

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

難治性膝疾患に関する調査研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

平成21(2009)年3月

研究代表者 下瀬川 徹

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

難治性膝疾患に関する調査研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

平成21(2009)年3月

研究代表者

下瀬川

徹

序 文

大槻眞前班長を引き継ぎ、厚生労働省特定疾患対策事業「難治性膵疾患に関する調査研究班」の研究代表者を務めることになりました。佐藤寿雄初代班長から数えて第7代目になります。今年が、本研究班の初年度であり、十分満足できるだけの成果を挙げることは出来ませんでした。ここに平成20年度研究報告書を刊行することができました。関係各位の絶大なご協力に対して心からお礼を申し上げます。

本研究班では、難治性膵疾患として、重症急性膵炎、慢性膵炎、膵嚢胞線維症の三疾患を対象として、患者数や実態に関する全国調査、診断基準や診療ガイドラインの作成、診断法や治療法の開発、病態・病因の解明に関する共同研究プロジェクトを通して、難治性膵疾患患者の長期予後を改善するためのよりよい診療体系を提言することを大きな目標に掲げております。また、各個研究によって発症機序や病態の解明に向けた臨床的・基礎的検討を行っていただき、本研究班の目標達成のための理論的背景の形成に協力して頂きました。

皆様のご協力により、本年度は急性膵炎、慢性膵炎、自己免疫性膵炎の全国調査を開始することができました。また、大槻班で改訂された急性膵炎重症度判定基準が平成20年度から正式に採用されたことを受け、搬送基準の見直し、急性膵炎診療ガイドラインや急性膵炎初期診療コンセンサスの改訂作業に着手することができました。また、日本膵臓学会・日本消化器病学会と合同で進めてまいりました「慢性膵炎臨床診断基準」の改訂では、早期慢性膵炎の疾患概念を取り入れた改訂基準を提案することができました。「自己免疫性膵炎診療ガイドライン」と「膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン」の作成も順調に進めることができ、発刊間近となっております。その他にも多くの研究が開始されており、平成21年度には、それらの成果を報告できると考えております。

研究分担者、研究協力者をはじめ、調査活動にご協力頂きました全国各施設の諸先生、始終ご助言とご理解を頂きました厚生労働省健康局疾病対策課の技官、事務官の方々、また、本研究班の事務局として、多大な努力をしていただきました鈴木麻実氏に深く感謝いたします。

平成21年 3月15日

研究代表者 下瀬川 徹

目 次

構成員名簿	3
総括研究報告	
難治性膵疾患に関する調査研究 研究代表者 下瀬川徹	7
分担研究報告	
I. 急性膵炎	
1) 共同研究プロジェクト	
(1) 急性膵炎, 重症急性膵炎の全国調査	35
下瀬川徹, 佐藤賢一, 正宗 淳, 濱田 晋 (東北大学大学院消化器病態学)	
木原康之 (産業医科大学消化器・代謝内科)	
佐藤晃彦 (栗原中央病院内科)	
木村憲治 (国立病院機構仙台医療センター消化器科)	
辻 一郎, 栗山進一 (東北大学大学院公衆衛生学)	
(2) 重症急性膵炎に対する包括的診療報酬制度による診断分類および点数の妥当性に関する 検討	38
下瀬川徹, 佐藤賢一, 正宗 淳, 濱田 晋 (東北大学大学院消化器病態学)	
木原康之 (産業医科大学消化器・代謝内科)	
佐藤晃彦 (栗原中央病院内科)	
木村憲治 (国立病院機構仙台医療センター消化器科)	
辻 一郎, 栗山進一 (東北大学大学院公衆衛生学)	
(3) 平成19年度重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況	41
下瀬川徹, 正宗 淳 (東北大学大学院消化器病態学)	
(4) 重症急性膵炎治療開始の golden time の設定に関する検討	45
武田和憲 (国立病院機構仙台医療センター外科)	
片岡慶正 (京都府立医科大学大学院消化器内科学)	
竹山宜典 (近畿大学医学部外科肝胆膵外科)	
廣田昌彦 (熊本地域医療センター医師会病院外科)	
北川元二 (名古屋学芸大学管理栄養学部栄養学科)	
真弓俊彦 (名古屋大学医学部附属病院救急部・集中治療医学)	
下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)	
(5) 急性膵炎重症化の早期予知としての perfusion CT の有用性の検討	47
武田和憲 (国立病院機構仙台医療センター外科)	
片岡慶正 (京都府立医科大学大学院消化器内科学)	
竹山宜典 (近畿大学医学部外科肝胆膵外科)	
廣田昌彦 (熊本地域医療センター医師会病院外科)	
多田真輔 (京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座)	

木村憲治（国立病院機構仙台医療センター消化器科）
桐山勢生（大垣市民病院消化器科）
古屋智規（市立秋田総合病院外科）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

(6) 急性膵炎重症度判定基準(2008)の検証 49

武田和憲（国立病院機構仙台医療センター外科）
片岡慶正（京都府立医科大学大学院消化器内科学）
木原康之（産業医科大学消化器・代謝内科）
北川元二（名古屋学芸大学管理栄養学部栄養学科）
黒田嘉和（神戸大学大学院消化器外科学）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

(7) 急性膵炎の搬送基準，高次医療施設要件の設定 52

片岡慶正（京都府立医科大学大学院消化器内科学）
武田和憲（国立病院機構仙台医療センター外科）
竹山宜典（近畿大学医学部外科肝胆膵外科）
廣田昌彦（熊本地域医療センター医師会病院外科）
黒田嘉和（神戸大学大学院消化器外科学）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

(8) 重症急性膵炎の特殊療法の有用性に関する検証 58

竹山宜典（近畿大学医学部外科肝胆膵外科）
武田和憲（国立病院機構仙台医療センター外科）
廣田昌彦（熊本地域医療センター医師会病院外科）
伊佐地秀司（三重大学大学院肝胆膵・移植外科学）
北川元二（名古屋学芸大学管理栄養学部栄養学科）
古屋智規（市立秋田総合病院外科）
羽鳥 隆（東京女子医科大学消化器外科）
真弓俊彦（名古屋大学医学部附属病院救急部・集中治療医学）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

(9) 急性膵炎の栄養と腸管対策に関する指針 60

竹山宜典（近畿大学医学部外科肝胆膵外科）
片岡慶正（京都府立医科大学大学院消化器内科学）
廣田昌彦（熊本地域医療センター医師会病院外科）
伊佐地秀司（三重大学大学院肝胆膵・移植外科学）
北川元二（名古屋学芸大学管理栄養学部栄養学科）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

(10) 急性膵炎の早期診断と重症化予知を目指して

一尿中 trypsinogen-2 測定の検討 64

片岡慶正，阪上順一（京都府立医科大学大学院消化器内科学）
竹山宜典（近畿大学医学部外科肝胆膵外科）
伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）

真弓俊彦（名古屋大学医学部附属病院救急部・集中治療医学）
伊佐地秀司（三重大学大学院肝胆膵・移植外科学）
北川元二（名古屋学芸大学管理栄養学部栄養学科）
横江正道（名古屋第二赤十字病院総合内科）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

- (11) 急性膵炎初期診療コンセンサスの改訂 中間報告 69
伊藤鉄英，五十嵐久人（九州大学大学院病態制御内科学）
木原康之（産業医科大学消化器・代謝内科）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

- (12) ERCP 後膵炎の新しい診断基準案の検証
—尿中トリプシノーゲン2による新たな診断基準案の作成についての提案も含めて— 72
峯 徹哉，川口義明（東海大学医学部消化器内科学）
明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター）
五十嵐良典（東邦大学消化器内科）
入澤篤志（福島県立医科大学内科学第二講座）
大原弘隆（名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学）
木田光弘（北里大学東病院）
田中滋城，吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門）
花田敬士（尾道総合病院消化器科）
西森 功（高知大学医学部附属病院光学医療診療部）
山口武人（千葉県がんセンター）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）
森實敏夫（神奈川歯科大学）

- (13) ERCP 後膵炎のハイリスク患者に対する膵管ステント留置術 77
峯 徹哉，川口義明（東海大学医学部消化器内科学）
明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター）
五十嵐良典（東邦大学消化器内科）
入澤篤志（福島県立医科大学内科学第二講座）
大原弘隆（名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学）
木田光弘（北里大学東病院）
田中滋城，吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門）
花田敬士（尾道総合病院消化器科）
西森 功（高知大学医学部附属病院光学医療診療部）
山口武人（千葉県がんセンター）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）
森實敏夫（神奈川歯科大学）

2) 各個研究プロジェクト

- (1) 膵 Perfusion CT における被曝線量と安全性 81
多田真輔，辻 喜久，上野憲司，千葉 勉
（京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座）
小泉幸司，磯田裕義（京都大学放射線科）

(2) 新急性膵炎重症度スコアの有用性と新スコアによる動注療法と経腸栄養の適応決定 ……	84
黒田嘉和, 新関 亮 (神戸大学大学院消化器外科学)	
(3) 急性膵炎における renal rim sign の意義 ……	88
廣田昌彦 (熊本地域医療センター医師会病院外科)	
(4) ラット重症急性膵炎モデルにおける IL-15 の動態 ……	90
竹山宜典, 亀井敬子, 安田武生 (近畿大学医学部外科肝胆膵外科)	
(5) EST 後膵炎の予防におけるメシル酸ナフエモスタットの効果に関する検討 ……	93
山口武人 (千葉県がんセンター)	
石原 武, 横須賀收 (千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学)	
(6) ERCP 関連膵炎予防法としての膵管ステント留置術第 2 報 ……	96
明石隆吉 (熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター)	
清住雄昭, 上田城久朗, 相良勝郎 (熊本地域医療センター医師会病院)	
浜田知久馬 (東京理科大学工学部経営工学科)	
(7) 当院における重症急性膵炎の治療成績, 死亡例の臨床像 ……	103
桐山勢生, 熊田 卓, 谷川 誠, 金森 明 (大垣市民病院消化器科)	

II. 慢性膵炎

1) 共同研究プロジェクト

(1) 慢性膵炎の実態に関する全国調査 ……	111
下瀬川徹, 廣田衛久, 正宗 淳, 濱田 晋 (東北大学大学院消化器病態学)	
木原康之 (産業医科大学消化器・代謝内科)	
佐藤晃彦 (栗原中央病院内科)	
木村憲治 (国立病院機構仙台医療センター消化器科)	
辻 一郎, 栗山進一 (東北大学大学院公衆衛生学)	
(2) 慢性膵炎臨床診断基準改訂と妥当性の検討 ……	114
下瀬川徹, 廣田衛久, 正宗 淳 (東北大学大学院消化器病態学)	
片岡慶正 (京都府立医科大学大学院消化器内科学)	
神澤輝実 (東京都立駒込病院内科)	
宮川宏之 (札幌厚生病院第二消化器科)	
大原弘隆 (名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学)	
伊藤鉄英 (九州大学大学院病態制御内科学)	
成瀬 達 (三好町民病院)	
佐田尚宏 (自治医科大学鏡視下手術部消化器・一般外科)	
竹山宜典 (近畿大学医学部外科肝胆膵外科)	
須田耕一 (東京西徳洲会病院病理科, 順天堂大学)	
羽鳥 隆 (東京女子医科大学消化器外科)	
白鳥敬子 (東京女子医科大学消化器内科)	

- (3) 早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査 121
 伊藤鉄英, 五十嵐久人 (九州大学大学院病態制御内科学)
 下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)
- (4) 早期慢性膵炎と経口蛋白分解酵素阻害薬(PI)剤使用の実態調査 127
 片岡慶正, 阪上順一 (京都府立医科大学大学院消化器内科学)
 伊藤鉄英 (九州大学大学院病態制御内科学)
 木原康之 (産業医科大学消化器・代謝内科)
 成瀬 達 (三好町民病院)
 佐田尚宏 (自治医科大学鏡視下手術部消化器・一般外科)
 下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)
- (5) 慢性膵炎の素因に関する検討 133
 下瀬川徹, 正宗 淳, 桑 潔 (東北大学大学院消化器病態学)
 片岡慶正 (京都府立医科大学大学院消化器内科学)
 伊藤鉄英 (九州大学大学院病態制御内科学)
 竹山宜典 (近畿大学医学部外科肝胆膵外科)
- (6) 慢性膵炎患者の線維化治療法の開発 137
 木原康之, 田口雅史 (産業医科大学消化器・代謝内科)
 藤野善久 (産業医科大学公衆衛生学)
 伊藤鉄英 (九州大学大学院病態制御内科学)
 片岡慶正 (京都府立医科大学大学院消化器内科学)
 成瀬 達 (三好町民病院)
 西森 功 (高知大学医学部附属病院光学医療診療部)
 宮川宏之 (札幌厚生病院第二消化器科)
 下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)
- (7) 膵性糖尿病の全国実態調査(2005年)最終報告 139
 伊藤鉄英, 五十嵐久人 (九州大学大学院病態制御内科学)
 木原康之 (産業医科大学消化器・代謝内科)
 下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)
- (8) 慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成に関する報告 147
 伊藤鉄英, 中村太一, 大野隆真, 五十嵐久人 (九州大学大学院病態制御内科学)
 丸山勝也 (国立病院機構久里浜アルコール症センター)
 下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)
- (9) 慢性膵炎の合併症に対する内視鏡治療ガイドライン作成
 —膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン 151
 乾 和郎 (藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科)
 入澤篤志 (福島県立医科大学内科学第二講座)
 大原弘隆 (名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学)
 廣岡芳樹 (名古屋大学医学部附属病院光学医療診療部)
 藤田直孝 (仙台市医療センター仙台オープン病院)

宮川宏之（札幌厚生病院第二消化器科）
佐田尚宏（自治医科大学鏡視下手術部消化器・一般外科）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

- (10) 慢性膵炎と膵癌の関連性についての調査研究 155
田中雅夫，上田純二（九州大学大学院臨床・腫瘍外科）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）
- 2) 各個研究プロジェクト
- (1) 慢性膵炎における血中可溶性 fractalkine 測定の有用性の検討 161
伊藤鉄英，安田幹彦，河邊 颯，大野隆真，松尾 享，中村太一，加来豊馬，
五十嵐久人，高柳涼一（九州大学大学院病態制御内科学）
- (2) 膵星細胞の細胞外基質より受ける影響 171
木原康之，浅海 洋，田口雅史，原田 大（産業医科大学消化器・代謝内科）
- (3) 膵機能低下と NAFLD および NASH の発生機序に関する研究 175
伊佐地秀司，加藤宏之，堯天一享，小西康信，安積良紀，岸和田昌之，水野修吾，
臼井正信，櫻井洋至，田端正己（三重大学大学院肝胆膵・移植外科学）
- (4) 呼気による膵外分泌機能検査—胃運動を考慮して— 180
中村光男（弘前大学医学部保健学科病因・病態検査学）
松本敦史（弘前大学医学部内分泌・代謝内科，青森市民病院第一内科）
柿崎綾女，佐藤江里，松橋有紀，田中 光，柳町 幸，丹藤雄介，
小川吉司（弘前大学医学部内分泌・代謝内科）
野木正之（弘前大学医学部保健学科）
- (5) 特発性慢性膵炎疑診例に含まれる Oddi 括約筋機能不全 SOD の検出 184
朴沢重成，宮田直輝，山岸由幸，樋口 肇，中野 雅，相馬宏光，佐伯恵太，
日比紀文（慶應義塾大学医学部消化器内科）
- (6) 早期慢性膵炎症例の EUS による経過観察 187
入澤篤志，佐藤 愛，渋川悟朗，今村秀道，佐藤匡記，池田恒彦，鈴木 玲，
大平弘正（福島県立医科大学内科学第二講座）
引地拓人，小原勝敏（福島県立医科大学附属病院内視鏡診療部）
- (7) 慢性膵炎早期診断の検討
—超音波内視鏡を中心として非アルコール性若年者における— 192
宮川宏之，岡村圭也，長川達哉，平山 敦，松永隆裕，志谷真啓，乙黒雄平
（札幌厚生病院第二消化器科）
- (8) 「¹³C 呼気テスト」による慢性膵炎，膵切除術後膵外分泌機能測定 196
江川新一，乙供 茂（東北大学大学院消化器外科学）

Ⅲ. 自己免疫性膵炎

1) 共同研究プロジェクト

- (1) 自己免疫性膵炎の実態調査（第2回全国調査）…………… 201
西森 功（高知大学医学部附属病院光学医療診療部）
岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座消化器肝臓内科）
神澤輝実（東京都立駒込病院内科）
川 茂幸（信州大学健康安全センター）
須田耕一（東京西徳洲会病院病理科，順天堂大学）
能登原憲司（財団法人倉敷中央病院病理検査科）
杉山政則（杏林大学医学部外科）
白鳥敬子（東京女子医科大学消化器内科）
下瀬川徹，菊田和宏（東北大学大学院消化器病態学）
- (2) 自己免疫性膵炎の診療ガイドラインの作成にむけて…………… 204
岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座消化器肝臓内科）
川 茂幸（信州大学健康安全センター）
神澤輝実（東京都立駒込病院内科）
伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）
乾 和郎（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科）
入江裕之（佐賀大学放射線科）
西野隆義（東京女子医科大学八千代医療センター消化器科）
能登原憲司（財団法人倉敷中央病院病理検査科）
久保惠嗣（信州大学医学部内科学第一講座）
大原弘隆（名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学）
入澤篤志（福島県立医科大学内科学第二講座）
藤永康成（信州大学放射線科）
長谷部修（長野市民病院内科）
西森 功（高知大学医学部附属病院光学医療診療部）
田中滋城（昭和大学医学部第二内科）
田中雅夫（九州大学大学院臨床・腫瘍外科）
白鳥敬子（東京女子医科大学消化器内科）
須田耕一（東京西徳洲会病院病理科，順天堂大学）
西山利正（関西医科大学公衆衛生学）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）
- (3) 自己免疫性膵炎の治療適応と再発に関する検討活動評価法に対する治療効果の検討…………… 209
岡崎和一，内田一茂（関西医科大学内科学第三講座消化器肝臓内科）
西森 功（高知大学医学部附属病院光学医療診療部）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）
- (4) 自己免疫性膵炎におけるステロイド治療の最適化の検討（ステロイド維持療法の有用性に関する多施設共同ランダム化介入試験）…………… 212
西森 功（高知大学医学部附属病院光学医療診療部）
水野伸匡（愛知県がんセンター中央病院消化器内科部）
飯山達雄（高知大学医学部免疫学）

伊藤鉄英 (九州大学大学院病態制御内科学)
 岡崎和一 (関西医科大学内科学第三講座消化器肝臓内科)
 大原弘隆 (名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学)
 神澤輝実 (東京都立駒込病院内科)
 木原康之 (産業医科大学消化器・代謝内科)
 川 茂幸 (信州大学健康安全センター)
 桐山勢生 (大垣市民病院消化器科)
 白鳥敬子 (東京女子医科大学消化器内科)
 山雄健次 (愛知県がんセンター中央病院消化器内科部)
 吉田 仁 (昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門)
 杉山政則 (杏林大学医学部外科)
 下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)

2) 各個研究プロジェクト

- (1) マウス自己免疫性膵炎における液性免疫反応の解析 221
 岡崎和一, 西尾彰功, 内田一茂, 福井寿郎
 (関西医科大学内科学第三講座消化器肝臓内科)
- (2) 自己免疫性膵炎に合併した硬化性胆管炎の診断における経乳頭的胆管生検の検討 224
 大原弘隆, 中沢貴宏, 安藤朝章, 林 香月, 城 卓志
 (名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学)
- (3) 自己免疫性膵炎の涙腺機能の検討 228
 神澤輝実, 今井光穂, 安食 元, 江川直人 (東京都立駒込病院内科)
- (4) 自己免疫性膵炎における結節性膵炎像の検討 231
 須田耕一 (東京西徳洲会病院病理科, 順天堂大学)
 高瀬 優, 福村由紀, 内藤嘉紀, 阿部 寛, 柿沼千早, 八尾隆史
 (順天堂大学人体病理病態学)
- (5) IgG4 関連疾患患者の血清 IgG, IgG4 値はリンパ節腫脹の程度と相関する 235
 能登原憲司, 和仁洋治, 津嘉山朝達, 内野かおり
 (財団法人倉敷中央病院病理検査科)
 藤原弥生, 上田恭典 (財団法人倉敷中央病院血液内科)
 新井 修 (財団法人倉敷中央病院消化器内科)
 島津 裕 (京都大学医学部附属病院血液腫瘍内科)
- (6) FDG-PET を用いた AIP と膵癌との鑑別—ステロイド前後の比較— 239
 山雄健次, 水野伸匡, 原 和生, 高木忠之, 澤木 明, 松本和也, 山北圭介
 (愛知県がんセンター中央病院消化器内科部)
 玉木恒男 (東名古屋画像診断クリニック)
- (7) 自己免疫性膵炎と膵管癌 242
 吉田 仁, 田中滋城, 岩田朋之, 山崎貴久, 湯川明浩, 野本朋宏, 本間 直,
 北村勝哉, 今村綱男, 池上覚俊, 井廻道夫 (昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門)

Ⅳ. 膵嚢胞線維症

1) 共同研究プロジェクト

- (1) 第4回膵嚢胞線維症全国疫学調査(共同研究) 251
成瀬 達 (三好町民病院)
石黒 洋 (名古屋大学大学院医学系研究科健康栄養医学)
吉村邦彦 (虎の門病院呼吸器センター内科)
辻 一郎, 栗山進一 (東北大学大学院公衆衛生学)
下瀬川徹, 菊田和宏 (東北大学大学院消化器病態学)

2) 各個研究プロジェクト

- (1) 日本人CF症例のCFTR遺伝子変異に関する検討 257
吉村邦彦, 安斎千恵子 (虎の門病院呼吸器センター内科)
- (2) CFTR遺伝子のプロモーター領域の解析 263
成瀬 達 (三好町民病院)
藤木理代 (名古屋学芸大学管理栄養学部)
石黒 洋, 中莖みゆき, 山本明子, 近藤孝晴
(名古屋大学大学院医学系研究科健康栄養医学)
- (3) 膵嚢胞線維症におけるSLC26の役割 267
石黒 洋, 山本明子, Song Ying, 近藤孝晴
(名古屋大学大学院医学系研究科健康栄養医学)
洪 繁 (名古屋大学大学院医学系研究科消化器内科学)
成瀬 達 (三好町民病院)
- (4) 膵導管細胞機能障害とCFTRクロライドチャンネルの細胞内局在 271
石黒 洋, 山本明子 (名古屋大学大学院医学系研究科健康栄養医学)
後藤秀実, 洪 繁 (名古屋大学大学院医学系研究科消化器内科学)
山雄健次, 水野伸匡 (愛知県がんセンター中央病院消化器内科部)
成瀬 達 (三好町民病院)

研究成果の刊行に関する一覧表 277

資 料

- 1) 急性膵炎全国調査一次調査票 296
2) 慢性膵炎・自己免疫性膵炎全国調査一次調査票 298

参 考

- 1) 第1回研究打ち合わせ会プログラム 303
2) 第2回研究報告会プログラム 312

構成員名簿

難治性膵疾患に関する調査研究

区 分	氏 名	所 属 機 関	職 名
研究代表者	下瀬川 徹	東北大学大学院消化器病態学	教 授
研究分担者	伊藤 鉄英 乾 和郎 岡崎 和一 片岡 慶正 木原 康之 武田 和憲 竹山 宜典 田中 雅夫 成瀬 達夫 西森 功彦 廣田 昌彦 峯 徹哉	九州大学大学院病態制御内科学 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科 関西医科大学内科学第三講座消化器肝臓内科 京都府立医科大学大学院消化器内科学 産業医科大学消化器・代謝内科 国立病院機構仙台医療センター外科 近畿大学医学部外科肝胆膵外科 九州大学大学院臨床・腫瘍外科 三好町民病院 高知大学医学部附属病院光学医療診療部 熊本地域医療センター医師会病院外科 東海大学医学部消化器内科学	講 師 教 授 主任教授 准教授 講 師 医 長 教 授 教 授 院 長 准教授 副院長 主任教授及び東海大学 医学部消化器センター長
研究協力者	明石 隆吉 伊佐地 秀司 石黒 洋志 入澤 篤志 江川 新一 大原 弘隆 大神 輝実 川澤 幸二 北川 元二 木村 憲治 桐山 勢生 黒田 嘉和 佐田 尚宏 佐藤 晃彦 白鳥 敬子 杉山 政則 須田 耕一 多田 真輔 辻 一郎 中村 光男 能登原 憲司 羽鳥 隆樹 廣岡 芳樹 藤田 直孝 古屋 智規 朴沢 重成 真弓 俊彦 丸山 勝也 宮川 宏之 山雄 健次 山口 武人 吉田 仁 吉村 邦彦 佐藤 賢一 廣田 衛久 菊田 和宏 桑田 潔 濱野 晋 菅野 敦	熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター 三重大学大学院肝胆膵・移植外科学 名古屋大学大学院医学系研究科健康栄養医学 福島県立医科大学内科学第二講座 東北大学大学院消化器外科学 名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学 東京都立駒込病院内科 信州大学健康安全センター 名古屋学芸大学管理栄養学部栄養学科 国立病院機構仙台医療センター消化器科 大垣市民病院消化器科 神戸大学大学院消化器外科学 自治医科大学鏡視下手術部消化器・一般外科 栗原中央病院内科 東京女子医科大学消化器内科 杏林大学医学部外科 東京西徳洲会病院病理科 京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座 東北大学大学院公衆衛生学 弘前大学医学部保健学科病因・病態検査学 財団法人倉敷中央病院病理検査科 東京女子医科大学消化器外科 名古屋大学医学部附属病院光学医療診療部 仙台市医療センター仙台オープン病院 市立秋田総合病院外科 慶應義塾大学医学部消化器内科 名古屋大学医学部附属病院救急部・集中治療医学 国立病院機構久里浜アルコール症センター 札幌厚生病院第二消化器科 愛知県がんセンター中央病院消化器内科部 千葉県がんセンター 昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門 虎の門病院呼吸器センター内科 東北大学病院消化器内科 東北大学病院消化器内科 東北大学病院消化器内科 東北大学病院消化器内科 東北大学病院消化器内科 東北大学病院消化器内科	所 長 教 授 准教授 准教授 准教授 准教授 内科部長 教 授 教 授 医 員 医 長 教 授 医 長 教 授 教 授 顧問 助 教 教 授 教 授 部 長 講 師 講 師 副院長及び 消化器内科主任部長 医 長 専任講師 講 師 院 長 主任部長 部 長 診療部長 講 師 部 長 助 教 助 教 医 員 医 員 医 員
事務局	正 宗 淳	東北大学病院消化器内科 〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1 TEL 022-717-7171 FAX 022-717-7177 E-mail suizo@m.tains.tohoku.ac.jp	助 教

総括研究報告

難治性膵疾患に関する調査研究班 総括研究報告書

研究報告者 下瀬川徹 東北大学大学院消化器病態学分野 教授

【研究要旨】

重症急性膵炎、慢性膵炎、膵嚢胞線維症を対象として、その実態を疫学的に調査し、成因や病態を解明し、適切な診療指針を確立することを目的とした。

I. 重症急性膵炎

- ① 2007年1年間の急性膵炎、重症急性膵炎の全国調査を行い、急性膵炎受療患者数が58,474人と推定され、著明に増加していることを示した。
- ② 重症急性膵炎患者診療の算定額について予備調査を行い、旧重症度判定基準スコア9点以上の重症例では出来高算定に比べてDPC算定額が低いことを明らかにした。
- ③ 重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況を調査し、重症急性膵炎の新規受給者数が増加する一方、長期間にわたる更新患者は減少していることを示した。
- ④ 重症急性膵炎治療開始のgolden timeを設定する研究計画を立て、調査票を作成した。
- ⑤ 急性膵炎重症化の早期予知としてのperfusion CTの有用性の検討を開始し、被爆線量がdynamic CTとほぼ同等であることを明らかにした。
- ⑥ 急性膵炎重症度判定基準(2008)を検証するための調査票を作成した。
- ⑦ 急性膵炎の搬送基準、高次医療施設要件(案)を提案した。
- ⑧ 重症急性膵炎における特殊療法の有用性を検証する方法を考案した。
- ⑨ 2006年度の前向き急性膵炎全国調査の解析結果から、急性膵炎の栄養と腸管対策が施設間で統一されていない実態を明らかにした。
- ⑩ 急性膵炎早期診断法としての尿中trypsinogen 2の有用性に関する検討プロトコールを作成しUMINに登録した。
- ⑪ 急性膵炎初期診療コンセンサスの改訂のために、ワーキンググループを構成し、現在の問題点と改訂方針について意見をまとめた。
- ⑫ ERCP後膵炎の新診断基準の検証のために調査票を作成した。また、ERCP後膵炎早期診断に対する尿中trypsinogen 2の有用性に関する検討を計画した。
- ⑬ ERCP後膵炎のハイリスク群における内視鏡的ステント留置術の有用性の検討を展開するために予備データの解析を行った。

II. 慢性膵炎

- ① 2007年1年間の慢性膵炎の実態に関する全国調査を行い、患者数が44,100人と2002年の推定受療患者数と大きな変動がないことを明らかにした。
- ② 慢性膵炎臨床診断基準改訂案を提唱した。実際の症例に適用し、診断基準として妥当なものであることを示した。
- ③ 早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査を計画し、プロトコールを作成した。
- ④ 早期慢性膵炎と経口蛋白分解酵素阻害(PI)薬使用の実態調査を行うための予備調査として京滋膵疾患フォーラムでアンケート調査を行った。
- ⑤ 慢性膵炎の素因に関する検討としてPRSS2とCTRCの遺伝子解析を行い、PRSS2遺伝子多型p.G191Rが慢性膵炎発症に抑制的に作用している可能性を示した。
- ⑥ 慢性膵炎線維化の治療法を探るため、慢性膵炎全国調査にて膵線維化を抑制する可能性がある薬剤の服薬状況を調査する計画を立てた。

- ⑦ 膵性糖尿病全国調査2005最終報告結果をまとめ、真の膵性糖尿病のわが国における実態を明らかにした。
- ⑧ 慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成のために、慢性膵炎患者の診療に関するアンケート調査を行った。
- ⑨ 膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドラインを作成した。
- ⑩ 慢性膵炎の合併症としての膵癌発症の実態とその背景を明らかにするためにアンケート調査を計画した。

Ⅲ. 自己免疫性膵炎

- ① 自己免疫性膵炎の2007年の実態調査を行い、中間解析ではあるが患者数が約3,000人と推定され、2002年調査に比べ約1.76倍に増加していることを明らかにした。
- ② 自己免疫性膵炎診療ガイドラインの作成を進めた。
- ③ 自己免疫性膵炎の活動性指標としてスコア化を提案し、診断能、活動性評価能について検討した。
- ④ 自己免疫性膵炎のステロイド維持療法の有用性に関する多施設共同ランダム化介入比較試験のプロトコルを作成した。

Ⅳ. 膵嚢胞性線維症

- ① CFの効率的なスクリーニングシステムと診断基準、治療指針の作成を目指し、第4回膵嚢胞性線維症全国疫学調査を計画した。

A. 研究目的

本研究班の目的は、重症急性膵炎、慢性膵炎、膵嚢胞性線維症患者の実態把握と疫学的解析を研究の中心に置き、各疾患における現状の問題点を正確に把握して、より良い医療の実践に指針を与えることである。調査研究の結果に基づいて、難治性膵疾患の診断基準と治療指針の見直しを行う。また、理想的な診療体系を示すことによって、治療成績の改善と医療費の節減を目指し、難治性膵疾患患者が合理的かつ効率的で、均質な医療を享受し、QOLを改善することを目標とする。さらに、早期診断法の開発、早期治療の介入、発症予防の啓蒙活動を通じて難治性膵疾患の発症率の低減、進展阻止を目指す。

I. 重症急性膵炎

重症急性膵炎の救命率を一層改善するために、早期診断と早期治療の診療体系構築を目指す。そのために、①急性膵炎、重症急性膵炎の全国調査を行い、②重症急性膵炎に対する包括的診療報酬制度による診断分類および点数の妥当性に関する調査と、③重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況を調査する。調査結果に基づいて、④重症急性膵炎治療開始のgolden timeの設定に関する検討、⑤急性膵炎重症化

の早期予知としてのperfusion CTの有用性の検討、⑥急性膵炎重症度判定基準(2008)の検証、⑦急性膵炎の搬送基準、高次医療施設要件の設定、⑧重症急性膵炎の特殊療法の有用性に関する検証、⑨急性膵炎の栄養と腸管対策に関する指針の検討を行い、重症急性膵炎の理想的な診療体系を提言する。また、⑩急性膵炎の早期診断法-尿中trypsinogen 2の有用性の検討、⑪急性膵炎初期診療コンセンサスの改訂、によって急性膵炎の早期診断法と早期治療指針を確立する。さらに、大きな医療問題であるERCP後膵炎の早期診断と発症予防法の開発のため、⑫ERCP後膵炎-新たな診断基準案の検証(尿中trypsinogen 2による新たな診断基準案の作成)、⑬ハイリスク群におけるERCP後の内視鏡的ステント留置術、を検討する。

II. 慢性膵炎

慢性膵炎の実態調査と臨床診断基準の改訂を行う。臨床診断基準の改訂では、早期慢性膵炎の疾患概念を確立し、早期治療の介入により患者予後の改善を目指す。そのために、①慢性膵炎の実態に関する全国調査、②慢性膵炎臨床診断基準改訂と妥当性の検討、③早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査、④早期慢性膵炎と経口蛋白分解酵素阻害(PI)薬使用の

実態調査を進める。また、⑤慢性膵炎の素因に関する検討、によって発症の患者側背景を明らかにし、病態の進展阻止と長期予後改善のために、⑥慢性膵炎線維化の治療法の開発、⑦膵性糖尿病全国調査2005最終報告、⑧慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成、⑨膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン作成、⑩慢性膵炎と膵癌の関連性、の各課題について検討を進める。

Ⅲ. 自己免疫性膵炎

自己免疫性膵炎の実態を調査し、最適な診療のための指針の作成と治療法の確立を目指す。そのため、①自己免疫性膵炎の実態調査(第2回全国調査)、②自己免疫性膵炎診療ガイドライン作成、③自己免疫性膵炎の治療適応と再発に関する検討-活動性評価法の検討、④自己免疫性膵炎におけるステロイド治療の最適化の検討(ステロイド維持療法の有用性に関する多施設共同ランダム化介入比較試験)を行う。

Ⅳ. 膵嚢胞線維症

膵嚢胞線維症(CF)は、膵臓を含む全身の外分泌腺臓器が障害される難治性の遺伝性疾患である。本研究班では、わが国におけるCFの最近の実態を明らかにし、効率的なスクリーニングシステムと診断基準、治療指針を作成するための基礎データ収集して、①第4回膵嚢胞線維症全国疫学調査を行う。

B. 研究方法

I. 重症急性膵炎

1. 急性膵炎、重症急性膵炎の全国調査

調査対象となる診療科は全国の内科(消化器内科を含む)、外科(消化器外科を含む)を標榜する13,758診療科より層化無作為抽出法により抽出した3,015科を対象とした。抽出層は大学病院、一般病院500床以上、400-499床、300-399床、200-299床、100-199床、99床以下で、抽出率はそれぞれ100%、100%、80%、40%、20%、10%、5%である。特に膵疾患患者の集中する施設を特別階層とし全病院を調査対象とした。調査は一次調査と二次調査からなり、両調査とも郵送法で行う。一次調査による

受療患者数の推定には厚生省特定疾患の疫学調査班による全国疫学調査マニュアルを用いた。第一次調査で患者ありと回答が得られた施設に対して二次調査票を送付し、急性膵炎患者の臨床徴候、検査所見、画像所見、治療法を記載する。また、急性膵炎治療の最適な初期診療システムの確立のために、急性膵炎の診療体制、重症例に対する特殊療法、他施設からの搬送のタイミング、発症から治療開始までの時間、搬送時間、発症以降入院までの治療内容、患者予後と予後に影響を与えた因子等について詳細な第二次調査を行なう。

2. 重症急性膵炎に対する包括的診療報酬制度による診断分類および点数の妥当性に関する検討

DPC導入病院において重症急性膵炎患者に対して実際に投入された医療費とDPC算定による算定額、各症例の成因、重症度、治療法について詳細に調査する。本年度は、本研究班研究代表者、研究分担者の所属する13診療科を調査対象とし、調査票を送付した。次年度以降は、本年度の結果を踏まえ、調査内容の再考を行うとともに、対象科を増やしてデータを収集する。

3. 重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況

厚生労働省厚生労働行政総合情報システム(WISH)に入力された臨床調査個人票を集計・解析した。あわせて全国47都道府県に対してアンケートを行い、医療受給者証の新規受給者数、および更新受給者数、さらに更新した患者の受給開始年度について回答を得た。これらの結果を平成10年度から18年度までの結果と、比較検討した。

4. 重症急性膵炎治療開始のgolden timeの設定に関する検討

重症急性膵炎患者が初診診療施設から高次医療施設へ搬送されるまでの時間経過と治療開始の時間に注目して実態を調査し、これに基づいて重症急性膵炎治療のgolden timeの設定を行う。すなわち、重症度ごとに治療や搬送のモデルを作成することで、重症急性膵炎診療のアルゴリズムを作成する。データベースは次年度から開始される急性膵炎全国調査を用いる。

5. 急性膵炎重症化の早期予知としての perfusion CT の有用性の検討

厚労省難治性膵疾患に関する調査研究班およびその関連施設において、発症から72時間以内に入院した急性膵炎症例を対象として、Multi-detector raw CT (MDCT)による perfusion CT¹⁾と造影CTを行う。さらに、発症から2~3週間後に perfusion CT および造影CTを行い、膵虚血の診断、炎症の進展範囲の診断、膵壊死の予測に perfusion CT と造影CTのいずれが有用か比較検討する。今回は被爆線量について検証した。

6. 急性膵炎重症度判定基準(2008)の検証

難治性膵疾患に関する調査研究班が実施する急性膵炎全国調査集計をデータベースとして急性膵炎重症度判定基準(2008)の妥当性の検証を行う。Receiver operating characteristic (ROC)解析を行い、重症度評価の有用性について旧重症度判定基準との比較を行うとともに、新旧の相関を検証する。また、重症膵炎の搬送基準について検討する。

7. 急性膵炎の搬送基準、高次医療施設要件の設定

2004年の急性膵炎全国疫学調査で集計された急性膵炎1,779例のデータ²⁾から、死亡例84例の転送の有無、転送例の重症度別致死率を検討した。次いで、急性膵炎全国前向き調査研究³⁾で集計された204例について新重症度判定基準に照合可能な症例の重症度スコア別およびCT Grade別の臓器障害合併率、致死率を再評価した。さらに、「急性膵炎診療のガイドライン」2007年第2版⁴⁾および「急性膵炎初期診療のコンセンサス」2008年第2版⁵⁾における搬送基準の見直しについて作成委員と意見交換のうえ両者の整合性を計る。

8. 重症急性膵炎の特殊療法の有用性に関する検証

蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動注療法(CRAI)の多施設共同ランダム化比較試験(RCT)を計画するため、施行可能な解析条件をデザインし、プロトコルの作成に向けてコンセンサスを形成する。

9. 急性膵炎の栄養と腸管対策に関する指針

本研究班が2006年度に行った前向き急性膵炎全国調査の解析結果から、わが国における重症急性膵炎に対する腸管対策の問題点を抽出し、それらを克服可能なプロトコルを作成し、研究班内および主要施設でアンケートを行う。

10. 急性膵炎の早期診断法-尿中 trypsinogen 2 の有用性の検討

「尿中トリプシノーゲン-2 スティック法」⁶⁾が急性膵炎の早期診断法として有用か、多施設共同研究を行う。使用する検査試薬はユニチカ(株)からの無償提供による。まず、研究代表者の所属する東北大学の利益相反マネジメント委員会で審査を受け承認を得た。その後、東北大学医学部「倫理委員会」の承認を得、UMINへ臨床研究登録し公開した(試験ID番号: UMIN000001622, 平成21年1月7日~)。

11. 急性膵炎初期診療コンセンサスの改訂

急性膵炎初期診療コンセンサス改訂のため、2008年8月末より本研究班の分担研究者と研究協力者からワーキンググループ委員を募集し、2008年11月に構成メンバーを決定した。各委員に改訂項目に関して意見を求めた。

12. ERCP 後膵炎-新たな診断基準案の検証(尿中 trypsinogen 2 による新たな診断基準案の作成)

ERCP 後膵炎に関する前向き検討を行ない、その実態と危険因子などを解析する。解析結果に基づいて ERCP 後膵炎の新たな診断基準を作成する。また、改訂重症度判定基準の ERCP 後膵炎における妥当性と、尿中 trypsinogen 2 の ERCP 後膵炎早期診断における有用性についても検討する。

13. ハイリスク群における ERCP 後の内視鏡的ステント留置術

ERCP 後の内視鏡的ステント留置⁷⁾がハイリスク群の急性膵炎発症を抑制するか否かを検討するため、過去に分担責任者が所属する東海大学で行われたプロトコルとその結果について検証した。その検討では、ERCP 施行予定患者のうち、ERCP 後膵炎の高危険群を膵管ステント留置術の適応とした。片フラップ・ストレートタイプの自然脱落ステントを用い、無作

為に膵管ステント留置術と非留置術の2群に割つけ、ERCP後膵炎の発症頻度、重症度、成功率に関して前向きに検討した。臨床治験検討委員会に提出し、承認を得て開始した。1群30例でステント留置群と非留置群で合計60例を対象とした。

II. 慢性膵炎

1. 慢性膵炎の実態に関する全国調査

調査対象は2007年1月1日から2007年12月31日までに慢性膵炎で調査対象診療科を受療した患者である。調査対象となる診療科は全国の内科(消化器内科を含む)、外科(消化器外科を含む)を標榜する13,758診療科より層化無作為抽出法により抽出した3,015科を対象とした。抽出層は大学病院、一般病院500床以上、400-499床、300-399床、200-299床、100-199床、99床以下で、抽出率はそれぞれ100%、100%、80%、40%、20%、10%、5%である。特に膵疾患患者の集中する施設を特別階層とし全病院を調査対象とした。調査は一次調査と二次調査からなり、両調査とも郵送法とした。一次調査にて患者ありと返答のあった病院を二次調査の対象として、二次調査票を郵送する。一次調査による受療患者数の推定には厚生省特定疾患の疫学調査班による全国疫学調査マニュアルを用いた。

2. 慢性膵炎臨床診断基準改訂と妥当性の検討

日本膵臓学会、日本消化器病学会と共同で慢性膵炎臨床診断基準の改訂作業を進めてきた。2006年6月28日に第1回改訂委員会を開催してから、これまでに4回の改訂委員会を開催し、本研究班第1回研究打ち合わせ会で改訂試案を発表した。その後、病理診断項目の簡略化を進め、再度全体の調整を行い、今回提示の案を作成した。予備的検討として、東北大学消化器内科で慢性膵炎を疑われ検査入院した154症例について、改訂案を適用し現行基準と比較した。

3. 早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査

「慢性膵炎臨床診断基準2008」にて、早期慢性膵炎(慢性膵炎疑診例も含む)と診断された症

例を対象として、臨床徴候および画像所見を半年おきに2年間前向き予後調査する。調査施設は、本研究班班員と研究協力者の施設とし、患者の背景、生活歴、症状、血液・尿検査データとEUS、ERCPを含む画像検査、治療内容の経過および診断の推移・転帰を検討する。登録期間は各施設における倫理委員会での承認日から2010年12月末とした。予定登録者数は早期慢性膵炎患者(慢性膵炎疑診例を含む)100名とした。疫学調査の解析は、厚生省特定疾患の疫学調査班による全国疫学調査マニュアルを用いて行う。

4. 早期慢性膵炎と経口蛋白分解酵素阻害(PI)薬使用の実態調査

早期慢性膵炎と経口PIの使用実態調査を行うための予備調査として京滋地区でアンケート調査を行った。平成20年11月20日開催の「京滋膵疾患フォーラム」において、参加医師にアンケート調査を行った。本研究会は滋賀医科大学、京都大学、京都府立医科大学の各消化器内科、京都府医師会、京都消化器医会、京都内科医会共催の研究会である。今後は、本研究班共同研究課題の「早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査」と協力し、経口PI薬の使用状況と早期慢性膵炎における有用性の実態調査を展開する。

5. 慢性膵炎の素因に関する検討

慢性膵炎患者241例、急性膵炎患者174例、健常対照群378例を対象とした。末梢血白血球よりgenomic DNAを抽出、*PRSS2* 遺伝子のexon4領域をnested PCRで増幅し、PCR-RFLPによって解析した⁸⁾。変異ありとされた検体はdirect DNA sequenceによって確認した。臨床項目では発症年齢、性、血清CRP値、呼吸不全、感染合併、仮性嚢胞の有無、生命予後について検討した。また、患者200例を対象として*CTRC* 遺伝子の解析も行った。*CTRC* 遺伝子のexon2, 3, 7領域をPCRで増幅し、増幅断片の塩基配列をdirect DNA sequenceにより解析した⁹⁾。Exon7は両方向からdirect sequenceを行った。

6. 慢性膵炎線維化の治療法の開発

2009年に本研究班で行われる慢性膵炎の実

態に関する全国調査の二次調査登録患者を対象に、膵石あり例を症例、膵石なし例を対照とし、メシル酸カモスタット、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACI)、アンジオテンシン受容体阻害薬(ARB)、チアゾリジン誘導体の使用状況を記載した臨床調査票を基に、症例対照研究を行う。まず、症例群と対照群で、上記薬剤使用との関連を検証する。次いで、症例群では石灰化が確認された日を、対照群では調査日を基準日とし、膵炎の推定発症日、石灰化の確認日、治療薬剤の投与開始日を調査し、薬剤投与期間と石灰化の関連を検討する。

7. 膵性糖尿病全国調査2005最終報告

2005年1月1日から2005年12月31日までに受療した膵性糖尿病患者(膵炎、膵外傷、膵手術後、膵腫瘍、膵へモクロマトーシス、自己免疫性膵炎、膵形成不全などに伴う糖尿病)を対象とした。一次調査の調査対象は層化無作為抽出法で施行した。回答が得られた施設に対して二次調査票(症例調査票)を送付した。一次調査による受療患者数、新規発症数の推定には、厚生省特定疾患の疫学調査班による全国疫学調査マニュアルを用いた。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)を対象に解析した。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した。

8. 慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成

慢性膵炎の断酒・生活指導の現況を把握し、その問題点を抽出するため班員および研究協力員の施設に「慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成に関するアンケート」を送付した。42施設に送付し、これまでに回答を得た15施設(回答率35.7%)について解析を行った。アンケート内容は禁酒、アルコール依存症、食事、消化吸収障害・栄養状態評価、喫煙、膵性糖尿病とした。

9. 膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン作成

本研究班の分担研究者を中心にワーキンググループを立ち上げ、「膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン」を作成した。

10. 慢性膵炎と膵癌の関連性についての調査研究

1994年に難治性膵疾患に関する調査研究(松野正紀班)において慢性膵炎として登録された症例に対して追跡調査を行う。すでに2003年に前研究班(大槻眞班)において1995年から2002年の8年間の慢性膵炎予後調査が行われている¹⁰⁾。今回、同症例についてさらなる長期予後追跡調査を行なうこととした。

Ⅲ. 自己免疫性膵炎

1. 自己免疫性膵炎の実態調査(第2回全国調査)

全国の内科(消化器内科)、外科(消化器外科)を標榜する診療科および救急救命センターを有する病院から、まず研究等の目的でAIP症例が特に多く集まると考えられる病院(研究班の参加施設を含む)を除外し、次いで大学病院を除外した残りの病院を病床数により階層化した。難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアルに従い、階層ごとに規定された抽出率により対象病院を無作為に抽出した(層化無作為抽出法)。調査は郵送法により行った。今回は慢性膵炎の調査も同時に行った。一次調査票には2006年1月1日から12月31日の1年間に受診した慢性膵炎およびAIPの症例数について、新規症例と継続療養症例数(各々男性、女性の別)の質問項目を設けた。2008年11月17日に調査票を発送し、同年12月7日を回答期限としたが、期限までの回収率が20%に満たなかったため、2009年初旬に未回答の施設に対し、調査への協力依頼の手紙と調査票を再度送付した。

2. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン作成

自己免疫性膵炎に関する高いエビデンスレベルの論文は少ないため、エビデンスに乏しいガイドラインの作成になると予想された。従って、専門家の意見を多く反映したものにならざるを得ないため、Delphi法を採用することにした。作成委員、Delphi法による専門家委員、評価委員よりなる研究組織を構築した。各ステートメントに対して1~9点までの9段階評価をし、平均7点以上で専門家の合意意見

とした。平成21年4月の公表を目指して作業を進める。

3. 自己免疫性膵炎の治療適応と再発に関する検討-活動性評価法の検討

自己免疫性膵炎の活動性を表すスコアシステムを確立し、自己免疫性膵炎の診断、治療反応性、再発予測に関する有用性について検討した。

4. 自己免疫性膵炎におけるステロイド治療の最適化の検討(ステロイド維持療法の有用性に関する多施設共同ランダム化介入比較試験)

ステロイド維持療法が再燃を防止可能か否か検討するため RCT を計画した。自己免疫性膵炎臨床診断基準2006¹¹⁾で、AIP の基準を満たし、前治療歴のない20歳以上80歳未満の患者を被験者とする。緩解導入療法として、経口プレドニゾン0.6 mg/体重 kg/日(30~40 mg/日)を内服投与する。有効例については投与量を漸減し、投与開始後12週までに5~7.5 mg/日の維持量まで減量する。その後、26週まで維持療法を継続し、この時点で有効性および安全性評価を行う。緩解導入後、治療開始前(登録時)の割付により、以下の治療スケジュールに従う。維持療法継続群：治療開始後26週で割付を行い、経口プレドニゾン5~7.5 mg/日を治療開始後36ヶ月まで維持療法として投与する。維持療法中止群：治療開始後26週で割付を行い、経口プレドニゾン5~7.5 mg/日の投与を中止し、治療開始後36ヶ月まで観察を行う。調査期間を2009年4月1日~2014年3月31日(5年間)、登録期間を2009年4月1日~2011年3月21日(2年間)とし、3年間の追跡を行う。

IV. 膵嚢胞線維症

1. 第4回膵嚢胞線維症全国疫学調査

調査期間を2009年1年間および過去10年間として、膵嚢胞線維症の全国疫学調査を行う。一次調査として、2010年1月に、全国の病床数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、①一次調査で「症例有り」

と回答された施設、②症例報告(論文発表および学会発表)がされている施設、③過去3回の全国調査で症例の回答のあった施設へ、調査個人票(資料)を配布する。

(倫理面への配慮)

臨床調査・研究は研究代表者と担当分担研究者の所属する機関の倫理委員会の承認後に、「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省 平成19年11月1日施行)、「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省 平成15年7月30日施行、平成20年7月31日全部改正)に従い実施した。今回使用した臨床調査票ではイニシャルやIDは使用せず、施設番号、年齢、男女別の記載とし、個人情報の保護に努めた。

尿中膵酵素、血中因子および遺伝子解析においては、主任研究者と分担研究者の所属する施設、および検体を採取する施設の倫理審査委員会の承認を得、また、患者および家族に対して検査、治療法、予後などについて十分説明し、文書による同意を得たうえで行った。特に、遺伝子異常を解析する研究では、被験者に対し、試料等の提供は任意であってもいつでも同意は撤回できることを伝えた。被験者が試料提供に同意しない場合、あるいは同意を撤回した場合においても、疾病等の診療において不利益な扱いを受けないことを説明した。提供された試料は連結可能匿名化を行った後、遺伝子解析研究に供した。個人識別情報管理者は個人識別情報に関してコンピューターを用いずに厳重に保管した。したがって、社会的な危険あるいは不利益は発生しない。なお、末梢血7 mLの採取による危険以外に、本研究により生じる身体的危険はない。解析結果は本人、担当主治医、および個人識別情報管理者以外には漏洩されない。試料提供者の家族等または代諾者から試料等提供者の遺伝子解析研究結果を開示する求めがあっても開示しないが、試料等提供者が家族等に開示してもよいことを表明する場合には、それを尊重する。本人が解析結果の告知を拒否する場合には本人には開示されない。

病理組織を含めた検査所見の本研究への利用については、患者本人の承諾を得るとともに、

解析にあたっては年齢と性別のみの情報とし、個人が特定されることがないようにした。

現在、研究代表者が所属する東北大学の倫理委員会で承認が得られている調査・研究は次の通りである。①急性膵炎・重症急性膵炎の全国調査(2008-180, 2008-327), ②急性膵炎重症化の早期予知としての perfusion CT の有用性の検討(2008-246, 2008-375), ③急性膵炎の早期診断法-尿中 trypsinogen 2 の有用性の検討(2008-311, 2008-385), ④慢性膵炎の実態に関する全国調査(2008-178), ⑤慢性膵炎の素因に関する検討(2008-174), ⑥早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査(2008-176), ⑦慢性膵炎と膵癌の関連性についての調査研究(2008-247, 2008-376), ⑧自己免疫性膵炎の実態調査(第2回全国調査)(2008-177), ⑨第4回膵嚢胞線維症全国疫学調査(2008-179, 2008-312)。

C. 研究結果と考案

I. 重症急性膵炎

1. 急性膵炎、重症急性膵炎の全国調査

全国の内科(消化器科を含む)と外科(消化器外科を含む), 救急科を標榜する診療科13,758科より層化抽出法で3,015科を選定し, 2008年11月21日に一次調査票を発送し, 2007年1月1日~12月31日までに急性膵炎で受療した患者に関して調査を行った。2009年1月22日の時点で, 回答は730科(返答率24.2%)より得られた。急性膵炎報告患者数は男性4,206例, 女性2,321例の計6,527例であった。この結果から推定された2007年1年間の急性膵炎受療患者数は58,474人(95%信頼区間 53,775~63,174人)であり, 2003年の推定受療患者数35,300人と比べ¹²⁾患者数の明らかな増加が認められた。1998年の推定受療患者数は19,500人であったことから¹³⁾, この10年間で急性膵炎受療患者数は約3倍に増加したことになる。患者数増加の一因として, わが国におけるアルコール消費量の増加および飲酒者の増加が考えられるが, 詳細については第二次調査の結果を待つ必要がある。第二次調査では, 発症から治療までの時間, 高次医療機関までの転送時間, 動注療

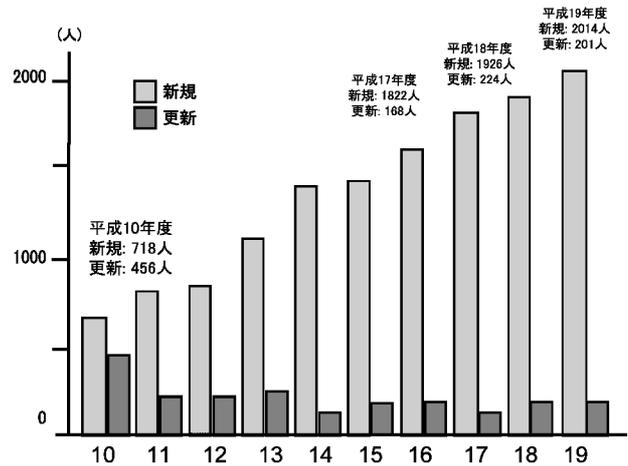


図1 受給者数の年次変化

法やCHDFなどの特殊療法の開始時間なども設定しており, 「日単位」から「時間単位」の調査項目を増やし, 初期治療の現状と重症化との関係を詳細に検討する予定である。

2. 重症急性膵炎に対する包括的診療報酬制度による診断分類および点数の妥当性に関する検討

本研究班の研究代表者, 分担研究者の所属する13診療科に2,008年12月18日に調査票を送付した。1月22日の時点で, 2科より12症例について回答が得られた。そのうち8症例で出来高算定額がDPC算定額を超えており, その平均超過額は1か月約100万円であった。また, これら8症例中7例は旧厚生省重症度スコアで9点以上の症例で, 死亡例も2例含まれていた。一方, 出来高算定額がDPC算定額より低額だった4例は全て重症度スコアが7点以下の症例であった。

3. 重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況

平成19年度の重症急性膵炎医療受給者証の新規受給者は2,014人であり, 人口100万人あたり15.76人であった。平成10年度以降, 新規受給者数は増加を続け, 今回はじめて2,000人を越えた(図1)。人口100万人あたりの新規受給者数は, 高知県の42.20人を最多に, 熊本県, 沖縄県, 山口県, 石川県の順であった。一方, 更新受給者は201人であり, 人口100万人あたり1.57人であった。平成17年度から平成18年度まで更新受給者の増加傾向が続いていたが, 今回減少に転じた。人口100万人あたりの更新受給者数は佐賀県の36.09人が最多で,

以下、香川県、鳥取県、滋賀県、大分県の順に多かった。新規受給者1人あたりの更新受給者数の全国平均は0.10人であったが、更新受給者の多い5県では更新受給者の比率も高かった。すなわち、これらの県では、新規に認定されると更新されやすいことがうかがわれた。

平成19年度に医療受給者証を更新した患者の初回申請年度をみると、平成16年度以前に新規申請した患者が16人、平成17年度が18人、平成18年度が87人であった。平成16年度以前より3年度以上にわたって更新を続けている患者は更新者全体の8.0%を占めていたが、平成18年度の結果(16.5%)に比して減少していた。更新理由(複数選択あり)として27件(41.5%)は膵液瘻・腸瘻のためとしていたが、うち12例は仮性嚢胞の残存・膵管ステント留置を膵液瘻・腸瘻として選択していた。一方、臨床調査個人票の更新理由が選択されていなかった12例は、糖尿病に対するインスリン治療、体力低下、リハビリが必要、外来経過観察が必要、完治していないため、胆嚢摘出後の経過観察、アミラーゼ高値、そして家族の希望が更新理由として記載されていた。

今回の検討から重症急性膵炎の新規受給者数が増加する一方、長期間にわたる更新患者は減少してきており、本制度が浸透していることがうかがわれた。一方、都道府県間における更新状況のばらつきや、妥当性を欠く理由により更新されているものもみられた。今後、本制度の適切な運用の啓蒙にさらに努めることが重要と考えられた。

4. 重症急性膵炎治療開始の golden time の設定に関する検討

発症から診断・治療・搬送までの時間を調査するための調査票を作成した。重症急性膵炎では発症から短時間のうちに急性膵炎の重症化がおこり、膵壊死や膵周囲への炎症の波及、循環障害、呼吸障害、乏尿などがみられる。重症急性膵炎を早期に診断し、必要に応じてより高次の医療施設に搬送することで救命率が改善するとされているが、その実態に関する調査はあまり行われていない。本共同研究では、重症急性膵炎患者が初診診療施設から高次医療施設への

搬送の時間的経過と治療開始の時間に注目して実態を調査し、これに基づいて重症急性膵炎治療の golden time の設定を行う。すなわち、重症度ごとに治療や搬送のモデルを作成することで、重症急性膵炎診療のアルゴリズムを作成することを目標とする。

5. 急性膵炎重症化の早期予知としての perfusion CT の有用性の検討

膵の perfusion CT と通常の dynamic CT における被爆線量を検討した結果では、80 kv, 30 mA, 1.5 s/1 回転, 54秒撮像の条件下における被爆線量は73.6 mG であり、通常の dynamic CT の被爆線量70-80 mG と同等であることが示された。

発症早期の急性膵炎症例に対して膵の虚血や壊死の有無を診断する目的で造影 CT 検査が行われる。しかし、発症から72時間以内の早期においては、通常の造影 CT では膵虚血の診断や壊死の予測、進展範囲の予測が困難なことも多い。Perfusion CT により急性膵炎発症早期に膵の虚血や壊死を診断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。本研究では、膵虚血の診断、炎症の進展範囲の診断、膵壊死の予測に perfusion CT と造影 CT のいずれが有用かを比較検討する。

6. 急性膵炎重症度判定基準(2008)の検証

新重症度判定基準では、予後因子(A)または造影CT Grade(B)のいずれかを満たした場合に「重症」と判定する¹⁴⁾(図2)。2007年に行われた急性膵炎症例調査集計をもとに予後因子数と造影 CT Grade の組み合わせで死亡率を検討すると、予後因子3点以上かつ造影 CT Grade 2以上では死亡率30.8%、予後因子4点以上でも単独で30.3%であった(図3)。また、旧重症度判定基準¹⁵⁾と新重症度判定基準の相関をみると、新旧のスコアの間には有意な相関が認められた(図4)。旧スコアからの換算式は、新スコア = 0.3738 + 0.4415x 旧スコアとなるが、旧スコアでの高次医療施設への搬送基準9点は新スコアでは4.347点であり、新スコアでの重症の基準である3点は旧スコアでは5.95点であった。この結果は新重症度判定基準がより死

A 予後因子 (予後因子は各1点とする。)

1	Base Excess ≤ -3mEq/L または ショック(収縮期血圧 ≤ 80mmHg)
2	PaO ₂ ≤ 60mmHg(room air) または 呼吸不全(人工呼吸管理が必要)
3	BUN ≥ 40mg/dL(またはCr ≥ 2mg/dL) または 乏尿(輸血後も1日尿量が ^a 400mL以下)
4	LDH ≥ 基準値上限の2倍
5	血小板数 ≤ 10万/mm ³
6	総Ca値 ≤ 7.5mg/dL
7	CRP ≥ 15mg/dL
8	SIRS診断基準*における陽性項目数 ≥ 3
*SIRSの診断基準項目: (1)体温 > 38°Cまたは < 36°C、(2)脈拍数 > 90回/分、(3)呼吸数 > 20回/分または PaCO ₂ < 32mmHg、(4)白血球数 > 12,000/mm ³ もしくは < 4,000/mm ³ または > 10%幼若球出現	
9	年齢 ≥ 70歳

B 造影CT Grade

1	炎症の脾外進展度						
	<table border="1"> <tr> <td>前 腎 傍 腔</td> <td>0点</td> </tr> <tr> <td>結腸間膜根部</td> <td>1点</td> </tr> <tr> <td>腎 下 極 以 遠</td> <td>2点</td> </tr> </table>	前 腎 傍 腔	0点	結腸間膜根部	1点	腎 下 極 以 遠	2点
前 腎 傍 腔	0点						
結腸間膜根部	1点						
腎 下 極 以 遠	2点						
2	脾の造影不良域 脾を便宜的に3つの区域(脾頭部、脾体部、脾尾部)に分け、判定する。						
	<table border="1"> <tr> <td>各区域に限局している場合、 または脾の周辺のみの場合</td> <td>0点</td> </tr> <tr> <td>2つの区域にかかる場合</td> <td>1点</td> </tr> <tr> <td>2つの区域全体をしめる、 またはそれ以上の場合</td> <td>2点</td> </tr> </table>	各区域に限局している場合、 または脾の周辺のみの場合	0点	2つの区域にかかる場合	1点	2つの区域全体をしめる、 またはそれ以上の場合	2点
各区域に限局している場合、 または脾の周辺のみの場合	0点						
2つの区域にかかる場合	1点						
2つの区域全体をしめる、 またはそれ以上の場合	2点						
1 2	スコア合計						
	1点以下: Grade 1						
	2点 : Grade 2						
	3点以上: Grade 3						

重症の判定

- A 予後因子が3点以上または
- B CT Grade 2以上

図 2

予後因子数	参考					重症II ≤
	3 ≤	4 ≤	5 ≤	—	3 ≤	
造影CT Grade	—	—	—	2 ≤	2 ≤	N.A.
症例数	19	10	6	27	13	90
頻度	13.4%	7.0%	4.2%	19.0%	9.2%	5.4%
死亡率	21.0%	30.0%	50.0%	15.4%	30.8%	37.8%

図 3 前向き調査における重症度新スコア・造影 CT Grade と死亡率

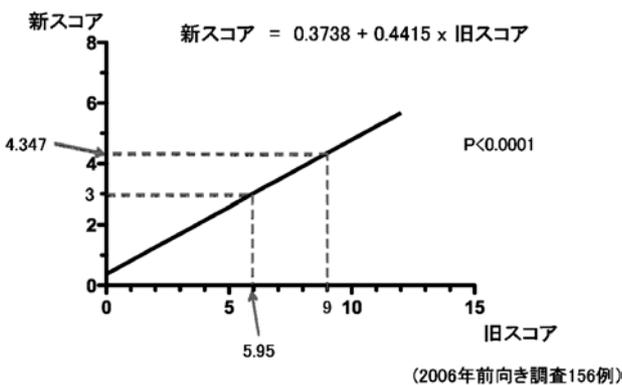


図 4 新スコアと旧スコアの相関

死亡率の高い重症群の検出に有用であることを示すと同時に、死亡率の高い重症肺炎に公費負担を行う「特定疾患」の理念に合致したものである。調査対象症例数が少ないため全国集計にて再度検討すべきものと考えられる。

7. 急性肺炎の搬送基準、高次医療施設要件の設定

研究 1. 2003年度急性肺炎全国疫学調査では1,779例中379例(21%)が搬送例であり、重症が50%を占めていた。全死亡例84例中、搬送例が35例(41%)であった。診断時点で重症と判定された死亡例69例中31例(45%)が搬送例であった。重症例の搬送187例中31例(17%)が死亡した。一方、京都府立医大消化器内科入院治療症例と搬送症例の重症度と予後を解析すると、前者では重症例377例中39例(10.1%)、後者では重症例187例中31例(16.6%)が死亡例だった。重症の搬送例では致命的経過を辿る例が多いことが今回の解析から示唆された。

研究 2. 2006-2007年1年間に実施した急性肺炎全国前向き調査症例204例中予後判定因子に欠損値のない156例について新旧重症度判定基準に照合した結果、旧基準での重症度スコア0-1点の軽症・中等症は69.2%、2点以上の重症は30.8%であったが、新基準では重症度スコア2点以下の軽症は86.5%、3点以上の重症は13.5%となった。致死率は旧基準で8.3%に対して新基準では19.1%と明らかに高かった。新基準では造影 CT Grade 別の評価でも臓器合併症頻度ならびに致死率が、CT Grade ≥ 2 の重症例で有意に高く、しかも重症度スコアおよび

表 1 搬送基準および高次医療施設要件(案)

□	急性膵炎は入院治療が原則である。初期に軽症であっても経時的な重症度判定で、以下の基準を満たせば搬送を考慮する。
■	重症度スコア ≥ 3 点(もしくはCT Grade ≥ 2)では、重症急性膵炎に対応できる施設での治療が望ましい。
■	発症から48時間以内の重症度スコア ≥ 3 点およびCT Grade ≥ 2 では、高次医療機関*へ搬送する。
*	ここでいう高次医療施設とは、ICU管理、IVR、CHDF、内視鏡治療、外科的治療、NSTの可能な施設を指す。

CT Grade が同時に重症と判定される例ではその致死率が30%まで上昇することがわかった。研究3。「急性膵炎診療ガイドライン」と「急性膵炎初期診療のコンセンサス」はともに改訂作業に入っており、両者の整合性が求められる。一方では、新重症度判定基準の下での検証も必要であり、本研究班では新たに予定される急性膵炎全国調査研究にて、搬送例の発症時重症度、初期治療内容、搬送の時期とその時点での重症度、搬送施設での治療内容、生命予後について解析を行い、搬送基準作成の準備段階にある。しかし、2008年10月から新重症度判定基準はすでに実施されており、わが国のEBMと医療情勢を鑑み、表に示す搬送基準および高次医療施設要件(案)を提案する(表1)。

8. 重症急性膵炎の特殊療法の有用性に関する検証

蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動注療法(CRAI)は、本邦で開発された治療法であるにもかかわらず、過去にレベルの高い多施設共同RCTは行われておらず、その適応も検証されていない。RCTの施行は、わが国で本法がすでに普及していること、施行しなかったことで訴訟となる例があることなどから、困難が予想される¹⁶⁾。施行可能なRCTの条件として、新重症度判定基準では重症ではない症例、たとえばスコア2点以下でCT grade 2以上の症例に対してCRAIの有無でRCTを行うことや、蛋白分解酵素阻害薬は両群で投与し、抗菌薬の膵局所動注と全身投与のRCTを行うことなどが提案された。重症急性膵炎におけるCRAIの有効性はまだ証明されていないが、単施設にお

ける検証結果では有効との複数の結果が報告されており、エビデンスレベルの高い多施設共同RCTによる検証が望まれる。

9. 急性膵炎の栄養と腸管対策に関する指針

食事開始前に何らかの形態で経口、経胃ないし経腸で栄養剤が投与されていた症例は、204例中24例(11.8%)で、経口投与4例、経胃投与2例、経腸投与18例であった。経腸投与例は全例がTreitz靭帯を超えて空腸に挿入した栄養チューブを用いていた。開始日をみると、12例(50%)は急性膵炎発症後7日以内にENが開始されていたが、開始日の中央値は10日(平均値 \pm 標準誤差; 8.9 ± 5.7 日)であった。また、持続期間は平均 5.4 ± 3.2 日間であった。開始時の投与カロリーは250~900 kcal/日で、空腸投与症例ではほとんどの症例で1,000~1,250 kcal/日まで増量されていた。栄養剤の内容を見ると、経口および経胃投与の6例ではすべてに成分栄養剤であるエレンタールが使用されていたが、経腸投与18例では免疫能強化製剤が10例(12.9%)に選択されており、他の8例には半消化態栄養剤であるエンシュアリキッドやラコールなどが使用されており、ペプチド栄養剤は使用されていなかった。栄養療法開始の理由としては、16例で疼痛消失を適応としており、食事への移行の根拠はほとんどの症例で疼痛の再燃がなく、治療後一定期間が経過したことを上げていた。

本検討から、経腸栄養チューブの挿入時期とその手技、ENの開始基準や標準的メニュー、経口栄養への移行の目安などが各施設で統一されておらず、そのことがEN施行率の低さの原因となっていると考えられた。そこで、「急性膵炎における栄養と経腸栄養の治療指針(案)(表2)」を作成し、これをたたき台として多くの施設で施行可能なプロトコルの作成を行う予定である。

10. 急性膵炎の早期診断法-尿中 trypsinogen 2 の有用性の検討

研究代表者が所属する東北大学の利益相反(COI)委員会と倫理委員会で研究計画が正式に承認された。測定はユニチカ(株)メディカル開発部で一括測定する。研究参加施設から送付さ

表 2

急性膵炎における栄養と経腸栄養の治療指針(案)

軽症例

軽症例では特に栄養療法は必要ではない。膵酵素の正常化までは絶食とし、細胞外液による補液を行うが、腹痛が軽快し膵酵素が正常化すれば経口摂取を開始する。

重症例

重症例における早期からの経腸栄養(enteral nutrition : EN)の併用は完全静脈栄養(total parenteral nutrition : TPN)に比べ感染合併率を低下させ、在院日数と医療コストを減少させる。

目的

単なる栄養補給が目的ではなく、発症早期に引き起こされる bacterial translocation 防止と免疫不全を、主として腸管免疫の賦活により改善し、後期感染の合併を防止すること目的として行う。

投与経路

標準的には、栄養チューブを Treitz 靱帯を越えて先端を空腸に留置する。透視下での持続動注療法を行う場合は、開始前に空腸に栄養チューブを留置することが必要となる。空腸への栄養チューブ留置が困難であった場合は、経鼻胃管を挿入し胃内容排泄遅延がない場合は胃内への栄養剤投与も可能である。感染を併発して手術を行った場合には、空腸内に手術的に経皮的に栄養カテーテルを挿入留置してもよい。

投与内容と投与量

経腸栄養剤の種類としては、特殊なものを用いる必要はなく、一般的成分栄養剤で充分であるが、最近では免疫強化栄養剤も使用可能である。初期には栄養源としての意味よりも腸管対策として行う観点から、300 kcal/日程度の少量投与でも出来る限り早期から開始し、腸管運動を観察しつつ、投与総カロリーが安静時必要エネルギーの1.2-1.5倍となることを目安に投与量を増量する。この場合、全カロリーを経腸的に投与する必要はなく、投与水分量にも留意し、経腸栄養と適宜組み合わせる。

経腸栄養の開始基準

腸管運動を蠕動音ないし排ガスで確認すれば経腸栄養を開始する。重症例では、腹部写真や造影 CT を参考にして腸管穿孔や、壊死などの合併病変がないことを確認することも必要である。持続動注療法を施行する症例では、血管造影時に NOMI の所見がないことも確認する。腸管病変が見られない場合は、空腸内に挿入したチューブからラクトロースやブドウ糖液を少量注入して、腸管蠕動を刺激してもよい。

経腸栄養の禁忌

- 腸管穿孔や腸管壊死が疑われる場合。
- 消化管出血を認める場合。
- 虚血性腸炎による下痢が疑われる場合。

経腸栄養の中止基準

- 腹痛が再燃増強する場合。
- 血清膵酵素が再上昇する場合。

経腸栄養の終了基準

全身状態が改善し、経口摂取が可能になったら終了して、経口摂取に切り替える。

れる尿検体の一括回収施設、測定施設への検体配送、検査結果およびそのデータ集計～解析センターを分担研究者片岡慶正の所属する京府立医科大学消化器内科学内に置くこととした。

今回改訂された新重症度判定基準を適用し、局所的重症度ならびに全身的重症度評価の層別化解析により、この検査法が重症化予知の予測システムに应用可能かどうか検証する。同時に ERCP 後の症例についても検討し、ERCP 後膵炎における重症化予知の可能性についても検討する。

11. 急性膵炎初期診療コンセンサスの改訂

急性膵炎の救命率を更に上げるためには、診断および初期治療が最も重要である。急性膵炎

初期診療コンセンサスの目的は、初期診療の指針を、膵専門医・消化器医・救急医のみならず、研修医を含む一般臨床医に対しても示すことである。従って、本指針は、膵専門医以外の医師でも分かりやすく、使いやすいものであり、改訂されたガイドラインと整合性があるものである必要があると考える。現時点でワーキンググループ委員から寄せられた意見を列記する。

○改訂案・問題点：全体を通して：

- 文字を大きくし、箇条書きを増やす。図・表を増やし、より理解しやすいようにする。
- 軽症でも初めから十分量の輸液を行う、十分量の輸液がなされる前の利尿薬の投与が病態

を悪化させる可能性が高い，などの重要な項目は目立つようにするか，別項にまとめる。

- チェックリストを作成し，研修医でも診療漏れがないように配慮する。

○改訂案・問題点：各論

- 輸液・鎮痛剤投与について具体的な処方方を提示する。
- 蛋白分解酵素阻害剤投与の実際，特に軽症例への推奨量や蛋白分解酵素阻害剤の併用は必要か検討する。
- 動注療法について適応を明確にし，実際の投与量・投与速度など具体的に提示する。
- 抗菌薬の投与回数，種類，軽症例の投与の必要性についても検討する。
- 胆石性膵炎に対する内視鏡的治療の適応を更に明確にする。
- ERCP 後膵炎の診断・予防・治療指針を述べる。動注目的だけの搬送・転送基準といわゆる MOF を含めたスコアからの搬送・転送基準，総胆管結石除去目的での搬送・転送基準を明確化する。
- 外科医にコンサルトすべき時期，相談すべき内容について具体例をあげて提示する。
- 経腸栄養の実際・経口摂取開始のタイミングについて検討し提示する。
- 公費負担制度：申請について更に啓蒙する。ページの最初の方で紹介，チェックリストにも載せる。

以上の意見が寄せられ，これらを考慮しつつ改訂作業を進める。

12. ERCP 後膵炎-新たな診断基準案の検証(尿中 trypsinogen 2 による新たな診断基準案の作成)

ERCP 後膵炎の診断基準案を提唱した(表 3)。これを盛り込んだアンケート調査票を作成し，ERCP 後膵炎の基準案の妥当性について検討する。前向き検討を計画しており，研究分担者の所属する東海大学の臨床治験委員会で承認を得た上で共同研究施設に資料を送り，各施設の臨床治験委員会で承認を得たのち開始したい。また，尿中トリプシノーゲン 2 測定の ERCP 後膵炎早期診断における有用性についても検討を予定している。

表 3 ERCP 後急性膵炎診断基準案

ERCP 施行 3 時間後	<ol style="list-style-type: none"> 1. 上腹部に ERCP 後 3 時間以内に自発痛と圧痛が出現。(以前からある時は疼痛の増強があること) 2. 血中膵酵素の上昇を ERCP 後 3 時間以内に認める。(上昇は ERCP 前の血中膵酵素値を考慮して判断するが原則として正常値の 5 倍以上とする。) <p>2 項目が該当し，穿孔，出血，感染などの他の偶発症の合併を除外できる時。</p>
ERCP 施行 翌日	<ol style="list-style-type: none"> 1. 上腹部に ERCP 後 24 時間以内に自発痛と圧痛が出現。(以前からある時は疼痛の増強があること) 2. 血中膵酵素の上昇を ERCP 後 24 時間以内に認める。(上昇は ERCP 前の血中膵酵素値を考慮して判断するが原則として正常値の 2 倍以上とする。) 3. 画像で膵に急性膵炎に伴う異常がある。(以前から異常の時はさらに増強していること) <p>3 項目中 2 項目が該当し，穿孔，出血，感染などの他の偶発症の合併を除外できる時。</p>

13. ハイリスク群における ERCP 後の内視鏡的ステント留置術

研究分担任担当者の所属する施設の検討では，ERCP 後膵炎の頻度は 60 症例のうち 7 例であり全例軽症であった。ステント留置群の膵炎発症は 30 例中 1 例(3.3%)，非留置群の膵炎発症は 30 例中 6 例(20%)で，前者で有意に低かった。この結果の再現性を検証するため，多施設共同研究を行なう。

II. 慢性膵炎

1. 慢性膵炎の実態に関する全国調査

平成 20 年 11 月に対象 3,015 科へ一次調査票を郵送した。同一の調査票を用いて自己免疫性膵炎の全国一次調査も行った(自己免疫性膵炎共同研究「自己免疫性膵炎の実態調査(第 2 回全国調査)」参照)。2009 年 1 月時点での集計では，692 診療科から回答があり(回収率 23.0%)，報告された受療患者数は 4,519 人であった。中間報告であるが，この時点で推定される 2007 年 1 年間の慢性膵炎の受療患者は 44,100 人(95%信頼区間 39,600~48,500 人)であった。男女比は 2.5 : 1，人口 10 万人当たりの慢性膵炎有病患者率は 34.5 人と推定された。二次調査は，慢性膵炎の病態，臨床像，診断や治療の現況を把握す

表 4 慢性膵炎の定義と分類(案)

定義：

膵臓の内部に不規則な線維化，細胞浸潤，実質の脱落，肉芽組織などの慢性変化が生じ，進行すると膵外分泌・内分泌機能の低下を伴う病態である．膵内部の病理組織学的変化は，基本的には膵臓全体に存在するが，病変の程度は不均一で，分布や進行性も様々である．これらの変化は，持続的な炎症やその遺残により生じ，多くは非可逆性である．

慢性膵炎では，腹痛や腹部圧痛などの臨床症状，膵内・外分泌機能不全による臨床症候を伴うものが典型的である．臨床観察期間内では，無痛性あるいは無症候性の症例も存在し，このような例では，臨床診断基準をより厳密に適用すべきである．慢性膵炎を，成因によってアルコール性と非アルコール性に分類する．自己免疫性膵炎と閉塞性膵炎は，治療により病態や病理所見が改善する事があり，可逆性である点より，現時点では膵の慢性炎症として別個に扱う．

分類：

- アルコール性慢性膵炎
- 非アルコール性慢性膵炎(特発性，遺伝性，家族性など)

注 1. 自己免疫性膵炎および閉塞性膵炎は，現時点では膵の慢性炎症として別個に扱う．

表 5 慢性膵炎臨床診断基準(案)

慢性膵炎の診断項目

- | | |
|-------------|------------------------------|
| ①特徴的な画像所見 | ④血中または尿中膵酵素値の異常 |
| ②特徴的な組織所見 | ⑤膵外分泌障害 |
| ③反復する上腹部痛発作 | ⑥1日80 g 以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴 |

慢性膵炎確定：a, b のいずれかが認められる．

- a. ①または②の確定所見．
- b. ①または②の準確定所見と，③④⑤のうち2項目以上．

慢性膵炎準確定：

- ①または②の準確定所見が認められる．

早期慢性膵炎：

- 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．

注 2. ①，②のいずれも認めず，③～⑥のいずれかのみ2項目以上有する症例のうち，他の疾患が否定されるものを慢性膵炎疑診例とする．疑診例には3か月以内にEUSを含む画像診断を行うことが望ましい．

付記．早期慢性膵炎の実態については，長期予後を追跡する必要がある．

る目的で個別の症例に対し行う．慢性膵炎の診断根拠，成因，生活歴，症状，合併症，各種検査成績，合併症に対する特殊治療を含めた治療内容と効果，転帰など詳しく調査を行う．

慢性膵炎の全国調査は，旧厚生省及び厚生労働省特定疾患対策研究事業の研究班によりこれまで5回行われている．前回(第5回調査)は2002年1年間の受療患者を対象に，2003年大槻班により調査されている．前回の結果によると2002年1年間の推定受療患者数は45,200人，有病患者率は人口10万人当たり35.5人と推定されており¹⁷⁾，今回の全国調査の中間報告からは，慢性膵炎受療患者数が2002年と2007年で大きく増減していないことが示唆された．今回実施する全国調査の調査項目には，これまで検討されてきた早期慢性膵炎を示唆する画像所見も加えており，現行基準で確定，準確定とされていた症例の中から比較的早期の慢性膵炎患者が抽出できることが期待される．

2. 慢性膵炎臨床診断基準改訂と妥当性の検討

慢性膵炎臨床診断基準を改訂し(表 4-7)，改訂案に基づき診断の手順をフロー図で示した(図 5)．慢性膵炎の診断基準は膵炎が疑われる症例や，腫瘍性病変との鑑別を要する症例，糖尿病症例や無症候性だが検診などで画像上膵に異常所見を認める症例などに適用される．このような症例には通常，非侵襲的画像検査として，まずUSやCTが行われる．これらを用いて診断項目の「①特徴的な画像所見」が捉えられるか否かが最初のポイントである．US，CTで確定所見が認められれば，それだけで確定と診断でき，準確定所見が認められれば準確定である．US，CTで準確定所見や確定所見が得られた症例には確定診断や他膵疾患との鑑別のためにMRCPやERCPが行われ，膵管像の詳細な検討や，場合によっては細胞診などが追加される．改訂基準案では，画像上の準確定例で，③反復する上腹部痛発作，④血中または尿中膵

表 6

慢性膵炎の診断項目

①特徴的な画像所見

確定所見：以下のいずれかが認められる。

- a. 膵管内の結石。
- b. 膵全体に分布する複数ないしび漫性の石灰化。
- c. ERCP 像で、膵全体に見られる主膵管の不整な拡張と不均等に分布する不均一*1かつ不規則*2な分枝膵管の拡張。
- d. ERCP 像で、主膵管が膵石、蛋白栓などで閉塞または狭窄している時は、乳頭側の主膵管と分枝膵管の不規則な拡張。

準確定所見：以下のいずれかが認められる。

- a. MRCP において、主膵管の不整な拡張と共に膵全体に不均一に分布する分枝膵管の不整な拡張。
- b. ERCP 像において、膵全体に分布するび漫性の分枝膵管の不規則な拡張、主膵管のみの不規則な拡張、蛋白栓のいずれか。
- c. CT において、主膵管の不規則なび漫性の拡張と共に膵辺縁が不規則な凹凸を示す膵の変形。
- d. US(EUS)において、膵内の結石または蛋白栓と思われる高エコーまたは膵管の不整な拡張を伴う辺縁が不規則な凹凸を示す膵の変形。

②特徴的な組織所見

確定所見：膵実質の脱落と線維化が観察される。膵線維化は主に小葉間に観察され、小葉が結節状、いわゆる硬変様をなす。

準確定所見：膵実質が脱落し、線維化が小葉間または小葉間・小葉内に観察される。

④血中または尿中膵酵素値の異常

以下のいずれかが認められる。

- a. 血中膵酵素*3が連続して複数回にわたり正常範囲を超えて上昇あるいは正常下限未満に低下。
- b. 尿中膵酵素が連続して複数回にわたり正常範囲を超えて上昇。

⑤膵外分泌障害

BT-PABA 試験で明らかな低下*4を複数回認める。

表 7

早期慢性膵炎の画像所見

a, b のいずれかが認められる。

a. EUS の膵実質および膵管所見11項目のうち、(1)～(4)のいずれかを含む2項目以上が認められる。

膵実質所見

- (1) 点状高エコー(Hyperechoic foci)
- (2) 索状高エコー(Hyperechoic strand)
- (3) 辺縁不規則な凹凸(Lobular out gland margin)
- (4) 分葉状エコー(Lobularity)
- (5) 嚢胞(Cyst)
- (6) 萎縮(Atrophy)
- (7) 不均一エコー(Inhomogenous echo pattern)

膵管所見

- (8) 膵管拡張(Ductal dilatation)
- (9) 分枝膵管拡張(Side branch dilatation)
- (10) 膵管不整(Duct irregularity)
- (11) 膵管辺縁高エコー(Hyperechoic duct margins)

b. ERCP 像で、3本以上の分枝膵管に不規則な拡張が認められる。

解説 1. US または CT によって描出される①膵嚢胞、②膵腫瘍ないし腫大、および、③膵管拡張(内腔が2mmを超え、不整拡張以外)は膵病変の検出指標として重要である。しかし、慢性膵炎の診断指標としては特異性が劣る。従って、①②③の所見を認めた場合には画像検査を中心とした各種検査により確定診断に努める。

解説 2. *1 “不均一”とは、部位により所見の程度に差があることをいう。

*2 “不規則”とは、膵管径や膵管壁の平滑な連続性が失われていることをいう。

*3 “血中膵酵素”の測定には、膵アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ1など膵特異性の高いものを用いる。

*4 “BT-PABA 試験(PFD 試験)における尿中 PABA 排泄率の低下”とは、6時間排泄率70%以下をいう。

解説 3. MRCP については、

1) 磁場強度1.0テスラ(T)以上、傾斜磁場強度15 mT/m 以上、シングルショット高速 SE 法で撮像する。

2) 上記条件を満足できないときは、背景信号を経口陰性造影剤の服用で抑制し、膵管の描出のため呼吸同期撮像を行う。

酵素値の異常、⑤膵外分泌障害のうち2項目以上が認められれば、確定に診断をグレードアップできる。画像上の準確定所見はあるが、③④⑤の臨床症状や検査所見が認められない例や

1項目のみ認められる例が最終的に準確定と診断される。一方、US、CTなどで「①特徴的な画像所見」が認められない症例で、③④⑤に「⑥1日80g以上(純エタノール換算)の持続す

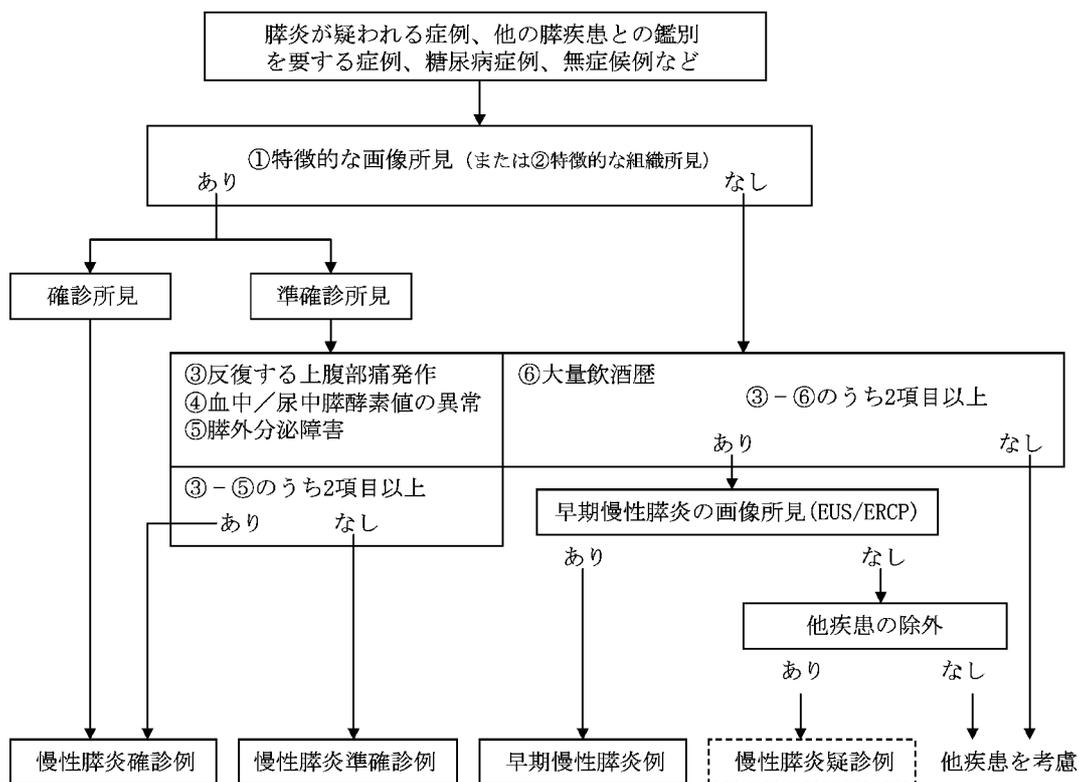


図5 慢性膵炎診断の手順(改訂案)

る飲酒歴」を加えた4項目中2項目以上認められる症例にはEUSまたはERCPによる精査が勧められる。これらによって「早期慢性膵炎の画像所見」に合致する所見が認められる症例を早期慢性膵炎と診断する。③-⑥のうち2項目以上を有するが、「早期慢性膵炎の画像所見」が認められない症例が慢性膵炎疑診例と診断されるが、他疾患を慎重に除外する必要がある。なお、「②特徴的な組織所見」にも確認所見と準確認所見を設けており、組織のみでも慢性膵炎の診断が下せる診断体系になっている。しかし、組織所見によって慢性膵炎の診断を確定するためには十分量の膵組織が得られる必要があり、膵切除例や剖検例など特殊な場合に限られる。

東北大学消化器内科で慢性膵炎を疑われて検査入院した154例について現行基準を用いて診断すると、慢性膵炎確認例が133例、準確認が8例、疑診が13例であった。この154例に改訂案を適用した場合、18例(11.7%)が現行基準の診断と一致しなかった。現行基準の確認例133例では、3例(2.3%)のみが改訂案で診断が変わり、2例は準確認、他の1例は早期慢性膵炎と診断

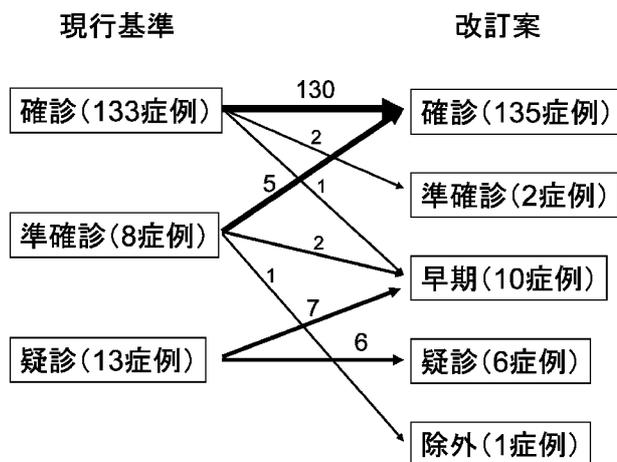


図6 慢性膵炎を疑われた154例の診断における現行基準と改訂案の比較

された。一方、現行基準の準確認8例は全てが改訂案で診断が変わり、5例が画像所見に臨床症状と検査所見が加わることによって確認と診断され、2例が早期慢性膵炎と診断された。現行基準で疑診と診断された13例中7例が改訂案では早期慢性膵炎、6例が疑診例と診断された(図6)。

提示した改訂案は慢性膵炎の診断基準として臨床上妥当なものと考えられた。今後は多数の症例を用いて検討を重ね、臨床診断基準として

の妥当性をさらに検証する必要がある。

3. 早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査

早期慢性膵炎ならびに慢性膵炎疑診例の前向き予後調査のプロトコールを作成し、研究代表者の所属する東北大学医学部倫理委員会の承認を得た。臨床において早期の慢性膵炎がどのような転帰をとるかは明らかでない。さらには、早期の慢性膵炎症例に治療を行うことで膵炎進展を抑えられるのか、また可逆性に正常に戻るのかも明らかではない。したがって本研究では、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することを計画した。本研究により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が明らかになると期待される。

4. 早期慢性膵炎と経口蛋白分解酵素阻害 (PI) 薬使用の実態調査

京滋膵疾患フォーラムの参加者110名中64名の医師からアンケート回収が可能であった。開業医26名、病院勤務医28名、大学勤務医10名であり、消化器を専門とする医師は全体の52%であった。治療内容について複数回答可能形式で質問した結果、勤務形態に関わらず80%以上の医師が経口PIを使用していた。次いで、消化酵素薬が64%、胃酸分泌抑制薬が45%、鎮痛・鎮痙薬が40%、精神安定薬・抗うつ薬が6%に用いられていた。PI剤の使用実態に関しては、いずれの群も適正用量での継続が40-46%と最も多く、次いで症状消失で減量するが23%で、症状消失で中止するは14%と最も少なかった。使用期間に関しては、バラツキが大きく、大学勤務医では数年以上の内服継続が主体であり、病院勤務医では半年以上2年以内が最も多く、一方開業医では半年以内から数年単位、時には10年近い治療継続症例があることも判明した。長期投与理由として、症状再燃防止が最も多く平均45%、慢性膵炎進展抑制が平均19%であり、大学以外では患者の希望に応じた長期内服継続例も認められた。早期慢性膵炎の診断が可能となれば、その進展過程の追跡が可能となり、積極的な経口PI剤

介入が慢性膵炎進展阻止対策になるか検討可能と考えられた。

5. 慢性膵炎の素因に関する検討

PRSS2 遺伝子の解析では、健常対照群378例中25例(6.6%)に p.G191R 多型を認め、慢性膵炎患者では241例中3例(1.2%)に認めた。慢性膵炎における本多型の頻度は健常者に比べ有意に低頻度であった(P=0.001; OR, 0.178; 95% CI 0.057-0.561)。成因別では、アルコール性で0.9%、特発性で1.0%であり、どちらも健常者に比べ有意に低頻度であったが、自己免疫性膵炎では4.8%と健常者と有意差を認めなかった。*CTRC* 遺伝子の解析では、既知の多型である p.G60G と新規に同定されたミスセンス変異 p.R29Q をそれぞれ1例に認めた。また intron 領域の4つのタイプの多型を同定した。しかし主要な変異と考えられている p.R254W と p.K247 R254del は同定されなかった。

PRSS2 遺伝子の p.G191R 多型は、本邦においても慢性膵炎に対し保護的に働く可能性が考えられた。*CTRC* 遺伝子解析では、新規のミスセンス変異 p.R29Q を同定したが既知の変異は同定されておらず、本邦における *CTRC* 遺伝子変異のタイプや頻度が欧米と異なる可能性が考えられた。

6. 慢性膵炎線維化の治療法の開発

2009年に本研究班で行われる慢性膵炎の実態に関する全国調査の二次調査で登録された患者を対象に、膵石あり例を症例、膵石なし例を対照とし、メシル酸カモスタット、ACI、ARB、チアゾリジン誘導体の使用状況を記載した臨床調査票を基に、症例対照研究を行うことを計画した。1)症例群と対照群で、上記薬剤の使用との関連を検証する。2)症例群では石灰化が確認された日を、対照群では調査日を、それぞれ基準日とし、膵炎の推定発症日、石灰化の確認日、治療薬剤の投与開始日を測定し、薬剤投与期間、投与期間と石灰化との関連を検討する。本検討により、In vitro で膵星細胞の活性を抑制することが示されている薬剤が¹⁸⁾、臨床的にも慢性膵炎の線維化進展に抑制効果を有するか、手がかりがつかめると期待される。

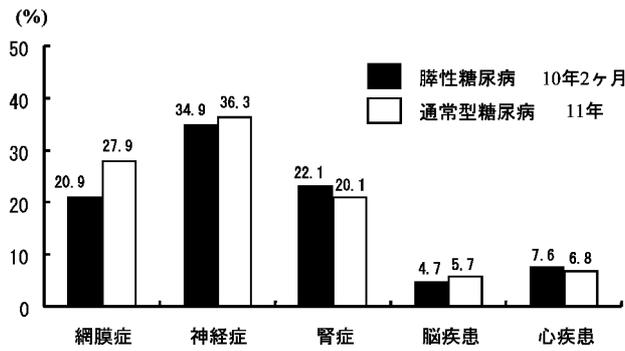


図7 真の1型糖尿病患者における糖尿病合併症の頻度

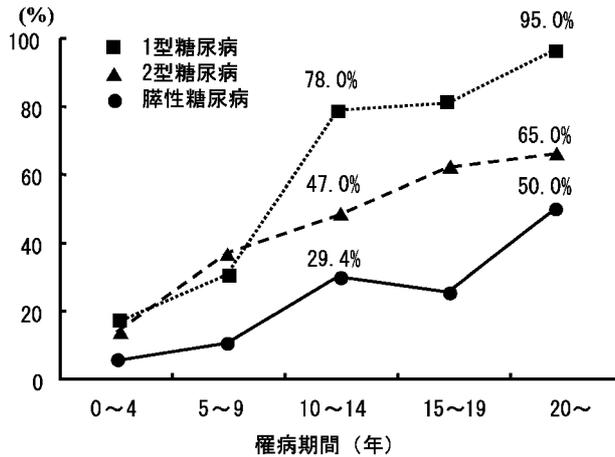


図8 糖尿病罹病期間別の網膜症合併症頻度

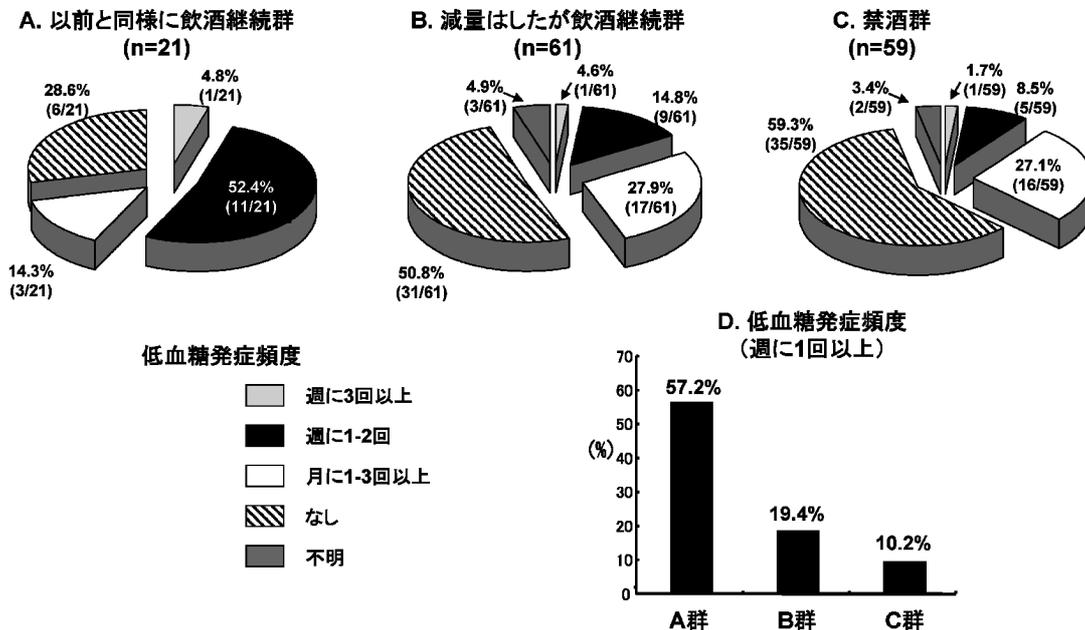


図9 アルコール性慢性膵炎に伴う1型糖尿病患者—インスリン治療者の飲酒状況による低血糖発症頻度—

7. 1型糖尿病全国調査2005最終報告

本邦における真の1型糖尿病の2005年の年間受療者数は約19,500人と推定され2005年の糖尿病の0.8%を占めていた。有病患者数は人口10万人当たり約15.2人、新規発症数は約1.1

人と推定された。真の1型糖尿病は通常型糖尿病に比べ、網膜症の合併頻度が低かった(図7, 8)。慢性膵炎に伴う1型糖尿病ではアルコール性が77.3%と最も多く、膵石の合併を62.5%に認めた。慢性膵炎に伴う1型糖尿病では飲酒

継続者が53.7%と多く、また、インスリン治療が66.7%に施行されていた。インスリン治療群で飲酒継続者に低血糖発症頻度が高率であった(図9)。慢性膵炎で膵性糖尿病を合併している症例には禁酒を第一とした生活指導が重要であることが確認された。

8. 慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成

アンケートを42施設に送付し、これまでに回答を得た15施設(回答率35.7%)について解析を行った。断酒指導に関しては大部分が口頭による指導にとどまり、専門施設との連携は少数であった。原因として専門施設との連携の不備および患者のコンプライアンスの低下が考えられた。アルコール依存症のスクリーニングも皆無に等しく、一般内科医として使えるアルコール依存症診断ツールの必要性を感じた。食事栄養指導に関しては脂質摂取量、カロリー摂取量は明確な数値の認識がなく指導不足の要因と思われた。食事栄養指導をする職種は主に栄養士であり、栄養士にとって指導しやすい指針が必要と考えられた。膵性糖尿病の指導も同様の結果であった。これらの結果を基にし、慢性膵炎患者の食事・栄養指導、膵性糖尿病合併例に対する食事指導および低血糖時の対処、アルコール依存症合併例に対する断酒指導指針を作成していく。

9. 膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン作成

クリニカルクエスション(CQ)を「疾患概念と病態」、「診断」、「治療」の3項目に分け、計20個のCQを作成した。このガイドラインの中心となる「治療」は、経消化管的内視鏡治療、経乳頭的内視鏡治療、外科的治療に分けて作成した。医学中央雑誌およびPubMedにて「膵」と「仮性嚢胞」をキーワードに検索した中から会議録を除いた文献を1次選択とし、各担当者が各項目について20文献以内を2次選択して、クエスションに対する解答並びに解説を加えた。ワーキンググループの中で検討して修正を加えたものを最終案とした。現在、最終作業に取り組んでおり、今年度中にガイドラインを完成する。「膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン」の作成は、慢性膵炎急性増悪における膵仮性嚢胞の治療指針を提示することで、さらな

る治療成績の向上、ひいては長期予後を改善するために有意義なものと考えられる。

10. 慢性膵炎と膵癌の関連性についての調査研究

2003年に実施された慢性膵炎の長期予後調査の二次調査票をもとに調査を行うために、東北大学倫理委員会に実施計画書を提出した。また、同時に2003年の予後調査の二次調査票をもとに調査対象症例の把握を行うよう努めた。しかしながら、前回の調査研究者ほか各方面をあたったが、残念ながら二次調査票を得ることができず、調査対象症例の把握が困難であった。そのために前向き長期予後調査を行うことを断念し、各協力施設において長期観察されている慢性膵炎患者例に対して、後向きの長期予後調査を行う方法に変更することとした。新たな調査票を作成し、各施設での長期観察例において、膵癌の発生状況などの調査を行っていくこととした。

Ⅲ. 自己免疫性膵炎

1. 自己免疫性膵炎の実態調査(第2回全国調査)

調査の結果、2009年1月21日の時点で、727診療科から回答があり、回収率は24.1%であった。このうち特別階層病院を除く対象診療科(n=2,935)からの有効回収率は23.3%であり、第1回全国調査の最終有効回収率33.02%を大きく下回っている¹⁹⁾。1月21日以後も回答が送付されており、回答送付が途絶えた時点で最終集計をする予定である。

今回の調査はAIP臨床診断基準2006を満たす症例を対象としたこと、またAIPの疾患概念が衆知されてきたことより、前回の調査に比べより多くの症例の報告が予想される。実際、第1回全国調査の対象診療科は2,972と今回とほぼ同じであるが(3,015診療科)、すでに785例のAIP症例の受療の回答があり、前回の最終報告症例数(294例)を大きく上回っている。第1回全国調査において疑い例を含めたAIPの推計年間受療者数約1,700人に対し、現時点で暫定的に推計したAIPの年間受療者数は約3,000人と1.76倍になっている。最終的な集計

を待ち、罹患者数および有病者数の報告を行う予定である。

2. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン作成

Clinical Question は、Ⅰ．概念と診断(13 CQ)、Ⅱ．膵外病変・鑑別診断(12 CQ)、Ⅲ．治療・予後(11 CQ)の合計36個のよりなり、Delphi 法に基づき素案に対して2回の専門家の意見をもとめたところ、9点満点中平均7点以上の評価を得た。自己免疫性膵炎ではエビデンスの高い論文が少ないことより、専門家の意見をより客観的に反映できるよう、Delphi 法にもとづいた診療ガイドラインの作成を行った。評価委員の評価を得て公表する準備が整った。

3. 自己免疫性膵炎の治療適応と再発に関する検討-活動性評価法の検討

スコア化による自己免疫性膵炎の活動評価方法を案として作成した。自験例にて診断スコアの検討を行ったところ、10点以上を AIP と診断すると感度81.3% 特異度100%であった。また、自験例で検討を行ったところ、活動度スコアは AIP の活動性を反映していることが示唆された。スコア化評価法が自己免疫性膵炎の診断、治療適応、緩解判定、再発に役立つ可能性が考えられた。

4. 自己免疫性膵炎におけるステロイド治療の最適化の検討(ステロイド維持療法の有用性に関する多施設共同ランダム化介入比較試験)

自己免疫性膵炎に対するステロイド維持療法の有用性を検証するため、研究班参加施設を対象に多施設共同ランダム化介入比較試験のプロトコルを作成した。これまで、AIP に対するステロイド治療の RCT はない。現在、わが国の多くの施設において、一定期間の維持治療後にステロイド投与が中止されていることを踏まえ、本試験の維持療法中止群として、緩解導入後に一定期間(ステロイド治療開始から6ヶ月まで)維持療法を行い、以後ステロイド剤の投与を中止するプロトコルとした。また、維持療法継続群として、経口プレドニゾロン5.0-7.5 mg/日を(治療開始から)3年間継続するプロトコルとした。この2群で再燃率を

比較し、AIP に対するステロイド維持療法の有用性を検証する予定である。本研究によって再燃を効果的に予防し、副作用の少ないステロイド治療法のエビデンスが得られると考えられる。

IV. 膵嚢胞線維症

1. 第4回膵嚢胞線維症全国疫学調査

本調査研究は、2008年11月17日に、東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会の承認を受けた(2008-312)。現在、名古屋大学医学部生命倫理委員会へ申請準備中である。今回の調査では、事務局を名古屋大学総合保健体育科学センター内に置き、個人情報管理者を小池晃彦氏(准教授、医師)に依頼する。2004年調査で個人調査票が得られた症例の追跡調査を行うため、名古屋大学倫理委員会の承認を得て、症例の対応表を移管する予定である。

当研究班では、1994年(松野班)²⁰⁾、1999年(小川班)²¹⁾、2004年(大槻班)²²⁾と、5年毎に過去3回の膵嚢胞線維症全国疫学調査を行ってきた。CFの診療においては、早期診断、呼吸器感染の予防と治療、および栄養状態の維持が重要である。わが国ではCFの病態の長期経過に関する報告は全くなく、欧米の教科書を参考に診療が進められてきた。2004年の調査では、個人調査票をもとにCF患者の病状の経過に加えて、診断と治療の実態をまとめて欧米と比較し、「膵嚢胞線維症の診療の手引き」として出版した。第4回全国疫学調査においても、同様の調査を行い「膵嚢胞線維症の診療の手引き」を改訂する予定である。

D. 結論

本研究班の初年度の検討として、急性膵炎、慢性膵炎、自己免疫性膵炎、膵嚢胞線維症の全国調査を企画し、調査を開始した。一次調査の中間報告としては、2007年1年間の急性膵炎受療患者数は58,474人(95%信頼区間 53,775~63,174人)と推定され、2003年の推定受療患者数35,300人に比べ患者数の顕著な増加が認められた。1998年の推定受療患者数は19,500人であったことから、10年間で約3倍に増加した

ことになる。また、2007年1年間の慢性膵炎の受療患者は44,100人(95%信頼区間39,600~48,500人)と推定され、2002年1年間の推定受療患者数45,200人と比べ大きな変動は認めなかった。自己免疫性膵炎に関しては、現時点で暫定的に推計した2007年の年間受療者数は約3,000人であり、2002年の第1回全国調査において疑い例を含めたAIPの推計年間受療者数約1,700人に対し、1.76倍に増加していることが示された。各疾患について詳細な二次調査を予定しており、得られたデータを基に以下の各検討課題を遂行する予定である。

重症急性膵炎においては、治療のgolden timeを設定し、尿中trypsinogen 2による急性膵炎の早期診断法と初期診療コンセンサスを確立・普及させ、新重症度判定基準の妥当性を検証して最適な患者搬送基準と受入施設の適切な施設要件を示し、perfusion CTによる壊死性膵炎の早期診断と動注療法などの特殊療法の早期介入による重症急性膵炎診療のアルゴリズムを確立することによって、地域性を考慮した急性膵炎、重症急性膵炎の診療体制を提言する。また、今年度は、重症急性膵炎に対する包括的診療報酬制度(DPC)による診断分類および点数の妥当性に関する予備調査も行い、重症例では出来高算定に比べDPCでは大変低く算定されることを明らかにした。重症急性膵炎を適切に治療可能な施設要件を設定することと併せて、このような施設での重症例の診療には十分なインセンティブを与えることも重要と考えられる。今年度はさらに、重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況を検討した。その結果、重症急性膵炎の新規受給者数が増加する一方、長期間にわたる更新患者は減少してきており、本制度が浸透していることを明らかにした。一方、都道府県間における更新状況のばらつきや、妥当性を欠く理由により更新されているものもみられ、本制度の適切な運用の啓蒙にさらに努めることが重要と考えられた。また、医療上大きな問題であるERCP後膵炎の早期診断法を提案、その妥当性を検討し、早期治療介入指針を形成し、予防法についても前向き検討を行う基盤を整えた。

慢性膵炎では、早期慢性膵炎の疾患概念を取り入れた慢性膵炎臨床診断基準の改訂案を作成した。臨床診断基準に基づき、早期慢性膵炎患者および慢性膵炎疑診例の前向き追跡調査を計画しており、そのプロトコールを作成した。また、治療介入が予後を改善するかどうかを検討するため経口PI剤の使用状況に関する予備調査を行った。患者側の遺伝的背景としてPRSS2とCTRC遺伝子の解析を行い、PRSS2のp.G191R多型がわが国の慢性膵炎発症に予防的に働いている可能性を明らかにした。一方、慢性膵炎患者の長期予後を改善するために、膵線維化抑制薬剤の検討を計画、禁酒・生活指導指針作成のためのアンケート調査を行い、膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドラインを作成した。また、2005年の膵性糖尿病全国調査の最終集計を行い、真の膵性糖尿病の病態、合併症頻度、予後悪化因子を明らかにした。今後は慢性膵炎の合併症とされる膵癌の実態についても検討を行い、発症予防法についても提言したい。

自己免疫性膵炎では、診療ガイドラインの作成を進め、ほぼ完成の段階に至った。診療ガイドラインの普及により、自己免疫性膵炎の衆知と診療レベルの均質化が期待される。また、ステロイド治療に関して世界初のエビデンスを形成するために、RCTのプロトコールを作成し、検討を開始する体制を整えた。

膵嚢胞線維症に関しては、第4回の全国疫学調査の準備を進め、わが国のCFの遺伝子異常について解析を進めた。

E. 参考文献

1. 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: 547-555.
2. 片岡慶正, 大槻 眞, 木原康之, 下瀬川 徹, 武田和憲, 竹山宜典, 成瀬 達, 伊藤鉄英, 乾和郎, 北川元二, 安田健治朗, 坂田育弘, 古屋智規, 難治性膵疾患に関する調査研究班分担研究者・研究協力者. 重症急性膵炎における動注療法の適応と開始時期, 施行期間の検討. 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18年度総括・分担研究報告書 37-40, 2007.
3. 片岡 慶正, 大槻 眞, 木原康之, 阪上順一, 下瀬川徹, 武田和憲, 伊藤鉄英, 竹山宜典, 乾和郎, 北川元二, 古屋智規, 田中滋城, 佐田尚宏, 内田尚仁, 広田昌彦, 明石隆吉. 膵局所動注療法の適応, 開始時期および施行期間に関する再評価と新たな指針作成. 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~19年度総合研究報告書 61-69, 2008.
 4. 急性膵炎の診療ガイドライン第2版作成出版委員会編: エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン第2版. 金原出版, 東京, 2007, pp 1-131.
 5. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス改訂委員. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス改訂第2版. 厚生労働省難治性疾患克服事業難治性膵疾患に関する調査研究班(主任研究者大槻眞)編. アークメディア, 東京, 2008, pp 1-42.
 6. Hedström J, Korvuo A, Kenkimäki P, Tikanoja S, Haapiainen R, Kivilaakso E, Stenman UH. Urinary trypsinogen-2 test strip for acute pancreatitis. *Lancet*. 1996; 347: 729-30.
 7. Freeman ML. Pancreatic stents for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1354-65.
 8. Witt H, Sahin-T?th M, Landt O, Chen JM, Kähne T, Drenth JP, et al. A degradation-sensitive anionic trypsinogen (PRSS2) variant protects against chronic pancreatitis. *Nat Genet*; 2006; 38: 668-673.
 9. Rosendahl J, Witt H, Szmola R, Bhatia E, Ozsvári B, Landt O, et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet*; 2008; 40: 78-82.
 10. 大槻 眞, 白鳥敬子, 峯 徹哉, 神澤輝実, 伊藤鉄英, 村上隼夫, 下瀬川徹, 森安史典, 糸井隆夫, 黒田嘉和, 上田 隆, 成瀬 達, 北川元二, 木下壽文, 児玉孝仁. 慢性膵炎の長期予後調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成16年度 総括・分担研究報告書 2005; 151-156.
 11. 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎臨床診断基準2006. *膵臓* 2006; 21: 395-7.
 12. 大槻 眞, 木原康之, 菊池 馨, 石川英樹, 江副康正, 小野里康博, 中江康之, 太田英敏, 明石隆吉, 飯田洋三, 木戸川秀生, 小山元一, 田中滋城, 重松 忠, 豊川達也, 糸井隆夫. 急性膵炎全国調査 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業 難治性膵疾患に関する調査研究平成16年度 総合研究報告書 2005; 56-63.
 13. 小川道雄, 広田昌彦. 急性膵炎の症例調査. 厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班. 平成11~13年度総合研究報告書. 2002; 17-35.
 14. 武田和憲, 大槻 眞, 須賀俊博 他: 急性膵炎重症度判定基準最終改訂案の検証. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)分担研究報告書 p 29-33, 2007.
 15. 小川道雄, 広田昌彦ほか: 急性膵炎の Stage 分類, 厚生省特定疾患消化器系疾患調査研究班難治性膵疾患分科会. 平成10年度 総合研究報告書 p 19-22, 1999.
 16. 多施設共同研究による急性壊死性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬の膵局所動注療法の有用性に関する検討. 武田和憲(国立病院機構仙台医療センター), 松野正紀, 浦 英樹, 柴田聡, 下瀬川徹, 石橋忠司, 今村幹雄, 望月英隆, 高田忠敬, 白鳥敬子, 跡見 裕, 山口晋, 早川哲夫, 伊佐地秀司, 片岡慶正, 竹山宜典, 坂本照夫, 切田 学, 古屋智規. *胆と膵* 2007; 28: 967-972, 2007.
 17. 大槻 眞, 田代充生, 西森 功, 伊藤鉄英, 須賀俊博, 宮川宏行, 下瀬川徹, 松元 淳, 神澤輝美, 津久見弘, 吉田 仁, 真口宏介, 岡崎和一, 池田靖洋, 成瀬 達, 大久保賢治, 丸山勝也, 中村雄二, 税所宏光, 山口武人. 慢性膵炎の疫学調査. 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 平成16年度総括・分担研究報告書

2005; 146-150.

