下とされている。当院でこれまでに汗試験を施行した被験者53名(年齢:2ヶ月~60歳)では、検査中および検査後に痛みや皮膚障害を訴えた者はいなかった。今後、どのような基準を満たせば製品の輸入販売が許可されるか、検討中である。

CFはPIを伴う古典的CFと伴わないCFに分類できる<sup>22)</sup>。今回の調査では、日本のCF患者の約70%は古典的CFであった。PI患者はCFTR遺伝子変異によりCFTR機能は1%以下である。若年発症の重症例が多く、本調査ではPI患者の平均年齢(6.5歳)は、PS患者(27.6歳)より若かった。また、今回行われた「嚢胞性線維症患者の就学状況調査」でも、PIの患者は小学校の低学年から通学が困難となることが明らかになった。便中エラスターゼを測定して200 $\mu$ g/g以下であれば、PIと診断できる<sup>12-14)</sup>。今回の測定では、PI患者の便中エラスターゼの濃度分布は0~13 $\mu$ g/gと、PS患者(319~686 $\mu$ g/g)と重なることはなかった。この結果は前回の調査<sup>14)</sup>と同じであり、CF患者における便中エラスターゼは、再現性の高い検査と考えられる。便中エラスターゼの測定は「医療ニーズの高い未承認医療機器等の早期導入に関する要望の募集」に日本膵臓学会から応募申請が提出され(2013年)、ヒアリングは終了している。しかし、現時点(2015年末)では承認されておらず、早期の承認が望まれる。

## E. 結論

CFの標準的治療薬の普及が進んでおり、これまでに重篤な副作用報告はない。新規治療薬の有効な活用により、CF患者の生命予後を改善することが重要な課題である。CFの早期診断と早期治療のためには、汗のクロライドイオ

ン濃度と便中エラスターゼの測定が保険適用となり、全国の医療機関で測定可能になることが必要である。

## F. 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. 成瀬 達, 石黒 洋, 山本明子, 中茎みゆき, 伊藤 治, 下瀬川 徹, 大槻 眞. わが国の膵嚢胞線維症(CF)の発症頻度: 全国疫学調査からの推定値. 日本消化器病学会雑誌 122; 2015:A406.
3. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA". Science. 1989;245 (4922) : 1066-1073.
4. Farrel et al., Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborn through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report (USA) J. Pediatr. 2008; 153: S4-S14.
5. 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.
6. 吉村邦彦. ピロカルピンイオン導入法. 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: 20-21.
7. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics 1959;23 : 545-549.
8. Cole DE, Boucher MJ. Use of a new sample-collection device (Macroduct) in anion analysis of human sweat. Clin Chem.