18. 正宗 淳, 下瀬川徹. 慢性膵炎の線維化機序と治療, 将来の展望. *Pharma Medica* 2007; 25: 35-9.
19. 西森 功. 自己免疫性膵炎の疫学調査, 自己免疫性疾患に合併する慢性膵炎の実態調査, 自己免疫性膵炎の発症機序の解明と治療指針の作成. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成15年度 総括・分担研究報告書 2003: 183-94.
20. 田代征記, 佐々木賢二. 本邦における膵嚢胞線維症 (Cystic fibrosis) の遺伝子診断, N1303K の変異解析 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班 平成 6 年度研究報告書 1994: 20-23.
21. 玉腰暁子, 林 櫻松, 大野良之, 小川道雄, 広田昌彦, 衛藤義勝, 山城雄一郎. 膵嚢胞線維症全国疫学調査成績 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12年度研究報告書 2001: 92-95.
22. 成瀬 達, 石黒 洋, 玉腰暁子, 吉村邦彦, 広田昌彦, 大槻 眞. 第3回膵嚢胞線維症全国疫学調査 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成17~19年度総合研究報告書 2008: 205-215.

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 下瀬川徹. 自己免疫性膵炎: 定義と概念. *肝胆膵* 2008; 56: 159-66.
- 2) 下瀬川徹. 急性膵炎の Atlanta Classification の改訂をめぐる動向. *胆と膵* 2008; 29: 345-50.
- 3) 正宗 淳, 菊田和宏, 渡邊 崇, 佐藤賢一, 下瀬川徹. 膵星細胞は血管新生を誘導する. *膵臓* 2008; 23: 587-93.
- 4) Kume K, Masamune A, Takagi Y, Kikuta K, Watanabe T, Satoh K, Satoh A, Hirota M, Hamada S, Shimosegawa T. A loss-of-function p.G191R variant in the anionic

trypsinogen (PRSS2) gene in Japanese patients with pancreatic disorders. *Gut*; 2008 Dec 3. [Epub ahead of print].

- 5) 武田和憲. 急性膵炎重症化機序としての vasospasm. *膵臓* 2008; 23: 66-73.
- 6) 武田和憲. 急性膵炎をめぐる最近の動向. *胆と膵* 2008; 29: 277-9.
- 7) Yasuda M, Ito T, Oono T, Kawabe K, Kaku T, Igarashi H, Nakamura T, Takayanagi T. Fractalkine and TGF- β 1 levels reflect the severity of chronic pancreatitis in humans. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6488-95.
- 8) Okazaki K. Are regulatory molecules for T cells involved in the development of autoimmune pancreatitis? *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 595-6.
- 9) Sakaguchi Y, Inaba M, Tsuda M, Quan GK, Omae M, Ando Y, Uchida K, Okazaki K, Ikehara S. The Wistar Bonn Kobori rat, a unique animal model for autoimmune pancreatitis with extrapancreatic exocrinopathy. *Clin Exp Immunol*. 2008; 152: 1-12.
- 10) Fukui T, Mitsuyama T, Takaoka M, Uchida K, Matsushita M, Okazaki K. Pancreatic cancer associated with autoimmune pancreatitis in remission. *Intern Med*. 2008; 47: 151-5.
- 11) Miyoshi H, Uchida K, Taniguchi T, Yazumi S, Matsushita M, Takaoka M, Okazaki K. Circulating naïve and CD4+CD25 high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2008; 36: 133-40.
- 12) 乾 和郎, 芳野純治, 奥嶋一武, 三好広尚, 中井喜貴. 仮性嚢胞の内視鏡的治療. 松野正紀監修, 武田和憲編. 急性膵炎の診療 update. 東京. 鳥居薬品. 2008; 153-156.
- 13) 西森 功, 大槻 眞, 大西三朗. 自己免疫性膵炎の2006年改訂診断基準の国際比較とアジア統一診断基準. *肝胆膵* 2008;

56: 167-77.

- 14) 大槻 眞, 西森 功: 新しい診断と治療のABC 54/消化器8, 膵炎・膵癌(下瀬川徹, 編), 第3章 自己免疫性膵炎, 概念・定義と疫学. pp 122-128, 最新医学社, 大阪, 2008.
- 15) 成瀬 達, 石黒 洋, 玉腰暁子, 吉村邦彦, 広田昌彦, 大槻 眞. 第3次膵嚢胞線維症全国疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)分担研究報告書. 平成17年度~19年度 総合分担研究報告書, p 205-215, 2008.
- 16) 広田昌彦, 大村谷昌樹, 陶山浩一, 尾崎宣之, 井田 智, 田中 洋, 高森啓史, 馬場秀夫. 急性膵炎重症化の分子機構. 胆と膵 29: 313-316, 2008.
- 17) 広田昌彦, 大村谷昌樹, 馬場秀夫. 急性膵炎: 成因・発症機序・重症化機序. In: 膵疾患へのアプローチ, 下瀬川徹編, 中外医学社, pp. 11-17, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 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. 急性膵炎
1) 共同研究プロジェクト

急性膵炎，重症急性膵炎の全国調査

研究報告者 下瀬川徹 東北大学大学院消化器病態学 教授

共同研究者

佐藤賢一（東北大学消化器内科），正宗淳（東北大学消化器内科）
木原康之（産業医科大学消化器・代謝内科），佐藤晃彦（栗原市立栗原中央病院内科）
木村憲治（仙台医療センター消化器科），辻一郎（東北大学大学院公衆衛生学）
栗山進一（東北大学大学院公衆衛生学），濱田晋（東北大学消化器内科）

【研究要旨】

全国の内科（消化器科を含む）と外科（消化器外科を含む），救急科を標榜する診療科13,758科より層化抽出法で3,015科を選定し，調査票（一次調査票）を発送し，2007年1月1日～12月31日までに急性膵炎で受療した患者に関して調査を行った．2009年1月22日の時点で，回答は730科（返答率24.2%）より得られた．2007年1年間の急性膵炎受療患者数は58,474人（95%信頼区間 53,775～63,174人）と推定され，前回に比べ急性膵炎患者数の増加が認められた．今後は回答のあった診療科に対し第二次調査（症例調査）を行い，急性膵炎の現状を把握し，急性膵炎治療の最適な初期診療システムの構築を目指す．

A. 研究目的

2003年1年間の本邦における急性膵炎受療患者数は35,300人と推定されており，右肩上がりに発症数は増加を続けている¹⁾．厚生労働省研究班のこれまでの成果により重症例の死亡率は1987年の約30%から，2003年には8.9%まで低下してきているが，急性膵炎発症数の増加によってなお年間1,000人を超える死亡数が予想される難治性疾患である^{1,2)}．重症急性膵炎の致命率を格段に改善するためには，急性膵炎の初期治療が極めて重要であり，発症後，専門医療機関で治療が開始されるまでのゴールデンタイムを設定し，簡便な重症度判定を開発，一般医への初期治療指針と搬送基準の普及，正確な重症度予測，特殊療法を含めた一連の診療体系を確立するとともに，そのシステムを全国各地に構築する必要がある．地域性を考慮した急性膵炎診療システムを構築するために，全国の診療施設における急性膵炎ならびに重症急性膵炎診療の現状を調査することを目的とする．さらに，各地域の基幹病院における急性膵炎の診療の実態，特に一次医療機関からの搬送のタイミング，搬送時間，搬送までの診療内容，重症化

要因についても調査する．

B. 研究方法

調査対象は2007年1月1日から2007年12月31日までに急性膵炎で診療科を受療した患者である．調査対象となる診療科は全国の内科（消化器内科を含む），外科（消化器外科を含む）を標榜する13,758診療科より層化無作為抽出法により抽出した3,015科を対象とした．抽出層は大学病院，一般病院500床以上，400-499床，300-399床，200-299床，100-199床，99床以下で，抽出率はそれぞれ100%，100%，80%，40%，20%，10%，5%である．また，特に膵疾患患者の集中する施設は特別階層とし全病院を調査対象（抽出率100%）とした．対象科に調査票を送付し，急性膵炎患者数の報告を依頼した（一次調査）．一次調査による受療患者数の推定には厚生省特定疾患の疫学調査班による全国疫学調査マニュアル³⁾を用いて行った．一次調査で患者ありと回答が得られた施設について第二次調査票を送付する．二次調査によって，重症例に対する特殊療法数，他施設からの搬送のタイミング，発症から治療開始までの時間，搬

表 層化抽出法による対象科の選定

対 象	登録件数	調査対象率(%)	調査対象件数
大学付属病院	294	100	294
500床以上	679	100	679
400-499床	633	80	506
300-399床	1,156	40	462
200-299床	1,689	20	338
100-199床	3,903	10	390
99床以下	5,324	5	266
特別階層病院	80	100	80
計	13,758		3,015

御所属: _____ 病院
 _____ 科

御氏名: _____ 先生

記載年月日: 平成20年 _____ 月 _____ 日

過去1年間(平成19年1月1日～平成19年12月31日)に貴科を受診された急性膵炎の症例数についてお答えください。

急性膵炎

なし あり (男性 _____ 人、女性 _____ 人)

図 急性膵炎全国調査 一次調査票

送時間、発症以降入院までの治療内容、患者予後と予後に影響を与えた因子について明らかにし、急性膵炎治療開始のゴールデンタイムの設定と最適な初期診療システムの確立を目指す。(倫理面への配慮)

本研究は、研究代表者(下瀬川徹)の所属する東北大学倫理委員会の承認(承認番号2008-180)後に行った。

C. 研究結果

全国の内科(消化器科を含む)と外科(消化器外科を含む)、救急科を標榜する診療科13,758科より層化抽出法で3,015科を選定し(表)、2008年11月21日に一次調査票(図)を発送し、2007年1月1日～12月31日までに急性膵炎で受療した患者に関して調査を行った。2009年1月22日の時点で、回答は730科(返答率24.2%)より得られた。急性膵炎報告患者数は男性4,206例、女性2,321例の計6,527例であった。この結果から推定された2007年1年間の急性膵炎受療患者数は58,474人(95%信頼区間53,775～63,174人)であった。

D. 考察

今回の一次調査の結果、2007年の急性膵炎受療患者数は58,474人と推定され、2003年の推定受療患者数35,300人¹⁾と比べ患者数の増加が認められた。1998年の推定受療患者数は19,500人であったことから⁴⁾、この10年間で急性膵炎受療患者数は約3倍に増加したこととなる。患者数増加の一因として、本邦におけるアルコール消費量のおよび、飲酒者の増加が考えられているが、詳細については今後予定している第二次調査の結果を待つ必要がある。

前回の全国調査(2003年)では、重症例も急性膵炎全体の30.8%を占め1998年の全国調査の25.3%に比べ増加していたが⁴⁾、重症急性膵炎の致命率は8.9%であり、1998年の調査の22%と比べ著明に改善していた。その理由として、近年、重症急性膵炎患者に対して行われる蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動注療法などの新しい治療法の普及が考えられている。しかし、重症急性膵炎は未だ、死亡例が多く存在する難治性疾患であり、さらなる救命率の改善が望まれる。そのためには、初期治療が重要と考

えられ、その善し悪しは心循環不全、腎不全、呼吸不全などの早期合併症による死亡のみではなく、発症2週以降に見られる感染症を中心とする後期合併症の発症にも多大な影響を与えていることが明らかとなっている⁵⁾。つまり、重症急性膵炎の病態は脳硬塞や心筋梗塞などと同様に、救命のためにはできるだけ早期に適切な治療を開始する必要性が示唆されている。この点をふまえ、今回の第二次調査では、発症から治療までの時間、高次医療機関までの転送時間、動注療法やCHDFなどの特殊療法の開始時間などの項目も新たに設定し、「日」単位から「時間単位」の調査項目を増やし、初期治療の現状と重症化との関係もさらに詳細に明らかにしていく予定である。

E. 結語

2007年に受療した急性膵炎患者を対象に全国調査における第一次調査を行い、推定受療患者数は58,474人であった。1998年の調査時と比べると、この10年間で約3倍に急性膵炎患者数が増加していた。

F. 参考文献

1. 大槻 眞, 木原康之, 菊池 馨, 石川英樹, 江副康正, 小野里康博, 中江康之, 太田英敏, 明石隆吉, 飯田洋三, 木戸川秀生, 小山元一, 田中滋城, 重松 忠, 豊川達也, 糸井隆夫. 急性膵炎全国調査 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成16年度 総合研究報告書 2005; 56-63.
2. 玉腰暁子, 林 櫻松, 大野良之, 川村 孝, 小川道雄, 広田昌彦. 急性膵炎の全国疫学調査成績. 厚生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11年度研究報告書 2000; 36-41.
3. 橋本修二. 全国疫学調査に基づく患者数の推計方法. 川村孝 編. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル 第2版. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 (主任研究者 永井正規) 2006; 15-26.

4. 小川道雄, 広田昌彦. 急性膵炎の症例調査. 厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班. 平成11~13年度総合研究報告書. 2002; 17-35.
5. 下瀬川徹. 急性膵炎重症化の背景因子の解明と重症化の予知と予防・治療法の研究. 厚生労働科学研究特定疾患対策研究事業—難治性疾患に関する調査研究. 平成14年度総括・分担研究報告書. 2003; 41-44.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

重症急性膵炎に対する包括的診療報酬制度による 診断分類および点数の妥当性に関する検討

研究報告者 下瀬川徹 東北大学大学院消化器病態学 教授

共同研究者

佐藤賢一（東北大学消化器内科）、正宗淳（東北大学消化器内科）
木原康之（産業医科大学消化器・代謝内科）、佐藤晃彦（栗原市立栗原中央病院内科）
木村憲治（仙台医療センター消化器科）、辻一郎（東北大学大学院公衆衛生学）
栗山進一（東北大学大学院公衆衛生学）、濱田晋（東北大学消化器内科）

【研究要旨】

重症急性膵炎症例の治療を行った場合、DPC算定額に比べ実際に投入された医療費が高額となってしまうという指摘がある。そのため、本研究班研究代表者、研究分担者の所属する診療科を対象に重症急性膵炎の治療費に関する調査を行った。2009年1月22日の時点で12症例について回答が得られた。その結果、12症例中8例で出来高算定額がDPC算定額を超えていた。

A. 研究目的

平成15年以降、大学病院などの大病院を中心に、厚生労働省が定めた1日当たりの診断群分類点数をもとに医療費を計算する新しい会計方式 Diagnosis Procedure Combination (DPC)による包括的診療報酬制度が導入されている。現在、DPCによって請求額を算定した場合、人工呼吸が必要な重症急性膵炎例でもその請求額は1日あたり約4,000点である¹⁾。従って、重症急性膵炎を標準的に治療した場合、DPCによって算定した請求額と比べ実際に投入された医療費(出来高算定額)が非常に高額となってしまう、その結果、重症急性膵炎に対して必要な治療が行いにくくなるなどの弊害が危惧されている。そこで、重症急性膵炎に対するDPC分類やその点数が妥当であるか否かを検討するために、重症急性膵炎治療に実際に投入される医療費とDPC算定額に関する調査を行った。

B. 研究方法

DPC導入病院において重症急性膵炎患者に対して実際に投入された医療費とDPC算定による算定額、各症例の成因、重症度、治療法について詳細に調査する。本年度は、本研究班研

究代表者、研究分担者の所属する13診療科を調査対象とし、調査票(図)を送付した。次年度以降は、本年度の結果を踏まえ、調査内容の再考を行うとともに、対象科を増やして調査を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、研究代表者(下瀬川徹)の所属する東北大学倫理委員会の承認(承認番号2008-327)後に行った。

C. 研究結果

本研究班の研究代表者、研究分担者の所属する13診療科に2,008年12月18日に調査票を送付した。1月22日の時点で、2科より12症例について回答が得られた。そのうち8症例で出来高算定額がDPC算定額を超えており、その平均超過額は1か月約100万円であった。また、これら8症例中7例は旧厚生省重症度スコアで9点以上の症例で、死亡例も2例含まれていた。一方、出来高算定額がDPC算定額より低額だった4例は全て重症度スコアが7点以下の症例であった。

D. 考察

現在、DPCの診断群分類では急性膵炎と重

調査票

施設名 _____

	症例	症例	症例	症例
年齢				
性別				
成因				
重症度スコア(旧) (注)				
入院時				
入院中の最高				
予後因子(新) (注)				
入院時				
入院中の最高				
CTgrade (新) (注)				
入院時				
入院中の最高				
膵感染の有無				
敗血症の有無				
DICの有無				
ICU管理の有無				
有りの場合期間				
人工呼吸管理の有無				
有りの場合期間				
動注療法の有無				
CHDFなどの血液浄化療法の有無				
手術の有無と術式				
転帰				
包括医療請求額(円)				
出来高算定 (円)				
差額 (円)				
算定期間 (日)				
フリーコメント				

注)2007年以前の症例であれば旧診断基準の重症度スコアに、2008年以降の症例であれば予後因子(スコア)とCT grade(新)に記載して頂ければ幸いです。

図

症急性膵炎の区別はない。重症急性膵炎に対するDPC点数は、急性膵炎の基本点数に、中心静脈栄養や、人工呼吸などの処置に従った点数を加えることで算定されている。急性膵炎は、

基本点数が1日約3,000点で、処置を追加しても最高で1日約4,000点である¹⁾。従って、重症急性膵炎に対して、蛋白分解酵素阻害薬や抗菌薬の投与、呼吸管理やその他の特殊療法を施

行するといった治療を行った場合、実際に投入する医療費が DPC 算定額を超えてしまうことが危惧されていた。今回の調査により、重症度スコア 9 点以上の症例は全て、出来高算定額が DPC 算定額を上回っていたことが確認された。このことから、重症急性膵炎に対して重症度を考慮した DPC 分類とその点数の設定が必要であることが示唆された。

E. 結語

重症急性膵炎症例に対して実際に投入された医療費と DPC 算定による算定額を調査した。その結果、旧重症度スコアが 9 点以上を示した症例全例で実際に投入した医療費が DPC 算定額より高額であった。

F. 参考文献

1. 急性膵炎，診断群分類点数表のてびき 川上雪彦編集 東京，社会保険研究所 2008, 292-293.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

平成19年度重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況

研究報告者 下瀬川徹 東北大学大学院消化器病態学分野・教授

共同研究者

正宗 淳（東北大学消化器内科）

【研究要旨】

重症急性膵炎は特定疾患治療研究事業のもと、医療費自己負担分の全額が原則6ヶ月を限度に公費負担されている。昨今の社会情勢に鑑み、本制度の適切な運用が一層求められている。平成19年度の重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況について調査し運用上の問題点を検討した。厚生労働省厚生労働行政総合情報システム(WISH)に入力された臨床調査個人票を集計・解析した。あわせて全国47都道府県に対してアンケートを行い、医療受給者証の新規および更新受給者数、さらに更新者の受給開始年度について回答を得た。平成19年度の新規受給者は2014人と過去最高であったが、推計患者数に比べると依然として少なかった。一方、更新受給者は201人であったが、都道府県により更新状況に差異が認められた。長期間にわたる更新患者は減少していた。更新理由としては膵液瘻・腸瘻が最多であったが、糖尿病に対するインスリン治療など、妥当性を欠くものもみられた。本制度の運用は浸透しつつあることがうかがわれたが、さらに適切な運用の啓蒙に努めることが重要と考えられた。

A. 研究目的

重症急性膵炎は特定疾患治療研究事業のもと、医療費自己負担分の全額が原則6ヶ月を限度に公費負担されている。昨今の社会情勢に鑑み、本制度の適切な運用が一層求められている。平成19年度の重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況について調査し、運用上の問題点を検討した。

B. 研究方法

厚生労働省厚生労働行政総合情報システム(WISH)に入力された臨床調査個人票を集計・解析した。あわせて全国47都道府県に対してアンケートを行い、医療受給者証の新規受給者数、および更新受給者数、さらに更新した患者の受給開始年度について回答を得た。これらの結果を平成10年度から18年度までの結果¹⁾と、比較検討した。

(倫理面への配慮)

特定疾患医療費受給者証申請患者数の調査は患者数のみの報告であり、個々の患者の個人情報には含まれていない。

臨床調査個人票はすべて患者あるいは患者の家族が特定疾患受給者証申請時に個人情報の開示に同意したものであるが、個人情報の保護に努めるため患者氏名、生月日、住所に関する情報を伏せた状態で都道府県から提供を受けた。

C. 研究結果

平成19年度の重症急性膵炎医療受給者証の新規受給者は2014人であり、人口100万人あたり15.76人であった。平成10年度以降、新規受給者数は増加を続けており、今回はじめて2000人を越えた(図1)。都道府県別の新規受給者数は、東京都の187人を最多に、大阪府174人、神奈川県128人、福岡県97人、埼玉県92人の順で多かったが、各都県の人口あたりで計算すると、東京都、神奈川県、埼玉県では全国平均より少なかった。新規受給者が少なかったのは島根県1人、徳島県5人、山梨県6人、栃木県9人、青森県9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、高知県の42.20人を最多に、以下、熊本県、沖縄県、山

分担研究報告書

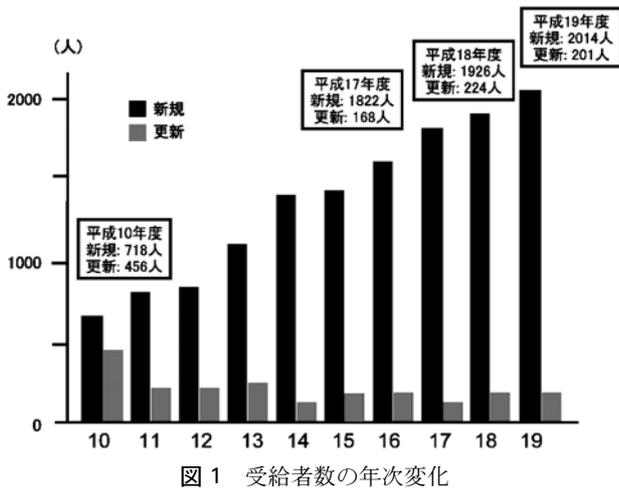


表1 都道府県別新規受給者数(人口100万人あたり)

	平成19年度	平成18年度	平成17年度
1	高知県(42.20)	沖縄県(50.34)	熊本県(31.91)
2	熊本県(40.48)	熊本県(29.67)	沖縄県(30.55)
3	沖縄県(32.05)	岡山県(23.22)	福井県(28.15)
4	山口県(25.10)	鳥取県(22.95)	香川県(27.61)
5	石川県(23.08)	奈良県(22.32)	秋田県(26.63)
⋮	⋮	⋮	⋮
43	山梨県(6.84)	茨城県(8.80)	山梨県(4.58)
44	青森県(6.40)	山梨県(6.84)	北海道(4.07)
45	徳島県(6.25)	徳島県(6.09)	和歌山県(3.81)
46	栃木県(4.47)	愛知県(5.77)	佐賀県(3.45)
47	島根県(1.67)	宮崎県(3.43)	滋賀県(2.23)
全国平均	15.76	15.07	14.26

口県、石川県の順で、このうち熊本県、沖縄県は過去3年間、常に上位3都道府県以内であった(表1)。人口100万人あたりの新規受給者数の少なかった5県は新規受給者実数においても全国47都道府県中、下位5位以内であった。

一方、更新受給者は201人であり、人口100万人あたり1.57人であった。平成17年度から平成18年度まで更新受給者の増加傾向が続いていたが、今回減少に転じた。都道府県別の更新受給者実数は佐賀県の31人が最多であり、以下東京都13人、香川県10人、北海道10人、福岡県8人の順であった。人口100万人あたりの更新受給者数においても佐賀県の36.09人が最多であり、以下、香川県、鳥取県、滋賀県、大分県の順で多かった(表2)。一方、秋田県をはじめとする12県では更新受給者は0であり、このうち、栃木県、富山県、高知県、宮崎県の4県では、過去3年間、一人の更新受給者もい

表2 都道府県別更新受給者数(人口100万人あたり)

	平成19年度	平成18年度	平成17年度
1	佐賀県(36.09)	青森県(6.79)	石川県(6.82)
2	香川県(9.94)	埼玉県(6.11)	秋田県(6.01)
3	鳥取県(8.33)	大分県(5.76)	長野県(5.05)
4	滋賀県(5.01)	長野県(4.13)	香川県(4.93)
5	大分県(4.16)	岩手県(3.54)	奈良県(4.20)
更新受給者なし	秋田県 三重県 栃木県 島根県 栃木県 高知県 栃木県 和歌山県 岐阜県 高知県 群馬県 宮崎県 群馬県 島根県 富山県 長崎県 富山県 富山県 徳島県 福井県 宮崎県 兵庫県 福井県 高知県 三重県 岐阜県 宮崎県 和歌山県 島根県		
全国平均	1.57	1.75	1.31

表3 都道府県別更新受給者数/新規受給者数

	人口100万人あたり更新受給者数	人口100万人あたり新規受給者数	更新受給者数/新規受給者数
佐賀県	36.09	17.46(20)	2.07(2)
香川県	9.94	16.89(21)	0.58(3)
鳥取県	8.33	1.67(47)	5.00(1)
滋賀県	5.01	22.20(10)	0.23(6)
大分県	4.16	12.49(37)	0.33(4)
全国平均	1.57	15.76	0.10

() : 47都道府県中順位

なかった。人口100万人あたりの新規受給者数の多い県と更新受給者数の多い県の分布が異なっていたため、新規受給者1人あたりの更新受給者数を計算した。全国平均では、新規受給者1人あたり更新者は0.10人、すなわち新規受給者10人に対して、1人が更新されていたのに対し、人口あたりの更新受給者の多い5県では鳥取県の新規受給者1人あたり更新受給者5人、佐賀県の2.07人など、更新受給者の比率も47都道府県中、上位6位以内であった(表3)。すなわち、これらの県では、新規に認定されると更新されやすいことがうかがわれた。

平成19年度に医療受給者証を更新した患者の初回申請年度をみると、平成16年度以前に新規申請した患者が16人、平成17年度が18人、平成18年度が87人であった(表4)。平成16年度以前より3年度以上にわたって更新を続けている患者は、北海道、埼玉県、静岡県が各2例、宮城県、山形県、長野県、滋賀県、京都府、奈良県、香川県、熊本県、大分県、鹿児島県が各1例で、更新者全体の8.0%を占め

分担研究報告書

表4 更新受給者の初回申請年度

	平成19年度		平成18年度		平成17年度
当該年度	80人(39.8)		104人(46.4)		71人(42.3)
前年度	87人(43.3)	21.7% 更新継続	83人(37.1)	26.9% 更新継続	78人(46.4)
前々年度	18人(9.0)	43.2% 更新継続	21人(9.4)	84.2% 更新継続	16人(9.5)
前々年度以前	16人(8.0)		16人(7.1)		3人(1.8)
計	201人		224人		168人

() : 更新者全体に占める割合(%)

ていた。これは3年度以上にわたる更新者が全更新者の16.5%を占めていた平成18年度の結果に比して減少していた。平成17年度、18年度の更新状況に照らし合わせると、平成18年度において前年度より更新していた83人のうち18人(21.7%)が、前々年度以前より更新を続けていた37人のうち16人(43.2%)が平成19年度も更新を継続していた。この結果は、平成17年度において前年度より更新していた78人のうち21人(26.9%)が、前々年度以前より更新を続けていた19人のうち16人(84.2%)が平成18年度においても更新を継続していたのと比較すると減少していた。

更新事由を具体的に解析しえた61人では、49人(80.3%)に臨床調査個人票の更新理由の選択がされていたが、12人(19.7%)では無記入あるいは該当なしであった(表5)。更新理由(複数選択あり)として27件(41.5%)では、膵液瘻・腸瘻のためとしていたが、うち12例は仮性嚢胞の残存・膵管ステント留置を膵液瘻・腸瘻として選択していた。一方、臨床調査個人票の更新理由が選択されていなかった12人では、糖尿病に対するインスリン治療、体力低下、リハビリが必要、外来経過観察が必要、完治していないため、胆嚢摘出後の経過観察、アミラーゼ高値、そして家族の希望が更新理由として記載されていた。

D. 考察

平成19年度の特定疾患医療受給者証の新規受給者数は2014人と過去最高であり、平成10年度の2.8倍に増加していた。しかし急性膵炎全国疫学調査²⁾の結果から推計された重症急性膵炎の年間発症患者数5,100人の39.5%に過ぎ

表5 更新理由

更新理由を具体的に解析しえた61人

- 更新理由を1項目以上選択：49人(80.3%) (複数選択あり)
 1. 入院継続 16(24.6%)
 2. 創処置継続 18(27.7%)
 3. 膵液瘻・腸瘻 27(41.5%)
 4. 人工肛門閉鎖 2(3.1%)
 5. 手術創部の形成 2(3.1%)

計 65

- 該当なし・無記入：12人(19.7%)

ない。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。このため、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、あるいは障害者医療証や母子家庭医療証など、他の法令により国または地方自治体の負担による医療に関する給付が行われている者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。これらのことを考慮しても、特定疾患医療受給者証の新規受給者数はまだ少ない。

重症急性膵炎患者の医療受給者証の有効期間はその病態に鑑み原則として6ヶ月間を限度としている。平成17年度から平成18年度まで続いていた更新受給者の増加傾向は、今回減少に転じた。初回申請から3年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も8.0%と平成18年度の16.5%に比べて半減していた。平成18年度において前年度以前より更新を続けていた120人のうち、平成19年度も更新を継続していたのは34人(28.3%)であり、平成17年度において前年度以前より更新を続けていた97人のうち37人(38.1%)が平成18年度も更新を継続していたのに比べて減少したことをあわせると、更新に関する運用基準が全体として浸透しつつあるように思われた。

更新に関する問題の一つは都道府県による運用実態にばらつきがあることであろう。佐賀県のように人口100万人あたりの更新受給者数が全国平均の23倍にも達する県もある一方、栃木県、富山県、高知県、宮崎県では過去3年間、一人の更新受給者もみられない。人口あたりの更新受給者が多い県では、人口あたりの新規受給者数が決して多いわけではなく、急性膵炎の発症数が更新受給者数増加につながっているとは言い難い。これらの県では、新規受給者数に比して更新受給者数の比率が概して高く、新規に認定されると更新されやすい、あるいは更新が継続されやすいといった運用上の特性が、人口あたりの更新受給者数を増加させていると推測された。

急性膵炎治療後の経過観察や後遺症の変化としての膵内外分泌障害に対する補充療法は更新の対象外とすると臨床調査個人票に明記されている。今回、61人の更新理由を具体的に解析しえたが、うち12人(19.7%)では更新理由が1項目も選択されていなかった。これらの症例の更新理由としては、糖尿病に対するインスリン治療や胆嚢摘出術後の経過観察、家族の希望によるなどといった、明らかに更新理由として妥当性を欠くにもかかわらず更新されているものがみられた。一方、更新理由として膵液瘻・腸瘻を選択した27例のうち12例は、仮性嚢胞の残存・膵管ステント留置のためであった。更新理由の該当範囲をより具体的に示すなど、さらに適切な運用の啓蒙に努めることが重要であろう。

平成20年10月より臨床調査個人票の改訂が行われ、“重症急性膵炎が原因で発症した後遺症(膵および膵周囲膿瘍、瘻孔(膵液瘻、腸瘻)の治療が継続している場合”の更新条件を認め、かつ更新理由記載欄に具体的な理由が記載されている場合、にのみ更新できることとなった。急性膵炎重症度判定基準の改訂と合わせて、今後、受給者数がどのように変化していくか興味もたれる。

E. 結論

平成19年度の重症急性膵炎の医療受給者証

申請の現状を調査するとともに、その問題点について検討した。新規受給者数が増加する一方、長期間にわたる更新患者は減少してきており、本制度が浸透していることがうかがわれた。一方、都道府県間における更新状況のばらつきや、妥当性を欠く理由により更新されているものもみられた。今後、本制度の適切な運用の啓蒙にさらに努めることが重要であると考えられた。

F. 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. 大槻 眞, 木原康之, 菊池 馨, 石川英樹, 江副康正, 小野里康博, 中江康之, 太田英敏, 明石隆吉, 飯田洋三, 木戸川秀生, 小山元一, 田中滋城, 重松 忠, 豊川達也, 糸井隆夫. 急性膵炎全国疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究. 平成16年度総括・分担研究報告書. 2005; 56-62.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

重症急性膵炎治療開始の golden time の設定に関する検討

研究報告者 武田和憲 国立病院機構仙台医療センター 外科医長

共同研究者

片岡慶正（京都府立医科大学大学院消化器内科学），竹山宜典（近畿大学医学部外科肝胆膵部門）
廣田昌彦（熊本地域医療センター医師会病院外科），北川元二（名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科）
真弓俊彦（名古屋大学大学院救急集中治療医学），下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

重症急性膵炎では発症から短時間のうちに急性膵炎の重症化がおこり、膵壊死や膵周囲への炎症の波及、循環障害、呼吸障害、乏尿などがみられる。重症急性膵炎を早期に診断し、必要に応じてより高次の医療施設に搬送することで救命率が改善するとされているが、その実態に関する調査はあまり行われていない。本共同研究では、重症急性膵炎患者が初診診療施設から高次医療施設への搬送の時間的経過と治療開始の時間に注目し、実態を調査し、これに基づいて重症急性膵炎治療の golden time の設定を行う。すなわち、重症度ごとに治療や搬送のモデルを作成することで、重症急性膵炎診療のアルゴリズムを作成することを目標とする。データベースは次年度から開始される急性膵炎全国調査を用いる。

A. 研究目的

重症膵炎の救命率向上を目指して発症から治療開始、また高次医療施設の搬送までの時間短縮をはかるために必要な要件を検討する。

B. 研究方法

本共同研究では、重症急性膵炎患者が初診診療施設から高次医療施設への搬送の時間的経過と治療開始の時間に注目し、実態を調査し、これに基づいて重症急性膵炎治療の golden time の設定を行う。すなわち、重症度ごとに治療や搬送のモデルを作成することで、重症急性膵炎診療のアルゴリズムを作成することを目標とする。データベースは次年度から開始される急性膵炎全国調査を用いる。

（倫理面への配慮）

本研究は次年度から開始される急性膵炎全国調査をデータベースとして用いるが、調査についてはすでに研究代表者（下瀬川徹）の所属する東北大学倫理委員会において承認されている（承認番号20088-327）。

C. 研究結果

本年は発症から診断・治療・搬送までの時間を調査するための症例調査票を作成した。

D. 考察

重症急性膵炎では発症から短時間のうちに急性膵炎の重症化がおこり、膵壊死や膵周囲への炎症の波及、循環障害、呼吸障害、乏尿などがみられる。重症急性膵炎を早期に診断し、必要に応じてより高次の医療施設に搬送することで救命率が改善するとされているが、その実態に関する調査はあまり行われていない。本共同研究では、重症急性膵炎患者が初診診療施設から高次医療施設への搬送の時間的経過と治療開始の時間に注目し、実態を調査し、これに基づいて重症急性膵炎治療の golden time の設定を行う。すなわち、重症度ごとに治療や搬送のモデルを作成することで、重症急性膵炎診療のアルゴリズムを作成することを目標とする。

E. 結論

発症から診断・治療・搬送までの時間を調査するための症例調査票を作成した。

F. 参考文献

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

急性膵炎重症化の早期予知としての perfusion CT の有用性の検討

研究報告者 武田和憲 国立病院機構仙台医療センター 外科医長

共同研究者

片岡慶正（京都府立医科大学大学院消化器内科学），竹山宜典（近畿大学医学部外科肝胆膵部門）
廣田昌彦（熊本地域医療センター医師会病院外科），多田真輔（京都大学大学院消化器内科学）
木村憲治（国立病院機構仙台医療センター消化器科），桐山勢生（大垣市民病院消化器科）
古屋智規（秋田市立病院外科），下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

発症早期の急性膵炎症例に対して膵の虚血や壊死の有無を診断する目的で造影 CT 検査が行われる。しかし、発症から 72 時間以内の早期においては、通常の造影 CT では膵の虚血の診断や壊死の予測・進展範囲の予測が困難なことも多い。最近、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、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みられる。Perfusion CT により急性膵炎発症早期に膵の虚血や壊死を診断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。本研究では、厚労省難治性膵疾患に関する調査研究班およびその関連施設において、発症から 72 時間以内に入院した急性膵炎症例を対象として、Multi-detector raw CT (MDCT) による perfusion CT と造影 CT を行う。さらに、発症から 2~3 週間後に perfusion CT および造影 CT を行い、膵虚血の診断、炎症の進展範囲の診断、膵壊死の予測に perfusion CT と造影 CT のいずれが有用かを比較検討する。被爆線量に関する検討では、膵の perfusion CT は dynamic CT とほぼ同等であることが示された。

A. 研究目的

発症早期の重症化予知を目的として perfusion CT および造影 CT を行い、膵虚血の診断、炎症の進展範囲の診断、膵壊死の予測に perfusion CT と造影 CT のいずれが有用かを比較検討する。

B. 研究方法

厚労省難治性膵疾患に関する調査研究班およびその関連施設において、発症から 72 時間以内に入院した急性膵炎症例を対象として、Multi-detector raw CT (MDCT) による perfusion CT と造影 CT を行う。さらに、発症から 2~3 週間後に perfusion CT および造影 CT を行い、膵虚血の診断、炎症の進展範囲の診断、膵壊死の予測に perfusion CT と造影 CT のいずれが有用かを比較検討する。また、被爆線量についても検証する。

（倫理面への配慮）

本研究はすでに研究代表者（下瀬川徹）の所属する東北大学倫理委員会の承認を受けている（承認番号 2008-375）。

C. 研究結果

膵の perfusion CT と通常の dynamic CT における被爆線量を検討した結果では、80 kv, 30 mA, 1.5 s/1 回転, 54 秒撮像の条件下における被爆線量は 73.6 mG であり、通常の dynamic CT の被爆線量 70-80 mG と同等の被爆線量であることが示された。

D. 考察

発症早期の急性膵炎症例に対して膵の虚血や壊死の有無を診断する目的で造影 CT 検査が行われる。しかし、発症から 72 時間以内の早期においては、通常の造影 CT では膵の虚血の診断や壊死の予測・進展範囲の予測が困難なことも多い。最近、膵の灌流画像診断である per-

sion 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、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みられる^{1~3)}。Perfusion CT により急性膵炎発症早期に膵の虚血や壊死を診断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。急性膵炎における膵の perfusion CT については厚労省難治性膵疾患に関する調査研究班においても報告され、その有用性が注目されている。

本研究では、前述した方法で膵虚血の診断、炎症の進展範囲の診断、膵壊死の予測に perfusion CT と造影 CT のいずれが有用かを比較検討する。現在、班長の所属する施設での倫理委員会の承認を得ており、各施設での倫理委員会に諮っている。

E. 結論

Perfusion CT は条件の設定により通常の dynamic CT と同等の被曝線量であることが示された。今後、perfusion CT の有用性について多施設における前向きの研究を行う。

F. 参考文献

1. Bize PE, Platon A, Becker CD et al.: Perfusion measurement in acute pancreatitis using dynamic perfusion MDCT. AJR 2006; 186: 114-118.
2. Tsuji Y, Watanabe Y, Matueda K et al.: Usefulness of perfusion computed tomography for early detection of pancreatic ischemia in severe acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatology 2006; 21: 1506-1508.
3. 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: 547-555.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし

3. その他

該当なし

急性膵炎重症度判定基準(2008)の検証

研究報告者 武田和憲 国立病院機構仙台医療センター外科医長

共同研究者

片岡慶正（京都府立医科大学大学院消化器内科学）、木原康之（産業医科大学消化器・代謝内科）
北川元二（名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科）、黒田嘉和（神戸大学大学院食道胃腸外科学）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

2008年10月より急性膵炎の重症度判定基準が改訂され、新しい調査票に基づいて特定疾患の申請が行われている。前回行った急性膵炎症例の前向き調査で、改訂基準で重症とされる症例数は旧重症度判定基準で重症とされる症例数の約1/2に減少した。すなわち、旧重症度判定基準で重症とされた症例のうち約半数は新基準で軽症とされた。また、重症群のうち、予後因子と造影CT Gradeの両者で重症とされる群での死亡率がきわめて高いことが報告されていることから予後因子と造影CT Gradeの両者で重症とされる症例は高次医療施設への緊急搬送が必要かと思われる。しかし、この前向き調査では集計された症例数が少ないため搬送基準を明確にすることは困難である。本共同研究では次年度に行われる急性膵炎全国調査集計をデータベースとして急性膵炎重症度判定基準(2008)の妥当性の検証を行うとともに高次医療施設への搬送基準を決定する。

A. 研究目的

急性膵炎の重症度判定基準は2008年10月より改訂されており、新しい重症度判定基準により対象症例の公費申請が行われている。2007年に報告された新基準に関する前向き調査では、新基準における予後因子、造影CT Gradeともに重症度判定に有用であったが、集計症例数が少ないために高次施設への搬送基準の作成は困難であった。今回は、次年度に行われる急性膵炎全国調査集計をデータベースとして急性膵炎重症度判定基準(2008)の妥当性の検証を行うとともに高次医療施設への搬送基準を決定する。

B. 研究方法

難治性膵疾患に関する調査研究班が実施する急性膵炎全国調査集計をデータベースとして急性膵炎重症度判定基準(2008)の妥当性の検証を行う。Receiver operating characteristic (ROC)解析を行い、重症度評価の有用性について旧重症度判定基準との比較を行うとともに、新旧の相関を検証する。また、重症膵炎の

搬送基準について検討する。

（倫理面への配慮）

急性膵炎の調査はすでに研究代表者(下瀬川徹)の所属する東北大学倫理委員会の承認を受けている(承認番号2008-327)。また、調査は疫学研究に関する倫理指針に従って行う。

C. 研究結果

改訂された新しい重症度判定基準を示す(表1)。新重症度判定基準では、予後因子(A)または造影CT Grade (B)のいずれかを満たした場合に「重症」と判定する。2007年に行われた急性膵炎症例調査集計¹⁾をもとに予後因子数と造影CT Gradeの組み合わせで死亡率を検討すると、予後因子3点以上かつ造影CT Grade 2以上では死亡率30.8%、予後因子4点以上でも単独で30.3%であった(表2)。また、旧重症度判定基準と新重症度判定基準の相関をみると、新旧のスコアは有意の相関が認められた(表3)。旧スコアからの換算式は、新スコア = $0.3738 + 0.4415x$ 旧スコアとなるが、旧スコアでの高次医療施設への搬送基準9点は新スコ

表 1 急性膵炎の新重症度判定基準(2008年)

A 予後因子 (予後因子は各1点とする。)

1	Base Excess ≤ -3mEq/L または ショック(収縮期血圧 ≤ 80mmHg)
2	PaO ₂ ≤ 60mmHg(room air) または 呼吸不全(人工呼吸管理が必要)
3	BUN ≥ 40mg/dL(またはCr ≥ 2mg/dL) または 乏尿(輸血後も1日尿量が400mL以下)
4	LDH ≥ 基準値上限の2倍
5	血小板数 ≤ 10万/mm ³
6	総Ca値 ≤ 7.5mg/dL
7	CRP ≥ 15mg/dL
8	SIRS診断基準*における陽性項目数 ≥ 3
*SIRSの診断基準項目: (1)体温 > 38°Cまたは < 36°C、(2)脈拍数 > 90回/分、(3)呼吸数 > 20回/分または PaCO ₂ < 32mmHg、(4)白血球数 > 12,000/mm ³ もしくは < 4,000/mm ³ または > 10%幼若球出現	
9	年齢 ≥ 70歳

B 造影CT Grade

1 炎症の膵外進展度	
前腎傍腔	0点
結腸間膜根部	1点
腎下極以遠	2点
2 膵の造影不良域 膵を便宜的に3つの区域(膵頭部、膵体部、膵尾部)に分け、判定する。	
各区域に局限している場合、または膵の周辺のみの場合	0点
2つの区域にかかる場合	1点
2つの区域全体をしめる、またはそれ以上の場合	2点
1 2 スコア合計	1点以下: Grade 1 2点 : Grade 2 3点以上: Grade 3

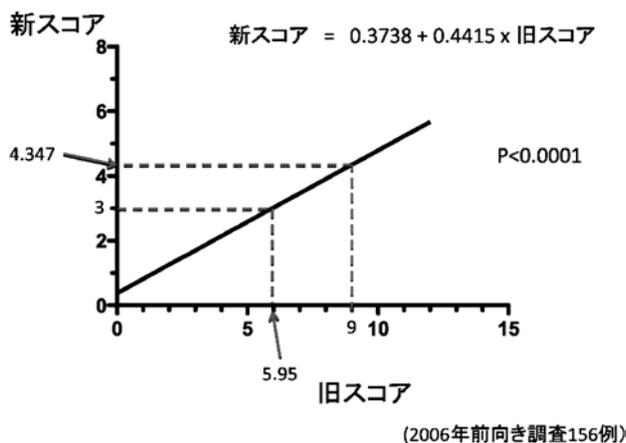
重症の判定

- A 予後因子が3点以上または**
- B CT Grade 2以上**

表 2 前向き調査における重症度新スコア・造影CT Grade と死亡率

予後因子数	参考					重症II ≤
	3 ≤	4 ≤	5 ≤	—	3 ≤	
造影CT Grade	—	—	—	2 ≤	2 ≤	N.A.
症例数	19	10	6	27	13	90
頻度	13.4%	7.0%	4.2%	19.0%	9.2%	5.4%
死亡率	21.0%	30.0%	50.0%	15.4%	30.8%	37.8%

表 3 新スコアと旧スコアの相関



アでは4.347点であり、新スコアでの重症の基準である3点は旧スコアでは5.95点であった。

D. 考察

前回の前向き調査集計から、新旧の重症度スコアは有意の相関を認め、旧重症度スコアでの

高次医療施設への搬送基準は新スコアでは4点以上となる。また、新スコアでの重症の判定基準は旧スコアでは6点であり、旧スコアの重症Iの群における死亡率の低いスコア2~5点の症例が除かれる結果となった。この結果は新重症度判定基準がより死亡率の高い重症群の検出に有用であることを示すとともに、死亡率の高い重症膵炎に公費負担を行うという「特定疾患」の理念に合致したものであるが、調査対象となった症例数が少ないため全国集計において再度検討すべきものであると考えられる。

E. 結論

前回の前向き調査をもとに、新旧重症度判定基準の相関について検討した。新重症度判定基準は旧重症度判定基準と有意の相関を認め、また、死亡率の高い重症群の検出に有用であった。

F. 参考文献

1. 武田和憲, 大槻 眞, 須賀俊博 他: 急性膵炎重症度判定基準最終改訂案の検証. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)分担研究報告書 29-33, 2007.

G. 研究発表

1. 研究発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

急性膵炎の搬送基準，高次医療施設要件の設定

研究報告者 片岡慶正 京都府立医科大学大学院消化器内科学 准教授

共同研究者

武田和憲（国立病院機構仙台医療センター外科），竹山宜典（近畿大学医学部外科肝胆膵外科）
廣田昌彦（熊本地域医療センター消化器外科），黒田嘉和（神戸大学大学院消化器外科学）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

重症急性膵炎が特定疾患と認定された1991年から急性膵炎の重症度判定基準とそれに応じた治療指針のフローチャートが改訂を繰り返しながら厚労省本研究班から提示されてきた。最近では、「急性膵炎の診療ガイドライン」あるいは「急性膵炎における初期診療のコンセンサス」において重症例の取り扱いと搬送基準を含めた重症急性膵炎の特殊治療法などについて明記されてきた。結果としてわが国の重症急性膵炎の致死率は年度別全国調査報告からみても明らかに改善してきた。しかし、2008年10月から実施された新たな重症度判定基準の下では、従来中等症が削除され、軽症と重症に二分された。新基準では従来中等症はもとより一部の重症例が軽症に内包される可能性がある。また、急性膵炎全体での致死率は確実に改善しているが、新基準では重症例での致死率が再び上昇する可能性も高いことが検証されている。このような現状の中で大きく変動するわが国の医療実態に即した形で、重症急性膵炎に対応できる施設要件とその搬送基準を早急に明示する必要がある。新重症度判定基準の下で今後予定されている急性膵炎全国症例調査での検証も必要であるが、その間本研究班 WG では膵局所重症化ならびに全身性重症化対策としての施設要件とその搬送基準(案)を提示して今後の指標としたい。

A. 研究目的

急性膵炎はひとたび重症化すると膵局所の炎症制御だけにとどまらず、全身性重要臓器機能不全に対する集学的治療を必要とする疾患である。わが国では重症判定基準の普及と発症早期からの重症化対策などによりこの20年間でその致死率は約30%から約9%まで飛躍的に低下してきた¹⁾。しかし、本来良性疾患でありながら、突然の急激発症から特殊治療の甲斐なく死に至る疾患で、しかも働き盛りの50-60歳台に好発することから社会的問題の一つでもある。

急性膵炎重症度判定基準が全面的に新たに改訂¹⁻²⁾され、2008年10月からわが国の厚生労働省特定疾患申請に適応された。重症度スコア9項目と造影CT 3 Grade から成るこの新たな重症度判定基準は単純、明快で、急性腹痛として発症する急性膵炎に対応する救急医療や実地診療現場において、今後大きな威力を発揮すると期待される。急性膵炎は診断がつき次第、入院

治療が原則の疾患で、充分量の初期輸液と全身性モニタリングが必須である。重症度スコアはそれ自体予後判定因子であり、今回改訂されたシンプルな重症度スコアリングシステムの検証においてもスコアの上昇に伴い臓器合併症頻度が高率となり、治療に難渋する可能性がきわめて高いことが示されている²⁻³⁾。新旧それぞれの重症度判定基準においても、発症から48時間以内の重症度判定と経時的な重症度判定の繰り返しが、その後の生命予後を大きく左右することには相違がない。問題は、重症例あるいは重症化しそうな症例の治療に際して、ICUに準じた全身性管理を含めて特殊治療をいつ、どこで、どのようにするか？搬送する基準と搬送を受ける施設の要件とは何か？を明示する必要がある。昨今、医師不足の叫ばれる救急および重症患者の受け入れ体制の問題点が大きくクローズアップされる社会情勢の中で、搬送を受け入れる施設の立場も考慮しつつ、あえてこの

Background

急性膵炎の搬送基準、高次医療施設要件の設定について

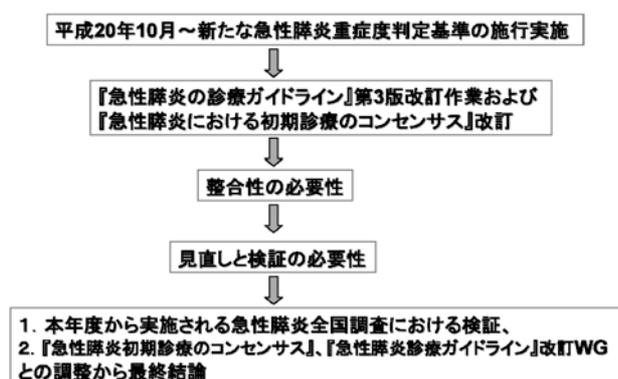


図 1

問題を明示しなければならない。

わが国ではさらなる救命率向上を目指すために、2003年「エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン」が、2005年「急性膵炎における初期診療のコンセンサス」が発刊され、前者⁴⁾は2007年に後者¹⁾は2008年にそれぞれ改訂版が発刊されてきた。両者は救急医療の現場だけではなく、医師育成の卒後教育においてもバイブル的役割を果たしている。しかし、重症度判定基準が改訂された現状に即した搬送基準と搬送受け入れ施設要件に関する新たな指針が望まれる。同時に今まで両者における微妙な相違点の整合性がさらなる牽引的役割とさらなる救命率向上を目指す医療現場に是非とも必要である(図1)。

新たな重症度判定基準の下での適切な搬送基準設定のためには、今後の急性膵炎全国調査結果の解析による検証も必要となるが、待ったなしの医療現場には現状に即した案の提示も急務である。

B. 研究方法(倫理面への配慮)

研究1. 2004年急性膵炎全国疫学調査⁶⁾(2003年1月1日から同年12月31日発症例、層化無作為抽出法)で集計された急性膵炎1,779例のデータソースから、死亡例84例について転送の有無ならびに転送例の重症度別致死率を検討した。

研究2. 急性膵炎全国前向き調査研究(2006年3月1日～2007年2月28日)において集計さ

れた急性膵炎204例について新重症度判定基準に照合可能症例の重症度スコア別およびCT Grade別の臓器障害合併率、致死率を再評価した。

研究3. 「急性膵炎の診療ガイドライン」2007年第2版および「急性膵炎における初期診療のコンセンサス」2008年第2版における搬送基準の見直しと両者の作成委員との意見交換と整合性を計る。

(倫理面への配慮)

上記臨床調査は、既に前任の主任研究者(大槻 眞)の所属する産業医科大学倫理委員会の承認を受けている(承認番号: 第03-15号)。今後予定されている急性膵炎臨床調査は研究代表者(下瀬川徹)の所属する東北大学医学部倫理委員会の承認を受けている。調査は「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日 文部科学省・厚生労働省 平成14年7月1日施行)に従い施行した。とくに調査票の患者氏名はイニシャルで記載し、個人情報保護に努めた。

C. 研究結果

研究1. 2003年度急性膵炎全国疫学調査では1,779例中379例(21%)が搬送例であり、重症例としての搬送が187例(50%)を占めていた。全体として死亡例84例の中で、搬送例が35例(41%)であった。診断時点での重症度からみた死亡例の中で占める搬送例の割合を検討すると、診断時点で重症での死亡例69例中31例(45%)が搬送例であった。重症例での搬送187例中31例(17%)で死亡例がみられている。一方、自施設入院治療症例と搬送されてきた症例の重症度と予後を解析すると、前者では重症例377例中38例(10.1%)、後者では重症例187例中31例(16.6%)で死亡例が認められた。搬送の有無にかかわらず軽症、中等症でも経過の変化により数例の死亡例がみられることは留意すべき点であるが、搬送例を受け入れる後送病院の立場からみれば、重症としての搬送例では致命的経過を辿る例が多い点が今回の解析から示唆された(図2)。

研究2. 2006-2007年1年間に実施した急性膵炎全国前向き調査症例204例中予後判定因子

旧重症度判定基準における 転送例と生命予後の検討

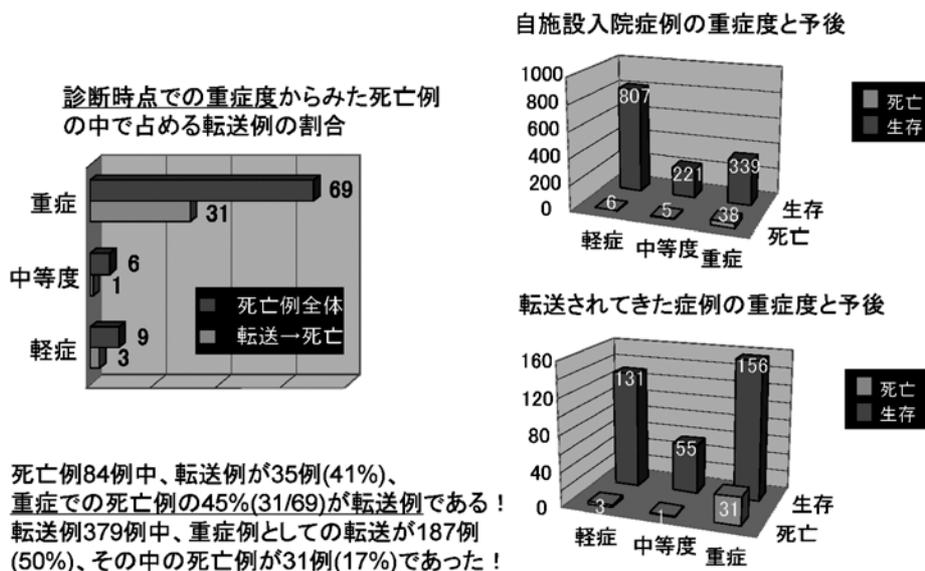


図 2

表 1

新旧の重症度score と症例分布

2006-2007年急性肺炎全国前向き調査研究症例204例から欠損値のない156例について解析

	旧スコア		新スコア		
軽症・中等症 69.2% (108/156)	0	77	0	66	軽症 86.5% (135/156) ↑
	1	31	1	51	
	2	15	2	18	
重症 30.8% (48/156)	3	9	3	11(1)	重症 13.5% (21/156) ↓
	4	7	4	4(0)	
	5	6	5	4(2)	
	6	3(1)	6	2(1)	
	7	2(1)	7		
	8	0	8		
	9	1	9		
	10	2(2)			
	11	2			
	12	1			
計	156	計	156		

()内死亡数

表 2

新旧の重症度scoreと致死率

2006-2007年急性肺炎全国前向き調査研究症例204例から欠損値のない156例について解析

	旧重症度スコア	
	≤1	2≤
例数	108	48
死亡数	0	4
致死率	0%	8.3%**
	**p<0.05	
	新重症度スコア	
	≤2	3≤
例数	135	21
死亡数	0	4
致死率	0%	19.1%*
	*p<0.0005	

に欠損値のない症例156例について新旧重症度判定基準に照合した結果、旧基準での重症度スコア0-1点の軽症・中等度は69.2%(108/156例)、2点以上の重症は30.8%(48/156例)であったが、新基準の下での評価では重症度スコア2点以下の軽症は86.5%(135/156例)、3点以上の重症は13.5%(21/156例)となる(表1)。この調査で認められた死亡例はすべて重症例であったが、新旧基準スコアに照らし合わせた致死率の検討では、旧基準で8.3%(4/48例)に対して新基準では19.1%(4/21例)と明らかに高くなる(表2)。新基準では造影CT Grade別の評価でも臓器合併症頻度ならびに致死率が、CT

Grade ≥ 2 の重症例で有意に高くことも判明し(表3)、しかも重症度スコアおよびCT Gradeが同時に重症と判定される例ではその致死率が急激に30%まで上昇することがわかった^{1~3)}。

研究3. 以上のように、新たな重症度判定基準が施行された状況では、その重症例は従来の重症例の感覚とは異なり、致命的経過を辿りうる真の重症例に限定される方向性が高い。新基準においても発症から48時間以内の重症度評価は予後予測可能なシステムであるが故に、急性肺炎診療に携わる医療機関では、適切な重症度判定はもとより初期治療と救命目的のnext strategy, すなわち特殊療法の選択と対応可能

表 3

2006-2007年急性膵炎全国前向き調査研究

造影CT Gradeと臓器障害合併率、致死率

CT Grade	例数	臓器障害合併率	致死率
CT Grade 1	115	4.3%	0%
CT Grade 2	14	42.9%**	14.3%*
CT Grade 3	13	46.2%**	15.4%**

*p<0.05 vs CT Grade 1
**p<0.001 vs CT Grade 1

な医療機関への早急な搬送の決断が迫られる。一方では、後送病院としての施設要件は何か？重症急性膵炎に対応可能な施設とは何か？高次医療機関の施設要件を明示する必要がある。いまや、わが国の急性膵炎診療の指針とされる「急性膵炎の診療ガイドライン」と「急性膵炎における初期診療のコンセンサス」はともにその改訂作業に入っているが、その整合性が求められる。一方では、新基準の下での検証も必要であり、本研究班では新たに予定される急性膵炎全国調査研究にて、搬送例の発症時重症度、初期治療内容、搬送の時期とその時点での重症度、搬送施設での治療内容、生命予後について解析を行い、搬送基準作成の準備段階にある。しかし、2008年10月から新基準はすでに施行下にあり、重症急性膵炎診療は止まらない現状から、わが国のEBMと医療情勢を鑑み、以下の搬送基準および高次医療施設要件(案)(表4)を提示した。今後、上記の2つの指針作成委員会とも共同歩調の上、整合性と統一化を目標に、重症急性膵炎の救命率向上を図ることとした。

D. 考察

急性膵炎は入院治療が原則である^{1,4)}。急性膵炎と診断された場合は直ちに重症度判定を行

表 4

搬送基準および高次医療施設要件(案)

■	急性膵炎は入院治療が原則である。初期に軽症であっても経時的な重症度判定で、以下の基準を満たせば搬送を考慮する。
■	重症度スコア ≥ 3 点(もしくはCT Grade ≥ 2)では、重症急性膵炎に対応できる施設での治療が望ましい。
■	発症から48時間以内の重症度スコア ≥ 3 点およびCT Grade ≥ 2 では、高次医療機関*へ搬送する。
*	ここでいう高次医療施設とは、ICU管理、IVR、CHDF、内視鏡治療、外科的治療、NSTの可能な施設を指す。

い、血圧、脈拍、呼吸数、体温、尿量などのモニタリングと十分量の初期輸液をはじめとする全身管理が基本である。来院時および入院時軽症であっても急激に重症化する場合があります。たとえ軽症であっても入院後数日間は慎重に重症度判定を繰り返すことが必要である。従来から『重症例』は高次医療機関への搬送が推奨されてきた。高次医療機関において対応が求められる治療法としては、膵局所動注療法やCHDFが代表的である¹⁾。前者は膵局所重症化対策としての治療法であり、本研究班による急性膵炎全国前向き調査研究から、その適応と開始時期、施行期間に関する指標が提示された^{1,5~6)}。すなわち、造影CTにて膵全体の1/3以上の領域で造影不良域がみられる例が適応とされ、より早期施行例での効果発現が期待されることから、発症から2-3日以内の開始が推奨される。この適応例すべてが新基準でのCT Grade 2以上の重症例とはならないが、今後動注療法目的の早期搬送例がどの程度の割合を占めるかどうかについては今後の検証が必要となる。一方では、全身性重症化対策としてのCHDFが保険診療下を実施されているが、renal indicationとnon-renal indication^{1,4)}ではその開始時期の解釈に差が生じることから、搬送時期の判断も異なってくる。完成された多臓器機能不全例ではCHDFの効果は期待しがたい点とCHDFによる炎症性メディエーター除去から全身性炎症反応対策と多臓器機能不全の阻止対策からCHDFが推奨される方向にある。十分な初期治療を行っても重症度スコアが経時的に上昇する重症例では開始時期を早める

ことが望ましい¹⁾。また、胆石性膵炎とくに総胆管結石が明らかな例では、急性胆管炎や胆管閉塞解除を目的とした内視鏡的治療可能な施設への早急な搬送が求められる^{1,4)}。さらには、集学的保存的治療抵抗性の感染性膵壊死では、ネクロゼクトミーを中心とする外科的治療の選択が迫られる^{1,4)}。このような高度な特殊治療の判断は時機を逸することはできない点や合併する全身性重要臓器機能障害や重症感染症の病態把握の下に絶えずチームワーク医療の中で適応を決める問題点もあり、搬送およびその受け入れに際しては、慎重な対応が必要となる。

したがって、膵局所重症化対策と全身性重症化対策を念頭に、個別治療内容によっては重症急性膵炎に対応可能な施設と、すべてを使い分けあるいはすべてを駆使可能な高次医療機関は区別すべきものかも知れない。今回提示したと搬送基準と高次医療施設要件(案)は地域性とハードルの高さを考慮する必要性もある。いずれにせよ、新重症度判定基準の下での『重症例』は従来の感覚での重症例よりも明らかな重症例でスコアの高い例が選別されている意識が必要である。以下の点について十分な討議と検証が必要である(表5)。

新基準での重症すべてを高次医療機関での治療対象とするか？その際の重症度スコアは ≥ 3 点もしくは ≥ 5 点か？急性膵炎患者を入院対象とする中で、一般病院レベルでも判定可能なように重症度スコアのみで規定するか？確かに新基準では、重症度スコア判定は造影CT評価に比していつでも、どこでも簡便に行える判定基準である。しかし、2003年度全国調査では画像診断法について記載の明かな1,359例中1,312例(96.5%)がCTを選択し、CT単独での診断が1,115例(82.0%)であった⁷⁾。さらに、2006-2007年急性膵炎全国前向き調査研究での登録症例204例では発症から48時間以内の膵局所重症度判定に“記載なし”7例を除き、197例(97%)にCT診断が実施され、単純CTのみが13例、残り184例(90%)において造影CT診断が適応されていた⁶⁾。このように最近のわが国の急性膵炎診療の動向として、CT診断特に造影CT診断実施例が大幅に増加しているのも現状

表5

今後の検討と検証

- 新たな重症度判定基準での「重症」すべてを高次医療機関での治療対象とするか？
- 重症例に対応可能な施設と高次医療機関の区別？
- 重症度スコア ≥ 3 (もしくは ≥ 5 ?)
- 発症早期でのCT Grade ≥ 2 の取り扱い(動注を想定)
- 目的に応じた転送の時期を明示する必要性！
- 重症化が予測される症例の取り扱い？
- 新たな社会問題を生じないか？
- 「急性膵炎診療ガイドライン」第3版改訂との整合性！
- 新基準における急性膵炎全国調査での検証

である。このような実情の中で、造影CT評価と動注療法目的での搬送基準をどう扱うか？発症からより早期での動注療法の有用性の認識が高まる一方で、現在保険適応収載がない中での適応を見極めない動注療法の過度な一人歩きを危惧する考えもある。この点も、今後の大きな課題である。緊急搬送には該当しないが、治療抵抗性の感染性膵壊死や膵膿瘍では外科的治療の選択^{1,4)}が迫られる場合もあり、重症急性膵炎に対応できる施設であっても、膵臓外科医への搬送が必要となる場合もある。さらに、今回の新基準の検証で明らかにされたように“重症度スコア単独”もしくは“CT Grade単独”での重症例とは異なり、発症から48時間以内において“重症度スコアとCT Grade両者ともに重症”と判定される重症例での高い致死率の重み付け^{1~3)}を搬送基準に入れるのが妥当という意見もある。この点については、新基準における急性膵炎全国調査での検証も必要となる。膵局所重症化および全身性重症化の観点からそれぞれに対応可能な施設への搬送が望まれるが、今後は重症化が予想される症例を含めて、目的に応じた搬送時期を明示する必要性も求められる時代に突入した感がある。

E. 結論

急性膵炎の重症度判定基準が全面改訂された。この新基準では従来の重症例に比してより重症の例に限定される可能性が高い。救命対策としての特殊治療(動注療法, CHDF, SDDなど)や外科的治療あるいは胆石性膵炎に対する

内視鏡的乳頭処置はもちろんのこと、MOF 対策としての全身管理、あるいは経腸栄養を含めた腸管対策と生体侵襲時の栄養管理などが重要となる^{1,4)}。新たな重症度判定基準の下での検証目的に次年度から急性膵炎全国調査が開始されるが、重症度判定基準改訂作業での2006年度全国前向き調査結果を踏まえて今回、たたき台としての「搬送基準と高次医療機関施設要件(案)」を提示した。

F. 参考文献

1. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス改訂委員。急性膵炎における初期診療のコンセンサス改訂第2版。厚生労働省難治性疾患克服事業難治性膵疾患に関する調査研究班(主任研究者大槻眞)編。アークメディア，東京，2008，pp1-42.
2. 武田和憲，大槻 眞，須賀俊博，小泉 勝，佐田尚宏，白鳥敬子，峯 徹哉，元雄良治，乾和郎，大原弘隆，北川元二，片岡慶正，竹山宜典，伊藤鉄英，広田昌彦：急性膵炎重症度判定基準最終改訂案の検証。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 平成19年度総括・分担研究報告書。29-33: 2008.
3. 片岡慶正。急性膵炎重症度判定基準2008改訂一検証と今後の展開。日消誌 105; 1166-1173, 2008.
4. 急性膵炎の診療ガイドライン第2版作成出版委員会編：エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン第2版。金原出版，東京，2007，pp1-131.
5. 片岡慶正，大槻 眞，阪上順一，下瀬川 徹，武田和憲，伊藤鉄英，乾 和郎，古屋智規，田中滋樹，佐田尚宏，内田尚仁，広田昌彦，明石隆吉。膵局所動注療法の適応，開始時期および施行期間の検討—急性膵炎全国前向き調査研究からの解析。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19年度総括・分担研究報告書。44-51: 2008.
6. 片岡慶正，大槻 眞，木原康之，阪上 順一，下瀬川 徹，武田和憲，伊藤鉄英，竹山宜典，

乾 和郎，北川元二，古屋智規，田中滋樹，佐田尚宏，内田尚仁，広田昌彦，明石隆吉。膵局所動注療法の適応，開始時期および施行期間に関する再評価と新たな指針作成。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～19年度総合研究報告書 61-69, 2008.

7. 片岡慶正，大槻 眞，木原康之，下瀬川 徹，武田和憲，竹山宜典，成瀬 達，伊藤鉄英，乾和郎，北川元二，安田健治朗，坂田育弘，古屋智規，難治性膵疾患に関する調査研究班分担研究者・研究協力者。重症急性膵炎における動注療法の適応と開始時期，施行期間の検討。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18年度総括・分担研究報告書 37-40, 2007.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録(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

重症急性膵炎の特殊療法の有用性に関する検証

研究報告者 竹山宜典 近畿大学医学部外科肝胆膵部門 教授

共同研究者

武田和憲（国立病院機構仙台医療センター外科），廣田昌彦（熊本医療センター）
伊佐地秀司（三重大学医学部肝胆膵外科），北川元二（名古屋学芸大学栄養科学研究科）
古屋智規（市立秋田総合病院外科），羽鳥隆（東京女子医科大学外科）
真弓俊彦（名古屋大学医学部救急・集中治療医学），下瀬川徹（東北大学消化器内科）

【研究要旨】

重症急性膵炎の特殊療法としての蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動注療法(CRAI)は本邦で考案された急性膵炎に特異的な治療法で、その有効性に関して世界的に関心が高まっているにもかかわらずエビデンスレベルが高い臨床研究が存在しない。一方、本邦では CRAI はすでに広く普及しており、非施行例を含む RCT 施行は困難と考えられる。現在、急性膵炎診療ガイドライン第3版の改訂作業が進行中であり、その中で、CRAI の有効性は必ずしも確立していないことを明確にし、その証明の必要性を明記してもらう。そのうえで、本研究班から全国の施設に、参加可能な研究デザインの条件をアンケート調査し、症例数の確保が担保したうえで、来年度の開始に向けて準備を行う。

A. 研究目的

重症急性膵炎に対する特殊療法のうちで、わが国で開発された蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所動注療法(CRAI)は、広く実施されているにもかかわらず、その有用性や適応がいまだに明らかになっていない。そこでその有用性と適応の検証の施行可能な条件を検討し、実施に向けて準備を行う。

B. 研究方法

CRAI の多施設共同 RCT に関して、施行可能な解析条件を検討し、プロトコルの作成に向けてのコンセンサスを作成する。

C. 研究結果

重症急性膵炎の特殊療法としては、蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所動注療法(CRAI)、持続的血液濾過透析(CHDF)、腹腔洗浄・腹膜灌流(PL)が上げられるが、CHDF はすでに保険適応が認められており、急性膵炎診療ガイドラインでも推奨度 C1 となっている。また、PL は、急性膵炎診療ガイドラインで推奨度 D であり、現在ほとんど施行されていない¹⁾。

一方、CRAI は、本邦で開発された治療法であるにもかかわらず、過去にレベルの高い多施設共同 RCT は行われておらず、その適応も検証されていない。しかし、その RCT の施行は、わが国ではすでに普及していること、施行しなかったことで訴訟となる例があることなどから、困難であることが予想され、実際過去の多施設協同 RCT の試みは、解析必要症例200例に対し11例の集積に終わり、解析不能で終了している²⁾。この中で、症例集積が困難であった理由として、すでに有用性が認識されていること、参加施設がすべて急性膵炎に関する専門施設であったためほとんど紹介症例で動注を行うことを前提として搬送されていること、すでにガイドラインに記載されている治療法(推奨度 C1)であることなどが考察されている。

そこで、施行可能な RCT の条件として以下のようなものが考えられた。すなわち、本研究班により急性膵炎重症度判定基準が改定され、重症例と判定される症例の重症度が大きく変化することが予想されるが、新しい重症度判定基準では重症ではない症例、たとえばスコア2点以下で CT grade 2 以上の症例(図1)に対し

スコア CT grade	0	1	2	3	4	5	6
I	56	40	13	5	1	0	0
II	3	5	2	1	0	2(1)	1(1)
III	2	1	1	3(1)	3	2(1)	1

13/156 → RCTの解析対象に含める

図1 新重症度判定基準の予後点数とCTスコアの度数分布 (2006年度全国調査)

てCRAI(+)でRCTを行うことや、蛋白分解酵素阻害薬は両群で投与して、抗菌薬の腓局所動注と全身投与のRCTを行うことなどが提案された。

D. 考察

わが国で開発されたCRAIは重症急性膵炎における有効性がまだ証明されていないが、単施設における検証結果では、有効であるとの複数の結果が報告されており、エビデンスレベルの高い多施設共同RCTによる検証が望まれる。そのためには、現在、改定作業中の急性膵炎の診療ガイドライン(第3版)におけるCRAIの推奨度をこれ以上上げないこと、RCTを行うことが本邦の医師の責務であることなどを盛り込むなどの配慮が必要であろう。いずれにせよ、CRAIに関する科学的検証を行うことが本研究班の責務であろう。

E. 結論

重症急性膵炎治療としてのCRAIの有用性と適応条件の検証が必要であるとの認識に基づいて、これまでの問題点を踏まえて施行可能な多施設共同RCTの条件を作成し、実施に向けての作業を行う。

F. 参考文献

1. エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン(第2版) 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会 編. 金原出版株式会社(東京). 2007.
2. 多施設共同研究による急性壊死性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬の腓局所動注療法の有用性

に関する検討. 武田和憲(国立病院機構仙台医療センター), 松野正紀, 浦英樹, 柴田聡, 下瀬川徹, 石橋忠司, 今村幹雄, 望月英隆, 高田忠敬, 白鳥敬子, 跡見裕, 山口晋, 早川哲夫, 伊佐地秀司, 片岡慶正, 竹山宜典, 坂本照夫, 切田学, 古屋智規. 胆と膵. 28(11): 967-972, 2007.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

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

急性膵炎の栄養と腸管対策に関する指針

研究報告者 竹山宜典 近畿大学医学部外科肝胆膵部門 教授

共同研究者

片岡慶正（京都府立医科大学消化器内科），廣田昌彦（熊本地域医療センター外科）
伊佐地秀司（三重大学医学部肝胆膵外科），北川元二（名古屋学芸大学栄養科学研究科）
下瀬川徹（東北大学医学部消化器内科）

【研究要旨】

2006年度の前向き急性膵炎全国調査のデータの解析では，選択的消化管除菌(selective digestive decontamination: SDD)と経腸栄養(enteral nutrition: EN)の施行率はそれぞれ6.3%，11.8%であり，これまでの全国調査に比較して増加傾向にあった．しかし，その施行率はいまだに低く，またSDDの施行期間が長く耐性菌の出現が危惧される．一方，急性膵炎の診療ガイドラインが現在改定作業中であり，第3版が改定作業中である．その中で，ENは推奨度が高いにもかかわらず，わが国では必ずしも施行率が高くないことを記載し，早期経腸栄養の必要性を啓蒙する必要がある．同時に施行率を高めることを目的として，どのような条件が満たされれば，急性膵炎の経腸栄養療法が施行可能か全国主要施設に調査を行い，施行可能なプロトコールの作成に向けて準備中である．

A. 研究目的

重症急性膵炎の主たる死因となっている後期感染は，腸内細菌のbacterial translocationが原因であることが明らかになっている^{1~3)}．そして，その感染対策として，SDDやENなどの腸管を介した治療法の有用性が報告され^{4,5)}，その結果，2007年3月に改定された「エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン第2版」でも，重症例におけるENとSDDの推奨度はそれぞれB，C2となった⁶⁾．さらにimmunonutrition，synbioticsや⁷⁾，発症早期の経胃的栄養法も注目を集めている⁸⁾．ENを代表とする腸管対策は，医療経済上も優れており，ENを含めた腸管対策が急性膵炎の栄養療法のみならず感染対策としても治療の軸となることが期待される．しかし，現時点では，わが国では重症急性膵炎治療におけるENの施行率はいまだに低い．そこで，急性膵炎の経腸栄養療法が施行可能なプロトコールの作成を作成し全国の施設に向けて情報発信する．

B. 研究方法

2006年度に行った前向き急性膵炎全国調査

の解析結果から，本邦における重症急性膵炎に対する腸管対策の問題点を抽出し，それらを克服可能なプロトコールを作成して，研究班内および主要施設でアンケートを行う．

C. 研究結果

食事開始前に何らかの形態で経口，経胃ないし経腸で栄養剤が投与されていた症例は，204例中24例(11.8%)で，経口投与4例，経胃投与2例，経腸投与18例であった．経腸投与例は全例がTreitz靱帯を超えて空腸に挿入した栄養チューブを用いていた．開始日をみると，12例(50%)では急性膵炎発症後7日以内にENが開始されていた．しかし，開始日の中央値は10日(平均値±標準誤差；8.9±5.7日)であった．また，持続期間は平均5.4±3.2日間であった(図1)．また，開始時の投与カロリーを見ると，250~900 kcal/日で，空腸投与症例ではほとんどの症例で1,000~1,250 kcal/日まで増量されていた．

投与された栄養剤の内容を見ると，経口および経胃投与の6例ではすべてに成分栄養剤であるエレンタールが使用されているのに対し

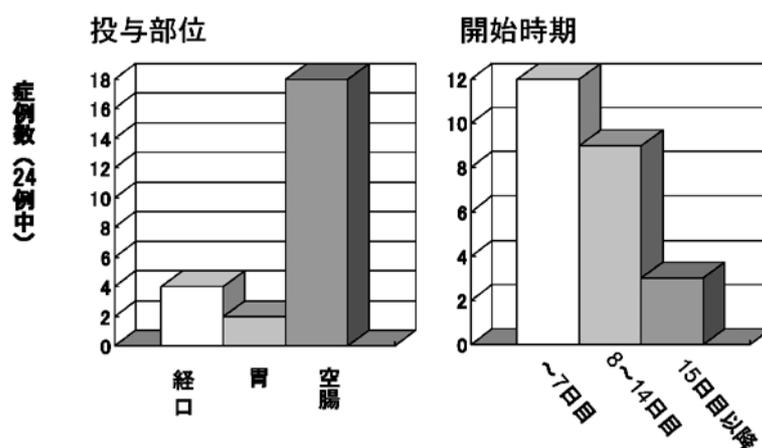


図1 急性膵炎 EN 施行例における投与部位と開始時期

(2006年度急性膵炎症例全国調査)

て、経腸投与の18例では免疫能強化製剤が10例(12.9%)に選択されており、その他の8例では半消化態栄養剤であるエンシュアリキッドやラコールなどが使用されており、ペプチド栄養剤は使用されていなかった。栄養療法開始の理由としては、16例で疼痛の消失を適応としており、食事への移行の根拠はほとんどの症例で疼痛の再燃がなく、治療後一定期間が経過したことを上げていた。

平成10年度の本研究班の調査では、重症急性膵炎192例中にENを施行された症例は12例(6%)であり⁹⁾、2003年度の調査では急性膵炎中でEN施行率4.9%であるのに対して、本研究におけるENの施行率11.8%と比較して、3年の経過で施行率が上昇していた。

本調査結果では、SDD、ENともに半数以上の症例に空腸内投与が実施されており、空腸内投与が実施可能であることを示していた。また、SDDでは6日以内、ENでは7日以内に開始されている症例が約半数を占め、比較的早期からの開始も可能であることが示された。

しかし、経腸栄養チューブの挿入時期とその手技、ENの開始基準や標準的メニュー、経口栄養への移行の目安などが各施設で統一されておらず、そのことがEN施行率の低さの原因となっていると考えられた。

そこで、「急性膵炎における栄養と経腸栄養の治療指針(案)(表1)」を作成し、これをたたき台として多くの施設で施行可能なプロトコルの作成を行う予定である。

D. 考察

これまでの調査結果では、SDD、ENともに半数以上の症例に空腸内投与が実施されており、空腸内投与が実施可能であることを示していた。また、SDDでは6日以内、ENでは7日以内に開始されている症例が約半数を占め、比較的早期からの空腸内投与も可能であることが示されている。

しかし、いまだに施行率は低く、原告の施設で施行可能なプロトコルの条件として、経腸栄養チューブの挿入時期とその手技、ENの開始基準や標準的メニュー、経口栄養への移行の目安などを明示することが必要と考えられた。

E. 結論

本邦における急性膵炎治療としてのSDD、ENの問題点を踏まえて、急性膵炎治療における腸管対策の至適プロトコルを作成・提案してゆく方針である。

F. 参考文献

1. Runkel NS, Moody FG, Smith GS, Rodriguez LF, LaRocco MT, Miller TA. The role of the gut in the development of sepsis in acute pancreatitis. *J Surg Res* 1991; 51: 18-23.
2. Gianotti L, Munda R, Alexander JW, Tcherwenkov JI, Babcock GF. Bacterial translocation: a potential source for infection in acute pancreatitis. *Pancreas* 1993; 8: 551-558.
3. Kazantsev GB, Hecht DW, Rao R, FENorak IJ, Gattuso P, Thompson K, Djuricin G, Prinz RA.

表 1 急性膵炎における栄養と経腸栄養の治療指針(案)

軽症例

軽症例では特に栄養療法は必要ではない。膵酵素の正常化までは絶食とし、細胞外液による補液を行うが、腹痛が軽快し膵酵素が正常化すれば経口摂取を開始する。

重症例

重症例における早期からの経腸栄養(enteral nutrition : EN)の併用は完全静脈栄養(total parenteral nutrition : TPN)に比べ感染合併率を低下させ、在院日数と医療コストを減少させる。

目的

単なる栄養補給が目的ではなく、発症早期に引き起こされる bacterial translocation 防止と免疫不全を、主として腸管免疫の賦活により改善し、後期感染の合併を防止すること目的として行う。

投与経路

標準的には、栄養チューブを Treitz 靱帯を越えて先端を空腸に留置する。透視下での持続動注療法を行う場合は、開始前に空腸に栄養チューブを留置することが必要となる。空腸への栄養チューブ留置が困難であった場合は、経鼻胃管を挿入し胃内容排泄遅延がない場合は胃内への栄養剤投与も可能である。感染を併発して手術を行った場合には、空腸内に手術的に経皮的に栄養カテーテルを挿入留置してもよい。

投与内容と投与量

経腸栄養剤の種類としては、特殊なものを用いる必要はなく、一般的成分栄養剤で充分であるが、最近では免疫強化栄養剤も使用可能である。初期には栄養源としての意味よりも腸管対策として行う観点から、300 kcal/日程度の少量投与でも出来る限り早期から開始し、腸管運動を観察しつつ、投与総カロリーが安静時必要エネルギーの1.2-1.5倍となることを目安に投与量を増量する。この場合、全カロリーを経腸的に投与する必要はなく、投与水分量にも留意し、経腸栄養と適宜組み合わせる。

経腸栄養の開始基準

腸管運動を蠕動音ないし排ガスで確認すれば経腸栄養を開始する。重症例では、腹部写真や造影 CT を参考にして腸管穿孔や、壊死などの合併病変がないことを確認することも必要である。持続動注療法を施行する症例では、血管造影時に NOMI の所見がないことも確認する。腸管病変が見られない場合は、空腸内に挿入したチューブからラクトースやブドウ糖液を少量注入して、腸管蠕動を刺激してもよい。

経腸栄養の禁忌

- 腸管穿孔や腸管壊死が疑われる場合。
- 消化管出血を認める場合。
- 虚血性腸炎による下痢が疑われる場合。

経腸栄養の中止基準

- 腹痛が再燃増強する場合。
- 血清膵酵素が再上昇する場合。

経腸栄養の終了基準

全身状態が改善し、経口摂取が可能になったら終了して、経口摂取に切り替える。

- Plasmid labeling confirms bacterial translocation in pancreatitis. Am J Surg 1994; 167: 201-206.
4. Windsor AC, Kanwar S, Li AG, Barnes E, Guthrie JA, Spark JI, Welsh F, Guillou PJ, Reynolds JV. ComparEN with parenteral nutrition, enteral feENing attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. Gut 1998; 42: 431-435.
 5. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomizEN prospective trial. Br J Surg 1997; 84: 1665-1669.
 6. エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン(第2版) 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会 編. 金原出版株式会社(東京). 2007.
 7. Olah A, Belagyi T, Issekutz A, Gamal ME and Bengmark S: RandomizEN clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. Br J Surg 2002; 89: 1103-7.
 8. Eckerwall GE, Axelsson JB, Andersson RG. Early nosogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis. Ann Surg 2006; 244: 959-967.
 9. 小川道雄, 広田昌彦, 早川哲夫, 松野正紀, 渡辺伸一郎, 跡見 裕, 加嶋 敬, 山本正博. 重症急性膵炎全国調査: 不明例の追跡調査を加えた最終報告. 厚生省特定疾患消化器系疾患調査研究班 難治性膵疾患分科会 平成10年度 研

究報告書. 1999; 23-35.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願，登録状況(予定を含む)

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

急性膵炎の早期診断と重症化予知を目指して —尿中 trypsinogen-2 測定の見直し—

研究報告者 片岡慶正 京都府立医科大学大学院消化器内科学 准教授

共同研究者

竹山宜典（近畿大学医学部外科肝胆膵外科），伊藤鉄英（九州大学大学院 病態制御内科学）
真弓俊彦（名古屋大学医学部附属病院救急部・集中治療医学），伊佐地秀司（三重大学大学院肝胆膵・移植外科学）
北川元二（名古屋学芸大学管理栄養学部栄養学科），阪上順一（京都府立医科大学大学院消化器内科学）
横江正道（名古屋第二赤十字病院総合内科），下瀬川徹（東北大学大学院 消化器病態学）

【研究要旨】

2008年10月から急性膵炎診断基準と重症度判定基準が新たに全面改訂され、簡便性と明快性が実現した。しかし、初期診療の重要性が叫ばれる中で、いつでも、どこでも実施可能な、迅速かつ簡便な急性膵炎診断検査法が、早期診断から適切な初期診療の上で強く望まれる。フィンランド(Medix Biochemica)で開発された尿中 trypsinogen-2 は5~6分で判定しうる検査法で、海外では特異性と診断能の検討から急性膵炎診断に高い有用性が報告されている。わが国の保険診療枠内では実施困難であり、この診断法が重症度予知システムに応用できれば、厚労省特定疾患の一つである重症急性膵炎の救命対策の上でその重要性は高い。共同研究プロジェクト『急性膵炎の早期診断と重症化予知に関する尿中 trypsinogen-2 測定の有用性に関する多施設共同臨床研究』遂行に向けて本年度は、主任研究者の東北大学において利益相反マネジメント委員会および倫理委員会での審査を経て、それぞれ2008年9月および12月に承認された。研究班構成メンバー施設および関連施設における今後の全国多施設共同研究の展開に向けたワークフロー、一括測定システムならびにその準備段階を構築した。

A. 研究目的

急性膵炎の生命予後は、初期治療と重症化対策に大きく左右される。中でも、十分な初期輸液が最も重要とされる¹⁾。したがって、急性膵炎早期診断の成否が予後を規定するといっても過言ではない。腹痛を訴えて受診した患者に占める急性膵炎の頻度は約5%²⁾といわれるが、通常では膵酵素測定とCT検査をはじめとする画像診断の組み合わせにより診断が行われる。しかし、腹痛患者が受診する医療機関によっては、上記検査が即座に実施できない場合もしばしばある。

急性膵炎の初期診療の重要性が叫ばれる中で、いつでも、どこでも、施行可能な迅速かつ簡便な検査法の導入はきわめて重要である。フィンランドで開発された尿中トリプシノーゲン-2測定法は、尿検体のテストテープ法により5~6分で判定しうる検査法である。代表的な

膵酵素であるアミラーゼに比してトリプシノーゲン-2は急性膵炎患者での上昇率が高く、また血清よりも尿での上昇が大きいことが知られている^{3~5)}。海外での臨床成績では、感度、特異度、陽性予測値、陰性予測値の検討においても十分に臨床応用が可能であると報告されている。重症化予測の可能性を示唆する報告もある⁶⁾。この検査法の診断能はもとより重症化予知の検証は、厚労省特定疾患の一つである重症急性膵炎救命対策の上で重要性が高く、本研究班の研究趣旨に合致するものと考えられる。今まで迅速かつ簡便な診断法が行えなかった実地臨床家では、この迅速測定法によって、急性膵炎の診断やその除外が可能となり、急性膵炎患者の早期からの適切な施設への転送や治療が可能となり、急性膵炎患者の重症化の抑制とともに生命予後の改善が期待される。

尿中トリプシノーゲン-2測定に関しては、

わが国の保険診療枠内ではまだ正式に許認可されていない中で、本研究班構成メンバーおよびその関連施設における共同プロジェクト「急性膵炎の早期診断と重症化予知に関する尿中trypsinogen-2測定の有用性に関する多施設共同臨床研究」を企画し、わが国での臨床応用への導線の一助とすることとした。

B. 研究方法(倫理面への配慮)

上記の多施設共同研究遂行に際しては、試薬の導入、各施設での検体収集～保存法、測定に際しての検体回収と一括測定システムの構築が必要となる。同時に保険診療外の検体測定に際しての倫理的配慮が求められる。一方では近年、医学研究における利益相反(当該企業等との利害関係)に関する諸問題の克服が必要となる。「尿中トリプシノーゲン-2検査試薬」はフィンランド(Medix Biochemica)で開発されたが、わが国での輸入業者はユニチカ㈱である。本研究で使用する検査試薬の提供、それを用いた尿検体の測定および検査結果報告は、ユニチカ㈱からの無償提供によるものである。本研究の遂行に際しては、企業等との利害関係についての常に公平性を保つ必要がある。この点については、平成20年3月31日施行通知が行われた厚生労働科学研究における利益相反(Conflict of Interest: COI)の管理に関する指針(<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html#9>)に準拠して、まず研究代表者(下瀬川徹)の所属する東北大学利益相反マネジメント委員会での審査を受け、平成20年9月16日に「急性膵炎の早期診断と重症化予知に関する尿中trypsinogen-2測定の有用性に関する多施設共同臨床研究」に対して正式承認を得た(図1)。その後、この多施設共同研究に関して研究代表者の東北大学医学部『倫理委員会』の審査に申請して、平成20年12月10日に承認を得た。同時に、COI委員会の勧告に従い本研究をUMINへの臨床研究登録の上、公開した(試験ID番号:UMIN000001622,平成21年1月7日～)。今後は班研究構成メンバーの各施設および関連施設での『倫理委員会』申請手続について準備中

現在までの進捗状況と今後の課題

研究課題
【急性膵炎の早期診断と重症化予知に関する尿中trypsinogen-2測定の有用性に関する多施設共同臨床研究】

- ユニチカ(株):わが国における検査試薬輸入元
トリプシノーゲン-2検査試薬の提供、測定、および測定結果報告に関して、厚生労働科学研究における利益相反(Conflict of Interest:COI)の管理に関する指針に準じた審査の必要性
- ↓
- 主任研究者(下瀬川 徹)の東北大学『利益相反マネジメント委員会』の審査
平成20年9月16日:承認を受ける
平成21年1月7日~COI委員会の勧告に従い本研究をUMINへの臨床研究登録の上、公開する(試験ID番号:UMIN000001622)
- ↓
- 主任研究者(下瀬川 徹)の東北大学医学部『倫理委員会』の審査
平成20年12月10日:承認を受ける
- ↓
- 各施設、および関連施設での『倫理委員会』申請→承認手続きをお願いします。

図 1

である。本研究班では共同研究プロジェクト「ERCP 後膵炎の新たな診断基準案の検証」(研究分担者:峯 徹哉)が同時進行するが、尿中トリプシノーゲン-2による新たな診断基準案の作成についての提案も企画されており、両プロジェクトが円滑に遂行できるように研究デザインと調査表の改訂を予定する。

なお、腹部救急医学会(高田忠敬理事長)を中心として、急性膵炎診断における尿中トリプシノーゲン-2に関する臨床研究、すなわち「急性膵炎の診断における尿中trypsinogen-2の有用性に関する多施設共同臨床研究」が現在、進行形である。本研究班構成メンバーですでに参画されている施設については、上記共同研究期間内は優先してこれを遂行していただくことを確認した。本研究班では、ERCP 後膵炎を含めた急性膵炎症例の解析の上、2008年改訂された新基準での重症度判定との対比から、膵局所および全身性の重症化予知がこの試験で可能かどうか主に主眼を置く方針とした。

(倫理面への配慮)

本研究遂行に関しては、研究代表者(下瀬川徹)の所属する東北大学において上記のごとく利益相反マネジメント委員会および倫理委員会の承認を受けている。調査は「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日 文部科学省・厚生労働省 平成14年7月1日施行)に従い施行する。患者の同意取得は当然のことであるが、通常の保険診療で認められた急性膵炎診療に加えて、患者の尿5mlのサンプリングを対象とし、倫理的にみて患者への有害事象や不利益な

業務フロー(案)

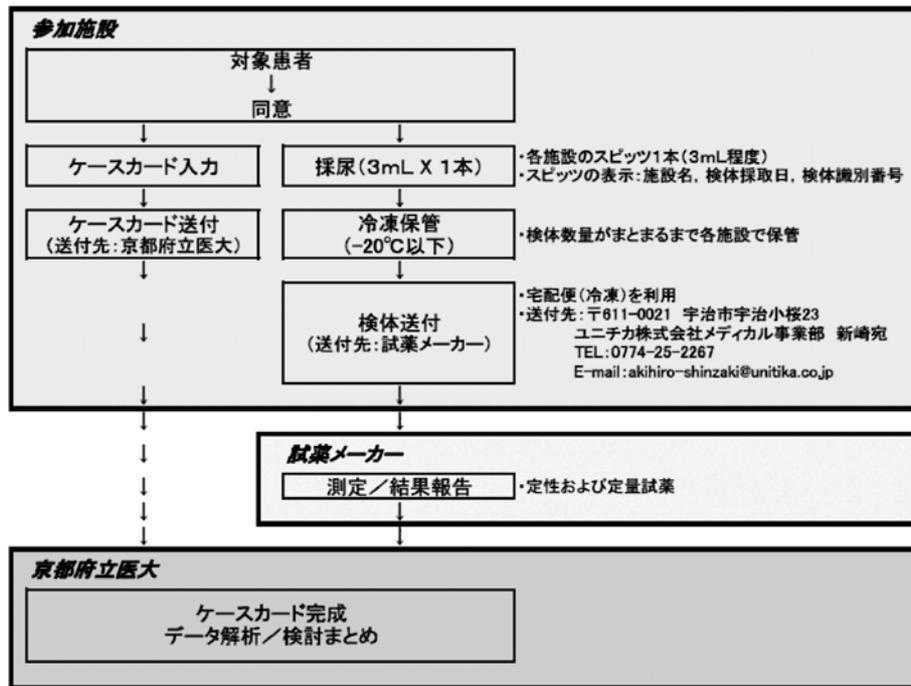


図 2

危険性はない。とくに調査票の患者氏名はインシタルで記載し、個人情報の保護に努める。

C. 研究結果

今回の臨床研究は、本研究班構成メンバーおよびその関連施設において実施する尿検体を用いた簡便で新たな急性膵炎検査法の検証にある。この「尿中トリプシノーゲン-2 測定検査」の有用性はすでに海外で実証されているが、わが国では未だ導入されていない。したがって、検査試薬輸入元との業務提携はもとより、利益相反(COI)委員会での協議と承認手続きが重要であり、本年度はこの申請と承認、さらには臨床研究実施に向けた倫理委員会の手続き業務が最大課題であった。研究代表者の東北大学における両委員会での正式承認を得ることができたが、同時に本試験の全国展開に向けた業務フローから一括測定システムの確立を目指した。尿中トリプシノーゲン-2は本来、尿テストテープ法による定性反応であるが、重症度予測システムの応用を目的することから、重症度判定基準の予後因子との相関などを検討するには定量とともに希釈による定性の臨床的意義についても検証する必要がある。したがって、定性お

本研究班構成メンバーおよびその関連施設における尿中Trypsinogen-2測定の検証

対象:急性膵炎およびERCP後を含めて急性膵炎が否定できない患者
目標症例総数:急性膵炎症例200例

- 尿中Tg2の定性と定量
 - 検体の冷凍保存:宅配便→一括測定システム
 - 各施設での倫理委員会承認
 - 検討項目:急性膵炎全国調査表に準じた簡略版
 - ①発症から尿採取までの時間
 - ②発症から入院までの時間
 - ③症例により複数の経過検体測定も可能
 - ④重症度スコア(新9項目)
 - ⑤CT Grade(新グレード)
 - ⑥成因、年齢、性別、BMI(身長、体重)
 - ⑦Amylase (serum, urine), lipase, P-amylase
 - ⑧転帰
- 2008年10月~重症度判定新基準

図 3

よび定量に関する測定については、施設間格差是正のためには一括測定システムの構築が必要となる。この点に関して、業者との業務提携とともに COI 勧告に基づき、測定はユニチカ(株)メディカル開発部での一括測定とした。研究参加施設からの尿検体についての一括検体回収施設、測定施設への検体配送、検査結果およびそのデータ集計～解析センターを研究分担者片岡慶正の所属する京都府立医科大学消化器内科学内に置くこととした(図 2)。

急性膵炎重症度判定基準が2008年10月から全面改定されたのを受けて、検討項目は、図 3

急性膵炎患者の動向

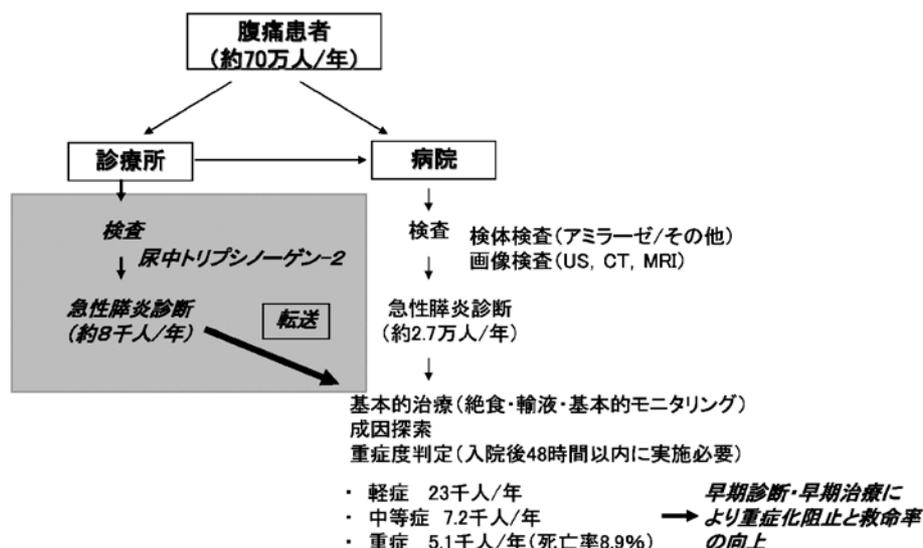


図 4

を基本として行う。また、同時進行で行われる「ERCP 後膵炎の新たな診断基準案の検証」(研究分担者：峯 徹哉)の臨床調査研究プロジェクトに尿中トリプシノーゲン-2 測定を行い、ERCP 後症例の膵炎発症および重症化予知における本検査法の有用性の有無についても検討することを倫理委員会に追加申請する計画である。

D. 考察

わが国では、重症急性膵炎が公費負担制度の特定疾患に認定されて以来、本研究班を主体に急性膵炎の診断基準と重症度判定基準が策定、さらには時代に即して改訂が行われてきた¹⁾。その啓蒙・普及と同時に、『エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン』や『急性膵炎における初期診療のコンセンサス』により急性膵炎診療が大きく進歩してきた。重症例の致死率が大幅に低下してきたが、今回の新重症度判定基準での重症急性膵炎は従来に比してより重症例に限定される可能性が高く、初期診断と適切な初期治療の遅れは致命的経過の一つの誘因となる可能性もある¹⁾。

腹痛患者の約5%が急性膵炎であったという最新の知見の中で、腹痛患者すべてが血清膵酵素の迅速診断可能でCTをはじめとする膵画像診断の可能な施設を受診している訳ではない。

また、医院や診療所はもとより、入院可能な一般病院でも夜間救急などでは急性膵炎診断に必要な上記設備の稼働困難な状況も推定される。この意味からも、いつでも、どこでも実施可能な迅速診断法としての尿中トリプシノーゲン-2 検査法の導入が望まれる。この検査法は、あたかも妊娠反応やインフルエンザ診断法のように簡便な迅速定性法である。まして、急性膵炎はその後の経過によっては、致命的経過を辿る可能性もあり、救命目的には高度先進医療と高額な医療費を要する疾患である。そのためには、腹痛患者の約30%がまず医院や診療所を訪れるともいわれる実地診療の場に、この検査法の導入は大きな威力を発揮する可能性が高い。とくに膵酵素迅速測定や画像診断が即座に実施できない医療機関における本検査法の迅速診断(図4)により、急性膵炎診断が早まり、早期入院から初期治療への導線がよりスムーズとなり、結果として早期からの重症化阻止対策実施に繋がることから、その臨床的意義は大きい。今回の研究計画では、尿中トリプシノーゲン-2 定量や希釈定性も検討する予定である。今回改訂された新重症度判定基準での評価項目と上記方法での尿中トリプシノーゲン-2 測定結果の照合により、局所的重症度ならびに全身性重症度評価の層別化解析により、この検査法が重症化予知の予測システムに応用可能かどうか

かについて検証する予定である。同時に ERCP 後症例についても同様の検証にて、ERCP 後膵炎の発症から重症化予知への応用を目指す予定である。

E. 結論

重症急性膵炎のさらなる致死率低下には、初期診療のあり方が重要である。急性膵炎診療の基本は早期診断、早期治療が原則で、適切な重症度判定とともに重症化予知システムが重要である。中でも初診する医療機関の実態を踏まえた簡便な迅速検査法の開発が急務でもある。したがって、診断のための医療設備の如何にかかわらず、いつでも、どこでも実施可能な尿テストテープ法による迅速診断法としての「尿中トリプシノーゲン-2 検査法」について検証する必要がある。本研究班においては急性膵炎診断 (ERCP 後を含む) と重症化予知の可能性を模索する中で、共同研究プロジェクト『急性膵炎の早期診断と重症化予知に関する尿中 trypsinogen-2 測定の有用性に関する多施設共同臨床研究』を企画し、本年度は実施に向けた準備が整った段階である。次年度は、研究班構成メンバー施設およびその関連施設での実施を行う。

(最後に、利益相反マネジメント委員会、倫理委員会、ユニチカ㈱メディカル開発部との業務提携および UMIN 登録などでの申請業務などでは、多大のご尽力を頂いた研究代表者の所属する東北大学医学部消化器病態学 正宗 淳、菊田和宏の両先生ならびに本研究班の事務局に感謝申し上げます)

F. 参考文献

1. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス改訂委員. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス改訂第 2 版. 厚生労働省難治性疾患克服事業 難治性膵疾患に関する調査研究班(主任研究者 大槻 眞)編. アークメディア, 東京, 2008, pp1-42.
2. 大槻 眞, 木原康之. 腹痛患者における急性膵炎の頻度. 厚生労働省難治性疾患克服事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成14年度研究報告書, 2003, pp21-25.

3. Hedström J, Korvuo A, Kenkimäki P, Tikanoja S, Haapiainen R, Kivilaakso E, Stenman UH. Urinary trypsinogen-2 test strip for acute pancreatitis. *Lancet*. 1996 16; 347(9003): 729-30.
4. Kempainen E, Puolakkainen P, Hedström J, Haapiainen R, Perhoniemi V, Kivilaakso E, Korvuo A, Stenman U. Reliable screening for acute pancreatitis with rapid urine trypsinogen-2 test strip. *Br J Surg*. 2000; 87(1): 49-52.
5. Kylänpää-Bäck ML, Kempainen E, Puolakkainen P, Hedström J, Haapiainen R, Korvuo A, Stenman UH. Comparison of urine trypsinogen-2 test strip with serum lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1130-1134.
6. Lempinen M, Kylänpää-Bäck ML, Stenman UH, Puolakkainen P, Haapiainen R, Finne P, Korvuo A, Kempainen E. Predicting the Severity of Acute Pancreatitis by Rapid Measurement of Trypsinogen-2 in Urine. *Clinical Chemistry* 2001; 47(12): 2103-2107.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他: UMIN 臨床研究登録(試験 ID 番号: UMIN000001622)

急性膵炎初期診療コンセンサスの改訂 中間報告

研究報告者 伊藤鉄英 九州大学大学院病態制御内科学 講師

共同研究者

五十嵐久人（九州大学大学院病態制御内科学助教），木原康之（産業医科大学消化器・代謝内科講師）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学教授）

【研究要旨】

急性膵炎は重症化するとショック，呼吸不全，腎不全，肝不全，播種性血管内凝固症候群などの多臓器不全を合併し，致命率が高くなる．近年の診断・治療の進歩により救命率は以前に比べると格段に改善したものの，良性疾患としては未だに致命率は高い．急性膵炎の死亡例を見ると，発症早期に重症化し死亡する症例が多く，初期治療がその予後を大きく作用すると言える．厚生労働省難治性膵疾患調査研究班（大槻班）は「急性膵炎における初期診療のコンセンサス」（2005年3月31日発刊）を作成し，急性膵炎患者の救命率の向上に貢献してきた．その後2008年に改訂第2版を発行した．本研究では，膵疾患専門医以外の実地医家・研修医にとっても更に使いやすいものとし，急性膵炎の初期のマネージメントに対して，更に寄与できるものを作成することが目的である．現在ワーキンググループが構成され，委員に改訂点・問題点の提起を行ってもらっているが，今後現在改訂中の「エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン」の内容を受けて，更に改訂作業を進めていく予定である．

A. 研究目的

急性膵炎は重症化するとショック，呼吸不全，腎不全，肝不全，播種性血管内凝固症候群などの多臓器不全を合併し，致命率が高くなる¹⁾．2003年の厚生労働省難治性膵疾患調査研究班（大槻班）の全国調査において重症急性膵炎の致命率は9.0%であった^{1,2)}．近年の診断・治療の進歩により救命率は以前に比べると格段に改善したものの，良性疾患としては未だに致命率は高い³⁾．急性膵炎の死亡例を見ると，発症早期に重症化し死亡する症例が多く，初期治療がその予後を大きく作用すると言える⁴⁾．大槻班は膵臓専門医のみならず一般臨床家を対象とした「急性膵炎における初期診療のコンセンサス」（2005年3月31日発刊）を作成し，急性膵炎患者の救命率の向上に貢献してきた⁵⁾．発刊後数年が経過し，2008年に急性膵炎重症度判定基準が改訂されたことを受けて，当コンセンサスも改訂の必要性が提案された．同研究班では，「急性膵炎初期診療指針改訂ワーキンググループ」を編成し，数回の会議を行い意見の集

約後に改訂を行った．「急性膵炎における初期診療のコンセンサス（改訂第2版）」（2008年5月8日発刊）が上梓され⁶⁾，現在の急性膵炎の実地臨床に大きく寄与している．現在「エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン⁷⁾」の改訂第3版作成のため作業が進められているが，当コンセンサスも改訂版ガイドラインとの整合性を持ち，膵疾患専門医以外の実地医家・研修医にとってもより使い易いものとするべき，と考えられる．そこで本研究では改訂第2版の改訂・変更点を検討し，急性膵炎の初期のマネージメントに対して更に寄与できるものを作成することが目的である．

B. 研究方法

当コンセンサスの内容は

1. 急性膵炎の初期診療における注意事項（研修医，一般臨床医への注意）
2. 初期治療（発症48時間以内を基本とする）の基本
3. 重症度評価

改訂ワーキンググループ構成メンバー(順不同・敬称略)

下瀬川 徹	東北大学大学院	消化器病態学分野
伊藤 鉄英	九州大学大学院	病態制御内科学 肝臓・膵臓・胆道内科
乾 和郎	藤田保健衛生大学坂文種徳會病院	消化器内科
岡崎 和一	関西医科大学	内科学第三講座 消化器内科
片岡 慶正	京都府立医科大学大学院	消化器内科学
木原 康之	産業医科大学	消化器・代謝内科 肝臓病学・糖尿病
武田 和	独立行政法人国立病院機構仙台医療センター	外科
竹山 宜典	近畿大学医学部	外科 肝胆膵外科
成瀬 達	三好町民病院	消化器内科
西森 功	高知大学医学部附属病院	光学医療診療部
廣田 昌彦	熊本医師会	熊本地域医療センター 医師会病院
峯 徹哉	東海大学医学部	消化器内科学
明石 隆吉	熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター	
伊佐地秀司	三重大学大学院医学系研究科	病態修復医学講座 肝胆膵乳腺外科学
神澤 輝実	東京都立駒込病院	内科
川 茂幸	信州大学健康安全センター	
北川 元二	名古屋学芸大学管理栄養学部栄養学科	
白鳥 敬子	東京女子医科大学	消化器内科
古屋 智規	市立秋田総合病院	外科
真弓 俊彦	名古屋大学医学部附属病院救急部	集中治療医学
正宗 淳	東北大学大学院	消化器病態学分野
五十嵐久人	九州大学大学院	病態制御内科学 肝臓・膵臓・胆道内科

4. 循環動態の把握

5. モニタリングと輸液

6. 鎮痛剤・抗菌薬・蛋白分解酵素阻害薬使用の指針

7. 高次医療施設における特殊治療法

8. 公費負担制度

から構成されている⁶⁾。2008年の8月末より当研究班の分担研究者や研究協力者の中からワーキンググループ委員を募集し、2008年11月に構成メンバーが決定された。

ワーキンググループ委員決定後、各委員に改訂目の問題提起の依頼をメールにて行った。現在、意見を集約し検討中である。

C. 研究結果

1. 基本方針(案)

現在「エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン」の改訂第3版作成のため作業

が進められている。急性膵炎の救命率を更に上げるためには、診断および初期治療が最も重要である。本指針の目的は、初期診療の指針を、膵専門医・消化器医・救急医のみならず、研修医を含む一般臨床医に対しても示すことである。前述の目的のためには、本指針は、膵専門医以外の医師でも分かりやすく、使いやすいものであり、改訂されたガイドラインと整合性があるものである必要があると考える。また治療内容も改訂されたガイドラインに基づいたもので、更に具体的に提示する必要があると考える。ガイドラインとの重複をなるべく避け、急性膵炎初期診療マニュアルの形で提示するのも良いかもしれない。(名称の変更自体も検討する)

現時点でワーキンググループ委員の先生から寄せられた意見を以下に列記する。

2. 改訂案・問題点：全体を通して

- 文字を大きくし、箇条書きを増やす。図・表を増やし、より理解しやすいようにする。
- 軽症でも初めから十分量の輸液を行う、十分量の輸液がなされる前の利尿薬の投与が病態を悪化させる可能性が高い、などの重要な項目は目立つようにするか、別項にまとめる。
- チェックリストを作成し、研修医でも診療漏れがないように配慮する。

3. 改訂案・問題点：各論

- 輸液・鎮痛剤投与について具体的な処方例を提示する。
- 蛋白分解酵素阻害剤投与の実際：軽症例の推奨量や蛋白分解酵素阻害剤の併用は必要か検討する。
- 動注療法について適応を明確にし、実際の投与量・投与速度など具体的に提示する。
- 抗菌薬の投与回数、種類：軽症例の投与の必要性についても検討する。
- 胆石性膵炎に対する内視鏡的治療の適応を更に明確にする。
- ERCP 後膵炎の診断・予防・治療指針を述べる。動注目的だけの搬送・転送基準といわゆる MOF を含めたスコアからの搬送・転送基準、総胆管結石除去目的での搬送・転送基準を明確化する。

- 外科医とコンサルトすべき時期・相談すべき内容について具体例をあげて提示する。
- 経腸栄養の実際・経口摂取開始のタイミングについて検討し提示する。
- 公費負担制度：申請について更に啓蒙する：ページの最初の方で紹介，チェックリストにも載せる。

D. 今後の方針

ワーキンググループ委員に対し，更に改訂点や問題点を提起することを要請し，メールにて意見交換を行う。ガイドラインの改訂(7月出版予定)を受け，更に内容を検討し改訂作業を進めていく予定。2010年春に改訂版を発行することを目標としていく。

F. 参考文献

- 1) 大槻 眞. 難治性膵疾患の克服を目指して—厚生労働省特定疾患重症急性膵炎の現状と課題. 日消誌 2007; 104; 1-9.
- 2) 武田和憲. 急性膵炎一定義・概念・疫学. 新しい診断と治療のABC膵炎・膵癌 下瀬川徹編 2008; 9-15.
- 3) 伊藤鉄英, 五十嵐久人, 木原康之, 大槻 眞. 急性膵炎の治療—初期診療指針の改訂案と問題点を中心に. 臨床消化器内科 2008; 23: 1415-1421.
- 4) 大槻 眞, 伊藤鉄英, 小泉 勝, 下瀬川徹. 急性膵炎の致命率と重症化要因—急性膵炎臨床調査の解析. 膵臓 2005; 20: 17-30.
- 5) 大槻 眞, 真弓俊彦, 荒田慎寿, 他. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス. 厚生労働省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編 アークメディア, 東京, 2005.
- 6) 大槻 眞, 伊藤鉄英, 明石隆吉, 他. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス「改訂第2版」. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班編 アークメディア, 東京. 2008.
- 7) 急性膵炎の診療ガイドライン第2版作成出版委員会編. エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン第2版. 金原出版, 東京. 2007.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

ERCP 後膵炎の新しい診断基準案の検証 —尿中トリプシノーゲン 2 による新たな診断基準案の 作成についての提案も含めて

研究報告者 峯 徹哉 東海大学医学部消化器内科学 教授・消化器センター長

共同研究者

明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター）、五十嵐良典（東邦大学消化器内科）
入澤篤志（福島県立医科大学内科第二講座）、大原弘隆（名古屋市立大学大学院臨床機能内科学）
川口義明（東海大学医学部消化器内科）、木田光弘（北里大学東病院）
田中滋城、吉田 仁（昭和大学医学部第二内科学）、花田敬士（尾道総合病院消化器科）
西森 功（高知大学医学部消化器病態学）、山口武人（千葉県立がんセンター）
下瀬川徹（東北大学消化器内科大学院病態内科学）、森實敏夫（統計神奈川歯科大学）

【研究要旨】

ERCP 後膵炎の診断基準を改正するために ERCP 後膵炎のアンケート調査の前向き検討をおこない、ERCP 後膵炎診断基準案を作成した。しかし、作成した ERCP 後膵炎の基準案が実際の現場で役に立つのかどうかを検討する必要がある。再度アンケートを作成し、ERCP 後膵炎診断基準案の実態を検討することにした。また、尿中トリプシノーゲン 2 が最近膵炎の診断に有効であるという報告もなされており、ERCP 後膵炎診断における尿中トリプシノーゲン 2 の有効性もこのアンケート調査の中で検討することにした。

A. 研究目的

1969年から ERCP（内視鏡的逆行性膵胆管造影）が臨床的に行なわれるようになって胆膵疾患の緻密な検査が世界的に普及していった。しかし、この検査に偶発症が比較的多いことが報告されている。しかし、この検査は非常に有効性が確立されており MRI を用いた非侵襲的な MRCP（磁気共鳴膵胆管造影）が開発されても必ずしも ERCP の件数は減っていない。そのひとつは膵臓の疾患が膵管を中心に生じていることが多いことがあげられ、ERCP 検査のみが膵管の分枝像の読影に耐えられる画像を提供することが多いためである。さらに ERCP を応用して診断治療が一貫してできてしまうためもある。しかし、ERCP は偶発症を生じ死に至らしめることもある^{1,2)}。最も重篤な偶発症のひとつは ERCP 後膵炎であり場合によっては前述のごとく死亡事故に至ることもある。しかし、膵炎は未だにその機序が解決されていない問題である。

- ① 診断基準案作成のために ERCP 後膵炎に対して前向き検討を行なう^{3,4)}。ERCP 後膵炎の実態と危険因子などの解析を行う^{5,6)}。
- ② ERCP 後膵炎について新たな診断基準を作成する。
- ③ 重症度判定基準として当班会議で作成されたものの妥当性を検討する。

その集計結果をまとめると、ERCP 後 3h のアミラーゼ値による正診率はアミラーゼ基準値の 5 倍以上で 80-90% となった。ERCP 翌日でのアミラーゼ値の正診率はアミラーゼ基準値の 2 倍以上で 80-90% となった。（図 2）。これらをもとに表 1 にあるように ERCP 後(3h)膵炎の診断基準案、表 2 にあるよう ERCP 後(翌日)膵炎の診断基準案を作成した。

B. 研究方法

この新たな診断基準案が本当に臨床的に役に立つのかを検証しなければいけない。我々はさらにアンケートを作成し、この基準案が臨床的

表 1 ERCP 後(3 hr)急性膵炎診断基準案

1. 上腹部に ERCP 後 3 時間以内に自発痛と圧痛が出現.
(以前からある時は疼痛の増強があること.)
 2. 血中膵酵素の上昇を ERCP 後 3 時間以内に認める.
(上昇は ERCP 前の血中膵酵素値を考慮して判断するが原則として正常値の 5 倍以上とする.)
- 2 項目が該当し, 穿孔, 出血, 感染などの他の偶発症の合併を除外できる時.

表 2 ERCP 後急性膵炎(翌日)診断基準案

1. 上腹部に ERCP 後 24 時間以内に自発痛と圧痛が出現.
(以前からある時は疼痛の増強があること.)
 2. 血中膵酵素の上昇を ERCP 後 24 時間以内に認める.
(上昇は ERCP 前の血中膵酵素値を考慮して判断するが原則として正常値の 2 倍以上とする.)
 3. 画像で膵に急性膵炎に伴う異常がある.
(以前から異常の時はさらに増強していること.)
- 3 項目中 2 項目が該当し, 穿孔, 出血, 感染などの他の偶発症の合併を除外できる時.

に有用かどうかを検証することにした.

また最近, 尿中トリプシノーゲン 2 が膵炎の診断や重症度の診断に有効であることが報告されている. ERCP 後膵炎についても報告されており, その効力を検証することにした.

ERCP 後膵炎のデータ(図 1, 図 2)をもとに表 1, 表 2 の ERCP 後膵炎暫定基準案を作成した. これをもとにして以下のようなアンケートを作成した.

C. 研究結果

1) ERCP 後膵炎の診断基準案を盛り込んだアンケート調査票を作成した.

2) アンケート集計

アンケートを集計し, この基準案が正しいのかどうかを検討する予定である. これらはいくまで前向き検討であるので当大学の臨床治験委員会で承認を得た上で共同研究施設に資料として送り, 各施設の臨床治験委員会で承認をとって治験を開始したい. 特に尿中トリプシノーゲン 2 の測定についての利益相反についても十分検討する予定である.

D. 考察

治験が承認された後, 各共同研究施設でアンケート調査を行なう. アンケート調査が終わり

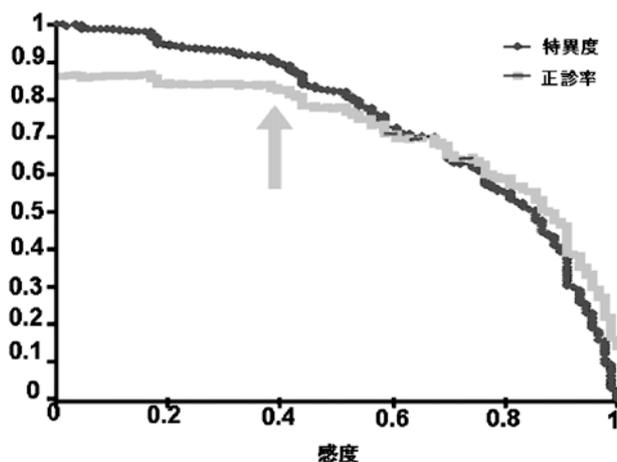


図 1 ERCP 後 3 h 様々なカットオフ値における感度・特異度・正診率の変動

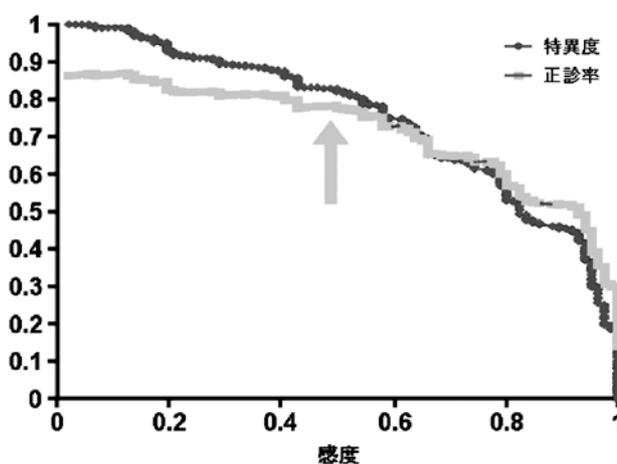


図 2 翌朝血清アミラーゼによる膵炎の予測

次第その結果をまとめる予定である.

E. 結論

今回のアンケート調査でわかることは ERCP 後膵炎に対する対応のスピードである. そのためには ERCP 後膵炎の診断基準を現在の医療水準に合わせたものにしていく必要があることを痛切に感じた. 尿中トリプシノーゲン 2 についてもまとめる予定である.

F. 参考文献

1. 金子栄蔵, 小越和栄, 明石隆吉, 赤松泰次, 池田靖洋, 乾 和郎, 大井 至, 大橋計彦, 須賀俊博, 中島正継, 早川哲夫, 原田英雄, 藤田直孝, 藤田力也, 峯 徹哉, 山川達郎. 内視鏡的逆行性膵胆管造影検査(ERCP)の偶発症防止のための指針. 日本消化器内視鏡学会雑誌(0387-

番号の場合：あてはまる番号を○で囲んで下さい。() はアンダーラインの上に記入して下さい。

(択一回答)：主たるものを1つ選んで下さい。

(複数回答)：該当するものを選んで下さい。

診療施設名 ()

(担当医名) ()

I 受診者

- 1) 氏名 (アルファベット) ()
- 2) 性別 (1) 男 (2) 女
- 3) 年齢 () 才
- 4) 身長 () cm
- 5) 体重 () kg
- 6) BMI = 体重 (kg) / 身長 (m)² → ()

II 胆膵疾患の診断名 (択一回答)

- 1) 慢性膵炎 (膵石を含む)
- 2) 胆道結石
- 3) 膵腫瘍
- 4) 胆道腫瘍
- 5) Vater 乳頭腫瘍

III 施行した検査 (択一回答)

- 1) 通常の ERCP
- 2) 無処置乳頭に対する EST
- 3) 無処置乳頭に対する EPBD
- 4) 無処置乳頭に対する IDUS, ENBD などの処置
- 5) その他

IV ERCP の実際と臨床値

1. ERCP 時のチェック

- 1) 検査時間：() 分
- 2) 膵管造影の有無 (1) なし (2) あり
- 3) 腺房造影の有無 (1) なし (2) あり
- 4) Santrini 管の描出の有無 (1) なし (2) あり
- 5) 膵管癒合不全 (1) なし (2) あり
- 6) 膵管胆管合流異常 (1) なし (2) あり
- 7) 胆管造影の有無 (1) なし (2) あり
- 8) 膵管ガイドワイヤー留置の有無 (1) なし (2) あり
- 9) 併用した診断手技 [施行したものを○で囲んでください] (複数回答)
 - (1) IDUS (①膵管 ②胆管) (2) 生検 (①膵管 ②胆管)
 - (3) 細胞診 (①膵液 ②胆汁) (4) ブラッシング細胞診 (①膵管 ②胆管)
 - (5) その他 ()
- 10) 併用した手術手技 [施行したものを○で囲んでください] (複数回答)
 - (1) EST
 - (2) EPBD
 - (3) EBD (①チューブ () Fr.) (②メタリック)
 - (4) ENBD () Fr.)
 - (5) 治療的ステント留置 () Fr.)
 - (6) 膵炎の予防的膵管ステント留置 () Fr.)
 - (7) その他 ()

2. ERCP時のアミラーゼ, リパーゼ, CRP, WBC, 尿中トリプシノーゲン 2
(枠内に数値を記入)

	(1) ERCP 前	(2) ERCP 後 3 hr	(3) 腹痛時	(4) 翌朝
アミラーゼ	u/l	u/l	u/l	u/l
リパーゼ	u/l	u/l	u/l	u/l
CRP	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl
WBC	/ μ l	/ μ l	/ μ l	/ μ l
尿中トリプシノーゲン 2		ng/ml		ng/ml

V ERCP 後膵炎について

1. ERCP 後膵炎の有無

- 1) 有 (_____) 2) 無 (_____)

2. ERCP後膵炎 3 h 診断基準案をみたしているか

- 1) 満たしている 2) 満たしていない

3. ERCP 後膵炎 (翌日) 診断基準案をみたしているか

- 1) 満たしている 2) 満たしていない

4. 膵炎の重症度判定

1) 厚労省基準 (択一回答)

新基準 重症度: (1) 軽症 (2) 重症 (_____ 点)

2) ランソンスコア (_____ 点)

5. その後の経過

1) 絶食日数 (_____ 日)

2) 治療法

蛋白分解酵素阻害剤静注 治療日数 (_____ 日)

I) FOY II) フサン III) ミラクリッド IV) その他 (_____)

投与量 (_____ mg/日) (_____ mg/日) (_____ 万/日) (_____ 日)

動注療法 (_____ 日) I) FOY II) フサン III) ミラクリッド IV) その他 (_____)

投与量 (_____ mg/日) (_____ mg/日) (_____ 万/日) (_____ 日)

抗生剤使用 (1) なし (2) あり (種類: _____) (量: _____ g/日)

3) 偶発症 (複数回答)

(1) 呼吸不全 (2) 腎不全 (3) 消化管出血 (4) DIC (5) 仮性膵嚢胞 (6) 感染性膵壊死

(7) その他 (_____)

4) 予後

(1) 生存: 後遺症 ①なし ②あり (_____)

(2) 死亡: (_____) 病日

1207)42巻12号2294-2301, 2000

2. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc.* May-Jun; 37(3): 383-93, 1991.
3. 峯 徹哉 ERCP 後膵炎の前向き検討 難治性膵疾患に関する調査研究 平成17年度総括・分担研究報告書 主任研究者 大槻 眞 35-39.

4. 峯 徹哉 ERCP 後膵炎 胆と膵 27: 525-528, 2006.

5. Tetsuya Mine Is post-ERCP pancreatitis the same as acute clinical pancreatitis? *J Gastroenterol* 42: 146-151, 2007.

6. 第36回日本膵臓学会 ワークショップ2 ERCP 後膵炎の診断基準とその予防 司会.

G. 論文発表

峯 徹哉 明石隆吉 五十嵐良典 入澤篤志

神澤輝実 川口義明 須賀俊博 西森 功
大槻 眞 伊藤鉄英 大原弘隆 川 茂幸
木田光広 田中滋城 花田敬士 下瀬川徹
ERCPの偶発症と対策—ERCP 膵炎の取組み
消化器内視鏡 20: 1859-1863, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

ERCP 後膵炎のハイリスク患者に対する膵管ステント留置術

研究報告者 峯 徹哉 東海大学医学部消化器内科学 教授・消化器センター長

共同研究者

明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター）、五十嵐良典（東邦大学消化器内科）
入澤篤志（福島県立医科大学内科第二講座）、大原弘隆（名古屋市立大学大学院臨床機能内科学）
川口義明（東海大学医学部消化器内科）、木田光弘（北里大学東病院）
田中滋城、吉田 仁（昭和大学医学部第二内科学）、花田敬士（尾道総合病院消化器科）
西森 功（高知大学医学部消化器病態学）、山口武人（千葉県立がんセンター）
下瀬川徹（東北大学消化器内科学大学院病態学内科）、森實敏夫（統計神奈川歯科大学）

【研究要旨】

ERCP 後膵炎は未だに原因が明確ではなく様々な要因が入っていると思われる。ERCP 後膵炎を予防するのに①原因因子をみつけてその因子を排除すること②その因子と思われるものに対し治療的対策をとることなどが挙げられる。ERCP 後の膵管ステント留置術はその一つの対策と考えられる。まず我々の施設で ERCP 後膵炎予防に対して膵管ステント留置術の RCT を行なったのでその結果を報告し、膵管ステント留置術が有効であることを述べる。

A. 研究目的

ERCP 後膵炎の原因については未だ明確なものはない。しかし ERCP 後膵炎は死亡に至ることもあり、未だに重要な問題と考えられている。では ERCP 後膵炎を予防するためにどうすればいいのか。①原因となる因子をみつけて排除すること②原因となる因子と考えられるものに対し治療的な対策をとることがあげられる。ERCP 後膵炎の原因として術後の乳頭浮腫が挙げられ、それに対し膵管ステント留置術は効果があるとされている¹⁾。しかし、必ずしも効果があるという報告だけではない。そこで我々は ERCP 後膵炎のハイリスク患者に対して膵管ステント留置術を行い、その予防効果を RCT で検討した。

B. 研究方法と対象

ERCP 施行予定の患者のうち、

ERCP 後膵炎の高危険群

1. ERCP 後膵炎の既往例
2. 乳頭機能不全例
3. 胆管深部挿管困難例
4. precut 施行例

5. 膵管生検例

6. 膵管口切開例

7. 検査時間30分以上の症例

8. IDUS 施行症例

を膵管ステント留置術の適応とし、今回の研究対象とした。

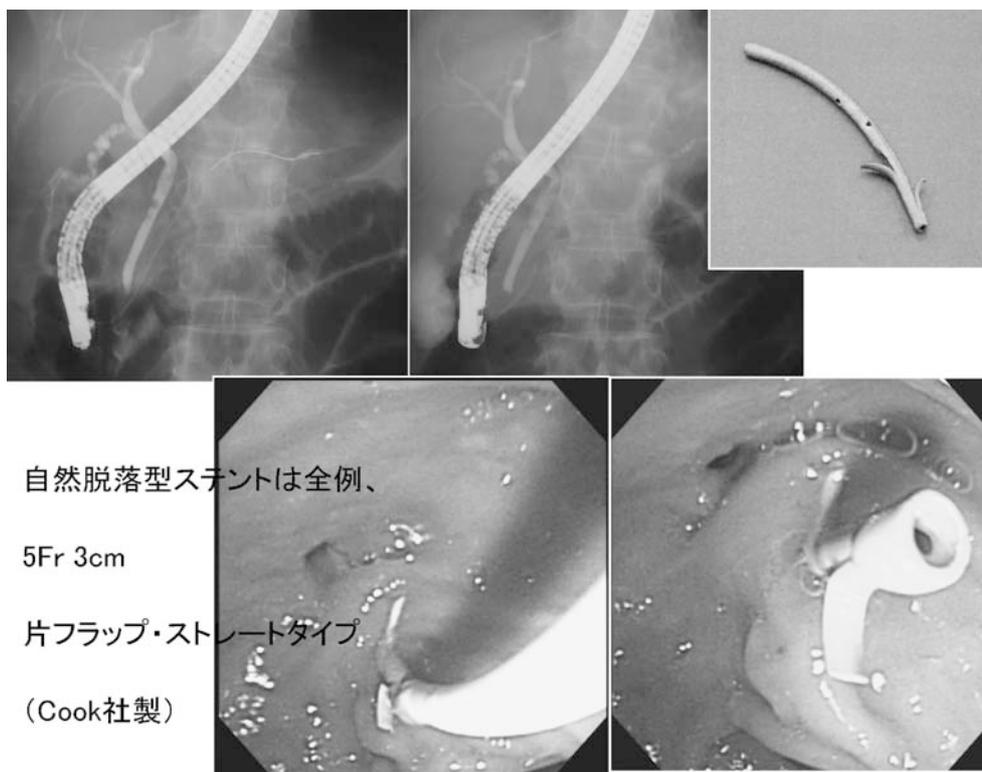
（内視鏡的乳頭切除例は除外）

図の様に膵管に留置を行なった。ステントは片フラップ・ストレートタイプであり、自然脱落するステントを用いて無作為に膵管ステント留置術と膵管ステント非留置術の2群に割つけ、ERCP 後膵炎の発症頻度、重症度、成功率に関して前向きに検討した。

まず、これらは外国での結果をもとに資料臨床治験検討委員会に提出し、承認を得て開始した。1群30例でステント留置群と非留置群で合計60例とした。

C. 研究結果

- 1) ERCP 後膵炎頻度は全体で60症例のうち7例であり全例軽症であった。
- 2) 膵管ステント留置群と非留置群の比較



図

	ステント留置群	非留置群
症例数	30	30
ERCP 後膵炎	1(3.3%)	6(20%) p=0.04
膵炎重症度		
軽 症	1(3.3%)	6(20%)
中等症	0(0%)	0(0%)
重 症	0(0%)	0(0%)
膵炎症例の アミラーゼ値	1240(746-1964)	1720(820-2040) p=0.004
高アミラーゼ血症	9(30%)	11(37%) N.S.
平均アミラーゼ値	746.2(420-1620)	842.4(381-2040)

D. 考察

今回、膵管ステント留置群(30例)と非留置群(30例)で ERCP 後膵炎の発症頻度において有意な差が出た。然し、この精度を更に高めるためには多施設共同研究を行なわなければならない。

E. 結論

今回の予備検討で ERCP 後に膵管ステントを留置することにより明らかに ERCP 後膵炎の数を減少させることができた。今回多施設共同研究に移行する予定である。

F. 参考文献

1. Freeman. ML. Pancreatic stents for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 5: 1354, 2007.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

I. 急性膵炎
2) 各個研究プロジェクト

膵 Perfusion CT における被曝線量と安全性

研究報告者 多田真輔 京都大学 消化器内科 助教

共同研究者

辻 喜久, 上野憲司, 千葉 勉 (京都大学消化器内科)

小泉幸司, 磯田裕義 (京都大学放射線科)

【研究要旨】

【背景と目的】膵臓への Perfusion CT における被曝に関して、人体モデルを用い検討した。

【方法】人体モデルに線量計を設置し以下の条件で Perfusion CT を撮像し被曝線量(CTDI_v)を測定した。①80 kV, 30 mA, 1.5 s/1 回転, 36回転(連続54 sec)(実際の撮像条件) , ②120 kV, 30 mA, 1.5 s/1 回転, 10回転*(間欠的54 sec)

【結果】被曝線量 ; ①63.8 mGy, ②38.1 mGy

【考察】通常 Dynamic CT は120 kV, 80-200 mA で撮像されることが多く被曝線量は70-80 mGy 以上である。①の条件では、Dynamic CT と比べ、被曝線量は同程度であると考えられた。

A. 研究目的

近年、膵血流評価に Perfusion CT を応用する試みが盛んである¹⁻⁶⁾。難治性膵疾患に関する調査研究班においても、重症急性膵炎に Perfusion CT を用い、予後予測が可能か、前向き研究を行う予定である。

一方、Perfusion CT が開発された当初、被曝線量の多さが問題になった症例があった。このため、「Perfusion CT は被曝線量が多い」と信じている放射線科医は少なくない。しかし、実際に膵 Perfusion CT の被曝線量を測定し、安全性について検討した報告はない。そこで、Body perfusion CT において、広く用いられている条件⁷⁾における被曝線量に関して、人体モデルを用い検討した。

B. 研究方法

人体モデルに線量計を設置し以下の条件で Perfusion CT を撮像し被曝線量(CTDI volme)を測定した。なお、本研究では、対象は、市販されている人体模型であって、生体試料を一切用いないので、倫理的な問題は発生しないと判断した。

①80 kV, 30 mA, 1.5 s/1 回転, 36回転(連続54 sec)(実際の撮像条件)

②120 kV, 30mA, 1.5 s/1 回転, 10回転*(間欠的54 sec)

C. 研究結果

被曝線量 ; ①63.8 mGy, ②38.1 mGy

D. 考察

通常 Dynamic CT は120 kV, 80-200 mA で撮像されることが多く被曝線量は70-80 mGy 以上である。我々は、80 kV が最も造影剤による Contrast がつく条件であったため、120 kV ではなく、80 kV (①の条件)で Perfusion CT を撮像している。脳 Perfusion CT でも120 kV と80 kV の条件で検討が加えられた経緯もあり⁸⁾、我々も同様に検討したが、80 kV にて、Dynamic CT と被曝線量は同程度となり、安全性は高いと考えられた。

E. 結語

本条件における膵 Perfusion CT は被曝の面において Dynamic CT と同程度の被曝線量であり、安全性も同程度である。

F. 参考文献

1. Park MS, Klotz E, Kim MJ, Song SY, Park SW,

- Cha SW, Lim JS, Seong J, Chung JB, Kim KW. Perfusion CT: noninvasive surrogate marker for stratification of pancreatic cancer response to concurrent chemo- and radiation therapy. *Radiology* 2009; 250: 110-7.
2. Sheiman RG, Sitek A. Feasibility of measurement of pancreatic perfusion parameters with single-compartment kinetic model applied to dynamic contrast-enhanced CT images. *Radiology* 2008; 249: 878-82.
 3. d'Assignies G, Couvelard A, Bahrami S, Vullierme MP, Hammel P, Hentic O, Sauvanet A, Bedossa P, Ruszniewski P, Vilgrain V. Pancreatic Endocrine Tumors: Tumor Blood Flow Assessed with Perfusion CT Reflects Angiogenesis and Correlates with Prognostic Factors. *Radiology* 2008.
 4. Tsuji Y, Yamamoto H, Yazumi S, Watanabe Y, Matsueda K, Yamamoto H, Chiba T. Perfusion computerized tomography can predict pancreatic necrosis in early stages of severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1484-92.
 5. Bize PE, Platon A, Becker CD, Poletti PA. Perfusion measurement in acute pancreatitis using dynamic perfusion MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 114-8.
 6. 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*. 22巻5号 547-555. 2007. 10.
 7. Avinash R, Kambadakone, Dushyant V, Sahani, Body Perfusion CT: Technique, Clinical Applications, and Advances, *Radiol Clin N Am* 2009; 47: 161-178.
 8. Wintermark M, Maeder P, Verdun FR, Thiran JP, Valley JF, Schnyder P, Meuli R. Using 80 kVp versus 120 kVp in perfusion CT measurement of regional cerebral blood flow. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1881-4.
- tibiotics really ineffective in reducing the risk of pancreatic necrosis? *Am J Gastroenterol* 2008; 103(8): 21: 2145-2146.
- 2) Ueno K, Watanabe T, Kawata Y, Gotoh T, Tsuji Y, Ida H, Tada S, Yazumi S, Chiba T. IgG4-related autoimmune pancreatitis involving the colonic mucosa. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20(11): 1118-1121.
 - 3) Watanabe T, Ohta S, Iwamoto S, Tsuji Y, Morita S, Doi I, Ueda Y, Chiba T. Small bowel anisakiasis with self-limiting clinical course. *Intern Med* 2008; 47(24): 2191-2192.
 - 4) Shio S, Yazumi S, Ogawa K, Hasegawa K, Tsuji Y, Kida M, Yamauchi J, Ida H, Tada S, Uemoto S, Chiba T. Biliary complications in donors for living donor liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(6): 1393-1398.
 - 5) 辻 喜久, 山本 博. 【症例からみた「消化器病」の診断と治療の進め方】膵胆道疾患 胸いっぱい痛み(解説/特集). *月刊レジデント* 2008; 1(9): 82-86.
 - 6) 辻 喜久. 急性膵炎の重症化 重症急性膵炎の急性期治療. *侵襲と免疫* 2008; 17(3): 73-82.
 - 7) 辻 喜久. 【急性膵炎をめぐる最近の動向】急性膵炎画像診断における Perfusion CTの有用性. *胆と膵* 2008; 29(4): 307-311.

2. 学会発表

- 1) Yoshihisa Tsuji, Hiroshi Yamamoto, Shujiro Yazumi, Shinsuke Tada, Yuji Watanabe, Kazuhiro Matuseda, Hiroyuki Yamamoto, Tsutomu Chiba. Perfusion Computerized Tomography Can Predict Pancreatic Necrosis in Early Stage of Severe Acute Pancreatitis. Joint meeting of the European pancreatic club and the international association of pancreatology, lodz, Poland 25-28 june 2008.
- 2) Yoshihisa Tsuji, Hiroshi Yamamoto,

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsuji Y, Chiba T. Are prophylactic an-

Shujiro Yazumi, Shinsuke Tada, Yuji Watanabe, Kazuhiro Matuseda, Hiroyuki Yamamoto, Tsutomu Chiba. Perfusion Computerized Tomography Can Predict Pancreatic Necrosis in Early Stage of Severe Acute Pancreatitis. The International Pancreatic research forum, Tokyo, March 2008.

- 3) 菊池 理, 山下茂樹, 辻 喜久, 濱口京子, 衣笠秀明, 松枝和宏, 山本 博. 重症急性膵炎・非閉塞性腸管膜虚血合併例に対する選択的消化管除菌は予後を改善するか? 第36回日本集中治療医学会学術集会. 大阪. 2009年2月.
- 4) 菊池 理, 辻 喜久, 濱口京子, 山本直樹, 酒井章裕, 清輔良江, 堤康一郎, 平尾謙, 松枝和宏, 山本 博, 厚生労働省の急性膵炎新重症度判定基準案に基づく重症度スコアの旧基準との比較. 消化器病学会 福岡. 2008年5月.
- 5) 衣笠秀明, 辻 喜久, 菊池 理, 山本直樹, 松枝和宏, 下村宏之, 山本 博, 当院における薬剤性膵炎の現状. 膵臓学会. 2008年7月.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

新急性膵炎重症度スコアの有用性と新スコアによる 動注療法と経腸栄養の適応決定

研究報告者 黒田嘉和 神戸大学 外科学 教授

共同研究者

新関 亮（神戸大学外科学）

【研究要旨】

【背景】急性膵炎重症度判定基準が改訂(新JSS)され、従来の判定基準(旧JSS)に比べて判定項目が少なく簡便となった。急性膵炎における蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所動注療法(CRAI)や経腸栄養(EN)は広く行われているが、その適応は未だ定まっていない。

【方法】旧JSSによる重症急性膵炎138例を対象とし、新JSSと致命率の相関およびCRAI, ENの適応について検討した。

【結果】新JSSでは93例が重症と判定であり、死亡率は40%であった。新JSSは他のスコアに比べて最も予後予測に最も優れていた。

新JSS 6点以上ではCRAI施行例は死亡率が低い傾向にあり、新JSS 4点以上の症例ではEN施行例は非施行例に比べて有意に死亡率が低値であった。

【考察】新JSSは他のスコアに比べて致命率予測に有用であった。新JSS 4点以上の症例においてENは死亡率を低下させる効果が期待できる。CRAIについては一過性の血流低下と非可逆性の虚血が鑑別できるmodalityによる評価、適応検討が必要であると考えられた。

A. 研究目的

改訂された急性膵炎重症度スコアの有用性を検証するとともに新JSSによるCRAIとENの適応を検討する。

B. 研究方法

1990年から2006年の間に当科で加療を行った重症急性膵炎138例(改訂前の重症度スコアで判定)を対象とし、診療録を用いて後ろ向きにデータ解析を行った。

C. 研究結果

旧JSSによる重症例138例のうち、45例(33%)が新JSSにおいて軽症例と判定された。新JSSにおける軽症例と重症例の致命率はそれぞれ7%(3/45)と40%(37/93)であり、有意差を認めた($p < 0.001$)。ROC曲線による解析では致命率予測におけるAUCはRansonスコア(0.820)、Glasgowスコア(0.754)、APACHE IIスコア(0.801)、旧JSS(0.814)に比べて新

JSSで最も高く(0.822)、新JSSにおける至適カットオフ値は5点であった。

新JSS ≤ 5 の症例ではCRAI施行の有無による致命率の差は認めなかったが、新JSS ≥ 6 の症例ではCRAI非施行例の致命率85%(11/13)に対して施行例56%(10/18)と低い傾向にあった($p = 0.129$)。

新JSS ≤ 3 の症例ではEN施行の有無による致命率の差は認めなかったが、新JSS ≥ 4 の症例ではEN非施行例の致命率63%(27/43)に対して施行例31%(9/29)と有意に低下していた($p = 0.026$)。

CRAIとENの相互効果を除外するためにEN非施行例におけるCRAIの効果、CRAI非施行例におけるENの効果を検討した。EN非施行例において、CRAI施行の有無による致命率の差は認めなかった。これは新JSS ≥ 6 の症例においても同様であった。CRAI非施行例においては、新JSS ≥ 4 の症例でEN非施行例の致命率68%(19/28)に対してEN施行例14%

(2/14)と有意に低下していた($p=0.003$).

D. 考察

これまでの急性膵炎重症度判定基準は予後判定に有用であったが、予後因子の評価項目が多いこと、予後を反映しない因子が含まれていること、緊急時に評価困難である因子が含まれていることなどが問題であった。新JSSでは予後因子が9項目に整理され、CRPが新たに追加された。さらに造影CTグレード分類が予後因子と独立した重症度判定因子なり、予後因子または造影CTグレード分類のいずれか単独で重症度判定が可能となった。本検討では対象症例(旧JSSでの重症例)の33%が新JSSによって軽症と判定され、重症例の致命率40%に対して7%であり、有意な差を認めた。また、他のスコアリングと比較して新JSSは予後(致命率)予測に最も優れていた。

これまでにENとCRAIの有用性が報告されているが、その適応については未だ定まっていない。CRAI施行例では非施行例に比べて致命率が低下したが、有意差は得られなかった。我々はdynamic CTで造影不領域を認めた症例をCRAIの適応としているが、これらには可逆性の虚血と非可逆性の虚血、つまり壊死の両者が含まれていると考えられる。一過性の血流低下、虚血に対してはCRAIの効果は少ないと考えられる。今後、造影CTグレード分類による造影不領域の範囲やperfusion CTなどによるCRAI適応の検討が必要である。

旧JSSにおける重症例をEN適応としていたが、旧JSSによる検討ではENの効果に有意差は認められなかった。一方で、新JSS ≥ 4 点の症例においてEN施行群は非施行群に比べて有意に致命率が低下しており、従来のEN適応に比べて新JSS ≥ 4 点をEN適応とした方がより効果が高いと考えられた。

E. 結語

新JSSは旧JSSや他のスコアリングと比較して予後(致命率)予測に有用であり、新JSSにより重症例と判定された症例は高次医療施設での集中治療が望ましいと考えられた。新JSS

≥ 4 の症例ではENによる予後の改善が期待できる。CRAIの適応は新スコアでは判定できなかった。今後、造影CT grade分類やperfusion CTを用いた解析が必要であると思われる。

F. 参考文献

1. Nathens AB, Curtis JR, Beale RJ, Cook DJ, Moreno RP, Romand JA, et al. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2004; 32: 2524-36.
2. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13: 10-24.
3. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139: 69-81.
4. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 1340-6.
5. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-29.
6. Saitoh Y, Yamamoto M. Evaluation of severity of acute pancreatitis. According to a report of the cooperative national survey in Japan. *Int J Pancreatol* 1991; 9: 51-8.
7. Ogawa M, Hirota M, Hayakawa T, Matsuno S, Watanabe S, Atomi Y, et al. Development and use of a new staging system for severe acute pancreatitis based on a nationwide survey in Japan. *Pancreas* 2002; 25: 325-30.
8. Takeda K, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13: 42-7.
9. Takeda K, Matsuno S, Sunamura M, Kakugawa Y. Continuous regional arterial infusion of pro-

- tease inhibitor and antibiotics in acute necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1996; 171: 394–8.
10. Takeda K, Yamauchi J, Shibuya K, Sunamura M, Mikami Y, Matsuno S. Benefit of continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic in the management of acute necrotizing pancreatitis. *Pancreatol* 2001; 1: 668–73.
 11. Takeda K, Matsuno S, Ogawa M, Watanabe S, Atomi Y. Continuous regional arterial infusion (CRAI) therapy reduces the mortality rate of acute necrotizing pancreatitis: results of a cooperative survey in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 216–20.
 12. Imaizumi H, Kida M, Nishimaki H, Okuno J, Kataoka Y, Kida Y, et al. Efficacy of continuous regional arterial infusion of a protease inhibitor and antibiotic for severe acute pancreatitis in patients admitted to an intensive care unit. *Pancreas* 2004; 28: 369–73.
 13. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 1997; 84: 1665–9.
 14. McClave SA, Greene LM, Snider HL, Makk LJ, Cheadle WG, Owens NA, et al. Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997; 21: 14–20.
 15. McClave SA, Chang WK, Dhaliwal R, Heyland DK. Nutrition support in acute pancreatitis: a systematic review of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 143–56.
 16. Yasuda T, Ueda T, Takeyama Y, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, et al. Treatment strategy against infection: clinical outcome of continuous regional arterial infusion, enteral nutrition, and surgery in severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2007; 42: 681–9.
 17. Lusted LB. Decision-making studies in patient management. *N Engl J Med* 1971; 284: 416–24.
 18. Robertson EA, Zweig MH. Use of receiver operating characteristic curves to evaluate the clinical performance of analytical systems. *Clin Chem* 1981; 27: 1569–74.
 19. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl: S15–39.
 20. Working Party of the British Society of Gastroenterology; Association of Surgeons of Great Britain and Ireland; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland; Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005; 54 Suppl 3: iii 1–9.
 21. Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993; 128: 586–90.
 22. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imrie CW, McMahon MJ, et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol* 1999; 25: 195–210.
- G. 研究発表**
1. 論文発表
 - 1) 上田 隆, 竹山宜典, 安田武生, 亀井敬子, 里井俊平, 沢 秀博, 新関 亮, 具英成, 黒田嘉和, 大柳治正, Utility of new Japanese severity score and indication for specialtherapies in acute pancreatitis. *Journal of Gastroenterology* 投稿中
 - 2) Shinzeki M, Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Matsumura N, Sawa H, Nakajima T, Matsumoto I, Fujita T, Ajiki T, Fujino Y, Kuroda Y. Prediction of early death in severe acute pancreatitis. *Journal of Gastroenterology* 2008; 43(2): 152–158
 - 3) Yasuda T, Ueda T, Matsumoto I, Shirasaka D, Nakajima T, Sawa H, Shinzeki M, Kim Y, Fujino Y, Kuroda Y. Cronkhite-

Canada syndrome presenting as recurrent severe acute pancreatitis.

Gastrointestinal Endoscopy 2008; 67(3): 570-572

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

急性膵炎における renal rim sign の意義

研究報告者 廣田昌彦 熊本地域医療センター外科 副院長

【研究要旨】

急性膵炎時には、腹腔内に脂肪識炎が広がるが、いったん腹腔内と後腹膜腔を境する Gerota 筋膜で脂肪識炎の進展がストップする。そして、さらに重症化した場合にかぎって、脂肪識炎が Gerota 筋膜を超えて腎周囲脂肪識炎を発症する。本現象に基づいて、Gerota 筋膜にまで脂肪識炎の広がりが達さないものを Grade I、腹腔内には広範囲に脂肪識炎が広がるが、腎周囲脂肪識炎は伴わず腎周囲が rim 状に見える状態を Grade II (renal rim sign+)、腎周囲脂肪識炎を伴うものを Grade III と分類した。本 Grade 分類は急性膵炎の重症度を反映した。

A. 研究目的

急性膵炎時には、腹腔内に脂肪識炎が広がるが、いったん腹腔内と後腹膜腔を境する Gerota 筋膜で脂肪識炎の進展がストップする。そして、さらに重症化した場合にかぎって、脂肪識炎が Gerota 筋膜を超えて腎周囲脂肪識炎を発症する。本現象について紹介するとともに、本現象が急性膵炎の重症度を反映するかどうかを検討した。

B. 研究方法

腹部 CT 上、Gerota 筋膜にまで脂肪識炎の広がりが達さないものを Grade I、腹腔内には広範囲に脂肪識炎が広がるが、腎周囲脂肪識炎は伴わず腎周囲が rim 状に見える状態を Grade II (renal rim sign+)、腎周囲脂肪識炎を伴うものを Grade III と分類した。本 Grade 分類と、Ranson スコアおよび致死率との相関を、熊本大学病院で診療した急性膵炎、計116症例を対象として、解析した。

(倫理面への配慮)

腹部 CT は、その目的の他、有害側面についても説明をし、同意文書を得た上で、施行した。

C. 研究結果

1. Renal rim sign の出現

急性膵炎時には、腹腔内に脂肪識炎が広がるが、いったん腹腔内と後腹膜腔を境する Gerota

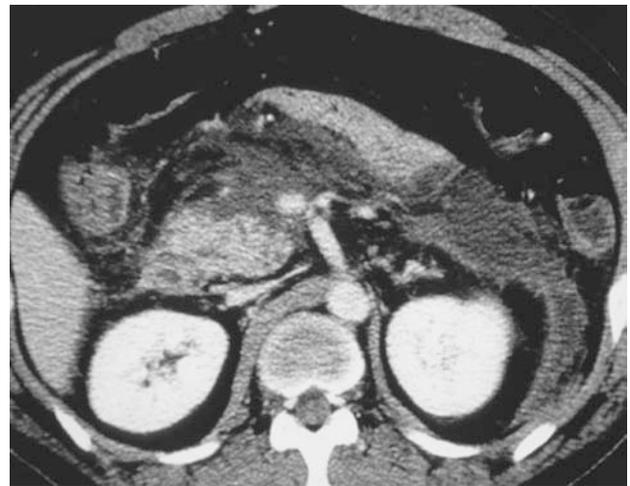


図1 入院時 CT

筋膜部で脂肪識炎の進展がいったんストップする。本状態下では、腎周囲脂肪識は炎症性変化を受けていないため、腎周囲脂肪識が Gerota 筋膜より腹腔側の density の上昇した脂肪識に囲まれ、帯状にくっきりと描出される。この所見を renal rim sign と名づけた(図1)。本状態が Grade II に分類される。

2. Renal rim の消失(loss of renal rim)

さらに重症化すると、脂肪識炎が Gerota 筋膜を超えて腎周囲脂肪識炎を発症する。そして、腎周囲の黒色の脂肪識帯が消失する(図2)。本状態が Grade III である。

3. Grade 分類と重症度との関係

腎周囲脂肪識炎の程度に基づいて、本現象を Grade 化すると、本 Grade 分類は、Ranson ス

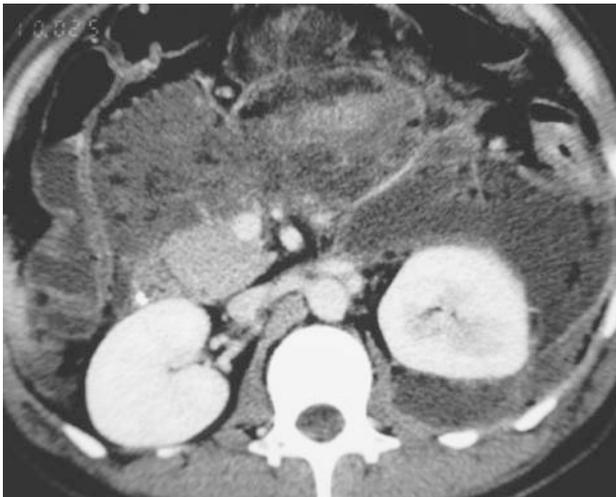


図2 入院2週間後のCT

コアおよび致死率と有意に相関していた($p < 0.01$).

D. 考察

急性膵炎時における脂肪織炎の腎周囲への進展様式について紹介した。腎周囲の脂肪織炎は、単純に前腎傍腔から後腎傍腔へと進展するのではなく、前腎傍腔、後腎傍腔を含む Gerota 筋膜の腹腔側でいったん進展がストップする。さらに重症化した場合に限って、Gerota 筋膜を超えて、腎周囲脂肪織炎を発症する。

本現象に基づいて、Grade 分類を行ったが、本 Grade 分類は、Ranson スコアおよび致死率と有意に相関しており、急性膵炎の重症度を表すといえる。従来の CT 重症度分類は、「結腸間膜根部」の評価など評価に専門性を必要とするややトリッキーな分類であったが、本 Grade 分類は、評価法が単純で専門性を必要としない点が利点である。

E. 結語

Renal rim の出現 (renal rim sign)、および renal rim の消失 (loss of renal rim) は、いずれも急性膵炎の重症度を表す。

F. 参考文献

1. 広田昌彦, 大村谷昌樹, 陶山浩一, 尾崎宣之, 井田 智, 田中 洋, 高森啓史, 馬場秀夫: 急性膵炎重症化の分子機構. 胆と膵 29: 313-316, 2008.

2. 広田昌彦, 大村谷昌樹, 馬場秀夫: 急性膵炎: 成因・発症機序・重症化機序. In: 膵疾患へのアプローチ, 下瀬川徹編, 中外医学社(東京), pp. 11-17, 2008.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 広田昌彦, 大村谷昌樹, 陶山浩一, 尾崎宣之, 井田 智, 田中 洋, 高森啓史, 馬場秀夫: 急性膵炎重症化の分子機構. 胆と膵 29: 313-316, 2008.
- 2) 広田昌彦, 大村谷昌樹, 馬場秀夫: 急性膵炎: 成因・発症機序・重症化機序. In: 膵疾患へのアプローチ, 下瀬川徹編, 中外医学社(東京), pp. 11-17, 2008.
- 3) 広田昌彦, 高森啓史, 田中 洋, 生田義明, 佐藤伸隆, 田中洋平, 馬場秀夫: 急性膵炎(重症膵炎を含む). 救急・集中治療 20: 381-386, 2008.

2. 学会発表

- 1) 広田昌彦. 急性膵炎の発症にはオートファジーの機構が関与する. 第15回外科侵襲とサイトカイン研究会, 盛岡市, 2008年12月13日.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

ラット重症急性膵炎モデルにおける IL-15の動態

研究報告者 竹山宜典 近畿大学医学部外科学肝胆膵部門 教授

共同研究者

亀井敬子, 安田武生（近畿大学医学部外科学肝胆膵部門）

【研究要旨】

IL-15は急性膵炎臨床例においてその発症早期から上昇し、予後予測因子となることを報告している。今回、動物実験モデルにおける IL-15の発現と recombinant IL-15蛋白投与による治療効果を検討した。ラット重症急性膵炎モデルにおける IL-15の臓器発現を Western blot 法・免疫染色にて検討した結果、肺や肝臓などの障害臓器において IL-15の強発現が確認されたが、腎臓における発現は認めなかった。次に、recombinant IL-15蛋白を膵炎作成時に投与し、その治療効果を検討したところ、血清アミラーゼ、ALT 値の改善および、肺組織像の改善が認められた。IL-15は重症急性膵炎における治療のターゲットとなりうる可能性が示された。

A. 研究目的

IL-15とは、IL-2 と構造的類似性を有する炎症性サイトカインであり、単球やマクロファージなどで産生される。活性化 T 細胞におけるアポトーシスの抑制、細胞障害性 T 細胞や NK 細胞の活性化、接着分子の発現増強、各種サイトカインの産生を誘導する¹⁻³⁾。急性膵炎においては、その早期から上昇し、経過中の臓器障害、致死などの予測因子となることを、我々は報告している⁴⁾。そこで、本研究では、動物実験モデルにおける IL-15の発現と、recombinant IL-15蛋白を用いて、治療薬としての可能性を検討した。

B. 研究方法

Wistar 系雄性 rat 9 週齢を用いて、膵管内へ逆行性に 3%、20%デオキシコール酸を投与し、重症急性膵炎モデルを作成した。IL-15の発現は Western blotting 法、免疫染色にて確認した。次に、recombinant IL-15蛋白を膵炎作成直前に腹腔内投与し、その効果を確認した。（倫理面の配慮）

本研究のプロトコールに関しては、近畿大学動物実験委員会において審査を受け、動物愛護の観点からも、倫理面で問題なき事の承認を得て行った。

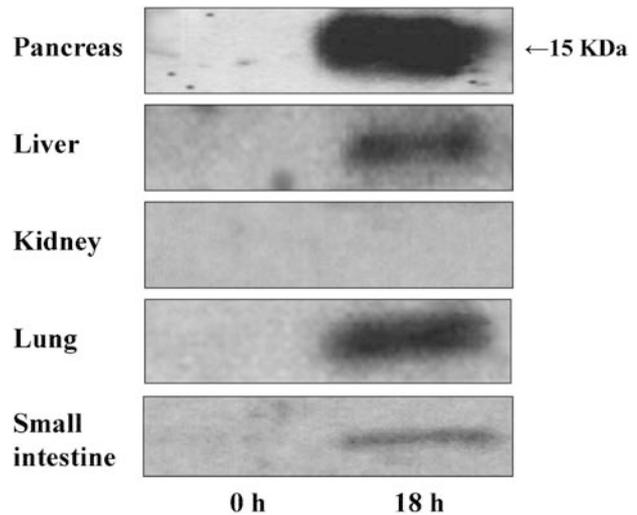


図1 障害臓器における IL-15発現(Western blotting 法) ピークは18時間でその後減弱した。膵、肝、肺、小腸では発現の増強が認められたが、腎での発現は認められなかった。

C. 研究結果

障害臓器における IL-15の発現を Western blotting 法で確認したところ、IL-15の発現は膵炎作成直後から徐々に増強し、18時間でピークを迎え、その後減弱した。膵、肝、肺、小腸では発現が増強していたが、腎での発現は認められなかった(図1)。免疫染色でも同様の結果であった。次に、3%デオキシコール酸18時間モデルにおいて、recombinant IL-15蛋白投与群では血清中の ALT 値の改善を認めた。AMY 値では改善は認めず、IL-15の発現を認

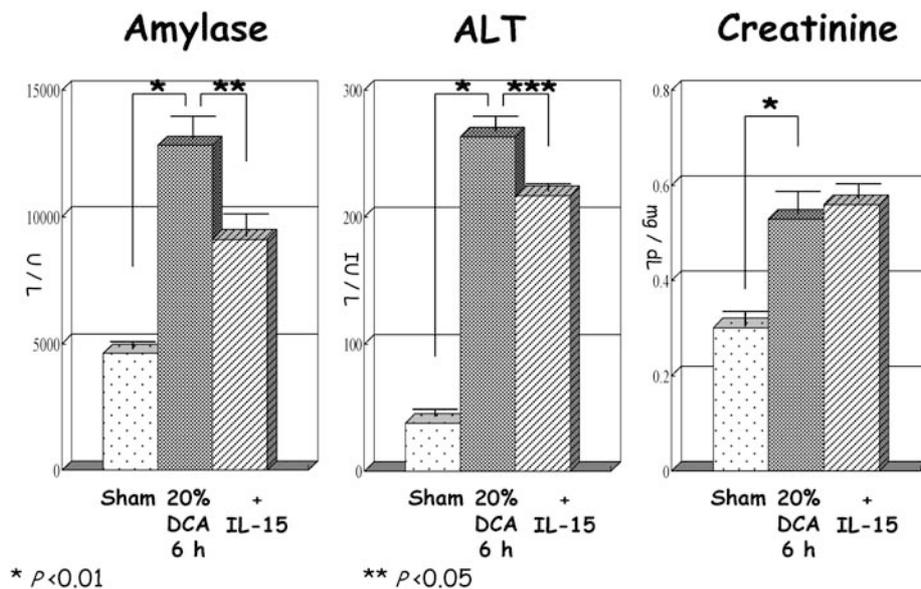


図2 recombinant IL-15蛋白投与効果-2

20%デオキシコール酸6時間モデルにおいては、recombinant IL-15蛋白投与群では、AMY, ALT 値の改善を認めた。

めなかった腎では効果はなかった。18時間の時点で、肺胞壁の炎症細胞浸潤、壁肥厚は著明に改善されていた。より短時間で臓器障害を起こすために、モデルを20%デオキシコール酸に変更し検討した。このモデルにおいては、recombinant IL-15蛋白投与群において、血清中のAMY, ALT 値の改善を認めた(図2)。

D. 考察

IL-15の代謝経路やどの程度の期間、効果があるかは未だ不明であるが、おそらく早期に代謝されていると考えられる。3% 18時間モデルで、Recombinant IL-15投与群においてAMY値が改善されなかったが、20% 6時間モデルで改善された理由として、早期にまず膵炎が抑えられ、時間経過とともに、IL-15効果が消失するものと推測される。臓器障害においては、膵炎が抑えられたことにより、アポトーシスが抑制され、臓器障害が改善しているものと考えられた。IL-15の代謝に関しては、今後の検討が必要である。

E. 結論

急性膵炎実験モデルにおいて、IL-15は障害臓器において発現が増強していた。IL-15投与により膵炎、肝機能障害改善効果が認められ、IL-15は、急性膵炎時に protective に作用して

いる可能性が示唆された。

F. 参考文献

1. Grabstein KH, Eisenman J, Shanebeck K, et al. Cloning of a T cell growth factor that interacts with the beta chain of the interleukin-2 receptor. *Science*. 1994; 264: 965-968.
2. Carson WE, Giri JG, Lindemann MJ, et al. Interleukin (IL) 15 is a novel cytokine that activates human natural killer cells via components of the IL-2 receptor. *J Exp Med*. 1994; 180: 1395-1403.
3. Burton JD, Bamford RN, Peters C, et al. A lymphokine, provisionally designated interleukin T and produced by a human adult T-cell leukemia line, stimulates T-cell proliferation and the induction of lymphokine-activated killer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994; 91: 4935-4939.
4. Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, et al. Serum interleukin-15 level is a useful predictor of the complications and mortality in severe acute pancreatitis. *Surgery*. 2007; 142: 319-326.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

EST 後膵炎の予防におけるメシル酸ナファモスタットの効果に関する検討

研究報告者 山口武人 千葉県がんセンター 診療部長

共同研究者

石原 武, 横須賀 収 (千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学)

【研究要旨】

メシル酸ナファモスタット (nafamostat mesilate : 以下 NM) は本邦で開発された合成蛋白分解酵素阻害薬である。ERCP 後に NM を投与した臨床研究において血中膵酵素上昇の抑制効果が報告されている。そこで EST 施行症例において NM の単回、術前～術中投与が、処置後の膵炎発症、高アミラーゼ血症発症の予防に有効であるか検討を行う。胆道系疾患にて EST を施行する patients に対し NM を投与し、治療直後、治療後 4 時間後、24 時間後の時点で、血液、尿 sample を採取し、血中アミラーゼ、尿中 TAP、臨床徴候を評価する。

A. 研究目的

急性膵炎は ERCP, EPT における主要な合併症の一つである。これら ERCP に関連した手技による急性膵炎 (以下 ERCP 膵炎 : Post-ERCP pancreatitis) の発症率は 1.3%~6.7% と報告されている。ERCP 膵炎を回避するため、risk 群の設定などさまざまな対策が講じられている。しかしながら、複数の論文をメタ解析した最近の報告でも、診断的 ERCP と治療的 ERCP において、急性膵炎の平均的発症率はそれぞれ 5.2%, 4.1% とされている¹⁾。

ERCP, EST 後には術後膵炎発症の有無を問わず血中 amylase 高値を示すことは従来より知られており、Pieper-Bigelow ら²⁾は ERCP 施行例の 75% にみられたとしている。多くは処置後 90 分から 4 時間後に peak となり、48 時間以内に正常化することから病的意義は少ないとされているが、この中に膵炎発症例も含まれることより処置に伴う膵障害の関与が示唆されている。この術後の高 amylase 血症に関する臨床的意義について、膵炎発症との関連性から検討が加えられており、LaFerla ら³⁾は ERCP 後早期 (2 時間後) より高値を示す例は有意に膵炎発症が多かった報告している。Gottlieb ら⁴⁾は ERCP 後 2 時間の血中 amylase 値 > 276 U/l, 血中 lipase 値 > 1000 U/l が膵炎発症の指標として有用であったと報告している。

ERCP 膵炎に関しては、現在までさまざまな chemoagent が予防目的で検討されてきたがいずれも確立した評価は得られていないのが現状である。

メシル酸ナファモスタット (nafamostat mesilate : 以下 NM) は分子量 540 の非ペプチド性合成蛋白分解酵素阻害薬である。酵素阻害作用はトリプシン、トロンビン、プラスミン、カリクレイン、ホスホリパーゼ A2, Xa 因子, XIIa 因子および補体系に対して認められている。分子量が小さいため特異抗体は産生されにくい反面、半減期が短いという特徴がある。ERCP 後に NM を投与した臨床研究においても、血中膵酵素上昇の抑制効果が報告^{18,19)}されており、ERCP 後の膵障害に対して NM が予防的に作用していることが示唆されている。

今回、我々は胆道疾患に対する EST 施行症例において NM の単回、術前～術中投与が、処置後の血液、尿サンプルの膵酵素値に影響を与えるかどうか検討することとした。

B. 研究方法

胆道系疾患にて EST を施行する patients に対し、NM 20 mg を単回、術前 15 分前より術中にかけて点滴静注し、治療直後、治療後 4 時間後、24 時間後の時点で、血液、尿 sample を採取し、血中アミラーゼ、尿中 TAP、臨床徴

候を評価する。参加施設は当科および関連施設で内視鏡治療の件数の多い center 病院である。EST 施行時に NM を投与することに対し同意が得られた症例を対象とし、同意が得られなかった症例に対しても、術後膵炎診断の必要性から血液、尿検査での monitoring に同意された症例に対しては術後の諸検査を施行することとした。いずれにも同意されなかった症例に対しては、厳重に経過観察し通常の routine 検査（術翌日の血液、尿検査）と臨床徴候により術後膵炎の評価を行なうこととした。術後膵炎の定義は、術後より少なくとも24時間持続する腹痛で、血中膵酵素(amylase)が施設基準値上限の2倍以上とし、重症度は Cotton 分類に準じた⁷⁾。高アミラーゼ血症は腹痛等伴わず、血中膵酵素(amylase)が施設基準値上限の2倍以上のものと定義した。

除外基準は、急性膵炎症例、慢性膵炎症例、膵十二指腸領域の腫瘍、EST 既施行例、steroid や somatostatin, octreotide を使用中の症例、腎不全症例、NM に対しアレルギー歴のある症例である。

C. 研究結果(倫理面への配慮)

EST 施行時に NM を投与することに対し同意が得られた症例に対しては、NM 投与にとりなう合併症(皮疹、アレルギー症状など)に十分留意し、同意が得られなかった症例に対しても、厳重に経過観察し、少しでも膵炎の兆候が認められた場合には通常の膵炎治療を即刻開始し、研究参加の有無によって治療開始に差が生じないように配慮した。また、集計、報告にあたっては個人情報保護の管理に十分留意する。

D. 考察

我が国においては、NM をはじめ、メシル酸ガベキサート、ウリナスタチンといった蛋白分解酵素阻害剤は急性膵炎の治療に用いられており、特に浮腫性急性膵炎に対しては経静脈投与により血中膵酵素上昇を抑制する効果が認められている。術後膵炎に対しても、ひとたび膵炎が発症すれば進展範囲を予測することは困難であり重症化する危険性もあることから、上記

蛋白分解酵素阻害剤は積極的に使用されているのが現状である。

ERCP 後に NM を投与した臨床研究において血中膵酵素上昇の抑制効果が報告されているが、無作為化比較対照試験は現在まで施行されていない。EST 施行時にあらかじめ NM を投与しておくことは、EST 手技に伴い活性化した膵逸脱酵素を早期より阻害し、膵障害の進展や臓器障害を防止する効果が期待される。

E. 結論

ERCP 後に NM を投与した臨床研究から、血中膵酵素上昇の抑制効果が報告されている。今回の臨床研究は、ERCP 後の膵障害に対する術前～術中の NM 単回投与の効果をみるのが目的である。

F. 参考文献

1. Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, Minoli G, Crosta C, Comin U, Ferritta A, Prada A, Passoni GR, Testoni PA. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 417-423.
2. Pieper-Bigelow, Strocchi A, Levitt MD. Where does serum amylase come from and where does it go? *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 19: 793-810.
3. LaFerla G, Gordon S, Archibald M, Murray WR. Hyperamylasemia and acute pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Pancreas* 1986; 1: 160-163.
4. Gottlieb K, Sherman S, Pezzi J, Esber E, Lehman GA. Early recognition of post-ERCP pancreatitis by clinical assessment and serum pancreatic enzymes. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1553-1557.
5. Fukumoto K, Yoshikawa T, Kogawa T. Effects of a protease inhibitor, FUT-175, on pancreatic enzymes released after endoscopic retrograde cholangio-pancreatography. *J Clin Biochem Nutr* 1988; 4: 157-163.
6. Ohnishi H, Katagiri K, Hoshino M. Increases in

serum pancreatic enzymes following endoscopic retrograde pancreatography and the suppressive effects of synthetic protease inhibitors. Nagoya Med J 1989; 34: 29-37.

7. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. Gastrointest Endosc 1991; 37: 383-393.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願，取得状況(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

ERCP 関連膵炎予防法としての膵管ステント留置術 第2報

研究報告者 明石隆吉 熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター 所長

共同研究者

清住雄昭, 上田城久朗, 相良勝郎 (熊本地域医療センター・医師会病院)

浜田知久馬 (東京理科大学工学部経営工学科)

【研究要旨】

ERCP 関連膵炎は乳頭浮腫や乳頭括約筋攣縮による膵液流出障害により発症し重症化する可能性が高い。我々は、膵炎発症頻度の高い pancreatic sphincter precutting 施行後に、膵管内圧上昇阻止を目的とした膵管ステント留置術を施行している。

今回、膵管ステント留置群(n=23)と、膵管ステント非留置群(n=157)での、血清アミラーゼの検査前値と後値を比較検討した。

膵管ステント留置術施行群の術前後の血清アミラーゼ値は、前値は最小値26.00 IU/L, 最大値562.00 IU/L, 平均値(中央値)130.17 IU/L(101.00 IU/L), 後値は最小値35.00 IU/L, 最大値1340.00 IU/L, 平均値(中央値)181.04 IU/L(107.00 IU/L), 前後値の差は、最小値-390.00 IU/L, 最大値1263.00 IU/L, 平均値(中央値)50.87 IU/L(15.00 IU/L)であった。

膵管ステント留置術非施行群の術前後の血清アミラーゼ値(n=157)は、前値は最小値26.00 IU/L, 最大値583.00 IU/L, 平均値(中央値)123.40 IU/L(95.00 IU/L), 後値は最小値32.00 IU/L, 最大値7250.00 IU/L, 平均値(中央値)368.14 IU/L(126.00 IU/L), 前後値の差は、最小値-343.00 IU/L, 最大値7135.00 IU/L, 平均値(中央値)244.78 IU/L(12.00 IU/L)であった。

両群のアミラーゼ前値には有意差を認めなかったが(p=0.8112), 両群のアミラーゼ後値(p=0.0317)に有意差を認め、さらに両群のアミラーゼ前後値の差(p=0.0321), 比(p=0.0286)に各々有意差を認めたが、対数比には(p=0.0994)有意差を認めなかった。

以上より、膵炎発症の高危険群と考えられる pancreatic sphincter precutting 施行に際して、大きなアミラーゼ上昇のみを抑制した。すなわち、PEPの発症予防に対して膵管ステント留置術に併用して蛋白分解酵素阻害剤の十分量の投与が望まれる。

A. 研究目的

ERCP 関連膵炎(Post ERCP pancreatitis: PEP)は、膵管上皮損傷や膵腺房細胞障害、あるいは乳頭浮腫や乳頭括約筋攣縮による膵液流出障害が生じることにより発症し重症化する可能性が高い^{1~11)}。膵管閉塞や血流障害によって惹起される膵細胞のpH低下が加わると、膵腺房細胞内でのトリプシンの活性化が起きる¹²⁾。したがって、膵管内圧減圧術はPEPの膵炎発症及び重症化の予防策として有効な手技である可能性が高い。我々は、膵炎発症頻度の高い膵管括約筋切開術(pancreatic sphincter precutting: PSP)^{13,14)}に対する膵管ステント留置術の、術後膵炎発症及び重症化の予防策効果

を報告しているが、今回症例を追加し膵管ステント留置術のPEPの発症・重症化に対する予防効果を検討する。

B. 研究方法

2006年4月からPSP後に膵管ステント留置術を施行する。使用する膵管ステントは、ハナコ社製5Frの片側ピグテールチューブ、タイプ:TMI有効長30mm, サイドホール8個つき, 自然脱落型。PSP後に膵管ステントを留置する。膵管ステントを留置した群を膵管ステント留置群とする。対象として、1991年1月から2006年3月までにPSPのみを施行した群を膵管ステント非留置群とする。膵管ステント

表1 膵管括約筋切開術施行前後における膵管ステント留置群と非留置群のアミラーゼ値の変動に関する要約統計量

オブザーベーション group	数	変数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値
ステント	23	pre	130.17	128.86	26.00	562.00	101.00
		post	181.04	268.14	35.00	1340.00	107.00
		dif	50.87	294.85	-390.00	1263.00	15.00
		ratio	1.93	3.41	0.19	17.40	1.25
		log	0.20	0.82	-1.66	2.86	0.22
非ステント	157	pre	123.40	101.31	26.00	583.00	95.00
		post	368.18	816.30	32.00	7250.00	126.00
		dif	244.78	805.82	-343.00	7135.00	12.00
		ratio	4.23	9.36	0.21	63.04	1.15
		log	0.52	1.11	-1.54	4.14	0.14

dif = post-pre;
ratio = post/pre;
log = log(post/pre);

留置群と非留置群の両群間での膵炎の発症頻度、重症度、両群間での血清アミラーゼ値の検査前値と後値の比較、検査前後の血清アミラーゼ値の差により上昇の程度を統計学的に比較検討する。PEPの診断は厚生労働省の膵炎診断基準を満たした場合とする^{15,16}。PSPは入院を前提として施行する。PEPの重症度判定はRanson scoreを使用する¹⁷。血清アミラーゼ測定は5-Chloro-4-nitrophenyl-4-galactopyranosylmaltoside 基質法による(正常値40-135 IU/L)。基本的に入院時採決による血清アミラーゼ値を検査前値、検査後翌朝の採決による血清アミラーゼ値を検査後値とする。統計学的解析用ソフトにはSAS V9.1を使用する。これも一般的に行われている手技であり、倫理面での問題は無いと判断する。

C. 研究結果

2006年4月より2008年3月までに standard papillotome の選択的胆管内挿入困難例23例にPSPを施行し、その全例に膵管ステント留置術を施行した。症例の内訳は男性7例、女性16例、年齢37~91歳(平均72歳)で、対象疾患は胆管結石14例、胆管癌3例、膵頭部癌2例、乳頭機能不全1例、その他3例であった。これら膵管ステント留置術施行23例には術後膵炎の発症は認めなかった。一方、1991年1月から2006年3月までに施行したPSP後膵管ステント非留置群は250例であった。症例の内訳は男性108例、女性142例、年齢29~96

歳(平均69歳)で、対象疾患は胆管結石161例、胆管癌28例、膵頭部癌17例、胆嚢癌12例、乳頭部癌6例、乳頭機能不全3例、その他23例であった。これら250例には、軽症膵炎を13例(5.2%)に認めた。発症頻度には両群間に有意差は認めなかった(p=0.7716)。膵管ステント留置術施行群のPSP施行前後の血清アミラーゼ値であるが、表1のように、前値は最小値26.00 IU/L、最大値562.00 IU/L、平均値(中央値)130.17 IU/L(101.00 IU/L)、後値は最小値35.00 IU/L、最大値1340.00 IU/L、平均値(中央値)181.04 IU/L(107.00 IU/L)であった。前後値の差は、最小値-390 IU/L、最大値1263.00 IU/L、平均値(中央値)50.87 IU/L(15.00 IU/L)であった。PSP施行前後の血清アミラーゼ値が判明している膵管ステント非留置群は157例であった。これら膵管ステント留置術非施行群のPSP施行前後の血清アミラーゼ値(n=157)は表1のように、前値は最小値26.00 IU/L、最大値583.00 IU/L、平均値(中央値)123.40 IU/L(95.00 IU/L)、後値は最小値32.00 IU/L、最大値7250.00 IU/L、平均値(中央値)368.14 IU/L(126.00 IU/L)であった。前後値の差は、最小値-343.00 IU/L、最大値7135.00 IU/L、平均値(中央値)244.78 IU/L(12.00 IU/L)であった。等分散性が成り立たなかったため、統計学的検定はAspin-Welch検定によって行った。

図1のように、両群のアミラーゼ前値には有意差を認めなかったが(p=0.8112)、図2の

前値 Aspin-Welch検定
t=0.24 p= 0.8112

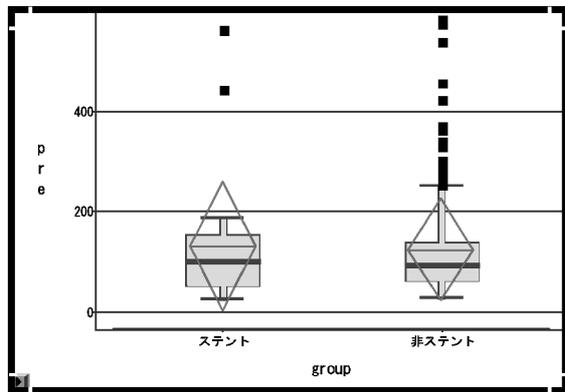


図1 膵管括約筋切開術施行前のアミラーゼ値に両群に有意差なし

前後差 Aspin-Welch検定
t=-2.18 p=0.0321

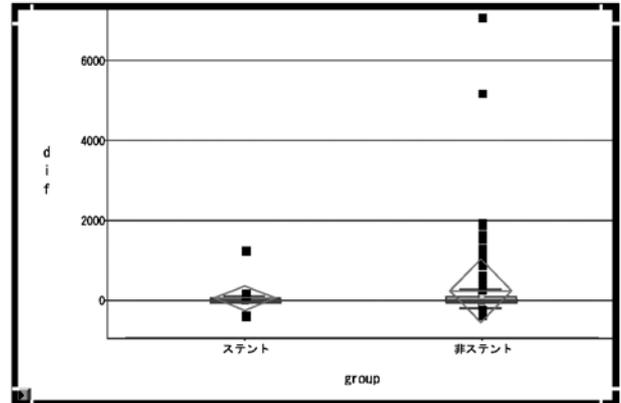


図3 膵管括約筋切開術施行前後のアミラーゼ値の差に両群に有意差あり

後値 Aspin-Welch検定
t=-2.18 p= 0.0317

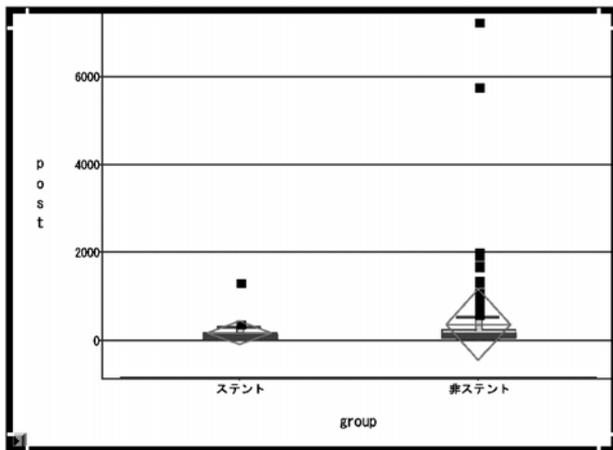


図2 膵管括約筋切開術施行後のアミラーゼ値に両群に有意差あり

前後比 Aspin-Welch検定
t=-2.23 p=0.0286

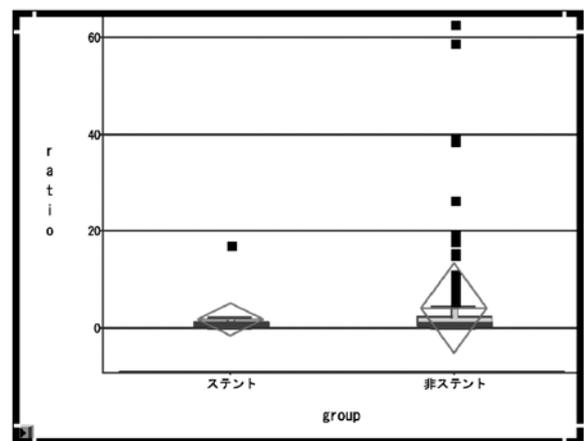


図4 膵管括約筋切開術施行前後のアミラーゼ値の比に両群に有意差あり

ように、両群のアミラーゼ後値に有意差を認めた($p=0.0317$)。さらに図3, 4のように、両群のアミラーゼ前後値の差($p=0.0321$)、前後値の比($p=0.0286$)、図5のように前後値の対数比($p=0.0994$)には有意差を認めなかった。

D. 考察

膵炎発症頻度に関しては現時点では母数の要因から両群間に有意差は認めなかった。両群のアミラーゼ前値には有意差を認めなかったが、両群のアミラーゼ後値に有意差を認めた($p<0.05$)。さらに、両群のアミラーゼ前後値の差

($p<0.05$)、両群の前後値の比($p<0.01$)に有意差を認めたが、両群の前後値の対数比($p<0.05$)には有意差を認めなかった。

つまり、PSP 施行に際して膵管ステントにより膵管内圧の上昇を阻止することは、検査後のアミラーゼ値上昇を抑制するが、それは大きなアミラーゼ上昇に対してのみ有効であった。したがって、PEPの予防には、膵管ステントのみでは不十分であると考えられる。

蛋白分解酵素阻害剤の予防的投与については1970年代より試みられているが、その有効性は未だに明らかでない。予防的投与には、検査

log前後比 Aspin-Welch検定

t=-1.69 p=0.0994

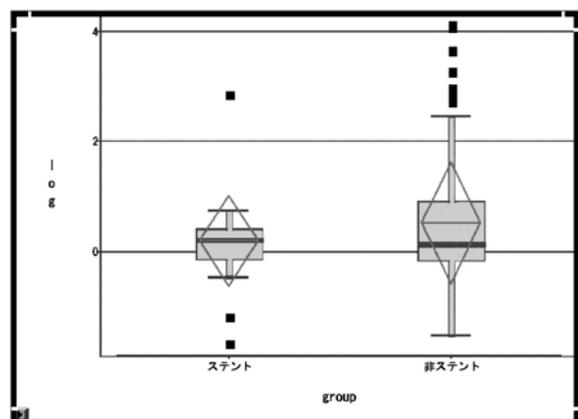


図5 膵管括約筋切開術施行前後のアミラーゼ値の対数比に両群に有意差なし

前より投与開始し、一定時間持続投与することが有効とする報告もあるが、一方、検査後投与でも薬剤の血中濃度を一定時間維持することのほうが重要とする報告もある^{18~23)}。

近年、蛋白分解酵素阻害剤の予防的投与は無効との報告が多いが、トリプシン阻害に必要な有効血中濃度の維持が薬理学的に困難な投与方法による成績を多重解析しても、その有効性の正当評価はできない^{24~27)}。

各蛋白分解酵素阻害剤は体重50 kgで換算した場合、メシル酸ナファモスタットではKi値0.16 nMでトリプシン阻害作用を示すが、投与速度10 mg/hrで作用の維持可能となり、有効血中濃度到達時間は投与開始後約15~20分後で、投与終了後5~10分後に血中から消失する²⁸⁾。ウリナスタチンでは投与速度50,000 U/hrでトリプシン阻害作用を示すIC₅₀値6.8 U/mlを維持可能とされ、血中濃度は投与開始後約30分後で20 U/mlに到達(生体内に通常10 U/ml存在する)し、投与終了後2 hr後に血中から消失する²⁹⁾。メシル酸ガベキセートはKi値0.22 μMでトリプシン阻害作用を示すが、投与速度100 mg/hr投与で0.26 μMを維持可能とされ、有効血中濃度到達時間は投与開始後約5分後で、投与終了後40~60秒後に血中から消失する³⁰⁾。

検査後24時間以降ではPEP発症の報告例が文献的には認められない。必要・十分量の蛋白

分解酵素阻害剤を検査前より投与し、その後も一定時間でできれば24時間持続投与することで、トリプシン阻害が可能な血中濃度を維持する必要があると考える。一方、その実施には副作用や費用面での問題が生じる。持続動注療法にさえ、その有効性に対するエビデンスは無い²³⁾。

また、膵外分泌抑制剤のSomatostatinや蛋白分解酵素阻害剤のメシル酸ガベキセートにはOddi氏筋の弛緩作用があるとする報告があり³¹⁾、その投与方法によっては膵管内圧上昇抑制によるPEP発症予防の可能性のあるものの明確ではない^{32~34)}。一方、somatostatin合成薬のoctreotideはOddi氏筋を収縮させる^{35,36)}。Oddi氏筋弛緩作用を持つとされる他の薬剤の効果も不明である^{37,38)}。

E. 結論

膵管ステントは膵炎発症の予防法として有用であると考えられるが、同時に十分量の蛋白分解酵素阻害剤を適切な時期から投与することが望ましいと考えられる。

F. 参考文献

1. Mairose UB, Wurbs D, Classen M. Santorini's duct-an insignificant variant from normal or an important overflow valve?. *Endoscopy* 1978; 10: 24-29.
2. Hamilton I, Lintott J, Rothwell J, Axon TR. Acute pancreatitis following endoscopic cholangiopancreatography. *Clinical Radiology* 1983; 34: 543-546.
3. Bub H, Burner W, Riemann JF, Stolte M. Morphology of the pancreatic ductal epithelium after traumatization of the papilla of Vater or endoscopic retrograde pancreatography with various contrast media in cats. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 581-592.
4. LaFerla G, Gordon S, Archibald M, Murray WR. Hyperamylasaemia and acute pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Pancreas* 1986; 1: 160-163.
5. Cohen N, Lipshutz W, Wright S, Aronchick C.

- Pancreatic duct occlusion: a possible etiologic factor in pancreatitis post-ERCP and sphincter of Oddi manometry (SOM). *Gastrointest Endosc* 1989; 35: 166A.
6. Nowak A, Nowakowska-Dutawa E, Rybicka J. Patency of the santorini duct and acute biliary pancreatitis. A prospective ERCP study. *Endoscopy* 1990; 22: 124-126.
 7. Lerch MM, Saluja AK, Runzi M, Dawra R, Saluja M, Steer ML. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in Opossum. *Gastroenterology* 1993; 104: 853-861.
 8. Arendt T, Stoffregen C, Kloehn S, Monig H, Nizze H, Folsch UR. Santorini's duct-risk factor for acute pancreatitis or protective morphologic variant? Experiments in rabbits. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1997; 9: 569-573.
 9. 明石隆吉. ERCP 後膵炎の重症化機序 —EST 後膵炎, 胆石膵炎と比較して—. *膵臓*. 2001; 16: 83-94.
 10. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JB, Bjorkman DJ, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 425-434.
 11. Akashi R, Kiyozumi T, Tanaka T, Sakurai K, Oda Y, Sagara K. Mechanism of pancreatitis caused by ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 50-54.
 12. Cook LJ, Musa OA, Case RM. Intracellular transport of pancreatic enzymes. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 219: 1-5.
 13. Akashi A, Kiyozumi T, Jinnouchi K, Yoshida M, Adachi Y. Pancreatic sphincter precutting to gain selective access to the common bile duct: a series of 172 patients. *Endoscopy* 2004; 36: 405-410.
 14. Akashi A, Kiyozumi T, Sagara K. What are the recent trends in precut papillotomy?. *Gastroenterological Endoscopy* 2005; 47: 2623-2631.
 15. Yamamoto M, Saitoh Y. Severe acute pancreatitis in Japan. *J Hep Bil Pancr Surg* 1996; 3: 203-209.
 16. Sunamura M, Lozonschi L, Takeda K, Kobari M, Matsuno S. Criteria for diagnosis of acute pancreatitis in Japan and clinical implications. *Pancreas* 1998; 16: 243-249.
 17. Ranson JHC. Acute pancreatitis: surgical management. *The Pancreas* In: Go VLW, DiMagno EP, Gardner JD et al (ed). *Biology, Pathology and Disease*, 2nd edn New York: Raven Press, 1993; 637-648.
 18. Tsujino T, Komatsu Y, Isayama H, et al. Ulinastatin for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 376-83.
 19. 辻野 武, 伊藤由紀子, 中井陽介, ほか. ERCP 後膵炎に対するウリナスタチンの予防効果. *胆と膵* 2006; 27: 545-50.
 20. Cavallini G, Tittobello A, Frulloni L, et al. Gabexate for the prevention of pancreatic damage related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *N Eng J Med* 1996; 335: 919-23.
 21. Pezzili R, Miglioli M. Multicentre comparative study of two schedules of gabexate mesilate in the treatment of acute pancreatitis. *Italian Acute Pancreatitis Study Group. Dig Liver Dis*. 2001; 33: 49-57.
 22. Pezzilli R, Gabbrielli A, Labate AMM, et al. Does gabexate mesilate affect serum concentrations of acute phase proteins after endoscopic retrograde cholangiopancreatography examination? *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 851-5.
 23. 急性膵炎の治療. 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会(編): エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン 第2版. 金原出版(株), 東京, 2007; 91-127.
 24. Testoni PA, Mariani A, Masci E, et al. Frequency of post-ERCP pancreatitis in a single tertiary referral centre without and with routine prophylaxis with gabexate: a 6-year survey and cost-effectiveness analysis. *Dig Liver Dis* 2006;

- 38: 588-95.
25. Fujishiro H, Adachi K, Imaoka T, et al. Ulinastatin shows preventive effect on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in a multicenter prospective randomized study. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1065-9.
 26. Fujishiro H, Adachi K, Imaoka T, et al. Ulinastatin shows preventive effect on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in a multicenter prospective randomized study. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1065-9.
 27. Rudin D, Kiss A, Wetz RV, Sottile VM. Somatostatin and gabexate for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis prevention: Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jun 7; [Epub ahead of print].
 28. 南保俊雄, 大槻俊治, 神 義容, ほか. FUT-175 (Nafamostat mesilate) の生体内動態に関する研究. *基礎と臨床* 1984; 18: 467-488.
 29. 大澤信雄, 高橋靖雄, 土屋徳弘, ほか. Ulinastatin の生体内動態(1): ラット, マウスおよびウサギにおける静脈内投与後の生体内動態. *薬物動態* 1990; 5: 103-17.
 30. 李晶熙, 大野博之, 田中美鈴, ほか. Serine Proteinase 阻害剤としての Gabexate Mesilate と Nafamostat mesilate の酵素阻害スペクトルの相違について. *現代医療* 1987; 19: 179-87.
 31. 山里晃弘, 森雅 信, 三村 久, ほか. 正常犬および胃切除犬の胆嚢, オッジ括約筋, 十二指腸に対する gabexate mesilate (FOY) の効果. *J. Smooth Muscle Res* 1991; 27: 87-96.
 32. 明石隆吉. ERCP 後膵炎の重症化機序—EST 後膵炎, 胆石膵炎と比較して—. *膵臓* 2001; 16: 83-94.
 33. Akashi R, Kiyozumi T, Sagara K, et al. Mechanism of pancreatitis caused by ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 50-4.
 34. 明石隆吉, 清住雄昭, 相良勝郎, ほか. ERCP 後膵炎の重症化機序とその予防. *胆と膵* 2006; 27: 563-70.
 35. Binmoeller KF, Dumas R, Harris AG, et al. Effect of somatostatin analog octreotide on human sphincter of Oddi. *Dig. Dis. Sci* 1992; 37: 773-7.
 36. Poon RTP, Yeung C, Lo CM, et al. Prophylactic effect of somatostatin on post-ERCP pancreatitis: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 593-8.
 37. Ohashi A, Tamada K, Tomiyama T, et al. Epinephrine irrigation for the prevention of pancreatic damage after endoscopic balloon sphincteroplasty. *J gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 568-71.
 38. Gorelick A, Barnett J, Chey W, et al. Botulinum toxin injection after biliary sphincterotomy. *Endoscopy*. 2004; 36: 170-3.

G. 研究発表

1. 論文発表, 別添

2. 学会発表

- 1) 明石隆吉. 第17回日本消化器内視鏡学会四国セミナー. 胆・膵・乳頭部疾患の診断と治療—ERCP 後膵炎の予防を含めて—.
- 2) 明石隆吉. 第20回日本消化器結石診療研究会. EST 大切開法のコツと工夫.
- 3) 明石隆吉. 第42回日本成人病(生活習慣病)学会. 一般演題 消化器5 メタボリックシンドロームと膵機能.
- 4) 上田城久朗, 明石隆吉, 清住雄昭. 第75回日本消化器内視鏡学会総会. PD-7: ERCP 後膵炎の予防と対策.
- 5) 清住雄昭, 明石隆吉, 上田城久朗. 第75回日本消化器内視鏡学会総会. MVS-30: EST 大切開法のコツと工夫—十二指腸憩室内乳頭例を中心に—.
- 6) 上田城久朗, 明石隆吉, 大内田義博, 清住雄昭. 第91回日本消化器病学会九州支部例会. 第85回日本消化器内視鏡学会九州支部例会. シンポジウム2: 九州地区での消化器内視鏡トレーニングの工夫と取り組み. S2-15: ERCP 習得のための教育システム.

- 7) 中原和之, 明石隆吉, 上田城久朗, 清住雄昭. 第44回日本胆道学会学術集会. ワークショップ3: 胆道へのアプローチ困難例に対する工夫. W3-7: 通常型パピロトームによるプレカッティング—膵管括約筋切開術.
- 8) 中原和之, 清住雄昭, 上田城久朗, 陣内克紀, 山之内健伯, 田村文雄, 宮本英明, 堤 英治, 明石隆吉. 第86回日本消化器内視鏡学会支部例会. 第92回日本消化器病学会支部例会. ワークショップ1: W1-010 ERCP 関連膵炎高危険群における膵管ステント留置の有用性—プレカット症例を中心に—.
- 9) 宮本英明, 中原和之, 上田城久朗, 清住雄昭, 陣内克紀, 山之内健伯, 田村文雄, 堤 英治, 明石隆吉. 第86回日本消化器内視鏡学会支部例会. 第92回日本消化器病学会支部例会. 総胆管結石に対して non-EST/EBD 施行後に重症膵炎を起した1例

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

当院における重症急性膵炎の治療成績，死亡例の臨床像

研究報告者 桐山勢生 大垣市民病院消化器科 医長

共同研究者

熊田 卓，谷川 誠，金森 明（大垣市民病院消化器科）

【研究要旨】

今回，現在の実地臨床病院における重症急性膵炎に対する治療の現状と限界を明らかにするため，大垣市民病院において1986年以降に経験された重症急性膵炎自験例114例の治療成績と死亡例の臨床像を調査検討した．重症度の内訳は重症度Ⅰ：94例(82.4%)，Ⅱ：13例(11.4%)，最重症7例(6.1%)であった．重症急性膵炎114例中死亡例は18例15.8%で，重症度Ⅰの死亡率は7.4%(7/94例)，重症度Ⅱでは46.2%(6/13例)，最重症では71.4%(5/7例)であった．死亡例の平均年齢は64.6歳(24～93歳)で，18例中5例が85歳以上の超高齢者であり，特に3例は90歳以上の超高齢者であった．この3例を除く15例の死亡例で8例53.3%が多臓器不全によるものであり，残りの7例46.7%が膵周辺の腹腔内臓機の合併症によるものであった．さらに3例は，来院後治療に対する反応がなく急速に病状が悪化し5日以内に死の転帰となっていた．重症急性膵炎の治療の原則は，循環血液量の低下を補う十分な輸液，ICUでの全身管理とされ，これにより重症度Ⅱでも半数は救命できるといえる．しかし，依然として最重症の予後は不良であり，なかには全く治療に反応せずに電撃的な経過で死に至った症例も経験された．

A. 研究目的

近年，重症急性膵炎の予後は，適切な輸液管理を中心とした集中治療により改善されてきているが，依然として良性疾患でありながら不幸な転帰となる症例は少なくない．今回，現在の実地臨床病院における重症急性膵炎に対する治療の現状と限界を明らかにするため，大垣市民病院・自験例での死亡例の検討を中心に重症急性膵炎の治療成績を検討し報告する．

B. 研究方法

1986年以降に当院で経験された急性膵炎474例中，厚生労働省重症度判定基準にて重症と判定された114例(24.1%)を対象に，その治療成績と死亡例の臨床像を調査した．なお，今回使用した重症度判定基準は，本年度改訂される以前の旧重症度判定基準を用いた．

(倫理面への配慮)

調査にあたっては，プライバシー保護のため患者氏名を用いず，ID番号，年齢，性別で患者の同定を行なった．

C. 研究結果

重症度の内訳は重症度Ⅰ：94例(82.4%)，Ⅱ：13例(11.4%)，最重症7例(6.1%)であり，膵炎の成因別には，アルコール性43例，胆石性33例，特発性31例，その他7例であった．なお，114例中3例は90歳以上の超高齢者であったが，いずれもICUでの集学的治療などの積極的な治療は希望されなかったため治療成績の検討からは除外した．

1. 重症急性膵炎の治療成績

重症急性膵炎114例中死亡例は18例15.8%であった．死亡率と年齢には関連はみられなかったが，81歳以上の高齢者では死亡率が高かった．また，成因別には，アルコール性・11.6%(5/43)，胆石性・15.2%(5/33)，特発性・25.8%(8/31)で，当院自験例では特発性で死亡率が高い傾向がみられた．

1) 重症度別にみた治療成績

重症度Ⅰの死亡率は7.4%(7/94例)，重症度Ⅱの死亡率は46.2%(6/13例)，最重症の死亡率は71.4%(5/7例)であった．(図1)なお，早期合併症とされる全身の重要臓器不全をきたし

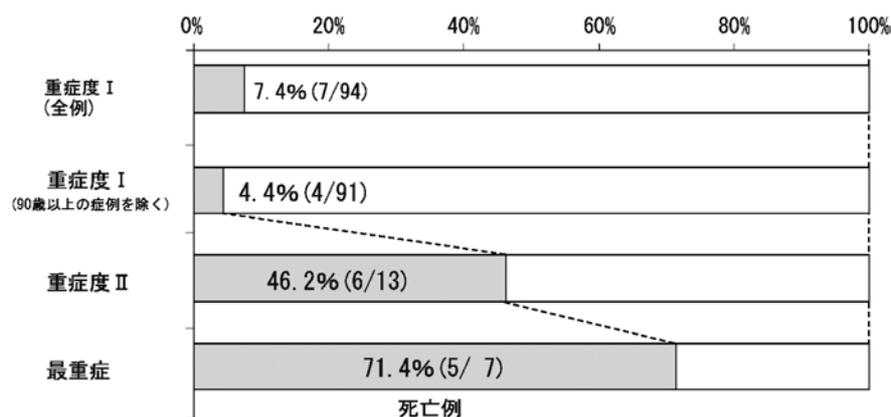


図 1 重症度別にみた死亡率

表 1 膵炎合併症と死亡率

	n =	死亡率
全身臓器不全	23	52.2% (12/23)
→膵局所合併症(-)	16	68.8% (11/16)
膵局所合併症	20	40.0% (8/20)
全身臓器不全(+)	13	38.5% (5/13)
〃 (-)	7	42.9% (3/ 7)
[内訳] 膵膿瘍	9	
膵仮性嚢胞(感染, 出血, 増大)	4	
感染性膵壊死	3	
腸管壊死	3	
腹腔内出血	1	
他病死(急性肺炎)	1	

表 2 重症急性膵炎(n=114)に対する治療法の選択とその死亡率

ICUでの全身管理	21(18.4%)	13(61.9%)
[特殊治療]		
蛋白分解酵素阻害剤・抗生剤の動注療法	15(13.2%)	7(42.1%)
CHDF	14(12.3%)	9(64.3%)
腹膜灌流	3(2.6%)	2(66.7%)
(膵炎合併症に対する)手術	11(9.6%)	3(27.3%)
[死亡例(n=15)における特殊治療]		
ICUでの全身管理		13(86.7%)
蛋白分解酵素阻害剤・抗生剤の動注療法		7(46.7%)
CHDF		9(60.0%)
腹膜灌流		2(13.3%)

た症例は21例であったが、その内10例(47.6%)が死亡、一方、後期合併症とされる膵局所合併症は20例にみられ、その内8例(40.0%)が死亡していた。(表2)

2) 治療内容とその治療成績

重症急性膵炎111例に対して施行されていた治療をみると、ICUでの全身管理は21例(18.4%)に行われていたが、その13例(61.9%)は死の転帰となっていた。また、特殊療法として蛋白分解酵素阻害剤・抗生剤の動注療法が15例27.0%に行われていたが、その7例(42.1%)が死亡、CHDFは14例13.5%に行われていたが、9例(64.3%)が死亡していた。(表1)

2. 重症急性膵炎・死亡例の臨床像

1) 年齢, 成因, 重症度

平均年齢は64.6歳(24~93歳)で、18例中5例が85歳以上の超高齢者であった。成因別にみると、特発性と特発性が最も多く8例(53.3%)で、そしてアルコール性ならびに胆石性が、各々5例(33.3%)であった。重症度別に

みると、重症度 I, II が各々4例(26.7%), 6例(40.0%), そして最重症が5例(33.3%)であった。(図2)

2) 治療内容

15例中13例(86.7%)ではICUでの全身管理が行われ、特殊療法として蛋白分解酵素阻害剤・抗生剤の動注療法が7例46.7%に、CHDFは9例60%, 腹膜灌流が2例13.3%に施行されていた。(表1)

3) 膵炎合併症

重症急性膵炎死亡例15例中8例53.3%が多臓器不全によるものであり、残りの7例46.7%が膵周辺の腹腔内蔵機の合併症によるものであった。重症度別にみると最重症では、8割が全身の臓器不全による死亡であったのに対し、重症度 I では75%が膵局所の合併症によるものであった。最重症例に対しては現在でも発症早期における MOF に対する治療成績には限界があるといえる。(図3)

4) 臨床経過

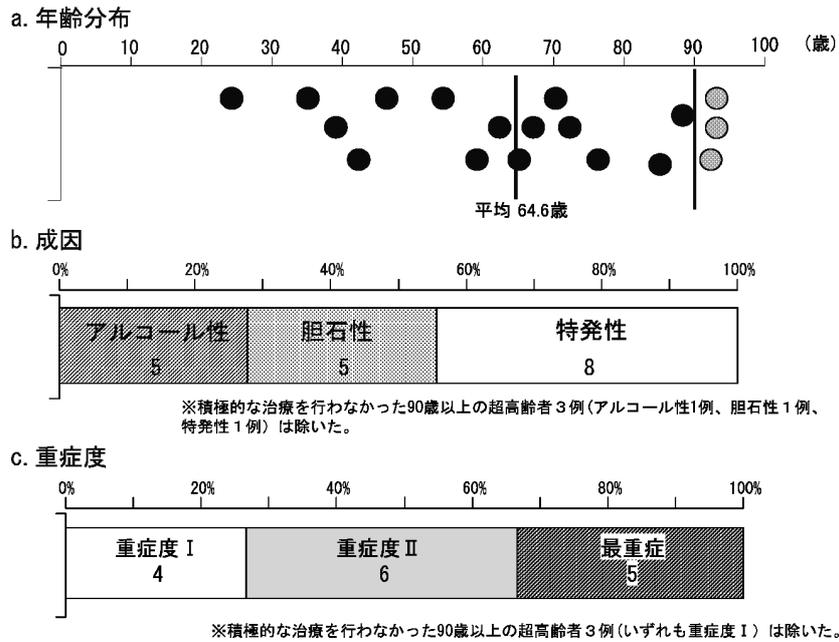


図2 重症急性膵炎・死亡例の臨床像

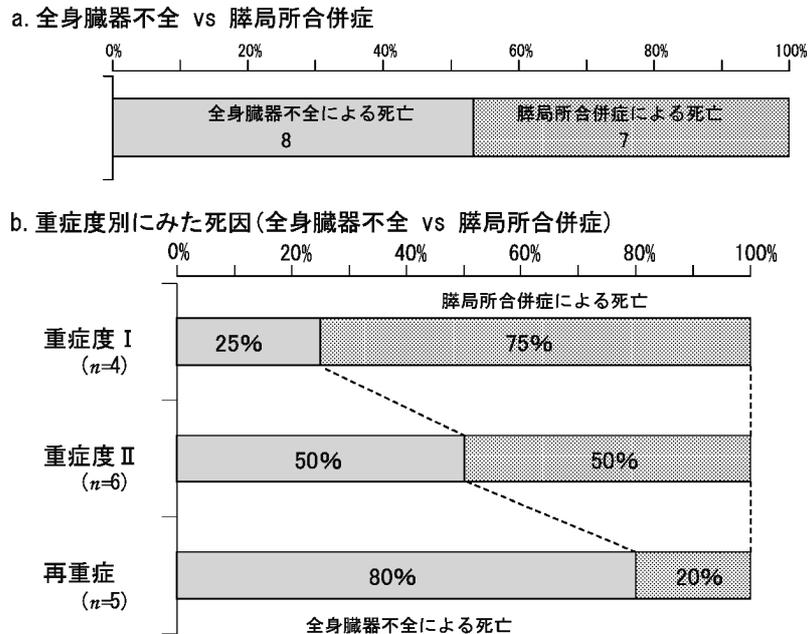


図3 重症急性膵炎死亡例の臨床像(2)：膵炎合併症

死亡までの日数をみると平均46.1日(1~197日)であった。なお、積極的な治療を行わなかった90歳以上の超高齢者は重症度Ⅰであったが2例は3日以内に死亡していた。15例中10例は1ヶ月以内に死亡していたが、その内3例では大量輸液、ICUでの呼吸循環管理、CHDFや動注療法などの特殊治療に対する反応が全くみられず、5日以内に死の転帰となり急激な経過となっていた。(図4)その代表的な2例の臨床経過の概略を図5、6に示す。

D. 考察

実地臨床病院である当院の重症急性膵炎の死亡率は15.8%で、重症度Ⅱ(Stage 3)でも半数は救命されていた。近年、急性膵炎の診療ガイドライン¹⁾が刊行され、十分な補液を中心とした初期の基本的治療の重要性が広く認識され、さらに重症度判定に基づいた搬送基準も示されて適切に高次専門医療施設に搬送されICUでの全身管理が適切に行われるようになっていく。わが国の急性膵炎の実態調査によると、1988年度の全国調査²⁾では、重症例の死亡率は

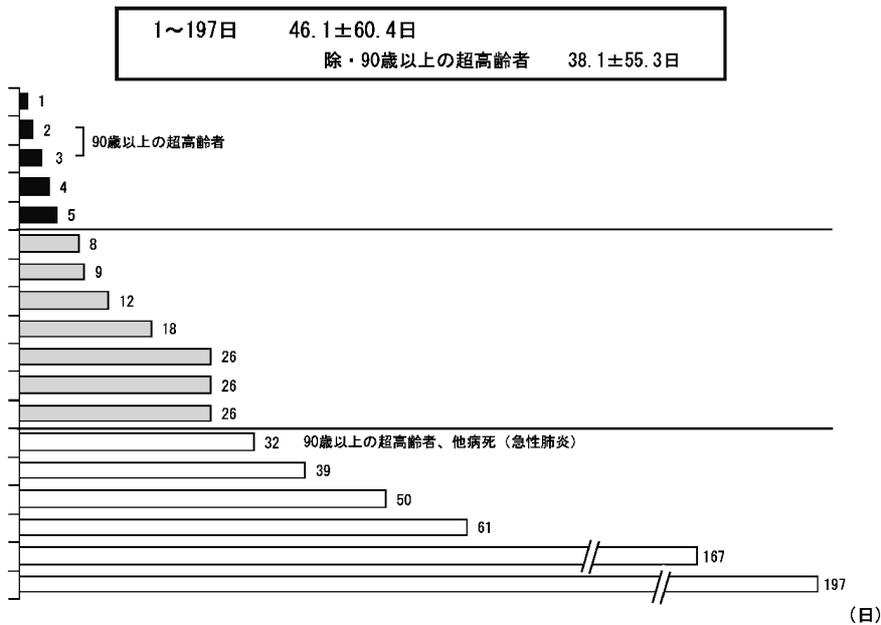


図4 死亡までの在院日数

症例：65歳・男性、アルコール性膵炎
 主訴：心窩部痛
 既往歴：急性膵炎(3年前)
 臨床経過：

	発症後 経過時間	来院後 経過時間
6/12 15時頃 心窩部痛と冷感あり(以前の膵炎時と同様の症状であった)。	0	
6/13 2時頃 寝ている最中、呼吸苦と心窩部腹痛出現。顔面蒼白に。 意識は清明であった。四肢末梢冷汗あり。	11	0
3:25 救急到着 HR167/min 心窩部痛訴えと呼吸苦あり。 徐々に血圧60台に下がり意識レベルダウン。	12.5	1.5
5:45 呼名反応消失。	14.5	3.5
6:05 ICU入室 人工呼吸管理、持続維持透析を行なった。 大量輸液量(約13ℓ)、カテコールアミンを大量に使用するが 血圧上昇なく、無尿	15	4.5
18:35 心停止となる。	27.5	16.5
19:15 死亡確認。	28	17

図5 治療に対する反応が全くみられず急激に死の転帰に至った症例(図4・症例1)

症例：65歳・男性、特発性膵炎
 主訴：心窩部痛
 臨床経過：

	発症後 経過時間	来院後 経過時間
9/1 12時頃 昼頃から腹痛あり。腹部全体の痛み。吐き気あり、嘔吐3回。	0	
19時頃 近医に受診するも症状軽快せず同日19時に当院を受診。 急性膵炎と診断、輸液療法などの治療を開始	7	0
9/2 17時頃 呼吸困難が出現、乏尿、腹部膨満が著明に(輸液量6200ml/日)	29	22
9/3 0時頃 呼吸困難増悪、頻呼吸に。	36	29
4時頃 徐々に血圧低下。ICU入室、CHDF開始	40	33
13時頃 動注療法開始。 カテコールアミンを大量に使用するが血圧上昇なく、無尿に	49	42
9/4 3:53 死亡確認。	64	57

図6 治療に対する反応が全くみられず急激に死の転帰に至った症例(図4・症例4)

30%であったが、2000年度の全国調査³⁾では21%に、さらに2003年度⁴⁾では8.9%と報告され、重症膵炎の死亡率は確実に低下している。おそらく、この死亡率低下は、適切な治療の普及により重症度Ⅱまでの症例に対する治療成績が改善していることによると考えられる。しかし、一方で最重症の死亡率は71.4%と依然とし

て高率であり、なかには発症早期から適切に基本的治療を開始してICUでの全身管理を行っても、全く反応がみられずに電撃的な経過で死に至った症例も経験された。特に、初期の十分な輸液によっても治療に反応がみられず血圧が維持できない症例がみられ、このような症例は現在でも極めて予後が不良と言える。輸液や呼吸

循環管理を中心にした集中治療は広い意味では対症療法といえる。さらなる予後の改善には急性膵炎の重症化機序に直接作用する有効な治療法の確立が望まれる。

野 聡, 渥美裕之, 荒川恭宏. 当院における重症急性膵炎の治療成績—死亡例の検討を中心に—. 第39回日本膵臓学会大会, 横浜, 2008年7月30日.

E. 結語

現在においても, 急性膵炎に対する治療のコンセンサスとされている, 十分な輸液等の初期の基本的治療, ICUでの全身管理を行っても救命し得ない重症膵炎があると考えられる。

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

F. 参考文献

1. 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会編: エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン [第2版], 金原出版, 東京, 2007.
2. 山本正博. わが国における重症急性膵炎の臨床統計. 齊藤洋一編, 日本における重症急性膵炎診断と治療の手びき, 国際医書出版, 東京, 1991, p11-26.
3. 小川道雄, 広田昌彦, 跡見 裕, 他. 急性膵炎の実態調査. 厚生労働省特定疾患対策事業 重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班. 平成12年度研究報告書. 2001. p17-32.
4. 大槻 眞. 急性膵炎全国疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究. 平成16年度総括・分担研究報告書. 2005. p56-62.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 桐山勢生, 熊田 卓, 谷川 誠, 金森明. 胆石性急性膵炎の診療における診療ガイドライン改訂版の問題点とその運用. 胆と膵 2008; 29: 293-300.
- 2) 桐山勢生. 内科必携画像診断 Imaging Revolution II. 消化器 急性膵炎・慢性膵炎. 内科: 2008; 101: 1174-1178.
- 3) 桐山勢生. 胆石性急性膵炎の診断と治療. 下瀬川徹編. 膵疾患へのアプローチ. 中外医学社. 東京. 2008: 49-57.

2. 学会発表

- 1) 桐山勢生, 熊田 卓, 曾根康博, 谷川誠, 久永康弘, 豊田秀徳, 金森 明, 中

Ⅱ. 慢性膵炎

1) 共同研究プロジェクト

慢性膵炎の実態に関する全国調査

研究報告者 下瀬川徹 東北大学大学院消化器病態学 教授

共同研究者

廣田衛久, 正宗 淳, 濱田 晋 (東北大学消化器内科)

木原康之 (産業医科大学消化器・代謝内科), 佐藤晃彦 (栗原市立中央病院)

木村憲治 (国立病院機構仙台医療センター), 辻 一郎, 栗山進一 (東北大学公衆衛生学)

【研究要旨】

慢性膵炎は非可逆性・進行性の疾患であり、悪性新生物の合併率が高く、患者の平均寿命は国民一般より短く予後の悪い難病である。慢性膵炎患者の実態把握と疫学的解析を目的とし、2007年1月1日から12月31日まで受療した慢性膵炎患者を対象に全国調査を実施した。調査対象とした診療科は全国の内科(消化器科を含む)、外科(消化器外科を含む)13,758診療科であり、これらより層化無作為抽出法にて3,015科を選定し、2008年11月に1次調査票を郵送した。2009年1月現在回収率23.0%、回収、集計作業を進行中である。現時点での集計結果であるが、報告された受療患者数は4,519人、2007年1年間の慢性膵炎の推定受療患者は44,100人(95%信頼区間39,600~48,500人)であった。1次調査で患者ありと報告のあった診療科を対象に2009年2月に2次調査票を郵送予定である。本研究班では慢性膵炎の早期発見、進展阻止を中心とした新しい診療システムを構築し、多くの慢性膵炎患者の予後とQOLの改善を目指しているが、その基盤となる調査として本疫学研究を位置づけている。

A. 研究目的

2003年になされた厚生労働省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(大槻眞班長)による全国調査¹⁾から5年が経過し、慢性膵炎患者の実態把握と疫学的解析のための新たな全国規模の調査が必要となっている。今回、本研究班により2007年1年間に受療した慢性膵炎患者の全国調査研究を施行し、慢性膵炎のこの1年間の受療者数の推定と成因や臨床像の実態調査を行うことを目的とする。

B. 研究方法

調査対象は2007年1月1日から2007年12月31日までに慢性膵炎で調査対象診療科を受療した患者である。調査対象となる診療科は全国の内科(消化器内科を含む)、外科(消化器外科を含む)を標榜する13,758診療科より層化無作為抽出法により抽出した3,015科を対象とした。抽出層は大学病院、一般病院500床以上、400-499床、300-399床、200-299床、100-199床、99床以下で、抽出率はそれぞれ100%、100

%、80%、40%、20%、10%、5%である。特に膵疾患患者の集中する施設を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病院を2次調査の対象として、2次調査票を郵送する。1次調査による受療患者数の推定には厚生省特定疾患の疫学調査班による全国疫学調査マニュアル²⁾を用いる。

(倫理面への配慮)

本研究は東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会にて承認(承認番号2008-178)された後に1次調査が行われた。2次調査にあたっては、患者の個人情報に留意し、患者個人名、生年月日、施設IDなど患者個人を特定できる可能性のある情報は調査票に記載しない。対象施設にて任意に調査票ごとに重複しないように(施設IDとは異なる)番号をつけてもらい、その対応表は対象施設で保管してもらうようにした。実施は「疫学調査に関する倫理指針」(平成14年6月17日文部科学省・厚生労働省、平成

16年12月28日全部改正)にしたがって行う。

C. 研究結果

1. 1次調査(資料1)

平成20年11月に対象3,015科へ一次調査票を郵送した。慢性膵炎の診断は、日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準2001³⁾により行い、確診例、準確診例を調査の対象とした。1次調査においては慢性膵炎の2007年1年間の受療患者数、新規発症数、男女比、有病患者率を推定する。同一の調査票を用いて自己免疫性膵炎の全国1次調査も行った(自己免疫性膵炎共同研究「自己免疫性膵炎の実態調査(第2回全国調査)」参照)。2009年1月の時点での集計では、692診療科から回答があり(回収率23.0%)、報告された受療患者数は4,519人であった。中間報告であるが、この時点で推定される2007年1年間の慢性膵炎の受療患者は44,100人(95%信頼区間39,600~48,500人)であった。男女比は2.5:1、人口10万人当たりの慢性膵炎有病患者率は34.5人と推定された。

2. 2次調査

2次調査は、慢性膵炎の病態、臨床像、診断や治療の現況を把握する目的で個別の症例に対し行う。慢性膵炎の診断根拠、成因、生活歴、症状、合併症、各種検査成績、合併症に対する特殊治療を含めた治療内容と効果、転帰など詳しく調査を行う。

D. 考察

慢性膵炎の全国調査は、旧厚生省及び厚生労働省特定疾患対策研究事業の研究班によりこれまで5回行われている。前回(第5回調査)は2002年1年間の受療患者を対象に、2003年大槻班により調査されている。前回の結果¹⁾によると2002年1年間の推定受療患者数は45,200人、有病患者率は人口10万人当たり35.5人と推定された。今回の全国調査では、回収率23.0%の中間報告ではあるが、2007年1年間の推定受療患者数は44,100人(95%信頼区間39,600~48,500人)、有病患者率は人口10万人当たり34.5人と推定された。この結果は、慢性膵炎受療患者数が2002年と2007年で大きく増減して

いないことを示唆している。

慢性膵炎は非可逆性、進行性の疾患であり、2006年に大槻班が実施した慢性膵炎患者の追跡調査⁴⁾では、慢性膵炎患者は悪性新生物、特に膵癌の合併率が高く、患者平均寿命は国民一般より短く予後が悪いことが明らかにされている。このような状況を踏まえ、慢性膵炎患者の予後とQOL改善のため本研究班では早期慢性膵炎の診断法ならびに診断基準を確立し、慢性膵炎患者の早期発見と進展阻止を中心とした新しい診療システムの構築を目指している。現在、本研究班において慢性膵炎臨床診断基準2001の改定案が検討されているが、この中に早期慢性膵炎の概念が盛り込まれている。東北大学症例で検討した結果では現行の診断基準で準確診であった8症例のうち2症例は改訂基準で早期慢性膵炎と診断され、現行基準における準確診症例の中には一定の割合で改訂基準における早期慢性膵炎の診断基準を満たす症例が存在することが示唆された(慢性膵炎共同研究「慢性膵炎臨床診断基準改訂と妥当性の検討」参照)。今回実施する全国調査の調査項目には、これまで検討されてきた早期慢性膵炎を示唆する画像所見⁵⁾も加えており、現行基準で確診、準確診とされていた症例の中から比較的早期の慢性膵炎患者が抽出できることが期待される。それらの患者を追跡調査することにより、早期慢性膵炎診断法の評価が可能となり、臨床像の実態が明らかにされることが期待できる。

E. 結論

2007年1年間に受療した慢性膵炎患者数を推定するため、全国調査を開始した。1次調査は現在回収率23.0%(2009年1月)と途中経過であるが、現時点の結果では受療患者数44,100人と推定され、前回調査とほぼ同程度であった。引き続き1次調査で患者ありと返答のあった施設を対象とした2次調査を行う予定である。本調査研究により慢性膵炎の早期像を含んだ臨床像、成因、病態、治療の現況を明らかにし、現況に則した慢性膵炎に対する新しい診療体系構築を目指す。

F. 参考文献

1. 大槻 眞, 田代充生, 西森 功, 伊藤鉄英, 須賀俊博, 宮川宏行, 下瀬川徹, 松元 淳, 神澤輝美, 津久見弘, 吉田 仁, 真口宏介, 岡崎和一, 池田靖洋, 成瀬 達, 大久保賢治, 丸山勝也, 中村雄二, 税所宏光, 山口武人. 慢性膵炎の疫学調査. 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 平成16年度総括・分担研究報告書 2005; 146-150
2. 橋本修二. 全国疫学調査に基づく患者数の推計方法. 川村 孝 編. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル 第2版. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 (主任研究者 永井正規)2006; 15-26.
3. 日本膵臓学会. 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準2001. 膵臓 2001; 16: 560-561
4. 大槻 眞, 藤野善久. 慢性膵炎登録患者の予後および死因に関する検討. 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 平成17年度～平成19年度総合研究報告書 2008; 153-157
5. 小泉 勝, 大槻 眞, 入澤篤志, 乾 和郎, 石幡良一, 大原弘隆, 片岡慶正, 神澤輝美, 桐山勢生, 澤武紀雄, 大坪公土郎, 下瀬川徹, 朝倉徹, 須賀俊博, 宮川宏之, 税所宏光, 山口武人, 須田耕一. 慢性膵炎診断基準の再検討(2)慢性膵炎における EUS の有用性の検討—基礎的検討—. 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 平成17年度～平成19年度総合研究報告書 2008; 124-129

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

慢性膵炎臨床診断基準改訂と妥当性の検討

研究報告者 下瀬川徹 東北大学大学院消化器病態学 教授

共同研究者

片岡慶正（京都府立医科大学消化器病態制御学），神澤輝実（都立駒込病院内科）
宮川宏之（札幌厚生病院第二消化器科），大原弘隆（名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科）
伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科），成瀬達（三好町立病院院長）
佐田尚宏（自治医科大学鏡視下手術部消化器・一般外科），竹山宜典（近畿大学外科肝胆膵部門）
須田耕一（東京西徳州会病院病理科），廣田衛久（東北大学消化器内科）
正宗淳（東北大学消化器内科），羽鳥隆（東京女子医科大学消化器外科）
白鳥敬子（東京女子医科大学消化器内科）

【研究要旨】

現在わが国で用いられている慢性膵炎臨床診断基準は、診断特異性を重視したため相当進行した慢性膵炎の診断基準となっており、患者の予後改善を目指した治療につながりにくい。また、複雑であり、成因が考慮されておらず、既に施行不能な膵外分泌機能検査が診断項目にあげられているなど、今日の診療にそぐわない点が指摘されている。本研究班は、日本膵臓学会、日本消化器病学会と共同で診断基準の改訂を進めてきた。今回、改訂案を提示し、概略について解説するとともに、慢性膵炎を疑われて入院精査が行われた154例の診断について現行基準と改訂案で比較検討した。改訂案では現行基準と同様、慢性膵炎を膵臓の非可逆性、進行性の病態と捉え、可逆性の病態をとりうる自己免疫性膵炎や閉塞性膵炎を「膵の慢性炎症」として別個に扱うことにした。改訂案の特徴として、早期慢性膵炎の疾患概念を取り入れたこと、画像所見を中心とした診断体系にしたこと、大量飲酒による膵傷害の可能性を診断項目に採用したこと、成因を考慮した慢性膵炎の定義および分類を提唱したことがあげられる。現行基準と改訂案を154例の症例に適用した場合の診断の不一致率は11.7%であった。慢性膵炎確定例の診断不一致率は2.3%と極めて低かったが、現行基準で確定例の8例中5例が改訂案では確定に診断が変更された。現行基準の確定例8例中2例、疑診13例中7例が改訂案では早期慢性膵炎と診断された。症例数は少ないが、今回の検討からは慢性膵炎臨床診断基準の改訂案は妥当な診断能を示し、臨床上有用と考えられた。また、これまで不明であった慢性膵炎の早期病態を明らかにする手がかりになることが期待される。

A. 研究目的

わが国で現在使用されている慢性膵炎の診断基準は、1995年に日本膵臓学会が提唱したものを¹⁾、確定診断項目にMRCP所見を加えて2001年に改訂したもの²⁾である。作成から時間が経っており機能検査法として実施不可能なものが含まれている、複雑である、成因が考慮されていない、進行した慢性膵炎の診断基準であり予後改善につながりにくいなどの批判があった。本研究班では、現行診断基準の問題点を考慮した診断基準の改訂を行い、その妥当性について検討することを目的とした。

B. 研究方法

厚労省難治性膵疾患調査研究班、日本膵臓学会、日本消化器病学会は共同で慢性膵炎臨床診断基準の改訂作業を進めてきた。2006年6月28日に第1回改訂委員会を開催してから、これまでに4回の改訂委員会を開き、2008年7月15日の本研究班第1回研究打ち合わせ会で改訂試案を発表した。その後、改訂委員会委員によって病理診断項目の簡略化を進め、再度全体の調整を行い、今回提示の案を作成した(表1-4)。

今年度はさらに予備的な検討として、東北大

表 1 慢性膵炎の定義と分類(案)

定義：

膵臓の内部に不規則な線維化、細胞浸潤、実質の脱落、肉芽組織などの慢性変化が生じ、進行すると膵外分泌・内分泌機能の低下を伴う病態である。膵内部の病理組織学的変化は、基本的には膵臓全体に存在するが、病変の程度は不均一で、分布や進行性も様々である。これらの変化は、持続的な炎症やその遺残により生じ、多くは非可逆性である。

慢性膵炎では、腹痛や腹部圧痛などの臨床症状、膵内・外分泌機能不全による臨床症候を伴うものが典型的である。臨床観察期間内では、無痛性あるいは無症候性の症例も存在し、このような例では、臨床診断基準をより厳密に適用すべきである。慢性膵炎を、成因によってアルコール性と非アルコール性に分類する。自己免疫性膵炎と閉塞性膵炎は、治療により病態や病理所見が改善する事があり、可逆性である点より、現時点では膵の慢性炎症として別個に扱う。

分類：

- アルコール性慢性膵炎
- 非アルコール性慢性膵炎(特発性, 遺伝性, 家族性など)

注 1. 自己免疫性膵炎および閉塞性膵炎は、現時点では膵の慢性炎症として別個に扱う。

表 2 慢性膵炎臨床診断基準(案)

慢性膵炎の診断項目

- | | |
|-------------|----------------------------|
| ①特徴的な画像所見 | ④血中または尿中膵酵素値の異常 |
| ②特徴的な組織所見 | ⑤膵外分泌障害 |
| ③反復する上腹部痛発作 | ⑥1日80g以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴 |

慢性膵炎確定：a, b のいずれかが認められる。

- a. ①または②の確定所見。
- b. ①または②の準確定所見と、③④⑤のうち2項目以上。

慢性膵炎準確定：

- ①または②の準確定所見が認められる。

早期慢性膵炎：

- 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。

注 2. ①, ②のいずれも認めず, ③～⑥のいずれかのみ2項目以上有する症例のうち, 他の疾患が否定されるものを慢性膵炎疑診例とする。疑診例には3か月以内にEUSを含む画像診断を行うことが望ましい。

付記。早期慢性膵炎の実態については、長期予後を追跡する必要がある。

表 3

慢性膵炎の診断項目

①特徴的な画像所見

確定所見：以下のいずれかが認められる。

- a. 膵管内の結石。
- b. 膵全体に分布する複数ないしび慢性的石灰化。
- c. ERCP 像で、膵全体に見られる主膵管の不整な拡張と不均等に分布する不均一*1かつ不規則*2な分枝膵管の拡張。
- d. ERCP 像で、主膵管が膵石、蛋白栓などで閉塞または狭窄している時は、乳頭側の主膵管と分枝膵管の不規則な拡張。

準確定所見：以下のいずれかが認められる。

- a. MRCP において、主膵管の不整な拡張と共に膵全体に不均一に分布する分枝膵管の不整な拡張。
- b. ERCP 像において、膵全体に分布するび慢性的分枝膵管の不規則な拡張、主膵管のみの不規則な拡張、蛋白栓のいずれか。
- c. CT において、主膵管の不規則なび慢性的の拡張と共に膵辺縁が不規則な凹凸を示す膵の変形。
- d. US(EUS)において、膵内の結石または蛋白栓と思われる高エコーまたは膵管の不整な拡張を伴う辺縁が不規則な凹凸を示す膵の変形。

②特徴的な組織所見

確定所見：膵実質の脱落と線維化が観察される。膵線維化は主に小葉間に観察され、小葉が結節状、いわゆる硬変様をなす。

準確定所見：膵実質が脱落し、線維化が小葉間または小葉間・小葉内に観察される。

④血中または尿中膵酵素値の異常

以下のいずれかが認められる。

- a. 血中膵酵素*3が連続して複数回にわたり正常範囲を超えて上昇あるいは正常下限未満に低下。
- b. 尿中膵酵素が連続して複数回にわたり正常範囲を超えて上昇。

⑤膵外分泌障害

BT-PABA 試験で明らかな低下*4を複数回認める。

表 4

早期慢性膵炎の画像所見

a, b のいずれかが認められる。

a. EUS の膵実質および膵管所見11項目のうち、(1)～(4)のいずれかを含む 2 項目以上が認められる。

膵実質所見

- (1) 点状高エコー(Hyperechoic foci)
- (2) 索状高エコー(Hyperechoic strand)
- (3) 辺縁不規則な凹凸(Lobular out gland margin)
- (4) 分葉状エコー(Lobularity)
- (5) 嚢胞(Cyst)
- (6) 萎縮(Atrophy)
- (7) 不均一エコー(Inhomogenous echo pattern)

膵管所見

- (8) 膵管拡張(Ductal dilatation)
- (9) 分枝膵管拡張(Side branch dilatation)
- (10) 膵管不整(Duct irregularity)
- (11) 膵管辺縁高エコー(Hyperechoic duct margins)

b. ERCP 像で、3 本以上の分枝膵管に不規則な拡張が認められる。

解説 1. US または CT によって描出される①膵嚢胞、②膵腫瘍ないし腫大、および、③膵管拡張(内腔が 2 mm を超え、不整拡張以外)は膵病変の検出指標として重要である。しかし、慢性膵炎の診断指標としては特異性が劣る。従って、①②③の所見を認めた場合には画像検査を中心とした各種検査により確定診断に努める。

解説 2. *1 “不均一”とは、部位により所見の程度に差があることをいう。

*2 “不規則”とは、膵管径や膵管壁の平滑な連続性が失われていることをいう。

*3 “血中膵酵素”の測定には、膵アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ 1 など膵特異性の高いものを用いる。

*4 “BT-PABA 試験(PFD 試験)における尿中 PABA 排泄率の低下”とは、6 時間排泄率70%以下をいう。

解説 3. MRCP については、

1) 磁場強度1.0テスラ(T)以上、傾斜磁場強度15 mT/m 以上、シングルショット高速 SE 法で撮像する。

2) 上記条件を満足できないときは、背景信号を経口陰性造影剤の服用で抑制し、膵管の描出のため呼吸同期撮像を行う。

学消化器内科で慢性膵炎を疑われて検査入院した154症例の診断について、現行診断基準と改訂案を比較した。

C. 研究結果

1. 慢性膵炎臨床診断基準改訂案について

a. 定義と分類

改訂案では、慢性膵炎を現行臨床診断基準と同様に捉え、疾患の定義は現行基準を基本的に踏襲した²⁾。しかし、アルコール性と非アルコール性では、慢性膵炎の臨床病態に違いが認められることから、成因によってアルコール性慢性膵炎と非アルコール性慢性膵炎の大きく 2 種類に分類することにした(表 1)。一方、現行基準では「確診、準確診に合致しないことのある膵臓の慢性炎症」として慢性閉塞性膵炎と膵管狭細型慢性膵炎をあげている²⁾。膵管狭細型慢性膵炎は自己免疫性膵炎として疾患概念が既に確立されており³⁾、これに置き換えることとした。また、自己免疫性膵炎や閉塞性膵炎は治療により病態や病理所見が改善することがあり、慢性膵炎を非可逆性、進行性と捉える立場から、現時点では「膵の慢性炎症」として別個に扱うこととした(表 1)。最近、経過中に膵石

形成や膵管拡張を認めた自己免疫性膵炎の症例が報告されており、本疾患が進行性の病態をとる可能性も否定できない⁴⁾。従って、慢性膵炎の分類における自己免疫性膵炎の取り扱いに関しては、今後、その長期予後について検討を重ねて判断する必要がある。

b. 診断基準

改訂案では現行基準と同様、所見の特異性の高さによって慢性膵炎の診断を確診と準確診の 2 段階とした。一方では、慢性膵炎に特異的な所見を診断項目として採用すると、進行した末期の慢性膵炎の診断基準となり、患者予後の改善を目指した治療につながらない。改訂案では厚労省難治性膵疾患調査研究班の平成14年度-16年度課題(主任研究者：大槻眞)の「慢性膵炎診断基準の再検討：(1)慢性膵炎の早期像⁵⁾」、「(2)慢性膵炎における EUS の有用性の検討⁶⁾」および「アルコール性膵障害に対する新たな診断基準案およびアルコール性膵症(alcoholic pancreatopathy)妥当性の検討⁷⁾」、平成17年度-19年度課題(班長：大槻眞)の「早期慢性膵炎診断法の確立—EUS 有用性の検討—⁸⁾」、「早期慢性膵炎診断の基準と治療指針の作成⁹⁾」、「アルコール性膵傷害の初期像、アル

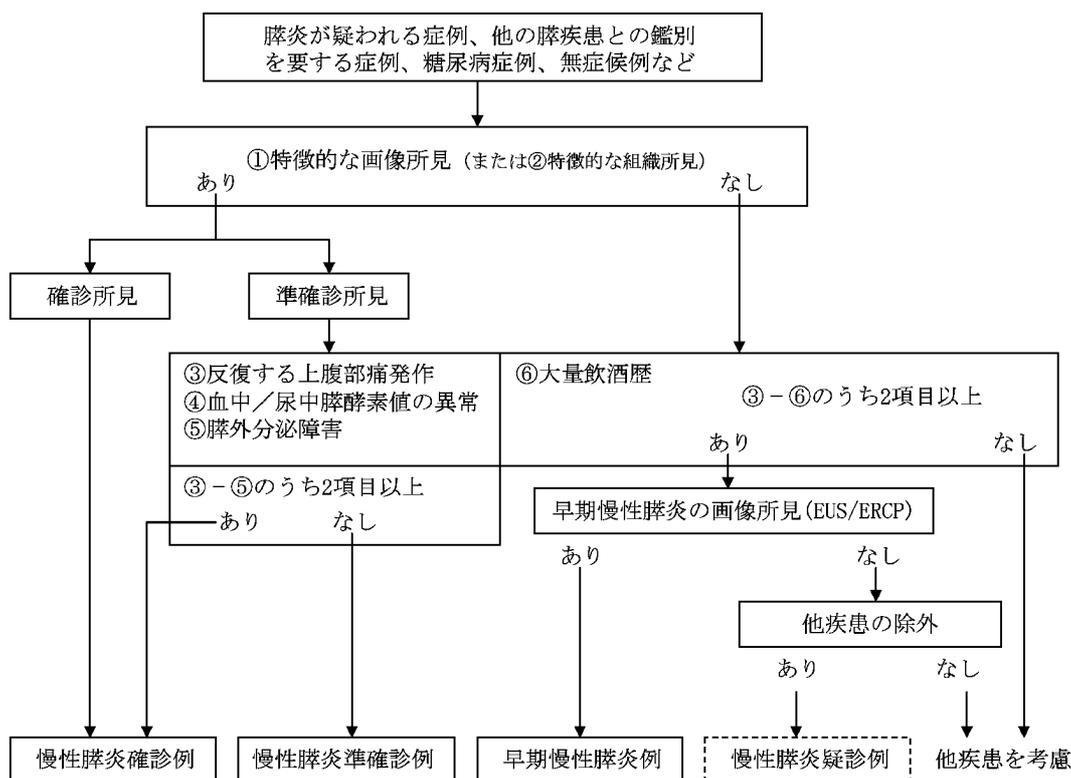


図1 慢性膵炎診断の手順(改訂案)

コール性膵症 (Alcoholic Pancreatopathy)]¹⁰⁾ の検討結果を踏まえて「早期慢性膵炎」の概念を取り入れ診断基準を設けた(表2)。

改訂案は、簡便で利用しやすいこと、外分泌機能検査法として現行基準に採用されているセクレチン試験や便中キモトリプシン活性の測定が施行できないことから、画像所見と組織所見を診断の主要項目とし、臨床症状、画像以外の検査、飲酒歴を考慮して診断を進める体系とした(表2)。「①特徴的な画像所見」と「②特徴的な組織所見」に確定所見と準確定所見を設け、「④血中または尿中膵酵素値の異常」および「⑤膵外分泌障害」をそれぞれ定義した(表3)。飲酒歴には常習飲酒家の1日エタノール摂取量を継続していることを診断項目として採用した。

改訂案では、膵炎を疑わせる臨床症状、検査値の異常、飲酒歴のうち複数の因子を有するもので、早期慢性膵炎に合致する軽微な膵画像の異常所見がEUSまたはERCPで捉えられるものを早期慢性膵炎、全く認められないものを慢性膵炎疑診例と定義した。早期慢性膵炎のEUS画像所見には、Digestive Endoscopyの

The International Working Group が提案した The Minimal Standard Terminology (MST) in Gastrointestinal Endosonography, version 1.011)を基本として用語を設定し、膵実質と膵管所見11項目のうち⁶⁾、検出頻度が高く、組織学的線維化との関連性が指摘されている重要な膵実質所見4項目のうちいずれか¹²⁾を含む2項目以上を採用した。ERCP像ではCambridge分類の mild change に相当する「3本以上の分枝膵管の不規則な拡張」¹¹⁾を所見として採用した(表4)。

c. 診断の流れ

改訂案に基づき診断の手順をフロー図で示した(図1)。慢性膵炎の診断基準は膵炎が疑われる症例や、膵癌やIPMN, MCNなどの腫瘍性病変との鑑別を要する症例、糖尿病症例や無症候性だが検診などで画像上膵に異常所見を認める症例などに適用される。このような症例には通常、非侵襲的画像検査として、まずUSやCTが行われる。これらを用いて診断項目の「①特徴的な画像所見」が捉えられるか否かが最初のポイントである。US, CTで明らかな膵管内の結石像や膵全体に分布する複数ないしび

慢性の石灰化が認められれば、それで確診と診断できる。「膵管内の結石」は1個でも認められれば所見として採用されるが、「膵全体に分布する複数の石灰化」とは、膵頭部から尾部に分布する複数の石灰化であり、膵辺縁や膵の一部に局在する石灰化は該当しない。US(EUS), CTで膵管の不整拡張と共に膵辺縁が不規則な凹凸を示す膵の変形が認められる場合、あるいは、膵内に結石または蛋白栓と思われる高エコーが観察される場合が準確診である。US, CTで準確診所見や確診所見が得られた症例には確定診断や他膵疾患との鑑別のためにMRCPやERCPが行われ、膵管像の詳細な検討や、場合によっては細胞診などが追加されるであろう。改訂基準案では、画像上の準確診例で、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膵外分泌障害のうち、2項目以上が認められれば、確診に診断をグレードアップできる。画像上の準確診所見はあるが、③④⑤の臨床症状や検査所見が認められない例や1項目のみ認められる例が最終的に準確診と診断される。

一方、US, CTなどで「①特徴的な画像所見」が認められない症例で、③④⑤に「⑥1日80g以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴」を加えた4項目中2項目以上認められる症例にはEUSまたはERCPによる精査が勧められる。これらによって「早期慢性膵炎の画像所見」に合致する所見が認められる症例を早期慢性膵炎と診断する。③-⑥のうち2項目以上を有するが、「早期慢性膵炎の画像所見」が認められない症例が慢性膵炎疑診例と診断されるが、他疾患を慎重に除外する必要がある。

このような流れは、慢性膵炎の診断手順としてももちろん重要であるが、一方では腹痛などの症状を有する症例、血清や尿中膵酵素値の異常を示す症例、膵外分泌障害を示す症例などで膵癌やIPMN, MCNなどの腫瘍性病変を慎重に鑑別する上でも大変重要である。

なお、「②特徴的な組織所見」にも確診所見と準確診所見を設けており、組織のみでも慢性膵炎の診断が下せる診断体系になっている。しかし、組織所見によって慢性膵炎の診断を確定

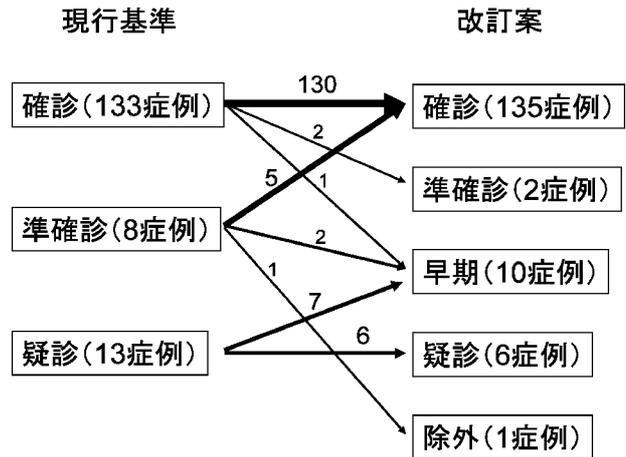


図2 慢性膵炎を疑われた154例の診断における現行基準と改訂案の比較

するためには十分量の膵組織が得られる必要があり、膵切除例や剖検例など特殊な場合に限られる。

2. 現行基準と改訂案の比較一症例検討一

東北大学消化器内科で慢性膵炎を疑われて検査入院した154例について現行基準を用いて診断すると、慢性膵炎確診が133例、準確診が8例、疑診が13例であった。この154例に改訂案を適用した場合、18例(11.7%)が現行基準の診断と一致しなかった。現行基準の確診133例では、3例(2.3%)のみが改訂案で診断が変わり、2例は準確診、他の1例は早期慢性膵炎と診断された。診断が変更された3例はいずれも膵辺縁に局在する1~2個の石灰化例だった。一方、現行基準の準確診8例は全てが改訂案で診断が変わり、5例が画像所見に臨床症状と検査所見が加わることによって確診と診断され、2例が早期慢性膵炎と診断された。現行基準で疑診と診断された13例中7例が改訂案では早期慢性膵炎、6例が疑診例と診断された(図2)。

D. 考察

現行の慢性膵炎臨床診断基準を改訂し、試案を提示した。改訂案の主な変更点として、早期慢性膵炎の疾患概念を取り入れたこと、画像所見を中心とした診断体系にしたこと、大量飲酒による膵傷害の可能性を診断項目に採用したこと、成因を考慮した慢性膵炎の定義および分類を提唱したことなどがあげられる。早期慢性膵炎を定義したことにより、疑診例については専

門施設で EUS などの精査が要求されることになり、この疾患群の実態が明らかにされることが期待される。早期慢性膵炎の臨床病態は知られておらず、この概念を診断基準に取り入れたのは世界でも初めての試みである。十分量の膵組織を生検採取することは難しく、画像所見との対比が将来とも困難なことを考慮し、膵炎を疑わせる臨床症状、検査所見を有する患者や常習的飲酒者で EUS または ERCP で膵実質や膵管分枝に軽微な変化が認められる患者群を「早期慢性膵炎」と定義し、その実態については長期予後を追跡して明らかにする必要がある。

症例数は少ないが、慢性膵炎が疑われて精査された154症例について検討した現行基準と改訂案の比較では、確診例の診断一致率は高かったが、準確診例の大部分は臨床症状や画像以外の検査所見から確診または早期慢性膵炎と診断された。また、従来の疑診例の約半数が改訂案では早期慢性膵炎と診断された。以上より、改訂案によって慢性膵炎の早期病態を今後絞り込める可能性が考えられた。

E. 結論

提示した改訂案は慢性膵炎の診断基準として臨床上妥当なものと考えられた。今後は、多数の症例を用いて検討を重ね、臨床診断基準としての妥当性をさらに検証する必要がある。

F. 参考文献

1. 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準検討委員会. 慢性膵炎臨床診断基準検討委員会最終報告. 膵臓 1995; 10: xxiii-xxvi.
2. 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準2001. 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準委員会. 膵臓 2001; 16: 560-561.
3. 土岐文武, 西野隆義, 小山祐康, 唐澤英偉, 白鳥敬子, 大井 至. [特集] 自己免疫性膵炎の診断と治療. 自己免疫性膵炎診断基準の解説 1. 画像診断. 膵臓 2002; 17: 598-606.
4. Takayama M, Hamano H, Ochi Y, Saegusa H, Komatsu K, Muraki T, Arakura N, Imai Y, Hasebe O, Kawa S. Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pancreatic stone

formation. Am J Gastroenterol 2004; 99: 932-7.

5. 小泉 勝, 入澤篤志, 乾 和郎, 石幡良一, 大原弘隆, 片岡慶正, 神澤輝実, 桐山勢生, 澤武紀雄, 下瀬川徹, 朝倉 徹, 須賀俊博, 須田耕一, 税所宏光, 永井秀雄, 中村光男, 広田昌彦, 大槻 眞. 慢性膵炎診断基準の再検討(1)慢性膵炎の早期像. 厚生労働省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14~16年度 総合研究報告書, p 95-100, 2005.
6. 小泉 勝, 入澤篤志, 乾 和郎, 石幡良一, 大原弘隆, 片岡慶正, 神澤輝実, 桐山勢生, 澤武紀雄, 下瀬川徹, 朝倉 徹, 須賀俊博, 宮川宏之, 税所宏光, 山口武人, 須田耕一, 大槻 眞. 慢性膵炎診断基準の再検討(2)慢性膵炎における EUS の有用性の検討—基礎的検討—. 厚生労働省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14~16年度 総合研究報告書, p 101-106, 2005.
7. 永井秀雄, 佐田尚宏, 乾 和郎, 越智浩二, 片岡慶正, 神澤輝実, 木村 理, 小泉 勝, 税所宏光, 下瀬川徹, 杉山政則, 須田耕一, 中村光男, 成瀬 達, 松野正紀, 大槻 眞. アルコール性膵障害に対する新たな診断基準および「アルコール性膵症(alcoholic pancreatopathy)」妥当性の検討. 厚生労働省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14~16年度 総合研究報告書, p 107-111, 2005.
8. 小泉 勝, 大槻 眞, 伊藤鉄英, 乾 和郎, 入澤篤志, 大原弘隆, 片岡慶正, 神澤輝実, 黒田嘉和, 佐田尚宏, 下瀬川徹, 朝倉 徹, 須賀俊博, 宮川宏之, 須田耕一, 鈴木範明, 西森功. 早期慢性膵炎診断方法の確立 —EUS 有用性の検討—. 厚生労働省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17~19年度 総合研究報告書, p 95-102, 2008.
9. 小泉 勝, 大槻 眞, 伊藤鉄英, 伊藤敏文, 乾和郎, 入澤篤志, 佐藤 愛, 大原弘隆, 片岡慶正, 神澤輝実, 川 茂幸, 黒田嘉和, 佐田尚宏, 下瀬川徹, 須賀俊博, 鈴木範明, 中村光男, 成瀬 達, 西森 功, 広田昌彦. 早期慢性膵炎診断の基準と治療指針の作成. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に關す

る調査研究班 平成17～19年度 総合研究報告書, p 103-112, 2008.

10. 佐田尚宏, 大槻 眞, 乾 和郎, 片岡慶正, 神澤輝実, 川 茂幸, 桐山勢生, 小泉 勝, 須賀俊博, 小泉 大, 丸山勝也. アルコール性膵傷害の初期像, アルコール性膵症(alcoholic pancreatopathy). 厚生労働省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17～19年度 総合研究報告書, p 113-121, 2008.
11. Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. Gut 1984; 25: 756-9.
12. Wallace MB, Hawes RH. Endoscopic ultrasound in the evaluation and treatment of chronic pancreatitis. Pancreas 2001; 23: 26-35.: 248-53.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査

研究報告者 伊藤鉄英 九州大学大学院病態制御内科学 講師

共同報告者

五十嵐久人（九州大学大学院病態制御内科学），下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

「慢性膵炎臨床診断基準2008」改訂案では早期慢性膵炎を定義している。しかし、現時点では早期慢性膵炎の実態を把握するのは困難である。そこで、早期慢性膵炎の病態を明らかにすることを目的に、早期慢性膵炎患者を前向きに予後調査することを計画した。研究方法は「慢性膵炎臨床診断基準2008」にて早期慢性膵炎（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を半年おきに2年間前向き追跡調査を行う。症例の登録期間は各施設における倫理委員会での承認日より2010年12月末とした。本研究により、①早期慢性膵炎および慢性膵炎の疑診例の予後および治療有用性の解明、②早期慢性膵炎および慢性膵炎の疑診例の管理および治療方針の決定、ができると考えられる。今後、明確な治療指針の作成をおこない、一般臨床家に還元できるものとなることを策定する。

A. 研究目的

わが国では1995年の日本膵臓学会による「慢性膵炎臨床診断基準」¹⁾に、MRCP所見を取り入れた2001年改訂の「日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準2001」²⁾が慢性膵炎の診断基準として用いられている。現在、慢性膵炎の臨床診断基準改訂作業が行われており、「慢性膵炎臨床診断基準2008」改訂案では早期慢性膵炎を定義している。しかし、現時点では早期慢性膵炎の実態を把握するのは困難と考えられる。従って、早期慢性膵炎患者を前向きに追跡することによって早期慢性膵炎の病態を明らかにすることを本研究の目的とした。

B. 研究方法

「慢性膵炎臨床診断基準2008」にて、早期慢性膵炎（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を半年おきに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。調査表の内容は資料の「早期慢性膵炎・慢性膵炎疑診群予後調査票」に示すとおり、1頁目（資料1）は主に患者さんの背景、生活歴、症状、血液・尿検査データで

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。これらの項目は、慢性膵炎患者の診療において、通常一般に施行する項目である。2頁目（資料2）は画像検査であり、腹部超音波検査（US）、CT検査、MR検査、超音波内視鏡（EUS）、膵管造影（ERP）の推移を記載する。US検査は侵襲がなく通常の慢性膵炎の診療では半年おきに行われている。また、CTおよびMR検査は通常の慢性膵炎の診療では1年おきに行われているので、本調査でも1年毎の施行とする。EUS検査は1年毎の施行、ERP検査は侵襲のある検査であるため、可能であれば施行すれば良いとした。3頁目（資料3）は治療内容の経過の調査および診断の推移・転帰を記載する。症例の登録期間は各施設における倫理委員会での承認日より2010年12月末とした。また、予定登録者数は早期慢性膵炎患者（慢性膵炎疑診例を含む）100名とした。

早期慢性膵炎の疫学調査の解析は、厚生省特

早期慢性膵炎・慢性膵炎疑診群 予後調査票

記入日：平成 年 月 日

施設名

患者登録番号

年齢

歳

性別

 男 女

身長

cm

体重

kg

成因

 アルコール性 非アルコール性 (□胆石性、□特発性、□膵管癒合不全、□その他)

糖尿病

 有 無

1日80g以上の持続する飲酒歴

 有 無

喫煙歴

<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	喫煙量	喫煙期間
		約 本/週	年

反復する
上腹部痛
背部痛

診断時 ((西暦) 年 月)	診断時以降 ((西暦) 年 月)	診断時以降 ((西暦) 年 月)	診断時以降 ((西暦) 年 月)
<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 有
<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 無
<input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 不明

便秘

<input type="checkbox"/> 硬便	<input type="checkbox"/> 普通便						
<input type="checkbox"/> 軟便	<input type="checkbox"/> 下痢便						
<input type="checkbox"/> 不明		<input type="checkbox"/> 不明		<input type="checkbox"/> 不明		<input type="checkbox"/> 不明	

血清アミラーゼ

<input type="checkbox"/> 高値 (IU/L)			
<input type="checkbox"/> 正常 (IU/L)			
<input type="checkbox"/> 低値 (IU/L)			

血清膵型
アミラーゼ

<input type="checkbox"/> 高値 (IU/L)			
<input type="checkbox"/> 正常 (IU/L)			
<input type="checkbox"/> 低値 (IU/L)			

血清リパーゼ

<input type="checkbox"/> 高値 (IU/L)			
<input type="checkbox"/> 正常 (IU/L)			
<input type="checkbox"/> 低値 (IU/L)			

尿中アミラーゼ

<input type="checkbox"/> 高値 (IU/L)			
<input type="checkbox"/> 正常 (IU/L)			

PFD試験

<input type="checkbox"/> 正常 (%)			
<input type="checkbox"/> 低値 (%)			

HbA1c

<input type="checkbox"/> 高値 (%)			
<input type="checkbox"/> 正常 (%)			

【画像所見】

	診断時 ((西暦) 年 月)	診断時以降 ((西暦) 年 月)	診断時以降 ((西暦) 年 月)	診断時以降 ((西暦) 年 月)
US所見	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 隣石・蛋白栓高エコー <input type="checkbox"/> 隣実質エコーの不均一 <input type="checkbox"/> 辺縁不規則(凹凸)な変形 <input type="checkbox"/> 主隣管異常 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 隣石・蛋白栓高エコー <input type="checkbox"/> 隣実質エコーの不均一 <input type="checkbox"/> 辺縁不規則(凹凸)な変形 <input type="checkbox"/> 主隣管異常 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 隣石・蛋白栓高エコー <input type="checkbox"/> 隣実質エコーの不均一 <input type="checkbox"/> 辺縁不規則(凹凸)な変形 <input type="checkbox"/> 主隣管異常 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 隣石・蛋白栓高エコー <input type="checkbox"/> 隣実質エコーの不均一 <input type="checkbox"/> 辺縁不規則(凹凸)な変形 <input type="checkbox"/> 主隣管異常 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張
CT所見	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 辺縁不規則(凹凸)な変形 <input type="checkbox"/> 石灰化 <input type="checkbox"/> 主隣管内 <input type="checkbox"/> 実質び漫性 <input type="checkbox"/> 主隣管異常 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 辺縁不規則(凹凸)な変形 <input type="checkbox"/> 石灰化 <input type="checkbox"/> 主隣管内 <input type="checkbox"/> 実質び漫性 <input type="checkbox"/> 主隣管異常 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 辺縁不規則(凹凸)な変形 <input type="checkbox"/> 石灰化 <input type="checkbox"/> 主隣管内 <input type="checkbox"/> 実質び漫性 <input type="checkbox"/> 主隣管異常 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 辺縁不規則(凹凸)な変形 <input type="checkbox"/> 石灰化 <input type="checkbox"/> 主隣管内 <input type="checkbox"/> 実質び漫性 <input type="checkbox"/> 主隣管異常 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張
MRI-MRCP	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 主隣管異常 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張 <input type="checkbox"/> 分枝隣管不整拡張 <input type="checkbox"/> 隣全体不均一 <input type="checkbox"/> 隣実質のT1W1低信号	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 主隣管異常 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張 <input type="checkbox"/> 分枝隣管不整拡張 <input type="checkbox"/> 隣全体不均一 <input type="checkbox"/> 隣実質のT1W1低信号	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 主隣管異常 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張 <input type="checkbox"/> 分枝隣管不整拡張 <input type="checkbox"/> 隣全体不均一 <input type="checkbox"/> 隣実質のT1W1低信号	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 主隣管異常 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張 <input type="checkbox"/> 分枝隣管不整拡張 <input type="checkbox"/> 隣全体不均一 <input type="checkbox"/> 隣実質のT1W1低信号
EUS所見	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> Hyperechoic foci <input type="checkbox"/> Hyperechoic strand <input type="checkbox"/> Lobular out gland margin <input type="checkbox"/> Lobularity <input type="checkbox"/> Cyst <input type="checkbox"/> Atrophy <input type="checkbox"/> Inhomogenous echo pattern <input type="checkbox"/> Ductal dilation <input type="checkbox"/> Side branch dilation <input type="checkbox"/> Duct irregularity <input type="checkbox"/> Hyperechoic duct margins	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> Hyperechoic foci <input type="checkbox"/> Hyperechoic strand <input type="checkbox"/> Lobular out gland margin <input type="checkbox"/> Lobularity <input type="checkbox"/> Cyst <input type="checkbox"/> Atrophy <input type="checkbox"/> Inhomogenous echo pattern <input type="checkbox"/> Ductal dilation <input type="checkbox"/> Side branch dilation <input type="checkbox"/> Duct irregularity <input type="checkbox"/> Hyperechoic duct margins	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> Hyperechoic foci <input type="checkbox"/> Hyperechoic strand <input type="checkbox"/> Lobular out gland margin <input type="checkbox"/> Lobularity <input type="checkbox"/> Cyst <input type="checkbox"/> Atrophy <input type="checkbox"/> Inhomogenous echo pattern <input type="checkbox"/> Ductal dilation <input type="checkbox"/> Side branch dilation <input type="checkbox"/> Duct irregularity <input type="checkbox"/> Hyperechoic duct margins	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> Hyperechoic foci <input type="checkbox"/> Hyperechoic strand <input type="checkbox"/> Lobular out gland margin <input type="checkbox"/> Lobularity <input type="checkbox"/> Cyst <input type="checkbox"/> Atrophy <input type="checkbox"/> Inhomogenous echo pattern <input type="checkbox"/> Ductal dilation <input type="checkbox"/> Side branch dilation <input type="checkbox"/> Duct irregularity <input type="checkbox"/> Hyperechoic duct margins
ERP所見	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 分枝の不規則な拡張 <input type="checkbox"/> 造影不良 <input type="checkbox"/> 0-2本 <input type="checkbox"/> 3本以上 <input type="checkbox"/> 隣全体 <input type="checkbox"/> 不均等・不均一 <input type="checkbox"/> 主隣管所見 <input type="checkbox"/> 異常なし <input type="checkbox"/> 口径不同 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 分枝の不規則な拡張 <input type="checkbox"/> 造影不良 <input type="checkbox"/> 0-2本 <input type="checkbox"/> 3本以上 <input type="checkbox"/> 隣全体 <input type="checkbox"/> 不均等・不均一 <input type="checkbox"/> 主隣管所見 <input type="checkbox"/> 異常なし <input type="checkbox"/> 口径不同 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 分枝の不規則な拡張 <input type="checkbox"/> 造影不良 <input type="checkbox"/> 0-2本 <input type="checkbox"/> 3本以上 <input type="checkbox"/> 隣全体 <input type="checkbox"/> 不均等・不均一 <input type="checkbox"/> 主隣管所見 <input type="checkbox"/> 異常なし <input type="checkbox"/> 口径不同 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 分枝の不規則な拡張 <input type="checkbox"/> 造影不良 <input type="checkbox"/> 0-2本 <input type="checkbox"/> 3本以上 <input type="checkbox"/> 隣全体 <input type="checkbox"/> 不均等・不均一 <input type="checkbox"/> 主隣管所見 <input type="checkbox"/> 異常なし <input type="checkbox"/> 口径不同 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張

【治療経過】

	診断時	診断時以降	診断時以降	診断時以降
	((西暦) 年 月)	((西暦) 年 月)	((西暦) 年 月)	((西暦) 年 月)
蛋白分解酵素 阻害薬	<input type="checkbox"/> 投与なし	<input type="checkbox"/> 投与なし	<input type="checkbox"/> 投与なし	<input type="checkbox"/> 投与なし
	<input type="checkbox"/> 投与あり	<input type="checkbox"/> 投与あり	<input type="checkbox"/> 投与あり	<input type="checkbox"/> 投与あり
	<input type="checkbox"/> 3錠/日 <input type="checkbox"/> 6錠/日			

* camostatmesilate 1錠 (100mg)

消化酵素製剤	<input type="checkbox"/> 投与なし	<input type="checkbox"/> 投与なし	<input type="checkbox"/> 投与なし	<input type="checkbox"/> 投与なし
	<input type="checkbox"/> 投与あり	<input type="checkbox"/> 投与あり	<input type="checkbox"/> 投与あり	<input type="checkbox"/> 投与あり
	<input type="checkbox"/> 通常量 <input type="checkbox"/> 大量			

制酸薬	<input type="checkbox"/> 投与なし	<input type="checkbox"/> 投与なし	<input type="checkbox"/> 投与なし	<input type="checkbox"/> 投与なし
	<input type="checkbox"/> 投与あり	<input type="checkbox"/> 投与あり	<input type="checkbox"/> 投与あり	<input type="checkbox"/> 投与あり

* 制酸薬とはH2受容体拮抗薬、またはPPIを示す

脂肪制限	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> なし
	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり

飲酒状況	<input type="checkbox"/> 禁酒できた	<input type="checkbox"/> 禁酒できた	<input type="checkbox"/> 禁酒できた	<input type="checkbox"/> 禁酒できた
	<input type="checkbox"/> 節酒している	<input type="checkbox"/> 節酒している	<input type="checkbox"/> 節酒している	<input type="checkbox"/> 節酒している
	<input type="checkbox"/> 飲酒継続	<input type="checkbox"/> 飲酒継続	<input type="checkbox"/> 飲酒継続	<input type="checkbox"/> 飲酒継続

* 非アルコール性の場合は記載の必要なし

【診断】

<input type="checkbox"/> 異常なし	<input type="checkbox"/> 異常なし	<input type="checkbox"/> 異常なし	<input type="checkbox"/> 異常なし
<input type="checkbox"/> 疑診例	<input type="checkbox"/> 疑診例	<input type="checkbox"/> 疑診例	<input type="checkbox"/> 疑診例
<input type="checkbox"/> 早期慢性膵炎	<input type="checkbox"/> 早期慢性膵炎	<input type="checkbox"/> 早期慢性膵炎	<input type="checkbox"/> 早期慢性膵炎
<input type="checkbox"/> 準確診例	<input type="checkbox"/> 準確診例	<input type="checkbox"/> 準確診例	<input type="checkbox"/> 準確診例
<input type="checkbox"/> 確診例	<input type="checkbox"/> 確診例	<input type="checkbox"/> 確診例	<input type="checkbox"/> 確診例

【転帰】

<input type="checkbox"/> 通院中	<input type="checkbox"/> 通院中	<input type="checkbox"/> 通院中	<input type="checkbox"/> 通院中
<input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 不明
<input type="checkbox"/> 死亡	<input type="checkbox"/> 死亡	<input type="checkbox"/> 死亡	<input type="checkbox"/> 死亡
死因	死因	死因	死因

ご協力ありがとうございました

厚生労働省難治性疾患克服研究事業
 難治性膵疾患に関する調査
 研究代表者 下瀬川 徹(事務局)
 東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野
 〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1番地1号
 TEL 022-717-7171
 FAX 022-717-7177
 E-mail suizo@m.tains.tohoku.ac.jp

定疾患の疫学調査班による全国疫学調査マニュアル³⁾を用いて行う。

(倫理面への配慮)

本研究は研究代表者の所属する東北大学大学倫理委員会ですでに承認を受けている(承認番号:第2008-176号)。実施は「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日文科科学省・厚生労働省平成14年7月1日施行)に従い施行した。

C. 対象者基準

1. 早期慢性膵炎症例

早期慢性膵炎とは慢性膵炎臨床診断基準(2008)の確診および準確診にはあてはまらないが、①反復する上腹部痛発作、②血中/尿中膵酵素値の異常、③膵外分泌機能障害、④1日80g以上の持続する飲酒歴、のいずれか2項目を有し、かつ下記に示す早期慢性膵炎の画像所見(表1)を有する症例である。

1. 慢性膵炎疑診症例

慢性膵炎疑診例とは慢性膵炎臨床診断(2008)の確診および準確診にはあてはまらないが、①反復する上腹部痛発作、②血中/尿中膵酵素値の異常、③膵外分泌機能障害、④1日80g以上の持続する飲酒歴、のいずれか2項目を有し、その段階でEUSおよびERPを施行されていない症例である。

D. 考察

慢性膵炎は進行性の難治性慢性疾患であり、持続・反復する膵炎により膵組織が破壊され、徐々に機能障害(膵内外分泌障害)をきたす疾患と考えられている⁴⁾。根本的治療はなく非可逆性であるため、出来るだけ早期に発見し進行を防ぐことが重要となる。さらに、慢性膵炎は膵癌の第一番目のリスクファクターであり、慢性膵炎を母体として膵癌が発症すると考えられている⁵⁾。一方、慢性膵炎動物モデルにおいては、膵炎発症初期に治療を施行すれば、可逆性に正常に戻ることが報告されている⁶⁾。しかしながら、臨床において早期の慢性膵炎がどのような転帰をとるかは明らかでない。さらには、早期の慢性膵炎症例に治療を行うことで膵炎進

表1 慢性膵炎の分類

- 確診(Definite)
- 準確診(Probable)
- 早期慢性膵炎
- 慢性膵炎疑診

慢性膵炎診断基準2008改訂案

表2 早期慢性膵炎の画像所見

- EUSの膵実質および膵管所見11項目のうち、
点状高エコー(Hyperechoic foci)
索状高エコー(Hyperechoic strand)
辺縁不規則な凹凸(Lobular out gland margin)
分葉状エコー(Lobularity)
のいずれかを含む2項目以上。
- ERPで、3本以上の分枝膵管に認められる不規則な拡張。

慢性膵炎診断基準2008改訂案

展を抑えられるのか、また可逆性に正常に戻るのかも明らかではない。したがって本臨床研究では、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にて、前向き予後調査を実施する計画をした。本研究により早期慢性膵炎および慢性膵炎の疑診例の予後および治療の有用性が解明されると考えられる。

E. 結語

慢性膵炎の臨床診断基準(2008)の早期慢性膵炎(慢性膵炎疑診例も含む)と診断された症例において、早期慢性膵炎の病態を明らかにすることを目的として、前向きに予後調査を行うことを計画した。本研究により、①早期慢性膵炎および慢性膵炎の疑診例の予後および治療の有用性が解明、②早期慢性膵炎および慢性膵炎の疑診例の管理、治療方針が決定できると考えられ、今後、明確な治療指針の作成をおこない、一般臨床家に還元できるものとなることを策定する。

F. 参考文献

1. 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準検討委員会。慢性膵炎臨床診断基準(日本膵臓学会、1995年)。膵臓 1995; 10: xxiii-xxvi.
2. 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準2001。膵臓 2001; 16: 560-561.
3. 橋本修二。全国疫学調査に基づく患者数の推計

方法. 大野良之編. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル. 名古屋: 厚生省特定疾患難病の疫学調査班. 1994; 12-24.

4. Otsuki M. Chronic pancreatitis. The problems of diagnostic criteria. *Pancreatology*. 2004; 4: 28-41.
5. Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. *J Gastroenterol*. 2003; 38: 315-26.
6. Gibo J, Ito T, Kawabe K, Hisano T, Inoue M, Fujimori N, Oono T, Arita Y, Nawata H. Camostat mesilate attenuates pancreatic fibrosis via inhibition of monocytes and pancreatic stellate cells activity. *Lab Invest* 2005; 85: 75-89.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

早期慢性膵炎と経口蛋白分解酵素阻害薬(PI)剤使用の実態調査

研究報告者 片岡慶正 京都府立医科大学大学院消化器内科学 准教授

共同研究者

伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）、木原康之（産業医科大学消化器・代謝内科）
成瀬 達（三好町民病院）、佐田尚宏（自治医科大学消化器・一般外科）
阪上順一（京都府立医科大学大学院消化器内科）、下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

長期展望に立った慢性膵炎治療においてその進展阻止対策の重要性は十分に認識されながらも、その多くは既に進行した段階での診断された慢性膵炎であり、そのために進展阻止が困難であった可能性もある。すなわち、慢性膵炎が非可逆性・進行性といわれるのは、従来からの慢性膵炎臨床診断基準では進行した状態で診断しているから非可逆性ではないか？という問題である。現在、作成最終段階の新たな慢性膵炎臨床診断基準により早期慢性膵炎の診断が可能となれば、介入医療による進展阻止対策とその追跡も十分可能となる。わが国で開発された経口蛋白分解酵素阻害薬(protease inhibitor; PI)は“腹痛を有する慢性膵炎治療薬”として保険診療枠内で長年汎用されてきた。腹痛に対する短期的治療効果については一定の評価を得てきたが、海外での臨床応用がなくわが国固有の治療薬としてのEBMは乏しく、再燃および進展阻止効果、長期予後への効果については明らかでない。一般医から専門家まで皆が知りたいことが、実は今まで検証されていないのが実状である。今後の共同研究プロジェクト「早期慢性膵炎の全国前向き調査研究」を前に予備調査として京滋地区での開業医、勤務医を対象に確診例、準確診例に合致しない「慢性膵炎と思われる症例(疑診例や早期慢性膵炎)」と経口P.I.使用実態のアンケート調査を行った。その結果、開業医と勤務医ともに80%以上が経口P.I.を使用しており、投与期間も数年単位で治療継続例の存在が明らかとなった。今後、その実態調査を拡大し、疑診群を含めた早期慢性膵炎の予後調査とともに経口P.I.の再燃・進展阻止効果のEBMを検証する必要性が確認された。

A. 研究目的

慢性膵炎の多くは進行性かつ非可逆性で、最終的には膵の機能細胞障害と線維化により膵内外分泌機能不全に至る。最近のEBMでは慢性膵炎は膵癌のハイリスク群¹⁾であることが判明し、慢性膵炎診療においてはその進展阻止対策とともに十分な経過観察が重要である。慢性膵炎初期像の診断は困難で、慢性膵炎と診断された時点ではすでに進行した状態での診断であるが故に、可逆性変化を見逃してきた可能性も指摘されてきた。本研究班における早期慢性膵炎の病態とEUS診断の応用に関する研究成果²⁾や慢性膵炎臨床診断基準改訂WG(厚生労働省本研究班、日本消化器病学会、日本膵臓学会の3者合同)における診断基準改訂作業から、膵の微細な臨床画像とその臨床像の組み合わせか

ら早期慢性膵炎の診断がようやく可能となった。一方では、慢性膵炎の根本的治療法がない状況において、「腹痛を有する慢性膵炎」治療に際して、経口蛋白分解酵素阻害薬(protease inhibitor; PI)が実地診療に用いられてきた。この薬剤は膵炎の発症および進展に関わる膵蛋白分解酵素の阻害作用と抗炎症作用を有する経口薬であり、わが国では1985年から保険診療枠内で一般診療の現場で広く使用されてきた。本薬剤が慢性膵炎³⁾や慢性膵炎疑診例⁴⁾の腹痛に有効であるという報告もあり、また最近では慢性膵炎の診断基準を満たさないが慢性膵炎が疑われる症例対照研究において4週間服用群での腹痛消失は57%であったという報告もある⁵⁾。しかし、わが国以外の海外での使用がなく明らかなRCTの裏付けもない。わが国では

アンケートにご協力お願いいたします

早期慢性膵炎の診断が可能となれば、介入医療による進展対策の追跡も可能となる。わが国で開発された経口P.I.治療のEBMは少なく、再燃および進展阻止効果、長期予後への効果についても明らかでない。保険診療下で、経口蛋白分解酵素阻害剤(P.I.)がどのような使用状況にあるか？その実態も不明です。

一般医から専門家まで皆が知りたいことが、実は今まで検証されていません。そこで、厚生省班研究では「早期慢性膵炎の全国前向き調査研究」を行うことになりました。今回その予備調査としての一次アンケートにご協力願います。宜しくお願いいたします。

①先生の勤務先は、いずれですか？

・開業医、2. 病院勤務医、3. 大学勤務医

②ご専門は、何ですか？

1. 内科全般、2. 消化器専門医、3. 膵専門医、4. その他()

③診療されている慢性膵炎症例は年間何名程度ですか？

1. 5名以下、2. 5-10名、3. 10-20名、4. 20-30名、5. 30名以上

④現行の慢性膵炎診断基準(2001年)で確診、準確診に合致しない“慢性膵炎”と思われる症例(疑診例や早期慢性膵炎)“は年間何名程度ですか？

1. 5名以下、2. 5-10名、3. 10-20名、4. 20-30名、5. 30名以上

⑤上記④に該当する“慢性膵炎”に、どのような治療を選択されていますか？

1. 経口P.I.、2. 鎮痛・鎮痙薬、3. 消化酵素薬、4. 胃酸分泌抑制薬、5. 精神安定薬・抗うつ薬、6. その他(): 複数回答可能

⑥上記④に該当する“慢性膵炎”に経口P.I.を年間何名程度投与されていますか？

1. していない、2. 5名以下、3. 5-10名、4. 10-20名、5. 20-30名、6. 30名以上

⑦使用される経口P.I.の投与継続の有無について

1. 適正使用量で継続、2. 症状消失で減量、3. 症状消失で中止

⑧経口P.I.の投与期間について

最長投与症例の期間: ()月、もしくは()年

長期投与の理由: 1. 症状再燃防止、2. 慢性膵炎の進行抑制、3. 患者の希望

⑨経口P.I.治療を1年以上継続している症例は何名程度ですか？

・0名、2. 5名以下、3. 5-10名、4. 10-20名、5. 20-30名、6. 30名以上

⑩主に使用されている経口蛋白分解酵素阻害剤はどれですか？: 複数回答可能

1. フオイバン錠、2. アーチメント錠、3. カムトン錠、4. カモエント錠、5. カモスター錠、6. カモステート錠、7. カモストン錠、8. カモスバン錠、9. カモタット錠、10. カルモザン錠、11. パンクレール錠、12. パンルー錠、13. プラークハウス錠、14. メシタット錠、15. メシルバン錠、16. モスバン錠、17. ライントット錠、18. リーナック錠、19. リピスター錠、20. レセプロン錠

ご協力ありがとうございました

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」
主任研究者 下瀬川徹、分担研究者 片岡慶正

汎用されながらも慢性膵炎進展阻止効果という長期展望に立った臨床評価についても明らかでない。現在、日本消化器病学会「慢性膵炎診療ガイドライン」作成(委員長; 下瀬川 徹)がほぼ終了し、日本消化器病学会ホームページでpublic commentを求める段階であるが、この中でも経口P.I.に関して網羅的文献検索が行われて、客観的に評価された^{6,7)}。その結果は、「蛋白分解酵素阻害薬は慢性膵炎の腹痛に有効とされているが、さらなる科学的根拠を要する(グレードC1)」というレベルであった。実際には、どのような使用状況にあるのか？その適応と使用状況の実態はどうであるか？については全く不明であった。このような現状から、早期慢性膵炎の診断が可能となれば、介入医療による慢性膵炎の治療経過の追跡も可能となり、わが国が世界に発信すべき慢性膵炎進展対策の一つになりうる可能性が高いと考えられ

る。その実態調査を目的に、本年度は以下の予備調査を行った。

B. 研究方法(倫理面への配慮)

早期慢性膵炎と経口PIの使用実態調査に際して、まず予備調査として京滋地区におけるアンケート調査を行った。平成20年11月20日開催の「京滋膵疾患フォーラム」において、早期慢性膵炎の診断を含めた慢性膵炎診断および慢性膵炎診療ガイドラインの進捗状況と課題から“今後の慢性膵炎診療のあり方を巡る”講演会において、参加医師にアンケート調査(表1)を行った。本研究会は滋賀医科大学、京都大学、京都府立医科大学大学それぞれの消化器内科、京都府医師会、京都消化器医会、京都内科医会共催の研究会である。

今後は、本研究班の共同研究プロジェクトとして「早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前

向き予後調査」と同時進行でその実態調査を全国的に展開する準備段階にある。

(倫理面への配慮)

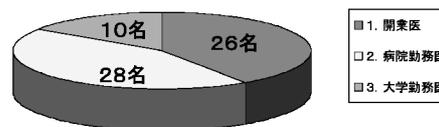
今回、早期慢性膵炎と経口PI使用に関する実態調査をある研究会参加医師に対してアンケート形式による予備調査を行った。今回の予備調査を研究班構成メンバーまで拡大するには別途倫理委員会申請を予定する。今後、早期慢性膵炎に関する臨床調査は、患者個人調査に及ぶものであり、本研究班における共同研究プロジェクト「早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査」(研究分担者;伊藤鉄英)と共同歩調で遂行する予定である。この臨床研究については、すでに平成20年9月22日に研究代表者(下瀬川 徹)の所属する東北大学医学部倫理委員会の承認を受けている(受付番号:2008-176)。調査はヘルシンキ宣言ならびに「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日文科科学省・厚生労働省平成14年7月1日施行)に従い施行する。特に調査票の患者氏名はイニシャルで記載し、個人情報の保護に努める。

C. 研究結果

上記の京滋膵疾患フォーラムの参加者110名中64名の医師からアンケート回収が可能であった。①その内訳は、開業医26名、病院勤務医28名、大学勤務医10名であり、消化器を専門とする医師は全体の52%であった(図1)。②大学および病院勤務医の主体は消化器専門であったが、開業医では約1/4が消化器を専門とするが、半数以上は内科全般を専門としていた。③慢性膵炎の年間診療症例数のアンケートでは、30名以上の大学勤務医もみられたが、病院勤務医および開業医の半数は年間≤5名であり、全体として≤5名が53%、5-10名が27%であった。④現行の慢性膵炎診断診断基準(2001年)で確診、準確診に合致しない“慢性膵炎と思われる症例(疑診例や早期慢性膵炎)”については、大学勤務医の半数で年間10名以上経験するという回答もあったが、開業医および病院勤務医の3/4近くは≤5名であり5-10名はそれぞれ12%、14%であった(表2)。そこで、⑤

アンケート方式で予備調査を行った
京滋膵疾患フォーラム
平成20年11月20日(木);京都

① 先生の勤務先は、いずれですか？(参加医師110名中、回答64名)



② ご専門は、何ですか？

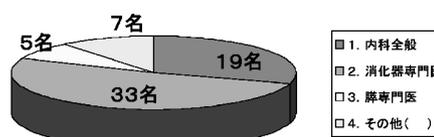


図1

上記症例に対する治療内容について複数回答可能形式で質問した結果、勤務形態に関わらず80%以上の医師が経口PIを使用している実態が判明した(図2)。次いで、消化酵素薬が64%、胃酸分泌抑制薬が45%、鎮痛・鎮痙薬が40%、精神安定薬・抗うつ薬が6%に用いられている結果であった。消化酵素薬使用は開業医に比して大学・病院勤務医に多く、鎮痛・鎮痙薬は勤務医よりも開業医に多く使用される傾向にあり、薬物治療内容に少し差違のある可能性を示唆する結果であった。⑥上記症例に対する経口PIの使用症例数は少ないながらも、⑦その使用実態に関しては、いずれの群も適正使用量での継続が40-46%と最も多く、次いで症状消失で減量するが平均23%で、症状消失で中止するは平均14%と最も少なかった(表3)。⑧経口PIの使用期間に関しては、きわめてバラツキが大きいことが判明した(表4)。大学勤務医では数年以上の単位での内服継続が主体であり、病院勤務医では半年以上2年以内が最も多く、一方開業医では半年以内から数年単位、時には10年近い治療継続症例のあることも判明した。長期投与理由として、症状再燃防止が最も多く平均45%、慢性膵炎進展抑制が平均19%であり、大学以外では患者の希望に応じた長期内服継続例もある実態であった。⑨経口PI内服1年以上の症例数は大学勤務医では30名以上を含めた10名以上が半数みられたが、病院勤務医および開業医のほとんどは≤5名という結果であった。⑩使用する経口PI製剤に

表 2

③ 診療されている慢性膵炎症例は年間何名程度ですか？								
	全体		大学勤務医		病院勤務医		開業医	
	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
5名以下	34	53.1	2	20	15	53.6	17	65.4
5-10名	17	26.6	4	40	9	32.1	4	15.4
10-20名	5	7.8	1	10	2	7.1	2	7.7
20-30名	1	1.6	0	0	1	3.6	0	0.0
30名以上	6	9.4	3	30	1	3.6	2	7.7

④ 現行の慢性膵炎診断基準(2001年)で確診、正確診に合致しない“慢性膵炎と思われる症例(疑診例や早期慢性膵炎)”は年間何名程度ですか？								
	全体		大学勤務医		病院勤務医		開業医	
	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
1. 5名以下	45	70.3	4	40	21	75.0	20	76.9
2. 5-10名	8	12.5	1	10	4	14.3	3	11.5
3. 10-20名	5	7.8	3	30	2	7.1	0	0.0
4. 20-30名	3	4.7	1	10	1	3.6	1	3.8
5. 30名以上	2	3.1	1	10	0	0.0	1	3.8

⑤上記④に該当する“慢性膵炎”に、どのような治療を選択されていますか？複数回答可能

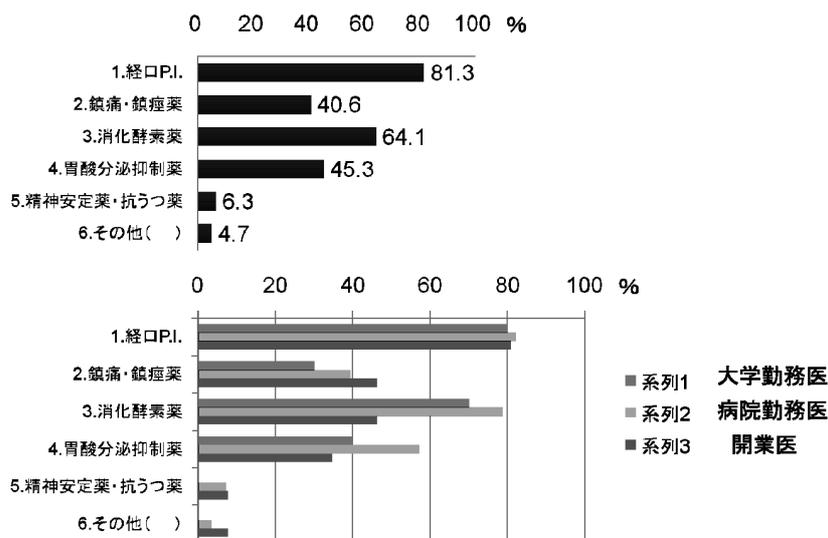


図 2

関しては、後発品の使用はきわめて少なく、先発品 camostate mesillate が80%以上で使用されていた。

D. 考察

現在、早期慢性膵炎の診断を含めた「慢性膵炎臨床診断基準」の全面改訂作業中(日本消化器病学会, 日本膵臓学会および厚労省難治性膵疾患に関する調査研究班)で、公開に向けて最終案が完成した段階である。したがって、現時点では早期慢性膵炎の診断は困難であるが、今回の予備調査でも明らかになったように“現行

の慢性膵炎診断基準(2001年)⁸⁾での確診および正確診に合致しない慢性膵炎と思われる症例”(早期慢性膵炎を含めた疑診例)に対して、膵臓専門医はもちろん内科全般を診療する開業医、病院勤務医および大学勤務医いずれの医師も症例数は少ないながらも経験し、これらの症例の治療に際して積極的に経口PI治療が実施されている実態が判明した。その治療期間に関しては大きなバラツキがみられたが、症状再燃防止、慢性膵炎進展抑制あるいは患者の希望などの理由の如何にかかわらず、中には数年単位での内服継続症例や5-10年近い治療継続例のあ

表 3

⑥上記④に該当する“慢性膵炎”に経口P.I.を年間何名程度投与されていますか？								
	全体		大学勤務医		病院勤務医		開業医	
	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
していない	6	9.4	2	20	1	3.6	3	11.5
5名以下	34	53.1	2	20	17	60.7	15	57.7
5-10名	10	15.6	2	20	6	21.4	2	7.7
10-20名	5	7.8	2	20	1	3.6	2	7.7
20-30名	3	4.7	0	0	1	3.6	2	7.7
30名以上	1	1.6	1	10	0	0.0	0	0.0

⑦使用される経口P.I.の投与継続の有無について								
	全体		大学勤務医		病院勤務医		開業医	
	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
適正使用量で継続	28	43.8	4	40	13	46.4	11	42.3
症状消失で減量	15	23.4	3	30	6	21.4	6	23.1
症状消失で中止	9	14.1	1	10	5	17.9	3	11.5

表 4

⑧経口P.I.の投与期間について								
最長投与症例の期間：()月、もしくは()年								
	全体		大学勤務医		病院勤務医		開業医	
	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
～3ヶ月	1	1.6	0	0	1	3.6	0	0.0
～6ヶ月	5	7.8	0	0	1	3.6	4	15.4
～1年	9	14.1	0	0	7	25.0	2	7.7
～2年	6	9.4	1	10	5	17.9	0	0.0
～3年	7	10.9	0	0	2	7.1	5	19.2
～5年	5	7.8	3	30	1	3.6	1	3.8
5年以上	3	4.7	1	10	1	3.6	1	3.8
10年	5	7.8	0	0	2	7.1	3	11.5
長期投与の理由								
	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
症状再燃防止	29	45.3	4	40	17	60.7	8	30.8
慢性膵炎の進行抑制	12	18.8	3	30	3	10.7	6	23.1
患者の希望	12	18.8	0	0	5	17.9	7	26.9

ることが判明した。このような症例は新たな診断基準に準拠すれば早期慢性膵炎であったのか？その進展過程がどうであったか？などについては、このアンケート調査では明らかでないが、今後の二次調査の必要性や前向き予後調査の重要性が示唆される結果であった。今回の予備調査は京滋地区という限られた地域ではあるが、今後同様のアンケート調査の全国展開によりその実態を解明する必要性とその方向性が示唆された。

世界で初めて作成されたわが国発の“慢性膵炎診療ガイドライン(日本消化器病学会)”において浮き彫りになったが、慢性膵炎診療における経口PIの使用はわが国固有の治療薬でRCT

の困難な状況においてその有効性については世界的にみてもエビデンスレベルの高い報告はない⁹⁾。しかし、従来の診断基準⁸⁾は多様な成因の複合から発症して完成された段階の慢性膵炎の診断には優れているが、より早期の段階での慢性膵炎診断には大きな制約があった。新たな慢性膵炎診断基準により多数の早期慢性膵炎の診断が可能となれば、その進展過程の追跡が十分可能となり、一方では今回示したようにこのような症例に積極的な経口PI介入医療が導入されている実態から、慢性膵炎の進展阻止対策のEBMを世界に発信することも可能となる。したがって、慢性膵炎は進行性かつ非可逆性であるという従来からの疾患概念を打破する可能

性を秘めた重要な臨床研究課題である。難治性疾患において早期診断・早期治療は原則であるが、疫学的検証からも慢性膵炎は膵癌発症リスクの第1候補でもあり、より早期での介入医療の実態調査とその後の長期予後調査は、長期展望に立てば最も難治性の癌で年々増加の一途を辿る膵癌対策の一翼を担う研究課題となる期待もある。

E. 結論

現時点では、早期慢性膵炎の診断は困難である。しかし、現行の慢性膵炎臨床診断基準により確診、準確診に合致しない慢性膵炎と思われる症例は、大学勤務医、病院勤務医あるいは開業医のいずれにおいても経験されており、この範疇に属する患者の多くは積極的に経口PI治療が行われている実態が判明した。このような実態からみて、現在最終段階をむかえた新たな慢性膵炎臨床診断基準により早期慢性膵炎の診断が可能となれば、慢性膵炎の進展過程における時間的・空間的進展増悪因子の解明と経口PIをはじめとする治療のEBMがえられる可能性が高いと考えられる。今後、長期展望に立った予後調査研究の方向性が示された。

F. 参考文献

1. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, Dimagno EP, Andren-Sandberg A, Domellof L. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med.* 1993; 328: 1433-1437.
2. 小泉 勝, 大槻 眞, 伊藤鉄英, 乾 和郎, 入澤篤志, 佐藤 愛, 大原弘隆, 片岡慶正, 神澤輝実, 黒田嘉和, 佐田尚宏, 下瀬川徹, 朝倉徹, 須賀俊博, 宮川宏之, 須田耕一, 鈴木範明, 西森 功. 早期慢性膵炎診断方法の確立—EUS有用性の検討—. 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~19年度総合研究報告書. 95-102, 2008.
3. Kanoh M, Ibata H, Miyagawa M, Matsuo Y. Clinical effects of camostat in chronic pancreati-

tis. *Biomed Res* 10 suppl 1: 145-50, 1989.

4. 堀江義則, 加藤眞三, 山岸由幸, 森 朱夏, 梶原幹生, 小西正洋, 石井裕正. 腹部不定愁訴に対するメシル酸カモスタット(フオイパン錠)の効果についての検討 潜在性慢性膵炎についての考察. *新薬と臨床* 52: 1061-7, 2003.
5. 伊藤敏文, 鎌田武信. 潜在的慢性膵炎患者の臨床的検討. *消化器科* 36: 515-22, 2003.
6. 片岡慶正, 下瀬川徹, 大槻 眞. 慢性膵炎ガイドライン. 新しい診断と治療のABC. 最新医学社: 107-121, 2008.
7. 片岡慶正, 下瀬川徹. 慢性膵炎診療ガイドライン—現状と問題点. 特集「膵炎診療をめぐる最近の動向—ガイドライン, 診断基準を含めて」. *臨床消化器内科* 23(10): 1423-1434, 2008.
8. 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準2001. *膵臓* 16: 560-561, 2001.
9. 片岡慶正, 阪上順一. 経口蛋白分解酵素阻害薬の有効性は?—慢性膵炎, 膵性糖尿病. 跡見裕, 上村直実, 白鳥敬子, 正木尚彦編, 臨床に直結する肝・胆・膵疾患治療のエビデンス—ベッドサイドですぐに役立つリファレンスブック—. 文光堂, 東京, 2007, pp255-256.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願, 登録状況(予定を含む)

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

慢性膵炎の素因に関する検討

研究報告者 下瀬川徹 東北大学大学院消化器病態学 教授

共同研究者

正宗 淳, 桑 潔（東北大学消化器内科）, 片岡慶正（京都府立医科大学消化器内科）
伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）, 竹山宜典（近畿大学医学部外科肝胆膵外科）

【研究要旨】

本研究は膵炎患者の患者側背景因子の探索と系統的診療指針の確定をめざし、わが国における膵炎関連遺伝子異常を解明しようとする試みである。今回、慢性膵炎および急性膵炎の患者背景因子として *PRSS2* と *CTRC* の遺伝子異常を検討した。*PRSS2* 遺伝子の p.G191R 多型は、健常者の6.6%に同定されたのに対し、慢性膵炎患者では1.2%のみであった。本邦においても *PRSS2* 遺伝子の p.G191R 多型が慢性膵炎に対し保護的に働いており、本多型が白色人種に限定されたものでないことが示された。また本邦健常者における p.G191R 多型の頻度は Witt らにより報告された白色人種における頻度に比べ有意に高頻度であり、本邦においてより重要な役割を果たしている可能性が考えられた。またアルコール性急性膵炎患者において p.G191R 多型は同定されず、アルコール性急性膵炎に対しても保護的に働く可能性が示唆された。一方、急性膵炎の重症化に対し保護的な作用は認めなかった。*CTRC* 遺伝子解析では、新規のミスセンス変異 p.R29Q を同定した。しかし、これまでのところ他の既知の変異は同定されておらず、本邦における *CTRC* 遺伝子変異のタイプや頻度は欧米と異なる可能性が考えられた。

A. 研究目的

慢性膵炎は非可逆性、進行性の疾患と考えられており、その病態はいまだに不明である。また、膵炎関連遺伝子異常の保有者では膵癌発症の危険性が高まることが指摘されている。慢性膵炎の予後を改善するためには、その早期診断法の開発、患者側背景因子の探索と系統的診療指針の確定が急務である。本研究班の重要な課題として、わが国における膵炎関連遺伝子異常の解明がある。近年、アミノニックトリプシノーゲン(*PRSS2*)の p.G191R 多型は、多型により易分解性となることで慢性膵炎に対して保護的に作用することが報告された^{1,2)}。また2007年には新たな膵炎関連遺伝子として、トリプシン分解酵素であるキモトリプシン C (*CTRC*) が同定された^{3,4)}。今回、これらの遺伝子異常と本邦の慢性膵炎および急性膵炎との関連について検討した。

B. 研究方法

1. *PRSS2* の遺伝子解析

当院とその関連施設で1996年4月から2008年12月までに慢性膵炎の確定・準確定あるいは急性膵炎と診断された患者で、本研究への参加の同意が得られた慢性膵炎患者241例、急性膵炎患者174例、健常対照群378例を対象とした。慢性膵炎の診断は、平成13年に日本膵臓学会により作成された慢性膵炎臨床診断基準を用いて行った。急性膵炎の診断は厚生労働省臨床診断基準により行った。末梢血白血球より genomic DNA を抽出し、*PRSS2* 遺伝子の exon4 領域を nested PCR で増幅した。制限酵素 *Hpy188III* を用いた PCR-RFLP によって解析した。変異ありとされた検体は ABI3100 を使用し direct DNA sequence によっても確認した。臨床項目では発症年齢、性、血清 CRP 値、呼吸不全、感染合併、仮性嚢胞(>5 cm)の有無、生命予後について検討した。統計解析は Fisher's probability test 及び Student's *t* test により 5%水準で有意差検定を行った。臨床項

目の検定には多重性を考慮して Bonferroni 補正を用いた。

2. CTRC の遺伝子解析

当院とその関連施設で1996年4月から2008年12月までに慢性膵炎の確診・準確診と診断された患者200例を対象とした。CTRC 遺伝子の exon2,3,7 領域を PCR で増幅した。PCR 増幅された断片の塩基配列について ABI3100 を用いた direct DNA sequence により解析した。exon7 に関しては両方向からの direct sequence を行った。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析においては、東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会の承認(承認番号: 2003-069と2008-152)を得て実施した。また患者および家族に対して検査, 治療法, 予後などについて十分説明し文書による同意を得た上で行った。

C. 研究結果

1. PRSS2 遺伝子

健常対照群378例中25例(6.6%)に p.G191R 多型を認め, うち2例がホモ接合型であった。本邦の健常者における本多型の頻度はヨーロッパ人の頻度(3.4%)に比べ有意に高頻度であった($P=0.003$; OR, 2.008; 95%CI 1.314-3.070)^{1,5)}。慢性膵炎患者241例中3例(1.2%)に p.G191R 多型を認め, 慢性膵炎における本多型の頻度は健常者に比べ有意に低頻度であった($P=0.001$; OR, 0.178; 95%CI 0.057-0.561) [表1]。なお患者群においてはホモ接合型の p.G191R は同定されなかった。成因別の分類では, アルコール性慢性膵炎で0.9%, 特発性慢性膵炎で1.0%であり, どちらも健常者に比べ有意に低頻度であった。一方, 自己免疫性膵炎では4.8%と健常者と有意差を認めなかった。

急性膵炎患者174例中7例(4.0%)に p.G191R 多型を認め, 健常対照群に比べやや低頻度であったが統計学的有意差を認めなかった [表2]。成因別の分類では, 本多型が同定された7例のうち4例は特発性, 3例は胆石性であった。アルコール性急性膵炎群では本多型は同定されず, 59例中0例(0%)と健常者に比

表1 慢性膵炎患者における PRSS2 遺伝子 p.G191R の頻度

病 因	変異陽性者 (hm)	頻度	p 値
アルコール n=108	1(0)	0.9%	0.015
特発性 n=99	1(0)	1.0%	0.025
自己免疫性 n=21	1(0)	4.8%	>0.999
遺伝性 n=11	0(0)	0%	>0.999
膵管癒合異常 n=2	0(0)	0%	>0.999
総計 n=241	3(0)	1.2%	0.001
健常者 n=378	25(2)	6.6%	—

hm: homozygous

表2 急性膵炎患者における PRSS2 遺伝子 p.G191R の頻度

病 因	変異陽性者 (hm)	頻度	p 値
アルコール n=59	0(0)	0%	0.035
特発性 n=70	4(0)	5.7%	>0.999
胆石性 n=30	3(0)	10.0%	0.449
ERCP後 n=8	0(0)	0%	>0.999
高脂血症 n=6	0(0)	0%	>0.999
SLE n=1	0(0)	0%	>0.999
総計 n=174	7(0)	4.0%	0.326
健常者 n=378	25(2)	6.6%	—

hm: homozygous

表3 急性膵炎の重症度別 p.G191R の頻度

重症度	成 因				G191R
	アルコール	特発	胆石	その他	
軽症 n=94	35 (37%)	45 (48%)	12 (13%)	2 (2%)	3 (3.2%)
重症 n=80	24 (30%)	25 (31%)	18 (23%)	13 (16%)	4 (5.0%)
全症例 n=174	59 (34%)	70 (40%)	30 (17%)	15 (9%)	7 (4.0%)

べ統計学的に有意に低頻度であった ($p=0.035$)。特発性70例中では4例(5.7%), 胆石性30例中では3例(10%)でありどちらも健常者と比べ有意差を認めなかった。重症度別の比較では重症群と軽症群における本多型の頻度はそれぞれ3.2%と5.0%であり相違を認めなかった [表3]。なお発症年齢は p.G191R 多型保持者が平均61.4歳と非保持者の平均43.9歳に比べ有意に高齢であった。しかし多重比較を考慮し Bonferroni 補正を行った結果, 発症年齢, 性, 血清 CRP 値, 呼吸不全, 感染合併, 仮性嚢胞(>5 cm)の有無, 生命予後との間に有意な関連を認めなかった。

表4 本邦の慢性膵炎患者における *CTRC* 遺伝子異常

Exon	variation	慢性膵炎
2	p.R29Q	1/200(0.5%)
2	p.D35H	0/200(0%)
2	p.D35N	0/200(0%)
2	p.R37Q	0/200(0%)
3	p.Q48R	0/200(0%)
4	p.G103VfsX31	未 検
6	p.K172E	未 検
7	p.G217S	0/200(0%)
7	p.G218S	0/200(0%)
7	p.L220R	0/200(0%)
7	p.E225A	0/200(0%)
7	p.V235I	0/200(0%)
7	p.R254W	0/200(0%)
7	p.K247_R254del	0/200(0%)

2. *CTRC* 遺伝子

慢性膵炎患者を対象に8つの全エクソンを解析予定であるが、現在200例について主要な変異が同定されている exon2,3,7 領域の解析を行った。その結果、既知の多型である p.G60G と新規に同定されたミスセンス変異 p.R29Q をそれぞれ1例に認めた [表4]。また intron 領域の4つのタイプの多型を同定した。しかし主要な変異と考えられている p.R254W と p.K247_R254del の変異は同定されなかった。

D. 考察

本研究は膵炎患者の患者側背景因子の探索と系統的診療指針の確定をめざし、わが国における膵炎関連遺伝子異常を解明しようとする試みである。今回、慢性膵炎および急性膵炎の患者背景因子として *PRSS2* と *CTRC* の遺伝子異常を検討した。

PRSS2 遺伝子の p.G191R 多型では新たにトリプシンによる切断部位を生じ、自触媒作用により分解されやすくなることが実験的に証明されている¹⁾。すなわち本多型は膵内のトリプシン活性を軽減することにより慢性膵炎に対し保護的に働いていると考えられる。しかし本邦における本多型の頻度や急性膵炎における意義はこれまで明らかにされていなかった。今回我々は慢性膵炎患者241例、急性膵炎患者174例と健常者378例を対象に p.G191R 多型の有無を解析した。その結果、本邦の健常者では378人

中25人(6.6%)に本多型を同定したのに対し、慢性膵炎患者における p.G191R 多型保有者は1.2%のみであった。本邦においても *PRSS2* 遺伝子の p.G191R 多型が慢性膵炎に対し保護的に働いており、本多型が白色人種に限定されたものでないことが示された。また本邦健常者における p.G191R 多型の頻度は Witt らにより報告された白色人種における頻度と比べ有意に高頻度であり、本邦においてより重要な役割を果たしている可能性が考えられた。一方、急性膵炎患者における p.G191R 多型頻度は4.0%であり、健常者と比べ有意差を認めなかった。しかしアルコール性急性膵炎患者59例中には p.G191R 多型は同定されず、健常者に比べ有意に低頻度であった。本多型はアルコール性急性膵炎に対しても保護的に働く可能性が示唆された。急性膵炎の重症群と軽症群の比較では p.G191R 多型頻度に有意差を認めず、重症化に対し保護的な作用は確認されなかった。p.G191R 多型を有する急性膵炎患者では発症年齢が遅い傾向を認めたが、多重比較のため補正を行うと統計学的有意差はなかった。今後症例を蓄積し p.G191R 多型保持者の臨床像を明らかにする必要があると考えられた。

CTRC 遺伝子異常は2007年 Rosendahl らにより報告された³⁾。彼らによると p.R254W と p.K247_R254del の2つの変異がドイツの遺伝性あるいは特発性膵炎患者の3.3%に認められたのに対し、健常者では0.7%であった。これらの変異による *CTRC* の機能喪失の結果、膵炎に保護的に作用するトリプシン分解活性が低下し、膵炎を発症し易くなると考えられている。本邦における *CTRC* 遺伝子異常の頻度は不明であり、今回、これまでに主要な変異が報告されている exon2,3,7 について遺伝子解析を行った。慢性膵炎200例の解析の結果、新規のミスセンス変異 p.R29Q を1例のアルコール性慢性膵炎患者に認めたのみであり、上記の主要な2つの遺伝子変異を含め既知の変異は同定されなかった。本邦における *CTRC* 変異のタイプや頻度は欧米と異なる可能性が考えられた。

E. 結論

PRSS2 遺伝子の p.G191R 多型は、本邦において慢性膵炎およびアルコール性急性膵炎に対し保護的に働くことを明らかにした。一方、急性膵炎の重症化に対し保護的な作用は認められなかった。CTRC 遺伝子解析では、新規のミスセンス変異 p.R29Q を同定した。しかし、これまでのところ他の既知の変異は同定されておらず、本邦における CTRC 遺伝子変異のタイプや頻度は欧米と異なる可能性が考えられた。

F. 参考文献

1. Witt H, Sahin-Tóth M, Landt O, Chen JM, Kähne T, Drenth JP, et al. A degradation-sensitive anionic trypsinogen (PRSS2) variant protects against chronic pancreatitis. *Nat Genet*; 2006; 38: 668–673.
2. Santhosh S, Witt H, te Morsche RH, Nemoda Z, Molnár T, Pap A, Jansen JB, Drenth JP. A loss of function polymorphism (G191R) of anionic trypsinogen (PRSS2) confers protection against chronic pancreatitis. *Pancreas*; 2008; 36: 317–320.
3. Rosendahl J, Witt H, Szmola R, Bhatia E, Ozsvári B, Landt O, et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet*; 2008; 40: 78–82.
4. Masson E, Chen JM, Scotet V, Le Maréchal C, Férec C. Association of rare chymotrypsinogen C (CTRC) gene variations in patients with idiopathic chronic pancreatitis. *Hum Genet*; 2008; 123: 83–91.
5. Kume K, Masamune A, Takagi Y, Kikuta K, Watanabe T, Satoh K, Satoh A, Hirota M, Hamada S, Shimosegawa T. A loss-of-function p.G191R variant in the anionic trypsinogen (PRSS2) gene in Japanese patients with pancreatic disorders. *Gut*; 2008 Dec 3. [Epub ahead of print]

G. 研究発表

1. 論文発表

Kume K, Masamune A, Takagi Y, Kikuta K, Watanabe T, Satoh K, Satoh A, Hirota M, Hamada S, Shimosegawa T. A loss-of-function p.G191R variant in the anionic trypsinogen (PRSS2) gene in Japanese patients with pancreatic disorders. *Gut*; 2008 Dec 3. [Epub ahead of print]

2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 該当なし

慢性膵炎患者の線維化治療法の開発

研究報告者 木原康之 産業医科大学消化器・代謝内科 講師

共同研究者

田口雅史（産業医科大学消化器・代謝内科），藤野善久（産業医科大学公衆衛生学）
伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科），片岡慶正（京都府立医科大学消化器内科学）
成瀬 達（三好町民病院），西森 功（高知大学消化器内科）
宮川宏之（札幌厚生病院），下瀬川徹（東北大学消化器病態学）

【研究要旨】

慢性膵炎の進展を抑制するには、慢性炎症をできる限り軽減し、線維化の進展を抑制することが重要である。ラット慢性膵炎モデルにおいてはメシル酸カモスタット、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACI)、アンジオテンシン受容体阻害薬(ARB)あるいはチアゾリジン誘導体の膵線維化抑制作用が報告されているが、いずれの薬剤も慢性膵炎患者における線維化抑制効果については明らかではない。今回、慢性膵炎患者におけるメシル酸カモスタット、ACI、ARB、チアゾリジン誘導体の膵線維化抑制効果について検討する。2009年に本研究班で行われる慢性膵炎の実態に関する全国調査の二次調査で登録された患者を対象に、膵石あり例を症例、膵石なし例を対照とし、上記薬剤の使用状況を基に、症例対照研究を行い、膵炎の推定発症日、石灰化の確認日、治療薬剤の投与開始日を測定し、薬剤投与期間、投与期間と石灰化との関連を検討する。

A. 研究目的

慢性膵炎の進展を抑制するには、慢性膵炎の急性増悪をできる限り繰り返させないようにして慢性炎症をできる限り軽減し、線維化の進展を抑制することが重要である。

メシル酸カモスタットはラット慢性膵炎モデルの膵組織中の monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)の発現を抑制し、膵内への単球の浸潤やTNF- α の産生を抑えることで、膵線維化の進展を抑制することが報告されていることから¹⁾、慢性膵炎の線維化を抑制する可能性がある。血液中のレニン-アンジオテンシン系の増加が炎症性細胞浸潤やケモカインの増加を促進し、組織の線維化を惹起する。ラット慢性膵炎モデルにアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACI)あるいはアンジオテンシン受容体阻害薬(ARB)を投与すると膵の炎症、線維化が抑制される^{2,3)}、ヒトの膵臓にAT1が存在することから、慢性膵炎患者にAICあるいはARBを用いるとレニン-アンジオテンシン系が抑制され、膵の線維化が抑制される可能性が

ある。さらに、PPAR γ リガンドであるチアゾリジン誘導体をWBN/kobラットに投与すると膵線維化が抑制され⁴⁾、膵星細胞に投与すると細胞増殖、細胞外基質の産生が抑制されたことから、チアゾリジン誘導体が慢性膵炎患者の膵線維化抑制に有用である可能性がある。

しかし、いずれの薬剤も慢性膵炎患者における線維化抑制効果については明らかではない。今回、メシル酸カモスタット、ACI、ARB、チアゾリジン誘導体が慢性膵炎の線維化進展阻止に有用であるかを慢性膵炎患者を対象に検討する。

B. 研究方法

2009年に本研究班で行われる慢性膵炎の実態に関する全国調査の二次調査で登録された患者を対象に、膵石あり例を症例、膵石なし例を対照とし、メシル酸カモスタット、ACI、ARB、チアゾリジン誘導体の使用状況を記載した臨床調査票を基に、症例対照研究を行う。

1)症例群と対照群で、上記薬剤の使用との関連を検証する。2)症例群では石灰化が確認さ

れた日を，対照群では調査日を，それぞれ Index date(基準日)とし，膵炎の推定発症日，石灰化の確認日，治療薬剤の投与開始日を測定し，薬剤投与期間，投与期間と石灰化との関連を検討する。

(倫理面への配慮)

本研究は，研究代表者および研究分担者の所属する所属機関の倫理委員会で承認後に行う予定である．今回用いる臨床調査票では年齢，性別で患者を同定し，個人情報の保護に努める．

F. 参考文献

1. Gibo J, Ito T, Kawabe K, Hisano T, Inoue M, Fujimori N, Oono T, Arita Y, Nawata H. Camostat mesilate attenuates pancreatic fibrosis via inhibition of monocytes and pancreatic stellate cells activity. *Lab Invest* 2005; 85: 75-89.
2. Kuno A, Yamada T, Masuda K, Ogawa K, Sogawa M, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Nomura T, Joh T, Shirai T, Itoh M. Angiotensin-converting enzyme inhibitor attenuates pancreatic inflammation and fibrosis in male Wistar Bonn/Kobori rats. *Gastroenterology* 2003; 124: 1010-1019.
3. Yamada T, Kuno A, Masuda K, Ogawa K, Sogawa M, Nakamura S, Ando T, Sano H, Nakazawa T, Ohara H, Nomura T, Joh T, Itoh M. Candesartan, an angiotensin II receptor antagonist, suppresses pancreatic inflammation and fibrosis in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307: 17-23.
4. Shimizu K, Shiratori K, Hayashi N, Kobayashi M, Fujiwara T, Horikoshi H. Thiazolidinedione derivatives as novel therapeutic agents to prevent the development of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2002; 24: 184-90.
5. Shimizu K, Shiratori K, Kobayashi M, Kawamata H. Troglitazone inhibits the progression of chronic pancreatitis and the profibrogenic activity of pancreatic stellate cells via a PPARgamma-independent mechanism. *Pancreas*. 2004; 29: 67-74.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当無し
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

膵性糖尿病の全国実態調査(2005年)最終報告

研究報告者 伊藤鉄英 九州大学大学院病態制御内科学 講師

共同研究者

五十嵐久人（九州大学大学院病態制御内科学），木原康之（産業医科大消化器・代謝内科）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

膵性糖尿病は膵疾患の進展に伴って膵内分泌機能が低下し糖尿病が出現するもので、原疾患である膵炎や膵癌の進展と密接な関係がある。さらに内分泌学的にみるとインスリンの合成分泌障害のみでなく、グルカゴン分泌も原疾患の影響を受けるので、通常の1型および2型糖尿病と異なった病態や臨床像を呈することが多く治療も異なってくる。本研究では本邦に於ける膵性糖尿病の発生頻度、病態、臨床像、治療の現況などを把握するために、2005年の1年間に受療した膵性糖尿病患者の全国調査を層下無作為抽出法にて実施した。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)を対象に解析した。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した。本邦における真の膵性糖尿病の2005年の年間受療者数は約19,500人と推定され2005年の糖尿病の0.8%を占めていた。有病患者数は人口10万人当たり約15.2人、新規発症数は約1.1人と推定された。真の膵性糖尿病の合併症頻度は通常型糖尿病に比べ、網膜症の合併頻度が低かった。慢性膵炎に伴う膵性糖尿病ではアルコール性が77.3%と最も多く、膵石の合併を62.5%に認めた。慢性膵炎に伴う膵性糖尿病では飲酒継続者が53.7%と多かった。また、インスリン治療が66.7%に施行されていた。インスリン治療群で飲酒継続者に低血糖発症頻度が高率であった。慢性膵炎に伴う膵性糖尿病の死因は低血糖が多く、それらの症例はインスリン治療群で、かつ飲酒継続者であった。以上より、真の膵性糖尿病を合併する慢性膵炎の成因がアルコール性で飲酒を継続しており、さらにインスリン治療を受けている症例では、低血糖を発症する頻度が高率のため、低血糖にて死亡する例が多いと考えられる。それ故、慢性膵炎で膵性糖尿病を合併している症例には禁酒を第一とした生活指導が必要であると考えられる。

A. 研究目的

膵性糖尿病は膵疾患の進展に伴って膵内分泌機能が低下し糖尿病が出現するもので、原疾患である膵炎や膵癌の進展と密接な関係がある。さらに内分泌学的にみるとインスリンの合成分泌障害のみでなく、グルカゴン分泌も原疾患の影響を受けるので、通常の1型および2型の通常糖尿病と異なった病態や臨床像を呈することが多く治療も異なってくる^{1,2)}。本邦では膵性糖尿病に関する研究ならびに診断・治療について Okuno ら³⁾ が1990年に、Koizumi ら⁴⁾ が1998年に報告しているが、その後は包括して討議される機会がほとんど無く、疫学調査も行われていない現況である。よって本研究では本邦に於ける膵性糖尿病の発生頻度、病態、臨床

像、治療の現況などを把握することを目的に膵性糖尿病の全国疫学調査を実施した。本調査では、糖尿病が先行していても膵疾患発症に伴い糖尿病が悪化した症例を対象として解析し中間報告を行ったが⁵⁾、糖尿病合併症の発現率などは糖尿病罹患期間の影響を受ける⁶⁻⁸⁾ため、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)を対象に解析した。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した。

B. 研究方法

2005年1月1日から2005年12月31日までの過去一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、膵へモクロマトー

シス, 自己免疫性膵炎, 膵形成不全などに伴う糖尿病)を対象とした. 一次調査の調査対象は層化無作為抽出法で施行した. 回答を得られた施設に対して二次調査票(症例調査票)を送付した. 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」⁹⁾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, 膵ヘモクロマトーシス, 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. 厳格には膵疾患に伴って出現した糖尿病のことであり, 通常は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. 一次調査による受療者患者数, 新規発症数の推定には, 厚生省特定疾患の疫学調査班による全国疫学調査マニュアル¹⁰⁾を用いた.

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)を対象に解析した. 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した.

(倫理面への配慮)

本研究は前主任研究者の所属する産業医科大学倫理委員会ですでに承認を受けている(承認番号:第05-59号). 実施は「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日文科科学省・厚生労働省平成14年7月1日施行)に従い施行した. 特に臨床調査票の患者氏名はイニシャルで記載し, 個人情報保護に努めた.

C. 研究結果

1. 日本における膵性糖尿病の疫学(表1)

2005年の一年間に受療した膵性糖尿病患者の全国調査を層下無作為抽出法にて実施した. 一次調査にて, 膵性糖尿病の2005年の年間受療者数は42,100人であり, 2005年全糖尿病患者2,469,000人の1.7%を占めていた. 有病患者数は人口10万人当たり32.9人, 新規発症数は約2.4人と推定された. 一方, 膵疾患発症に伴い初めて糖尿病が発症した真の膵性糖尿病の

表1 日本における膵性糖尿病の疫学(2005年)

	膵性糖尿病全体	真の膵性糖尿病
①年間受療者数	約42,100人	約19,500人
②糖尿病総患者数に占める割合	1.7%	0.8%
③有病患者数 (人口10万人当たり)	32.9人	15.2人
④新規発症数 (人口10万人当たり)	2.4人	1.1人

表2 膵性糖尿病の成因別頻度および糖尿病発症との関連

成 因	症例数	(%)	膵疾患に伴って糖尿病発症
慢性膵炎	684	40.0%	46.3%
急性膵炎	129	7.5%	47.6%
自己免疫性膵炎	105	6.1%	43.3%
膵外傷	13	0.8%	66.7%
膵癌	421	24.6%	33.7%
膵内分泌腫瘍	18	1.1%	38.9%
膵嚢胞性腫瘍	117	6.8%	38.6%
その他の腫瘍	15	0.9%	60.0%
膵切除後	174	10.2%	65.2%
膵ヘモクロマトーシス	8	0.5%	71.4%
膵形成不全	1	0.1%	0%
その他	25	1.5%	45.8%
計	1710	100%	44.5%

2005年の年間受療者数は19,500人で, 全糖尿病患者の0.8%を占めていた. 有病患者数は人口10万人当たり15.2人, 新規発症数は約1.1人と推定された.

2. 成因別頻度と糖尿病の関連(表2)

二次調査による成因の検索では慢性膵炎40.0%, 膵癌24.6%, 膵切除後10.2%, 急性膵炎7.5%, 自己免疫性膵炎6.1%の順であり, 慢性膵炎に伴う膵性糖尿病が多くを占めていた. 膵疾患発症に伴い初めて糖尿病が発症した真の膵性糖尿病は慢性膵炎で46.3%, 膵癌33.7%, 膵切除後65.2%, 急性膵炎47.6%であった.

3. 真の膵性糖尿病患者における糖尿病合併症の頻度(図1)

糖尿病合併症の平均糖尿病罹患期間は10年2ヶ月であった. 細小血管障害である網膜症を20.9%, 神経症を34.9%, 腎症を22.1%に認めた. 大血管障害は脳血管障害4.7%, 心疾患を7.6%に認めた. 通常型糖尿病で罹患平均期間11年の症例の糖尿病合併症の頻度と比較すると, 真の膵性糖尿病では網膜症の合併頻度が低

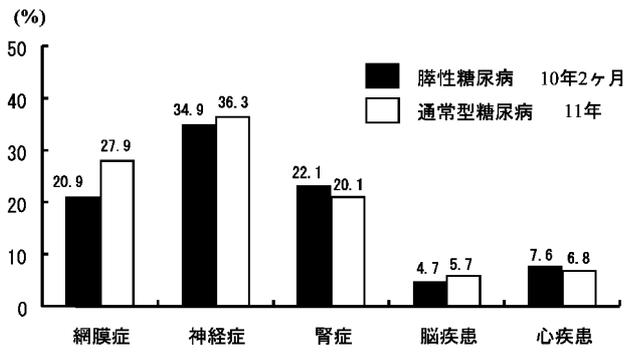


図1 真の膵性糖尿病患者における糖尿病合併症の頻度

かった。

4. 真の膵性糖尿病における糖尿病罹病期間別の合併症の頻度

膵性糖尿病患者においても通常型糖尿病と同様に糖尿病罹病期間および血糖コントロール状態がこれらの糖尿病合併症に大きく関与することが明らかになった^{6~8)}。従って、膵性糖尿病患者においても経時的に合併症を評価し病態を把握することは重要であると考えられる¹¹⁾。そこで、真の膵性糖尿病における糖尿病罹病期間別の合併症の頻度を検討し、通常型糖尿病と比較した。

1) 糖尿病罹病期間別の網膜症合併症頻度(図2)

真の膵性糖尿病での網膜症合併率は、糖尿病罹病期間10~14年で29.4%，20年以上で50.0%であった。一方、2型糖尿病および1型糖尿病の網膜症合併率は、糖尿病罹病期間10~14年でそれぞれ47.0%，78.0%，20年以上でそれぞれ65.0%，95.0%であった。真の膵性糖尿病での網膜症合併率は通常型糖尿病の合併率と糖尿病罹病期間別に検討しても低率であった。

2) 糖尿病罹病期間別の神経症合併頻度(図3)

真の膵性糖尿病での神経症合併率は糖尿病罹病期間10~14年で38.2%，20年以上で58.3%であった。一方、2型糖尿病および1型糖尿病の神経症合併率は10~14年でそれぞれ40.0%，59.0%，20年以上でそれぞれ59.0%，74.0%であった。真の膵性糖尿病での神経症合併率は2型糖尿病と同様の合併率であった。

3) 糖尿病罹病期間別の腎症合併頻度(図4)

真の膵性糖尿病での腎症合併率は糖尿病罹病期間10~14年で26.5%，20年以上で41.7%で

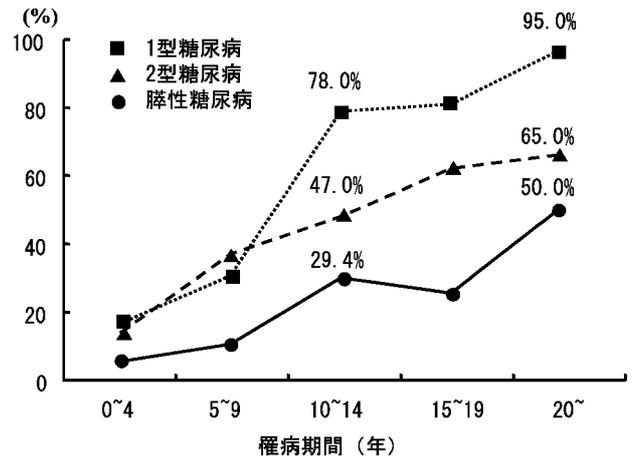


図2 糖尿病罹病期間別の網膜症合併症頻度

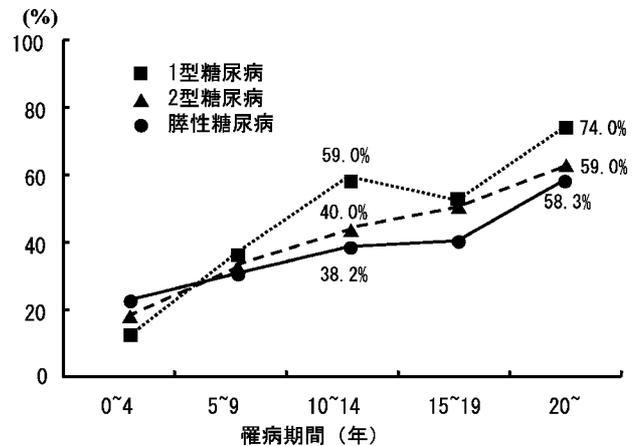


図3 糖尿病罹病期間別の神経症合併症頻度

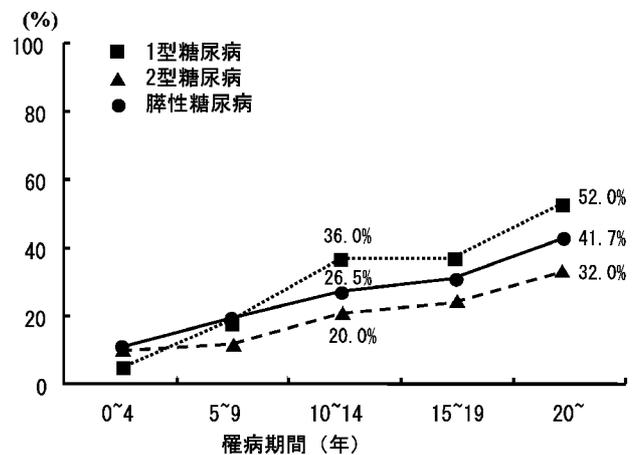


図4 糖尿病罹病期間別の腎症合併症頻度

あった。一方、2型糖尿病および1型糖尿病の腎症合併率は10~14年でそれぞれ20.0%，36.0%，20年以上でそれぞれ32.0%，52.0%であった。真の膵性糖尿病での神経症合併率は通常型糖尿病と同様の合併率であった。

4) 糖尿病罹病期間別の脳疾患および心疾患合併頻度(図5)

真の膵性糖尿病での脳疾患および心疾患合併

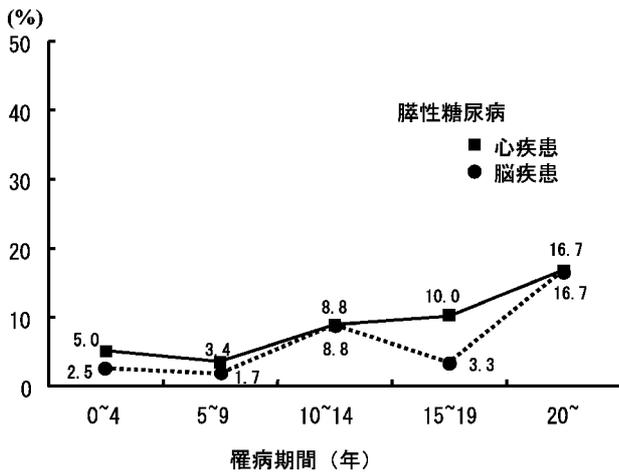


図5 罹病期間別の脳疾患および心疾患合併症頻度

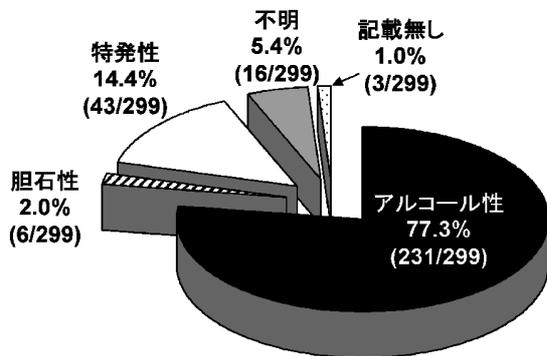


図6 慢性膵炎に伴う真の膵性糖尿病299例の成因

頻度は糖尿病罹病期間10~14年でともに8.8%，20年以上で16.7%であった。

5. 慢性膵炎に伴う真の膵性糖尿病の病態

1) 家族歴，成因および膵石合併率

慢性膵炎に伴う真の膵性糖尿病患者数は299例であり，真の膵性糖尿病の48.0% (299/623) を占めていた。17.0%に糖尿病の家族歴を有していた。真の膵性糖尿病を合併する慢性膵炎の成因として，アルコール性77.3% (231/299)，特発性14.4% (43/299)，胆石性2.0% (6/299)，不明5.4% (16/299)であり，記載無しが1.0% (3/29)存在した(図6)。膵石の合併は全体で62.5% (187/299)に認められ，アルコール性で頻度が最も高く68.0%に合併していた(表3)。

2) 致死率および死因

2005年の年間死亡数は7例で致死率は2.3% (7/299)であった。死亡例の検討では，慢性膵炎の成因は全例アルコール性で，死因は低血糖が疑い症例を含めると4例の57.1%に認められた(表4)。この4例は全例インスリン治療を受

表3 慢性膵炎に伴う真の膵性糖尿病の膵石合併率

成因	例数	(%)
アルコール性	157/231	68.0%
胆石性	3/6	50.0%
特発性	22/43	51.2%
不明	5/16	31.3%
全体	187/299	62.5%

けており，飲酒継続者が多かった。

3) アルコール性慢性膵炎に伴う真の膵性糖尿病の病態

真の膵性糖尿病を合併する慢性膵炎の成因としてアルコール性であった231例の飲酒状況，治療状況，低血糖発症に関して検討した。

飲酒状況は，以前と同様に飲酒継続の症例が34例の14.7%，減量はしたが飲酒継続している症例が90例の39.0%に認め，合計54.7%は飲酒を継続していた(図7A)。治療状況では154例と66.7%がインスリン治療を受けていた(図7B)。インスリン治療を施行されていた154例の飲酒状況をみると，以前と同様に飲酒継続の症例が21例の13.6%，減量はしたが飲酒継続している症例が61例の39.6%に認め，合計53.2%は飲酒を継続していた(図7C)。さらに，飲酒継続者と禁酒者の低血糖発症頻度を検討した。以前と同様に飲酒継続の症例では週に3回以上の低血糖が4.8%，週に1~2回の低血糖が52.4%とその頻度は高率であった(図8A)。一方，減量はしたが飲酒継続している症例，禁酒した症例では低血糖発症頻度は低下し(図8B, C)，週に3回以上の低血糖がそれぞれ4.6%および1.7%，週に1~2回の低血糖が14.8%および8.5%であった。週に1回以上低血糖を発症する頻度をみると明らかに飲酒継続群で低血糖発症は高率であった(図8D)。

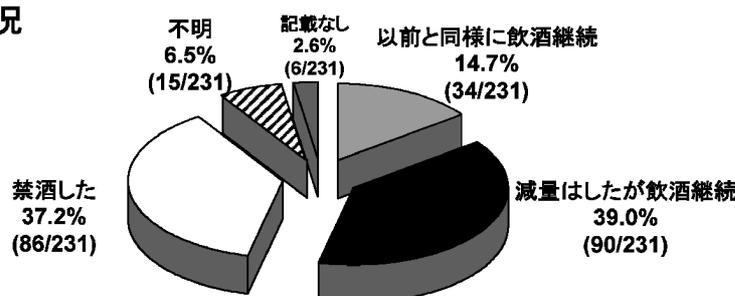
D. 考察

膵性糖尿病は「慢性膵炎や膵癌などの膵疾患，外分泌部の異常が主なものによる膵の障害が惹起する糖尿病」¹²⁾と捉えられているが，一般臨床家には十分にその病態と臨床像が理解されていない。例えば，慢性膵炎などで消化吸収障害(消化吸収不全)が存在する患者に対して十分量の消化剤が投与されていない場合は，血糖

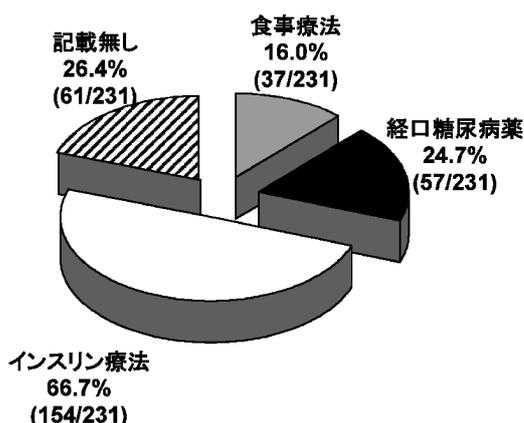
表 4 慢性膵炎に伴う膵性糖尿病死亡例の検討

成 因	死 因	飲酒摂取	糖尿病治療	HbA1c(%)
1 アルコール性	低血糖	継続	インスリン(量不明)	6.6-7.5
2 アルコール性	低血糖	継続	インスリン(16 U)	7.6以上
3 アルコール性	低血糖	不明	インスリン(14 U)	7.6以上
4 アルコール性	低血糖(疑)	継続	インスリン(52 U)	7.6以上
5 アルコール性	膵癌	継続	インスリン(40 U)	5.5-6.5
6 アルコール性	膵癌	禁酒	食事療法のみ	5.5-6.5
7 アルコール性	肝不全・低栄養	禁酒	インスリン(6 U)	5.5-6.5

A. 飲酒状況



B. 治療状況



C. インスリン治療者の飲酒状況

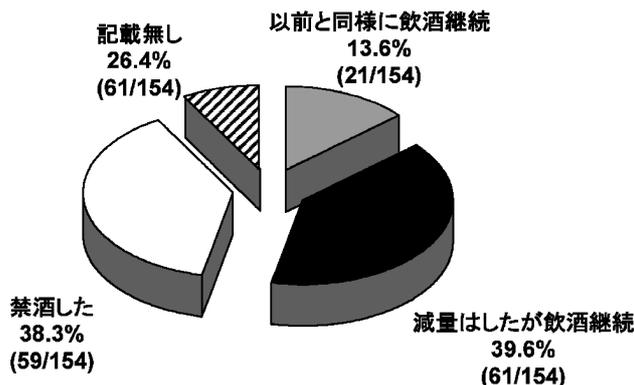


図 7 アルコール性慢性膵炎に伴う膵性糖尿病

コントロールがみかけ上良好であり、栄養状態の悪化および免疫の低下を引き起こす。さらに、インスリン治療を受けている中にはグルカゴン分泌も欠落している症例が多く低血糖を惹起しやすい。そのため、通常の1型および2型糖尿病と異なった病態や臨床像を呈することが多く治療も異なってくる¹³⁾。本研究では2005年の本邦に於ける膵性糖尿病の発生頻度、病態、臨床像、治療の現況などを把握するために膵性糖尿病の全国調査を層下無作為抽出法にて実施することを計画した¹⁴⁾。本調査の中間報告では、糖尿病が先行していても膵疾患発症に伴い糖尿病が悪化した症例を膵性糖尿病として解析した⁵⁾。しかし、糖尿病合併症の発

現率などに関しては、糖尿病罹患期間の影響を受けるため、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)を対象に解析した。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をおこなった。

一次調査にて4,117症例が集積され、膵性糖尿病の2005年の年間受療者数は42,100人であり、2005年全糖尿病患者2,469,000人の1.7%を占めていた⁵⁾。有病患者数は人口10万人当たり32.9人、新規発症数は約2.4人と推定された⁵⁾。一方、膵疾患発症に伴い初めて糖尿病が発症した真の膵性糖尿病の2005年の年間受療者数は19,500人で、全糖尿病患者の0.8%を占めてい

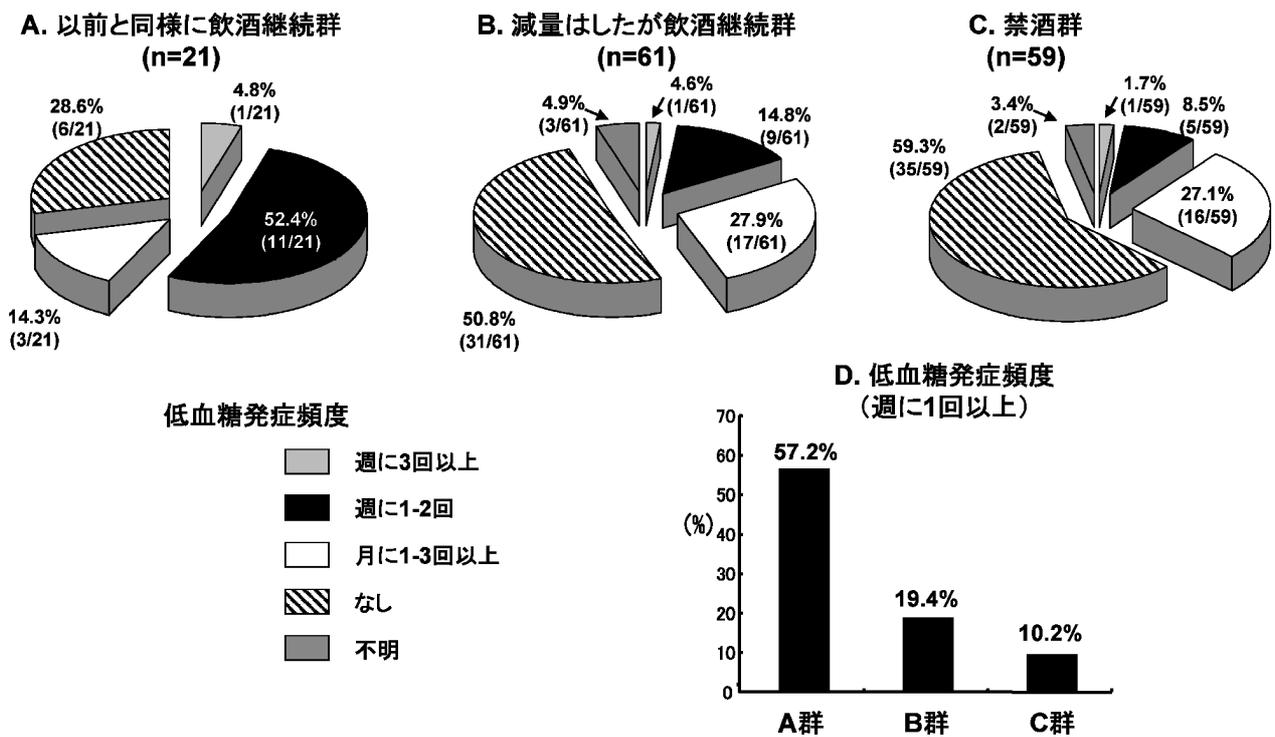


図8 アルコール性慢性膵炎に伴う膵性糖尿病

た。有病患者数は人口10万人当たり15.2人、新規発症数は約1.1人と推定された。これらの結果はわが国の初めての知見であり、本研究の成果を基に膵性糖尿病に関する知見を公表することは、学術的・社会的にも有意義であると考えられる。

糖尿病合併症の頻度に関して中間報告では、膵性糖尿病患者において、通常型の糖尿病と比較すると¹⁵⁾、網膜症および神経症の頻度が低率であることを報告した⁵⁾。今回の最終報告における真の膵性糖尿病の糖尿病合併症についての検討で、細小血管障害である網膜症を20.9%、神経症を34.9%、腎症を22.1%に認めた(図1)。大血管障害は脳血管障害4.7%、心疾患を7.6%に認めた。通常型糖尿病と糖尿病罹患平均期間をマッチさせて糖尿病合併症の頻度と比較すると、真の膵性糖尿病では網膜症の合併頻度が低かった。また、糖尿病罹病期間別の糖尿病合併症の頻度を検討したが、真の膵性糖尿病において網膜症合併率のみ通常型糖尿病の合併率と比較して低率であった。以前は、膵性糖尿病では糖尿病合併症の頻度は少ないと考えられていたが、最近の報告では膵性糖尿病においても通常型糖尿病の合併症の頻度と差がないと考えられていた。例えば、膵性糖尿病の糖尿

病性網膜症の合併頻度は20~40%^{16,17)}、糖尿病性腎症の合併は約30%^{18,19)}と報告されている。ただし、糖尿病性神経障害に関しては、慢性膵炎の成因がアルコール性の場合にはアルコール自体の関与や、消化吸収不全に伴う低栄養の関与もあり、末梢神経障害の出現頻度は網膜症および腎症に比較して高いと報告されている²⁰⁾。今回の検討からは、膵疾患に伴って発症した真の膵性糖尿病では網膜症の発症率が通常型の糖尿病と比較して低いと結論づけられる。

今回、慢性膵炎に伴う真の膵性糖尿病の病態についても検討した。糖尿病の家族歴は17.0%であり低率であった。成因として、アルコール性が77.3%と多く、68.0%に膵石を合併していた。慢性石灰化膵炎では60-70%に糖尿病の合併が認められると報告されており²¹⁻²³⁾、今回の結果も同様であった。致死率は2.3%で、死亡例の全例アルコール性で、死因は低血糖が多く、インスリン治療を受けており、さらに飲酒継続者が多かった。そのため、アルコール性慢性膵炎に伴う真の膵性糖尿病の病態を解析した。54.7%は飲酒を継続しており、66.7%がインスリン治療を受けていた。インスリン治療を施行されていた154例の飲酒状況をみると53.2%が飲酒を継続しており、さらに飲酒継続群では禁

酒群と比較して低血糖の発症頻度が明らかに高率であった。このことより、真の膵性糖尿病を合併する慢性膵炎の成因がアルコール性で飲酒を継続しており、さらにインスリン治療を受けている症例では、低血糖を発症する頻度が高率のため、低血糖にて死亡する例が多いと考えられる。それ故、慢性膵炎で膵性糖尿病を合併している症例には禁酒を第一とした生活指導が必要であると考えられる。

E. 結語

本邦における真の膵性糖尿病の2005年の年間受療者数は約19,500人と推定され2005年の糖尿病の0.8%を占めていた。有病患者数は人口10万人当たり約15.2人、新規発症数は約1.1人と推定された。真の膵性糖尿病の合併症頻度は通常型糖尿病に比べ、網膜症の合併頻度が低かった。慢性膵炎に伴う膵性糖尿病ではアルコール性が77.3%と最も多く、膵石の合併を62.5%に認めた。慢性膵炎に伴う膵性糖尿病では飲酒継続者が53.7%と多かった。また、インスリン治療が66.7%に施行されていた。インスリン治療群で飲酒継続者に低血糖発症頻度が高率であった。慢性膵炎に伴う膵性糖尿病の死因は低血糖が多く、それらの症例はインスリン治療群で、かつ飲酒継続者であった。

本研究は日本における膵性糖尿病に関する新たな知見であり、今後、本研究の結果をもとに明確な診断基準および治療指針の作成をおこない、一般臨床家に還元できるものとなることを策定する。

F. 参考文献

1. 伊藤鉄英, 大越恵一郎, 河辺 顕, 他. 膵性糖尿病—慢性石灰化膵炎における耐糖能異常—. 肝胆膵 2002; 44: 177-182.
2. 伊藤鉄英, 宜保淳也, 加来豊馬, 他: 慢性膵炎の合併症とその取り扱い 糖尿病 —慢性膵炎における耐糖能異常—. 消化器の臨床 2004; 17: 528-533.
3. Koizumi M, Yoshida Y, Abe N, et al. Pancreatic diabetes in Japan. *Pancreas* 1998; 16: 385-391.
4. Okuno G, Oki A, Kawakami F, Doi K, Baba S.

- Prevalence and clinical features of diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis in Japan: A study by questionnaire. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 10: 65-71
5. 伊藤鉄英, 大槻 眞. 膵性糖尿病の全国疫学調査(2005)二次調査報告. 厚生労働科学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 平成19年度 総括・分担研究報告書, 2008; 93-97.
 6. Wellmann KF, Volk BW: Nodular intercapillary glomerulosclerosis in diabetes secondary to chronic calcific pancreatitis. *Diabetes* 1976; 25: 713-716.
 7. King SE: The syndrome of chronic relapsing pancreatitis, The frequency of insular deficiency (pancreatic diabetes) in the fibrocalcific stage. *Med Clin N Amer* 1949; 33: 883-897.
 8. 中村光男, 今村憲市, 川岸隆彦, 他: 石灰化慢性膵炎膵の糖尿病性合併症 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班 昭和61年度研究報告書, 1987; 167-169.
 9. 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.
 10. 橋本修二. 全国疫学調査に基づく患者数の推計方法. 大野良之編. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル. 名古屋: 厚生省特定疾患難病の疫学調査班. 1994; 12-24.
 11. 中村光男, 笠井富貴夫, 武部和夫, 他: 慢性膵炎の長期経過 膵内分泌能の変動 胆と膵 1990; 11: 153-159.
 12. 小泉 勝, 志賀伯弘, 豊田隆謙. 膵性糖尿病の概念と現状. 胆と膵 1995; 16: 643-649.
 13. 伊藤鉄英, 安田幹彦, 加来豊馬, 他: 膵性糖尿病と予後 肝胆膵, 2006; 53: 573-581.
 14. 伊藤鉄英, 大槻 眞. 膵性糖尿病の全国疫学調査. 厚生労働科学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 総括・分担研究報告書 2006; 98-102.
 15. 野田光彦. 糖尿病合併症の分子医学—基礎と臨床. 糖尿病合併症の疫学. *現代医療* 2003; 35: 2190-2200.

16. Verdonk C, Palumbo P, Gharib H, et al: Diabetic microangiopathy in patients with pancreatic diabetes mellitus. *Diabetologia* 1975; 11; 395-400.
17. Couet C, Genton P, Pointel J, et al: The prevalence of retinopathy is similar in diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis with or without pancreatectomy and in idiopathic diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1985; 8; 323-328.
18. Briani G, Riva F, Midena E, et al: Prevalence of microangiopathic complications in hyperglycemia secondary to pancreatic diabetes. *J Diabetic Complications* 1988; 2; 50-52.
19. 小泉 勝, 森泉茂樹, 鹿志村純也, 他: 膵性糖尿病 臨床医 1990; 16; 200-206.
20. 武部和夫, 今村憲市: 合併症を中心として—膵性糖尿病の特徴と治療. 胆と膵 1980; 1; 1295-1301.
21. 傍島裕司, 成瀬 達, 北川元二, 他: 膵疾患における糖代謝異常 胆と膵 1995; 16; 657-660.
22. 小泉 勝, 志賀伯弘, 豊田隆謙: 膵性糖尿病の概念と現状 胆と膵 1995; 16; 643-649.
23. Kalk WJ, Vinik AI, Jackson WP, et al: Insulin secretion and pancreatic exocrine function in patients with chronic pancreatitis. *Diabetologia* 1979; 16; 355-358.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) 伊藤鉄英, 大槻 眞. 膵性糖尿病の全国疫学調査2005年. ワークショップ「膵性糖尿病」. 第39回日本膵臓学会, 横浜, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成に関する報告

研究報告者 伊藤鉄英 九州大学大学院病態制御内科学 講師

共同研究者

中村太一，大野隆真，五十嵐久人（九州大学大学院病態制御内科学）

丸山勝也（久里浜アルコール症センター），下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

慢性膵炎は非可逆性進行性膵疾患であり，飲酒，胆石が主な成因である．症状は繰り返す上腹部の疼痛，外分泌障害による消化吸収障害，内分泌障害による膵性糖尿病を呈する．治療には食事療法として脂質制限，消化酵素剤内服下の糖質，タンパク質，ビタミン補充や，薬物療法として消化酵素剤，制酸剤の内服がある．またアルコール依存症などの精神疾患が基礎にある場合は専門施設と協力の上，断酒指導が必要となる．本研究では現在の慢性膵炎患者に対する禁酒・生活指導の現状をアンケートを用いることにより把握し，その問題点，改善すべき点を抽出した．アンケートは42施設に送付し，これまでに回答を得た15施設(回答率35.7%)について解析を行った．断酒指導に関しては大部分が口頭による指導にとどまり，専門施設との連携は少数であった．原因として専門施設との連携の不備および患者のコンプライアンスの低下が考えられた．アルコール依存症のスクリーニングも皆無に等しく，一般内科医として使えるアルコール依存症診断ツールの必要性を感じた．食事栄養指導に関しては脂質摂取量，カロリー摂取量は明確な数値の認識がなく指導不足の要因と思われた．食事栄養指導をする職種は主に栄養士であり，栄養士にとって指導しやすい指針が必要であると考えられた．膵性糖尿病の指導でも同様の結果であった．これらの結果を基にし，慢性膵炎患者の食事・栄養指導，膵性糖尿病合併症例に対する食事指導および低血糖時の対処，アルコール依存症合併症例に対する断酒指導を作成していく．今後，アンケート調査のさらなる検討をもとに慢性膵炎の禁酒・生活指導の問題点を明らかにし，明確な指針案作成をめざす．

A. 研究目的

慢性膵炎は非可逆性進行性膵疾患であり，病態の進行に伴い消化吸収障害，膵性糖尿病を発症する．消化吸収障害により低栄養となり免疫不全を引き起こし，また膵性糖尿病の進行に伴う糖尿病合併症の発症，インスリン治療に伴う低血糖などが起こり，この時期の栄養状態と糖尿病管理の善し悪しが生命予後を左右することが知られている¹⁾．そのため日常診療において栄養指導を含めた生活指導を行うことは重要であり，特にアルコール性慢性膵炎患者には生活指導で永続的な禁酒すなわち断酒指導を行うことにより生存率の改善が期待される¹⁾．一方，アルコール慢性膵炎に対する断酒対策は現実的にはあまり具体化，体系化されておらず，一般臨床の場においては取り扱いに難渋しているのが現状である．そのため本研究に生活指導にお

ける栄養指導ならびに断酒指導について具体的な指針案作成を計画した．

B. 研究方法

慢性膵炎の断酒・生活指導の現況を把握し，その問題点を抽出するため班員および研究協力員の施設に「慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成に関するアンケート」を送付した．42施設に送付し，これまでに回答を得た15施設(回答率35.7%)について解析を行った．アンケート内容は禁酒，アルコール依存症，食事，消化吸収障害・栄養状態評価，喫煙，膵性糖尿病とした．

C. 研究結果

(ア) 断酒指導について(図 1-3)

実際の臨床現場では断酒指導がほぼ全例に行

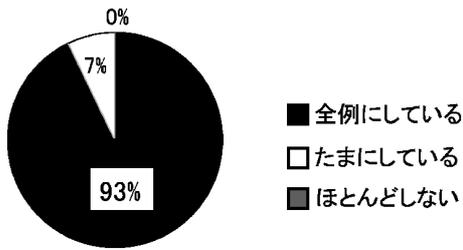


図1 アルコールの関与が疑われる慢性膵炎の患者さんに禁酒指導をしていますか？

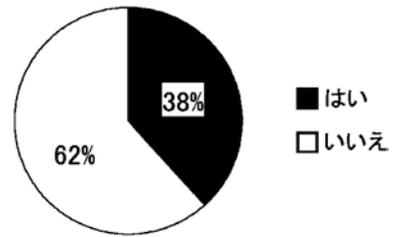


図5 代償期と非代償期で食事指導を分けていますか？

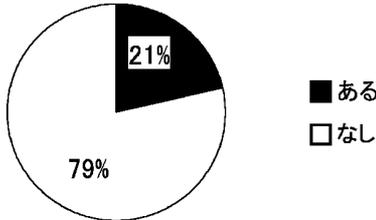


図2 特定の紹介アルコール症専門施設がありますか？

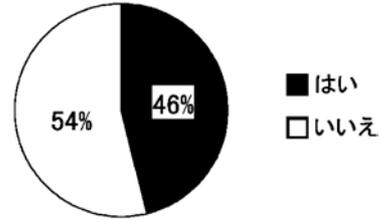


図6 脂質摂取量について指導していますか？

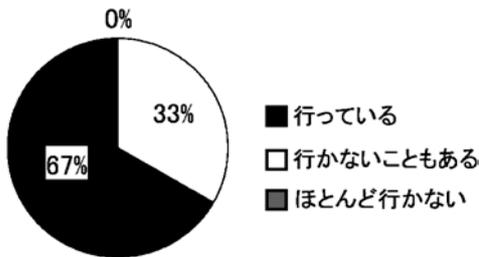


図3 患者さんが紹介した施設にきちんと行っていますか？

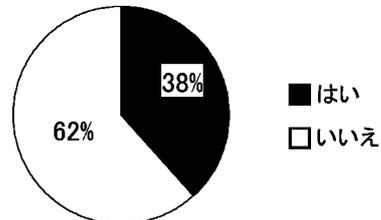


図7 摂取カロリーについて指導していますか？

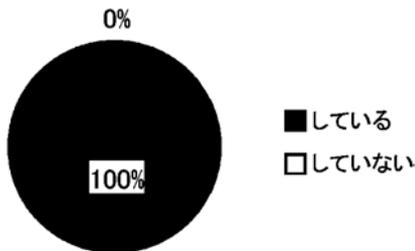


図4 質問票を用いたアルコール依存症のスクリーニングを行っていますか？

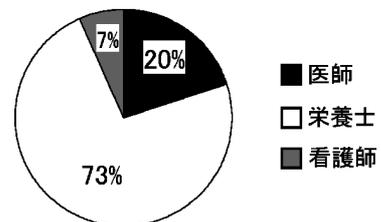


図8 食事指導は主に誰が行っていますか？

われているが、その指導方法に関しては口頭指示による指導が全体の70%近くを占めており、家族同伴での指導やアルコール症専門施設との連携による治療は少数であった。

(イ) アルコール依存症のスクリーニングについて(図4)

アルコール依存症を早期に診断し、治療を行うことにより慢性膵炎の発症、進展予防を行うことが必要であるが、実際にスクリーニングを施行している施設は皆無に等しい状況であった。

(ウ) 食事指導に関して(図5-8)

代償期、非代償期での食事指導、脂質摂取

量、カロリー摂取量についての指導内容に関してはバラつきが見られた。実際に指導する業種としては栄養士が7割以上を占めていた。

(エ) 消化吸収障害・栄養状態評価に関して(図9-10)

消化吸収障害にはPFD試験、体重変化、脂肪便の有無、栄養状態評価にはBMI、Hb、アルブミン、総コレステロールが殆どの施設において用いられており、これらの項目を指針案に盛り込むことで評価することができると考えられた。

(オ) 禁煙指導に関して(図11-12)

慢性膵炎の発症および進行に喫煙が促進的に働くことが知られているが、その指導に関してはまだ十分とはいえず、指針案に記載すること

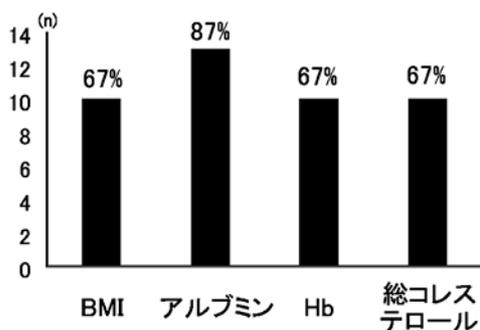


図9 栄養状態の評価項目は？

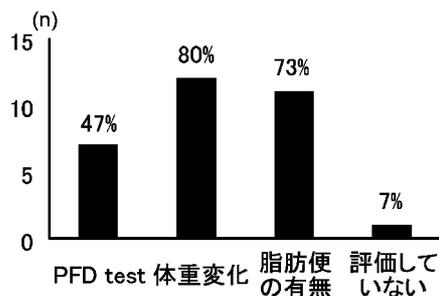


図10 消化吸収障害の評価項目は？

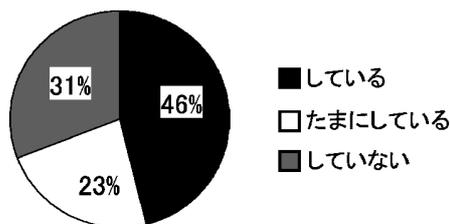


図11 慢性膵炎の患者さんに禁煙指導をしていますか？

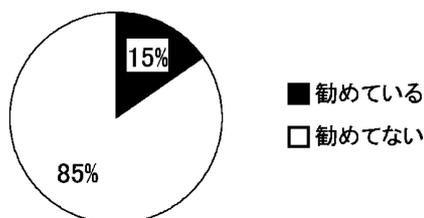


図12 禁煙指導する際に禁煙補助療法を勧めていますか？

により啓蒙する必要があると思われた。

(カ) 膵性糖尿病の生活指導について(図13-15)

食事指導に関しては栄養士が指導することが主であり、栄養士にとってわかりやすい摂取カロリー量、脂質摂取量を提示する必要があると考えられた。

D. 考察

本研究では、現在の指導内容の実際を把握することと、指針作成にあたり留意する必要がある点を明確にするためにアンケートを用いるこ

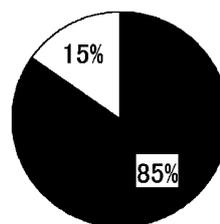


図13 薬物療法を行っている患者さんに低血糖時の対処法の指導はしていますか？

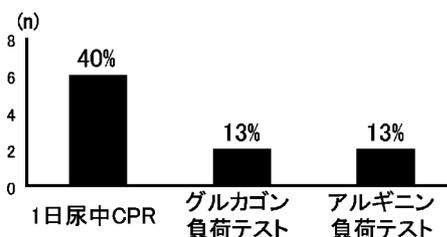


図14 膵性糖尿病の診断にどの検査を用いていますか？

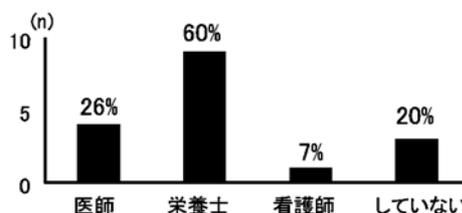


図15 膵性糖尿病の食事療法の指導は誰がしていますか？

とによって検討した。

断酒成功例では腹痛消失率が高く、糖尿病合併率が低く、膵外分泌機能低下の進行がより遅いことが示されており²⁾、断酒により生命予後の改善が期待される。だが実際の指導に関しては患者への口頭指示が主であり、アルコール依存症症例での家族を交えた断酒指導やアルコール依存症専門施設との連携を行うことは稀であった。アルコール依存症専門施設との連携が難しかったり、紹介した患者自身が未受診であったりすることがあり、それらが口頭指示のみに終わってしまう原因と考えられた。またアルコール依存症患者の早期スクリーニング施行が皆無である原因としては診断ツールがすぐに利用できない状況であったり、実際の使用にあたり不便であることなどが考えられた。指針作成の際は、地域アルコール依存症専門施設リストや簡易的なアルコール依存症スクリーニングテストを提示する必要があると考えられた。

慢性膵炎における適正カロリー量と食事内容に関するコンセンサスはなく、個々の病期・病態、栄養状態に応じて適正カロリー、食事内容

を決定する必要があるというのが諸家の一致した意見である^{3~5)}。実際の指導現場においても、代償期、非代償期での食事指導、脂質摂取量、カロリー摂取量についてはエビデンスに基づいた具体的な数値の認識がないためか、指導実施の有無に関してはバラつきが見られた。また実際に指導する職種としては栄養士が7割以上を占め、栄養士にとって使いやすい指導指針を作成することが重要であると考えられた。

膵性糖尿病の栄養・食事指導についても上記の慢性膵炎栄養・食事指導と同様の結果が得られた。膵性糖尿病患者の多くは、消化吸収障害による便中脂肪排泄の増加や、糖尿病による尿糖排泄の増加により栄養障害を伴っており、消化吸収障害、栄養状態の評価が必要となってくる。それらの指標としてはヘモグロビン、総コレステロール、アルブミンの測定が推奨されており、消化吸収障害では便中脂肪量測定が望ましいが煩雑であり、簡便性からはPFD試験が優れている⁶⁾。今回これらの実施の程度をアンケートで確認したが、ほとんど全ての項目が用いられており、良好な結果となった。

喫煙は飲酒の有無にかかわらず、慢性膵炎の進行を促進する因子であり、喫煙状態の経過観察と近縁の指導が必要である⁷⁾。しかし、実際の現場では禁煙指導はまだ徹底されておらず、指針案に盛り込むことにより一般臨床医に対し喫煙の慢性膵炎に対するリスクを啓蒙する必要があると思われた。

E. 結語

慢性膵炎における断酒・生活指導の現況を調べ、その問題点を抽出するためにアンケート調査を実施した。断酒指導はまだ未解決な問題点が多く、特に専門施設との連携強化が必要と思われた。食事栄養指導に関しては栄養士が中心的役割を担っており、わかりやすい指針作成が必要と思われた。今後、アンケート調査のさらなる検討をもとに指導指針の問題点を明らかにし、明確な指導指針の作成をめざす。

F. 参考文献

1. 三宅啓文：慢性膵炎の経過と予後に関する研究

(第3編)合併症、予後および予後決定因子について。岡山医学会雑誌 103(5~6): 483-494, 1991. 医中誌: 1992087114.

2. Gullo L. Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1988 Oct; 95(4): 1063-8.
3. 柳町 幸, 丹藤雄介, 松橋有紀, 志津野江里, 田村綾女, 野木正之, 中村光男 慢性膵炎非代償期の栄養評価からみた栄養法 栄養—評価と治療, 22(5): 537-540, 2005.
4. Meier RF, Beglinger C. Nutrition in pancreatic diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006; 20(3): 507-29.
5. Pfitzer RH, Schneider A. Treatment of alcoholic pancreatitis. *Dig Dis*. 2005; 23(3-4): 241-6.
6. 小泉 勝, 小針瑞男, 後藤由夫. 【胆・膵疾患の食事と栄養】膵性糖尿病の栄養管理. 胆と膵 1987; 8: 1407-13
7. Maisonneuve P, Lowenfels AB, Müllhaupt B, Cavallini G, Lankisch PG, Andersen JR, Dimagno EP, Andrén-Sandberg A, Domellöf L, Frulloni L, Ammann RW. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut*. 2005 Apr; 54(4): 510-4.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

慢性膵炎の合併症に対する内視鏡治療ガイドライン作成 — 膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン

研究報告者 乾 和郎 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科 教授

共同研究者

入澤篤志（福島県立医科大学内科学第二）、大原弘隆（名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学）
廣岡芳樹（名古屋大学医学部附属病院光学医療診療部）、藤田直孝（仙台市医療センター消化器内科）
宮川宏之（札幌厚生病院第二消化器科）、佐田尚宏（自治医科大学鏡視科手術部消化器・一般外科）
下瀬川徹（研究代表者、東北大学大学院消化器病態学分野）

【研究要旨】

慢性膵炎の合併症にはさまざまな疾患があるが、合併症が出現するとさらに慢性膵炎の病態が悪化し、進行していく。合併症を低侵襲に治療するために内視鏡治療が開発されているが、標準化されていない。そこで、慢性膵炎の合併症に対する内視鏡治療ガイドラインを作成する一環として、今年度は膵仮性嚢胞の内視鏡治療に関するガイドラインを作成した。

A. 研究目的

慢性膵炎に伴う膵仮性嚢胞には、慢性膵炎急性増悪に続発して壊死組織や血液・滲出液などが線維性被膜で被包化されて形成されるものと、膵管狭窄や膵石などによる膵液うっ滞が嚢胞を形成するものがある^{1,2)}。特に慢性膵炎後急性増悪での仮性嚢胞は壁の脆弱性や周囲の炎症性変化により合併症を来しやすい²⁾。

膵仮性嚢胞の合併症には、感染、閉塞、破裂・穿通、出血があるが、疼痛を伴う場合やこれらの合併症が見られる場合には早期に治療を行う必要がある。治療法には外科的手術以外に内視鏡治療が行われるが、選択に関してのコンセンサスはまだない。そこで、文献を収集して、専門家によるコンセンサスを作成することを目的にガイドラインを作成し、今後の標準化のための指標とすることを目的とした。

B. 研究方法

厚生労働省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(下瀬川班)の研究分担者を中心に、膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン作成ワーキンググループを立ち上げ、「膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン」作成する。

(倫理面への配慮)

特になし。

C. 研究結果

クリニカルクエスション(CQ)を「疾患概念と病態」、「診断」、「治療」の3項目に分け、計20個のCQを作成した。このガイドラインの中心になるに「治療」については、経消化管的内視鏡治療、経乳頭的内視鏡治療、外科的治療に分けて作成した。医学中央雑誌およびPubMedにて「膵」と「仮性嚢胞」をキーワードに検索した中から会議録を除いた文献を1次選択とし、各担当者が各項目について20文献以内を2次選択して、クエスションに対する解答並びに解説を加えた。ワーキンググループの中で検討して修正を加えたものを最終案とした。現在、最終作業に取り組んでおり、今年度中に最終ガイドラインを完成する予定である。

D. 考察

膵仮性嚢胞の治療法としては、薬物療法、IVR(US/CTガイド下経皮的ドレナージ)、内視鏡的治療、外科手術があるが、各治療法の比較試験の成績については報告がなく、エビデンスに基づいた治療法の選択は困難な状況である。

経皮的ドレナージは奏効率、偶発症、再発率からみて不十分な点があり³⁾、第一選択とはされていない。感染性嚢胞で、患者の状態が外科手術など他の方法に耐えられないような場合が適応になると考えられている。内視鏡的治療と外科手術は手技的成功率、偶発症発生率、再発率からみて同等の成績が報告されている⁴⁾。侵襲性を考慮してまず内視鏡的治療を行い、効果が不十分な場合に外科手術をすることが一般的である。

経消化管的治療には、内視鏡直視下ドレナージと EUS ガイド下ドレナージがあるが、消化管壁との癒着が完成し、嚢胞壁が安定化した仮性嚢胞がよい適応である。近年、EUS の普及に伴い EUS ガイド下ドレナージの報告が多くなっている⁵⁾。消化管壁と嚢胞壁の間の可動性や穿刺経路の脈管の有無を確認した後、超音波内視鏡のプロープ部と嚢胞内腔の距離が最短となる部位で穿刺を行う⁶⁾。

膵仮性嚢胞に対する内視鏡治療の成績については、経消化管的治療(内視鏡直視下あるいは EUS ガイド下ドレナージ)と経乳頭的治療を一括して報告されていることが多いが、その成功率は65～89%であったと報告されている^{7～9)}。主な偶発症として、出血、嚢胞感染、穿孔、ステント迷入逸脱が挙げられる。偶発症の発生頻度は、出血(3.3～18.2%)、嚢胞感染(0～17.9%)、穿孔(0～5.8%)、ステント迷入・逸脱(3～5.8%)と報告されている^{5,9～11)}。穿刺に用いる針(通電針か非通電針)によって出血の発生に差がみられ、通電針では15.7%、非通電針では4.6%であったと報告されている¹²⁾。経消化管的治療全体での長期成功率は62～92%と報告されている^{5,9,13)}。

経乳頭的治療は、仮性嚢胞と主膵管の間に交通がある場合、仮性嚢胞の乳頭側主膵管に狭窄が存在する場合に適応がある。膵仮性嚢胞に対する経乳頭的ドレナージは、ERCP の手技に準じて行う^{8,14)}。まず、膵管造影を行って仮性嚢胞と膵管の交通を確認するとともに、下流膵管の狭窄と膵石の有無・部位・程度を把握する。次に、膵管内に深部挿管した造影用カテーテルを通してガイドワイヤーを膵管内に挿入

し、これを介して5～8.5Fr. の経鼻膵管ドレナージカテーテル(外瘻法)、あるいは5～10Fr. の膵管ステント(内瘻法)を留置する。嚢胞内にガイドワイヤーが挿入できない場合には、膵管狭窄や嚢胞との交通部を越えた上流膵管内に経鼻膵管ドレナージカテーテル、または5～10Fr. のストレート型膵管ステントを留置する。一般に、ドレナージ効果を判定するため最初は外瘻法を選択し、その後内瘻法に交換することが多い¹⁵⁾。

経乳頭的治療の成功率は69～100%と比較的良好な成績が報告されている^{8,14,16,17)}。不成功となる原因として、膵管内の多数の膵石、慢性膵炎による膵管の強い狭窄や屈曲などが挙げられている¹⁷⁾。偶発症は0～15%と報告されている^{8,14,16,17)}が、死亡例の報告はみられず、比較的安全にできるものと考えられる。経乳頭的治療後における再発率は0～12%と報告されている^{8,14,16,17)}。経乳頭的ドレナージにより改善した膵仮性嚢胞(26例)の平均観察期間15ヶ月での再発率は12%で、経消化管的治療例の再発率(18%)より低率であったと報告されている⁸⁾、その要因として主膵管のドレナージが良好になったことが挙げられている。

慢性膵炎は大小の膵炎発作を繰り返し、しだいに膵線維化が進行して内外分泌が低下する非可逆性の難治性炎症性疾患である。膵仮性嚢胞はその合併症の一つであるため、禁酒をはじめ基本的な治療を行うと同時に、長期にわたる注意深い経過観察が必要である。

E. 結論

本研究による、「膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン」の作成は、慢性膵炎急性増悪における膵仮性嚢胞の治療指針を提示することで、さらなる治療成績の向上、ひいては長期予後を改善するために有意義なものであると考えられる。

F. 参考文献

1. Bradley III EL: A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the international symposium on acute pancreatitis,

- Atlanta, Ga. September 11 Through 13, 1992. Arch Surg 1993; 128: 586-590.
2. D'Eqidio A, Schein M: Pancreatic pseudocyst: a proposed classification and its management implications. Br J Surg 1991; 78: 981-984.
 3. Gumaste V, Pitchumoni CS. Pancreatic pseudocyst. Gastroenterologist 1996; 4: 33-43.
 4. Aljarabah M, Ammori BJ. Laparoscopic and endoscopic approaches for drainage of pancreatic pseudocysts: a systematic review of published series. Surg Endosc 2007; 21: 1936-1944
 5. Barthet M, Lamblin G, Gasmi M, Vitton V, Desjeux A, Grimaud JC. Clinical usefulness of a treatment algorithm for pancreatic pseudocysts. Gastrointest Endosc 2008; 67: 245-252.
 6. 長川達哉, 小井戸一光, 藤永 明, 須賀俊博. 超音波内視鏡下穿刺術による膵仮性嚢胞の治療. 胆と膵 1998; 19: 403-409.
 7. Beckingham IJ, Krige JE, Bornman PC, Terblanche J. Endoscopic management of pancreatic pseudocysts. Br J Surg 1997; 84: 1638-1645.
 8. Barthet M, Sahel J, Bodiou-Bertei C, Bernard JP. Endoscopic transpapillary drainage of pancreatic pseudocysts. Gastrointest Endosc 1995; 42: 208-213.
 9. Beckingham IJ, Krige JEJ, Bornman PC, Terblanche J. Long Term Outcome of Endoscopic Drainage of Pancreatic Pseudocysts. Am J Gastroenterol 1999; 94: 71-74.
 10. Howell DA, Elton E, Parsons WG. Endoscopic management of pseudocysts of the pancreas. Gastrointest Endosc Clin N Am 1998; 8: 143-162.
 12. Monkemuller KE, Baron TH, Morgan DE. Transmural drainage of pancreatic fluid collections without electrocautery using the Seldinger technique. Gastrointest Endosc. 1998; 48: 195-200.
 13. Varadarajulu S, Wilcox CM, Tamhane A, Eloubeidi MA, Blakely J, Canon CL. Role of EUS in drainage of peripancreatic fluid collections not amenable for endoscopic transmural drainage. Gastrointest Endosc 2007; 66: 1107-1119.
 14. Catalano MF, Geenen JE, Schmalz MJ, Johnson GK, Dean RS, Hogan WJ. Treatment of pancreatic pseudocysts with ductal communication by transpapillary pancreatic duct endoprosthesis. Gastrointest Endosc 1995; 42: 214-218.
 15. 入澤篤志, 渋川悟朗, 引地拓人, 高木忠之, 若槻 尊, 今村秀道, 高橋裕太, 佐藤 愛, 佐藤匡記, 池田恒彦, 鈴木 玲, 小原勝敏, 大平弘正. 内視鏡的膵嚢胞ドレナージ術. 臨床消化器内科 2008; 23: 873-882.
 16. Binmoeller KF, Seifert H, Walter A, Soehendra N. Transpapillary and transmural drainage of pancreatic pseudocysts. Gastrointest Endosc 1995; 42: 219-224.
 17. Dohmoto M, Rupp KD. Endoscopic management of pancreatic pseudocysts. Diagnostic and Therapeutic Endoscopy 1: 29-35, 1994.
- ## G. 研究発表
1. 論文発表

入澤篤志, 引地拓人, 渋川悟朗, 高木忠之, 小原勝敏, 大平弘正. 超音波内視鏡下穿刺術による消化器疾患の治療. 治療学 2008; 42: 1015-1022.

今村秀道, 入澤篤志, 引地拓人, 渋川悟朗, 高木忠之, 若槻 尊, 高橋裕太, 佐藤 愛, 佐藤匡記, 池田恒彦, 鈴木 玲, 小原勝敏, 大平弘正. EUSガイド下膵仮性嚢胞ドレナージの偶発症と対処法. 胆と膵 2008; 9: 637-644.

入澤篤志, 渋川悟朗, 引地拓人, 高木忠之, 若槻 尊, 今村秀道, 高橋裕太, 佐藤 愛, 佐藤匡記, 池田恒彦, 鈴木 玲, 小原勝敏, 大平弘正. 内視鏡的膵嚢胞ドレナージ術. 臨床消化器内科 2008; 23: 873-883.

入澤篤志. 膵仮性嚢胞. 小俣政男監修, 伊佐山浩道編集. 肝胆膵エキスパートマニュアル. 東京. 羊土社. 2008; 372-380.

中原一有, 小林 剛, 藤田直孝, 野田 裕, 伊藤 啓, 尾鼻貴志, 洞口 淳, 高澤 磨. 肥厚, 硬化した嚢胞壁を有する膵仮性嚢胞に対して超音波内視鏡下ドレナージ術を施行した1例. 膵臓 2008; 23: 615-621.

乾 和郎, 芳野純治, 奥嶋一武, 三好広尚, 中井喜貴. 仮性嚢胞の内視鏡的治療. 松野正紀監修, 武田和憲編. 急性膵炎の診療 update. 東京. 鳥居薬品. 2008; 153-156.

中村雄太, 乾 和郎. 体外式衝撃波結石破碎療法と内視鏡的治療. 下瀬川 徹編. 膵疾患へのアプローチ. 東京中外医学社. 2008; 115-117.

2. 学会発表

塩田國人, 芳野純治, 乾 和郎, 若林貴夫, 奥嶋一武, 小林 隆, 三好広尚, 中村雄太, 渡辺真也, 内藤岳人, 木村行雄, 服部信幸, 小阪俊仁, 中井喜貴, 磯部 祥, 友松雄一郎, 松浦宏尚. 慢性膵炎・膵石症患者に対する経副乳頭的内視鏡治療. 第75回日本消化器内視鏡学会. 横浜. 2008. 5. 24-26.

引地拓人, 入澤篤志, 小原勝敏. 消化器疾患における Interventional EUS の位置づけ. 第75回日本消化器内視鏡学会. 横浜. 2008. 5. 24-26.

奥嶋一武, 乾 和郎, 中村雄太. ESWL を行った膵石症例の長期予後. 第39回日本膵臓学会. 横浜. 2008. 7. 30-31.

川嶋啓揮, 伊藤彰浩, 廣岡芳樹. 長期予後, 合併症からみた慢性膵炎に対する内視鏡的膵管ドレナージ術. 第39回日本膵臓学会. 横浜. 2008. 7. 30-31.

渋川悟朗, 入澤篤志, 引地拓人, 高木忠之, 若槻 尊, 今村秀道, 佐藤 愛, 佐藤匡記, 池田恒彦, 鈴木 玲, 小原勝敏, 大平弘正. 急性膵炎後の膵仮性嚢胞に対する内視鏡的嚢胞内洗浄ドレナージ術の有効性の検討. 第39回日本膵臓学会. 横浜. 2008. 7. 30-31.

奥嶋一武, 乾 和郎, 塩田國人. 膵管ステントを用いた膵管狭窄の治療. JDDW2008. 東京. 2008. 10. 1-4.

川嶋啓揮, 伊藤彰浩, 廣岡芳樹. 慢性膵炎に対する内視鏡的治療の有用性と問題点. JDDW2008. 東京. 2008. 10. 1-4.

渋川悟朗, 入澤篤志, 大平弘正. 急性膵炎後の膵仮性嚢胞に対する内視鏡的嚢胞内洗浄ドレナージ術の経験. 東京. 第76回日本消化器内視鏡学会. 2008. 10. 2-4.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

慢性膵炎と膵癌の関連性についての調査研究

研究報告者 田中雅夫 九州大学大学院 臨床・腫瘍外科 教授

共同研究者

上田純二（九州大学大学院 臨床・腫瘍外科），下瀬川徹（東北大学大学院 消化器病態学）

【研究要旨】

慢性膵炎と膵癌の関連性について、慢性膵炎患者における膵癌発症の危険因子を同定するとともに、膵癌発見への効率的なスクリーニング法について検討するために全国調査を行う。

2003年に実施された慢性膵炎の長期予後調査の2次調査票をもとに慢性膵炎患者の長期予後調査を行うこととしたが、対象症例の把握が困難となっており、各協力施設において長期観察されている慢性膵炎患者に調査をおこなうことに調査方法を変更して新たな調査票を作成した。今後、この調査票を元に全国調査を行っていく。

A. 研究目的

日本では膵癌による死亡者数は毎年2万人を超え、ライフスタイルの欧米化に伴い、膵癌の罹患率、死亡率ともに近年増加し続けている¹⁾。膵癌のリスクファクターとしては、喫煙や長期間の糖尿病歴があげられるが²⁾、最近の疫学研究では慢性膵炎が膵癌のリスクファクターである可能性が指摘されている^{3,4)}。しかしながら、一方でそれを否定する報告もあり⁵⁾、慢性膵炎と膵癌の関連性については未だ不明な点が多く、さらなる研究が必要である。

今回、慢性膵炎と膵癌の関連性について調査研究を行い、慢性膵炎患者における膵癌発症の危険因子を同定するとともに、膵癌発見への効率的なスクリーニング法について検討する。

B. 研究方法

1994年に難治性膵疾患に関する調査研究（松野正紀班）において慢性膵炎として登録された症例に対して追跡調査を行う。すでに2003年に同研究（大槻眞班）において1995年から2002年の8年間の慢性膵炎予後調査が行われている⁴⁾。今回、同症例についてさらなる長期予後追跡調査を行なうこととした。

2003年調査時に該当症例のあった施設に調査票を送付し担当医に記入を依頼することとした。調査票の送付に際して症例の照会は前回調

査時のカルテ番号をもとにおこなうが、各施設において個人情報管理者の管理のもと連結可能匿名化を行なっていただき、その後の照会、調査票の記入は匿名化された形で行なうものとする。各施設の担当医は調査票に記入し事務局に送付する。対応表は各施設で厳重に管理する。

C. 研究結果

2003年に実施された慢性膵炎の長期予後調査の2次調査票をもとに調査を行うために、東北大学倫理委員会に実施計画書を提出した。また、同時に2003年の予後調査の2次調査票をもとに調査対象症例の把握を行うよう努めた。しかしながら、前回の調査研究者ほか各方面をあたったが、残念ながら2次調査票を得ることができず、調査対象症例の把握が困難であった。

そのために前向き長期予後調査を行うことを断念し、各協力施設において長期観察されている慢性膵炎患者例に対して、後向き長期予後調査を行う方法に変更することとした。

新たな調査票（図1）を作成し、各施設での長期観察例において、膵癌の発生状況などの調査を行っていくこととした。

D. 考察

調査慢性膵炎からの膵癌の発生頻度は、前回

慢性膵炎に関する調査研究
慢性膵炎の長期観察例に対する調査 予後調査票(案) 研究分担者: 田中雅夫(九州大学)

施設名 診療科
 記入医師 記載日
 患者ID番号
 性別 生年月

I. 診断(診断時の検査結果)

慢性膵炎として診療開始日
 経過観察期間
 慢性膵炎の診断 確定 準確定 疑診(その他)

診断根拠
 確定診断 US: 膵石
 CT: 膵内石灰化
 ERCP: 分枝膵管拡張または乳頭側主膵管拡張
 セレチン試験: 重炭酸イオン低下を含む2因子以上の低下
 膵組織による確定

準確定診断 US: 膵内軽大エコー、膵管の不整拡張、膵臓の不規則な凹凸、膵管形
 CT: 辺縁の不規則な凹凸、膵管形
 MRCP: 膵全体の不均一な分枝膵管の不整拡張、膵管乳頭側の膵管の不整拡張
 ERCP: 主膵管のみの不規則な拡張、非炎症性膵石、蛋白栓
 セレチン試験: 重炭酸イオン低下または膵酵素分泌量および膵液量低下
 BT-FNA試験と液中キモトリプシ活性の低下
 膵組織による確定

疑診 腹痛 嘔気、嘔吐 消化不良 消化器不定愁訴
 血中アミラーゼ値異常 血中PLA2値異常 血中pPLA2値異常
 尿中アミラーゼ値異常 血中pPLA2値異常 血中pPLA2値異常
 血中トリプシン値異常 その他()

原因(推定) アルコール 胆石症 慢性膵炎 遺伝性 高脂血症
 膵管狭窄 膵管閉塞 自己免疫性 薬物 慢性腎不全
 自己免疫性 その他()

II. 生活歴、既往歴、家族歴

飲酒歴 有り 無し 不明
 喫煙歴 有り 無し 不明
 家族歴 慢性膵炎の家族歴 有り 無し 不明
 慢性膵炎の家族歴 有り 無し 不明
 膵癌の家族歴 有り 無し 不明

III. 症状

慢性膵炎診断時の症状 腹痛 背部痛 嘔気、嘔吐
 消化不良(下痢・軟便) 消化器不定愁訴
 臨床症状ほとんどなし(画像診断などで診断)
 その他()
 不明

IV. 慢性膵炎の治療・経過

治療: 蛋白分解酵素阻害剤 投与あり 投与なし 不明
 消化酵素製剤 投与あり 投与なし 不明
 鎮痛剤・鎮痙剤 投与あり 投与なし 不明
 トリメタジオン投与 投与あり 投与なし 不明
 塩酸プロモヘキシジン投与 投与あり 投与なし 不明
 糖尿病治療 運動療法 内服治療 インスリン投与 不明
 ESWL 治療あり 治療なし 不明
 内視鏡的膵石切石術 治療あり 治療なし 不明
 内視鏡的膵管ステント挿入留置 治療あり 治療なし 不明
 内視鏡的膵管ステント挿入留置 治療あり 治療なし 不明
 薬物ドレーナージ術(外科手術除く) 内視鏡的 経皮的 治療なし 不明
 外科的治療 膵切除 膵管切除 その他()
 その他の治療 膵切除 膵管切除 その他()
 経過: 体重減少(Bwの10%以上) あり なし 不明
 飲酒制限状況 厳格 適量 飲酒継続 不明
 糖尿病の悪化 あり なし 不明
 繰り返す急性膵炎(2回以上) あり なし 不明

IV. 現在の転帰

現在の予後 生存 死亡 不明
 予後確認日
 死亡例転帰 死亡日
 死亡年齢 歳
 死因 膵癌 膵癌以外の悪性腫瘍()
 心筋梗塞 消化管出血 栄養障害
 脳梗塞・脳出血 肺炎 不明
 低血糖 肝不全
 膵炎慢性膵炎 その他()
 生存例の併存悪性腫瘍 膵癌 膵癌以外の悪性腫瘍()

V. 膵癌発生症例について

膵癌診断根拠 腫瘍などの臨床症状
 腫瘍マーカーなどの血液学的所見
 (具体的所見)
 CT検査などの画像診断
 細胞学的診断()
 その他()
 膵癌診断時の症状 無症状 腹痛 背部痛
 黄疸 腹水貯留 その他
 下痢 糖尿病悪化
 消化管出血 食思不振・ふいそう
 画像診断 US 膵頭と膵体 膵体が大きい 膵体後縁で大きく 不明 膵行径がず
 CT 膵頭と膵体 膵体が大きい 膵体後縁で大きく 不明 膵行径がず
 EUS 膵頭と膵体 膵体が大きい 膵体後縁で大きく 不明 膵行径がず
 ERCP 膵頭と膵体 膵体が大きい 膵体後縁で大きく 不明 膵行径がず
 MRCP・MRI 膵頭と膵体 膵体が大きい 膵体後縁で大きく 不明 膵行径がず
 PET 膵頭と膵体 膵体が大きい 膵体後縁で大きく 不明 膵行径がず
 その他() 膵頭と膵体 膵体が大きい 膵体後縁で大きく 不明 膵行径がず
 膵癌診断時のStage Stage I Stage II Stage III Stage IVa Stage IVb
 転移病変の有無 転移病変なし
 転移病変あり
 転移病変: 肝臓 膵 骨
 脳 腹膜播種
 その他()
 膵癌に対する治療 外科的手術(手術術式:)
 化学療法
 放射線療法
 緩和ケアのみ
 その他()

図 1

の班会議において3.1%となっており⁴⁾、文献的な報告でも0-4%と報告されている^{3,6,7)}。そのため、慢性膵炎と膵癌の関連性を検討するためには、多数の症例の調査を必要とする。各施設にご協力いただき、多数の慢性膵炎観察症例の調査を行っていく必要がある。

E. 結論

残念ながら、2003年の予後調査の2次調査票をもとにした前向き予後調査を行うことはできなかったが、今後各施設に協力を依頼し、長期観察慢性膵炎患者に対する調査を行っていく。

F. 参考文献

1. Matsuno S, Egawa S, Fukuyama S, Motoi F, Sunamura M, Isaji S, Imaizumi T, Okada S,

Kato H, Suda K, Nakao A, Hiraoka T, Hosotani R, Takeda K: Pancreatic Cancer Registry in Japan: 20 years of experience. *Pancreas* 28: 219-230, 2004
 2. Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y, Kikuchi S, Motohashi Y, Kurosawa M, Ohno Y: An Epidemiological Overview of Environmental and Genetic Risk Factors of Pancreatic Cancer. *Asian Panc J Cancer Prev* 2: 271-280, 2001
 3. Malka D, Hammel P, Maire F, Rufat P, Madeira I, Pessione F, Lévy P, Ruzsniwski P.: Risk of Pancreatic Adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 51: 849-852, 2002
 4) 大槻 眞, 白鳥敬子, 峯 徹哉, 神澤輝実, 伊藤鉄英, 村上隼夫, 下瀬川徹, 森安史典, 糸井隆夫, 黒田嘉和, 上田 隆, 成瀬 達, 北川元

二, 木下壽文, 児玉孝仁. 慢性膵炎の長期予後調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究平成16年度 総括・分担研究報告書 2005; 151-156.

- 5) 神垣 隆, 山本政博, 長谷川恭久, 田畑知巳, 味木徹夫, 森田晋介, 斎藤洋一: 慢性膵炎膵石症と膵癌. 胆と膵 16: 65-69, 1995
- 6) Ammann RW, Hammer B, Fumagalli I.: Chronic pancreatitis in Zurich, 1963-1972. Clinical findings and follow-up studies of 102 cases. Digestion 9: 404-15, 1973
- 7) Karlson BM, Ekblom A, Josefsson S, McLaughlin JK, Fraumeni JF Jr, Nyrén O.: The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding? Gastroenterology 113: 587-92, 1997

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

Ⅱ. 慢性膵炎

2) 各個研究プロジェクト

慢性膵炎における血中可溶性 fractalkine 測定の有用性の検討

研究報告者 伊藤鉄英 九州大学大学院病態制御内科学 講師

共同研究者

安田幹彦, 河邊 顕, 大野隆真, 松尾 享, 中村太一, 加来豊馬, 五十嵐久人, 高柳涼一
(九州大学大学院病態制御内科学)

【研究要旨】

慢性膵炎は進行性の慢性疾患であり、持続・反復する膵炎により徐々に膵内外分泌障害をきたす疾患である。さらに慢性膵炎は、長期的には膵癌のリスクファクターの一つでもある。現在のところ慢性膵炎の早期発見に有効な検査法は存在せず、多くが進行した状態で発見されているのが現状である。慢性膵炎の膵機能検査、形態学的検査における異常所見は、かなり進行した慢性膵炎においてのみ認められる上に、病像と必ずしも一致しない。したがって早期の慢性膵炎像も反映するような生物学的、機能的マーカーが望まれている。近年、新たなケモカインである fractalkine が炎症早期に関与することが報告されているが、慢性膵炎において検討はなされていない。そこで本研究では慢性膵炎患者の血中 soluble fractalkine (S-FRA) 値に注目し、早期慢性膵炎の診断マーカーとしての有用性を検討した。慢性膵炎112症例、健常者116症例の計228症例を対象に、血中の S-FRA, MCP-1, TGF- β を測定した。さらに、慢性膵炎症例を5段階の重症度に分類し、重症度および重症度分類における各種パラメーター(膵外分泌能, 画像上の進行度, 飲酒量)と S-FRA の関連を解析した。さらに非アルコール性慢性膵炎症例群を設定し、重症度分類の各種パラメーターと S-FRA の関連を追加解析した。S-FRA は慢性膵炎群において有意な上昇を認め、比較的慢性膵炎の早期と思われる症例で有意な上昇を認めた。また、TGF- β 1 はより進行した慢性膵炎で上昇を認めた。この結果は DBTC 慢性膵炎モデルラットを用いた実験でも確認され、DBTC 投与後14日目の膵線維化が進行し始める時期と一致して S-FRA の上昇を認めた。さらに膵星細胞の実験から、膵線維化における fractalkine (CX3CL1)-CX3CR1 系を介した膵星細胞と免疫担当細胞の相互作用が示唆された。S-FRA は早期の慢性膵炎を反映する血清中の診断マーカーとなり得る可能性が示唆された。今後、血清 S-FRA 測定の有用性さらに詳細に検証する必要があると思われる。

A. 研究目的

慢性膵炎は非可逆性の慢性炎症疾患で、進行すると膵外分泌不全、糖尿病を発症するだけでなく、膵癌の危険因子である¹⁻³⁾。そのため、早期に発見して治療を行い、膵炎の進展を予防する必要がある。しかし、早期慢性膵炎の診断は現在のところ非常に困難である。膵機能検査および形態学的検査での異常は、かなり進行した慢性膵炎においてのみ認められ、さらに慢性膵炎の病態と必ずしも一致しない⁴⁻⁸⁾。したがって、早期の慢性膵炎像を反映するような簡便な生物学的、機能的マーカーが望まれている⁹⁾。我々は新たなケモカインである soluble fractalkine (S-FRA) が発症初期より慢性膵炎

の発症進展に関連があることを見出しており、特に、血中 S-FRA 測定が早期慢性膵炎診断のマーカーとして有用であると推察される¹⁰⁾。本研究では慢性膵炎患者の血清中 S-FRA 測定を行い、慢性炎症への関与が報告されている MCP-1, TGF- β 値と比較し、血中 S-FRA 測定の早期慢性膵炎の診断マーカーとしての有用性を検討する。さらに DBTC 慢性膵炎モデルラットおよび膵星細胞における fractalkine 発現、機能を検討し、膵線維化過程における fractalkine の関与を明らかにする。

B. 研究方法

1. ヒト慢性膵炎患者における血清 S-FRA 測

定

1) 慢性膵炎患者血清中の S-FRA 濃度の測定対象は、慢性膵炎診断基準(2001年日本膵臓学会)により、当科にて慢性膵炎の確定診断を得た慢性膵炎112症例(男性63例/女性49例, 25~81歳, 平均56.8歳), 健常者116症例(男性69例/女性47例, 26~93歳, 平均56.5歳)の計228症例である。患者の同意を得て採取した患者および健常者の血清を用いて、血清中 S-FRA, TGF- β 1, MCP-1 の各濃度を ELISA 法により測定した。慢性膵炎群と健常者群間の比較には、Mann-Whitney U test を用いて検討した。統計学的に危険度 $p < 0.05^*$ を有意とした。

2) 慢性膵炎の重症度と血清 S-FRA の関連の検討

慢性膵炎症例を、早川らの慢性膵炎重症度 stage 分類^{11~13)}に基づき、5段階に重症度分類を行った(表 1, 2)。慢性膵炎患者112症例のうち、重症度分類が可能であった109症例について、慢性膵炎の各重症度と S-FRA との関連、および重症度分類における各種パラメーター(膵外分泌能, 画像上の進行度, 飲酒量)と S-FRA の関連を解析した。各群間の比較には、Mann-Whitney U test, 相関関係の検定には Pearson's correlation analysis を用いた。統計学的に危険度 $p < 0.05^*$ を有意とした。

(倫理面への配慮)

本研究は主任研究者の所属する九州大学医学研究院等倫理委員会で承認を受けた後(平成19年1月29日), 「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日文科科学省・厚生労働省平成14年7月1日施行)に従い施行し, 個人情報保護に努めた。

2. DBTC 慢性膵炎モデルに膵線維化進展における fractalkine の関与を検討

1) DBTC ラット慢性膵炎の作成

既報に基づき^{14~17)}DBTC ラット慢性膵炎モデルを作成した。Dimethyl sulfoxide : Ethanol : Glycerol を 2 : 1 : 2 の割合で混合した溶媒に Dibutyltin Dichloride (DBTC) を溶解させ, 雄性 Lewis ラットの右内頸静脈より 7 mg/kg 投与する。7日目より膵に線維化が認められるようになり, 14日目以降膵の線維化

表 1 慢性膵炎重症度分類

A. 膵外分泌機能低下(score, 0-4)	0, Normal	1, Slightly abnormal	2, Slightly decreased	3, Moderately decreased	4, Severely decreased
B. 膵管像の異常(ERCP; score, 0-4)	0, Normal	1, Slightly abnormal	2, Mild pancreatitis	3, Moderate pancreatitis	4, Severe pancreatitis
C. 耐糖能の低下(score, 0-4)	0, Normal glucose tolerance	1, Slightly impaired glucose tolerance	2, Mild diabetes mellitus	3, Moderate diabetes mellitus	4, Severe diabetes mellitus
D. 疼痛(evaluated in the previous 1 year, score 0-4)	0, No or only slight pain	1, Mild pain	2, Moderate pain	3, Severe	4, Most severe
E. アルコール常飲の程度(score, 0-2)	0, Less than 180 ml sake, a not every day	1, Less than 540 ml sake, almost every day	2, More than 540 ml sake, almost every day		
F. 膵炎に関連すると推定される合併症(score, 0-2)	0, No complications such as pseudocyst and stenosis of the biliary tract	1, Complications that require no treatment	2, Complications that require treatment		
Total score	Severity of chronic pancreatitis				
0-3	Mild				
4-7	Moderate				
8<	Severe				

表 2 慢性膵炎患者の重症度スコア

Score	0	1	2	3	4	Total
画像進行度	0	47	33	17	12	109
膵外分泌能	31	66	12	0	0	109
耐糖能	63	18	13	4	11	109
疼痛	65	35	7	2	0	109
飲酒量	57	30	22	N/A	N/A	109
合併症	90	17	2	N/A	N/A	109
重症度 stage	Mild(0-3)		Moderate(4-7)		Severe(8>)	
(total score)	36		49		24	

N/A: not applied

は著明となる。炎症細胞浸潤は1~3日目までは好中球優位の浸潤を認めるが, 7日目には単球が最も浸潤してくるモデルである。

2) DBTC 慢性膵炎モデルラットの膵組織における膜結合型 fractalkine (membrane FRA; M-FRA) および血清中の可溶性 fractalkine (S-FRA) 濃度の検討

DBTC 投与後 7 日目, 14 日目および 28 日目の DBTC 慢性膵炎モデルラットから, それぞれ膵組織と血清を採取した. 採取した膵組織を用いてホモジネート液を作成し, 血清とともに ELISA 法により膵組織中 M-FRA と血清中 S-FRA を測定した.

3. 膵星細胞における fractalkine 発現の検討

1) 膵星細胞 (Pancreatic stellate cell; PSC) の単離・培養

既報に基づき^{15,17)}, 雄性 Lewis ラットより膵臓を摘出して, Optiprep を用いた濃度勾配法にて PSC の単離・培養を行った.

2) 膵星細胞からの mRNA 抽出および RT-PCR 法を用いた *fractalkine* mRNA の発現の検討

LPS 刺激による *fractalkine* mRNA 発現の変化を以下の 2 法を用いて検討した.

① LPS 刺激用量依存性の検討: PSC 1×10^3 個/well を 24 時間培養し, さらに 24 時間無血清培養後, LPS 0 ng/ml, 1 ng/ml, 10 ng/ml, 100 ng/ml 入り培地にて 24 時間培養した後, 膵星細胞を回収した.

② LPS 刺激時間依存性の検討: PSC 1×10^3 個/well を 24 時間培養し, さらに 24 時間無血清培養後, LPS 100 ng/ml 入り培地にて, 0 時間, 3 時間, 6 時間, 12 時間, 24 時間培養した後に, 膵星細胞を回収した.

上記 2 法にて回収した PSC より, mRNA を抽出し, RT-PCR 法を用いて *fractalkine* mRNA の発現を検討した.

4) 膵星細胞から LPS 刺激下に産生, 分泌された S-FRA の検討

PSC 1×10^3 個/well を 24 時間培養し, さらに 24 時間無血清培養後, LPS 100 ng/ml 入り培地にて, 0 時間, 8 時間, 16 時間, 24 時間, 48 時間, 72 時間培養した. 各時間培養後に, 膵星細胞およびその上清を回収した. 回収した培養上清中の S-FRA 濃度を ELISA 法にて測定した.

C. 研究結果

1. 慢性膵炎患者における S-FRA 値の検討

1) 慢性膵炎患者血清中の S-FRA 濃度の測定
慢性膵炎患者の血清において, S-FRA と TGF- β 1 が有意に上昇していた (図 1).

2) 慢性膵炎の重症度と血清 S-FRA の関連の検討

慢性膵炎患者 112 症例のうち, 重症度分類が可能であった症例は 109 例であった. この 109 例について重症度を検討すると, 重症度 Mild 群 36 人, Moderate 群 49 人, Severe 群 24 人であった. 各群において血清中 S-FRA, TGF- β 1, MCP-1 濃度を ELISA 法により測定した結果, S-FRA は慢性膵炎の早期と進行期の二峯性に上昇を認めた. また, TGF- β 1 はより進行した慢性膵炎で上昇を認めた (図 2).

次に重症度分類における各種パラメーター, つまり画像上の進行度, 膵外分泌能, 飲酒量と S-FRA の関連を解析した. まず画像進行度別で, S-FRA は軽症群, 重症群において有意に上昇していた. また, TGF- β 1 は重症度の高い群において有意に上昇していた (図 3). 膵外分泌能別では, S-FRA は軽症群においてのみ有意に上昇していたが, TGF- β 1 は重症度の高い群において有意に上昇していた (図 4). 一方, 飲酒量別においては, S-FRA と TGF- β 1 はともに飲酒量の多い群において有意に上昇していた (図 5).

3) 非アルコール性慢性膵炎症例における血清 S-FRA と TGF- β 1 の検討

さらに飲酒量の影響を受けない非アルコール性慢性膵炎症例に焦点を絞り検討した. S-FRA は非アルコール性慢性膵炎症例において, 軽症群, 画像進行度の軽い群において有意に上昇していた (図 6). また, TGF- β 1 は, 中等度の重症度群において有意な上昇を示した. 画像進行度, 膵外分泌能別における検討においても中等度の群で上昇する傾向にあった (図 7).

2. DBTC 慢性膵炎モデルラットの膵線維化進展における fractalkine の関与

DBTC 慢性膵炎モデルラットの膵組織中 M-FRA および血清中 S-FRA は, DBTC 投与後 7 日目, 14 日目, 28 日目において, 正常ラット

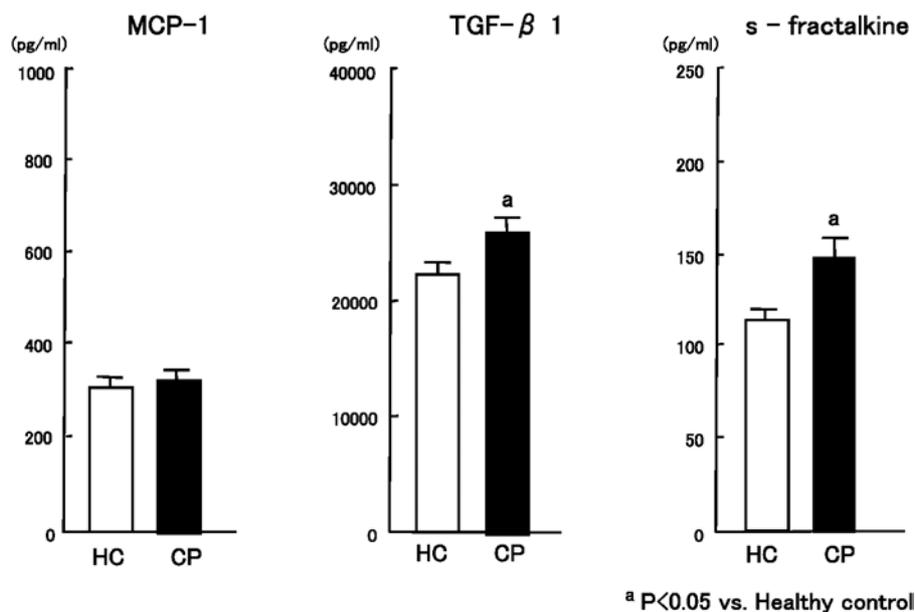


図1 慢性膵炎患者における血清 s-fractalkine, TGF-β1, MCP-1 濃度

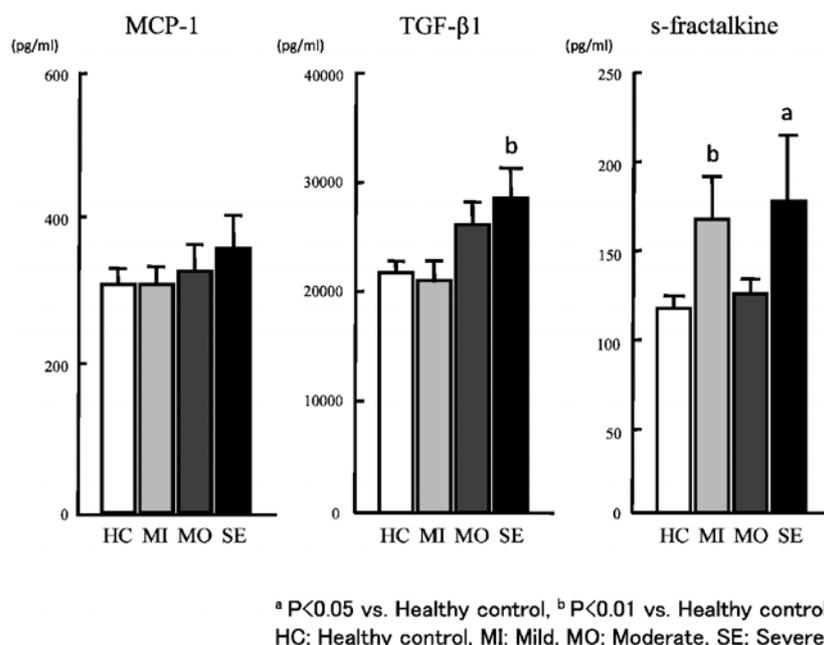


図2 慢性膵炎重症度別の血清 s-fractalkine, TGF-β1, MCP-1 濃度

群よりも高い傾向にあった。特に、膵組織中 M-FRA, 血清中 S-FRA はともに DBTC 投与後14日目をピークにして、正常群と比較して有意な上昇を認めた(図8, 9)。

3. 活性化膵星細胞における *fractalkine* mRNA 発現の検討

活性化膵星細胞を LPS で刺激すると、LPS の用量依存的に *fractalkine* mRNA の発現が有意に増加した。さらに、*fractalkine* mRNA の発現は LPS 刺激後12時間をピークに時間依存的に有意に増加した(図10)。

また、LPS 刺激下に活性化膵星細胞から培養上清中へ産生、分泌された S-FRA 濃度は、LPS 刺激48時間をピークに有意に増加した(図11)。

D. 考察

慢性膵炎患者の年間受療者数は約4万5千人と推定されており、そのうち約25%が進行して消化吸収障害およびインスリンを必要とする糖尿病を合併し、それらに伴う栄養障害および免疫異常は QOL を著しく損なわせる¹¹⁾。慢

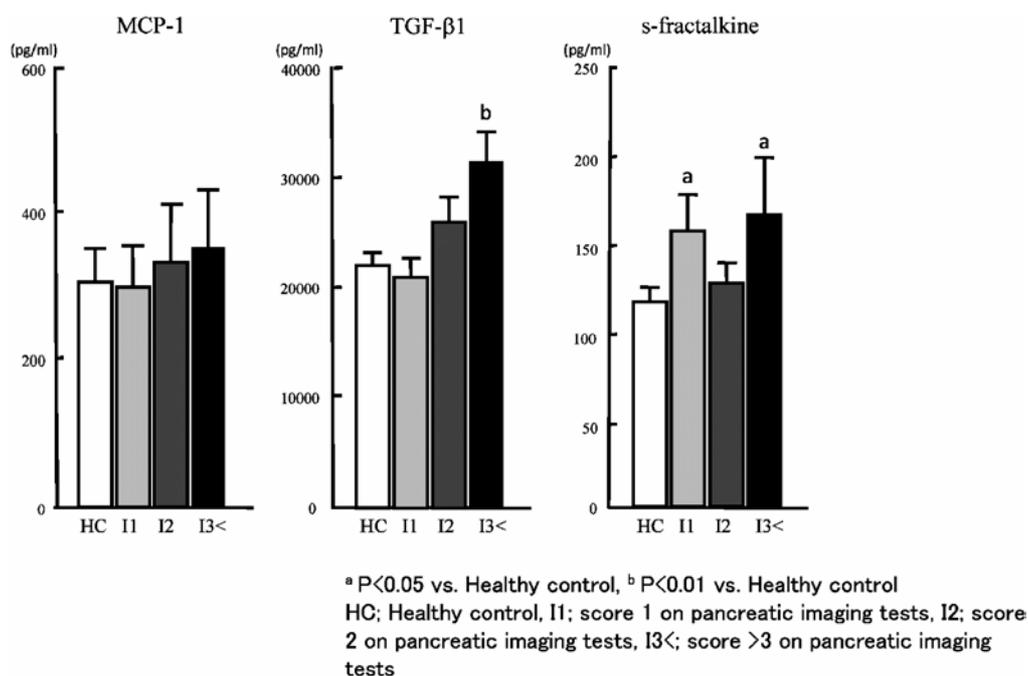


図3 慢性膵炎画像進行度別の血清 s-fractalkine, TGF-β1, MCP-1 濃度

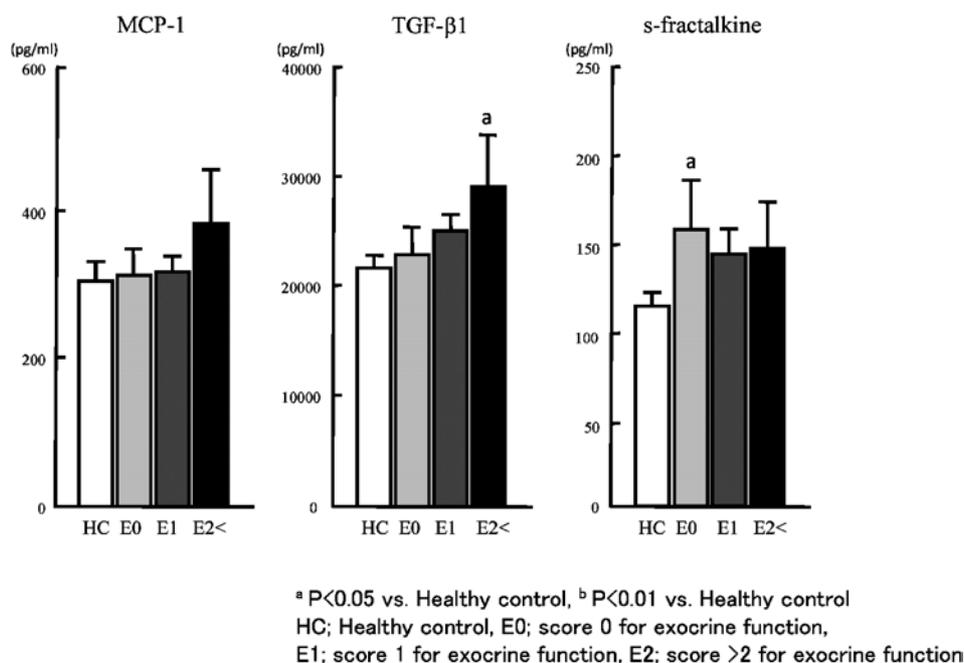
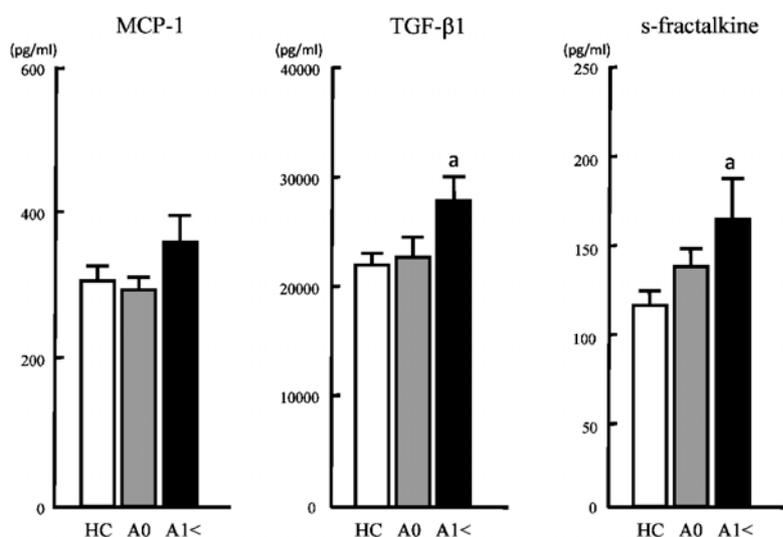


図4 慢性膵炎膵外分泌能別の血清 s-fractalkine, TGF-β1, MCP-1 濃度

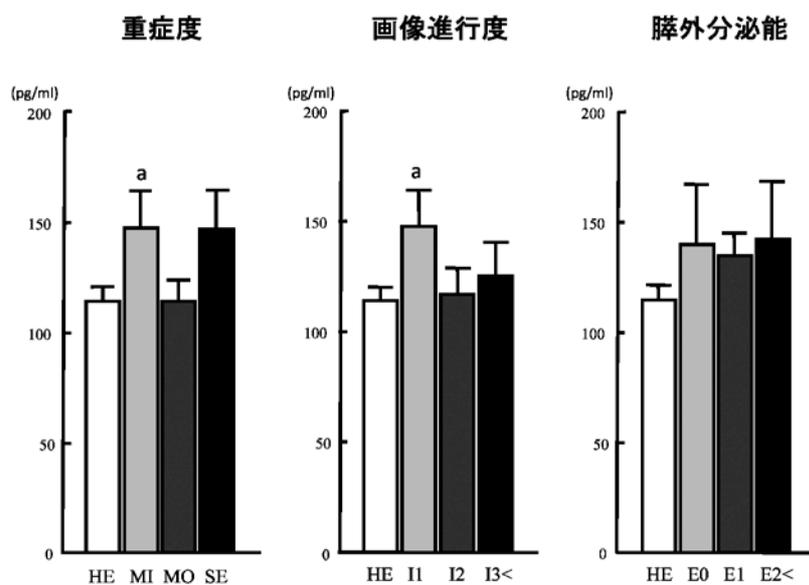
性膵炎の死因では、約44%が悪性疾患で死亡しており、さらにその約25%は予後不良の膵癌で亡くなっている¹¹⁾。そのため、慢性膵炎を早期に発見して早期に治療することが重要と考えられる。しかし、実際には早期の慢性膵炎の診断は困難な現況であり、一般診療の場においてはなかなか診断が得られず消化吸収障害、糖尿病または膵癌が発症して初めて診断されることが多く、有用で簡便な慢性膵炎早期診断のマーカーが望まれている。FRAは、最近発見

されたユニークなケモカインで¹⁸⁾、ケモカインと細胞接着の2つの活性を併せ持ち、各種臓器の上皮細胞、内皮細胞などからの発現が認められている(表2)^{19~24)}。膜結合型のmembrane FRA (M-FRA)は、細胞外領域が metalloproteaseにより sheddingされ、分泌型のS-FRAとなり、S-FRAは、CX3CR1を有する Monocyteなどに対する細胞遊走活性を示すことが分かっている(図3)。慢性炎症のある局所臓器(肝、肺、腎など)において、FRAの



^a P<0.05 vs. Healthy control, ^b P<0.01 vs. Healthy control
 HC; Healthy control, A0; score 0 for score of alcohol intake,
 A1<; score >1 for score of alcohol intake

図5 慢性肝炎飲酒量別の血清中 s-fractalkine, TGF-β1, MCP-1 濃度



^a P<0.05 vs. Healthy control

図6 非アルコール性慢性肝炎の s-fractalkine 濃度

関与が最近注目されており、さらにさまざまな慢性炎症疾患において血中 S-FRA が上昇するといった報告もされている(表3)^{25~32}。膵の炎症疾患における血中 S-FRA の動態に関する報告は今のところなく、慢性膵炎への関与が期待される。本研究では膵疾患患者の血清中の S-FRA を、膵線維化進展に関与する TGF-β1 とともに測定した。その結果、S-FRA は慢性膵炎の早期と進行期で二峯性の上昇を認め、TGF-β1 はより進行した慢性膵炎で上昇を認

めた。さらに重症度分類のパラメーターである画像進行度、膵外分泌能、飲酒量の各項目においても同様の傾向が認められた。つまり、S-FRA は慢性膵炎の早期群において高い傾向が示された。

今回我々が用いた DBTC 慢性膵炎モデルラットは、当研究室にて確立した慢性膵炎疾患モデルラットである^{14~17}。DBTC 投与7日目より膵に線維化が認められるようになり、14日目以降より膵の線維化は著明となる。また、炎

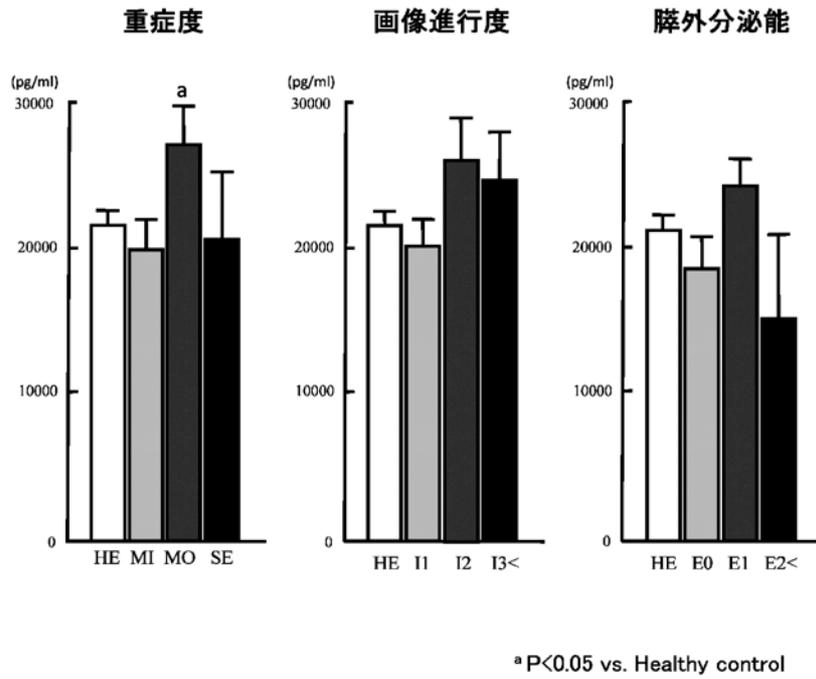


図7 非アルコール性慢性膵炎の TGF-β1 濃度

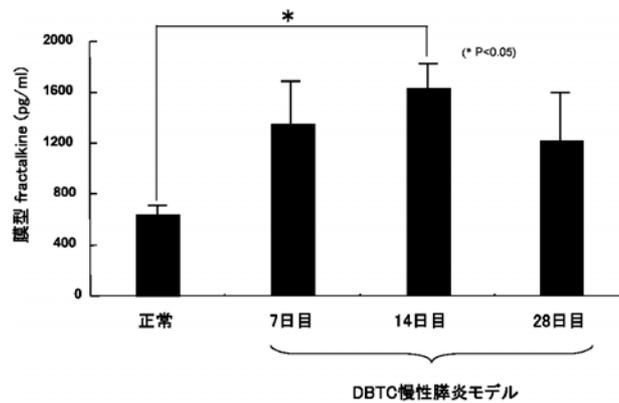


図8 DBTC 慢性膵炎モデルラットの膵組織中膜型 fractalkine 濃度

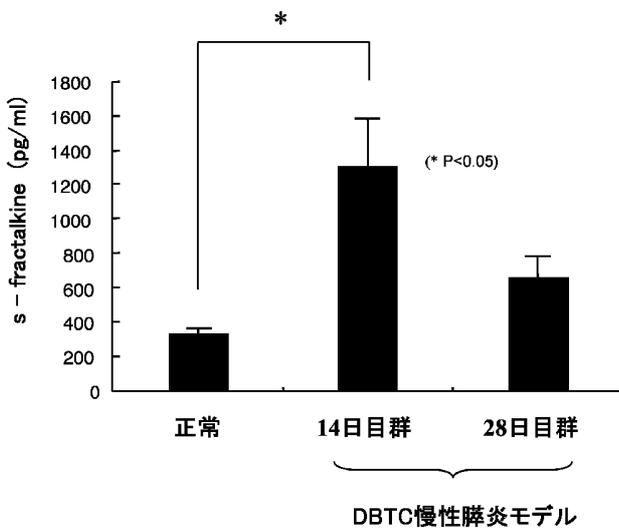


図9 DBTC 慢性膵炎モデルラットの血清中 s-fractalkine 濃度

症細胞浸潤は1～3日までは好中球優位の浸潤を認めるが、7日目には単球が最も浸潤してくる。このモデルラットの病態の進行は、ヒトの慢性膵炎の病態進展をよく反映しており、慢性膵炎の線維化進展機序の研究に有用と考えている。DBTC 慢性膵炎モデルラットにおける膵組織中 M-FRA および血清中 S-FRA はともに DBTC 投与後14日目をピークに正常群と比較して有意な上昇を認めた。DBTC 投与後14日目という時期は、膵の線維化の進展が著明となる時期一致しており、ヒトの慢性膵炎においては線維化の早期に相当する時期と考えられた。以上より動物実験においても、S-FRA は慢性膵炎の早期に発現の上昇を認め、線維化の進展に参与することが示唆された。

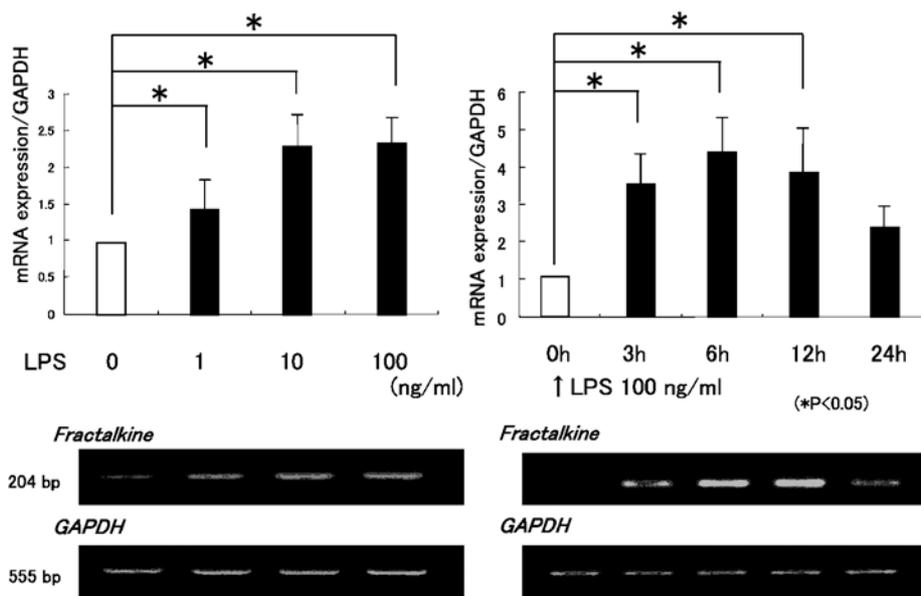


図 10 活性化膺星細胞における fractalkine mRNA の発現

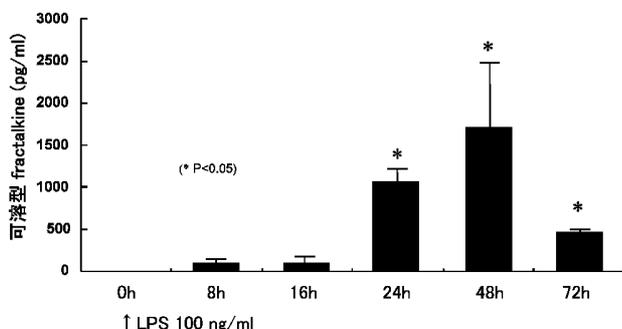


図 11 活性化膺星細胞の培養上清中の s-fractalkine 濃度

また、膺の線維化の中心的な役割を果たしているPSCにおいて、LPS刺激下に*fractalkine* mRNAとS-FRAの産生、分泌が増加することが示された。このことは、膺の慢性炎症により、PSC側に発現した*fractalkine* (CX3CL1)と免疫担当細胞側に発現した*fractalkine* (CX3CL1)のレセプターであるCX3CR1との相互作用が、慢性膺炎の線維化の進展において関与している可能性が考えられた。さらに、PSCからのS-FRAの産生、分泌の増加は単球をはじめとした線維化進展に関与している免疫担当細胞のリクルートおよび活性化を刺激している可能性も考えられた。

以上の結果から、S-FRAは早期の慢性膺炎を反映する血清中の診断マーカーとなり得る可能性が示唆された。今後、血清S-FRA測定の有用性さらに詳細に検証する必要があると思われる。

E. 結語

血中S-FRA測定は早期慢性膺炎の血清中に反映される診断マーカーとなり得る可能性が示唆された。

F. 参考文献

1. Clain JE, Pearson RK. Diagnosis of chronic pancreatitis: is a gold standard necessary? *Surg Clin North Am* 1999; 79: 829-845.
2. Sarles H. Pancreatitis. Symposium of Marseille, 1963. Basel: Karger, 1965.
3. Sarner M. Pancreatitis definitions and classification. In: Go VLW, Di Magno EP, Gardner JD, Lebenthal E, Reber HA, Scheele GA, editors. *The pancreas: pathobiology and disease*. 2nd ed. New York: Raven; 1993. p. 575-580.
4. Chari ST, Singer MV. The problem of classification and staging of chronic pancreatitis. Proposals based on current knowledge of its natural history. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 949-960.
5. Nakano S, Horigauchi Y, Takeda T, Suzuki T, Nakajima S. Comparative diagnostic value of endoscopic pancreatography and pancreatic function tests. *Scand J Gastroenterol* 1974; 9: 383-390.
6. Heij HA, Obertop H, van Blankenstein M, Nix GA, Westbroek DL. Comparison of endoscopic

- retrograde pancreatography with functional and histologic changes in chronic pancreatitis. *Acta Radiol* 1987; 28: 289–293.
7. Malfertheiner P, Buchler M. Correlation of imaging and function in chronic pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 1989; 27: 51–64.
 8. Lankisch PG, Seidensticker F, Otto J, Lubbers H, Mahlke R, Stockmann F, et al. Secretin-pancreozymin test (SPT) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): both are necessary for diagnosing or excluding chronic pancreatitis. *Pancreas* 1996; 12: 149–152.
 9. Dimagno EP, Layer P. Human exocrine pancreatic enzyme secretion. In: Go VLW, Di Magno EP, Gardner JD, Lebenthal E, Reber HA, Scheele GA, editors. *The pancreas: pathobiology and disease*. 2nd ed. New York: Raven; 1993. p. 275–300.
 10. Ito T. Can measurement of chemokines become useful biological and functional markers of early-stage chronic pancreatitis? *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 17: 72–77.
 11. Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. *J Gastroenterol* 2003; 38: 315–326.
 12. Hayakawa T, Kondo T, Shibata T, Noda A, Suzuki T, Nakano S. Relationship between pancreatic exocrine function and histological changes in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1170–1174.
 13. Hayakawa T, Kitagawa M, Naruse S, Ishigyro H, Mizuno N, Nakajima M. Staging of chronic pancreatitis (in Japanese). *Suizou (J Jpn Pancreas Soc)* 2001; 16: 381–385.
 14. Inoue M, Ino Y, Gibo J, Ito T, Hisano T, Arita Y, Nawata H. The role of monocyte chemoattractant protein-1 in experimental chronic pancreatitis model induced by dibutyltin dichloride in rats. *Pancreas* 2002; 25: e64–e70.
 15. Gibo J, Ito T, Kawabe K, Hisano T, Inoue M, Fujimori N, Oono T, Arita Y, Nawata H. Camostat mesilate attenuates pancreatic fibrosis via inhibition of monocytes and pancreatic stellate cells activity. *Lab Invest* 2005; 85: 75–89.
 16. Zhao HF, Ito T, Gibo J, Kawabe K, Oono T, Kaku T, Arita Y, Zhao QW, Usui M, Egashira K, Nawata H. Anti-monocyte chemoattractant protein 1 gene therapy attenuates experimental chronic pancreatitis induced by dibutyltin dichloride in rats. *Gut* 2005; 54: 1759–1767.
 17. Kaku T, Oono T, Zhao H, Gibo J, Kawabe K, Ito T, Takayanagi R. IS-741 attenuates local migration of monocytes and subsequent pancreatic fibrosis in experimental chronic pancreatitis induced by dibutyltin dichloride in rats. *Pancreas* 2007; 34: 299–309.
 18. Bazan JF, Bacon KB, Hardiman G, Wang W, Soo K, Rossi D, et al. A new class of chemokine with a CX3C motif. *Nature* 1997; 385: 640–644.
 19. Chapman GA, Moores K, Harrison D, Campbell CA, Stewart BR, Strijbos PJ. Fractalkine cleavage from neuronal membranes represents an acute event in the inflammatory response to excitotoxic brain damage. *J. Neurosci* 2000; 20: RC87: 1–5.
 20. Imai T, Hieshima K, Haskell C, Baba M, Nagira M, Nishimura M, et al. Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion. *Cell* 1997; 91: 521–530.
 21. Combadiere C, Salzwedel K, Smith ED, Tiffany HL, Berger EA, Murphy PM. Identification of CX3CR1: a chemotactic receptor for the human CX3C chemokine fractalkine and a fusion coreceptor for HIV-1. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 23799–23804.
 22. Ludwig A, Berkhout T, Moores K, Groot P, Chapman G. Fractalkine is expressed by smooth muscle cells in response to IFN-g and TNF-a and is modulated by metalloproteinase activity. *J Immunol* 2002; 15: 168: 604–612.
 23. Fong AM, Robinson LA, Steeber DA, Tedder TF, Yoshie O, Imai T, et al. Fractalkine and CX3CR1 mediate a novel mechanism of leuko-

- cyte capture, firm adhesion, and activation under physiologic flow. *J Exp Med* 1998; 188: 1413–1419.
24. Haskell CA, Cleary MD, Charo IF. Unique role of the chemokine domain of fractalkine in cell capture. *J Biol Chem* 2000; 275: 34183–34189.
25. Volin MV, Woods JM, Amin MA, Connors MA, Harlow LA, Koch AE. Fractalkine: a novel angiogenic chemokine in rheumatoid arthritis. *Am J Pathol* 2001; 159: 1521–1530.
26. Ito Y, Kawachi H, Morioka Y, Nakatsue T, Koike H, Ikezumi Y, et al. Fractalkine expression and the recruitment of CX3CR1+ cells in the prolonged mesangial proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 2002; 61: 2044–2057.
27. Rimaniol AC, Till SJ, Garcia G, Capel F, Godot V, Balabanian K, et al. The CX3C chemokine fractalkine in allergic asthma and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1139–1146.
28. Isse K, Harada K, Zen Y, Kamihira T, Shimoda S, Harada M, et al. Fractalkine and CX3CR1 are involved in the recruitment of intraepithelial lymphocytes of intrahepatic bile ducts. *Hepatology* 2005; 41: 506–516.
29. Brand S, Hofbauer K, Dambacher J, Schnitzler F, Staudinger T, Pfennig S, et al. Increased expression of the chemokine fractalkine in Crohn's disease and association of the fractalkine receptor T280M polymorphism with a fibrostenosing disease Phenotype. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 99–106.
30. Hulshof S, van Haastert ES, Kuipers HF, van den Elsen PJ, De Groot CJ, van der Valk P, et al. CX3CL1 and CX3CR1 expression in human brain tissue: noninflammatory control versus multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62: 899–907.
31. Echigo T, Hasegawa M, Shimada Y, Takehara K, Sato S. Expression of fractalkine and its receptor, CX3CR1, in atopic dermatitis: possible contribution to skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 940–948.
32. Umehara H, Bloom ET, Okazaki T, Nagano Y, Yoshie O, Imai T. Fractalkine in vascular biology: from basic research to clinical disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 34–40.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yasuda M, Ito T, Oono T, Kawabe K, Kaku T, Igarashi H, Nakamura T, Takayanagi T. Fractalkine and TGF- β 1 levels reflect the severity of chronic pancreatitis in humans. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6488–6495.

2. 学会発表

- 1) 安田幹彦, 伊藤鉄英, 大野隆真, 河邊顕, 五十嵐久人, 宜保淳也, 有田好之, 加来豊馬, 中村太一, 高柳涼一: 膵疾患患者における血清中ケモカイン, サイトカインの検討 第94回日本消化器病学会総会 2008年5月8~10日(福岡).

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

膵星細胞の細胞外基質より受ける影響

研究報告者 木原 康之 産業医科大学消化器・代謝内科 講師

共同研究者

浅海 洋, 田口雅史, 原田 大 (産業医科大学消化器・代謝内科)

【研究要旨】

慢性膵炎の膵組織は膵実質の脱落、間質への細胞外マトリックス(ECM)の沈着、線維化が特徴的である。慢性膵炎においては、ECMのコンポーネントが変化し、正常膵組織に多く見られるⅣ型コラーゲンではなく、Ⅰ型コラーゲンが主体となり、膵星細胞(pancreatic stellate cell; PSC)を取り囲むECMの変化がPSCに影響を与えることも予想される。今回、ECMコートディッシュにラットPSCを接着、培養し、ECMの差異におけるPSCへの影響を検討した。Ⅳ型コラーゲン培養PSCに比べ、Ⅰ型コラーゲン培養PSCでは、ECM合成、サイトカイン合成が増強するのみならず、サイトカイン受容体の発現も増強した。Ⅰ型コラーゲンは、接着したPSCを刺激し、ECM産生、サイトカイン産生を促し、線維化を進めるのみならず、PSCをより活性化させる可能性が示唆された。

A. 研究目的

慢性膵炎は膵実質の脱落と線維化を特徴とする慢性進行性の疾患であるが、病因や進展機序について不明な部分が多く根本的な治療法もない難治性膵疾患である。1998年に膵線維化の中心的役割を果たす膵星細胞(pancreatic stellate cell; PSC)が分離・同定されてから^{1,2)}、PSCを用いたin vitroの研究を中心に膵線維化進展の機序が解明されつつある。

慢性膵炎では線維化の進展に伴い、膵組織内の細胞外基質(extracellular matrix)の構成が変化し、正常膵ではⅣ型コラーゲンやラミニンが主体であるのに対し、慢性膵炎膵組織においては、Ⅰ型コラーゲンやⅢ型コラーゲンが中心となる³⁾。PSCがECMを合成・分泌することにより膵線維化が進展し、膵組織のECMコンポーネントも変化するが、PSC周囲のECMの変化により接着細胞であるPSCがどのような影響を受けるかについては未だ検討されていない。そこで、今回我々はECMの差異がPSCに与える影響について検討した。

B. 研究方法

Wistar系雄性ラット(200~250g)より膵臓を摘出し、既報に準じて¹⁾PSCを分離・培養

し、2~3系代目を実験に供した。10%牛胎児血清(fetus bovine serum; FBS)加Dulbecco's modified eagle medium (DMEM)で24時間培養後、0.1% FBS加DMEMに培地を変更し、さらに24時間培養した。その後、Ⅰ型コラーゲン、Ⅳ型コラーゲン、フィブロネクチンをコートしたディッシュにPSCを撒き、以下の項目について検討を行った。①インテグリン受容体発現をRT-PCRおよび免疫染色にて、②PSCのECMに対する接着能をadhesion assayにて、③コラーゲン分泌能をSirius red dye assayにて、④ECM・サイトカイン関連遺伝子として、Ⅰ型プロコラーゲン、フィブロネクチン、transforming growth factor (TGF)- β 1、TGF- β Ⅱ型受容体、PDGF α 及び β 受容体のmRNA発現を定量的RT-PCRにて、⑤Focal adhesion kinase (FAK)活性をWestern blot法にて検討した。

(倫理面への配慮)

本実験は、本学の動物実験および飼育倫理委員会の承認を得、動物愛護の配慮のもとに行った。

C. 研究結果

RT-PCR及び免疫染色にて、遺伝子・蛋白

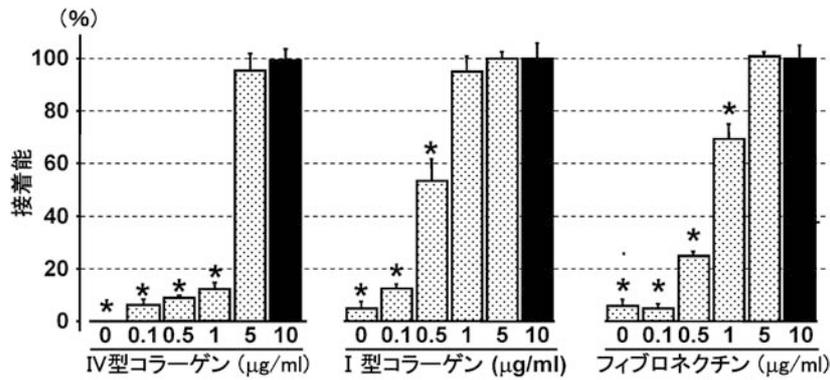


図1 ECMに対するPSCの接着能

各濃度のIV型コラーゲン、I型コラーゲン、フィブロネクチンをコートしたペトリディッシュに対するPSCの接着能を、adhesion assayにて検討した(それぞれ10 µg/mlを100%として算出)。平均値±標準偏差、n=6, *P<0.01 vs. 10 µg/ml

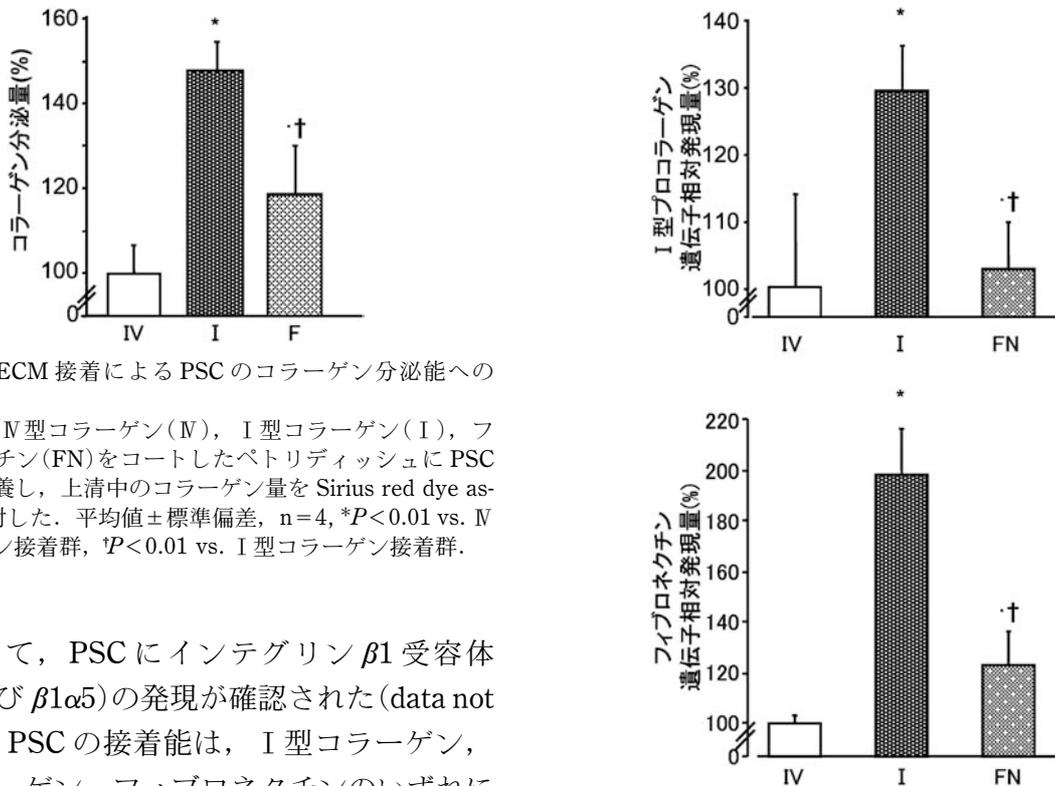


図2 各種ECM接着によるPSCのコラーゲン分泌能への影響

10 µg/mlのIV型コラーゲン(IV)、I型コラーゲン(I)、フィブロネクチン(FN)をコートしたペトリディッシュにPSCを48時間培養し、上清中のコラーゲン量をSirius red dye assayにて検討した。平均値±標準偏差、n=4, *P<0.01 vs. IV型コラーゲン接着群, †P<0.01 vs. I型コラーゲン接着群。

レベルにて、PSCにインテグリンβ1受容体(β1α1及びβ1α5)の発現が確認された(data not shown)。PSCの接着能は、I型コラーゲン、IV型コラーゲン、フィブロネクチンのいずれにおいても、ディッシュにコートするECMの濃度に依存し、5~10 µg/mlで接着能は平衡に達した(図1)。

I型コラーゲンコートディッシュ(10 µg/ml)にて培養したPSCでは、IV型コラーゲン及び、フィブロネクチンと比較して、上清中のコラーゲン量が増加し、I型プロコラーゲン及びフィブロネクチンの遺伝子発現が増強した(図2, 3)。一方、TGF-β1、TGF-β II型受容体、PDGF α及びβ受容体の遺伝子発現は、I型コラーゲンコートディッシュ培養PSCのみならず、フィブロネクチンコートディッシュ培養PSCにおいてもIV型コラーゲンコートデ

図3 各種ECM接着によるPSCのECM関連遺伝子発現への影響

10 µg/mlのIV型コラーゲン(IV)、I型コラーゲン(I)、フィブロネクチン(FN)をコートしたペトリディッシュにPSCを24時間培養し、定量的RT-PCR法にて、I型プロコラーゲンおよびフィブロネクチンの遺伝子発現量を検討した。平均値±標準偏差、n=4, *P<0.01 vs. IV型コラーゲン接着群, †P<0.01 vs. I型コラーゲン接着群。

ィッシュ培養PSCと比較して有意に増強された(図4)。

インテグリン受容体刺激において重要なシグナルとして知られるFAKは、I型コラーゲン接着1時間後に有意にリン酸化された(図5A)。PSCの各ECMへの接着におけるリン酸化

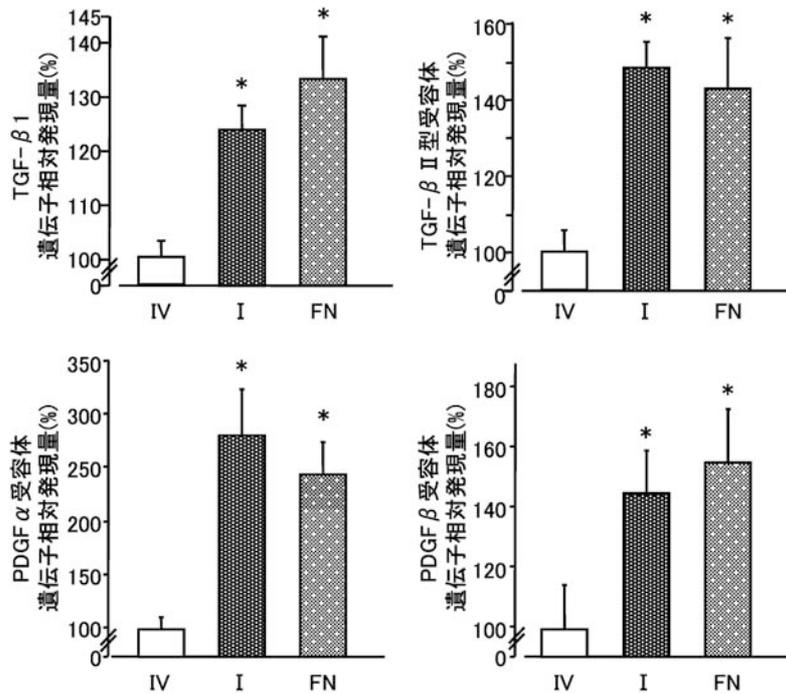


図4 各種ECM接着によるPSCのサイトカイン・サイトカイン受容体関連遺伝子発現への影響
 10 μg/mlのⅣ型コラーゲン(Ⅳ), Ⅰ型コラーゲン(Ⅰ), フィブロネクチン(FN)をコートしたペトリディッシュにPSCを24時間培養し, 定量的RT-PCR法にてTGF-β1, TGF-β II型受容体, PDGF α及びβ受容体の遺伝子発現量を検討した. 平均値±標準偏差, n=4, *P<0.01 vs. Ⅳ型コラーゲン接着群.

FAKの発現はsuspensionと比較して, Ⅰ型コラーゲン, Ⅳ型コラーゲン, フィブロネクチンのいずれも接着1時間後には有意に増強したが, Ⅰ型コラーゲンあるいはフィブロネクチン接着において, Ⅳ型コラーゲン接着と比較して有意に増強された(図5B).

D. 考察

PSCはECMとの接着において最も重要な受容体のひとつであるインテグリンβ1受容体ファミリーを有していた. 本研究と同様に, 近年PSCにインテグリンβ1受容体ファミリーの発現を認めると報告されている⁴⁾. またFAKのリン酸化も認められたことから, これを介してECMに接着すると考えられた. コラーゲン分泌量及びECM関連遺伝子(Ⅰ型プロコラーゲン, フィブロネクチン)発現は, PSCの接着するECMによって有意に差が認められ, Ⅰ型コラーゲン>フィブロネクチン>Ⅳ型コラーゲンであった. 一方, サイトカイン関連遺伝子(TGF-β1, TGF-β II型受容体, PDGF α及びβ受容体)は, Ⅰ型コラーゲン≒フィブロネクチン>Ⅳ型コラーゲンの順であり,

FAKの活性化もこれに似ていた. 今回, Ⅰ型コラーゲンはPSCのECM合成, サイトカイン・受容体合成の両者, フィブロネクチンはサイトカイン・受容体の合成をそれぞれ促進する可能性が示唆された.

PSCと遺伝子相同性の高い肝星細胞においては, フィブロネクチンと競合してβ1α5インテグリン受容体に結合するArg-Gly-Asp(RGD)配列のペプチドが, 四塩化炭素慢性肝障害モデルにおける肝線維化を抑制したという報告もあり⁵⁾, 膵線維化においても, PSCのⅠ型コラーゲンやフィブロネクチンへの接着を阻害することで, PSCの活性化を抑制するなど膵線維化に対する治療に繋がる可能性がある.

なお, PSCのそれぞれのECMへの接着によるECM合成における差異はFAK活性化の結果とも異なっており, インテグリン受容体におけるもうひとつの重要なシグナルであるintegrin linked kinase(ILK)への影響などを含めた今後のさらなる検討が必要である.

E. 結論

慢性膵炎の線維化膵において認められる

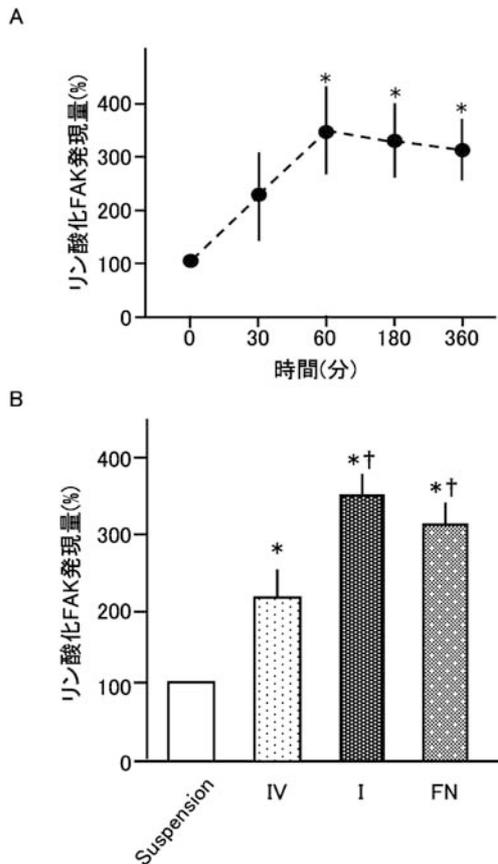


図5 PSCのECM接着によるFAK活性化へ与える影響
 A) 10 µg/mlのI型コラーゲンをコートしたペトリディッシュにPSCを接着させ、0分、30分、60分、180分、360分培養後のFAKのリン酸化をWestern blot法にて検討した。
 B) 10 µg/mlのIV型コラーゲン(IV)、I型コラーゲン(I)、フィブロンectin(FN)をそれぞれコートしたペトリディッシュにPSCを接着させ60分培養後のFAKのリン酸化をWestern blot法にて検討した。平均値±標準偏差、n=4、*P<0.05 vs. 0分(suspension)、†P<0.05 vs. IV型コラーゲン接着群。

ECMによって、PSCがより活性化され、膵線維化を進展する可能性がある。

F. 参考文献

1. Apte MV, Haber PS, Applegate TJ, Norton ID, McCaughan GW, Korsten MA, Pirola RC, Wilson JS. Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation, and culture. *Gut* 1998; 43: 128-133.
2. Bachem M, Schneider E, Grob H, Weidenbach H, Schmid RM, Menke A, et al. Identification, culture and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. *Gastroenterology* 1998; 115: 421-432.
3. Kennedy RH, Bockman DE, Uscanga L, Choux R, Grimaud JA, Sarles H. Pancreatic extracellu-

lar matrix alterations in chronic pancreatitis. *Pancreas* 1987; 2: 61-72.

4. Masamune A, Kikuta K, Watanabe T, Satoh K, Hirota M, Hamada S, Shimosegawa T. Fibrinogen induces cytokine and collagen production in pancreatic stellate cells. *Gut* 2008; Epub ahead of print.
5. Kotoh K, Nakamuta M, Kohjima M, Fukushima M, Morizono S, Kobayashi N, Enjoji M, Nawata H. Arg-Gly-Asp (RGD) peptide ameliorates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis via inhibition of collagen production and acceleration of collagenase activity. *Int J Mol Med* 2004; 14: 1049-1053.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表

Asaumi H, Watanabe S, Taguchi M, Kihara M and Otsuki M. The stimulatory effects of various extracellular matrix on rat pancreatic stellate cells. Joint meeting of the European Pancreatic Club and the International Association of Pancreatology. Lodz, POLAND. 2008年6月25~28日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

膵機能低下と NAFLD および NASH の発生機序に関する研究

研究報告者 伊佐地秀司 三重大学大学院肝胆膵・移植外科学 教授

共同研究者

加藤宏之, 堯天一亨, 小西康信, 安積良紀, 岸和田昌之, 水野修吾, 白井正信,
櫻井洋至, 田端正己 (三重大学大学院肝胆膵・移植外科学)

【研究要旨】

目的: 我々は未だ明らかにされていない膵切除後の膵機能低下と非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) および非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) 発生との因果関係を解明する目的で、膵頭十二指腸後の症例を対象とした臨床研究を行った。

対象: 2007年4月から2008年10月までに、当科にて施行したPD症例34例（膵癌27例, IPMN13例, 胆管癌7例, その他7例）を対象とした。なお、術前からNAFLDを呈していた症例は1例もなかった。

方法: 術後CT値が40 HU以下となった症例を手術に関連したNAFLD (術後NAFLD) と定義した。周術期の既知の様々な独立因子からNAFLDの危険因子を同定、これをもとにPostoperative NAFLD scoring systemを考案し、その有用性を検討した。

結果: Postoperative NAFLDは35.3% (12/34)で発症し、うち2例は肝生検にてNASHと診断された。術前後におけるCT値は術前 62.4 ± 8.02 , 術後 43.9 ± 20.7 と有意に低下していた ($p < 0.001$)。危険因子としては単変量解析で1.膵管上皮由来病変か否か, 2.膵切除量, 3.術後栄養状態, 4.術後下痢の有無, 5.術後血糖コントロールが危険因子として挙げられた。この結果をもとにPostoperative NAFLD scoring system ($2 \times 5 = 10$)を策定し術後CT値減少率 (%)との関係をみると有意な相関関係を示し ($r = 0.8497$ $p < 0.001$)、Scoreが6点以上では92% (11/12)でNAFLDが発生した。

結語: NAFLDはPD術後比較的高率に発生し、NASHへと移行する症例も認められた。またNAFLDの発生予測には我々が考案したscoring systemが有用であった。

A. 研究目的

我々は膵広範切除後に、術後早期から晩期にわたって30%前後の割合で脂肪肝が発生することを明らかにしている^{1,2)}。しかし、これまで脂肪肝の発生機序が不明な上に確固たる治療法がないために、この臨床上重要な課題は放置されてきた。また最近、我々は膵頭十二指腸切除後1ヶ月目に肝生検にてNASHと診断し得た1例を経験した(図1ab)。

そこで膵機能低下とNAFLDおよびNASH発生との因果関係を解明する目的で、まず臨床的に膵切除後、特に膵頭十二指腸切除後の症例を対象とした研究を開始したので、その中間結果を報告する。

B. 研究方法

対象: 2007年4月から2008年10月までに当科にて施行した膵頭十二指腸切除症例34例(平均年齢67.15歳, 男:女 = 25:9, 膵癌16例, IPMN9例, 胆管癌3例, その他9例)を対象とした。

方法: 術前後のCT値を比較し、術後CT値が40 HU以下となった症例を手術に関連したNAFLD (術後NAFLD) と定義した。術前因子(年齢, 性別, 術前BMI, 術前糖尿病の有無, 術前貧血の有無, 術前肝機能障害の有無, 原疾患), 術中因子(幽門輪温存の有無, 門脈合切の有無, 膵頭神経叢温存の有無, 膵線維化の有無, 膵切除量), 術後因子(術後栄養状態, 術後感染の有無, 術後血糖コントロール, 術後ALB値, 術後Hb値)から術後NAFLDの危険

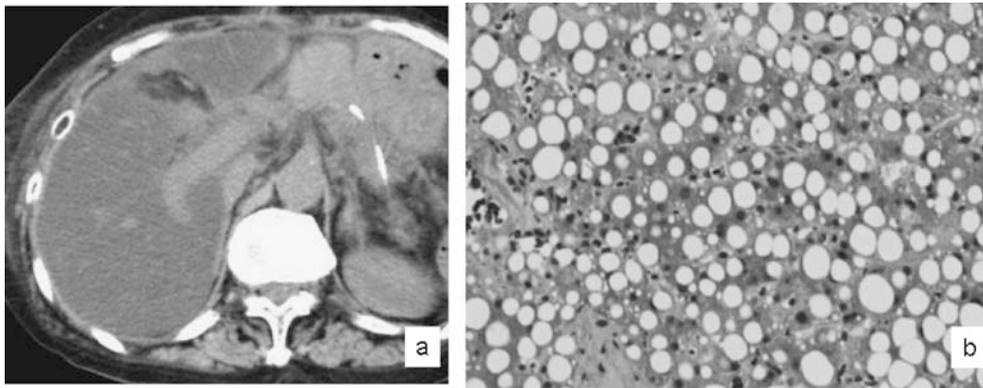


図1 a: IPMN に対して幽門輪温存膵頭十二指腸切除を施行したところ術後32日目 CT にて高度脂肪肝(4 HU)を指摘された.
b: 肝機能異常(AST: 432 IU/l ALT: 306 IU/l)を認めたため肝生検を施行したところ Brunt 分類 stage2 の MASH と診断された.

因子を同定した. これらをもとに術後 NAFLD の発生を予測することを目的として Postoperative NAFLD scoring system を策定し, score と CT 値減少率(%): (術前 CT 値 - 術後 CT 値) / 術前 CT 値 \times 100 との相関関係を検討した. 2 群間の検定には t 検定もしくは X^2 検定, 関連 2 群間の相関関係は相関係数の検定を用い $p < 0.05$ で有意差ありと判定した.

C. 研究結果

術後 NAFLD の発生率は 35.3% (12/34) と比較的高率であった. 極度に CT 値が減少した症例もしくは肝機能異常 (AST ≥ 100 IU/l, ALT ≥ 100 IU/l) を認めた 4 症例に肝生検が施行されており 2 例で brunt 分類 stage2 の NASH と診断された.

また術前後における CT 値の平均を比較すると, 術前は 62.4 ± 8.02 HU であったのに対し, 術後は 43.9 ± 20.7 HU と有意に低下していた ($p < 0.001$) (図 2).

CT 値減少率の平均は $31.3 \pm 34.2\%$ であり CT 値減少率 40% 以上の症例と術後 NAFLD の症例 (術後 CT 値 40 HU 以下) は完全に一致していた. 危険因子としては単変量解析で 1. 膵管上皮由来病変か否か, 2. 膵切除量, 3. 術後栄養状態, 4. 術後下痢の有無, 5. 術後血糖コントロールの 5 項目が挙げられた (Table 1).

さらに, これらの 5 項目から Postoperative NAFLD scoring system ($2 \times 5 = 10$) を策定してみた (図 3). まず膵管上皮由来病変か否かについては浸潤性膵管癌, 膵管内乳頭状腫瘍

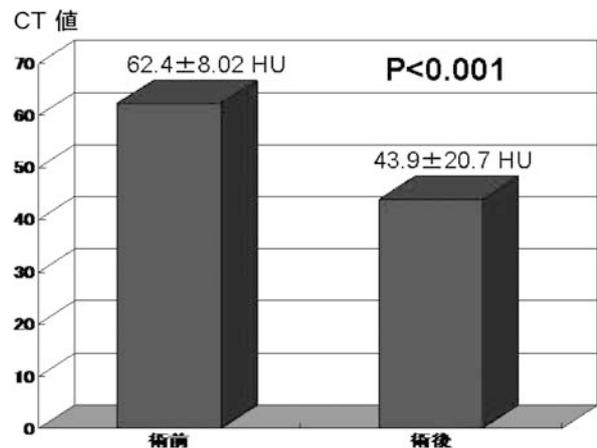


図2 術前後における CT 値を比較すると, 術前は 62.4 ± 8.02 HU であったのに対し, 術後は 43.9 ± 20.7 HU と有意に低下していた

Table 1 術後 NAFLD の危険因子 (χ^2 検定)

NAFLD 危険因子	ODD 比	P 値
原疾患膵管由来 or not	7.2	0.0489
膵切除量	19	0.0013
術後栄養状態	42	0.0004
術後下痢	31.2	0.0003
術後血糖コントロール	13.2	0.0225

(IPMN) を 2 点とし, 胆管癌などの非膵管上皮由来の症例は 0 点とした. 次に膵切除量に関しては門脈上で膵切除した場合 (切除率 $< 25\%$) を 0 点, SMA 直上で膵切除した場合 (切除率 $25 \sim 50\%$) を 1 点, SMA より左側で膵切除した場合 (切除率 $\geq 50\%$) を 2 点と設定した. 術後栄養状態に関しては, 当科では通常術後 10 日目で静脈栄養フリーとなるが, なんらかの摂食障害 (胃排泄遅延, 術後食欲不振) が原因で静脈栄養を継続または再開しなければならな

	0	1	2
原疾患	それ以外	*	膵管由来
膵切除量 (膵切離線)	25%以下 門脈上	25~50% SMA上	50%以上 SMA左側or DP併施
術後栄養状態	良好	やや不良*	周術期を越えて不良
術後下痢	無し	有り**	周術期を越えて継続
術後血糖コントロール	良好	やや不良***	周術期を越えてインスリンが必要

図3 Postoperative NAFLD scoring system

*術後30日以内に摂食障害、胃排泄遅延などが原因で予期せぬ静脈栄養を必要とした症例

**術後30日以内に下痢が原因で治療が必要であった症例

***術後8~30日間インスリンによる管理が必要であった症例(0~7日は routine でインスリン使用)

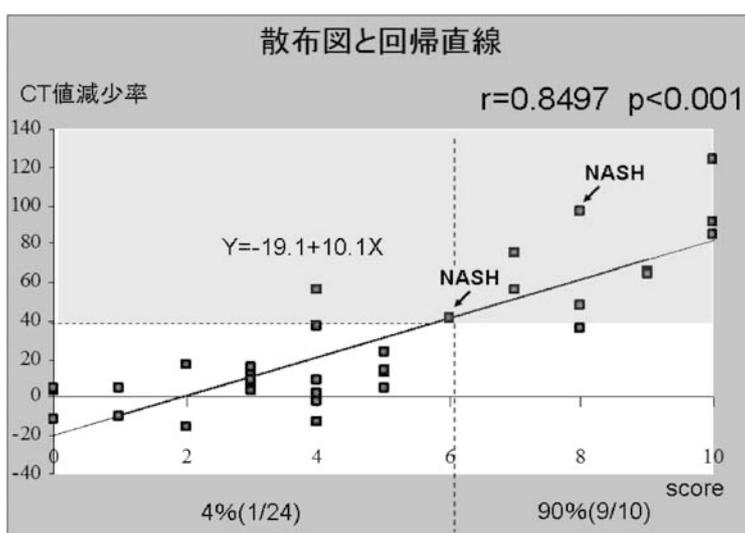


図4 Postoperative NAFLD scoring system (2×5点)とCT値減少率の関係

CT値減少率(%) = (術前CT値 - 術後CT値 / 術前CT値) × 100

CT値減少率: 40% ≡ 術後CT値: 40 HU

い症例を1点、術後30日を越えても摂食障害が継続して静脈栄養が必要な症例を2点とした。術後下痢に関しては、下痢が発生しなかった症例(治療の必要がなかった症例)は0点、術後30日以内に下痢に対する治療が必要であった症例は1点、術後30日を越えても下痢のコントロールが不良であった症例は2点とした。術後血糖コントロールに関しては当科では術後7日以内は全症例でインスリンによる血糖コントロールを施行しているがコントロールが良好な症例は7日目以降、インスリンフリーとしている。したがって術後7日間のみインスリンコントロールを施行した症例は0点、7日目以降もインスリンコントロールが必要であった症例は1点、30日を越えてもイン

スリンコントロールが必要であった症例は2点とした。

Postoperative NAFLD scoreの平均値は4.85 ± 3.04で術後CT値減少率(%)との関係を見ると有意な正の相関関係を示していた($r = 0.8497$ $p < 0.001$) (図4)。さらにScoreのcut off値を6点とすると6点以上では92%(11/12)で術後NAFLDが発生し、6点以下では術後NAFLDの発生は4.5%(1/22)にとどまった(図4)。

D. 考察

戦後の日本の食生活の変化にともない、糖尿病や高脂血症などの生活習慣病が急増しているが、脂肪肝の増加も報告されている³⁾。

一方、非アルコール性脂肪肝炎(nonalcohol-

ic steatohepatitis: NASH) は1980年に Ludwigらが提唱した概念で、非飲酒者にもかかわらず、アルコール性肝炎に類似した病理所見を認め、進行性に肝硬変から肝不全に至ることもであるとされている^{4,5)}。また欧米では肝障害を有する非飲酒の脂肪肝症例に対して、侵襲的検査である肝生検を敢えて施行せずに NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease) という臨床診断を下すことがあり、日本でもその疾患概念は定着しつつある。

このように NAFLD 及び NASH の疾患概念は近年、注目を集めているが、膵機能低下と NAFLD および NASH の発生機序に関する報告及び研究はほとんどなされていないのが現状である。我々は以前より膵広範切除後に、膵内外分泌機能が低下することが原因で術後早期から晩期にわたって30%前後の割合で脂肪肝が発生することを明らかにしており^{1,2)}、Tanakaらは近年、膵外分泌機能不全が原因で発症した NASH の1例を報告している⁶⁾。

しかし、膵切除後膵機能低下に伴う NAFLD および NASH の発生機序は未だ不明であり、一度発症すると確立された治療法もないのが現状である。また NAFLD の中でも進行性の NASH を発症した場合は極めて嚴重な follow up が必要であると考えられる。したがって膵切除後 NAFLD 及び NASH の危険因子を同定し発症を予測することが必要不可欠であると考え我々は当研究を開始した。

今回の研究で術後 NAFLD の危険因子として1.膵管上皮由来病変か否か、2.膵切除量、3.術後栄養状態、4.術後下痢の有無、5.術後血糖コントロールの5項目が挙げられた。まず原疾患に関しては膵管癌もしくは IPMN が主な膵管上皮由来病変であるが、何れも主病変が膵管を閉塞させることにより慢性膵炎を引き起こし、これが引き金となって膵内外分泌能を低下させることが NAFLD 発生の一因となると我々は考えている。さらにこれらの疾患は膵管に沿って病変が進展する性格を持つことから、広範膵切除つまり膵切除量の増加につながるものと考えられた。術後栄養状態に関しては膵切除後、特に膵頭十二指腸切除後は複雑な消

化管再建が加わり、胃排泄遅延などが発症する可能性も他の消化管手術に比べて高いことが知られている。したがって術後摂食障害が遷延し、低栄養状態、低蛋白血症が継続するとクワシオルコルと同様の dietary steatohepatitis を発症するものと考えられる。術後下痢に関しては術後抗生剤投与に伴う偽膜性腸炎、膵周囲神経叢郭清に伴う神経性下痢が主な要因であり、これらが持続すると腸粘膜の萎縮が起こり bacterial translocation が誘発される。これに伴い系門脈的にエンドトキシンが肝に流入し Kupper 細胞が活性化され、脂肪の取り込みの増大につながるものと我々は考えている。また術後血糖についても耐糖能異常から尿中の亜鉛濃度が上昇しこれに伴う亜鉛欠乏が原因で腸粘膜の萎縮を来たすことが一因ではないかと考えている⁷⁾。これらの危険因子が複雑に重なり合うことで膵切除、特に膵頭十二指腸切除が他の消化管手術に比して高率に術後 NAFLD を発生させていることが本研究から推測される。

これらの危険因子を総合的に評価し術後 NAFLD の発生を予測もしくは予防する目的で我々は Postoperative NAFLD scoring system を考案した。Score と CT 値減少率の関係をみると、これらは極めて強い正の相関関係を示すことが分かった。さらに score の cut off 値を6点とすると感度91.7%、特異度95.5%、正診率94.1%であり術後 NAFLD 発生を予測するに当たって極めて有用な score であることが確認された。

これらの結果から膵癌もしくは IPMN に対して大量膵切除(SMA 左側で膵切離)を行い、術後低栄養、下痢、血糖コントロール不良が続くような症例では術後高率に NAFLD もしくは NASH を発生する可能性があるため、積極的な膵内外分泌補充療法が必要であると我々は考えている。術後 NAFLD の治療に関しては確立された strategy はないものの、術後早期よりインスリン補充療法を行うことで脂肪肝の発生率を低下させるという報告⁸⁾や経腸栄養を経静脈栄養と併施して栄養管理を行ったほうが脂肪肝の発生を抑制できたという報告⁹⁾も認められるため、このような栄養管理は積極的に行うべ

きである。さらに我々は膵広範切除には膵内外分泌機能の低下により亜鉛欠乏状態となり、これがまた膵内外分泌能の低下を増強させるという悪循環を構成することを明らかにしており、術後早期より経口的に亜鉛補充を行って膵機能の改善に努めるべきであると考えている^{7,10)}。

E. 結論

膵切除後、特に膵頭十二指腸切除後にNAFLDは比較的高率に発生しNASHへと移行する症例も認めた。また我々が考案したPostoperative NAFLD scoring systemは術後NAFLD発生予測に有用でありscoreが6点以上の症例では積極的な膵内外分泌補充療法と亜鉛を含む微量元素の補充、経静脈栄養に加えて経腸栄養の併施が重要であると考えられた。

F. 参考文献

1. 水本龍二, 世古口務, 伊佐地秀司. 膵切除後の代謝と病態. 肝臓・膵臓・胆道の外科—研究と臨床—1994; 1: 496-500.
2. 水本龍二, 岩崎 誠. 脂肪肝の臨床—外科的侵襲における脂肪肝. 肝胆膵 1982; 5: 607-613.
3. 矢島義昭, 大槻昌夫, 鈴木勃志, 他: 脂肪肝の疫学(超音波集団検診の調査から). 日消誌 1986; 83: 2139-2144.
4. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 1980; 55: 434-438.
5. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology 1999; 116: 1413-1419.
6. Tanaka N et al. Pancreatic exocrine insufficiency: a rare cause of nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol. 2008; 103: 245-246.
7. 木田英也. 膵広範切除後の亜鉛代謝の研究. 膵臓 1991; 6: 15-27.
8. 水本龍二, 喜多豊志. 膵切除後糖尿病. 外科治療 1986; 55: 843-850.
9. 東口高志, 喜多豊志, 水本龍二. 術前術後の栄養管理—われわれのプログラム—. 膵頭十二指腸

腸切除術. 消化器外科 1988; 11: 475-482.

10. 中村菊洋. 膵管閉塞線維化膵における亜鉛代謝と膵内外分泌機能の研究. 膵臓 1991; 6: 1-13.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 伊佐地秀司【急性膵炎の診療 update 外科的治療】ネクロセクトミー. 医薬の門 2008; 48: 1 p56-61.

2. 学会発表

- 1) 伊佐地秀司, 忘れられないこの研究・この症例・この手術 急性膵炎重症におけるbacterial translocationの意義と対策 第39回日本膵臓学会大会 横浜 2008年7月30日~31日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

呼吸による膵外分泌機能検査—胃運動を考慮して—

研究報告者 中村光男 弘前大学医学部保健学科 病因病態検査学 教授

共同研究者

松本敦史（弘前大学医学部 内分泌・代謝内科，青森市民病院第一内科）

野木正之（弘前大学医学部 保健学科）

柿崎綾女，佐藤江里，松橋有紀，田中 光，柳町 幸，丹藤雄介，小川吉司

（弘前大学医学部 内分泌・代謝内科）

【研究要旨】

Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanine¹)を用いた呼吸膵外分泌機能検査法は，膵外分泌機能不全を診断するための検査法であり，Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanine¹) 300 mg 溶液を経口摂取させた後に経時的に呼吸を測定し $\Delta^{13}\text{CO}_2$ ピーク値をもとに評価する。

膵外分泌機能不全患者では，Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanine 服用後，健常者に比べ $\Delta^{13}\text{CO}_2$ (‰)のピーク値は低く，またピークに達するまでの時間は遷延する傾向にあった。

現在は健常者の $\Delta^{13}\text{CO}_2$ (‰)ピーク値の Mean-1.5SD (41.2‰)をカットオフ値としてそれ以下を陽性，即ち膵外分泌機能不全と診断しており，感度・特異度とも良好な結果を得ている²⁾。

一方，これまでに糖尿病例の一部(60例中4例，6.7%)で，偽陽性($\Delta^{13}\text{CO}_2$ ピーク値の低下)を認めた²⁾。

そこで我々は，偽陽性を示す原因として，糖尿病の合併症の1つである胃排出機能低下(糖尿病性胃麻痺)による影響を考え，胃排出機能と本検査法との関連を検討した。

A. 研究目的

慢性膵炎など各種膵疾患を診断する上で，膵外分泌機能の評価は欠かせないものである。膵外分泌機能不全診断のための試験としては，72時間蓄便後に便中脂肪量を測定するバランススタディや6時間蓄尿によるPFD (pancreatic function diognostant)試験³⁾があるが，蓄便は不快・煩雑なものであり，PFD試験は加齢に伴う腎機能低下や残尿のために正確な評価ができない場合がある。

そこで我々は，Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanineを用いた呼吸検査による膵外分泌機能不全診断法について検討を重ねてきた。

一方で，本検査法を実用化するためには，偽陽性を呈する疾患・要因についての検討が必要である。

今回我々は，糖尿病例の一部で偽陽性を示す事に注目した。糖尿病患者では自律神経障害の合併による胃運動機能障害，即ち糖尿病性胃麻

痺がしばしば認められる⁴⁾。そこで胃運動機能障害の影響を調べるために，2型糖尿病例および健常例に対し，¹³C-acetateを用いた呼吸胃排出機能検査法を行った。

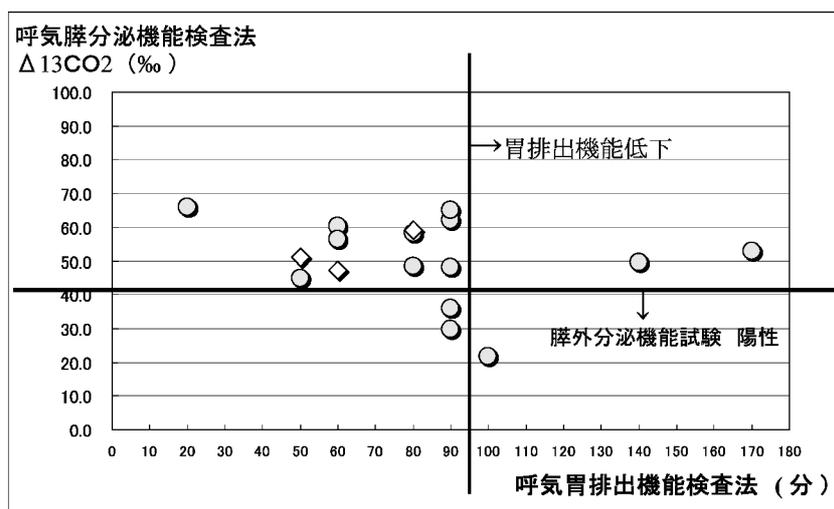
B. 研究方法(倫理面への配慮)

既に呼吸膵外分泌機能検査法を施行した17例(膵疾患や胃切除の既往のない2型糖尿病患者14例(偽陽性3例を含む)，健常者3例)に¹³C-acetateによる胃排出能検査法を施行した。

1. 気膵外分泌機能検査法

まず早朝空腹時，被験者の呼吸を専用の呼吸採取バッグに採取した後に，Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanine 300 mgを溶解した100 ml溶液を被験者に経口投与させ，さらに水200 mlを経口投与させた。その後10分毎に90分後まで被験者の呼吸を採取し検査終了とした。

呼吸検体は赤外分光分析装置 UBiT-IR 300



◇ : 健常例 ○ : 糖尿病例

Figure 1 呼気膵外分泌機能検査法および呼気胃排出機能検査法

(大塚製薬)を用いて測定し、呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ の $^{12}\text{CO}_2$ に対する割合($^{13}\text{CO}_2$ 存在比)が、前値と比較しどの程度変化しているか〔 $\Delta^{13}\text{CO}_2$ (%)〕を経時的に求め、 $\Delta^{13}\text{CO}_2$ ピーク値をもとに診断した。($\Delta^{13}\text{CO}_2$ ピーク値が健常者の Mean-1.5SD (41.2%)より低値の場合を陽性(膵外分泌機能不全)とした²⁾.)

2. 呼気胃排出機能検査法

早朝空腹時、被験者の呼気を専用の呼気採取バッグに採取した後に、被験者に ^{13}C -acetate 100 mgを混合したOKUNOS-A 300 ml (300 kcal)を服用させ、10分間隔で180分後まで呼気を採取した。 $\Delta^{13}\text{CO}_2$ のピーク出現時間(Tmax)を胃排出機能の指標とし、健常者の Mean \pm 1.5SD (26.8~96.0分)を正常範囲として評価した⁵⁾。

(倫理面への配慮)

青森市民病院にて、通院患者及び入院患者を対象に本検査法を施行した。本検査法を実施するにあたり、青森市民病院倫理調査委員会に倫理審査申請を行い、本検査法を行う許可を得た。

研究者が被験者に十分な説明を行い、同意が得られた場合、被験者は同意書に署名し、これを研究者が保管した。

また呼気 $^{13}\text{CO}_2$ 分析・測定検査は弘前大学保健学科の研究室で行った。検査後は呼気採取バッグを医療廃棄物として廃棄し、検体の保管は

一切行わなかった。またデータの取り扱いについては個人が特定されないように配慮し、当該研究以外には用いず、機密下に保持した。結果の公表に関しても、プライバシーの保護を最優先した。

C. 研究結果

健常者3例では、呼気膵外分泌機能検査法での偽陽性例は無く、呼気胃排出機能検査法でも正常であった。一方、 $\Delta^{13}\text{CO}_2$ ピーク値の低下した3例を含む2型糖尿病14例を対象に行った ^{13}C -acetateを用いた呼気胃排出機能検査法において、偽陽性を示した3例のTmaxは、いずれも90分以上であり、胃排出機能は、正常下限または低下を認めた(Figure 1)。

D. 考察

本検査法で用いられる Benzoyl-L-Tyrosyl-[1- ^{13}C]Alanine は、経口投与された後、胃では消化も吸収もされずに十二指腸に排出され、十二指腸内で膵消化酵素 carboxypeptidase により Benzoyl-L-Tyrosine 及び[1- ^{13}C]Alanine に加水分解される。その後、分解された[1- ^{13}C]Alanine が小腸粘膜から吸収され、その一部は、主に肝臓で代謝され、肝細胞内の TCA 回路でエネルギー産生に利用され、最終的に $^{13}\text{CO}_2$ として、肺胞気(呼気)中に排出される。

そのため膵外分泌機能が保たれていれば、分

解された[1-¹³C]Alanineは速やかに小腸粘膜から吸収され $\Delta^{13}\text{CO}_2$ がピークを形成する。

しかし膵外分泌機能が正常であっても、肝臓の代謝機能が低下している場合や、胃排出機能が低下した場合には、それらの影響により $\Delta^{13}\text{CO}_2$ ピーク値が低下する可能性があり、膵外分泌不全と鑑別できない場合がある。

そこで今回、糖尿病例において胃排出機能の側面から検討した。

糖尿病例において、呼気膵外分泌機能検査法で $\Delta^{13}\text{CO}_2$ ピーク値が低値を示したのは、血糖コントロールの悪い例(HbA1c高値)とは限らず、HbA1c(血糖コントロール)は呼気膵外分泌機能検査法に影響を及ぼさないことを既に報告した⁷⁾。

一方、糖尿病の合併症として網膜症、腎症、神経障害が挙げられ、神経障害は末梢神経障害と自律神経障害に分類される。自律神経の障害により、糖尿病性の胃排出機能低下(糖尿病性胃麻痺)が出現する。糖尿病性胃麻痺を有する患者では、胃排出機能の低下により摂取した食物が胃からスムーズに排出されないため、血糖が短時間では上昇せず、血糖コントロールは不安定になる⁶⁾。胃排出機能測定法として¹³C-acetateによる呼気検査法の他にアセトアミノフェン法、ラジオアイソトープ法がある⁸⁾が、簡便かつ反復できる安全な呼気検査法を用いた。

今回の調査では、呼気膵外分泌機能検査法で偽陽性を示した糖尿病例3例とも胃排出機能は正常下限、または低下しており、偽陽性を呈する原因の1つとして糖尿病性胃運動障害(胃麻痺)が考えられた。

E. 結論

膵疾患や胃切除の既往のない一次性糖尿病例では、糖尿病の合併症に伴う胃排出機能低下(糖尿病性胃麻痺)が一つの成因となり、 $\Delta^{13}\text{CO}_2$ ピーク値は低値を示す事があると考えられた。

Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanineを用いた呼気膵外分泌機能検査法は、膵外分泌機能不全診断のための優れた簡便な検査法であるが、糖尿病例では胃排出機能低下により、偽陽性を

呈することがあるため注意を要する。また偽陽性が疑われる場合には、呼気胃排出機能検査法を用いることで、原因を除外できる可能性がある。

F. 参考文献

- 1) 石井敬基, 河野匡, 伊藤あすか, 他: ¹³C-ジベプチド(Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanine)呼気テストによる簡易膵外分泌機能検査法. 消化器科, 39: 174-177, 2004.
- 2) 松本敦史, 柳町 幸, 中村光男, 他: Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanineによる膵性消化吸収不良診断呼気検査法の臨床応用の可能性. 消化と吸収 30(2); 31-34, 2007.
- 3) Imamura K, Nakamura T, Miyazawa T, et al: Oral administration of chymotrypsin labil peptide for a new test of exocrine pancreatic function (PFT) in comparison with pancreozymin-secretin test. Am J. gastroenterol. 69; 572-578, 1978.
- 4) 中村光男, 笠井富貴夫, 武部和夫: 糖尿病にみられる胃運動異常. MB Gastro 1; 71-76, 1991.
- 5) 渡辺 拓, 中村光男, 梶 麻子, 他: ¹³C-acetate呼気胃排出機能検査による糖尿病性腎不全患者の胃運動についての検討. ¹³C医学, 10; 12-13, 2000.
- 6) 中村光男, 笠井富貴夫, 武部和夫: 糖尿病にみられる胃運動異常. MB Gastro 1; 71-76, 1991.
- 7) 松本敦史, 野木正之, 中村光男, 他: ¹³C-dipeptideによる膵性消化吸収不良診断のための呼気検査法. 消化と吸収 29(1); 6-10, 2006.
- 8) 野木正之, 松本敦史, 中村光男, 他: ¹³C呼気試験の実際—生命科学の解明に向けて—, 内科部門からの機能評価—胃の排出機能—. 平野修助編, 8-17, ¹³C医学応用研究会, 東京, 2007.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 松本敦史, 柳町 幸, 中村光男. Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanineによる膵性消化吸収不良診断呼気検査法の臨床応用の可能性: 消化と吸収, 2008, 30-32, 31-34.

- 2) 松本敦史, 丹藤雄介, 柳町 幸, 野木正之, 柿崎綾女, 佐藤江里, 松橋有紀, 田中光, 小川吉司, 中村光男. 呼気試験による膵外分泌機能不全診断法—疑陽性を来す疾患に関しての検討—: 安定同位体と生体ガス, 2008, 1, 50-55.
 - 3) 松本敦史. 野木正之, 鈴木理恵, 柿崎綾女, 佐藤江里, 松橋有紀, 田中 光, 柳町幸, 丹藤雄介, 小川吉司, 須田俊宏, 中村光男. Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanine を用いた膵外分泌呼気検査法の信頼性: ¹³C 医学, 2008, 18, 26-27.
 - 4) 松本敦史, 野木正之, 柿崎綾女, 佐藤江里, 松橋有紀, 田中 光, 柳町 幸, 丹藤雄介, 小川吉司, 増田光男, 中村光男. 呼気試験による膵外分泌機能検査法の可能性: 胆膵の生理機能, 2008, 24-1, 33-36.
2. 学会発表
- 1) 松本敦史, 今 昭人, 野木正之, 柿崎綾女, 佐藤江里, 松橋有紀, 田中 光, 柳町幸, 丹藤雄介, 小川吉司, 増田光男, 中村光男『高齢者における膵消化酵素製剤投与前後での栄養指標の比較』第33回 老年消化器病研究会 主題演題(高齢者の栄養管理及び NST の諸問題), ロイヤルパークホテル(東京), 平成20年5月30日
 - 2) 松本敦史, 野木正之, 田村綾女, 佐藤江里, 松橋有紀, 田中 光, 柳町 幸, 丹藤雄介, 小川吉司, 増田光男, 中村光男『呼気試験による膵外分泌機能検査法-肝硬変患者に関する検討-』第25回日本胆膵生理機能研究会, ぱるるプラザ京都, 平成20年6月21日
 - 3) Atsufumi Matsumoto, Yusuke Tando, Miyuki Yanagimachi, Eri Sato, Yoshiji Ogawa, Teruo Nakamura 『The evaluation of exocrine pancreatic insufficiency by the breath test using Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanine in pancreatic diabetes』EPC/IAP Joint Meeting 2008, Lodz, Poland, JUNE 28, 2008.
 - 4) 松本敦史, 高島早百合, 今 昭人, 野木正之, 柿崎綾女, 佐藤江里, 田中 光, 柳町 幸, 丹藤雄介, 小川吉司, 増田光男, 中村光男『Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanine を用いた呼気膵外分泌機能検査法と脂肪および窒素の便中排泄量との関連』第50回日本平滑筋学会 シンポジウム(¹³C化合物を用いた消化器機能評価法), 弘前ホテルニューキャッスル, 平成20年7月3日
 - 5) 松本敦史, 今 昭人, 野木正之, 田中光, 柳町 幸, 丹藤雄介, 増田光男, 中村光男『高齢者の膵疾患患者における膵消化酵素補充療法』, 東京・都市センターホテル, 平成20年7月19日
 - 6) 松本敦史, 柳町 幸, 丹藤雄介, 野木正之, 柿崎綾女, 佐藤江里, 松橋有紀, 田中光, 小川吉司, 中村光男『膵性糖尿病における膵外分泌機能評価』第39回日本膵臓学会大会 ワークショップ(膵性糖尿病), パシフィコ横浜, 平成20年7月31日
 - 7) 松本敦史, 柳町 幸, 丹藤雄介, 野木正之, 柿崎綾女, 佐藤江里, 松橋有紀, 田中光, 小川吉司, 中村光男『呼気膵外分泌機能検査法において疑陽性をきたす原因』第39回日本膵臓学会大会, パシフィコ横浜, 平成20年7月31日
 - 8) 松本敦史, 柳町 幸, 中村光男『Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanine による呼気膵外分泌機能検査法と PFD 試験との比較』シンポジウム(呼気をめぐるコンセンサスと将来の展望), 第39回日本消化吸収学会総会, 平成20年10月4日
 - 9) 松本敦史, 高島早百合, 柳町 幸, 丹藤雄介, 栗原真澄, 野木正之, 今 昭人, 田中 光, 佐藤江里, 松橋有紀, 須田俊宏, 中村光男『呼気による膵外分泌不全診断—胃運動の影響—』第24回 ¹³C 医学応用研究会・第11回日本呼気病態生化学研究会 合同学術大会, 平成20年10月25日
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許所得 該当なし
 2. 実用新案登録 該当なし
 3. その他 該当なし

特発性慢性膵炎疑診例に含まれる Oddi 括約筋機能不全 SOD の検出

研究報告者 朴沢重成 慶應義塾大学病院消化器内科 専任講師

共同研究者

宮田直輝, 山岸由幸, 樋口 肇, 中野 雅, 相馬宏光, 佐伯恵太, 日比紀文
(慶應義塾大学病院消化器内科)

【研究要旨】

日常診療において、上腹部痛(背部痛)及び血中膵酵素上昇を認めるが膵画像所見に乏しい症例に少なからず遭遇することがある。このような症例は、慢性膵炎疑診例として扱われることが多く、原因が明らかでない場合には有効な治療が施されないまま経年に亘って疼痛に苦しむ場合がある。一方、Oddi 括約筋機能不全 SOD が、特発性再発性膵炎の原因および ERCP 後膵炎の危険因子として報告されている。SOD は、内視鏡的乳頭括約筋切除術 EST によってその治療効果が期待される病態である。Milwaukee 分類による膵型 SOD の type II (膵性疼痛と膵酵素上昇・膵管拡張・膵液停滞のうち1つまたは2つ)には特発性慢性膵炎疑診例と判断されている例、すなわち EST によって臨床症状の寛解が得られる症例が含まれている可能性がある。したがって、慢性膵炎疑診例から EST 適応症例(膵型 SOD の type II)を検出することは臨床上大変重要である。

A. 研究目的

本研究の目的は、特発性慢性膵炎疑診例の中に潜在的に存在する SOD を検出することである。

B. 研究方法

当科において、2005年5月から2008年11月の3年間に ERCP を施行された症例のうち、特発性慢性膵炎疑診例に対しマノメトリーを施行することによって、SOD の有無を検討した。総胆管及び主膵管の両者にスターメディカル社製のIIチャンネル胆管用内圧カテーテルを各々に挿入し Oddi 括約筋部の内圧を測定した。膵型 SOD の type I 及び type II と判断した場合に EST (小切開)を施行し臨床所見の改善効果を検討した。Type III と判断した場合には自然脱落型膵管ステントの留置のみを行った。

C. 研究結果

特発性慢性膵炎疑診のうち SOD と診断された(4/11, 36.3%)のは全て女性で中年が多く(平均58.7歳)、いずれも type II の膵型 SOD と診断され EST (EST-C, EST-P)を行なっ

た。全例 EST 施行後臨床データ、疼痛ともに長期間改善を維持している(観察期間 2.2 ± 0.8 年)。

また症例数が少なく経過観察期間が短いものの、特発性慢性膵炎疑診症例の中には type II の膵管型 SOD が存在し、EST 治療は劇的な効果を示した。

D. 考察

Tarnasky²⁾らは104例の説明のつきがたい上腹部痛を有する患者を対象とし、SOM, ERCP, EUS, ERCP 下の secretin 試験を施行し、SOD が慢性膵炎の病因に関与しているか検討したところ、65%(68/104)に SOD を認め、22%(23/104)に慢性膵炎を認めた。また、慢性膵炎の87%(20/23)に SOD を認め、SOD は慢性膵炎の有意な危険因子(Odds ratio: 4.6, $p = 0.01$)であると報告している。しかし、このデータは原因不明の上腹部痛を有する104症例のうち、48例(46%)が慢性膵炎と診断できない SOD 症例であったことを示している。今回我々は特発性再発性膵炎疑診例に対し SOM を行ったところ34%(4/11)に SOD を認め、いず

れも type II の SOD であった。対象母集団が異なるものの、40%と高頻度の近似した結果を両者は示しており、(FD を含む)原因不明の腹痛では SOM の測定が大変重要であることを示している。

Tarnasky²⁾らの報告と同様に、慢性膵炎症例を対象として、内視鏡的乳頭括約筋圧測定および膵管内圧測定の検討がなされた報告では慢性膵炎群において、膵管内圧が対照に比し高値であったとの報告が多数ある^{3~6)}。しかしながら、現時点では、SOD が慢性膵炎の病因であることを明快に示す知見は得られていない¹⁾。

Guelrud らは膵型 type II SOD (画像上膵管の拡張を認めないが膵管内圧上昇を認める症例)に対し、胆管括約筋切開、胆管括約筋切開と膵管口拡張、両括約筋の2度切開、両括約筋1度切開による治療を比較したところ、それぞれ28%、54%、77%、86%に症状の改善を認めた。また胆管のみの切開に比し両括約筋切開術は明らかに良好な結果が得られた(P<0.0005)。我々も全例に対し両括約筋切開術(EST-P と EST-C)を行ったが、ほぼ全例で症状の改善を認めた。

その後の経過(観察期間 2.2 ± 0.8 年)は良好で採血上明らかな膵酵素の上昇も認められなかった。ただし4例中1例は両括約筋切開術後も軽度上腹部症状を時折訴えることがあり、膵管側括約筋の切開が不十分であった可能性、機能的ディスペプシア(FD)の併存の可能性を考えている。今後は症例の蓄積を行うとともに、切開程度の比較、FD の併存症例における EST 適応の是非などを慎重に判断する必要があると考えられた。

E. 結論

特発性慢性膵炎疑診例の中には type II の膵型 SOD が多く混在し、EST が臨床症状改善効果をもたらす可能性がある。Type II の SOD の治療方針を決定する際、マノメトリーによる測定は有用であると考えられるが、今後症例数の蓄積が必要である。

F. 参考文献

1. McLoughlin MT, Mitchell RM Sphincter of Oddi dysfunction and pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2007 Dec 21; 13(47): 6333-43. Review.
2. Tarnasky PR, Hoffman B, Aabakken L, Knapple WL, Coyle W, Pineau B, Cunningham JT, Cotton PB, Hawes RH. Sphincter of Oddi dysfunction is associated with chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1125-1129.
3. Okazaki K, Yamamoto Y, Ito K. Endoscopic measurement of papillary sphincter zone and pancreatic main ductal pressure in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1986; 91: 409-418.
4. Vestergaard H, Kruse A, Rokkjaer M, Frobert O, Thommesen P, Funch-Jensen P. Endoscopic manometry of the sphincter of Oddi and the pancreatic and biliary ducts in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 188-192.
5. Laugier R. Dynamic endoscopic manometry of the response to secretin in patients with chronic pancreatitis. *Endoscopy* 1994; 26: 222-227.
6. 西野隆義, 小山祐康, 【乳頭括約筋機能から治療を見直す】乳頭括約筋機能異常は慢性膵炎の原因となるか, 胆と膵(0388-9408)29巻9号 Page 839-843(2008.09).
7. Guelrud M, Plaz J, Mendoza S, Beker B, Rojas O, Rossiter G. Endoscopic treatment in type II pancreatic sphincter dysfunction. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 398.
8. Hogan WJ, Geenen JE. Biliary dyskinesia. *Endoscopy* 1988; 20 Suppl 1: 179-183.
9. Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, Toouli J, Venu RP. The efficacy of endoscopic sphincterotomy after cholecystectomy in patients with sphincter-of-Oddi dysfunction. *N Engl J Med* 1989; 320: 82-87.
10. Jeffrey D, Linder, Joshua C, Klapow, Sheri D. Linder, R. N, Incomplete response to endoscopic shincterotomy in patients with sphincter of oddi dysfunction:evidence for a chronic pain dis-

order. *The American Journal of Gastroenterology* 2003 Vol. 98, No. 8.

11. Botoman VA, Kozarek RA, Novell LA, Patterson DJ, Ball TJ, Wechter DG, Neal LA. Long-term outcome after endoscopic sphincterotomy in patients with biliary colic and suspected sphincter of Oddi dysfunction. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 165-170.
12. Khusro Q, Lehman GA. Delayed biliary drainage: help or hype? *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 962-963.
13. Hogan WJ, Geenen JE, Dodds WJ. Dysmotility disturbances of the biliary tract: classification, diagnosis, and treatment. *Semin Liver Dis* 1987; 7: 302-310.
14. Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, Stewart ET, Arndorfer RC. Intraluminal pressure recording from the human sphincter of Oddi. *Gastroenterology* 1980; 78: 317-324.
15. Soffer EE, Johlin FC. Intestinal dysmotility in patients with sphincter of Oddi dysfunction. A reason for failed response to sphincterotomy. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1942-1946.
16. Elton E, Howell DA, Parsons WG, Qaseem T, Hanson BL. Endoscopic pancreatic sphincterotomy: indications, outcome, and a safe stentless technique. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 240-249.
17. 川本雅彦, 田邊麗子, 家永 淳, 貞苅良彦, 高畑俊一, 田中雅夫, 【乳頭括約筋機能から治療を見直す】十二指腸乳頭括約筋機能異常の診断と治療, 胆と膵(0388-9408)29巻9号 Page 823-827(2008.09).

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hozawa S, Nakamura T, Nakano M, Adachi M, Tanaka H, Takahashi Y, Tetsuya M, Miyata N, Soma H, Hibi T. Induction of matrix metalloproteinase-1 gene transcription by tumour necrosis factor alpha via the p50/p50 homodimer of nuclear factor-kappa B in activated human hepatic

stellate cells. *Liver Int.* 2008 Dec; 28(10): 1418-1425.

- 2) Saeki K, Hozawa S, Miyata N, Nishizawa T, Soma H, Iwao Y, Kameyama K, Hibi T. IgG4-negative autoimmune pancreatitis with sclerosing cholangitis and colitis: possible association with primary sclerosing cholangitis? *Intern Med.* 2008; 47(10): 943-948. Epub 2008 May 15.

2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

早期慢性膵炎症例の EUS による経過観察

研究報告者 入澤篤志 公立大学法人福島県立医科大学医学部内科学第二講座 准教授

共同研究者

佐藤 愛, 渋川悟朗, 今村秀道, 佐藤匡記, 池田恒彦, 鈴木 玲, 大平弘正
(公立大学法人福島県立医科大学医学部 内科学第二講座)

引地拓人, 小原勝敏 (公立大学法人福島県立医科大学附属病院 内視鏡診療部)

【研究要旨】

早期慢性膵炎は新しい概念として提唱されているが、この病態がいわゆる慢性膵炎確診例に進行するかどうかは明らかではない。今回、早期慢性膵炎と考えられた症例を EUS で経過観察しその所見数変化を検討した。上腹部痛の患者で初回 EUS 施行時に EUS 診断基準 2 項目以上が認められ、その後 3 回以上の EUS を施行した飲酒歴のある 7 例を対象とした。対象患者に対しては、症状に応じてメシル酸カモスタットが投与され、全例で禁酒禁煙が指導された。平均観察期間は 37 カ月であった。結果として、EUS 所見数は 3 例で増加、3 例で不変、1 例で減少していた。増加 3 例中 2 例では禁酒は徹底されたがカモスタットは内服しておらず、1 例ではカモスタットは内服したが飲酒は継続していた。不変の 3 例では全例でカモスタットを内服し、うち 2 例で禁酒が徹底していた。減少の 1 例はカモスタットを内服し禁酒も徹底していた。今回の検討からは、早期慢性膵炎が自然経過において増悪する可能性、およびカモスタット内服と禁酒は膵実質変化を増悪させない(改善させる)可能性が示唆された。

A. 研究目的

慢性膵炎は、膵臓の内部に不規則な線維化、細胞浸潤、実質の脱落、肉芽組織などの慢性炎症が生じ、膵臓の外分泌・内分泌機能の低下を伴う病態である。これらの変化は非可逆性と考えられている¹⁾。慢性膵炎の予後は悪く、慢性膵炎の予後調査²⁾によれば、慢性膵炎患者の死亡率は一般人口の死亡率の約 2 倍とされ、1993 年の世界的な疫学調査³⁾では、膵癌の発生率は年齢・性別・国を調整した予想発症数の 26 倍にもものぼることが明らかにされた。このようなことから、慢性膵炎を早期に診断し、適切な治療を行うことの重要性が認識されている。しかし、現行の診断基準に基づいた慢性膵炎診断はかなり進んだ状態を捉えているのが現状であり、慢性膵炎を早期から診断することは困難とされてきた。

近年、高解像度で至近距離から膵臓を観察できる超音波内視鏡 (endoscopic ultrasound: EUS) の慢性膵炎診断における有用性が数多く

報告されている^{4~8)}。EUS は膵実質の微細な線維化を捉えることができるため、慢性膵炎をより早期から診断できる可能性が示唆されている。これらの報告をふまえて、当研究班から EUS 診断も含んだ早期慢性膵炎診断基準が提唱されたが、早期慢性膵炎と診断された症例が現行の慢性膵炎確診・準確診例に進行するか否かは明らかではなく、早期慢性膵炎の自然史や膵実質変化の治療による可逆性など不明な点も多い。我々は以前から、EUS で膵実質に微細な変化を認め早期の慢性膵炎が疑われた症例を prospective に経過観察してきた。今回は、早期慢性膵炎の自然史や治療反応性を明らかにすることを目的に、これまでに EUS で経過観察を行ってきた症例のうち提唱された早期慢性膵炎診断基準(案)に合致するものを抽出し、それらの経時的な EUS 所見変化を検討した。

表 1 早期慢性膵炎診断の EUS criteria
★項目のいずれかを含む 2 項目以上

膵実質所見	
★Hyperechoic foci	(点状高エコー)
★Hyperechoic strands	(線状高エコー)
★Lobular out gland margin	(辺縁不整)
★Lobularity	(実質分葉化)
Cyst	(嚢胞)
Atrophy	(萎縮)
Inhomogenous echo pattern	(不均一エコー)
膵管所見	
Ductal dilation	(膵管拡張)
Side branch dilation	(分枝膵管拡張)
Duct irregularity	(膵管不整)
Hyperechoic duct margins	(膵管辺縁高エコー)

B. 研究方法

1. 対象

2001年12月から2008年6月までの間で、初回 EUS 時に膵に EUS 慢性膵炎診断基準(表 1)に記された所見がみられ、その後複数回 EUS による経過観察を行った24症例のうち、今回提唱された早期慢性膵炎診断基準案(反復する上腹部痛発作、血中/尿中膵酵素値の異常、膵外分泌機能障害、1日80g以上の持続する飲酒歴、のうち2項目があり、早期慢性膵炎の画像所見(表 1)を呈するもの)に合致する、3回以上の EUS 観察を施行した7例を対象とした。男性6名・女性1名、平均年齢は53.7歳であった。全例が1日80g以上の飲酒をしていた。

2. 方法

EUS による経過観察は半年から1年の間隔で行うことを基本とし、慢性膵炎の EUS 診断基準(表 1)に当てはまる所見をカウントし施行毎の所見数とした。所見数の増減をもって、慢性膵炎は増悪(所見数増)または改善(所見数減)したものと定義した。対象症例全例に、禁酒禁煙指導を行い、上腹部痛発作が持続する場合は必要に応じてメシル酸カモスタットの投与を行った。

3. 倫理面への配慮

本研究は通常診療の一環として EUS を施行しその結果をまとめたものであり、倫理面の問題は無いと考える。EUS を施行する際には、各検査の必要性と偶発症については十分に説明

し、文書による informed consent を得て施行した。

C. 研究結果

EUS による平均観察期間は37.1(12~95)か月、平均観察回数は4.6回であった。禁酒は5例で、禁煙は1例でなされていた(自己申告)。検査毎の EUS の所見数の変化を表 2 に示した。症例①から③の3症例では所見数は増加、④から⑥の3症例では不変、症例⑦の1症例で減少していた。増悪した3例中2例では禁酒はなされたがメシル酸カモスタットは内服していなかった。また、1例ではメシル酸カモスタットは内服したが飲酒は継続していた。変化のなかった3例は全例でメシル酸カモスタットを内服し、うち2例で禁酒を徹底していた。改善した1例はメシル酸カモスタットを内服し禁酒も徹底していた。

D. 考察

慢性膵炎は非可逆性の病態と考えられており、その予後は芳しくない。しかし、現行の診断基準を満たす以前の早期慢性膵炎は可逆性かも知れず、この段階から治療を施すことで予後改善させる可能性がある。今回、より早期の段階からの医療介入の指針となり得る「早期慢性膵炎診断基準(案)」が当研究班から提唱され、今後の慢性膵炎診療の新たな展開が期待される。慢性膵炎の病期は、無症状期、早期、中期、晩期に分けられることは理解されているが、無症状期や早期においては臨床所見や検査所見は軽微であることも相まって、慢性膵炎早期像の病態や自然史は未だ明らかではない。

近年、EUS による早期慢性膵炎診断が脚光を浴びている。EUS はきわめて至近距離から高解像度で膵実質を観察するため、他の診断法では観察できない微細な膵実質・膵管変化(線維化)を捉えることが可能である。EUS 所見と病理所見の対比としては、hyperechoic foci (点状高エコー)は focal fibrosis を、hyperechoic strands (索状高エコー)は bridging fibrosis を、lobularity (分葉状エコー)は interlobular fibrosis を、そして hyperechoic

表 2 EUS 所見数の変化

症例	年齢	性別	禁酒	禁煙	メシル酸 カモスタット	観察期間 (月)	EUS 所見数(個)						
							1	2	3	4	5	6	7 (回目)
①	52	M	+	-	-	37	2	5	2	4	4		
②	72	M	+	-	-	95	3	3	3	4	4	4	4
③	47	M	-	-	+	29	5	6	6				
④	45	M	+	-	+	12	4	3	4				
⑤	38	M	+	-	+	14	3	3	2	2	3		
⑥	49	F	-	-	+	12	5	5	5				
⑦	73	M	+	+	+	61	4	3	3	1	0	0	1

ductal margin (膵管壁の高エコー化)は periductal fibrosis を表しているものと考えられている⁹⁾.

慢性膵炎の早期像と考えられる EUS 所見 (EUS 診断基準のうち 2~3 項目陽性) を呈した症例の経過観察に関しては、これまでに 2 つの報告がある。Catalano ら¹⁰⁾は、EUS で早期慢性膵炎 (mild chronic pancreatitis: CT 所見やセクレチン試験では慢性膵炎所見が陰性) と診断された 37 症例を 5 年間経過観察した結果を報告し、20 例で EUS 所見の増悪が観察されたとしている。さらに、このうちの 18 例では CT でも慢性膵炎を示唆する所見が出現し、16 例ではセクレチン試験で異常値を示したと報告している。対象症例背景は不明瞭ながらも、この報告は、EUS で捉えられた微細な膵実質・膵管変化は、まさに慢性膵炎の初期像である可能性が高いことを示している。一方、Hastier ら¹¹⁾は、内視鏡的逆行性膵管造影検査 (Endoscopic retrograde pancreatography: ERP) では正常ながらも EUS で早期慢性膵炎と診断された患者に対して平均 22 ヶ月 (12 ヶ月から最長 38 ヶ月) の予後検討し、いずれの患者にも ERP で異常を呈するような進行は見られなかったと報告しており、EUS で観察している所見の妥当性に疑問を投げかけている。しかしこの報告では対象年齢が比較的高齢であり年齢による膵実質変化といったバイアスが存在すること、さらには経過観察期間が短いこともあり、早期慢性膵炎の自然史を評価するには十分なデータとは言えない。

今回提示した我々のデータでは、生活習慣の改善・非改善、または治療薬の投与など、対象症例の背景は一樣ではなく、早期慢性膵炎の自

然史について一概に述べることはできない。しかし、対象症例の生活習慣や治療薬などの因子を考慮すると、早期慢性膵炎が自然経過において進行する可能性や、医療の介入により改善する可能性が示唆される。特に、禁酒に関しては自己申告であるためその評価が難しいことが問題であるなか、メシル酸カモスタットを内服していた 5 例中 4 例では、禁酒の有無にかかわらず EUS 所見は不変もしくは改善していた。このことから同薬の内服は膵実質変化を少なくとも増悪させない可能性も考えられ、今後の早期慢性膵炎診療に重要な役割を果たすかもしれない。前述の 2 つの検討^{10,11)}はいずれも EUS 所見のみが早期慢性膵炎の定義となっており、年齢による膵実質変化や炎症としての線維化以外の変化も含んでいる可能性が高い。この点から、当研究班から提唱された、症状や背景を加味した早期慢性膵炎診断基準 (案) を用いた今回の検討の意義は高いものと考えられる。今後は症例数を増やししながらさらに長期間観察することで、その自然史や可逆性 (治療反応性) について明らかにできればと考えている。

E. 結論

早期慢性膵炎が自然経過において増悪する可能性が考えられた。また、メシル酸カモスタット内服と禁酒は、早期慢性膵炎における膵実質変化を増悪させない (改善させる) 可能性が示唆された。

F. 参考文献

1. 日本膵臓学会. 慢性膵炎臨牀診断基準 2001. 膵臓, 2001, 16, 560-561.
2. 厚生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(班長：小川道雄)．慢性膵炎予後調査．平成10年度研究業績，1999，56-60．
3. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, Dimagno EP, Andren-Sandberg A, Domellof L. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med.* 1993, 20, 1433-1437.
 4. Catalano MF, Geenen JE. Diagnosis of chronic pancreatitis by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy*, 1998, 30 (Suppl 1), A111-A115.
 5. Sahai AV, Zimmerman M, Aabakken L, Tarnasky PR, Cunningham JT, van Velse A, Hawes RH, Hoffman BJ. Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc*, 1998, 48, 18-25.
 6. Catalano MF, Lahoti S, Geenen JE, Hogan WJ. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography, endoscopic retrograde pancreatography, and secretin test in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*, 1998, 48, 11-17.
 7. Irisawa A, Katakura K, Ohira H, Sato A, Bhutani MS, Hernandez LV, Koizumi M. Usefulness of endoscopic ultrasound to diagnose the severity of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol*, 2007, 42 (Suppl 17), 90-94.
 8. Irisawa A, Mishra G, Hernandez LV, Bhutani MS. Quantitative analysis of endosonographic parenchymal echogenicity in patients with chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 19, 1199-1205.
 9. Raimondo M, Wallace MB. Diagnosis of early chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound. Are we there yet? *JOP*. 2004, 5, 1-7.
 10. Catalano MF, Kaul V, Pezanoski J, Guda N, Geenen JE. Long-Term Outcome of Endosonographically Detected Minimum Criteria for Chronic Pancreatitis (MCCP) When Conventional Imaging and Functional Testing Are Normal. *Gastrointest Endosc.* 2007, 65: Page AB120.
 11. Hastier P, Buckley MJ, Francois E, Peten EP, Dumas R, Caroli-Bosc FX, Delmont JP. A prospective study of pancreatic disease in patients with alcoholic cirrhosis: comparative diagnostic value of ERCP and EUS and long-term significance of isolated parenchymal abnormalities. *Gastrointest Endosc.* 1999, 49: 705-709.
- ## G. 研究発表
1. 論文発表
 - ・ 雑誌
 - 1) 川 茂幸, 藤永康成, 入澤篤志, 能登原憲司, 羽鳥 隆, 乾 和郎, 船越顕博, 須田耕一, 高瀬 優, 明石隆吉, 新倉和則, 神澤輝実, 小泉 勝, 広田昌彦, 岡崎和一, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別のポイント. *膵臓*, 2008, 23: 555-569.
 - 2) 今村秀道, 入澤篤志, 引地拓人, 渋谷悟朗, 高木忠之, 若槻 尊, 高橋裕太, 佐藤 愛, 佐藤匡記, 池田恒彦, 鈴木玲, 小原勝敏, 大平弘正. EUSガイド下膵仮性嚢胞ドレナージの偶発症と対処法. *胆と膵*, 2008, 29: 637-644.
 - 3) 入澤篤志, 渋谷悟朗, 引地拓人, 高木忠之, 若槻 尊, 今村秀道, 高橋裕太, 佐藤 愛, 佐藤匡記, 池田恒彦, 鈴木玲, 小原勝敏, 大平弘正. 内視鏡的膵嚢胞ドレナージ術. *臨床消化器内科*, 2008, 23: 878-883.
 - ・ 書籍
 - 1) 入澤篤志. 膵仮性嚢胞. 伊佐山浩道編集, *肝胆膵エキスパートマニュアル*, 東京, 羊土社, 2008, 372-380.
 2. 学会発表
 - 1) 入澤篤志. 膵仮性嚢胞に対するEUS下ドレナージ術. 第81回日本超音波学会総会バーチャルライブデモンストラーション. 神戸, 2008年5月.
 - 2) 入澤篤志. 膵仮性嚢胞ドレナージ虎の巻. 第75回日本消化器内視鏡学会 サテ

- ライトセミナー. 横浜, 2008年 5月.
- 3) 引地拓人, 入澤篤志, 小原勝敏. 消化器疾患における Interventional EUS の位置づけ. 第75回日本消化器内視鏡学会総会シンポジウム「Interventional EUS の進歩」, 横浜, 2008年 5月.
 - 4) 鈴木玲, 入澤篤志, 引地拓人, 渋川悟朗, 高木忠之, 若槻 尊, 今村秀道, 高橋祐太, 佐藤 愛, 佐藤匡記, 渡辺一男, 小原勝敏, 大平弘正. 慢性膵炎(CP)を背景とした膵腫瘤性病変の診断における, 超音波内視鏡下穿刺吸引生検(EUS-FNA)の有用性の検討. 第75回日本消化器内視鏡学会総会, 横浜, 2008年 5月.
 - 5) 渋川悟朗, 入澤篤志, 引地拓人, 高木忠之, 若槻 尊, 今村秀道, 佐藤 愛, 佐藤匡記, 池田恒彦, 鈴木 玲, 小原勝敏, 大平弘正. 胆膵の interventional EUS 膵炎に合併した膵仮性嚢胞に対する EUS ガイド下経消化管的ドレナージの適応と問題点. 第75回日本消化器内視鏡学会総会, 横浜, 2008年 5月.
 - 6) 佐藤 愛, 入澤篤志, 大平弘正, 引地拓人, 渋川悟朗, 高木忠之, 若槻 尊, 今村秀道, 高橋裕太, 佐藤匡記, 池田恒彦, 鈴木 玲. 自己免疫性膵炎に随伴した胆管病変の検討 病型とその出現時期について. 第94回日本消化器病学会総会, 福岡, 2008年 5月.
 - 7) 佐藤 愛, 入澤篤志, 引地拓人, 渋川悟朗, 高木忠之, 若槻 尊, 今村秀道, 高橋裕太, 佐藤匡記, 池田恒彦, 鈴木玲, 小原勝敏, 大平弘正. 早期慢性膵炎の診断における新しい EUS criteria の提唱. 第39回日本膵臓学会大会, 横浜, 2008年 7月.
 - 8) 渋川悟朗, 入澤篤志, 引地拓人, 高木忠之, 若槻 尊, 今村秀道, 佐藤 愛, 佐藤匡記, 池田恒彦, 鈴木 玲, 小原勝敏, 大平弘正. 急性膵炎後の膵仮性嚢胞に対する内視鏡的嚢胞内洗浄ドレナージ術の有効性の検討. 第39回日本膵臓学会大会, 横浜, 2008年 7月.
 - 9) 今村秀道, 入澤篤志, 佐藤 愛, 引地拓人, 渋川悟朗, 高木忠之, 若槻 尊, 高橋裕太, 佐藤匡記, 池田恒彦, 鈴木玲, 小原勝敏, 大平弘正. 限局性の膵腫大を有する自己免疫性膵炎の検討. 第39回日本膵臓学会大会, 横浜, 2008年 7月.
 - 10) 佐藤 愛, 入澤篤志, 高木忠之, 渋川悟朗, 若槻 尊, 今村秀道, 高橋裕太, 佐藤匡記, 引地拓人, 小原勝敏, 大平弘正. ステロイド導入時にパルス療法を施行した自己免疫性膵炎 3 例の検討. 第39回日本膵臓学会大会, 横浜, 2008年 7月.
 - 11) 佐藤 愛, 入澤篤志, 大平弘正. 自己免疫性膵炎・胆管炎診療に果たす内視鏡の役割 自己免疫性膵炎における EUS-FNA の位置づけ. 第76回日本消化器内視鏡学会総会 ワークショップ, 東京, 2008年10月.
 - 12) 池田恒彦, 佐藤 愛, 入澤篤志, 引地拓人, 渋川悟朗, 高木忠之, 若槻 尊, 今村秀道, 高橋裕太, 佐藤匡記, 鈴木玲, 小原勝敏, 大平弘正. 自己免疫性膵炎におけるステロイドパルス療法の有用性について. 第50回日本消化器病学会大会, 東京, 2008年10月.
 - 13) 渋川悟朗, 入澤篤志, 大平弘正. 胆膵疾患に対する内視鏡的治療の新展開 急性膵炎後の膵仮性嚢胞に対する内視鏡的嚢胞内洗浄ドレナージ術の経験. 第76回日本消化器内視鏡学会総会 ビデオシンポジウム, 東京, 2008年10月.
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得 該当なし
 2. 実用新案登録 該当なし
 3. その他 該当なし

慢性膵炎早期診断の検討 —超音波内視鏡を中心として非アルコール性若年者における—

研究報告者 宮川宏之 札幌厚生病院 第2消化器科 主任部長

共同研究者

岡村圭也, 長川達哉, 平山 敦, 松永隆裕, 志谷真啓, 乙黒雄平 (札幌厚生病院 第2消化器科)

【研究要旨】

早期診断を目的として、加齢の影響や早期でも軽症でないものが多いアルコール例慢性膵炎を除いた40歳以下の石灰化のない症例において膵の臨床像を検討した。対象の5例全例に上腹部痛を認め、膵酵素上昇もみられた。耐糖能異常はなく膵外分泌機能異常はあってもPFD軽度異常のみであった。画像診断ではCT, ERCP, MRCPはこれらには有効ではなかった。EUSでは行った4例とも実質エコーの変化が見られ膵炎の組織変化をうかがわせた。今回の対象とした群では遺伝子異常の関与の頻度が高かった。

A. 研究目的

慢性膵炎の早期診断のために、石灰化の見られない確定所見に乏しい非アルコール性慢性膵炎例のEUSを中心とした臨床的特徴を明らかにする。

表 1

症例	age	sex	症 状	アルコール
症例 1	34	m	急性膵炎の既往	なし
症例 2	34	f	上腹部痛	機会飲酒
症例 3	6	m	上腹部痛	なし
症例 4	39	m	上腹部痛	なし
症例 5	27	m	上腹部痛	機会飲酒

B. 研究方法

症例は2年以内に上腹部痛などで外来を受診した画像診断にて石灰化が見られず、加齢の影響が少ないと考えられる40歳以下の非アルコール性慢性膵炎5例である。

(倫理面への配慮)

今回の検討はすでに同意を得て行った通常検査の検討が対象であり倫理面で問題はない。

表 2

症例	高アミラーゼ血症	耐糖能異常	PFD	家族歴
症例 1	+	—	異常	—
症例 2	+	—	正常	子：膵炎
症例 3	+	—	未検	母：膵炎
症例 4	+	—	正常	父：膵石
症例 5	+	—	正常	—

C. 研究結果

対象症例の内訳は表1のとおりである。

症例は5例で平均年齢は28歳であった。男性4例女性1例で症例2, 3は親子である。それぞれ初診時の直近には上腹部痛が見られた。また受診時ないし経過中にアミラーゼまたはリパーゼを主とする高膵酵素血症がみられた。耐糖能異常は全例で異常は見られなかった。外機能分泌能検査としてはPFDのみであるが1例が軽度の低下、他の測定できた3例は正常であった。飲酒は機会飲酒が2例であり他の3

例は飲酒の嗜好はなかった。慢性膵炎の家族歴は親子と症例4の3例に見られた。

症例提示

症例 1

34歳男性。主訴上腹部痛。

現病歴：以前軽症急性膵炎の既往あり最近も上腹部痛にて膵酵素上昇指摘受け精査希望にて来院。

既往症は上記以外なく、家族歴も特記すべきことなし。アルコールは機会飲酒のみ。生化学検査では脂肪肝によると思われるALTとrGTPの軽度上昇がみられた。HbA1c 5.4%, PFD

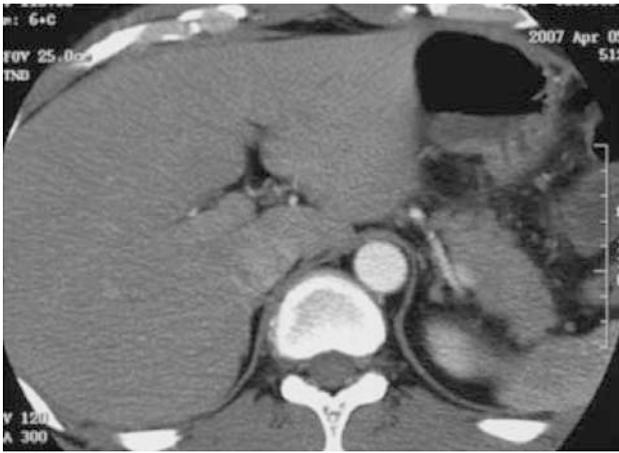


図 1a



図 1b



図 1c



図 2

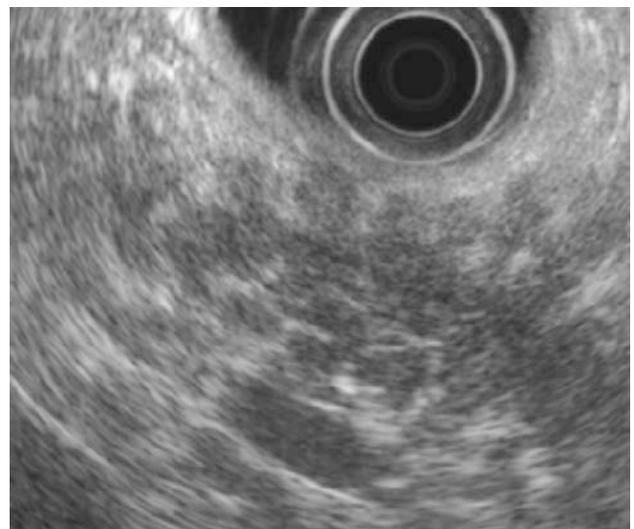


図 3a

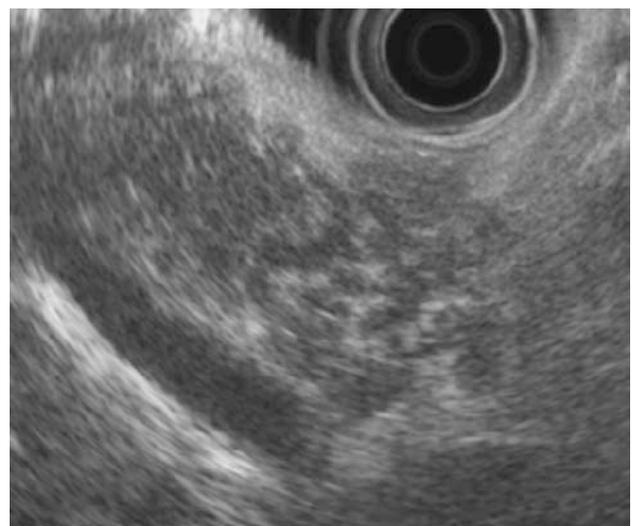


図 3b

は64.4%であった。

画像検査

CT (図 1abc)では異常は見られない。

ERCP (図 2)はほぼ2次分枝まで描出良好であるが、不整拡張は主膵管にも分枝にも見られない。

EUS (図 3ab)では辺縁凹凸，分葉状所見，線状高エコー，索状高エコーが見られ，現在検討されている慢性膵炎診断基準の改定案の早期慢

性膵炎にあたる。

症例 4

39歳男性．主訴上腹部痛．

現病歴：34歳より軽症急性膵炎繰り返し最近

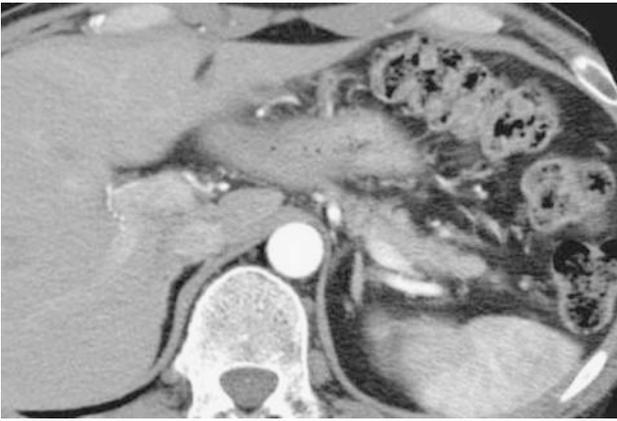


図 4a



図 4b



図 5

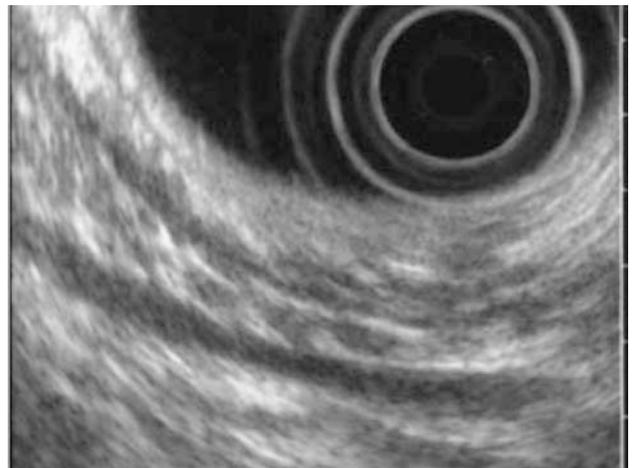


図 6

も上腹部痛にて膵酵素上昇指摘受け精査希望にて来院。

既往症は上記以外なく，家族歴は父膵石症．アルコール歴なし．生化学検査では lipase 55 mg/dl, elastase 500 ng/dl と軽度上昇し HbA1c 4.9%，PFD は78.1%と正常であった．

画像検査

CT（図 4ab）では膵実質の委縮がみられた．

ERCP（図 5）はサントリー二管と膵尾部主膵管に蛋白栓を認めたが，分枝に不整拡張はない．

EUS（図 6）では実質の委縮と辺縁の凹凸，分葉状所見が目立った．この例も慢性膵炎診断基準改定案の早期慢性膵炎となる．

D. 考察

今回早期慢性膵炎と考えられる例の臨床像を検討するために対象を石灰化が見られず，加齢変化の影響を受けないように高齢者を除外した慢性膵炎とした．さらに早期でも軽症でないものが多いアルコール例慢性膵炎を除いた非アルコール性の例とした．結果では40歳以下の5

例が対象となった．全例上腹部を中心とした痛みがあり，受診時以外にもたびたび膵酵素の上昇が見られた．内分泌機能として耐糖能異常は見られず，PFD は1例軽度低下を示した．これらの例は早期慢性膵炎と考えられる例で当然内外分泌機能異常はないか軽度と考えられる．画像検査では CT では2例がやや委縮を示したが PFD は正常例であった．委縮の2例において膵辺縁所見は慢性膵炎の正確診断所見とはやや言い難い変化であった．他は2例が正常で小児例では膵管拡張を示した．これらから CT では慢性膵炎の診断は難しいと考えられる．ERP は成人例で行われ正常が2例，蛋白栓の存在（慢性膵炎診断基準の正確診断所見）が1例，診断基準には当たらない主膵管や分枝の拡張のない軽度不整例1例であった．ERP の行った1例でしか慢性膵炎の診断はし得なかった．EUS を行った4例は実質に所見があり，慢性膵炎の変化を描出していたと思われる．

CT でやや委縮と見られた症例 2 と 4 はそれぞれ ERP で軽度不整と蛋白栓例であり、ともに EUS で点状高エコーや索状高エコー以外に分葉状や辺縁凹凸所見が目立った。これら 2 例は他の成人 2 例よりやや進んだ慢性膵炎の可能性があると考えられる。

今回の検討から早期慢性膵炎と考えられるものは CT では軽度委縮とみられる変化以外異常はなかった。膵管拡張例も小児例であり、他には異常なく、EUS 以外の画像では診断困難な症例が中心であった。アルコール性では受診時すでに進行しているものが少なからずあるとされることから、早期の膵 EUS 像を明らかにするためにアルコール性慢性膵炎を除外した。早期慢性膵炎に関しては当研究班のメンバーが中心となった診断基準改定委員会での新たな提案が今年提示されるが、成人 4 例はすべてそれに合致する例である。EUS における慢性膵炎の所見としては、点状高エコー、索状高エコー、分葉状エコー、辺縁凹凸など、研究者により 10 所見前後が報告されている¹⁻³⁾。今回の成人例の 4 例では EUS が明らかな異常を示した。いずれも肥満がなく高齢でもなく膵の脂肪沈着が少ない例であったため膵実質の点状高エコー、索状高エコーなどの微細変化の描出は非常に良好であった。

今回の 5 例中その後の検討で症例 2, 3 の親子はカチオニックトリプシノーゲン(PRSS1)遺伝子の R122H 変異が陽性であり、症例 1 と 4 は SPINK1 遺伝子の N34S 変異が陽性であった。なお症例 5 は遺伝子は検索していない。特発性の若年者慢性膵炎には遺伝子異常が高頻度であることが指摘されており⁴⁾若年者の腹痛例において EUS により早期の膵実質像の変化をとらえることができれば遺伝子異常の拾い上げ診断にも役立つ可能性が考えられた。今後はアルコール性の早期慢性膵炎の実態の検討と非アルコール性との早期の画像の違いがあるか明らかにする必要があると考えられた。

(今回症例の遺伝子検索いただいた東北大学下瀬川先生、正宗先生に深謝いたします。)

F. 参考文献

- 1) Wallace MB, Hawcs RH, Durkalski V, Chak A, Mallerv S, Catalallo MF, et al. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis; interobserver agreement among experienced endosonographers. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 294-299.
- 2) Sahai AV, Zimmerman M, Aabakken L, Tarnasky PR, Cunningham JT, van Velse A, Hawes RH, Hoffman BJ. Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 18-25.
- 3) Stefan Kahl, Bernhard Glasbrenner, Andreas Leodolter, Matthias Pross, Hans-Ulrich Schulz, Peter Malfertheiner. EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis a prospective follow-up study. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 507-511.
- 4) 正宗 淳, 糸 潔, 下瀬川徹. カチオニックトリプシノーゲンと膵分泌性トリプシンインヒビター. *肝胆膵* 2006; 53: 461-468.

G. 研究発表

- | | |
|---------|------|
| 1. 論文発表 | 該当なし |
| 2. 学会発表 | 該当なし |

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

- | | |
|-----------|------|
| 1. 特許所得 | 該当なし |
| 2. 実用新案登録 | 該当なし |
| 3. その他 | 該当なし |

「 ^{13}C 呼気テスト」による慢性膵炎，膵切除術後膵外分泌機能測定

研究報告者 江川新一 東北大学大学院消化器外科 准教授

共同研究者

乙供 茂（東北大学肝胆膵外科）

【研究要旨】

難治性膵疾患の診療において膵外分泌機能の評価をすることは極めて重要であるが，これまでの膵外分泌機能評価として用いられてきた PS テスト，糞便中の脂肪量測定，PFD 試験は，実施の煩雑さ，患者への身体的精神的負担，検査に必要なセクレチンが製造中止となったことから，十分に行われていないのが現状である．オリディオン社のプレス ID 呼気テストシステムは，非放射性的の同位元素である ^{13}C を用いて呼気中の $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ の変化量をリアルタイムに測定記録することが可能で，患者の身体的・精神的な負担がすくない．膵疾患における効率的で信頼できる膵外分泌機能測定法を確立するために， ^{13}C -ジペプチド (Benzol-L-Tyrosyl-[1- ^{13}C]alanine : 以下， ^{13}C -BTA) を用いたリアルタイム呼気テストの基礎的検討を行った．健常人に 300 mg の ^{13}C -BTA を経口投与し，プレス ID にて呼気中の ^{13}C を測定した．呼気中の ^{13}C は 30～60 分でピーク値に達し，すみやかに消失した．膵切除術後の膵機能評価，消化酵素剤の投与の増減，吸収バランスにもとづいた食事計画などの介入により栄養状態の評価と膵機能評価の相関の評価に有用である．

A. 研究目的

^{13}C を用いた難治性膵疾患の膵外分泌機能測定法を確立する．

B. 研究方法(倫理面への配慮)

^{13}C -BTA は，胃の中では分解されず膵液中に含まれる酵素で分解され消化管より吸収・代謝され，最終的に呼気中に $^{13}\text{CO}_2$ として排出される． ^{13}C -BTA 300 mg を経口摂取したのち，鼻カニューラを装着し，プレス ID システムにて呼気中の ^{13}C をリアルタイムに測定する．

C. 研究結果

測定の様子を図 1 に示す．測定は非侵襲的であり，容易に実施することができた．

呼気中の ^{13}C の変化を図 2 に示す．呼気中の ^{13}C は摂取後 30 分でピークに達し，速やかに減少した．

D. 考察

難治性膵疾患の診療において，膵外分泌機能の測定はきわめて重要であるが，これまでの膵



図 1

外分泌機能評価として用いられてきた PS テスト，糞便中の脂肪量測定，PFD 試験は，実施の煩雑さ，患者への身体的精神的負担，検査に必要なセクレチンが製造中止となったことから，十分に行われていないのが現状である．オリディオン社のプレス ID 呼気テストシステムは，非放射性的の同位元素である ^{13}C を用いて呼気中の $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ の変化量をリアルタイムに測定記録することが可能で，患者の身体的・精神的な負担がすくない．膵疾患における効率的で信頼できる膵外分泌機能測定法を確立するために，

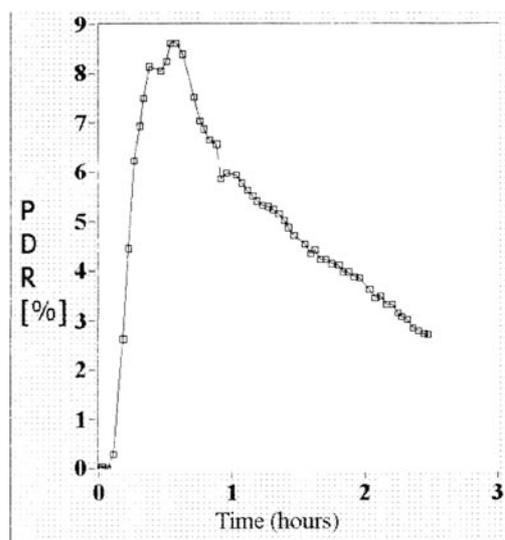


図 2

^{13}C -ジペプチド (Benzol-L-Tyrosyl-[$1-^{13}\text{C}$]alanine : 以下, ^{13}C -BTA)を用いたリアルタイム呼気テストの基礎的検討を行った. 健常人に 300 mg の ^{13}C -BTAを経口投与し, プレスIDにて呼気中の ^{13}C を測定した. 呼気中の ^{13}C は 30~60分でピーク値に達し, すみやかに消失した. ^{13}C -ジペプチド (Benzol-L-Tyrosyl-[$1-^{13}\text{C}$]alanin : 以下, Bz-Try-Ala)あるいは ^{13}C -中性脂肪は, 胃の中では分解されず膵液中に含まれる carboxypeptidase で分解され消化管より吸収・代謝され, 最終的に呼気中に $^{13}\text{CO}_2$ として排出される¹⁾. 中村ら²⁾は膵切除術後, 慢性膵炎などの膵外分泌機能不全の患者では, 呼気中のピーク値に達するまでの時間が延長し, また, ピーク値も低かったとしている. また, 肝硬変例では22%, 糖尿病例では5%において膵外分泌機能不全が存在しなくてもピーク値が低くなる症例が存在したとしている. 膵切除術後の膵外分泌機能を評価するうえで, 十分に考慮すべき合併症であると考えられる.

安全で簡便な膵外分泌機能測定法が確立できれば, 膵切除術後の膵機能評価, 消化酵素剤の投与の増減, 吸収バランスにもとづいた食事計画などの介入により栄養状態の評価と膵機能評価の相関の評価に有用である.

E. 結論

^{13}C を用いたリアルタイム膵外分泌機能測定

方法は, 非侵襲的な検査方法として有用である.

F. 参考文献

1. Kohno T, et al: Synthetic ^{13}C -dipeptide breath test for the rapid assessment of pancreatic exocrine insufficiency in rats. Scand J Gastroenterol 42: 992-999; 2007.
2. 松本敦史, 野木正之, 柿崎綾女, 佐藤江里, 松橋有紀, 田中 光, 柳町 幸, 丹藤雄介, 小川吉司, 増田光男, 中村光男. 呼気試験による膵外分泌昨日検査法の可能性. 胆膵の生理機能 24: 33-36; 2008.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 江川新一, 元井冬彦, 乙供 茂, 阿部永, 岡田恭穂, 力山敏樹, 片寄 友, 海野倫明. 膵頭十二指腸切除術の再建; 吻合法を中心に. 消化器外科 2008; 31: 1255-1261. (2008年7月)
- 2) Sakata N, Egawa S, Motoi F, Mikami Y, Ishida M, Aoki T, Ottomo S, Fukuyama S, Rikiyama T, Katayose Y, Goto M, Unno M. Institutional indications for islet transplantation after total pancreatectomy. J Hepatobiliary Pancreat Surg (2008) 15: 488-492. (平成20年10月)
- 3) 有明恭平, 森川孝則, 大塚英郎, 元井冬彦, 佐藤 俊, 富永 剛, 江川新一, 海野倫明. 小腸腸間膜内に広範囲にわたり穿破した壊死性膵炎後膵仮性嚢胞に対する1手術例. 日本腹部救急医学会雑誌 28: 969-972; 2008. (平成20年10月)

2. 学会発表

- 1) 江川新一, 佐藤 学, 原田昭彦, 蝦名宣男, 福山尚治, 元井冬彦, 海野倫明. 慢性膵炎仮性嚢胞内仮性動脈瘤. 第80回日本肝胆膵外科学会(山形, ポスター, 平成20年5月)
- 2) 江川新一, 元井冬彦, 乙供 茂, 坂田直昭, 岡田恭穂, 三上幸夫, 福山尚治, 力山敏樹, 片寄 友, 海野倫明: 膵尾部仮性嚢胞に対する再手術時の最小膵切除と

膵空腸吻合．第108回日本外科学会定期学術集会(長崎, ビデオ, 平成20年 5月)

- 3) Y. Kitamura, S. Egawa, K Ariake, S. Maeda, S. Ottomo, H. Hayashi, H. Abe, T. Morikawa, T. Okada, T. Onogawa, H. Yoshida, K. Yamamoto, F. Motoi, T. Rikiyama, Y. Katayose, M. Unno.: Reoperation for Frey procedure; A proposal of new modification. IAP-EPC Joint Meeting (ウーズ(ポーランド), ポスター, 平成20年 6月)
- 4) 有明恭平, 森川孝則, 大塚英郎, 元井冬彦, 佐藤 俊, 富永 剛, 江川新一, 海野倫明: 小腸腸間膜内に広範囲にわたり穿破した壊死性膵仮性嚢胞に対する1手術例. 第63回日本消化器外科学会定期学術集会(札幌, 口演, 平成20年 7月)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

Ⅲ. 自己免疫性膵炎

1) 共同研究プロジェクト

自己免疫性膵炎の実態調査(第2回全国調査)

研究報告者 西森 功 高知大学医学部光学医療診療部 准教授

共同研究者

岡崎和一（関西医科大学内科学第三），神澤輝実（東京都立駒込病院内科）
川 茂幸（信州大学健康安全センター），須田耕一（東京西徳州会病院病理科）
能登原憲司（倉敷中央病院病理検査科），杉山政則（杏林大学医学部外科）
白鳥敬子（東京女子医科大学消化器内科），菊田和宏（東北大学消化器内科）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

2002年の受療者を対象とした自己免疫性膵炎の第1回全国調査を受け、罹患者数および有病者数の推移を把握するため、第2回全国調査を計画した。全国の内科(消化器内科)，外科(消化器外科)を標榜する診療科および救急救命センターを有する病院から層化無作為抽出法により対象病院を抽出した。調査は郵送法により行い、2007年の1年間に受診した新規症例および継続療養症例の男女別の数について質問項目を設けた。自己免疫性膵炎臨床診断基準2006を調査票に添付し、2008年11月17日に調査票を発送した。2008年12月7日の期限までの回収率は約20%であり、未回答の施設には調査への協力依頼の手紙と調査票を再度送付した。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis; AIP) は我が国から発信された新しい診断概念であり、疫学をはじめ病態や治療法など不明な点が多い。これまで AIP の罹患者数についての報告は2002年厚生労働省難治性膵疾患調査研究班(平成14-16年度, 班長: 大槻眞)による(第1回)全国調査のみである^{1,2)}。第1回 AIP 全国調査は2003年春に行われ、2002年に初めて提唱された AIP 臨床診断基準2002³⁾に準じて調査を行った。その後2006年に AIP の臨床診断基準は改訂され (AIP 臨床診断基準2006)⁴⁾、また AIP の疾患概念も広く知られるようになった。今回、AIP の年間発症者数および罹患者数の推移を把握する目的で、前回の調査から5年経過した2007年の1年間の AIP 症例数について第2回の AIP 全国調査を行った。

B. 研究方法

全国の内科(消化器内科)，外科(消化器外科)を標榜する診療科および救急救命センターを有

表1 第2回 自己免疫性膵炎全国調査 対象病院

階層	対象診療科	抽出率(%)	調査診療科
特別階層病院	80	100	80
大学病院	294	100	294
500床以上	679	100	679
400~499床	633	80	506
300~399床	1,156	40	462
200~299床	1,689	20	338
100~199床	3,903	10	390
99床以下	5,324	5	266
合計	13,758	—	3,015

する病院から、まず研究等の目的で AIP 症例が特に多く集まると考えられる病院(研究班の参加施設を含む)を除外し、次いで大学病院を除外した残りの病院を病床数により階層化した(表1)。難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル⁵⁾に従い、各階層ごとに規定された抽出率により対象病院を無作為に抽出した(層化無作為抽出法)。

調査は郵送法により行った。今回の調査は慢性膵炎の調査も同時に行った。一次調査票には平成19年(2006年)1月1日から12月31日の1

年間に受診した慢性膵炎および AIP の症例数について、新規症例と継続療養症例数(各々男性、女性の別)の質問項目を設けた。なお、慢性膵炎臨床診断基準および自己免疫性膵炎臨床診断基準2006⁴⁾を同封した(慢性膵炎の実態に関する全国調査の報告を参照)。

2008年11月17日に調査票を発送し、同年12月7日を回答期限としたが、期限までの回収率が20%に満たなかったため、2009年初旬に未回答の施設に対し、調査への協力依頼の手紙と調査票を再度送付した。

(倫理面への配慮)

本研究は研代表究者(下瀬川徹)の所属する東北大学倫理委員会の承認を受け(課題名:自己免疫性膵炎の全国調査;一次調査)、「疫学研究に関する倫理指針(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第1号)」に従い施行した。個人情報保護のため、調査票には患者数のみの記載にとどめ、患者氏名、イニシャル、患者ID番号など、個人の特定が可能な情報は記載しないこととした。

C. 研究結果

調査の結果、2009年1月21日の時点で、727診療科からの回答があり、回収率は24.1%であった。このうち特別階層病院を除く対象診療科(n=2,935)からの有効回収率は23.3%であり、第1回全国調査の最終有効回収率33.02%を大きく下回っている。1月21日以後も回答が送付されており、回答送付が途絶えた時点で最終集計をする予定である。

D. 考察

厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班(平成14-16年度、班長:大槻眞)による第1回AIP全国調査において、AIPの推計年間受療者数は約900人(95%信頼区間:670-1,110人)^{1,2)}であった。同調査はAIP臨床診断基準2002³⁾を用いて行ったため、膵臓の腫大と膵管狭細像が膵臓全体の1/3以下の症例は除外された。これら除外された症例の中にもAIP症例は含まれるため、第1回のAIP全国調査ではAIPの疑い例も同時に調査をおこなった。

その結果、疑い例の推計年間受療者数は約800人(95%信頼区間:410-1,180人)^{1,2)}であった。

今回の調査はAIP臨床診断基準2006⁴⁾を満たす症例を対象としたこと、またAIPの疾患概念が衆知されてきたことより、前回の調査に比べより多くの症例の報告が予想される。実際、第1回全国調査の対象診療科は2,972と今回とほぼ同じであるが(3,015診療科、表1)、すでに785例のAIP症例の受療の回答があり、前回の最終報告症例数(294例)を大きく上回っている。第1回全国調査において疑い例を含めたAIPの推計年間受療者数約1700人に対し、現時点で暫定的に推計したAIPの年間受療者数は約3000人と1.76倍になっている。最終的な集計を待ち、罹患者数および有病者数の報告を行う予定である。

E. 結論

第2回AIP全国調査を行い、罹患者数および有病者数の調査を施行中である。AIP症例は5年前の第1回全国調査時に比べ、大きく増加したと考えられ、その理由として本研究班が行ってきたAIP診断基準の改訂と疾患概念の啓蒙が挙げられた。

F. 参考文献

- 1) 西森 功. 自己免疫性膵炎の疫学調査, 自己免疫疾患に合併する慢性膵炎の実態調査, 自己免疫性膵炎の発症機序の解明と治療指針の作成. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成14年度 総括・分担研究報告書 2003: 169-172.
- 2) 西森 功, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎の疫学調査, 自己免疫疾患に合併する慢性膵炎の実態調査. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成15年度 総括・分担研究報告書 2003: 183-194.
- 3) 日本膵臓学会. 日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準2002年. 膵臓 2002; 17: 585-587.
- 4) 岡崎和一, 川 茂幸, 神澤輝実, 成瀬 達, 田中滋城, 西森 功, 大原弘隆, 伊藤鉄英, 桐山勢生, 乾 和郎, 下瀬川徹, 小泉 勝, 須田耕一, 白鳥敬子, 山口武人, 山口幸二, 杉山政

則，大槻 眞．自己免疫性膵炎診断基準の改訂案．膵臓 2005; 20: 560-563.

- 5) 厚生省特定疾患難病の疫学調査班(班長：大野良之)．難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル．名古屋大学医学部予防医学研究室 1994: 1-32.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 大槻 眞，西森 功：新しい診断と治療のABC 54/消化器 8，膵炎・膵癌(下瀬川徹，編)，第3章 自己免疫性膵炎，概念・定義と疫学．pp122-128，最新医学社，大阪，2008.

2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

自己免疫性膵炎-共同研究プロジェクト 自己免疫性膵炎の診療ガイドラインの作成にむけて

研究報告者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座(消化器肝臓内科)教授

共同研究者

川 茂幸 (信州大学健康安全センター), 神澤輝実 (東京都立駒込病院内科)
伊藤鉄英 (九州大学病態制御内科), 乾 和郎 (藤田保健衛生大学・坂文種報徳會病院消化器内科)
入江裕之 (佐賀大学放射線科), 西野隆義 (東京女子医科大学八千代医療センター消化器科)
能登原憲司 (倉敷中央病院病理検査科), 久保惠嗣 (信州大学医学部内科学第一講座)
大原弘隆 (名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学), 入澤篤志 (福島県立医科大学内科学第二講座)
藤永康成 (信州大学放射線科), 長谷部修 (長野市民病院内科)
西森 功 (高知大学消化器内科), 田中滋城 (昭和大学第二内科)
田中雅夫 (九州大学大学院消化器・腫瘍外科), 白鳥敬子 (東京女子医科大学消化器内科学)
須田耕一 (徳州会病院病理科), 西山利正 (関西医科大学公衆衛生学)
下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)

【研究要旨】

- 1) 自己免疫性膵炎の増加に伴い, ①非典型的自己免疫性膵炎の診断や治療方針, ②膵外病変の位置づけおよびその診断法と治療法, ③自己免疫性膵炎における膵癌合併例, 癌との鑑別法と対処法, ④長期観察例の増加による, 再燃とステロイドの使用法, ⑤海外との診断基準の相違など, 種々の問題を認めるようになった.
- 2) エビデンスレベルの低いガイドラインが予想されるため, 専門家の意見をより客観的に反映する Delphi 法を用いた日本人のための自己免疫性膵炎診療ガイドラインの作成を目的とした.
- 3) Clinical Question は I. 概念と診断(13 CQ), II. 膵外病変・鑑別診断(12 CQ), III. 治療・予後(11 CQ)の合計36個のよりなり, Delphi 法に基づき, 素案に対して2回の専門家の意見をもとめたとこ, 9点万点中平均7点以上の評価を得た.
- 4) 素案をもとに公表案を作成し, 評価委員の評価を得た.

A. 研究目的

近年, 自己免疫性膵炎の著しい増加を認めるようになった. それに伴い, ①非典型的自己免疫性膵炎の診断や治療方針, ②膵外病変の位置づけおよびその診断法と治療法, ③自己免疫性膵炎に癌の合併例も散見されるようになり, 癌との鑑別法と対処法, ④長期観察例の増加による, 再燃とステロイドの使用法, ⑤海外との診断基準の相違など, 種々の問題を認めるようになった. 本研究ではこれらに対処するために, 日本人のための診療ガイドライン作成を試みた.

B. 研究方法

1) 自己免疫性膵炎のエビデンスレベル
財団法人日本医療機能評価機構による Minds 医療情報サービス (<http://minds.jcqh.or.jp/>) の推奨する AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research) 1993のエビデンスレベルを示す(表1).

2) ガイドライン作成法

自己免疫性膵炎に関する論文で高いエビデンスレベルのものは, 少ないため, エビデンスに乏しいガイドラインの作成になると予想される. したがって, 本研究では, 専門家の意見を多く反映したものにならざるを得ないため, 専

表1 エビデンスレベル

AHCPR*(Agency for Health Care Policy and Research) 1993

* 現在の AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality)

I. システマチックレビュー/RCTのメタアナリシス
II. 1つ以上のランダム化試験比較
III. 非ランダム化比較試験
IVa. 分析疫学的研究(コホート)
IVb. 分析的学的研究(症例対照研究, 横断研究)
V. 記述研究(症例報告, ケースシリーズ)
VI. 専門委員会や専門家個人の意見

門家の意見をより客観的に反映できる Delphi 法を採用することとなった。

3) 研究組織とその役割

作成委員, Delphi 法による専門家委員, 評価委員よりなる研究組織を構築した。

①作成委員: 編集責任委員(3名): 岡崎和一, 川 茂幸, 神澤輝実

委員: 伊藤鉄英, 乾 和郎, 入江裕之, 西野隆義, 能登原憲司, 久保恵嗣, 大原弘隆, 入澤篤志, 藤永康成, 長谷部修, 西森 功, 田中滋城
以下の項目についてガイドライン(案)を作成する。

I. 概念と診断

岡崎和一, 伊藤鉄英, 乾 和郎, 川 茂幸, 西野隆義, 能登原憲司

II. 腭外病変・鑑別診断

川 茂幸, 久保恵志, 大原弘隆, 入澤篤志, 藤永康成, 長谷部修, 能登原憲司

III. 治療, 予後

神澤輝実, 西森 功, 伊藤鉄英, 田中滋城

②Delphi 法による専門家委員: 下瀬川徹, 岡崎和一, 川 茂幸, 神澤輝実, 伊藤鉄英, 乾和郎, 西野隆義, 大原弘隆, 西森 功, 田中滋城

Formal Consensus Development (Delphi 法) にもとづいて, 作成されたガイドライン案に対して, 専門家としての意見を述べる。(Fitch K, Bernstein SJ, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Santa Monica CA: RAND: 2001.)

本来の Delphi 法の特徴としては以下の点があげられる。

i. CQ に基づきいくつかのシナリオを用意

ii. シナリオ症例に対し可能性のある選択肢を列挙

iii. 適切性評価

iv. 集計⇒その結果を含め再評価

v. 点数集計⇒コンセンサスが得られなければ再度評価

vi. 利点はパワーゲームを回避し, 常識的な合意ができること

vii. 欠点は多数決になりやすく, 異なる価値観に対応できないこと

本研究では, 自己免疫性腭炎の専門家は少ないため, 作成委員で専門家委員を兼ねる場合は, 他の委員の内容を評価する方法とした。また, (RAND version NGT 法)によるシナリオを用意せず, 各ステートメントに対して1~9点までの9段階評価をし, 平均7点以上で専門家の合意意見とした。

③評価委員: 田中雅夫, 白鳥敬子, 須田耕一, 西山利正

作成されたガイドライン公表案について評価を行う。

3) タイムスケジュール

H20.4月上旬 Clinical Questions 作成

H20.7月10日 下瀬川班第1回会議

H20.7月末 素案 Ver 1 原稿締め切り

H20.8月末 素案 Ver 2 作成

H20.9月末 素案 Ver 2 に対する第1回目の Delphi 法評価

H20.10月末 素案 Ver 3 作成

H20.11月末 素案 Ver 3 に対する第2回目の Delphi 法評価

H20.12月上旬 素案 Ver 4 (公表案 Ver. 1) 作成

H21.1月 評価委員による評価

H21.2月 公表案 Ver. 2 作成

H21.3月 評価委員による2回目評価

H21.4月 公表(含出版)・英文投稿

(倫理面への配慮)

本研究のために新たな検査はせず, 通常の診療で得られる所見を用いて解析する。また, 画像, 病理組織を含めた検査所見の本研究への利用については患者本人の承諾を得ると共に解析にあたっては年齢と性別のみの人情報が対象と

なるため個人が特定されることはない。

C. 研究結果

1) 自己免疫性膵炎のエビデンスレベル

平成20年12月31日における“autoimmune pancreatitis”をキーワードとするPubMedによるサーチは1963年から871件の論文が該当する。しかしながら、自己免疫性膵炎に関する論文について、エビデンスレベルは低く、エビデンスレベルⅠ、Ⅱは皆無であり、多くはレベルⅣ、Ⅴであり、Ⅲが少数散見されるのみであった。

2) CQの作成

Ⅰ. 概念と診断

- CQⅠ-1) 自己免疫性膵炎とは？
- CQⅠ-2) どんな臨床症状があるか？
- CQⅠ-3) 発見されるきっかけは何か？
- CQⅠ-4) 血液生化学・免疫学所見の異常は？
- CQⅠ-5) 膵外分泌、膵内分泌機能異常は？
- CQⅠ-6) 超音波検査所見は？
- CQⅠ-7) CT検査所見は？
- CQⅠ-8) MRI所見は？
- CQⅠ-9) PET、シンチグラム所見は？
- CQⅠ-10) ERCP検査所見は？
- CQⅠ-11) 病理組織所見は？
- CQⅠ-12) どのように診断するか？
- CQⅠ-13) ステロイド治療に対する反応で診断できるか？

Ⅱ. 膵外病変・鑑別診断

Ⅱ-1. 膵外病変

- CQⅡ-1-1) どのような膵外病変があるか？
- CQⅡ-1-2) 膵外病変とする診断根拠は何か？
- CQⅡ-1-3) 合併する涙腺・唾液腺炎 Sjogren 症候群の鑑別点は？
- CQⅡ-1-4) 合併する呼吸器病変は？
- CQⅡ-1-5) 合併する硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎との鑑別点は？
- CQⅡ-1-6) 合併する硬化性胆管炎の IDUS 所見は？

Ⅱ-2. 鑑別診断

- CQⅡ-2-1) 自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別で重要な臨床所見は？
- CQⅡ-2-2) IgG4が陽性であれば膵癌を否定で

きるか？

- CQⅡ-2-3) 自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別に有用なCT、MRI所見は？
- CQⅡ-2-4) 自己免疫性膵炎と通常の慢性膵炎、膵癌との鑑別に有用なEUS所見は？
- CQⅡ-2-5) 自己免疫性膵炎と膵癌の病理学的鑑別点は？
- CQⅡ-2-6) 自己免疫性膵炎に特徴的な病理所見は膵癌に認められないか？

Ⅲ. 治療、予後

- CQⅢ-1) 自然軽快するか？
 - CQⅢ-2) ステロイド治療の適応は？
 - CQⅢ-3) ステロイドの初期治療はどのすべきか？
 - CQⅢ-4) ステロイドの量はどの様に減らしていくか？
 - CQⅢ-5) ステロイドの維持療法は必要か
 - CQⅢ-6) ステロイド治療はいつ中止するか？
 - CQⅢ-7) 再燃の早期発見は可能か
 - CQⅢ-8) 再燃例の治療はどうするか？
 - CQⅢ-9) 膵内外分泌機能はステロイド治療により改善するか
 - CQⅢ-10) 予後は良好か？
 - CQⅢ-11) 膵臓癌と関連性があるか？
- 2) ガイドライン素案に対する Delphi 法による評価

素案 ver 2, 3 に対する Delphi 法の評価は表の通りであり、いずれの評価点数も9点中7点以上で、採用できると判断された。

D. 考察

近年、自己免疫性膵炎の報告は急増しており、症例の集積につれて、病理所見の特徴についてはLSPSとして、ほぼコンセンサスが得られた。また膵以外の臓器疾患の合併、IgG4高値例などの特徴も明らかにされつつある。硬化性胆管炎や唾液腺炎の病理も膵所見と類似しており、これらの臓器炎は一連の疾患群としての全身疾患である可能性も指摘されている。一方、本症に診断に関して、わが国では診断基準2006が用いられているが、海外からの診断基準では、ステロイド治療による診断的治療も提

表 Delphi 法によるガイドライン素案の評価

I. 概念と診断(担当：岡崎和一)	Ver. 2	Ver. 3
1) 自己免疫性膵炎とは？(岡崎)	8.7	8.9
2) どんな臨床症状があるか？(岡崎)	8.1	8.6
3) 発見されるきっかけは？(岡崎)	8.1	9.0
4) 血液生化学免疫学所見の異常は？(岡崎)	8.2	8.7
5) 膵外分泌，内分泌機能異常は？(伊藤)	7.1	8.4
6) 超音波検査は？(乾)	8.0	8.2
7) CT 検査所見は？(伊藤)	8.4	8.7
8) MRI 所見は？(伊藤)	7.7	8.3
9) PET，シンチグラム所見は？(川)	8.7	8.8
10) ERCP 検査所見は？(西野)	8.7	8.9
11) 病理組織所見は？(能登原)	8.7	8.7
12) どうやって診断するか？(岡崎)	8.2	8.7
13) ステロイドの反応で診断できるか？(岡崎)	8.4	8.7
II. 膵外病変・鑑別診断(担当：川 茂幸)	Ver. 2	Ver. 3
II-1. 膵外病変		
1) どのような膵外病変があるか？(川)	8.7	8.7
2) 膵外病変とする診断根拠は？(川)	8.3	8.3
3) 合併する涙腺・唾液腺炎と Sjogren 症候群の鑑別点は？(川)	7.9	8.7
4) 合併する呼吸器病変は？(久保)	8.4	8.1
5) 合併する硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎との鑑別点は？(大原)	8.7	8.6
6) 合併する硬化性胆管炎の IDUS 所見は？(長谷部)	8.4	8.6
II-2. 鑑別診断	Ver. 2	Ver. 3
1) 膵癌との鑑別で重要な臨床所見は？(川)	8.0	8.0
2) IgG4 が陽性であれば膵癌を否定できるか？(川)	8.7	8.7
3) 膵癌との鑑別に有用な CT, MRI 所見は？(藤永)	8.3	8.3
4) 通常の慢性膵炎，膵癌との鑑別に有用な EUS 所見は？(入澤)	8.2	8.5
5) 膵癌との病理学的鑑別点は？(能登原)	8.2	8.7
6) 特徴的な病理所見は膵癌に認められないか？(能登原)	8.2	8.6

唱されており，日本人向けの臨床診療ガイドライン作成の必要性が唱えられるようになり，今回の診療ガイドライン作成となった．自己免疫性膵炎ではエビデンスの高い論文が少ないことより，専門家の意見をより客観的に反映できるよう，Delphi 法にもとづいた診療ガイドラインの作成を行った．評価委員の評価を得て，公

III. 治療，予後(担当：神澤輝美)	Ver. 2	Ver. 3
1) 自然軽快するか？(神澤)	8.6	8.6
2) ステロイド治療の適応は？(神澤)	8.6	9.0
3) ステロイドの初期治療はどのようにすべきか？(神澤)	8.7	8.8
4) ステロイドの量はどの様に減らしていくか？(神澤)	8.2	8.7
5) ステロイドの維持療法は必要か？(西森)	8.2	8.9
6) ステロイド治療はいつ中止するか？(西森)	8.3	8.3
7) 再燃の早期発見は可能か？(西森)	7.9	7.9
8) 再燃例の治療はどうするか？(西森)	8.3	8.2
9) 膵内外分泌機能はステロイド治療により改善するか？(伊藤)	9.3	9.7
10) 予後は良好か？(田中)	8.4	8.1
11) 膵臓癌と関連性があるか？(田中)	7.9	8.2

表する準備が整った．

E. 結論

日本人向けの臨床診療ガイドライン作成の必要性から Delphi 法にもとづいた診療ガイドラインの作成を行い，評価委員の評価を得て，公表する準備が整った．

F. 参考文献

- 1) 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会．自己免疫性膵炎臨床診断基準2006 膵臓 2006; 21(5): 395-397.
- 2) Fitch K, Bernstein SJ, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Santa Monica CA: RAND; 2001.) Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006; 4(8): 1010-6.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakaguchi Y, Inaba M, Tsuda M, Quan GK, Omae M, Ando Y, Uchida K, Okazaki K, Ikehara S. The Wistar Bonn Kobori rat, a unique animal model for autoimmune pancreatitis with extrapancreatic exocrinopathy. Clin Exp Immunol. 2008; 152(1): 1-12.

- 2) Fukui T, Mitsuyama T, Takaoka M, Uchida K, Matsushita M, Okazaki K. Pancreatic cancer associated with autoimmune pancreatitis in remission. Intern Med. 2008; 47 (3): 151-5.
- 3) Okazaki K. Are regulatory molecules for T cells involved in the development of autoimmune pancreatitis? Am J Gastroenterol. 2008 Mar; 103 (3): 595-6.
- 4) Miyoshi H, Uchida K, Taniguchi T, Yazumi S, Matsushita M, Takaoka M, Okazaki K. Circulating naïve and CD4+CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. Pancreas. 2008 Mar; 36 (2): 133-40.

2. 学会発表

- 1) Kazuichi Okazaki. PSC with Autoimmune Pancreatitis (AIP) and Autoimmune Liver Disease. Digestive Disease Week and the 109th Annual Meeting of the AGA Institute. San Diego, 2008.
- 2) Miyoshi Hideaki, Kazushige uchida, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Kazuichi Okazaki. Analysis of regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. Digestive Disease Week and the 109th Annual Meeting of the AGA Institute. San Diego, 2008.

H. 知的財産権の出願，登録状況(予定を含む)

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

自己免疫性膵炎-共同研究プロジェクト 自己免疫性膵炎の治療適応と再発に関する検討活動評価法に対する 治療効果の検討

研究報告者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座(消化器肝臓内科) 教授

共同研究者

内田一茂（関西医科大学内科学第三講座），西森 功（高知大学医学部消化器病態学）
下瀬川徹（東北大学医学研究科消化器病態学分野）

【研究要旨】

自己免疫性膵炎の診断・活動度の評価を目的として、スコア化による試案を作成しその意義を検討した。

A. 研究目的

1) スコア化による自己免疫性膵炎の診断・活動評価度を検討する。

B. 研究方法

1) スコア化による自己免疫性膵炎の診断・活動度を検討する。

（倫理面への配慮）

本研究のために新たな検査はせず、通常診療で得られる所見を用いて解析する。また、画像、病理組織を含めた検査所見の本研究への利用については患者本人の承諾を得ると共に解析にあたっては年齢と性別のみの人情報が対象となるため個人が特定されることはない。

C. 研究結果

1) スコア化による自己免疫性膵炎の活動評価方法を案として作成した。

2) 自験例にて診断スコアの検討を行った。

10点以上をAIPと診断すると感度81.3%特異度100%であった。（図1）

3) 自験例にて活動度スコアの検討を行った。

活動度スコアは、活動度を反映していることが示唆された。（図2）

D. 考察

近年、自己免疫性膵炎の報告は急増してお

り、症例の集積につれて、病理所見の特徴についてはLSPSとして、ほぼコンセンサスが得られつつある。また膵以外の臓器疾患の合併、IgG4高値例などの特徴も明らかにされつつある。硬化性胆管炎や唾液腺炎の病理も膵所見と類似しており、これらの臓器炎は一連の疾患群である可能性があり、全身疾患である可能性も指摘されている。しかしながら、疾患の原因は勿論のことIgG4の病態生理における意義も不明である。現在自己免疫性膵炎の診断基準は日本膵臓学会より提唱されているが、より具体的かつ汎用的に用いられる診断方法としてスコア化を試みた。また自己免疫性膵炎はステロイドが著効することが知られているが、減量もしくは中止することで再燃することもよく知られている。そこで今回再燃をより速く簡便に評価することを目的として活動度についてもスコア化を試みた。診断・活動度スコアについては、診断感度は81.3%特異度100%であり、活動度スコアも、活動度を反映していることが示唆された。

E. 結論

1) 診断スコアについては、診断感度は81.3%特異度100%であった。

2) 活動度スコアは、活動度を反映していることが示唆された。

表 1 自己免疫性膵炎の活動度・診断スコア(案)

項目/特徴	診断	活動度
年齢 50歳以上	+1	0
性 男性	+1	0
膵腫大		
びまん性	+2	+2
限局性	+1	+1
正常または萎縮	0	0
血清グロブリン/or IgG		
>2.0	+2	+2
1.5-2.0	+1	+1
<1.5	0	0
IgG4(NIA 法: 基準値4.8-105 mg/dl)		
>135	+2	+2
105-134	+1	+1
<105	0	0
ANA 陽性		
>1:80	+2	+2
1:40	+1	+1
<1:40	0	0
AMA, or SS-A(SS-B)陽性	-1	0
胆道系酵素上昇または閉塞性黄疸	+2	+2
膵酵素上昇または低下	+2	+2
外分泌能低下	+2	+2
平均飲酒量		
<25 g/day	+1	0
>60 g/day	-1	0
膵組織所見		
線維化を伴うリンパ球形質細胞優位な浸潤(LPSP)	+2	0
IgG4 陽性形質細胞浸潤	+2	0
閉塞性静脈炎	+2	0
膵外病変あり		
硬化性胆管炎	+2	+2
涙腺・唾液腺病変	+2	+2
後腹膜線維症	+1	+1
縦隔・腹部リンパ節腫大	+1	+1
慢性甲状腺炎	+1	+1
尿細管間質性腎炎	+1	+1
炎症性偽腫瘍(肝・肺など)	+1	+1
糖尿病あり	+2	+2
他の自己免疫疾患あり	+2	+2
付加的検査項目		
他の特定の自己抗体陽性	+2	0
HLA-DR4 or 陽性	+1	0
治療に対する反応 著効	+2	+1
再燃	+2	+2
β MG 正常	0	0
高値	0	+1
sIL2R 正常	0	0
高値	0	+1

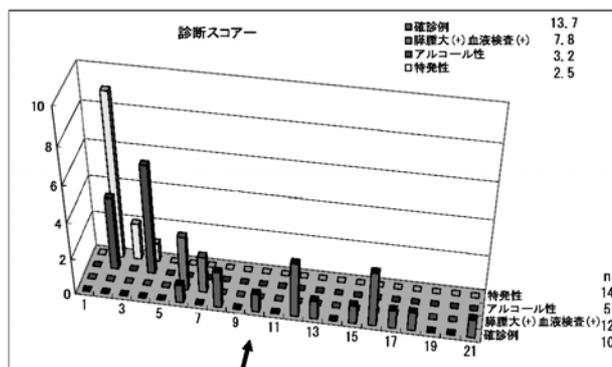


図 1 各疾患における診断スコア比較

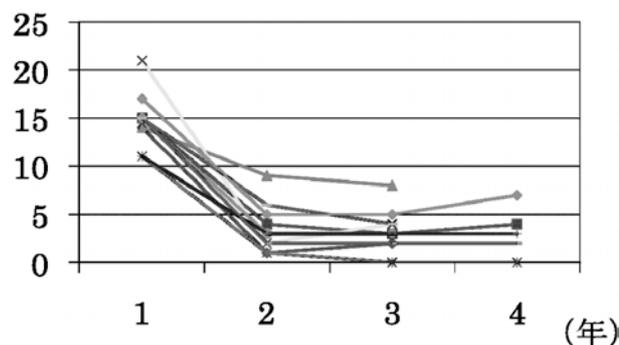


図 2 長期経過における活動度スコア

F. 参考文献

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakaguchi Y, Inaba M, Tsuda M, Quan GK, Omae M, Ando Y, Uchida K, Okazaki K, Ikehara S. The Wistar Bonn Kbori rat, a unique animal model for autoimmune pancreatitis with extrapancreatic exocrinopathy. Clin Exp Immunol. 2008; 152 (1): 1-12.
- 2) Fukui T, Mitsuyama T, Takaoka M, Uchida K, Matsushita M, Okazaki K. Pancreatic cancer associated with autoimmune pancreatitis in remission. Intern Med. 2008; 47 (3): 151-5.
- 3) Okazaki K. Are regulatory molecules for T cells involved in the development of autoimmune pancreatitis? Am J Gastroenterol. 2008 Mar; 103 (3): 595-6.
- 4) Miyoshi H, Uchida K, Taniguchi T, Yazumi S, Matsushita M, Takaoka M, Okazaki

K. Circulating naïve and CD4+CD25^{high} regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2008 Mar; 36 (2): 133-40.

2. 学会発表

- 1) Kazuichi Okazaki. PSC with Autoimmune Pancreatitis (AIP) and Autoimmune Liver Disease. Digestive Disease Week and the 109th Annual Meeting of the AGA Institute. San Diego, 2008.
- 2) Miyoshi Hideaki, Kazushige uchida, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Kazuichi Okazaki. Analysis of regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. Digestive Disease Week and the 109th Annual Meeting of the AGA Institute. San Diego, 2008.

H. 知的財産権の出願，登録状況(予定を含む)

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

自己免疫性膵炎におけるステロイド治療の最適化の検討 (ステロイド維持療法の有用性に関する多施設共同ランダム化介入試験)

研究報告者 西森 功 高知大学医学部光学医療診療部 准教授

共同研究者

水野伸匡（愛知県がんセンター中央病院消化器内科），飯山達雄（高知大学医学部免疫学）
伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学），岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座）
大原弘隆（名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学），神澤輝実（東京都立駒込病院内科）
木原康之（産業医科大学消化器・代謝内科），川 茂幸（信州大学健康安全センター）
桐山勢生（大垣市民病院消化器科），白鳥敬子（東京女子医科大学消化器内科）
山雄健次（愛知県がんセンター中央病院消化器内科），吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門）
杉山政則（杏林大学医学外科），下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

厚生労働省難治性膵疾患調査研究班「自己免疫性膵炎の治療に関するコンセンサス」の提唱などにより，自己免疫性膵炎の初期治療，すなわち経口プレドニゾロン内服による緩解導入療法については一定のコンセンサスが得られている．一方，緩解導入治療後の維持療法については，適応症例，経口ステロイド剤の維持量，維持療法期間を含め，その可否についてコンセンサスが得られていない．本研究では自己免疫性膵炎に対するステロイド維持療法の有用性を検証するため，研究班参加施設を対象に多施設共同ランダム化介入比較試験のプロトコールを作成した．

A. 研究目的

2002年，自己免疫性膵炎（autoimmune pancreatitis: AIP）の診断基準が初めて提唱されてから6年が経過し，AIPの疾患概念は一般臨床医の間にも定着しつつある．また，膵外病変や治療と予後について，徐々にエビデンスが蓄積されてきた．厚生労働省難治性疾患克服研究事業，難治性膵疾患調査研究班（以下、「研究班」と略す）（班長：大槻 眞，平成14-16年度）ではAIPについての様々な調査研究を行い，同症の病態¹⁻⁵⁾やステロイド療法を中心とした治療コンセンサス⁶⁻⁹⁾を報告した．

研究班により報告された「AIPの治療に関するコンセンサス」は専門家の意見を集約し，数回の公聴会を経てまとめられたものである．AIPの初期治療，特に経口プレドニゾロン内服による緩解導入療法については一定のコンセンサスが得られ汎用されている．一方，緩解導入治療後の維持療法については，適応症例，経口ステロイド剤の維持量，維持療法期間を含

め，コンセンサスが得られていない．

AIPは60歳代を中心とし（全体の47%），比較的高齢者に多い疾患である（46歳以上で全体の95%）³⁾．高齢者では糖尿病，高脂血症，高血圧などの生活習慣病や骨粗鬆症など，ステロイド剤の副作用で誘発される疾患の併存が多く，長期のステロイド治療の適応には，リスクベネフィットの考慮が要求される．

本研究では上記のごとく，平成16年度に発表された研究班による「AIPの治療コンセンサス」における未解決の問題，すなわちステロイド維持療法の可否を検討するため，同研究班（班長：下瀬川徹，平成20-22年度）の参加施設を対象に無作為化比較試験（RCT）を計画した．

B. 研究方法

1. 試験の目的

本臨床試験ではAIPに対する緩解導入治療後，ステロイド剤による維持療法の臨床的有効性を評価する．なお，長期ステロイド剤投与に

おける安全性も同時に評価する。

1.1 主要評価項目：

治療開始後36ヶ月間の非再燃率

ここでいう「再燃」とは、膵病変の再燃または膵外病変の合併を来たすこととする。

1.1.1 膵病変の再燃：

緩解導入治療が有効であった被験者で、観察期間中、緩解時に比して膵の再腫大および膵管の再狭細を示す。ただし、膵管像は ERCP に加え、MRCP による診断を可とする。

1.1.2 膵外病変の合併；

硬化性胆管炎を含む膵外病変の合併によりステロイドの増量あるいは再投与が必要。

1.2 副次評価項目：

治療期開始後非再燃期間、QOL index、有害事象

有害事象として Grade 別副作用発現例数、発現頻度及び Grade 2 以上の副作用発現頻度を評価する。

2. 試験デザイン

研究班参加多施設共同ランダム化介入比較試験による検証的試験(非盲検)

3. 対象

3.1 選択基準

- 1) 自己免疫性膵炎臨床診断基準2006¹⁰⁾で、AIP の基準を満たし、前治療歴のない被験者。
- 2) 1)の病名を告知されている被験者。
- 3) 20歳以上80歳未満の被験者。
- 4) Performance Status (以下 PS : ECOG) が 0-1 の被験者。
- 5) 十分な経口摂取が可能な被験者。
- 6) 治療期開始時時点で主要臓器機能の機能が保持されている被験者。

末梢血所見：

- 好中球 $\geq 1,500/\mu\text{l}$ (造血因子の投与を検査の14日以内に行っていない)
- 血小板 $\geq 75,000/\mu\text{l}$ (血小板輸血を検査の14日以内に行っていない)
- ヘモグロビン(Hb) $\geq 8 \text{ g/dL}$ (赤血球輸血を検査の14日以内に行っていない)
- 血清 AST(GOT)・ALT(GPT) 値 \leq 施設正常値上限の3倍
- 血清アルブミン値 $\geq 2.5 \text{ g/dL}$

- 血清クレアチニン値 $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$

心電図：重篤な異常を認めない

肺機能：動脈血酸素飽和度 (SpO_2) $\geq 94\%$
(酸素非投与下)

7) 本試験参加について文書による同意が本人より得られた被験者。

3.2 除外基準

1) 治療期開始前3ヶ月以内にステロイド剤の投与を受けた患者。

2) コントロール不良な感染症(活動性の結核を含む)を有する患者。

3) B型慢性肝炎あるいはHBs抗原陽性者。

4) 悪性腫瘍を有する患者。

5) 重篤な合併症(悪性高血圧、重症のうっ血性心不全、重症の冠不全、3か月以内の心筋梗塞、末期肝硬変、コントロール不良な糖尿病、重症の肺線維症、活動性の間質性肺炎、胃潰瘍・十二指腸潰瘍(癒痕を除く)など)を有する患者

6) 合併症のために本臨床試験への参加がふさわしくないと考えられる患者もしくは重大な医学的事象のために安全性が損なわれる可能性のある患者。ただし、CTCAE ver. 3.0日本語訳 JCOG/JSCO 版 (<http://www.jcog.jp/>) に規定する grade 3 以上を目安とする。

7) 消化管病変等のため摂食不能となり、24時間以上の静脈内輸液、経管栄養、またはTPNを要する患者

8) 妊娠、授乳婦、妊娠の可能性または意志がある、又は育児を希望する患者

9) 重症の精神障害を有する患者

10) その他、試験責任医師または試験分担医師が不相当と判断した患者

4. 被験者の同意に関する事項

4.1 説明・同意文書

研究代表医師は、被験者から試験への参加の同意を得るために用いる説明・同意文書を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。

4.2 同意取得の時期と方法

1) 研究代表医師又は研究分担医師は被験者に対し、被験者が試験に参加する前に、説明・同意文書を使用して十分に説明した後、自由意思による試験参加の同意を本人から文書で得る。

2) 説明にあたっては、研究代表医師又は研究分担医師は被験者から同意を得る前に、被験者が質問する機会と、試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間をあたえなければならない。

3) 文書には説明を行った研究代表医師又は研究分担医師および被験者が記名捺印または署名し、各自日付を記入する。

4) 研究代表医師又は研究分担医師は、同意を得たその年月日を症例登録票に記入するとともに、記名捺印または署名と日付が記入された説明・同意文書の写しを被験者が試験に参加する前に被験者に渡す。

5) 研究代表医師又は研究分担医師は被験者に他に主治医がいるか否かを確認し、被験者の同意の下に、主治医に被験者の試験への参加について試験薬の投与開始前に知らせる。

6) 各被験者において試験参加の継続の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、研究代表医師又は研究分担医師は当該情報を速やかに被験者に伝え、試験に継続して参加するか否かについて被験者の意思を確認し、その旨を日付とともに診療記録に記入する。

4.3 説明内容

- 1) 試験が研究を伴うこと。
- 2) 試験の目的。
- 3) 試験の方法。
- 4) 被験者の試験への参加予定期間。
- 5) 試験に参加する予定の被験者数。
- 6) 予期される臨床上の利益および危険性または不便。
- 7) 被験者に対する他の治療法の有無およびその治療方法に関して予測される重要な利益および危険性。
- 8) 試験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償および治療。
- 9) 試験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者は被験者の試験への参加を随時拒否または撤回することができること。また拒否、撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、試験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと。
- 10) 試験への参加の継続について被験者の意

思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者に伝えられること。

11) 被験者が試験に参加した場合、本試験登録前に実施したデータを使用することがあること。

12) 試験への参加を中止させる場合の条件または理由。

13) 予期せぬ理由により試験自体が中止となった場合、被験者自身に問題がなくても被験者に対する投与が中止になること。

14) 試験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。

15) 知的所有権が生じた場合、被験者にはその所有権はないこと。

16) 研究代表医師または分担医師の氏名、職名および連絡先。

17) 被験者が試験および被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合または試験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべきまたは連絡をとるべき医療機関の相談窓口。

18) 被験者が守るべき事項。

5. 被験者の登録

5.1 登録方式

中央登録方式(中央事務局：東北大学大学院消化器病態学教室)

5.2 被験者の登録までの手順・データの収集と固定

被験者の同意を得た後、適合性が確認され次第、中央事務局への被験者登録を行う。このとき試験番号が割り当てられ情報は匿名化される。被験者の性別・年齢は記入するが、住所、氏名その他医療情報以外の個人情報記録しない。被験者と試験番号とを結びつける対応表は、個人情報管理者が厳重に保管する(連結可能匿名化)。

5.3 データの収集と固定

データの登録の責任はデータマネージメント担当者(中央事務局)が負う。

6. 登録と割り付け

6.1 登録

対象患者が全ての定格基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、患者より文書にて同意取得後に登録を行う。

6.2 ランダム化割付と割付調整因子

各被験症例はエントリー後(ステロイド治療開始前に)、中央事務局に於いて封筒法で盲検的に a 群(維持療法継続群)又は b 群(維持療法中止群)に割り付けられる(7.2を参照)。ただし、調整因子として、施設、性別、年齢(60歳未満, 60歳以上)で層別化する。

7. 治療計画

7.1 緩解導入療法(プロトコール治療)

緩解導入療法として、経口プレドニゾン 0.6 mg/体重 kg/日(30~40 mg/日)を内服投与する。有効例については、投与量を漸減し、投与開始後12週までに5~7.5 mg/日の維持量まで減量する。その後、26週まで維持療法を継続し、この時点で有効性および安全性評価を行う。

7.2 緩解導入後(プロトコール治療後)の経口プレドニゾン投与スケジュール

緩解導入後、治療開始前(登録時)の割付により、各群(下記)の治療スケジュールに従う。ただし、ここでいう「緩解」とは、経口プレドニゾンによる緩解導入療法により、臨床兆候を示す腓病変および腓外病変の消失あるいは軽快を示すこととする。

a. 維持療法継続群

治療開始後26週での割付後、経口プレドニゾン 5~7.5 mg/日を治療開始後36ヶ月まで維持療法として投与する。

b. 維持療法中止群

治療開始後26週での割付後、経口プレドニゾン 5~7.5 mg/日の投与を中止し、治療開始後36ヶ月まで観察を行う。

8. 試験期間および目標被験者数

8.1 試験期間

- 1) 調査期間：2009年4月1日~2014年3月31日(5年間)
- 2) 登録期間：2009年4月1日~2011年3月21日(2年間)
- 3) 追跡期間：3年間

8.2 目標被験者数

研究班によるステロイド維持量と再燃率についての調査ではステロイド維持療法中止症例および経口プレドニゾン5.0~7.5 mg/日の継続

投与症例における再燃率は各々、53.8%(n=26), 26.5%(n=34)と報告されている¹¹⁾。このデータをもとにステロイド維持中止例と継続例の再燃率を50%, 25%とし、 α (有意水準)=0.05, β (検出力)=0.2と設定した場合、各アームの必要症例数は66例と推計される。プロトコール逸脱症例、解析不適格症例などの存在を考慮して、目標症例数を各群70例とした。

8.3 中間解析

中間解析の目的は、各群の一方の治療法の優位性が疑いなく立証された場合や、各群の試験治療の差を示す見込みのないことが判明した場合、又は各群いずれかで許容できない有害作用が明らかになった場合に試験を早期に中止することにある。

本臨床試験開始後24ヶ月、36ヶ月および48ヶ月時点で(もしくは、総症例数が80例を超えた時点で)中間解析を行う。解析は主要および副次評価項目のそれぞれに対し行われる。中間解析の対象となる症例は、治療期開始後12ヶ月(試験開始後24ヶ月時中間解析)、治療期開始後24ヶ月(試験開始後36ヶ月時中間解析)、36ヶ月(試験開始後48ヶ月時中間解析)以上経過した適格症例とする。

C. 研究結果

研究計画段階にあり、現段階で結果は得られていない。

D. 考察

これまで、AIP に対するステロイド治療について RCT はない。我が国の AIP に対するステロイド治療では、一定期間の維持療法の後投与が中止されることが多い。維持療法を継続した場合の再燃率について、Kamisawa ら¹²⁾は1年以上観察した AIP 22例中4例(18%)で、Hirano ら¹³⁾は平均観察期間23ヶ月(4~45ヶ月)の AIP 19例中6例(32%)で再燃が見られたと報告している(腓外病変の再燃を含む)。

一方、Mayo Clinic では維持療法のないステロイド治療プロトコールを採用している。すなわち、経口プレドニゾン40 mg/日を4週間投与後、5 mg/週で減量し合計11週間で投与を

終了する¹⁴⁾。このプロトコールで硬化性胆管炎を合併した AIP 症例(n=30)を治療した結果、16例(53%)が再燃を示したと報告されている(観察期間中央値29.5ヶ月)¹⁴⁾。

AIP のステロイド治療についての後向き研究として、研究班から比較的まとまった症例での報告がある¹¹⁾。この報告ではステロイド治療開始から2年以上観察した96例の AIP 症例を対象に、治療と予後を解析した。96例全例で経口プレドニゾロンによる初期治療後に維持療法が行われ、38例(40%)で再燃を認めた。再燃の形態として、膵病変のみの再燃が19例(50%)、膵外病変の再燃が11例(29%)、両者の再燃が8例(21%)であった。維持療法における経口プレドニゾロンの投与量別に再燃率を検討した結果、一定の維持療法後にステロイド療法を中止した症例が53.8%(n=26)と最も再燃率が高く、Mayo Clinic から報告された維持療法のない場合の再燃率¹⁴⁾と同じであった。また、維持投与量が多いほど再燃率は少なく、維持療法中止群と5mg/日以上ステロイド維持投与群における再燃率(26.3%; n=38)に有意差が見られた(p=0.025)。

以上の報告より AIP における再燃の抑制には維持療法の継続が有効である可能性が高い。ステロイドの抗炎症作用と免疫抑制作用が疾患の活動性を抑えていると考えられる。一方、AIP は基本的に予後良好な疾患であることに加え、高齢者の多い AIP 症例におけるステロイド長期投与の副作用を考慮した場合、一定の維持療法後には PSL 投与の中止が望まれる。

AIP の再燃に対しステロイドの維持療法は本当に有効であるのか？本研究は同治療の有用性についてのエビデンスを確立するため RCT を計画した。現在、我が国の多くの施設において、一定期間の維持治療後にステロイド投与が中止されていることを踏まえ、本試験の維持療法中止群として、緩解導入後に一定期間(ステロイド治療開始から6ヶ月まで)維持療法を行い、以後ステロイド剤の投与を中止するプロトコールとした。また、維持療法継続群として、経口プレドニゾロン5.0-7.5 mg/日を(治療開始から)3年間継続するプロトコールとした。こ

の2群で再燃率を比較し、AIP に対するステロイド維持療法の有用性を検証する予定である。

E. 結論

AIP に対するステロイド維持療法の有用性を検証するため、研究班参加施設を対象とした多施設共同ランダム化介入比較試験(非盲検)のプロトコールを作成した。

F. 参考文献

- 1) 西森 功, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎の疫学調査, 自己免疫性疾患に合併する慢性膵炎の実態調査. 平成15年度総括・分担研究報告書. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班, 北九州. 秀文社, 2003; 183-194.
- 2) Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J Gastroenterol* 2007; 42 (Suppl 18): 6-8.
- 3) Nishimori I, Tamakoshi A, Kawa S, Tanaka S, Takeuchi K, Kamisawa T, Saisho H, Hirano K, Okamura K, Yanagawa N, Otsuki M. Influence of steroid therapy on the course of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis: findings from a nationwide survey in Japan. *Pancreas* 2006; 32: 244-248.
- 4) Suda K, Nishimori I, Takase M, Oi I, Ogawa M. Autoimmune pancreatitis can be classified into early and advanced stages. *Pancreas* 2006; 33: 345-350.
- 5) 西森 功, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎における胆管病変—全国調査から. *肝胆膵* 2007; 54: 173-178.
- 6) 西森 功, 岡崎和一, 須田耕一, 川 茂幸, 神澤輝実, 田中滋城, 大原弘隆, 白鳥敬子, 成瀬達, 伊藤鉄英, 小泉 勝, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎の治療—厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患調査研究班の自己免疫性膵炎の治療に関するコンセンサス. *膵臓* 2005; 20: 343-348.
- 7) 西森 功, 岡崎和一, 須田耕一, 川 茂幸, 神澤輝実, 田中滋城, 大原弘隆, 白鳥敬子, 成瀬達, 伊藤鉄英, 小泉 勝, 大槻 眞. 自己免疫

性膵炎の治療についてのコンセンサス. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 平成16年度総括・分担研究報告書. 東京. アークメディア. 2005; 223-231.

- 8) 西森 功, 伊藤鉄英, 乾 和郎, 大原弘隆, 岡崎和一, 神澤輝実, 川 茂幸, 小泉 勝, 白鳥敬子, 下瀬川徹, 須田耕一, 田中滋城, 成瀬達, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎: 黄疸合併例の初期治療の実態調査. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 平成17年度総括・分担研究報告書. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 東京. アークメディア. 2006; 110-117.
- 9) Ito T, Nishimori I, Inoue N, Kawabe K, Gibo J, Arita Y, Okazaki K, Takayanagi R, Otsuki M. Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2007; 42 (Suppl 18): 50-58.
- 10) 岡崎和一, 川 茂幸, 神澤輝実, 成瀬 達, 田中滋城, 西森 功, 大原弘隆, 伊藤鉄英, 桐山勢生, 乾 和郎, 下瀬川徹, 小泉 勝, 須田耕一, 白鳥敬子, 山口武人, 山口幸二, 杉山政則, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎診断基準の改訂案. *膵臓* 2005; 20: 560-563.
- 11) 西森 功, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎のステロイド治療の可否と再発に関する検討. 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 平成19年度総括・分担研究報告書 東京. アークメディア, 2008; 137-144.
- 12) Kamisawa T, Okamoto A, Wakabayashi T, Watanabe H, Sawabu N. Appropriate steroid therapy for autoimmune pancreatitis based on long-term outcome. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 609-613.
- 13) Hirano K, Tada M, Isayama H, Yagioka H, Sasaki T, Kogure H, Nakai Y, Sasahira N, Tsujino T, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut* 2007; 56: 1719-1724.
- 14) Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, Topazian MD, Clain

JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Lindor K, Farnell MB. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134 : 706-715.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

Ⅲ. 自己免疫性膵炎
2) 各個研究プロジェクト

マウス自己免疫性膵炎における液性免疫反応の解析

研究報告者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座 教授

共同研究者

西尾彰功, 内田一茂, 福井寿郎（関西医科大学内科学第三講座）

【研究要旨】

MRL マウスを用いた実験的自己免疫性膵炎における自己抗体産生について検討した。膵炎発症マウスの血清中には、ヒト自己免疫性膵炎と同様にラクトフェリン、炭酸脱水酵素Ⅱに対する自己抗体に加え、膵分泌性トリプシンインヒビター(pancreatic secretory trypsin inhibitor; PSTI)に対する抗体産生が高率に認められた。合成ペプチドを用いた抗原エピトープ解析では、大部分の血清が PSTI のトリプシン結合部位と反応性を示し、抗 PSTI 抗体が PSTI 活性を阻害し膵炎の進展に関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

ヒト自己免疫性膵炎に類似したマウスモデルにおける自己抗体産生について検討する。

B. 研究方法

1) 膵炎モデルの作製

6週齢雌 MRL マウスの腹腔内に週2回 polyinosinic polycytidylic acid (poly I: C)を5 mg/kg(体重)投与して膵炎モデルを作製した。コントロールには phosphate buffered saline (PBS)を投与した。12週間投与後マウスを脱血死させ、血清は分離後-20度で凍結保存した。膵、肝臓、唾液腺、腎臓を摘出し病理組織学的検索を行った。

2) 膵炎の評価

膵炎の程度は下記のグレード分類を行った。0；単核球浸潤を認めない，1；腺房の破壊を伴わない間質への単核球浸潤，2；局所的な腺房の破壊を伴う単核球浸潤，3；びまん性腺房の破壊(一部腺房残存)，4；ラ氏島を除く膵全体の腺房破壊と線維化ないし脂肪織変性。

3) 免疫組織染色

膵における炎症細胞浸潤について、抗 B220 抗体、抗 CD138 抗体、抗 CD4 および抗 CD8 抗体を一次抗体に用いて、免疫組織染色で検討した。

4) 自己抗体測定

ラクトフェリン、炭酸脱水酵素Ⅱ、PSTI(いずれもウシ由来)を抗原とした ELISA 法で、血清中の自己抗体を測定した。グルタミン酸脱炭酸酵素に対する自己抗体は日本 SRL に測定を依頼した。

5) PSTI ペプチド合成

ウシ PSTI のマウスホモログであるアミノ酸56 残基よりなる serine protease inhibitor Kazak type 3(SPINK3)の合成ペプチド1(アミノ酸1-25)、ペプチド2(17-41)、ペプチド3(32-65)を作製し、マウス血清との反応性を ELISA 法で検討した。

(倫理面への配慮)

マウスを用いた実験に先立ち、大学の動物実験委員会に実験計画書を提出し承認を得た。

C. 研究結果

1) 膵炎の組織学的評価

12週間の poly I: C 投与により、膵炎発症マウスの膵臓は単核球を中心とした著明な炎症細胞浸潤と膵腺房の高度の破壊がみられ、線維化と脂肪変性を伴っていた。ラ氏島は保存されていた。膵炎スコアは poly I: C 投与6週後 1.8 ± 0.4 、12週後 3.5 ± 0.7 であった。

2) 膵の免疫組織染色

膵炎症細胞浸潤の主体は B220 陽性細胞(B

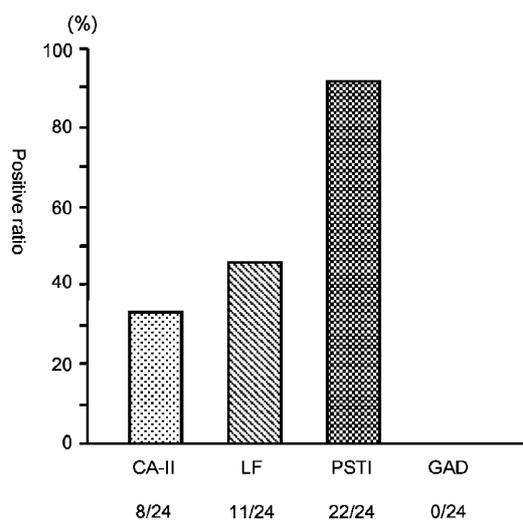


図1 膵炎マウスにおける各種自己抗体産生

細胞)で、濾胞形成を伴い膵実質内に広範に浸潤がみられた。CD138 陽性細胞(形質細胞)は濾胞近傍と間質に浸潤がみられた。CD4 及び CD8T 陽性細胞は主に濾胞周囲に認められた。

3) 自己抗体産生(図1)

膵炎発症マウス血清中の抗ラクトフェリン抗体は45.8%(11/24)に陽性で、抗炭酸脱水酵素II抗体は33.3%(8/24)に陽性であった。抗PSTI抗体は91.7%(22/24)に認められた。グルタミン酸脱炭酸酵素に対する抗体産生は認められなかった。

4) 抗PSTI抗体の抗原エピトープ

膵炎マウス血清はSPINK3合成ペプチド1(1-25)に82.3%(20/24)が反応し、合成ペプチド2(17-41)に75%(18/24)が反応したが、合成ペプチド3(32-56)に対する反応性は認められなかった。

D. 考察

ヒト自己免疫性膵炎の詳細な病態解明には、類似した動物モデルによる研究が不可欠である。MRLマウスは膵外分泌腺主体の膵炎を自然発症し、poly I:C投与で発症が促進され、ヒト自己免疫性膵炎に類似した動物モデルと考えられる。

本研究では膵炎マウスにおいてヒト自己免疫性膵炎と同様の自己抗体産生が認められた。以前の我々の検討では抗PSTI抗体は約30%の患者にみられたが、膵炎マウスでは91.7%と高率

に認められた。これは、ヒトと異なりマウスが均一な遺伝的背景を持つことが一因と考えられた。抗PSTI抗体の抗原エピトープ解析では、大部分の血清がウシPSTIのマウスホモログSPINK3蛋白のトリプシン結合部位(アミノ酸18-21)を含む合成ペプチドと反応性を示した。PSTIはトリプシンの膵内での異所性活性化を抑制して膵炎発症抑制に働いているが、PSTIの遺伝子異常による遺伝性膵炎が報告されている。自己免疫性膵炎における抗PSTI抗体産生がPSTIの活性を抑制してトリプシンの活性化を促して膵炎の進展に関与している可能性が示唆された。今後、抗PSTI抗体がPSTIの活性を抑制しトリプシンを活性化させるか更なる検討が必要である。

E. 結論

- 1) マウス自己免疫性膵炎では、ヒト免疫性膵炎と同様に、ラクトフェリン、炭酸脱水酵素IIに対する自己抗体産生に加え、PSTIに対する自己抗体が高率に認められた。
- 2) 抗PSTI抗体のエピトープ解析では大部分の血清がSPINK3のトリプシン結合部位と反応し、抗PSTI抗体がPSTI活性を阻害し膵炎の進展に関与している可能性が示唆された。

F. 参考文献

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakaguchi Y, Inaba M, Tsuda M, Quan GK, Omae M, Ando Y, Uchida K, Okazaki K, Ikehara S. The Wistar Bonn Kobori rat, a unique animal model for autoimmune pancreatitis with extrapancreatic exocrinopathy. Clin Exp Immunol. 2008; 152 (1): 1-12.
- 2) Fukui T, Mitsuyama T, Takaoka M, Uchida K, Matsushita M, Okazaki K. Pancreatic cancer associated with autoimmune pancreatitis in remission. Intern Med. 2008; 47 (3): 151-5.

- 3) Okazaki K. Are regulatory molecules for T cells involved in the development of autoimmune pancreatitis? *Am J Gastroenterol.* 2008 Mar; 103(3): 595-6.
- 4) Miyoshi H, Uchida K, Taniguchi T, Yazumi S, Matsushita M, TakaokaM, Okazaki K. Circulating naïve and CD4 + CD25 high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas.* 2008 Mar; 36(2): 133-40.

2. 学会発表

- 1) Kazuichi Okazaki. PSC with Autoimmune Pancreatitis(AIP) and Autoimmune Liver Disease. Digestive Disease Week and the 109th Annual Meeting of the AGA Institute. San Diego, 2008.
- 2) Miyoshi Hideaki, Kazushige uchida, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Kazuichi Okazaki. Analysis of regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. Digestive Disease Week and the 109th Annual Meeting of the AGA Institute. San Diego, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

自己免疫性膵炎に合併した硬化性胆管炎の診断における 経乳頭的胆管生検の検討

研究報告者 大原弘隆 名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学 准教授

共同研究者

中沢貴宏, 安藤朝章, 林 香月, 城 卓志 (名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学)

【研究要旨】

自己免疫性膵炎は高率に硬化性胆管炎を合併するが、肝門部に狭窄をきたす症例では肝門部胆管癌との鑑別が重要である。自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎12例を対象に経乳頭胆管生検の有用性について検討した。リンパ球形質細胞の浸潤は100% (12/12例)に、線維化は75% (9/12例)で認められたが、閉塞性静脈炎は1例も認めなかった。抗IgG4抗体を用いてもわずか2例のみが診断可能であった。自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎の診断において経乳頭的胆管生検の有用性は低いと考えられた。

A. 研究目的

我々は自己免疫性膵炎には高率に硬化性胆管炎 (sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis 以下 SC with AIP) が合併することを報告してきた¹⁾。さらに SC with AIP は胆管像により4つのタイプに分類されることを報告してきた²⁾。び慢性に多発狭窄をきたす症例では原発性硬化性胆管炎との鑑別が重要である。しかし胆管像を詳細に検討するといくつかの相違点が明らかになり、原発性硬化性胆管炎と自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎の鑑別はある程度可能である³⁾。しかし、肝門部に狭窄をきたす症例では肝門部胆管癌との鑑別が重要であるが、胆管像のみでは鑑別診断が困難な症例をしばしば経験する。

最近、Mayo Clinic より ImmunoglobulinG4-associated cholangitis という名前でその臨床像が報告された⁴⁾。彼らは自己免疫性膵炎の診断基準において、生検組織による診断の重要性を強調してきた。SC with AIP の診断においても、胆管生検を施行し、IgG4染色を施行することにより、88% (14/16) の症例で診断可能であったと報告している。

以上を背景に、SC with AIP の診断における経乳頭胆管生検の有用性について検討した。

B. 研究方法

2004年から2007年までに名古屋市立大学病院にて経乳頭的胆管生検を施行した SC with AIP 12例を対象とした(平均年齢73歳、男性10例、女性2例)。なお自己免疫性膵炎の診断は日本の診断基準に基づき診断した⁵⁾。

内視鏡的逆行性胆管造影に引き続いて Howell Biliary Introducer (Cook Medical Inc., Winston-Salem, NC, USA) を挿入してカップ径 1.5 mm の鉗子を用いて狭窄部より平均2~3回生検を施行した。

ホルマリンで固定後、パラフィン包埋された標本を用いて hematoxylin and eosin (HE) 染色, elastica van Gieson (EVG) 染色, 抗 IgG4 抗体 (MC011, dilution 1: 100; Birmingham, UK) を用いて immunoperoxidase 法にて検討した。DISCOVERY HX system automated immunostainer (Ventana) で免疫染色を施行した。

リンパ球形質細胞の浸潤の程度、線維化の程度は“なし”、“軽度”、“中等度”、の3段階で、閉塞性静脈炎は“なし”、“有り”の2段階で評価した。IgG4陽性の形質細胞数は5高視野を数えて平均した。

(倫理面への配慮)

本研究は名古屋市立大学倫理委員会の承認のもとに施行された。パラフィン切片をもちいた

表1 経乳頭的胆管生検の組織像のまとめ

所見	程度	症例数
リンパ球形質細胞浸潤	なし	0
	軽度	8
	中等度	4
線維化	なし	3
	軽度	8
	中等度	1
閉塞性静脈炎	なし	12
	有り	0
IgG4-陽性形質細胞(HPF)	0	6
	1	2
	10個以上	2

免疫組織学的検索であり、研究対象者のプライバシーは保護されており、倫理面の問題はないと考える。

C. 研究結果(表1)

12例に経乳頭的生検を施行していずれも十分な量の検体が採取可能であった。

1. リンパ球形質細胞の浸潤は100% (12/12例)で認められ、軽度の浸潤が8例、中等度の浸潤が4例であった。
2. 線維化は75% (9/12例)で認められ、軽度が8例、中等度が1例であった。
3. 以上のHE染色によるリンパ球形質細胞の浸潤、線維化の所見によりSC with AIPと診断可能な症例は1例も認めなかった。
4. 閉塞性静脈炎は1例も認めなかった。
5. IgG4陽性の形質細胞の浸潤は1個のみ認められた症例が2例で、診断に有用な10個以上の浸潤を認めた症例はわずか2例のみ (16.6%)であった。

D. 考察

本研究においては、HE染色のみでSC with AIPと診断可能であった症例は1例も認めず、さらに抗IgG4抗体を用いても診断に有用な10個以上の浸潤を認めた症例はわずか2例のみであった。

SC with AIPの経乳頭的胆管生検の有用性についてまとめた報告が2つなされている。浜野らはAIPの合併が明らかでないSCに対して経乳頭的胆管生検を施行し、抗IgG4

抗体による染色を行うと診断に有用であったと報告している⁶⁾。また前述のMayo clinicの論文においてはIgG4染色を施行することにより、88% (14/16)の症例で診断可能であったと報告されている⁴⁾。

本研究では、十分な量の胆管組織が得られたにもかかわらず、多くの症例において抗IgG4抗体を用いても診断に有用な所見が得られなかった。その理由として、採取された組織の深さが不十分であった、またはSC with AIPの病変の広がり均一でなくまばらに広がっているために有用な所見が得ることができなかった可能性が考えられた。全らはSC with AIPの病理学的検討では、病変は不均一に分布していることを報告しており⁷⁾、生検部位により所見が異なる可能性が示唆される。

膵臓に関しても、AIPの診断に有用な膵臓の組織を採取することは難しいとされている。EUS-FNABにて得ることは難しく、true cut針による生検が推奨されているが、十二指腸からの操作性に問題があり胃内からのアプローチに限られている。またBanらは体外式の超音波下にcore biopsyを施行しても26%にしか診断に有用でなかったと報告している⁸⁾。

E. 結論

SC with AIPの診断において経乳頭的胆管生検の有用性は現段階では低いと考えられた。今後の課題として生検部位、生検方法の工夫が必要である。

F. 参考文献

1. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Aoki S, Kobayashi S, Okamoto T, Nomura T, Joh T, Itoh M. Clinical differences between primary sclerosing cholangitis and sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30: 20-5.
2. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Joh T. Schematic classification of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis by cholangiography. *Pancreas* 2006; 32: 229.
3. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Aoki S,

Kobayashi S, Okamoto T, Imai H, Nomura T, Joh T, Itoh M. Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 937-44.

- 4 Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk T, Takahashi N, Levey MJ, Topazian M, Clain J, Pearson R, Petersen B, Vege SS, Lindor K, Farnell M. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706-15.
- 5 Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, Ohara H, Ito T, Kiriya S, Inui K, Shimosegawa T, Koizumi M, Suda K, Shiratori K, Yamaguchi K, Yamaguchi T, Sugiyama M, Otsuki M. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006; 41: 626-31.
- 6 Hamano H, Kawa S, Uehara T, Ochi Y, Takayama M, Komatsu K, Muraki T, Umino J, Kiyosawa K, Miyagawa S. Immunoglobulin G4-related lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis that mimics infiltrating hilar cholangiocarcinoma: part of a spectrum of autoimmune pancreatitis? *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 152-7.
- 7 Zen Y, Harada K, Sasaki M, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1193-1203.
- 8 Bang SH, Kim MH, Kim do H, et al. Is pancreatic core biopsy sufficient to diagnose autoimmune chronic pancreatitis? *Pancreas* 2008; 36: 84-9.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takada H, Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Naito I, Okumura F, Tanaka H, Yamada T, Takahashi S, Joh T. Role of osteopontin in calcification in autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2008 Jul 24.

[Epub ahead of print].

- 2) Hirano A, Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Tanaka H, Naito I, Okumura F, Yokoyama Y, Joh T. Liver atrophy and portal stenosis in two cases of sclerosing cholangitis associated with autoimmune pancreatitis. *Inter Med* 2008; 47: 1-20.
- 3) Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Okumura F, Togawa S, Kitajima Y, Ban T, Miyabe K, Ueno K, Yamashita H, Joh T, Sano H. A case of obstructive jaundice caused by impaction of a pancreatic stone in the papilla for which a needle knife precut papillotomy was effective. *JOP. J Pancreas (Online)* 2008; 9: 520-525.
- 4) Naitoh I, Ohara H, Okayama Y, Nakazawa T, Ando T, Hayashi K, Okumura F, Kitajima Y, Ban T, Miyabe K, Ueno K, Joh T, Sano H. Pseudocyst in the pancreatic tail associated with chronic pancreatitis successfully treated by transpapillary cyst drainage. *Case Rep Gastroenterol* 2008; 2: 390-397.
- 5) Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Naito I, Okumura F, Tanaka H, Sano H, Joh T. Clinical course and indications for steroid therapy of sclerosing cholangitis associated with autoimmune pancreatitis. *Hepato Gastroenterol* in press.
- 6) 中沢貴宏, 大原弘隆, 安藤朝章, 今井英人, 林 香月, 田中創始, 小川観人, 内藤 格, 奥村文浩, 城 卓志. 自己免疫性膵炎に伴う硬化性胆管炎. *肝胆膵* 2008; 56: 223-232.
- 7) 中沢貴宏, 大原弘隆, 安藤朝章, 林 香月, 城 卓志. 自己免疫性膵炎に伴う硬化性胆管炎の特徴. *日消誌* 2008; 105: 502-510.
- 8) 中沢貴宏, 大原弘隆, 安藤朝章. 自己免疫性膵炎 診断 臨床症状・膵外病変. 下瀬川徹編. 膵疾患へのアプローチ. 中外医学社 東京. 2008; 169-177.

2. 学会発表

- 1) 中沢貴宏, 安藤朝章, 大原弘隆. 自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎の再発および悪化に関する検討. 第38回日本膵臓病学会大会 福岡 2008年5月9日.
- 2) 能登原憲司, 中沢貴宏, 大原弘隆. 炎症細胞浸潤の消退をきたした lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis の2例 第39回日本膵臓病学会大会 東京 2008年7月31日.
- 3) 奥村文浩, 大原弘隆, 中沢貴宏, 安藤朝章, 林 香月, 田中創始, 内藤 格, 小川観人, 高田博樹, 伊藤和幸, 佐野 仁. ESWL を第一選択とした膵石治療の長期予後の検討. 第39回日本膵臓病学会大会 東京 2008年7月31日.
- 4) 中沢貴宏, 安藤朝章, 大原弘隆. 原発性硬化性胆管炎と自己免疫性膵炎に関連する硬化性胆管炎の検討. 消化器病学会 2008年.
- 5) 中沢貴宏, 大原弘隆, 城 卓志. 硬化性胆管炎の臨床像の特徴についての検討 JDDW 2008 第55回日本消化器病学会大会 東京 2008年10月2日.
- 6) 内藤 格, 中沢貴宏, 大原弘隆. 硬化性胆管炎診断における ERC の有用性—胆管腔内超音波, 内視鏡的胆管生検も含めて— JDDW 2008 第76回日本消化器内視鏡学会総会 東京 2008年10月3日.
- 7) 奥村文浩, 中沢貴宏, 大原弘隆. 自己免疫性膵炎に対するステロイド治療の有用性の検討. JDDW 2008 第55回日本消化器病学会大会 東京 2008年10月1日.
- 8) 中沢貴宏, 大原弘隆, 安藤朝章. 原発性硬化性胆管炎と自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎の臨床像の検討. 第44回日本胆道学会 2008年9月20日.
- 9) 奥村文浩, 中沢貴宏, 大原弘隆. 膵石症における内視鏡的膵管ステンティング (EPS) の有効性の検討. JDDW 2008 第55回日本消化器病学会大会 東京 2008年10月2日.
- 10) Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi

K, Naito I, Okumura F, Tanaka H, Joh T. Clinical evaluation of primary sclerosing cholangitis, sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and IgG4 related sclerosing cholangitis without autoimmune pancreatitis. UEGW2008 Wien 2008年10月21日.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

自己免疫性膵炎の涙腺機能の検討

研究報告者 神澤輝実 東京都立駒込病院内科 部長

共同研究者

今井光穂, 安食 元, 江川直人（東京都立駒込病院内科）

【研究要旨】

治療前の自己免疫性膵炎患者11例において、シルマーテストによって涙腺機能を検索した。シルマーテストにて涙の流出量が、どちらか一方でも5 mm 以下の場合、涙腺機能低下と判定した。さらに早朝に唾液を採取し、唾液中のNa+と $\beta 2$ microglobulin 値を測定した。涙腺機能低下例と正常例の臨床像、唾液腺機能を比較検討した。涙腺機能の低下を7例(64%)で認めた。涙腺機能正常例と低下例で、自己免疫性膵炎の診断時の年齢、性別、涙腺腫大と唾液腺腫大の頻度に明らかな有意差はなかった。有意差はないが、涙腺機能低下例におけるIgG4の平均値は、正常例より高値であり、涙腺機能低下例における唾液中のNa+と $\beta 2$ microglobulin の平均値は、正常例より高値であった。ステロイド治療後、涙腺機能が低下していた5例中3例で涙腺機能の改善を認めた。自己免疫性膵炎患者では、唾液腺機能と同様に、高率に涙腺機能の低下を認め、自己免疫性膵炎は全身性疾患で全身諸臓器に機能的障害をきたしていることが推察された。

A. 研究目的

我々は、自己免疫性膵炎はIgG4が関連した全身性疾患である可能性を報告してきた^{1,2)}。現在まで自己免疫性膵炎患者の涙腺機能の報告はない。自己免疫性膵炎が全身性疾患であるか否かを明らかにする一手段として、自己免疫性膵炎患者の涙腺機能を検索した。

B. 研究方法

治療前の自己免疫性膵炎患者11例において、シルマーテストによって涙腺機能を検索した。シルマーテストは、開眼状態で5分間下眼瞼に試験紙を当てて涙の流出量を調べる方法である。ステロイド治療を施行した7例で、ステロイド治療後もシルマーテストを行った。シルマーテストの正常値は10 mm～25 mmで、5 mm 以下は涙腺機能低下と判断される³⁾。さらに早朝に唾液を採取し、唾液中のNa+と $\beta 2$ microglobulin 値を測定した。涙腺機能低下例と正常例の臨床像、唾液腺機能を比較検討した。

(倫理面への配慮)

シルマーテストは、苦痛も無く広く一般的に

用いられている簡便な検査法であり、また研究対象者のプライバシーは保護されており、倫理面に特に問題はないと考える。

C. 研究結果

1. 涙腺機能低下例と正常例の比較

両眼ないし片眼の涙腺機能の低下を7例(64%)で認めた。涙腺機能正常例と低下例で、自己免疫性膵炎の診断時の年齢、性別、涙腺腫大と唾液腺腫大の頻度に明らかな有意差はなかった。血中IgG4は、全例で高値を示した。有意差はないが、涙腺機能低下例におけるIgG4の平均値は、正常例より高値であり、涙腺機能低下例における唾液中のNa+と $\beta 2$ microglobulin の平均値は、正常例より高値であった(表1)。

2. ステロイド治療後の涙腺機能の変化

ステロイド治療を施行した7例のうち、涙腺機能が低下していた5例中3例でステロイド治療後涙腺機能の改善を認めた。改善がみられなかった2例では、初回検査後からの期間が8年と10年と長期であった(表2)。

表1 自己免疫性膵炎患者における涙腺機能正常例と低下例の臨床的比較検討

	Normal lacrimal gland function (n=4)	Lacrimal gland dysfunction (n=7)	p value
Schirmer's test* (mm)	8.2±2.4	4.3±1.5	.005
Age* (years old)	64.2±6.5	61.8±9.4	.749
Male/Female	2/2	5/2	.575
Swelling of lachrymal glands +	1(25%)	0(0%)	.363
Swelling of salivary glands +/-	1(25%)	4(57%)	.545
Serum IgG4* (mg/dl)	368.8±356.4	899.1±730.7	.185
Na+ in saliva* (mEq/l)	19.4±8.4	24.2±18.5	.334
β2 microglobulin in saliva* (mg/l)	1.6±0.8	2.8±1.4	.161

*: mean ± SD

表2 自己免疫性膵炎患者におけるステロイド治療前後のシルマーテストの変化

Case	right lacrimal gland (mm)		left lacrimal gland (mm)		Interval between the tests (months)
	Before	After	Before	After	
1	20	6	5*	7	2
2	2*	4	1*	3	4
3	4*	6	7	9	6
4	13	7	7	7	12
5	12	7	11	8	48
6	5*	5	6	8	96
7	7	3	5*	3	120

*: impaired lacrimal gland function

D. 考察

自己免疫性膵炎にみられる硬化性胆管炎，硬化性胆嚢炎，硬化性唾液腺炎，後腹膜線維症などの多彩な膵外病変の病理組織像は膵と同様であり，さらに自己免疫性膵炎患者のほぼ全身諸臓器にIgG4陽性形質細胞の浸潤が認められた。これらの変化はステロイド治療により改善したことより，我々は全身諸臓器にTリンパ球とIgG4陽性の形質細胞の密な浸潤を呈するIgG4関連硬化性疾患という新しい疾患の概念を提唱し，自己免疫性膵炎はこの全身性疾患の膵病変である可能性を考えた^{1,2)}。近年，Mikulicz病患者では血中IgG4値が上昇し，その唾液腺や涙腺には多数のIgG4陽性形質細胞

が浸潤していることより，Mikulicz病は自己免疫性膵炎の唾液腺，涙腺病変である可能性が指摘されている⁴⁾。また，涙腺に関しては，chronic sclerosing dacryoadenitisという概念が提唱されている⁵⁾。

我々は以前に，自己免疫性膵炎患者の唾液腺機能を唾液腺シンチグラフィと唾液の生化学(唾液中のNa+値は唾液腺の再吸収能を表わし，β2 microglobulin値は炎症の程度を表わす)により検索したところ，唾液腺腫大の有無にかかわらず，唾液腺機能は多くの例で低下しており，ステロイド治療により改善を認めたと⁶⁾。また，唾液腺機能の低下の程度は，血中IgG4値が高い例でより高度であった⁷⁾。

今回の検討では，涙腺腫大の有無にかかわらず，自己免疫性膵炎患者の64%で涙腺機能の低下を認めた。涙腺機能低下例では，血中IgG4値が高く，唾液腺機能が低下している傾向がみられた。また，ステロイド治療により，ステロイド開始半年内の例では，改善の程度は軽度であるが，涙腺機能の改善が認められた。これらより，自己免疫性膵炎患者の涙腺機能は，唾液腺機能と同様の機序で低下していると考えられ，自己免疫性膵炎は全身性疾患で全身諸臓器に機能的障害をきたしていることが推察された。

E. 結論

自己免疫性膵炎患者では，唾液腺機能と同様に，高率に涙腺機能の低下を認めた。自己免疫性膵炎は全身性疾患で全身諸臓器に機能的障害をきたしていることが推察された。

F. 参考文献

1. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Egawa N, Nakajima H. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003; 38: 982-904.
2. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 2006; 41: 613-625.
3. Su S-B, Lu C-W, Sheen J-W, Kuo S-C, Guo H-R.

Tear secretion dysfunction among women workers engaged in light-on tests in the TFT-LCD industry. *BMC Public Health* 2006; 6: 303.

4. Yamamoto M, Harada S, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, Takahashi H, Imai K. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjogren's syndrome. *Rheumatology* 2005; 44: 227-234.
5. Takahashi M, Kawano M, Zen Y, Minato H, Yamada K, Sugiyama K. IgG4-related chronic sclerosing dacryoadenitis. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 1575-1578.
6. Kamisawa T, Egawa N, Inokuma S, Tsuruta K, Okamoto A, Kamata N, Nakamura T, Matsukawa M. Pancreatic endocrine and exocrine function and salivary gland function in autoimmune pancreatitis before and after steroid therapy. *Pancreas* 2003; 27: 235-238.
7. Kamisawa T, Tu Y, Sasaki R, Egawa N, Kamata N, Sasaki T. The relationship of salivary gland function to elevated serum IgG4 in autoimmune pancreatitis. *Intern Med* 2007; 46: 435-439.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

自己免疫性膵炎における結節性膵炎像の検討

研究報告者 須田耕一 東京西徳洲会病院病理科顧問・順天堂大学名誉教授

共同研究者

高瀬 優, 福村由紀, 内藤嘉紀, 阿部 寛, 柿沼千早, 八尾隆史
(順天堂大学人体病理病態学)

【研究要旨】

本邦の自己免疫性膵炎の組織像は lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) で、我々の観察では小葉間・小葉内線維化が特徴である。しかし一部に慢性膵炎の特徴である硬変様の小葉間線維化(結節性膵炎像)を認めることがある。LPSP 8 例に対し結節性膵炎像の有無を検討し、その診断上の妥当性を検討した。結節性膵炎像と背景の LPSP 部分に対し、E.V.G 染色で閉塞性静脈炎の有無を調べ、抗 IgG4 の免疫染色で IgG4 陽性形質細胞数を Kamisawa らの基準にほぼ準じ高倍率で一視野あたりの陽性細胞数が、0-9/10-29/30-99/100個以上を -/1+/2+/3+ と定量化した。結果として結節性膵炎像を 3 例に認めた。閉塞性静脈炎は 3 例とも結節性膵炎像と LPSP 部分に認めた。IgG4 陽性形質細胞の評価は、結節性膵炎像/LPSP 部分で 1+/1+, 1+/2+, 1+/2+ であり、結節性膵炎像と LPSP 部分の評価が同等と考えられた。以上より LPSP 内の結節性膵炎像はその部分像として矛盾しなかった。

A. 研究目的

本邦の自己免疫性膵炎 autoimmune pancreatitis (AIP) はその典型的な組織像が lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)¹⁾ である。LPSP では、リンパ球・形質細胞浸潤のほかに、硬化性と称される線維化、閉塞性静脈炎^{2,3)} および IgG4 陽性形質細胞の浸潤⁴⁾ が特徴的である。我々は LPSP の線維化が小葉間および小葉内線維化であるとし^{5,6)}、炎症性細胞浸潤の少ない症例においても LPSP の診断を行っている。しかし、LPSP の一部に慢性アルコール性膵炎の特徴である硬変様の小葉間線維化すなわち、結節性膵炎像^{7,8)} を認めることがある。

そこで、今回 LPSP と診断された症例で結節性膵炎像がみられるか否かを調べ、それが LPSP の部分像として妥当か、矛盾しないかを検討した。

B. 研究方法

対象は順天堂医院および関連施設で得られた AIP 切除例 8 例である。組織学的に LPSP に

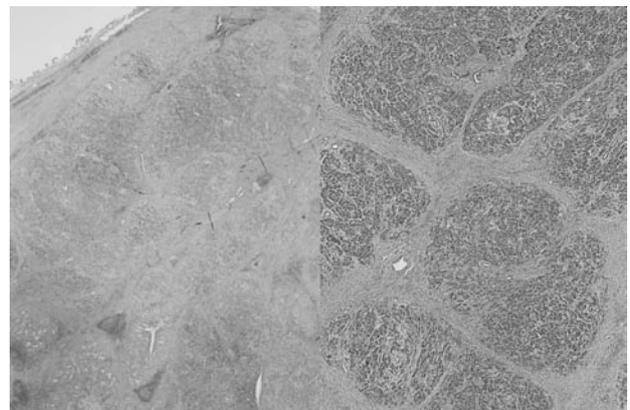


図 1 結節性膵炎像

左：lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (症例 8) における結節性膵炎像 (H.E. 染色, ×100)
右：慢性アルコール性膵炎における結節性膵炎像 (43 才, 男性, H.E. 染色, ×100)

相当する像を AIP とした。

切除検体はいずれもホルマリン固定後にパラフィン包埋し、4 μm の薄切片を作成し、H.E. および E.V.G. 染色を行った。形質細胞に対しては免疫組織化学的に IgG4 を染色した (抗 IgG4 抗体：製造元, The Binding Site ; クローン, polyclonal ; 希釈倍率, 500 倍)。H.E. 染色標本で結節性膵炎像を検討したのち、E.V.G. 染色で閉塞性静脈炎の有無を調べ、次

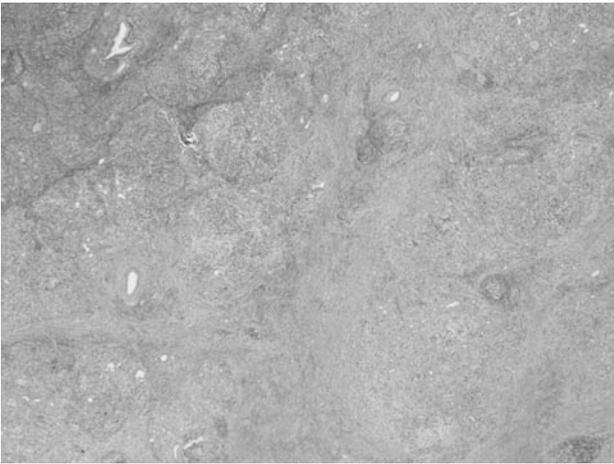


図2 結節性膵炎像を有する lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (症例8, H.E. 染色, ×100)

左半分は小葉間線維化からなる結節性膵炎像を呈し, 炎症性細胞浸潤は少なく, 腺房の萎縮も軽度である。

右半分は lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis 部分であり, 小葉間・小葉内線維化を示す。炎症性細胞は多く, 腺房の萎縮は高度である。

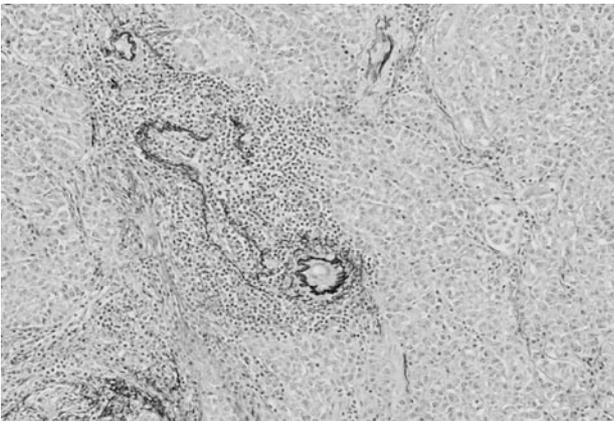


図3 結節性膵炎像における閉塞性静脈炎 (症例8)

リンパ球・形質細胞の浸潤部に閉塞性静脈炎を認める。(E.V.G. 染色, ×200)

に IgG4 陽性形質細胞を定量化した。観察は結節性膵炎像の内部とし, LPSP 部分に接したところを除いて行った。IgG4 に対する免疫染色の評価は, Kamisawa ら⁹⁾の基準にほぼ準じた。すなわち, 高倍率で一視野あたりの陽性細胞数が, 0-9 個を(-), 10-29 個を(1+), 30-99 個を(2+), 100 個以上を(3+)とした。

通常染色であること, および遺伝子・タンパクの検索を行っていないことから, 倫理上の問題はないと考えられる。

C. 研究結果

8 例の内訳は男 7 例, 女 1 例, 年齢は 52-74 歳 (平均 63 歳) で, 施行された切除術式は膵頭

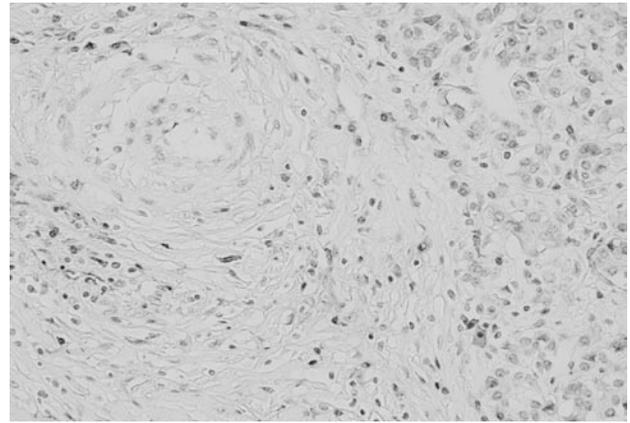


図4 結節性膵炎像における IgG4 陽性形質細胞 (症例8)

IgG4 陽性形質細胞の評価は(1+)である。(IgG4 に対する染色, ×400)

十二指腸切除術 (PD) 4 例, 膵体尾部切除術 (DP) 4 例である。いずれも臨床的に腫瘤を形成し, 膵癌・膵腫瘍を疑われ切除された。結節性膵炎像は 8 例中 3 例に認め (図 1), うち 2 例が PD であった (表 1)。

結節性膵炎像の大きさは, 症例 5 が径 3 mm 大 (PD 例), 症例 6 が径 10 mm 大 (PD 例) および症例 8 が 13×5 mm (DP 例) であった。

3 例の結節性膵炎像はいずれも LPSP の辺縁部にあり, 境界が比較的明瞭であった。炎症性細胞浸潤, 腺房の萎縮は結節性膵炎像より LPSP 部分に強かった (図 2, 表 2)。閉塞性静脈炎は結節性膵炎像, LPSP 部分ともに認めた (図 3)。IgG4 陽性形質細胞は, 結節性膵炎像では 3 例とも (1+) で, LPSP 部分では 1 例が (1+), 2 例が (2+) であった (図 4)。

D. 考察

今回の検討より, 結節性膵炎像には閉塞性静脈炎を認め, IgG4 陽性形質細胞は背景となる LPSP のそれと同様の評価であった。LPSP の組織像は周知のようにリンパ球・形質細胞の浸潤を伴った sclerotic な線維化が特徴であり, これに加えて閉塞性静脈炎と IgG4 陽性形質細胞が重視されている。したがって, 今回の検討した結節性膵炎像は LPSP の部分病変として妥当であった。

我々は膵の線維化パターンと膵炎・膵障害の成因を関連付けている⁵⁾。すなわち, AIP で見

表 1 自己免疫性膵炎(LPSP)の病理組織像

症例	年齢/性	術式	大 き さ		IgG4 陽性形質細胞		閉塞性静脈炎	
			LPSP	結節性膵炎像	LPSP 部分	結節性膵炎像	LPSP 部分	結節性膵炎像
1	59/男	DP	3×2 cm	(標本)	2+		+	
2	62/男	DP	5×3.3 cm	(標本)	2+		+	
3	67/男	DP	径 6 cm	(画像)	2+		+	
4	61/男	PD	3.5×2 cm	(標本)	2+		+	
5	61/女	PD	3.7×2 cm	(標本)	2+	1+	+	+
6	74/男	PD	径 3 cm	(画像)	2+	1+	+	+
7*	68/男	PD	3.5×3 cm	(標本)	1+		+	
8	52/男	DP	2.3×2 cm	(標本)	1+	1+	+	+

空白部分は該当しない。

*, 検体の一部のみの検索

PD, pancreaticoduodenectomy; DP, distal pancreatectomy

LPSP, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis

表 2 結節性膵炎像を伴った LPSP の組織学的特徴

	結節性膵炎像	LPSP 部分
繊維化	小葉間	小葉間・小葉内
炎症性細胞浸潤	少ない	多 い
腺房の萎縮	ごく軽度	強 い

LPSP, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis

られる小葉間・小葉内線維化は癌の上流近傍に生じる閉塞性膵炎像であり、アルコールや特発性膵炎の慢性での硬変様を示す小葉間線維化と異なっている。2つの線維化パターンのうち小葉間線維化に蛋白栓・膵石等の閉塞機転が加わると小葉間・小葉内線維化を呈するが、小葉間・小葉内線維化が小葉間線維化にはならない。今回、3例にみられた結節性膵炎像は、LPSPとして矛盾しないものの、通常のLPSP部分が進行したものか、それとも慢性膵炎への移行像なのか、さらなる検討が待たれる。

E. 結論

自己免疫性膵炎において、LPSP (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis) 像の辺縁に見られた結節性膵炎像は、閉塞性静脈炎・IgG4陽性形質細胞の検討から、LPSPの一部として妥当である。

(謝辞)

症例の検討をお許しいただいた名古屋医療センター研究診断科 市原周科長、森谷鈴子先生に感謝申し上げます。

F. 参考文献

1. Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. Hum Pathol 1991; 22: 387-395.
2. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, et al. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. Am J Surg Pathol 2003; 27: 1119-1127.
3. Zamboni G, Luttges J, Capelli P, et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. Virchows Arch 2004; 445: 552-563.
4. Zahng L, Notohara K, Levy MJ, et al. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. Mod Pathol 2007; 20: 23-28.
5. Suda K, Takase M, Fukumura Y, et al. Histopathologic characteristics of autoimmune pancreatitis based on comparison with chronic pancreatitis. Pancreas. 2005; 30: 355-358.
6. 高瀬 優, 須田耕一. 【自己免疫性膵炎 最前線】自己免疫性膵炎臨床診断基準2006の解説. 病理診断 膵臓 2007; 22: 646-650.
7. Suda K, Mogaki M, Oyama T, et al. Histopathologic and immunohistochemical studies on alcoholic pancreatitis and chronic obstructive pan-

creatitis: special emphasis on ductal obstruction and genesis of pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1990; 85: 271-276.

8. Suda K, Takase M, Takei K, et al. Histopathologic and immunohistochemical studies on mechanism of interlobular fibrosis of the pancreas. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124: 1302-1305.
9. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2002; 52: 683-687.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

IgG4 関連疾患患者の血清 IgG, IgG4 値はリンパ節腫脹の程度と相関する

研究報告者 能登原憲司 倉敷中央病院病理検査科 主任部長

共同研究者

和仁洋治, 津嘉山朝達, 内野かおり (倉敷中央病院病理検査科)

藤原弥生, 上田恭典 (倉敷中央病院血液内科), 新井 修 (倉敷中央病院消化器内科)

島津 裕 (京都大学医学部附属病院血液腫瘍内科)

【研究要旨】

自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis ; 以下 AIP) にリンパ節腫大が合併することは以前から報告され、近年、そのようなリンパ節病変が IgG4 関連疾患の 1 つと認識されつつある。以前私たちが “IgG4 関連リンパ節症” を検討した際には、患者血清 IgG, IgG4 値が極めて高値である症例が多かった。そこで IgG4 関連疾患の患者において、リンパ節病変の有無あるいはその広がり と血清 IgG, IgG4 値は関連、相関するという仮説を立て、検証を行った。CT, MRI, FDG-PET にて全身の画像検索が行われた 21 例の IgG4 関連疾患患者を対象とした。1 cm 以上のリンパ節を腫大ありとした。リンパ節腫大は 1 領域から 8 領域 (中間値 : 3 領域) にみられ、血清 IgG は 21 例中 17 例で 1,800 mg/dl 以上、IgG4 は 19 例中 17 例で 135 mg/dl 以上であった。領域ごとに検討すると、IgG は頸部、腋窩、脾門部、傍大動脈、腸骨、鼠径の各リンパ節腫大がみられた症例で、IgG4 は腋窩、傍大動脈、腸骨、鼠径の各リンパ節腫大がみられた症例で有意により高値であった。リンパ節腫大のみられた領域数と血清 IgG 値および IgG4 値の相関係数はそれぞれ、0.80 ($P < 0.001$), 0.81 ($P = 0.004$) であった。特定の領域のリンパ節腫大、リンパ節腫大のみられる領域数は、IgG4 関連疾患の活動性を反映する所見と考えられ、その評価は臨床的に有用であることが示唆された。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis ; 以下 AIP) の合併病変としてリンパ節腫脹が報告されている^{1~3}。このようなリンパ節においては組織学的に、リンパ濾胞および形質細胞の過形成、著明な IgG4 陽性形質細胞の浸潤がみられ、IgG4 の免疫染色を併用することにより病理診断が可能である^{4~6}。私たちはこのようなリンパ節病変を IgG4 関連リンパ節症と呼び、ルーチンで行われるリンパ節生検の検体の中にもこの病変が存在していることを明らかにした⁴。

自験例の検討の中で、IgG4 関連リンパ節症の患者では血清 IgG, IgG4 値が極めて高値を示すことが明らかとなった。そこでリンパ節病変の有無あるいはその広がりが IgG4 関連疾患患者の血清 IgG, IgG4 値と関連、相関するという仮説の下、以下の検討を行った。

B. 研究方法

IgG4 関連病変と診断された患者の中で、CT, MRI あるいは FDG-PET にて全身の画像検索が行われた 21 症例を対象とした。内訳は AIP 16 例、IgG4 関連リンパ節症 3 例、硬化性唾液腺炎 2 例、肺炎症性偽腫瘍 1 例、間質性肺炎 1 例、間質性腎炎 1 例 (重複症例あり) である。AIP の診断は本邦の診断基準⁷を満たすものとし、その他の症例は組織学的に IgG4 関連病変であると確定したもののみを対象とした。

リンパ節領域は悪性リンパ腫の Ann Arbor 病期分類に準拠し、CT, MRI あるいは FDG-PET にてそれぞれの領域におけるリンパ節腫大の有無を判定した。1 cm 以上のリンパ節を腫大ありとした。血清 IgG, IgG4 値は画像検査と同時期のものを採用した。それぞれの領域ごとにリンパ節腫大あり、なしの群で IgG, IgG4 値を比較し、さらにリンパ節腫大のみられた領域数と IgG, IgG4 値の相関を検討した。

表 1 領域別リンパ節腫大の有無と血清 IgG, IgG4 値の比較

	腫大症例数 (総数: 21)	血清 IgG (mg/dl)			血清 IgG4 (mg/dl)		
		腫大有	腫大無	P 値	腫大有	腫大無	P 値
頸部	10	4542 ± 2524	2189 ± 572	0.031	1563 ± 1565	741 ± 1043	NS
縦隔	17	3392 ± 2121	2960 ± 2383	NS	1338 ± 1450	351 ± 154	NS
肺門	6	3040 ± 2181	3417 ± 2158	NS	1393 ± 1847	1060 ± 1253	NS
腋窩	4	5869 ± 2067	2707 ± 1667	0.008	2305 ± 1152	817 ± 1242	0.017
脾門部	5	5086 ± 2484	2754 ± 1717	0.018	1700 ± 1502	927 ± 1281	NS
傍大動脈	6	6195 ± 1783	2155 ± 520	0.001	2158 ± 1609	656 ± 930	0.009
腸間膜	10	3462 ± 2659	3171 ± 1599	NS	1037 ± 1535	1234 ± 1182	NS
腸骨	5	5333 ± 2385	2677 ± 1633	0.009	3010 ± 1210	629 ± 857	0.015
鼠径・大腿	3	6755 ± 1216	2732 ± 1620	0.013	2600 ± 1212	855 ± 1209	0.029

NS: not significant

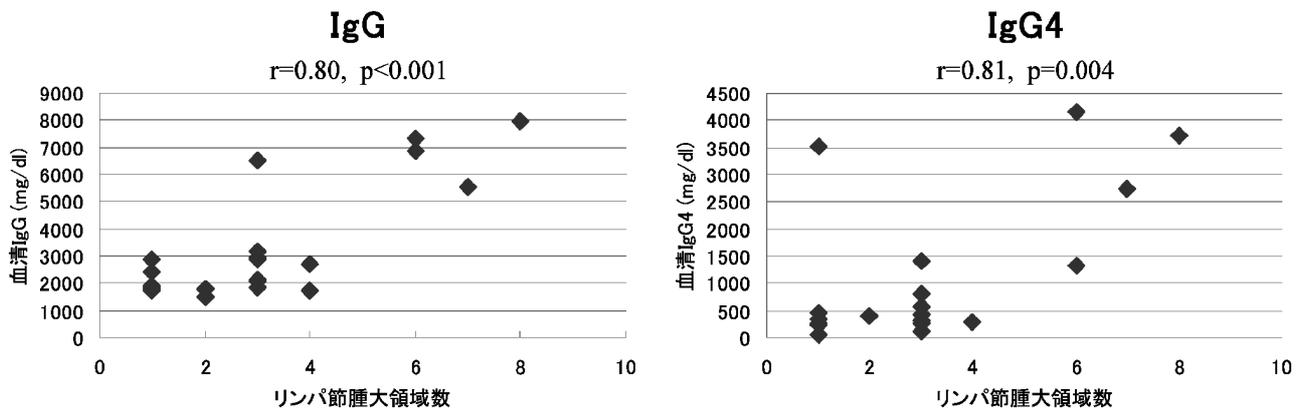


図 1 リンパ節腫大のみられた領域数と血清 IgG, IgG4 値の相関

(倫理面への配慮)

この研究は倉敷中央病院病理検査科および血液内科を中心として、個人情報保護に配慮を払いながら行われた。この研究は診断目的で過去に得られた検査データを用いる後向き研究で、研究対象者に与える不利益、危険性は最小限であり、また被験者の権利を脅かす危険性も低い。倫理面の問題はないと考える。

C. 研究結果

1 領域から 8 領域にリンパ節腫大がみられ、13 症例では 3 領域以上にリンパ節腫大を認められた。11 例では横隔膜上・下いずれにもリンパ節腫大が認められた。IgG は全例で検出され、分布は 1,500~7,953 (中間値 2,432) mg/dl で、17 例は 1,800 mg/dl 以上の高値を示した。IgG4 は 19 例で検出されており、分布は 67.7~4,140 (中間値 436) mg/dl で、17 例では 135 mg/dl 以上の高値であった。

領域ごとに検討すると、IgG については頸

部、腋窩、脾門部、傍大動脈、腸骨、鼠径リンパ節の腫大がみられた群で、IgG4 については腋窩、傍大動脈、腸骨、鼠径リンパ節の腫大がみられた群で有意により高値であった(表 1)。

リンパ節腫大のみられた領域数と血清 IgG 値および IgG4 値の相関は図 1 に示す通りである。IgG 値の相関係数は 0.80 ($P < 0.001$)、IgG4 値の相関係数は 0.81 ($P = 0.004$) で、いずれも有意な相関がみられた。

D. 考察

AIP およびその関連病変にリンパ節腫脹を合併することは以前から指摘されている。Kamisawa らは 25 例の AIP 患者の検討で、4 例に頸部リンパ節腫脹が、開腹術の行われた 8 例のうち 5 例に腹部リンパ節腫脹が認められたと報告し¹⁾、Hamano らは、AIP 患者の約 80% に肺門リンパ節腫脹が認められたと報告している^{2,3)}。

最近の報告により、IgG4 関連リンパ節症の

病理像が明らかになりつつある^{4~6)}。諸家の報告は一致しており、リンパ濾胞と形質細胞の過形成が基本像で、好酸球浸潤を伴うことが多い。逆に好中球浸潤や肉芽腫の形成は稀である。形質細胞の多くは免疫染色にてIgG4陽性である。他のIgG4関連疾患とは異なり、線維化はみられないことが多く、閉塞性静脈炎も認められないため、免疫染色なしに診断を下すことは困難である。稀にリンパ節の一部に線維化がみられ、さらにこれが著明になると、組織学的に他臓器のIgG4関連炎症性偽腫瘍に類似した病変を形成することもある。リンパ節病変で発症する症例もあり、その臨床像はAIP同様、高齢男性に好発し、高ガンマグロブリン血症が高頻度にみられ、ステロイド投与が著効を示す⁴⁾。リンパ節病変の診断をきっかけに他のIgG4関連疾患が診断されることもあり^{4,5)}、IgG4関連リンパ節症を病理学的に正しく診断することには意義があると考えられる。

今回の検討で、IgGは頸部、腋窩、脾門部、傍大動脈、腸骨、鼠径の各リンパ節腫大がみられた症例で、IgG4は腋窩、傍大動脈、腸骨、鼠径の各リンパ節腫大がみられた症例で有意により高値であった。HamanoらはAIP患者において、肺門リンパ節腫脹の存在と血清IgG4値上昇の関連を報告しているが²⁾、今回の検討ではそれを確認することはできなかった。その理由として、自験例では肺門部リンパ節腫脹をターゲットとした詳細な検索がなされていないことや、当地ではイ草染土肺に伴う肺門リンパ節腫大を有する患者が多く、IgG4関連病変ではないリンパ節腫脹が腫大あり群に含められた可能性が考えられる。今後はより精度の高い診断基準、検出法の検討が病変を評価していく上で重要と考えられる。

HamanoらはAIPの脾外病変の数と血清IgG4値が相関し、病変の活動性を反映する所見と報告している²⁾。今回の検討で、リンパ節腫大が広範囲にみられた症例ほど血清IgG、IgG4値が高値であることが明らかとなり、リンパ節病変の広がりや活動性を反映するもう一つの指標となりうることが示唆された。以前の検討で、IgG4関連リンパ節症の患者には低補

体血症やさまざまな臓器のIgG4関連疾患の合併がしばしば認められた。今後はさらに検査データ、臓器病変について検討し、解析していく予定である。

E. 結論

特定の領域のリンパ節腫大、さらにリンパ節腫大のみられた領域数は、血清IgG、IgG4値と強い関連、相関を示し、IgG4関連疾患の活動性を反映する所見であることが示唆された。リンパ節腫大により治療効果、治療介入の必要性が判定できる可能性があり、IgG4関連疾患の患者においてはリンパ節病変の有無を検索することが有用である。

F. 参考文献

1. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Extrapaneatic lesions in autoimmune pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 904-907.
2. Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006; 41: 1197-1205.
3. Saegusa H, Momose M, Kawa S, Hamano H, Ochi Y, Takayama M, Kiyosawa K, Kadoya M. Hilar and pancreatic gallium-67 accumulation is characteristic feature of autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2003; 27: 20-25.
4. 能登原憲司, 藤澤真義, 和仁洋治, 津嘉山朝達. IgG4関連リンパ節病変の病理学的検討. 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18年度総括・分担研究報告書 2007; 241-244.
5. Cheuk W, Yuen HKL, Chu SYY, Chiu EKW, Lam LK, Chan JKC. Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 671-681.
6. 小島 勝, 佐藤康晴, 大月寛郎, 小林 寛, 吉野 正, 中村栄男. IgG4関連硬化性疾患でのリンパ節病変. *病理と臨床* 2009; 27: 67-72.
7. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S,

Tanaka S, Nishimori I, Ohara H, Ito T, Kiriya-
ma S, Inui K, Shimosegawa T, Koizumi M,
Suda K, Shiratori K, Yamaguchi K, Yamaguchi
T, Sugiyama M, Otsuki M. Clinical diagnostic
criteria of autoimmune pancreatitis: revised
proposal. J Gastroenterol 2006; 41: 626-631.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし

2. 学会発表

- 1) 藤原弥生, 能登原憲司, 伊藤 健, 森田
 怜子, 前田 猛, 大西達人, 水谷知里,
 松山文男, 上田恭典, 内野かおり, 和仁
 洋治, 津嘉山朝達, 内山達樹, 島津
 裕, 佐藤貴之, 佐藤亜紀. IgG4 関連疾患
 患者の血清 IgG, IgG4 値はリンパ節腫脹
 の程度と相関する. 第70回日本血液学
 会. 京都. 2008年10月.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 該当なし

FDG-PET を用いた AIP と膵癌との鑑別—ステロイド前後の比較—

研究報告者 山雄健次 愛知県がんセンター中央病院消化器内科部長

共同研究者

水野伸匡, 原 和生, 高木忠之, 澤木 明, 松本和也, 山北圭介

(愛知県がんセンター中央病院消化器内科部)

玉木恒男 (東名古屋画像診断クリニック)

【研究要旨】

自己免疫性膵炎(AIP)の Asian Criteria では、限定的ではあるがステロイドの診断的投与を認めている。Moon らは PSL 投与二週後に再評価することを提唱しているが、より早期での具体的・効果的な判定基準が望まれる。本研究では Asian Criteria にて AIP と診断した19症例を対象とし、同時期に PET を施行した膵癌17例を対照群とし、1)PET を用いた AIP と膵癌の鑑別診断能、2)AIP 症例のステロイド治療前後の FDG 集積の比較を行った。1)SUVmax 値の比較では AIP と膵癌の鑑別は困難であったが、唾液腺、肺門部リンパ節への集積は AIP に特徴的であった。2)AIP では6例中5例でステロイド投与1週間以内に FDG の集積低下が認められた。今回の検討より、FDG-PET はステロイドの診断的治療に有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis: AIP)の中には、膵の限局性変化(膵限局性腫大や膵管の限局性狭細像)を示すものもあり、膵癌や胆管癌などの悪性疾患との鑑別が非常に重要であり、時に困難である。Mayo Clinic の HISORt criteria¹⁾ や最近 Asian Criteria²⁾ ではステロイドの診断的投与を認めている。最近、Moon らは2週間のステロイド投与後に再度画像所見を比較することで確実に悪性疾患の診断が可能であったと報告している³⁾が、予後不良である膵癌(以下 PC)や胆管癌との鑑別上、可能な限りステロイド投与後早期の評価が必要である。

本研究では、AIP と膵癌の鑑別における FDG-PET 検査(以下 PET)の有用性を評価するために、SUVmax などによる鑑別診断能の評価、ならびに AIP におけるステロイド治療前後の FDG の集積を比較検討した。

B. 研究方法

Asian Criteria²⁾にて AIP と診断した19症例を対象とし、同時期に PET を施行した膵癌17

例を対照群とし、1)PET を用いた AIP と膵癌の鑑別診断能、2)AIP 症例のステロイド治療前後の FDG 集積の比較を行った。

(倫理面への配慮)

患者の資料を使用する場合は、愛知県がんセンター中央病院の検査・治療同意書で研究のために資料などを使用することに既に同意されている患者に限り使用した。

C. 研究結果

1. PET を用いた AIP と膵癌との鑑別診断(表 1)

AIP 群、PC 群ともに90%程度の症例に FDG の集積を認めた。PC は全例限局性の FDG の集積を認めたが、AIP でも7例に限局性の集積を認めた。AIP の膵外病変、PET によって19例中9例(47.4%)に指摘された。腹腔以外(縦隔・肺門など)のリンパ節、唾液腺、眼窩への FDG 集積は AIP のみで認められた。両群の SUVmax 値に有意差は認められなかった。AIP において FDG 集積は経時的に増加していた。

表 1 PET を用いた AIP と膵癌との鑑別診断

	AIP (n=19)	PC (n=17)	P value
FDG-PET 陽性率	80.5% (17/19)	88.2% (15/17)	0.863**
SUV max 中央値(範囲)	6.73(0-12.5)	7.81(0-18.2)	0.512*
FDG 集積 全体/限局性	12例/7例	0例/17例	<0.0001**
膵外集積	9例(9/19: 47.4%)	7例(7/15: 46.7%)	0.898**
リンパ節	6	4	0.678**
(腹腔外リンパ節)	(6)	(0)	0.013**
唾液腺	2	0	0.183**
眼窩	1	0	0.354**
肝	0	3	0.047**
肺	1	1	0.894**
骨	0	1	0.266**

* Mann-Whitney U test

** χ^2 test

表 2 PET を用いた AIP におけるステロイド治療前後の FDG 集積の比較

case	PSL 導入から 次回 PET までの 期間(日)	SUV(max)		IgG(mg/dl)		IgG4(mg/dl)		低下率(%)		
		pre	post	pre	post	pre	post	SUV	IgG	IgG4
43/M	2	9.41	4.29	1071	—	206	—	54.4	—	—
74/M	7	5.24	3.08	1891	—	288	—	41.2	—	—
55/F	4	8.95	7.25	1404	1305	127	100	19.0	9.2	21.3
41/F	3	10.5	3.26	1545	1500	414	552	68.9	2.9	-33.3
75/M	4	5.07	5.49	4091	3292	1070	865	-8.3	19.5	19.2
61/M	6	5.18	3.25	1778	1327	259	355	37.3	25.3	-37.1

2. PET を用いた AIP におけるステロイド治療前後の FDG 集積の比較(表 2)

AIP と診断された 6 例に対し、ステロイド治療前後の PET の評価を 1 週間以内に行ったところ、5 例で FDG 集積の低下を認めた。

D. 考察

今回の検討では、AIP においても FDG の集積は亢進しており、SUVmax 値の比較、およびその経時的変化だけでは膵癌との鑑別を行うことは困難であった。一方、唾液腺や肺門部リンパ節への FDG の集積は AIP に特徴的であり、膵癌との鑑別に有用であった。これらの結果は Ozaki ら⁴⁾の報告と同様であり、SUVmax 値そのものの比較ではなく、FDG 集積の分布に注目することによる鑑別の可能性が示唆される。

PET を用いた AIP におけるステロイド治療前後の FDG 集積の比較では、ステロイド投与 1 週間以内と投与早期に FDG の集積の低下を認め、ステロイドの診断的投与後の反応性の評価において、FDG-PET の有用性が示唆された。

Moon ら³⁾はステロイド投与 2 週間後に診断的投与の反応性を評価し、22 例(AIP 15, PC 7)全例で鑑別可能であったと報告している。しかし鑑別すべき疾患が膵癌であり、可能な限りステロイド投与後早期での評価が必要であり、FDG-PET による評価をより実用的に行える可能性がある。

E. 結論

FDG-PET は、AIP と膵癌の鑑別において有用な補助的診断法と考えられた。AIP におけるステロイド治療反応性の評価に、FDG-PET は治療早期より有効であることが示唆された。

F. 参考文献

1. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Farnell MB. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 1010-6.

2. Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, Kim MH, Kamisawa T, Kawa S, Park SW, Shimosegawa T, Lee K, Ito T, Nishimori I, Notohara K, Naruse S, Ko SB, Kihara Y. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan–Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 403–8.
3. Moon SH, Kim MH, Park DH, Hwang CY, Park SJ, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Is a 2-week steroid trial after initial negative investigation for malignancy useful in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer? A prospective outcome study. *Gut* 2008; 57: 1704–12.
4. Ozaki Y, Oguchi K, Hamano H, Arakura N, Muraki T, Kiyosawa K, Momose M, Kadoya M, Miyata K, Aizawa T, Kawa S. Differentiation of autoimmune pancreatitis from suspected pancreatic cancer by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Gastroenterol* 2008; 43: 144–51.

平成20年10月，東京．

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) 水野伸匡，洪 繁，後藤秀実，山雄健次．自己免疫性膵炎(AIP)および特発性慢性膵炎(ICP)における膵内・外分泌機能相関．第39回日本膵臓学会大会，ワークショップ4「膵内・外分泌機能の基礎と臨床：相互相関をめぐって」平成20年7月，横浜．
 - 2) 水野伸匡，細田和貴，山雄健次．超音波内視鏡下 trucut 生検(EUS-TCB)を用いた自己免疫性膵炎(AIP)の病理診断．*JDDW* 2008，ワークショップ17「自己免疫性膵炎・胆管炎診療にはたす内視鏡の役割」平成20年10月，東京．
 - 3) 山北圭介，重川 稔，山雄健次．自己免疫性膵炎に対するステロイド治療効果判定におけるFDG-PETの有用性．*JDDW* 2006，シンポジウム11「自己免疫性膵炎の診断・治療：ステロイド投与の意義」

自己免疫性膵炎と膵管癌

研究報告者 吉田 仁 昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門 講師

共同研究者

田中滋城, 岩田朋之, 山崎貴久, 湯川明浩, 野本朋宏, 本間 直, 北村勝哉, 今村綱男,
池上覚俊, 井廻道夫 (昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門)

【研究要旨】

転帰・予後が良好と考えられていた自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis: AIP) の症例に、近年、再燃や膵癌・胆管癌の合併が報告されている。関連施設や当施設でも AIP 2 症例に膵管癌合併がみられ、AIP は膵管癌を高率に合併する可能性が推測される。Case 1 は79歳女性、prednisolone (PSL) 少量維持投与中に AIP が再燃し4年後に膵管癌を合併した。Case 2 は67歳男性、AIP 6年半経過後3度目の黄疸が出現し膵管癌の合併が推定された。AIP 動物モデルである *aly/aly* 雄性マウス48週齢個体の膵組織内で2型 helper T 細胞 (Th2) cytokine である interleukin-4 (IL-4) が増加し Th2 の浸潤が優位になるとの筆者らの既報成績と、他臓器悪性腫瘍で Th2 優位性が報告されていることとを併せて、AIP 膵への Th2 浸潤の優位性と膵管癌の合併との関連性の存在を推定し、自験例をもとに AIP と膵管癌との関連性を検討した。

Case 1 では膵管癌周囲に多数の CD4⁺ T 細胞浸潤を認め、Case 2 では小葉間導管周囲のリンパ球・形質細胞主体の細胞浸潤や閉塞性静脈炎など AIP に相当する所見に高分化型管状腺癌の合併を認めた。ともに、膵管癌近傍には IgG4⁺ 形質細胞は認められず、膵管癌周囲には多数の CD4⁺ T 細胞浸潤を認めた。さらに2例とも血清 IL-4 値が基準値を超えていたことと併せて、AIP における Th2 と膵管癌合併との関連性が示唆された。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎 (AIP) の治療には prednisolone (PSL) が有効で、PSL に抵抗性を示す AIP 症例は少なく転帰・予後ともに良好であると考えられていた。しかし、筆者らは AIP が PSL 投与中にも投与終了後にも再燃することを発表し報告した¹⁾。また、われわれは AIP 発症から4年後に膵癌が合併した1症例 (Case 1) を発表した¹⁾ 他施設からも AIP に膵癌を合併した症例が発表され^{2,3)}、本邦を中心に近年、膵癌合併 AIP 症例が報告されている⁴⁾。

以前、同研究班で報告し⁵⁾、後に上梓した⁶⁾ AIP 膵組織中の cytokines の推移を振り返ると、AIP 動物モデルである *aly/aly* 雄性マウス^{7,8)} では膵組織内 interferon- γ (IFN- γ) 活性が発症早期に一過性に増加を呈したのに対し、interleukin (IL-4) 活性は2峰性に増加し、組織学的に AIP の活動性とは無関係に IL-4 活性、つまり2型 helper T 細胞 (Th2) が有意に浸潤する可

能性を推定した (図 1^{5,6)})。

そこで、他臓器癌で1型 helper T 細胞 (Th1)/Th2 balance が発癌や癌細胞の増殖・進展に關与する可能性があるか否かを検索したところ、諸家らによる報告が散見された^{9~12)}。ヒト結腸癌では interleukin-2 (IL-2) 術前投与により、粘膜固有層に Th1 cytokine: IFN- γ が増加し Th2 cytokine: IL-4 が減少する⁹⁾。4-Nitroquinoline-1-oxide 誘発性 SD ラット舌扁平上皮癌では、優位な浸潤細胞は Th1 \rightarrow Th2 への shift が認められる¹⁰⁾。ヒト肝硬変合併肝細胞癌における肝動注化学療法の progressive disease (PD) 群では、末梢血の CD4⁺ T 細胞中 cytokines 分析で Th2 分画が上昇する¹¹⁾。Pine (松毬) の抽出成分である polyphenylpropanoid-polysaccharide complex (PPC) により、IL-4 は減少し IFN- γ は増加し Th1/Th2 balance が Th1 優位になる。PPC は electrochemotherapy との併用療法で悪性黒色

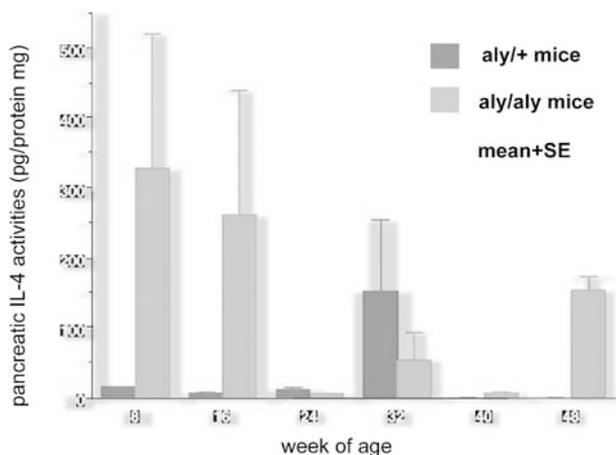


図1 AIPモデルマウス(aly/aly)における膵ホモジネートのIL-4活性の推移

腫モデルマウスの tumor volume を抑制し, melanoma cells の増殖が Th2 優位性と関連することが推定された¹²⁾. 以上, 各種癌では Th1 / Th2 balance が Th2 優位となり化学療法・免疫療法によりの Th1 優位性が誘導されると考えられ, AIP においても Th2 優位性と膵管癌合併との関連性が推定される.

本研究では, AIP において膵管癌合併が, この helper T 細胞 balance の Th2 への shift と関連する可能性について検討した.

B. 研究方法

人権擁護, 倫理面への配慮として, ヘルシンキ宣言に準じ対象 AIP 症例の健康と権利を擁護し AIP の概念と診療を十分に説明し, 当施設で診療した患者については本学承認の書面“消化器疾患における寄生体および遺伝子解析等に関する研究のための血液, 組織等の資料提供のお願い”にて同意が得られた患者に対して採血・膵生検・手術を施行した.

膵管癌合併 AIP 症例: Case 1・Case 2 より採取した静脈血を 3,000 rpm で 10 分間遠心分離し, 上清分画つまり血清中の IFN- γ , 高感度 IL-4 濃度を, 各々 enzyme immunoassay (EIA), 化学発光酵素免疫測定法: chemiluminescent enzyme immunoassay (CLEIA) で測定した.

血清 IFN- γ 値の測定:

ヒト IFN- γ ELISA キット (BIOSOURCE EUROPE S. A./ (株) テイエフビー: 西池袋) を用いて行った.

→検体・blank・standard を, 同量 50 μ L の抗 IFN- γ HRP Conjugate とともに室温で 2 時間, monoclonal 抗体固相化プレートにて反応させた.

→発色基質液 200 μ L と室温で 15 分間反応させた.

→450 nm で吸光度を測定し, 算出した.

血清 IL-4 値の測定:

1 次抗体固相に, 抗 IL-4 抗体 (BD Pharmingen/日本 BD 社: 赤坂) と blocking 溶液とを分注し, 検体・blank・standard を sampling した.

→2 次抗体 (BD Pharmingen/日本 BD 社), alkaline phosphatase (ALP) 標識 streptavidin-biotin 溶液を添加し, 発光基質溶液 (TROPIX 社/日本ロッシュ: 芝) を分注し反応させた.

→LB-96 (VEG&G BERHOLD: 柳橋) を用いて発光強度を測定した.

C. 研究結果

1. 血清 cytokine 値

Case 1 では, 血清 IFN- γ 値は ≤ 0.1 (基準値 ≤ 0.1 IU/mL) と正常範囲内であり, 高感度 IL-4 値は 7.6 (基準値 ≤ 6.0 pg/mL) と高値を呈していた.

また, Case 2 では, 血清 IFN- γ 値は ≤ 0.1 (基準値 ≤ 0.1 IU/mL) と正常範囲内であり, 一方, 高感度 IL-4 値は 6.3 (基準値 ≤ 6.0 pg/mL) と基準値を超えていた.

2. 病理組織学的検討

Case 1 の切除膵(術式: 膵体尾部切除術)は, AIP 発症より 4 年後の膵管癌合併であり, 病理組織学的に乳頭状腺癌を呈した. 膵管癌のほか炎症細胞浸潤や線維化を伴っていた. 膵炎領域は IgG4⁺ 形質細胞浸潤 (Figure は示さない) や閉塞性静脈炎像を呈し, AIP の再燃と考えられた.

また, Case 2 は当施設受診の 6 年半ほど前より膵頭部主体の AIP が発症し, 閉塞性黄疸のため胆管に 2 度にわたり metallic stent を留置されている. 受診時膵管癌の十二指腸浸潤に加え遠隔転移が疑われ根治手術の適応がなかったため, 胆嚢摘出・総肝管十二指腸吻合・胃空腸吻合術(姑息的手術)を施行し膵生検を施行し

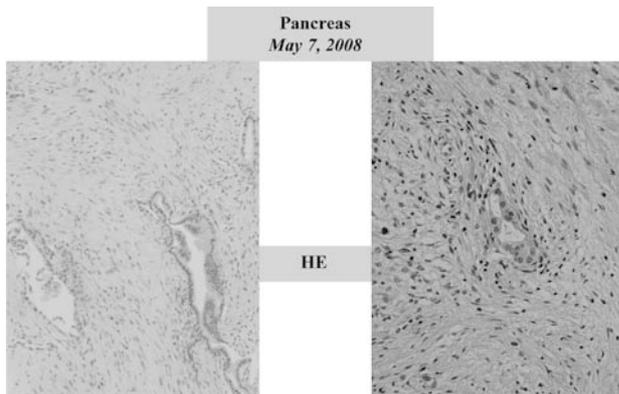


図2 Case 2(67M) : 膵組織

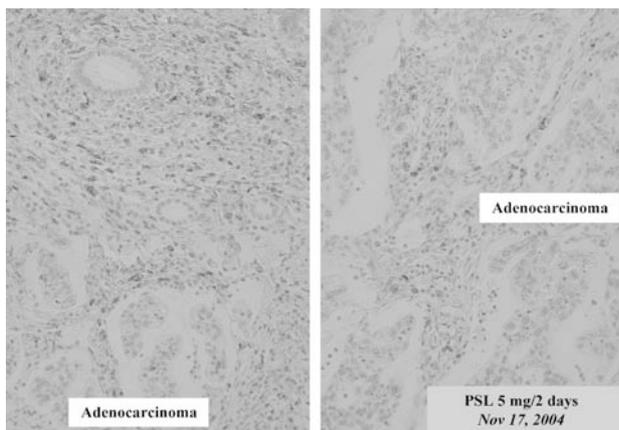


図3 Case 1(79F) : 膵組織中の CD4⁺ T 細胞

た。組織学的には腺管構造から一部小蜂巢を形成し増殖浸潤する高分化型管状腺癌を呈した。膵炎領域には線維化に加え IgG4⁺ 形質細胞浸潤 (Figure は示さない) や閉塞性静脈炎像を伴い、AIP に矛盾しない所見を認めた (図 2)。

Case 1 では、膵管癌近傍には著明な CD4⁺ T 細胞浸潤を認めた (図 3)。CD8⁺ T 細胞浸潤もみられたが、CD4⁺ T 細胞と比較し少なかった (図 4)。また、Case 1・Case 2 とともに、IgG4⁺ 形質細胞は膵管癌周囲にはほとんど認められなかった。

D. 考察

本研究によれば、Case 1 : AIP 発症 4 年後の膵管癌合併例では、CD8⁺ に比較し CD4⁺ T 細胞が癌周囲に優位に浸潤していた。また、Case 1 および Case 2 : AIP 発症後約 6 年半以内に膵管癌合併が推定された 67 歳の男性例では、ともに IgG4⁺ 形質細胞の癌周囲への浸潤は少なかった。

Th1 cytokine である IFN- γ は血清濃度が基

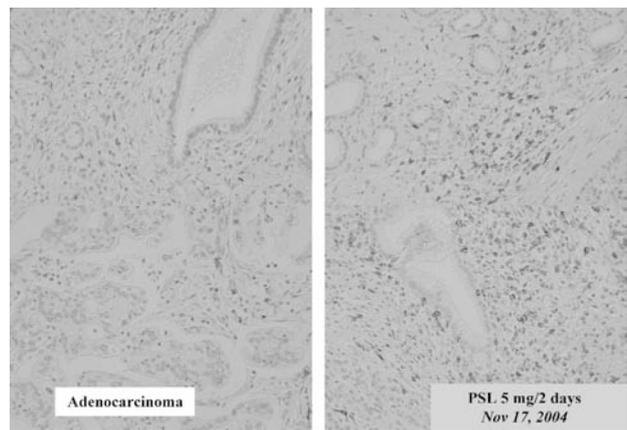


図4 Case 1(79F) : 膵組織中の CD8⁺ T 細胞

準値を呈し、一方、Th2 cytokine である IL-4 は血清濃度が基準値を超過していた。

本研究で得られた研究成績の要点である

- 1) 膵組織像において AIP に合併する膵管癌近傍に浸潤する CD4⁺ T 細胞,
- 2) 膵管癌合併 AIP 症例の血清 IL-4 値の増加を併せると、研究背景・目的で示した “AIP では、Th1/Th2 balance が Th2 に shift すると膵管癌を合併する可能性がある。”

という仮説に矛盾せず、膵管癌合併 AIP の 2 症例に関する本研究の成績は、既報の各種癌での Th2 優位性^{9~12)}を後押しする結果であった。

しかし、なお膵管癌非合併 AIP あるいは AIP 非合併膵管癌の膵組織中 CD4⁺ T 細胞・CD8⁺ T 細胞・IgG4⁺ 形質細胞さらには各種 cytokine の検討や、aly/aly 雄性マウス・aly/+ 雄性マウスにおける膵 cytokine の免疫組織化学的な検討など多くの研究課題を残している。

E. 結論

1. AIP の膵管癌合併に CD4⁺ T 細胞の関与が示唆された。
2. Th1/Th2 balance の Th2 への shift が膵管癌合併に関連する可能性が推察されるが、AIP 非合併膵管癌や膵管癌非合併 AIP における Th1/Th2 balance など詳細な検討が必要である。

【謝辞】

本学医学部消化器・一般外科 向井聖士郎、
 大山 祥、草野満夫
 戸塚共立第 2 病院外科 福島元彦

田園調布中央病院消化器科外科 星野光典
本学医学部第一病理学 齊藤光次, 伊達由
子, 諸星利男(敬称略)
本研究にご協力いただいた上記の先生方に心
より御礼申し上げたい。

F. 参考文献

1. 田中滋城, 吉田 仁, 新川淳一, 池上覚俊, 北村勝哉, 本間 直, 山崎貴久, 井廻道夫, 今村綱男. 自己免疫性膵炎の治療指針の検討と長期予後調査. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成17年度 総括・分担研究報告書(主任研究者 大槻眞) 2006; 217-220.
2. 本杉宇太郎, 中島寛人, 市川智章, 曹 博信, 大久保敏之, 荒木 力, 板倉 淳. 自己免疫性膵炎に合併した微小膵癌の1例. 日獨医報 2002; 47: 441(抄録).
3. 別宮 檀, 品川 孝, 太和田勝之, 金 晋年, 飯野康夫, 宇梶晴康, 一戸 彰. 経過中に膵癌を合併した自己免疫性膵炎の1例. 千葉医学 2003; 79: 124(抄録).
4. Fukui T, Mitsuyama T, Takaoka M, Uchida K, Matsushita M, Okazaki K. Pancreatic cancer associated with autoimmune pancreatitis in remission. Intern Med 2008; 47: 151-155.
5. 三田村圭二, 吉田 仁, 田中滋城, 新川淳一. 自己免疫性膵炎における膵細胞傷害とサイトカインの動態. 厚生労働科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成14年度研究報告書 総括・分担研究報告書(主任研究者 大槻眞) 2003; 189-193.
6. 吉田 仁, 田中滋城, 山崎貴久, 湯川明浩, 本間 直, 北村勝哉, 栗井俊成, 塙 勝博, 今村綱男, 池上覚俊, 井廻道夫. 自己免疫性膵炎の疾患モデルと免疫異常—aly/aly 雄性マウスを用いた病態の解明—. 最新医学 2007; 62: 1925-1934.
7. 吉田 仁, 田中滋城, 三田村圭二. 自己免疫性膵炎動物モデル. 肝胆膵 2001; 43: 179-187.
8. 吉田 仁, 田中滋城, 三田村圭二. 自己免疫性膵炎自然発症動物モデルを用いて. 土岐文武・岡崎和一 編. 自己免疫性膵炎概念と病態 up-

to-date. 東京 診断と治療社 2001; 67-77.

9. Gianotti L, Sargenti M, Galbiati F, Nespoli L, Brivio F, Rescigno M, Nespoli A. Phenotype and function of dendritic cells and T-lymphocyte polarization in the human colonic mucosa and adenocarcinoma. Eur J Surg Oncol 2008; 34: 883-889.
10. Jiang C, Ye D, Qiu W, Zhang X, Zhang Z, He D, Zhang P, Chen W. Response of lymphocyte subsets and cytokines to Shenyang prescription in Sprague-Dawley rats with tongue squamous cell carcinomas induced by 4NQO. BMC Cancer 2007; 7: 40.
11. 永井英成, 石井耕司, 宮木大介, 松井哲平, 金山政洋, 樋上勝也, 初山浩一, 高村尚子, 池原孝, 松丸克彦, 渡邊学, 住野泰清, 三木一正. 肝動注化学療法を導入した多発性進行肝癌合併肝硬変症例における末梢血中 CD4 陽性 T リンパ球分画の検討. 肝臓 2007; 48 suppl 1: A146.
12. Jaroszeski MJ, Heller R, Johnson AC, Merkler K, Tanaka A, Bradley WG. Extract of pinecones augments tumor response to electrochemotherapy. 2006 AIChE Annual Meeting (Abstract).

G. 研究発表

1. 論文発表

雑誌

- 1) 北村勝哉, 吉田 仁, 本間 直, 山崎貴久, 湯川明浩, 池上覚俊, 田中滋城, 井廻道夫. 重症急性膵炎における immunonutrition. 小児外科 2008; 40: 937-940.
- 2) Yamazaki T, Yoshida H, Honma T, Ikegami A, Niikawa J, Tanaka S, Awai T, Yukawa A, Kitamura K, Hanawa K, Imamura T, Imawari M. Regeneration after Two Types of Rat Acute Pancreatitis Compared with Human Autoimmune Pancreatitis. Showa Univ J Med Sci 2008; 20: 161-177.
- 3) 信澤 宏, 橋本東児, 扇谷芳光, 後閑武彦, 松井青史, 吉田 仁, 田中滋城, 北村勝哉, 池上覚俊, 井廻道夫, 久島巳樹. 自

己免疫性膵炎の膵胆道外病変. 日獨医報 2008; 53: 357-368.

- 4) 北村勝哉, 吉田 仁, 本間 直, 山崎貴久, 湯川明浩, 池上覚俊, 田中滋城, 井廻道夫. 重症急性膵炎に対する synbiotics 療法の試み. *Digestion & Absorption* 31; 76-80: 2008.
- 5) 今村綱男, 小泉優子, 小山里香子, 奥田近夫, 竹内和男, 松田正道, 橋本雅司, 渡邊五朗, 吉田 仁, 井廻道夫. 通常型膵管癌に対する膵管洗浄液細胞診の有用性～胆膵領域の新たな検体採取方法. *Gastroenterol Endosc* 2009; 51: 84-90.

書籍

- 1) 吉田 仁, 北村勝哉, 井廻道夫. 前処置・Sedation (鎮静薬の適切な使い方など). 糸井隆夫. 胆膵内視鏡の診断・治療の基本手技. 東京. 羊土社. 2008; 33-37.

2. 学会発表

- 1) 吉田 仁, 田中滋城, 井廻道夫. 動物モデル *aly/aly* 雄性マウスを用いた自己免疫性膵炎における胆管病変の解明. 第94回日本消化器病学会総会. 福岡. 2008年5月8日.
- 2) 北村勝哉, 吉田 仁, 本間 直, 山崎貴久, 湯川明浩, 池上覚俊, 田中滋城, 井廻道夫. 重症急性膵炎とメタボリック症候群の関連性. 第94回日本消化器病学会総会. 福岡. 2008年5月8日.
- 3) 北村勝哉, 吉田 仁, 井廻道夫. 当施設における ERCP 後膵炎の現状—予防と対策. (主題: パネルディスカッション7. ERCP 後膵炎の予防と対策). 第75回日本消化器内視鏡学会総会. 横浜. 2008年5月26日.
- 4) 吉田 仁. 膵炎～基礎と今日の診療～. 第1回北東京消化器病研究会. 東京. 2008年6月21日.
- 5) Yoshida H, Tanaka S, Mukai S, Fukushima M, Hoshino M, Kusano M, Yamazaki T, Yukawa A, Honma T, Kitamura K, Imamura T, Ikegami A, Imawari M. Is there possibility that pancreatic ductal carcino-

ma is associated with infiltration of CD4-positive T cells in autoimmune pancreatitis (AIP)? —A case report of pancreatic ductal cancer with AIP—. *Autoimmune Pancreatitis Summit 2008 (AIP Summit 2008)*. Seoul. 2008年7月5日.

- 6) 野本朋宏, 吉田 仁, 山崎貴久, 湯川明浩, 北村勝哉, 池上覚俊, 田中滋城, 井廻道夫. 肝内胆管癌を合併し胆管に穿破した主膵管型 IPMN の1例. 第300回日本消化器病学会関東支部例会. 東京. 2008年7月5日.
- 7) 吉田 仁, 田中滋城, 岩田朋之, 山崎貴久, 湯川明浩, 野本朋宏, 本間 直, 北村勝哉, 今村綱男, 池上覚俊, 井廻道夫. 自己免疫性膵炎と膵管癌. [6] 自己免疫性膵炎—各個研究. 平成20年度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第1回打ち合わせ会. 東京. 2008年7月15日.
- 8) 吉田 仁, 池上覚俊, 北村勝哉, 山崎貴久, 湯川明浩, 野本朋宏, 田中滋城, 今村綱男, 本間 直, 井廻道夫. 分枝型 IPMN の膵管癌合併例を考慮した経過観察. 第39回日本膵臓学会大会. 横浜. 2008年7月30日.
- 9) 北村勝哉, 吉田 仁, 本間 直, 山崎貴久, 湯川明浩, 池上覚俊, 田中滋城, 井廻道夫. 胆石性急性膵炎における膵液胆道逆流現象—急性胆道炎との比較. 第39回日本膵臓学会大会. 横浜. 2008年7月31日.
- 10) 北村勝哉, 吉田 仁, 本間 直, 山崎貴久, 湯川明浩, 池上覚俊, 田中滋城, 井廻道夫. 性差からみた重症急性膵炎の合併症と予後. 第16回日本消化器関連学会週間 (JDDW 2008 Tokyo): 第50回日本消化器病学会大会. 東京. 2008年10月3日.
- 11) 吉田 仁, 田中滋城, 向井聖士郎, 富永幸治, 福島元彦, 草野満夫, 山崎貴久, 湯川明浩, 本間 直, 北村勝哉, 今村綱男, 池上覚俊, 井廻道夫. 自己免疫性膵炎のステロイド治療と再燃と予後. 第16回日本消化器関連学会週間 (JDDW 2008 Tokyo):

第50回日本消化器病学会大会．東京．
2008年10月3日．

- 12) 北村勝哉，吉田 仁，井廻道夫．重症急性膵炎に対する経腸栄養のアプローチ(主題：ワークショップ18．機能性食品や薬物を用いた栄養代謝制御の試み：消化吸収学会・消化器病学会合同)．第16回日本消化器関連学会週間(JDDW 2008 Tokyo)：第50回日本消化器病学会大会・第39回日本消化吸収学会総会．東京．2008年10月4日．
- 13) 北村勝哉，吉田 仁，井廻道夫．胆石性急性膵炎における緊急 ERCP(主題：パネルディスカッション21．救急医療における内視鏡診療：消化器内視鏡学会・消化器病学会合同)．第16回日本消化器関連学会週間(JDDW 2008 Tokyo)：第50回日本消化器病学会大会・第76回日本消化器内視鏡学会総会．東京．2008年10月4日．
- 14) 吉田 仁，田中滋城，岩田朋之，山崎貴久，湯川明浩，野本朋宏，本間 直，北村勝哉，今村綱男，池上覚俊，井廻道夫．自己免疫性膵炎と膵管癌．[6] 自己免疫性膵炎—各個研究．平成20年度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第2回研究報告会．東京．2009年1月23日．

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

Ⅳ. 膵嚢胞線維症

1) 共同研究プロジェクト

第4回腭嚢胞線維症全国疫学調査(共同研究)

研究報告者 成瀬 達 三好町民病院・院長

共同研究者

石黒 洋（名古屋大学大学院健康栄養医学），吉村邦彦（国家共済虎の門病院呼吸器センター内科）
辻 一郎（東北大学大学院公衆衛生学），栗山進一（東北大学大学院公衆衛生学）
菊田和宏（東北大学大学院消化器病態学），下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

わが国における腭嚢胞線維症の症例数を把握し，臨床経過を明らかにするために，第4回全国疫学調査を立案した．2010年1月に，全国基幹病院(400床以上)の小児科に，2009年1年間および過去10年間の患者の有無と症例数を問い合わせる．「症例有り」と回答した施設，過去10年間の症例報告がある施設に，症例調査票と患者への説明書・同意書を配布し，調査票の記入を主治医に依頼する．また，第3回全国疫学調査(2004年)で把握された症例の追跡調査を併せて行う．本調査計画は，2008年11月に，東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会にて承認された．今後は，名古屋大学医学部生命倫理委員会における審査など本調査の準備を進める予定である．

A. 研究目的

腭嚢胞線維症(CF)は，cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)の遺伝子変異/多型を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である．CFTR Cl⁻チャンネルは全身の上皮膜細胞に発現し，機能不全の程度により，腭，消化管，気道粘膜，輸精管，汗管など全身の上皮膜組織に様々な障害が生じるため，多彩な病態を示す．CFは欧米人に多いが，本邦では極めて稀である．わが国における腭嚢胞線維症の症例数を把握し，臨床経過を明らかにするために，過去3回(1994年，1999年，2004年)の調査に引き続いて，第4回全国疫学調査を立案した．

B. 研究方法

1. 調査期間を2009年1年間および過去10年間とする．
2. 一次調査として，2010年1月に，全国の病床数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．
3. 二次調査としては，①一次調査で「症例有り」と回答された施設，②症例報告(論文発表

および学会発表)がされている施設，③過去3回の全国調査で症例の回答のあった施設へ，調査個人票(資料)を配布する．

(倫理面への配慮)

1. 本研究は，東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会(2008年11月17日承認済：2008-312)および名古屋大学医学部生命倫理委員会(申請準備中)の承認を得て行う．
2. CFは稀少であり，調査に当たっては重複と調査漏れをできるかぎり避ける必要がある．個人調査票には，患者名のイニシャル，生年月日，カルテ番号を用いる．事務局に届いた調査個人票は，個人情報管理者が，症例の重複をチェックした上で，症例の匿名化(連結可能)を行い，症例の対応表を保管する．
3. 調査個人票内の遺伝子診断の項目については，患者(あるいは代諾者)がこの情報を調査票に記入して良いと判断した場合に，主治医が結果を調査票に記入する．

C. 研究結果

本調査研究は，2008年11月17日に，東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会の承認を受けた(2008-312)．現在，名古屋大学医学部生

第4回腓膵胞線維症全国疫学調査調査個人票(案)

事務局使用欄	腓膵胞線維症全国疫学調査調査個人票 記載日 2010年 月 日		
(通し番号)	記載者氏名: _____		
貴施設名:	診療科: 1. 小児科 2. その他 ()		
所在地:	_____		
患者は実態把握のためのみ使用し、個人の秘密は厳守します。該当する番号を選択、またはご記入ください。			
患者イニシャル (姓、名)	(姓) _____	性別	1. 男 貴施設 2. 女 カルテ番号 _____
生年月日	年 月 日	患者現住所	都道府県・不明
(切り取り線: 事務局にて切り取ります。)			
事務局使用欄	生年月	年 月	性別 1. 男 2. 女
(通し番号)	患者現住所 都道府県・不明		
前回までの調査の登録	1. なし 2. 2004年調査 3. 1999年調査 4. 1994年調査 5. 不明		
家族内発症	1. なし 2. あり (続柄 a. 父 b. 母 c. 兄 d. 弟 e. 姉 f. 妹 g. その他)		
医療費の公費負担	1. なし 2. あり [a. 特定疾患治療研究費 (), b. その他 ()] 3. 不明		
受療状況 (最近1年間)	1. 主に入院 (ヶ月/年) 2. 主に通院 (回/月) 3. 入院と通院 4. 転院 (転院先) 5. 死亡 (年 月) 6. 不明		
過去の受療状況	年齢	入院期間	主な入院理由、症状
	0~5歳 (ヶ月/年)		
	6~10歳 (ヶ月/年)		
	11~15歳 (ヶ月/年)		
	16~20歳 (ヶ月/年)		
	21歳~ (ヶ月/年)		
初診医療機関	1. 貴施設 2. 他施設 ()	3. 不明	推定発症年月 年 月・不明 貴施設初診年月 年 月・不明
診断した医療機関	1. 貴施設 2. 他施設 ()	3. 不明	診断年月 年 月・不明
出生時の身長と体重 () cm () kg	母子手帳の成長曲線など、発育の経過がわかる資料がありましたら、匿名の上、コピーを添付していただければ有難く存じます。		
現在の身長と体重 () cm () kg			
診断基準を満たす項目	a. 発汗試験の異常 b. 腓外分泌不全 c. 呼吸器症状 d. その他 (船便性イレウス、家族歴)		
症状	有無	初発年齢	現在の状況 (発症時と比較)
船便性イレウス	a. あり b. なし c. 不明	歳 ヶ月	a. 治癒 b. 改善 c. 不変 d. 悪化 e. 不明
脂肪便	a. あり b. なし c. 不明	歳 ヶ月	a. 治癒 b. 改善 c. 不変 d. 悪化 e. 不明
栄養不良	a. あり b. なし c. 不明	歳 ヶ月	a. 治癒 b. 改善 c. 不変 d. 悪化 e. 不明
肺炎発作	a. あり b. なし c. 不明	歳 ヶ月	a. 治癒 b. 改善 c. 不変 d. 悪化 e. 不明
便秘	a. あり b. なし c. 不明	歳 ヶ月	a. 治癒 b. 改善 c. 不変 d. 悪化 e. 不明
呼吸困難	a. あり b. なし c. 不明	歳 ヶ月	a. 治癒 b. 改善 c. 不変 d. 悪化 e. 不明
繰り返す感染	a. あり b. なし c. 不明	歳 ヶ月	a. 治癒 b. 改善 c. 不変 d. 悪化 e. 不明
副鼻腔炎	a. あり b. なし c. 不明	歳 ヶ月	a. 治癒 b. 改善 c. 不変 d. 悪化 e. 不明
気管支拡張症	a. あり b. なし c. 不明	歳 ヶ月	a. 治癒 b. 改善 c. 不変 d. 悪化 e. 不明
嚔状胸郭	a. あり b. なし c. 不明	歳 ヶ月	a. 治癒 b. 改善 c. 不変 d. 悪化 e. 不明

その他	低張性脱水	a. あり b. なし c. 不明	歳 ヶ月	a. 治癒 b. 改善 c. 不変 d. 悪化 e. 不明
	発汗過多	a. あり b. なし c. 不明	歳 ヶ月	a. 治癒 b. 改善 c. 不変 d. 悪化 e. 不明
	糖尿病	a. あり b. なし c. 不明	歳 ヶ月	a. 治癒 b. 改善 c. 不変 d. 悪化 e. 不明
	発育不全	a. あり b. なし c. 不明	歳 ヶ月	a. 治癒 b. 改善 c. 不変 d. 悪化 e. 不明
	()	a. あり b. なし c. 不明	歳 ヶ月	a. 治癒 b. 改善 c. 不変 d. 悪化 e. 不明
検査	汗中電解質検査	1. 異常あり 2. 異常なし 3. 検査せず 4. 不明 方法: a. ピロカルピンイオン導入法 b. その他 () 結果 ①: CF () mEq/L, Na ⁺ () mEq/L 施行時年齢: 歳 ヶ月 ②: CF () mEq/L, Na ⁺ () mEq/L 施行時年齢: 歳 ヶ月		
	腓外分泌機能検査	1. 異常あり 2. 異常なし 3. 検査せず 4. 不明 施行時年齢: 歳 ヶ月 方法: 施行項目に○ 結果: a. 便中脂肪測定 b. PFD試験 (BT-PABA試験) c. 便中キモトリプシン d. セクレチン試験 e. 血中膵酵素測定 (トリプシン活性など)		
	喀痰培養検査	1. 施行あり 2. 施行なし 3. 不明 (結果 a. Staphylococcus aureus (MSSA) b. MRSA c. Pseudomonas aeruginosa d. Haemophilus influenzae e. Proteus vulgaris f. Candida albicans g. その他 ())		
	遺伝子診断	1. 施行あり 2. 施行なし 3. 不明 未施行の場合: 遺伝子診断を (施行時年齢: 歳 ヶ月) 1. 希望する 2. 希望しない 結果:		
治療	1. 薬物療法 (薬剤名と量をお書きください。)	a. 抗菌薬 (薬名:) (量:)		
		b. 去痰薬 (薬名:) (量:)		
		c. 気管支拡張薬 (薬名:) (量:)		
		d. 消化酵素剤 (薬名:) (量:)		
		e. その他 (薬名:) (量:)		
	2. 在宅酸素療法			
3. 栄養療法 (種類とカロリー)	a. 中心静脈 (種類:) (kcal)			
	b. 経腸栄養 (種類:) (kcal)			
4. 理学療法				
5. 手術 (方法と年齢)			() 歳	
	6. その他			
現在の状況 (診断時と比較)	1. 治癒 2. 改善 3. 不変 4. 悪化 5. 死亡 最終受診日 年 月 日 死亡の場合 死亡年月日: 年 月 日 死因: () 剖検: 1. あり 2. なし 3. 不明 剖検所見:			
症例報告の有無	学会発表 a. あり b. なし c. 不明 学会名: 第 () 回 () 年 紙上発表 a. あり b. なし c. 不明 雑誌名: _____ () 年 () 巻 (~) 頁 (もしありましたら、抄録もしくは論文のコピー等を添付いただければ幸いです。)			

図 1

命倫理委員会への申請準備中である。今回の調査では、事務局を名古屋大学総合保健体育科学センター内に置き、個人情報管理者を小池晃彦氏(准教授, 医師)に依頼する。2004年調査で個人調査票が得られた症例の追跡調査を行うため、名古屋大学倫理委員会の承認を得て、症例の対応表を移管する予定である。

D. 考察

当研究班では、1994年(松野班)¹⁾、1999年(小川班)²⁾、2004年(大槻班)³⁾と、5年毎に過去3回の腓膵胞線維症全国疫学調査を行ってきた。1999年と2004年の調査は全国の400床以上の病院の小児科を対象に行われ、回収率はいずれも80%以上であった。1999年の調査では、1年間の受療患者数は15人程度と推定され、この年の人口動態統計による0-19歳の人口から発症頻度の推計値は1人/1,740,000人(95%信頼区間: 1/218万-1/145万)であった。2004年の

調査では、2004年中の患者は13名、過去10年間の患者数は38名程度と推定され、男女比はほぼ1:1であった。発症頻度の推計値は1人/1,870,000人(95%信頼区間: 1/202万-1/152万)であった。このように患者数に大きな変化は見られなかったが、生存期間は延長してきている。1994年の調査では20%以上の症例が5歳未満で死亡していたが、1999年と2004年の調査では患者の多くは10代であった。2004年の調査で臨床経過などを調査することができた17症例では、生存期間の中央値は18歳(2歳-36歳)であった。繰り返す呼吸器感染により呼吸不全が進行し、同時に栄養状態が悪化し、入院治療を必要とする期間が長くなり、15~20歳で死亡する症例が多かった。呼吸管理、栄養管理はめざましく進歩し続けており、数年毎に調査を続ける必要がある。

CFの診療においては、早期診断、呼吸器感染の予防と治療、および栄養状態の維持が重要

である。わが国では CF の病態の長期経過に関する報告は全くなく、欧米の教科書を参考に診療が進められてきた。2004年の調査では、個人調査票をもとに CF 患者の病状の経過に加えて、診断と治療の実態をまとめて欧米と比較し、「腭嚢胞線維症の診療の手引き」として出版した⁴⁾。今回の第4回全国疫学調査においても、同様の調査を行い「腭嚢胞線維症の診療の手引き」を改訂する予定である。

E. 結論

わが国における腭嚢胞線維症の症例数を把握し、臨床経過を明らかにするために、第4回全国疫学調査を立案した。全国基幹病院(400床以上)の小児科を対象として、2009年1年間および過去10年間の患者を調査する。また、前回調査で個人調査票が得られた患者の追跡調査を併せて行う予定である。

F. 参考文献

1. 田代征記, 佐々木賢二 本邦における腭嚢胞線維症(Cystic fibrosis)の遺伝子診断, N1303Kの変異解析 厚生省特定疾患難治性腭疾患調査研究班 平成6年度研究報告書 1994: 20-23.
2. 玉腰暁子, 林 櫻松, 大野良之, 小川道雄, 広田昌彦, 衛藤義勝, 山城雄一郎 腭嚢胞線維症全国疫学調査成績 厚生労働省特定疾患対策研究事業「難治性腭疾患に関する調査研究班」平成12年度研究報告書 2001: 92-95.
3. 成瀬 達, 石黒 洋, 玉腰暁子, 吉村邦彦, 広田昌彦, 大槻 眞 第3回腭嚢胞線維症全国疫学調査 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性腭疾患に関する調査研究 平成17~19年度総合研究報告書 2008: 205-215.
4. 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腭疾患に関する調査研究班, 大槻眞, 成瀬 達, 編 腭嚢胞線維症の診療の手引き アークメディア(東京) 2008.

G. 研究発表

1. 論文発表

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究

事業難治性腭疾患に関する調査研究班, 大槻眞, 成瀬 達, 編 腭嚢胞線維症の診療の手引き アークメディア(東京) 2008.

2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 該当なし

IV. 膵嚢胞線維症
2) 各個研究プロジェクト

日本人 CF 症例の CFTR 遺伝子変異に関する検討

研究報告者 吉村邦彦 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院呼吸器センター内科 部長

共同研究者

安齋千恵子（虎の門病院呼吸器センター内科）

【研究要旨】

嚢胞性線維症(cystic fibrosis, CF)は、従来わが国では稀な疾患と考えられていたが、その臨床的実態と原因遺伝子 CFTR の変異様相は、次第に明らかにされつつある。古典的な CF は約80%の症例で膵外分泌機能障害(pancreatic insufficiency, PI)を伴うが、大多数は呼吸機能不全で死亡する。PCR 増幅および直接塩基配列解析を用いた遺伝子変異の検出により、われわれはすでにこれまでわが国における23例の CF 患者においてその遺伝子変異を確認した。一部の症例では同一の遺伝子変異が共通に検出されてきている。また、近年 CFTR 関連疾患なる疾患概念が提唱され、1ないし2アリの CFTR 遺伝子の異常に基づく単一臓器の複数病態が報告されている。今年度は、臨床的に厚生労働省びまん性肺疾患研究班のびまん性汎細気管支炎(DPB)の診断基準をみたす20代の男性兄弟症例において、一方の CFTR アリルにミスセンス変異 T1220I を確認し得たので、典型的 CF との鑑別上の問題点と、DPB の CFTR 関連疾患としての考察を含めて報告した。今後も引き続き日本人 CF および CFTR 関連疾患の症例を出来る限り多く集積・解析し、起因する CFTR 遺伝子の病的変異の種類や頻度を明らかにしたうえで、わが国独自のこれら疾患の遺伝子変異スクリーニングシステムを確立する必要がある。

A. 研究目的

嚢胞性線維症(cystic fibrosis, CF)は肺、膵臓、消化管などの全身の外分泌管腔臓器を冒す常染色体劣性遺伝性疾患であり、多機能蛋白である cAMP 依存性 Cl⁻ イオンチャネル CFTR をコードする遺伝子の突然変異に起因する¹⁻⁵⁾。CF は欧米白人種にきわめて高率に発症する疾患であるが、一方、日本人をはじめとする東洋人種における CF の発症頻度はきわめて低いと考えられている³⁾。わが国の CF 症例に関しては昭和57年からの厚生省特定疾患難治性膵疾患研究班による全国調査から29例の確診例が報告されているが⁶⁾、Yamashiro ら⁷⁾の報告によるとわが国ではこれまでに文献的に約120例の CF 臨床診断例が記載され、発症頻度も出生35万人あたり1人程度と推定された。これはハワイ在住の東洋人での CF 発症頻度(出生9万人以上あたり1人)と概ね矛盾しないため⁸⁾、わが国では、およそ出生10万人あたり1人程度の発症率と考えられる。

わが国の患者における CFTR 遺伝子変異解

析に関して、過去には DNA 検体の得られた患者での $\Delta F508$ など欧米で頻度の高い数種の変異検索、あるいは限られた数のエクソンでの PCR 増幅解析などが検討されたが、これらの方法では有意な CFTR 遺伝子異常は確認されず、変異状況は長らく不明であった^{3,6)}。この主要な理由は、わが国の CF 患者における CFTR 変異が欧米患者と比較して、変異の頻度もさることながら、そのスペクトラムが全く異なっていることに起因する。しかしながら、このような経緯の中、約10余年前から、漸くわが国での CFTR 変異の状況が明らかにされてきている^{3,6)}。著者らは PCR-SSCP 法、直接シークエンス法などによる27エクソン全ての変異検出体制を確立し、当研究班によるわが国での全国調査で集積された症例などを中心に CF 確診例ないし疑診例の CFTR 遺伝子変異検索を進めてきた^{3,6)}。この結果、これまでに合計23例の CF 症例において遺伝子変異を確認し得た⁶⁾(表1)。これらの中には、欧米でもきわめて稀な変異や、これまで国際的な CF Muta-

表 1 わが国でこれまでに確認された CF 症例の臨床的特徴とその CFTR 遺伝子変異

Case	Age	Sex	PI/PS	Cl ⁻	Mutation	Exon	Mutation	Exon	Outcome
1	15 y	F	PI	201	H1085R	17b	H1085R	17b	alive
2	1 y 5 m	F	PI	126	M152R	4	1540del10	10	alive
3	1 y 1 m	F	PI	ND	ΔF508	10	L571S	12	deceased
4	15 y	M	PI	74	125C	1	Q98R	4	alive
5	42 y	F	PS	ND	E217G	4	Q1352H	22	deceased
6*	21 y	M	PI	166	125C	1	L441P	9	alive
7*	16 y	F	PI	100	125C	1	L441P	9	deceased
8	9 y	F	PI	166	1540del10	10	1540del10	10	alive
9*	30 y	M	PS	403	125C + T1086I	1, 17b	125C + T1086I	1, 17b	alive/ABPA
10*	28 y	F	PS	ND	125C + T1086I	1, 17b	125C + T1086I	1, 17b	alive
11	17 y	F	PS	ND	R75X	3	R347H	7	alive
12	26 y	F	PI	121	E267V	6b	T663P	13	alive/TP
13	28 y	M	PI	117	125C	1	460insAT	4	deceased
14	11 y	M	PI	154	125C + dele16-17b	1, 16-17b	125C + dele16-17	1, 16-17b	deceased
15	24 y	F	PI	91	L548Q	11	2848delA	15	alive
16	2 y	F	PI	ND	L441P	9	ND	?	deceased
17	18 y	M	PS	93	125C + del16-17b	1, 16-17b	125C + del16-17b + V1318I	1, 16-17b, 21	alive/ABPA
18	9 y	F	PI	40	5T	intron 8	D924N	15	alive
19	13 y	F	PI	55	Q98R	4	Q98R	4	alive
20	29 y	F	PI	60	125C	1	R347H	7	alive
21	11 y	F	PS	22	R1453W	24	ND	?	alive
22	18 y	M	PI	ND	I556V	11	ND	?	alive
23	4 m	F	PI	ND	125C	1	G85R	3	alive

PI/PS: pancreatic insufficiency/sufficiency, CP: consanguineous parents, * siblings, TP: live lung transplantation, ABPA: allergic bronchopulmonary aspergillosis, ND: not detected

tion Database (CFMD) に登録記載のない CFTR 変異が大半を占めている^{9,10)}。

一方、呼吸器病変、とくに難治性気道疾患のなかで CF との鑑別が必要な疾患として、10代以降から成人にみられるびまん性汎細気管支炎 (DPB)、びまん性気管支拡張症、副鼻腔気管支症候群などが挙げられる。とりわけ、DPB あるいは DPB の一部は CF ないし呼吸器病態のみを呈する CF (CFTR) 関連疾患ではないか、という疑問に対して、われわれはわが国の DPB 患者においても CF の原因遺伝子 CFTR の変異が高率に見いだされることをこれまで報告してきた⁽¹¹⁾。さらに、典型的な CF 症例での診断基準の一つである汗の Cl⁻濃度に関して、上記対象とした DPB 患者のうち 3 例で正常上限の 60 mmol/L より高値を示した⁽¹¹⁾。このように少なくとも DPB の一部の症例では CFTR 異常との関連が強く示唆される。

今年度は、臨床的に厚生労働省研究班の DPB 診断基準をみたす 20 代の男性兄弟症例において、一方の CFTR アリルにアミノ酸コド

ンの置換をもたらすミスセンス変異 T1220I を確認し得たので、典型的 CF との鑑別上の問題点と CFTR 関連疾患についての考察を含めて報告する。

B. 研究方法(倫理面への配慮)

今年度は 2 例の兄弟例の CF 類似症例における CFTR 遺伝子変異の解析を行った。症例は解析時 29 歳、25 歳の男性兄弟で、ともに幼少時から咳嗽・喀痰あり、10 代半ばでの慢性副鼻腔炎の手術歴を有していた。両症例で画像上では上葉優位の小粒状陰影と気管支拡張を呈し、とくに兄は囊状拡張した気腔が顕著であった(図 1)。喀痰から持続的に *P. aeruginosa* が検出され、すでにクラリスロマイシンによる長期的な少量マクロライド療法を施行されている。呼吸不全には至っておらず、また脾臓、消化管などの合併病変はなく、精液量、精子の運動能力も正常範囲であった。一方、汗中の Cl⁻濃度はそれぞれ 47, 40 (mmol/L) と境界値 (40 ~ 60 mmol/L) であった。CFTR 遺伝子検索で

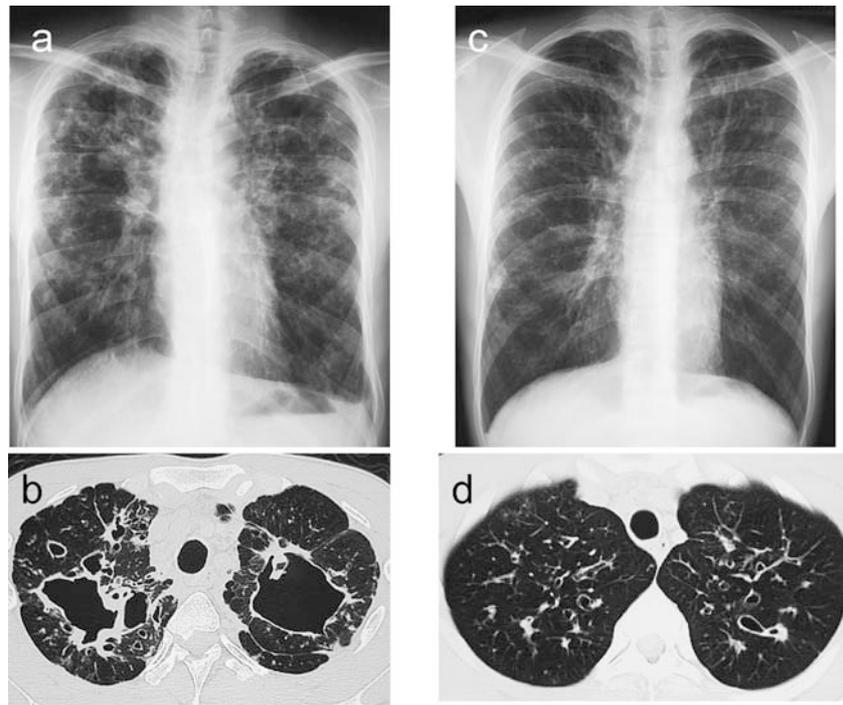


図1 CFTR 関連疾患兄弟例の胸部X線写真とCT画像
(a: 兄の胸部X線写真, b: 兄の胸部単純CT, c: 弟の胸部X線写真, d: 弟の同胸部単純CT)

は、全27エクソンの塩基配列を直接シーケンス法で解析した。

倫理面への配慮:「虎の門病院 ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理委員会」において「日本人嚢胞性線維症患者におけるCFTR 遺伝子変異の検索」研究の審査を受け、承認を得た研究計画(受付番号第2005-5号)に準じて、当該症例のCFTR 遺伝子変異検索の臨床的、遺伝学的意義を患者本人に説明した上、同意を取得した。

C. 研究結果

両症例ともに一方のアリルのエクソン19にT1220I (3791C > T) 変異が検出された。T1220Iは1220番目のアミノ酸がスレオニンからイソロイシンに置換されるCFTRのミスセンス変異であり、これまで1例のCF患者、次いでびまん性気管支拡張症(diffuse bronchiectasis)の患者においても報告されている変異である^{12,13}。T1220Iの機能的異常に関しては、まだ十分な基礎データが得られていないが、これらの臨床報告からはCl⁻イオンチャネルの機能低下を招来する変異と考えられる。本症例は臨床的にはDPBの診断基準を満たすため、

DPBとの異同に関して示唆に富むCF関連疾患である。

また、その他の多型に関しては、エクソン10においてM470Vが一方のアリルに認められ、イントロン8の(TG)mTn多型は(TG)11T7/(TG)12T7であった。

D. 考察

今回報告した2症例では、汗のCl⁻濃度は境界領域にあり、膵病変も明らかではないことから、診断基準からは典型的CFとはいえないものの、臨床的には幼少期に始まる呼吸器病変を主体とするCF、あるいはCF関連疾患と考えて矛盾しない症例であると考えられる^{1,3,14}。また、視点を変えれば、実際にDPBと診断可能な病態であり、呼吸器領域ではしばしば鑑別に難渋する症例であった。実際、遺伝子解析では一方のCFTRアリルのみのアミノ酸の置換を伴う異常が確認された。

これまでに、典型的な古典的CFの全ての臓器病態は示さず、副鼻腔、膵臓、男性生殖器などの単一臓器のみを冒す疾患群が注目され、これらの症例では多くが一方のCFTRアリルに何らかの異常を伴うことが報告され、CF-あ

るいは CFTR 関連疾患として総称されている^{14~18}). このなかで、今回呈示した症例と基本的に同様の病態を呈する DPB において、われわれはその約 40% で少なくとも一方の CFTR に (TG)mT5 (5T) を含む CFTR 遺伝子の変異を確認した¹¹).

近年わが国においても CFTR 変異検出体制が確立され、着実に変異の様相が明らかにされつつある^{3,6,9,10}). CF に限っても、すでに全世界では 1,600 種以上の変異が報告されている⁵). しかしながら、わが国の CF 患者、あるいは慢性膵炎、先天性両側性精管欠損症 (CBAVD) などの CFTR 関連疾患における CFTR 遺伝子変異は未だ十分に解明されているとは言い難い^{19,20}). これは、いずれの疾患群においても、きわめて稀な CFTR 変異や、あるいはこれまで報告のない変異が大半を占め、欧米人の変異スペクトラムと全く様相を異にしているからである^{3,6,20}). したがって、全ての対象疾患において、欧米人を対象としたスクリーニング体系では変異は検出され得ない。

E. 結論

今年度は、CFTR 遺伝子変異を一方のアリルに有し、肺を病変の首座とする CFTR 関連疾患 (臨床的には DPB あるいは副鼻腔気管支症候群) の兄弟例を報告し、その問題点を再度検討した。今後わが国の日本人 CF 症例と、さらに単一臓器病変のみを呈する CFTR 関連疾患にもその対象を広げて出来る限り多く解析し、原因となる CFTR 遺伝子の病的変異の種類、頻度を明らかにしたうえで、その変異検出システムを確立していきたい。

謝辞：症例の呈示を頂いた日本医科大学内科学講座 (呼吸器・感染・腫瘍部門) の臼杵二郎、吾妻安良太両博士に深謝する。

F. 参考文献

1. Welsh MJ, Tsui L-C, Boat TF, Beaudet AL. Cystic fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 7th edn. McGraw-Hill, New York, p3799-p3876, 1995.

- Collins FS. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. *Science*, 256: 774-779, 1992.
- 吉村邦彦. のう胞性線維症. 日内会誌, 92(7): 1198-1205, 2003.
- Tsui L-C. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Am J Respir Crit Care Med*, 151: S47-S53, 1995.
- Cystic Fibrosis Mutation Data Base. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>.
- 吉村邦彦, 安齋千恵子, 衛籐義勝. わが国の嚢胞性線維症患者における責任 CFTR 遺伝子変異の解析. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 分担研究報告書. 平成 19 年度 総括・分担研究報告書, p263-265, 2008.
- Yamashiro Y, Shimizu T, Oguchi S, Shioya T, Nagata S, Ohtsuka Y. The estimated incidence of cystic fibrosis in Japan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 24: 544-547, 1997.
- 吉村邦彦. 日本人における Cystic Fibrosis の実態とその CFTR 遺伝子変異. *Ther Res* 26: 1467-1475, 2005.
- Yoshimura K, Wakazono Y, Iizuka S, Morokawa N, Tada H, Eto Y. A Japanese patient homozygous for the H1085R mutation in the CFTR gene presents with a severe form of cystic fibrosis. *Clin Genet*, 56: 173-175, 1999.
- Morokawa N, Iizuka S, Tanano A, Katsube A, Muraji T, Eto Y, Yoshimura K. Severe cystic fibrosis in a Japanese girl caused by two novel CFTR gene mutations M152R and 1540del10. *Hum Mut, Mutation and Polymorphism Report* #109, 2000 (online).
- Yoshimura K, Iizuka S, Anzai C, Morokawa N, Tanabe O, Kojima A, Nakata K, Eto Y. Diffuse panbronchiolitis is closely associated with mutations of the CFTR gene. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 161: A77.
- Ghanem N, Costes B, Girodon E, Martin J, Fannin P, Goossens M. Identification of eight mutations and three sequence variations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. *Genomics*, 21: 434-436, 1994.

13. Girodon E, Cazeneuve C, Lebagry F, Chinet T, Costes B, Ghanem N, Martin J, Lemay S, Scheid P, Housset B, Bignon J, Goossens M. CFTR gene mutations in adults with disseminated bronchiectasis. *Eur J Hum Genet*, 5: 149–155, 1997.
14. Noone PG, Knowles MR. “CFTR-opathies”: disease phenotypes associated with cystic fibrosis transmembrane regulator gene mutations. *Respir Res*, 2: 328–332, 2001.
15. Wang X, Moylan B, Leopold DA, Kim J, Rubinstein RC, Togias A, Proud D, Zeitlin PL, Cutting GR. Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. *JAMA*, 284: 1814–1819, 2000.
16. Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, Braganza J. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med*, 339: 645–652, 1998.
17. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and chronic pancreatitis. *N Engl J Med*, 339: 653–658, 1998.
18. Chillón M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S, Romey MC, Romero JR, Verlingue C, Claustres M, Nunes V, Ferec C, Estivill X. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of vas deferens. *N Engl J Med*, 332: 1475–1480, 1995.
19. Anzai C, Yoshimura K, Morokawa N, Okada H, Kamidono S, Eto Y. High prevalence of mutations of the CFTR gene in Japanese individuals with congenital bilateral absence of the vas deferens. *J Cystic Fibrosis*, 2: 14–18, 2003.
20. Fujiki K, Ishiguro H, Ko SB, Mizuno N, Suzuki Y, Takemura T, Yamamoto A, Yoshikawa T, Kitagawa M, Hayakawa T, Sakai Y, Takayama T, Saito M, Kondo T, Naruse S. Genetic evidence for CFTR dysfunction in Japanese: background for chronic pancreatitis. *J Med Genet*, 41: e55, 2004.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 吉村邦彦, 安斎千恵子, 衛籐義勝. わが国の嚢胞性線維症患者における責任CFTR 遺伝子変異の解析. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)分担研究報告書. 平成19年度 総括・分担研究報告書, p263–265, 2008.
- 2) 吉村邦彦, 安斎千恵子, 衛籐義勝. わが国の嚢胞性線維症患者における責任CFTR 遺伝子変異の解析. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)分担研究報告書. 平成17年度～19年度 総合分担研究報告書, p300–303, 2008.
- 3) 成瀬 達, 石黒 洋, 玉腰暁子, 吉村邦彦, 広田昌彦, 大槻 眞. 膵嚢胞線維症の診断マニュアルの作成. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)分担研究報告書. 平成19年度 総括・分担研究報告書, p147–150, 2008.
- 4) 成瀬 達, 石黒 洋, 玉腰暁子, 吉村邦彦, 広田昌彦, 大槻 眞. 第3次膵嚢胞線維症全国疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)分担研究報告書. 平成17年度～19年度 総合分担研究報告書, p205–215, 2008.
- 5) 吉村邦彦. びまん性汎細気管支炎/びまん性気管支拡張症. 今日の治療方針2008, (山口 徹, 北原光夫, 福井次矢 編集). 東京, 医学書院, p216–218, 2008.
- 6) 吉村邦彦. 呼吸器症候群(第2版) I-その他の呼吸器疾患を含めて-III 閉塞性肺疾患・気管支の異常 A. 閉塞性肺疾患 嚢胞性線維症別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 8 p654–663, 2008.

2. 学会発表

- 1) 諸川納早, 長谷川詠子, 坂本 晋, 宇留賀公紀, 榎本崇宏, 高谷久史, 宮本 篤, 岸 一馬, 吉村邦彦. 長期マクロイド療養中に増悪を繰り返した難治性びまん性汎細気管支炎の1例. 第6回DPB・難治性気道疾患研究会, 東京, 2008年1月26日.
- 2) 泉川公一, 坂本憲穂, 関 雅文, 澤井豊

光，掛屋 弘，山本善裕，柳原克紀，迎寛，吉村邦彦，河野 茂．当院で経験した
嚢胞性線維症の3例と遺伝子多型について．第48回日本呼吸器学会総会，神戸，
2008年6月15日-17日．

- 3) 蛸井浩行，林 宏紀，服部久弥子，阿部信二，神尾孝一郎，森本泰介，松本亜紀，赤川玄樹，臼杵二郎，吾妻安良太，弦間昭彦，吉村邦彦．CFTR 遺伝子変異を認めた副鼻腔気管支症候群の兄弟例．第182回日本呼吸器学会関東地方会，東京，2008年11月15日．

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

CFTR 遺伝子のプロモーター領域の解析

研究報告者 成瀬 達 三好町民病院 院長

共同研究者

藤木理代（名古屋学芸大学管理栄養学部）

石黒 洋，中莖みゆき，山本明子，近藤孝晴（名古屋大学健康栄養医学）

【研究要旨】

慢性膵炎患者88人（アルコール性慢性膵炎患者65人，特発性慢性膵炎患者23人），健常人118人を対象に，CFTR 遺伝子のプロモーター領域（翻訳領域の上流約2 kb）の遺伝子解析を行った．その結果，患者に特有な変異-1523 G/A（1例），-790 ΔT（3例）が見つかった．TFSEARCHを用いた解析により，-790付近は転写調節因子 HFH-2（FOXD3）の結合配列モチーフを持つことがわかった．

A. 研究目的

CFTR は上皮細胞に発現する cAMP 依存性のイオンチャンネルで，Cl⁻ および HCO₃⁻ 輸送を担っている．膵嚢胞線維症（cystic fibrosis; CF）は CFTR 遺伝子の変異によって発症する常染色体劣性疾患で，気道，腸管，膵管，胆管，汗管，輸精管などのイオンおよび水輸送が障害される¹．重篤な機能異常を伴う変異が両アレルに見られる場合，膵外分泌機能不全と気道感染を伴う典型的な CF を呈する．軽度の機能異常を伴う変異や多型のヘテロ接合体を持つ場合，単一臓器に障害を起こす非定型的病態（nonclassic CF）を発症しやすい¹⁰．これは CFTR 関連疾患とも呼ばれ，特発性慢性膵炎^{2,3,13}，先天性両側完全精管欠損症¹¹，気管支拡張症¹²，鼻ポリープなどが含まれる^{2,3,10}．

慢性膵炎は反復する炎症，線維化，外分泌不全を呈する疾患で，膵石を伴うことが多い．主な成因は，アルコール性および特発性である⁴．膵液の pH は膵導管の CFTR による HCO₃⁻ 分泌によって調節されており，CFTR 機能の低下により膵液が粘稠になると炎症や膵石形成が起りやすくなることが発症機序の一つと考えられている⁵．

CFTR 遺伝子は 27exon よりなり1480アミノ酸残基をコードする．これまでに1000以上の変異・多型が報告されているが，その種類と頻度は民族により異なる．我々はこれまでに，日

本人の慢性膵炎患者および健常人の CFTR 遺伝子型を解析し，Exon9 のスプライシング調節部位における遺伝子多型と疾患との関連や，疾患群に多く見られる遺伝子多型を同定してきた⁶．

CFTR は汗腺では Cl⁻ の再吸収に必要なため，CFTR 機能が低下すると汗の Cl⁻ 濃度が高くなる．慢性膵炎患者の汗の Cl⁻ 濃度を測定した結果，約半数が基準値（60 mM）を超える高濃度を示した⁷．即ち，わが国の慢性膵炎の一部にも CFTR 遺伝子の関連が示唆された．しかし，表現型と遺伝子型が一致しない症例もあった．

これまでは主に遺伝子の翻訳領域の変異および多型を解析してきたが，タンパクの発現量も考慮に入れる必要がある．遺伝子の翻訳領域の上流にはプロモーター領域があり，様々な転写調節因子が結合することによって発現量が調節されている．ヒトにおける CFTR 遺伝子の発現調節機構には不明な点が多いが，Exon1 の上流1.6 kb 付近までに，各種転写因子が作用すると推定されるシス作用性配列が存在する¹⁴．

本研究はヒトの CFTR 遺伝子のプロモーター領域の変異および多型が，本遺伝子の発現調節および CFTR 機能への作用を介して慢性膵炎発症リスクに及ぼす影響を明らかにすることを目的とする．

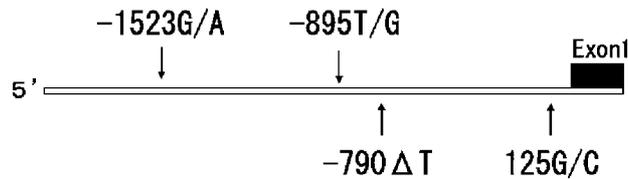


図1 CFTR 遺伝子プロモーター領域の変異・多型

表1 CFTR 遺伝子プロモーター領域における変異・多型の頻度

変異・多型	-1523 G/A G/A	-895 T/G T/G	-790 delT delT	125 C G/C
アルコール性慢性膵炎 n=65	GG 64 (98.5)	TT 18(27.7)	9T/9T 62(95.4)	GG 54(83.1)
	GA 1(1.5)	TG 28(43.1)	9T/8T 3(4.6)	GC 10(15.4)
	AA 0(0.0)	GG 19(29.2)	8T/8T 0(0.0)	CC 1(1.5)
特発性慢性膵炎 n=23	GG 118(100.0)	TT 8(34.8)	9T/9T 23(100.0)	GG 22(95.7)
	GA 0(0.0)	TG 9(39.1)	9T/8T 0(0.0)	GC 1(4.3)
	AA 0(0.0)	GG 6(26.1)	8T/8T 0(0.0)	CC 0(0.0)
健常人 n=118	GG 118(100.0)	TT 30(25.4)	9T/9T 118(100.0)	GG 105(89.0)
	GA 0(0.0)	TG 67(56.8)	9T/8T 0(0.0)	GC 13(11.0)
	AA 0(0.0)	GG 21(17.8)	8T/8T 0(0.0)	CC 0(0.0)

(%)

B. 研究方法

インフォームドコンセント(名古屋大学医学研究科倫理委員会にて承認を得た「慢性膵炎における膵炎関連遺伝子の検討」, 承認番号114-2)を得た慢性膵炎患者88人(アルコール性慢性膵炎患者65人, 特発性慢性膵炎患者23人)および健常人118人を対象に, 抹消血から白血球由来のDNAを抽出した. CFTR 遺伝子翻訳領域の上流約2 kbをPCR法により増幅し, 直接シーケンス法で遺伝子配列を決定した. 転写調節因子の結合配列モチーフ検索にはTFSEARCHを用いた.

C. 研究結果

CFTR 遺伝子のプロモーター領域における遺伝子変異・多型

図1にCFTR 遺伝子のプロモーター領域(Exon1の上流約2 kbp)に同定された遺伝子変異・多型を示す. -1523 G/Aはアルコール性慢性膵炎患者群にのみ1例見つかった. -790 ΔTはアルコール性慢性膵炎患者群にのみ3例見つかった. 変異・多型の頻度を表1に示す.

Haplotype 解析

既に解析済みの翻訳領域の遺伝子多型の結果から, -790 Δtを持つ症例のHaplotypeを解

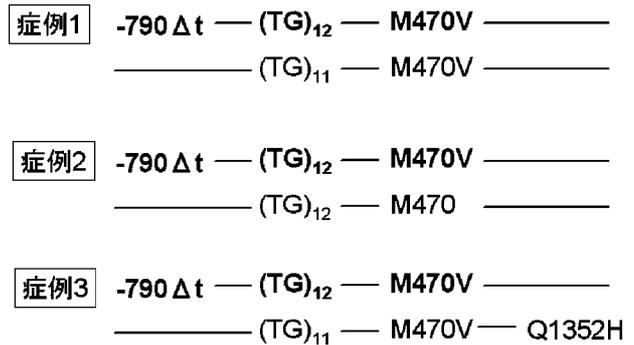


図2 -790 Δtを持つ症例のHaplotype



図3 -790付近の転写調節因子結合配列モチーフ

析した. -790 ΔtはIntron8の繰り返し配列(TG)₁₂, Exon10の多型M470Vと同一アレル上にあり, Exon22の多型Q1352Hは同一アレル上にないことがわかった(図2).

転写調節因子結合配列モチーフ検索

CFTR 遺伝子の-790付近の配列に存在する転写調節因子結合モチーフをTFSEARCHにより解析した結果, 転写調節因子HFH-2(FOXD3)の結合モチーフがあることがわかった(図3).

D. 考察

日本におけるCFの発症率は極めて低く⁸⁾, これまで報告のあるCFTR遺伝子の変異も世界的に極めて稀なタイプのものである⁹⁾. しかし, 我々はこれまでに日本人の慢性膵炎患者のCFTR機能解析(汗中Cl⁻濃度測定)⁷⁾やCFTR遺伝子多型を解析し⁶⁾, 日本の慢性膵炎とCFTR遺伝子との関連を示唆する結果を得てきた. しかし, 表現型と遺伝子型は必ずしも一致しないことから, 本研究では, 遺伝子発現量の減少や, 発現量の上昇による機能低下の補填などの可能性を考え, 遺伝子発現の調節領域の変異・多型解析を行った.

今回行ったCFTR遺伝子のプロモーター領域(翻訳領域の上流約2 kb)の解析で, アルコール性慢性膵炎患者に特有の変異-1523 G/Aおよび-790 ΔTを同定した. 特に, -790 ΔTはアルコール性慢性膵炎患者にのみ3例(4.6%, アレル頻度2.3%)見付き, 疾患との関連が示唆された. この変異に関してはトルコ人のCF家系での報告¹⁶⁾はあるが, その他の人種での報告はなく, 疾患との関連も不明である.

-790付近には, 転写調節因子HFH-2(FOXD3)の結合配列モチーフGATTTTTTTTTCがある. この転写因子は膵臓で発現が認められているが¹⁷⁾, CFTR遺伝子発現機構との関連は不明である.

今後これら変異・多型が遺伝子発現量に及ぼす影響をルシフェラーゼアッセイ法で測定する予定である.

E. 結論

慢性膵炎患者および健常人のCFTR遺伝子プロモーター領域の解析を行った結果, 患者に特有な変異-1523 G/Aおよび-790 ΔTが見つかった. -790付近は転写調節因子HFH-2(FOXD3)の結合配列モチーフを持つことがわかった.

F. 参考文献

1. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Mechanisms of disease: Cystic fibrosis. N Eng J Med 2005; 352: 1992-2001.

2. Cohn JA. Reduced CFTR function and the pathobiology of idiopathic pancreatitis. J Clin Gastroenterol 2005; 39: s70-77.
3. Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Fujiki K, Hayakawa T. Cystic fibrosis and related diseases of the pancreas. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2002; 16: 511-526.
4. 税所宏光, 他: 慢性膵炎の実態調査, 厚生労働省特定疾患対策事業「難治性膵疾患に関する調査研究班」平成12年度研究報告書, 2001; p43-53
5. 成瀬 達, 藤木理代, 石黒 洋, 慢性膵炎の発症機序とCFTR, 最新医学 2007; 62: 62-68.
6. Fujiki K, Ishiguro H, Ko SBH, et al. Genetic evidence for CFTR dysfunction in Japanese: background for chronic pancreatitis. J Med Genet 2004; 41: e55.
7. Naruse S, Ishiguro H, Suzuki Y, et al. A finger sweat chloride test for the detection of the high-risk group of chronic pancreatitis. Pancreas 2004; 28: e80-5.
8. 成瀬 達, 他: 第3回膵嚢胞線維症全国疫学調査の集計結果について「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, p123-130, 2006.
9. 吉村邦彦, 他: わが国の嚢胞線維症症例におけるCFTR遺伝子変異に関する解析「難治性膵疾患に関する調査研究」平成18年度総括, 分担研究報告書, p261-264, 2007.
10. Noone PG, Zhou Z, Silverman LM, Jowell PS, Knowles MR, Cohn JA. Cystic fibrosis gene mutations and pancreatitis risk: relation to epithelial ion transport and trypsin inhibitor gene mutations. Gastroenterology 2001; 121: 1310-1319.
11. Anzai C, Morokawa N, Okada H, Kamidono S, Eto Y, Yoshimura K. CFTR gene mutations in Japanese individuals with congenital bilateral absence of the vas deferens. J Cyst Fibros. 2003; 2: 14-18.
12. Ngiam NS, Chong SS, Shek LP, Goh DL, Ong KC, Chng SY, Yeo GH, Goh DY. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in Asians with chronic pulmona-

ry disease: a pilot study J Cyst Fibros. 2006; 5: 159-164.

13. Lee JH, Choi JH, Namkung W, Hanrahan JW, Chang J, Song SY, Park SW, Kim DS, Yoon JH, Suh Y, Jang IJ, Nam JH, Kim SJ, Cho MO, Lee JE, Kim KH, Lee MG. A haplotype-based molecular analysis of CFTR mutations associated with respiratory and pancreatic diseases. Hum Mol Genet. 2003; 12: 2321-2332.
14. McCarthy VA, Harris A. The CFTR gene and regulation of its expression. Pediatr Pulmonol. 2005; 40(1): 1-8. Review
15. TFSEARCH. <http://mbs.cbrc.jp/research/db/TFSEARCHJ.html>
16. Cystic Fibrosis Mutation Database. <http://www3.genet.sickkids.on.ca/cftr/app>
17. Perera HK, Caldwell ME, Hayes-Patterson D, Teng L, Peshavaria M, Jetton TL, Labosky PA. Expression and shifting subcellular localization of the transcription factor, Foxd3, in embryonic and adult pancreas. Gene Expr Patterns. 2006; 6: 971-7.

3. その他

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし

2. 学会発表

- 1) 藤木理代, 石黒 洋, 中莖みゆき, 山本明子, 北川元二, 近藤孝晴, 成瀬 達. アルコール性慢性膵炎患者の *ALDH2* および *CFTR* 遺伝子多型の解析. 第39回日本膵臓学会大会(神奈川), 2008年7月30-31日
- 2) 藤木理代, 石黒 洋, 中莖みゆき, 山本明子, 北川元二, 近藤孝晴, 成瀬 達. The genetic background of *CFTR* and *ALDH2* is related to alcoholic chronic pancreatitis in Japanese. 16th United European Gastroenterology Week (Austria), 2008年10月18-22日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

膵嚢胞線維症における SLC26 の役割

研究報告者 石黒 洋 名古屋大学大学院医学系研究科健康栄養医学・准教授

共同研究者

山本明子, Song Ying, 近藤孝晴（名古屋大学大学院医学系研究科健康栄養医学）

洪 繁（名古屋大学大学院医学系研究科消化器内科学）, 成瀬 達（三好町民病院）

【研究要旨】

強制発現系を用いた研究により、SLC26A6 Cl^- - HCO_3^- exchanger の活性は CFTR に依存し、両者は協調して HCO_3^- 輸送を担うとされている。本研究では、モルモットの膵臓から単離した小葉間膵管を用いて *in vivo* における機能連関を検討した。BCECF を用いて細胞内 pH を測定し、アルカリ負荷後の管腔内 Cl^- に依存する HCO_3^- 分泌 (Cl^- - HCO_3^- exchange) を測定した。cAMP 刺激下の Cl^- - HCO_3^- exchange 活性は、CFTRinh-172 (CFTR の阻害剤) を加えると増強された。SLC26A6 Cl^- - HCO_3^- exchanger は CFTR を代償する。

A. 研究目的

cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) は、膵導管や気道上皮などに発現する陰イオンチャネルであり、膵嚢胞線維症 (cystic fibrosis; CF) の原因分子である。強制発現系を用いた研究により、CFTR は、SLC26 陰イオン輸送体ファミリー蛋白と分子複合体を形成することにより、 HCO_3^- 輸送を担うと考えられている¹⁾。また、従来から、膵導管細胞の管腔膜に Cl^- - HCO_3^- exchange 活性が存在し、その活性は機能的な CFTR の存在下でのみ cAMP によって刺激されることが報告されていた²⁾ が、責任分子は不明であった。最近、SLC26 のいくつかは、上皮膜組織の管腔膜に発現し、 Cl^- - HCO_3^- exchanger として機能することがわかってきた³⁾。膵導管細胞には、SLC26A3 と SLC26A6 が存在する⁴⁾ が、生理学的なデータから SLC26A6 が主要な Cl^- - HCO_3^- exchanger であろうと考えられている (図 1)^{5,6)}。slc26a6 ノックアウトマウスでは、単離膵管の管腔膜における (HCO_3^- 分泌方向の) Cl^- - HCO_3^- exchange 活性が小さい⁷⁾。

本研究計画は、膵液の HCO_3^- 濃度がヒトと同様に高いモルモットの膵臓から単離した小葉間膵管を用いて、管腔膜の Cl^- - HCO_3^- exchanger の分子実体、 HCO_3^- 分泌における生

理的役割、CFTR との機能連関、膵嚢胞線維症と慢性膵炎の発症/進展への関与を明らかにすることを目的とする。昨年度は、単離膵管に SLC26A6 と SLC26A3 の mRNA が発現していることを確認し、管腔内の Cl^- 濃度が高い条件 (腺房に近い末梢の膵管に対応する。図 1) では、SLC26A6 による Cl^- - HCO_3^- exchange が HCO_3^- 分泌の多くを担っていることを明らかにした⁸⁾。今年度は、SLC26A6 による Cl^- - HCO_3^- exchange と CFTR の機能連関を解析した。

B. 研究方法

①モルモットから膵臓を摘出し、コラゲナーゼで処理した後、実体顕微鏡下で直径約 $100\ \mu\text{m}$ の小葉間膵管を単離した。pH 感受性蛍光色素である BCECF を用いた microfluorometry により細胞内 pH を測定した。単離膵管を microperfusion し、表層を HCO_3^- - CO_2 緩衝液で、管腔内を HCO_3^- を含まない Hepes 緩衝液 ($140\ \text{mM}\ \text{Cl}^-$) で灌流し、acetate pulse ($20\ \text{mM}$) により膵導管細胞にアルカリ (HCO_3^-) 負荷した (図 2)。表層灌流液に H_2DIDS ($0.5\ \text{mM}$) を加えて基底側膜を介する HCO_3^- efflux を阻害しておけば、細胞内 pH の変化 (低下) を測定することにより管腔膜を介する Cl^- 依存

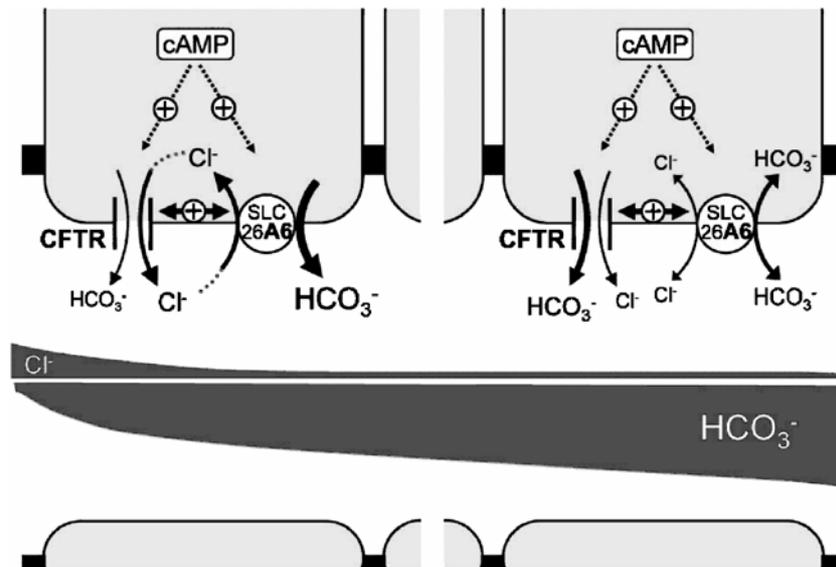


図1 腺導管細胞の HCO_3^- 分泌における SLC26A6 の役割(仮説)

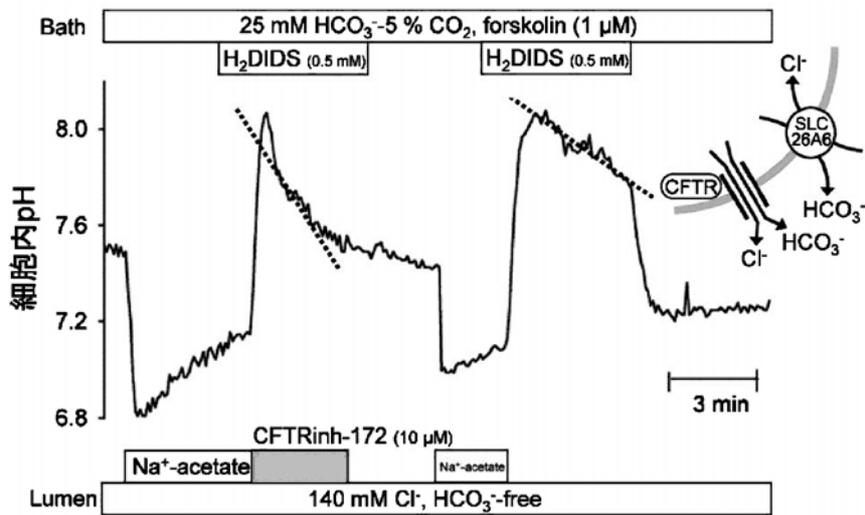


図2 CFTR 阻害剤が Cl^- 依存性 HCO_3^- 分泌に及ぼす影響

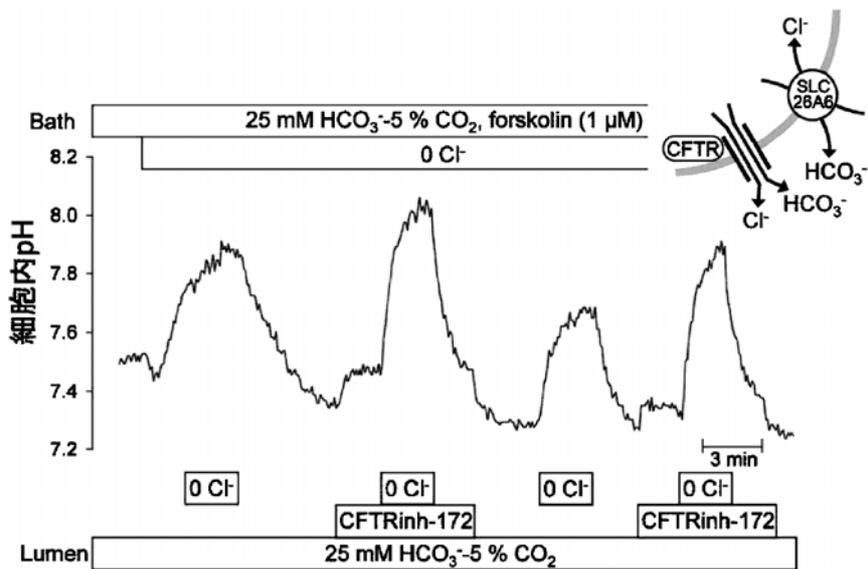


図3 CFTR 阻害剤が Cl^- - HCO_3^- 交換輸送に及ぼす影響

性の HCO_3^- efflux (HCO_3^- 分泌) を経時的に観察することができる。

② 単離膵管の表層と管腔内を HCO_3^- - CO_2 緩衝液で灌流し、管腔灌流液の Cl^- 除去および負荷による細胞内 pH の変化から管腔膜上の Cl^- - HCO_3^- exchange 活性を解析した(図 3)。管腔灌流液の Cl^- 除去による細胞内 pH の上昇は細胞内 $\text{Cl}^- \rightleftharpoons$ 管腔内 HCO_3^- 交換輸送、管腔内 Cl^- 負荷による細胞内 pH の低下は管腔内 $\text{Cl}^- \rightleftharpoons$ 細胞内 HCO_3^- 交換輸送を示す。

(倫理面への配慮)

動物実験は名古屋大学医学部動物実験委員会の承認(承認番号20020)を受けて行った。

C. 研究結果

① 実験は、forskolin ($1 \mu\text{M}$) を用いて cyclic AMP によって最大刺激された条件で行った。CFTR 阻害剤としては、CFTRinh-172 を $10 \mu\text{M}$ の濃度で用いた。管腔内灌流液に CFTRinh-172 を加えると、アルカリ (HCO_3^-) 負荷後の管腔膜を介する Cl^- 依存性の HCO_3^- 分泌が促進された(図 2)。

② 管腔内灌流液に CFTRinh-172 を加えると、管腔膜上の Cl^- - HCO_3^- exchange が促進された。

D. 考察

膵管上皮の管腔膜を介する HCO_3^- 分泌では、CFTR の anion conductance と SLC26 ファミリー輸送体による Cl^- - HCO_3^- exchange 機能が協調して効率のよい分泌が達成されていると考えられている(図 1)^{5,6}。昨年度の研究において、モルモットの単離膵管には SLC26A6 と SLC26A3 の mRNA が発現しているが、 Cl^- 依存性の HCO_3^- 分泌が管腔内の H_2DIDS (0.2 mM) により強く抑制されることから、管腔膜の主要な Cl^- - HCO_3^- exchanger は SLC26A6 と推定された⁸。また、slc26a6 ノックアウトマウスでは、単離膵管の管腔膜における (HCO_3^- efflux 方向の) Cl^- - HCO_3^- exchange 活性が小さい⁷。モルモット、マウスともに、管腔内の Cl^- 濃度が高い条件(腺房に近い末梢の膵管に対応する。図 1)では、SLC26A6 によ

る Cl^- - HCO_3^- exchange が HCO_3^- 分泌の多くを担っていると推定される⁶。

膵液中の HCO_3^- は、腺房に近い細い膵管(介在部~小葉内~小葉間膵管の細い部分)から主に分泌されると考えられており、免疫組織学的検討により、この部位の膵管の管腔膜に CFTR と SLC26A6 が共存すると報告されている⁹。CFTR 機能の消失した ΔF マウスから単離した膵管では Cl^- - HCO_3^- exchange 活性が小さく²、また、強制発現系を用いた研究により、SLC26A6 Cl^- - HCO_3^- exchanger の活性は CFTR に依存すると報告されている¹。しかし、活性化された CFTR と活性化された SLC26A6 の間の相互作用についての研究は行われていない。本年度は、モルモットの膵臓から単離した小葉間膵管を用いて *in vivo* における CFTR と SLC26A6 の機能連関を検討した。その結果、cAMP 刺激下において、管腔膜を介する Cl^- 依存性の HCO_3^- 分泌(図 2)と管腔膜上の Cl^- - HCO_3^- exchange 活性(図 3)はともに、CFTR を阻害すると増強された。末梢の膵管では、腺房からの Cl^- 分泌によって管腔内の Cl^- 濃度が高いと推定され、この状態では導管細胞内の Cl^- 濃度は比較的高い¹⁰。CFTR の HCO_3^- 透過性は Cl^- に比べて小さい ($0.2 \sim 0.5$) ため¹¹、この条件では、管腔膜上の CFTR は HCO_3^- よりも Cl^- を多く分泌してしまうが、SLC26A6 による Cl^- - HCO_3^- exchanger が代償していると考えられる。

E. 結論

モルモットの膵臓から単離した小葉間膵管を用いて細胞内 pH を測定することにより、SLC26A6 と CFTR の HCO_3^- 分泌における機能連関を検討した。cAMP 刺激下の管腔膜上の Cl^- - HCO_3^- exchange 活性は、CFTR を阻害すると増強された。SLC26A6 Cl^- - HCO_3^- exchanger は CFTR を代償する。

F. 参考文献

1. Ko SB, Zeng W, Dorwart MR, Luo X, Kim KH, Millen L, Goto H, Naruse S, Soyombo A, Tho-

- mas PJ, Muallem S. Gating of CFTR by the STAS domain of SLC26 transporters. *Nat Cell Biol* 2004; 6: 343–50.
2. Lee MG, Choi JY, Luo X, Strickland E, Thomas PJ, Muallem S. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator regulates luminal $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchange in mouse submandibular and pancreatic ducts. *J Biol Chem* 1999; 274: 14670–7.
 3. Mount DB, Romero MF. The SLC26 gene family of multifunctional anion exchangers. *Pflügers Arch* 2004; 447: 710–21.
 4. Greeley T, Shumaker H, Wang Z, Schweinfest CW, Soleimani M. Downregulated in adenoma and putative anion transporter are regulated by CFTR in cultured pancreatic duct cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G1301–8.
 5. Steward MC, Ishiguro H, Case RM. Mechanisms of bicarbonate secretion in the pancreatic duct. *Annu Rev Physiol* 2005; 67: 377–409.
 6. Ishiguro H, Steward M, Naruse S. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and SLC26 transporters in HCO_3^- secretion by pancreatic duct cells. *Sheng Li Xue Bao (Acta Physiologica Sinica/Chinese Journal of Physiology)* 2007; 59: 465–76.
 7. Ishiguro H, Namkung W, Yamamoto A, Wang Z, Worrell RT, Xu J, Lee MG, Soleimani M. Effect of Slc26a6 deletion on apical $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchanger activity and cAMP-stimulated bicarbonate secretion in pancreatic duct. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G447–55.
 8. 石黒 洋, Andrew Stewart, 山本明子, 中莖みゆき, 近藤孝晴, 洪 繁, 成瀬 達, 大槻眞 膵重炭酸イオン分泌における CFTR と SLC26 の機能連関の解析 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19年度総括・分担研究報告書 2008: 259–262.
 9. Shcheynikov N, Wang Y, Park M, Ko SB, Dorwart M, Naruse S, Thomas PJ, Muallem S. Coupling modes and stoichiometry of $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchange by slc26a3 and slc26a6. *J Gen Physiol* 2006; 127: 511–524.
 10. Ishiguro H, Naruse S, Kitagawa M, Mabuchi T, Kondo T, Hayakawa T, Case RM, Steward MC. Chloride transport in microperfused interlobular ducts isolated from guinea-pig pancreas. *J Physiol* 2002; 539: 175–189.
 11. Linsdell P, Tabcharani JA, Rommens JM, Hou YX, Chang XB, Tsui LC, Riordan JR, Hanrahan JW. Permeability of wild-type and mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator chloride channels to polyatomic anions. *J Gen Physiol* 1997; 110: 355–364.
- G. 研究発表**
1. 論文発表 該当なし
 2. 学会発表 該当なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)**
1. 特許取得 該当なし
 2. 実用新案登録 該当なし
 3. その他 該当なし

膵導管細胞機能障害と CFTR クロライドチャンネルの細胞内局在

研究報告者 石黒 洋 名古屋大学大学院健康栄養医学 准教授

共同研究者

洪 繁（名古屋大学大学院消化器内科），水野伸匡（愛知県がんセンター中央病院消化器内科）
山本明子（名古屋大学大学院健康栄養医学），後藤秀実（名古屋大学大学院消化器内科）
山雄健次（愛知県がんセンター中央病院消化器内科），成瀬 達（三好町民病院）

【研究要旨】

【目的】膵液中の重炭酸イオン(HCO_3^-)は導管細胞の管腔膜に存在する CFTR チャンネルの働きにより分泌される。慢性膵炎などでは導管細胞からの HCO_3^- 分泌機能障害を特徴とするが、その分子機序は不明である。そこで、 HCO_3^- 分泌機能障害の分子機構を明らかにするために、自己免疫性膵炎患者(AIP)の膵外分泌機能および CFTR クロライドチャンネルの関与について検討した。【成績】AIP では、セクレチン試験で膵液中最高重炭酸塩濃度が低下していた。抗 CFTR 抗体を用いた免疫組織化学染色法で、CFTR は膵導管細胞の管腔膜上への発現が減少していた。【結論】AIP では、導管細胞管腔膜上への CFTR の発現が障害されることが HCO_3^- 分泌機能不全の本態である可能性が疑われた。

A. 研究目的

CFTR はヒトの膵導管細胞の管腔膜に発現するクロライドチャンネルであり、遺伝子変異により機能が障害されると嚢胞線維症を発症する。ヒトの膵導管細胞は体液の中でも最もアルカリの消化液を分泌するが、このアルカリの分泌には嚢胞線維症の原因遺伝子である CFTR クロライドチャンネルが重要な働きをしている。膵液中の重炭酸イオン(HCO_3^-)は導管細胞の管腔膜に存在する CFTR チャンネルと同じく膵導管細胞管腔膜上に存在する SLC26 陰イオン交換輸送体の働きにより管腔内に分泌される。慢性膵炎や自己免疫性膵炎の膵障害では、導管細胞からの HCO_3^- 分泌機能障害を特徴とするが、その障害の詳細な分子機構は不明であり、膵導管細胞からの HCO_3^- 分泌に関わるチャンネルや輸送体の関わりについてはほとんど明らかではない。

本研究では、膵疾患の膵導管細胞機能障害における CFTR チャンネルの役割について検討することを目的とする。膵外分泌機能はセクレチン試験を用いて導管細胞機能を評価する。膵導管細胞機能障害における CFTR チャンネルの役

割については、自己免疫性膵炎患者からの膵生検組織を材料に、抗 CFTR 抗体を用いた免疫組織化学染色法で CFTR チャンネルの細胞内局在を検討することで解析した。

B. 研究方法

1. 膵外分泌機能検査

自己免疫性膵炎患者の膵外分泌機能は、Secreflo（合成ブタセクレチン：Repligen, USA）又は ChiRhoStim 80 U（合成ヒトセクレチン：ChiRhoClin, Inc. USA）を用いたセクレチン試験で評価した。膵導管細胞機能として液量及び最高重炭酸塩濃度を測定した。各測定項目の正常値は各々、液量 ≥ 183 ml/h, 最高重炭酸塩濃度 ≥ 80 mEq/L である。

2. 膵生検

愛知県がんセンター中央病院消化器内科において、膵癌の除外診断のため膵生検が行われた自己免疫性膵炎を対象とした。通常の超音波内視鏡を用いた膵画像検査に引き続き、超音波内視鏡ガイド下に19ゲージ生検針を用いて膵生検を行った。得られた膵組織は、抗 CFTR 抗体を用いた免疫化学染色法で CFTR クロライ

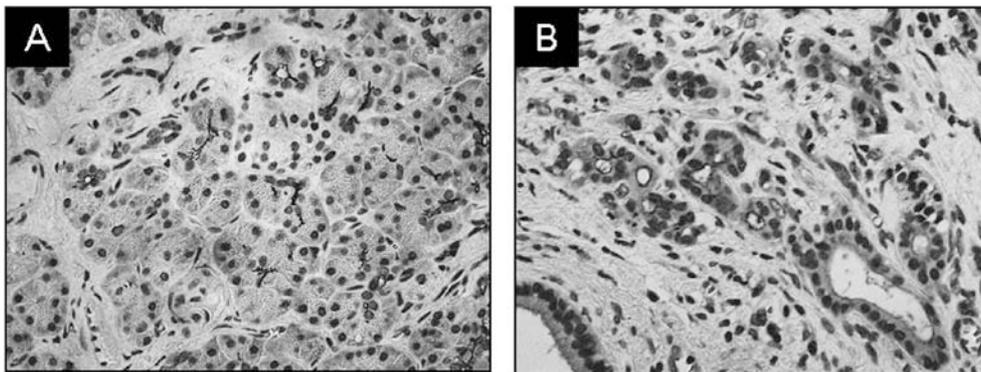


図 1

ドチャンネルの細胞内局在について検討した。
(倫理面への配慮)

それぞれの患者に対しては、膵生検の目的、危険性などについて文書及び口頭で説明し、文書で同意を得た。得られた生検組織の研究目的使用に関しては、愛知県がんセンター中央病院の倫理委員会の承認を得ている。また各患者より文書で同意を得た。

C. 研究結果

自己免疫性膵炎では、セクレチン試験を用いた膵外分泌機能検査で、液量(144 ± 32 ml/h; $n = 5$)及び最高重炭酸塩濃度(51.2 ± 14.9 mEq/L; $n = 5$)は有意に低下していた。健常人の膵では、抗 CFTR 抗体を用いた免疫組織化学染色法で、CFTR は細い膵導管細胞の管腔膜にのみ局在していた(図 1A)。一方、自己免疫性膵炎患者の膵組織では、CFTR の管腔膜への発現は減少していた(図 1B)。

D. 考察

膵液はヒトの体液の中で最も高濃度の重炭酸イオン(~ 140 mM)を含んでいるが、この膵導管細胞からの HCO_3^- 分泌に、膵嚢胞線維症の原因遺伝子である CFTR クロライドチャンネルがもっとも重要な働きをしていることが明らかとなってきた。膵では細い導管細胞が HCO_3^- 分泌の場であるが、CFTR はこの細い導管細胞の管腔膜にのみ発現している。これまでの研究の結果、ヒトやモルモットなどの高い濃度の HCO_3^- を含む膵液を分泌する導管細胞上皮では、CFTR クロライドチャンネルが SLC26 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交換輸送体の活性を直接調節すること

で HCO_3^- 分泌を制御するメカニズムと、 HCO_3^- が直接導管細胞管腔膜の CFTR チャンネルを通過し管腔内に分泌される二つのメカニズムが考えられている。いずれの場合でも、膵導管細胞上皮においては CFTR チャンネルの活性が管腔に分泌される HCO_3^- 濃度を決定する。

慢性膵炎や自己免疫性膵炎の膵では、膵外分泌機能障害特に導管細胞機能障害を認めることが報告されているが、これまでの研究では導管細胞からの HCO_3^- 輸送不全における CFTR の役割について検討した報告はない。

今回我々は、特殊な膵炎である自己免疫性膵炎患者の膵外分泌機能をセクレチン試験で評価したところ、著名な水分分泌不全、 HCO_3^- 分泌機能不全を認めた。これらの導管細胞機能不全では、導管細胞管腔膜に存在し Cl^- や HCO_3^- 輸送に関わる膜蛋白特に CFTR チャンネルが関わっている可能性があると考えられたため、抗 CFTR 抗体を用いた免疫組織化学染色法で CFTR クロライドチャンネルの細胞内局在について検討した。

本研究の結果、導管細胞管腔膜上に存在する CFTR クロライドチャンネルの発現量が自己免疫性膵炎患者の膵では、健常人に比べ有意に減少していることが明らかとなった。即ち、膵疾患の導管細胞機能不全特に HCO_3^- 輸送不全に関しては CFTR チャンネルの細胞内局在異常が関わっていることが明らかとなった。

E. 結論

自己免疫性膵炎の膵導管細胞機能障害では、導管細胞管腔膜上への CFTR の発現が障害されることが、 HCO_3^- 分泌機能不全の本態であ

る可能性が疑われた。

F. 参考文献

1. Ko SB, Shcheynikov N, Choi JY, Luo X, Ishibashi K, Thomas PJ, Kim JY, Kim KH, Lee MG, Naruse S, Muallem S. A molecular mechanism for aberrant CFTR-dependent HCO₃⁻ transport in cystic fibrosis. *EMBO J*. 2002; 21(21): 5662-72.
2. Ishiguro H, Namkung W, Yamamoto A, Wang Z, Worrell RT, Xu J, Lee MG, Soleimani M. Effect of Slc26a6 deletion on apical Cl⁻/HCO₃⁻ exchanger activity and cAMP-stimulated bicarbonate secretion in pancreatic duct. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007; 292(1): G447-55.
3. Yamao K, Sawaki A, Mizuno N, Shimizu Y, Yatabe Y, Koshikawa T. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy (EUS-FNAB): past, present, and future. *J Gastroenterol*. 2005; 40(11): 1013-23.
4. Ito T, Kawabe K, Arita Y, Hisano T, Igarashi H, Funakoshi A, Sumii T, Yamanaka T, Takayanagi R. Evaluation of pancreatic endocrine and exocrine function in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2007; 34(2): 254-9.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) 洪 繁, 水野伸匡, 後藤秀実
「膵外分泌機能からみた自己免疫性膵炎に対するステロイド投与の意義」
第50回 日本消化器病学会大会
シンポジウム11「自己免疫性膵炎の診断, 治療: ステロイド投与の意義」
 - 2) 水野伸匡, 洪 繁, 後藤秀実, 山雄健次
「自己免疫性膵炎および特発性慢性膵炎における膵内・外分泌機能相関」
第39回 日本膵臓学会大会
ワークショップ4「膵内・外分泌の基礎と

臨床: 相互相関をめぐって」

- 3) 水野伸匡, 洪 繁, 山雄健次
「自己免疫性膵炎に対するステロイド治療効果判定における機能検査の重要性」
第15回 日本消化器病関連学会週間
シンポジウム14「消化器の機能と治療をめぐって」
- 4) 洪 繁, 成瀬 達, 後藤秀実
「自己免疫性膵炎患者における膵外分泌機能の長期予後」
第38回日本膵臓学会大会
パネルディスカッション4「自己免疫性膵炎の長期予後」

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
下瀬川徹	急性膵炎・重症急性膵炎	小俣政男	肝胆膵診療エキスパートマニュアル	羊土社	東京	2008	353-9
正宗 淳, 下瀬川徹	慢性膵炎—成因と発症機序・進展機序—	下瀬川徹	膵疾患へのアプローチ	中外医学社	東京	2008	83-89
糸 潔, 下瀬川徹	【慢性膵炎】 遺伝性膵炎	下瀬川徹	膵疾患へのアプローチ	中外医学社	東京	2008	136-143
伊藤鉄英	膵炎	山田勝士・櫛田賢次・大井一弥・丸山 徹・高村徳人・伊藤由紀	病気と薬パーフェクトBOOK 2008	南山堂	東京	2008	417-420
伊藤鉄英	第2章 慢性膵炎 内科治療・予後	下瀬川徹	新しい診断と治療のABC 54・膵炎, 膵癌	最新医学社	東京	2008	91-99
伊藤鉄英	第8章 肝臓 胆管細胞癌	多田修治, 大坂間ひろみ	まんがで読み解く消化器症例…100	メディカルレビュー社	東京	2008	181-182
伊藤鉄英	第10章 胆道 胆管結石	多田修治, 大坂間ひろみ	まんがで読み解く消化器症例…100	メディカルレビュー社	東京	2008	201-202
伊藤鉄英	第10章 胆道 胆嚢ポリープ	多田修治, 大坂間ひろみ	まんがで読み解く消化器症例…100	メディカルレビュー社	東京	2008	207-208
伊藤鉄英	第10章 胆道 胆嚢癌	多田修治, 大坂間ひろみ	まんがで読み解く消化器症例…100	メディカルレビュー社	東京	2008	209-210
伊藤鉄英	第10章 胆道 胆管癌	多田修治, 大坂間ひろみ	まんがで読み解く消化器症例…100	メディカルレビュー社	東京	2008	211-212
伊藤鉄英	第11章 膵臓 急性膵炎	多田修治, 大坂間ひろみ	まんがで読み解く消化器症例…100	メディカルレビュー社	東京	2008	214-216
伊藤鉄英	第11章 慢性膵炎	多田修治, 大坂間ひろみ	まんがで読み解く消化器症例…100	メディカルレビュー社	東京	2008	217-218
伊藤鉄英	第11章 自己免疫性膵炎	多田修治, 大坂間ひろみ	まんがで読み解く消化器症例…100	メディカルレビュー社	東京	2008	219-220
伊藤鉄英	第11章 膵嚢胞	多田修治, 大坂間ひろみ	まんがで読み解く消化器症例…100	メディカルレビュー社	東京	2008	221-222
乾 和郎, 芳野純治, 奥嶋一武, 三好広尚, 中井喜貴	仮性嚢胞の内視鏡的治療	松野正紀監修, 武田和憲編	急性膵炎の診療update	鳥居薬品	東京	2008	153-156
中村雄太, 乾 和郎	体外式衝撃波結石破碎療法と内視鏡的治療	下瀬川徹	膵疾患へのアプローチ	中外医学社	東京	2008	115-117
岡崎和一, 内田一茂	3章 自己免疫性膵炎 C. 診断 2. 血液・生化学検査	下瀬川徹	膵疾患へのアプローチ	中外医学社	東京	2008	178-184
片岡慶正	1章 急性膵炎, A. わが国の実態	下瀬川徹	膵疾患へのアプローチ	中外医学社	東京	2008	1-10
阪上順一, 片岡慶正	1章 急性膵炎, H. 薬剤性膵炎	下瀬川徹	膵疾患へのアプローチ	中外医学社	東京	2008	71-76
阪上順一, 片岡慶正	2章 慢性膵炎, C. 診断	下瀬川徹	膵疾患へのアプローチ	中外医学社	東京	2008	90-104

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
大槻 眞, 伊藤鉄英, 明石隆吉, 伊藤敏文, 乾 和郎, 岡崎和一, 片岡慶正, 神澤輝実, 川 茂幸, 北川元二, 木原康之, 小泉 勝, 下瀬川徹, 武田和憲, 竹山宜典, 成瀬 達, 西森 功, 広田昌彦, 古屋智規, 丸山勝也, 峯 徹哉, 森合哲也		厚生労働省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編	急性膵炎における初期診療のコンセンサス [改訂第2版]	アークメディア	東京	2008	1-42
片岡慶正	膵疾患へのアプローチ：膵疾患を理解するための基礎的事項	井村裕夫	わかりやすい内科学 第3版	文光堂	東京	2008	682-685
片岡慶正	膵炎（急性，慢性）	井村裕夫	わかりやすい内科学 第3版	文光堂	東京	2008	687-691
大槻 眞, 木原康之	急性膵炎における初期輸液	武田和憲（編集）	急性膵炎の診療 update	鳥居薬品株式会社	東京	2008	14-17
木原康之, 大槻 眞	わが国の急性膵炎の実態調査と医療給付制度	武田和憲（編集）	急性膵炎の診療 update	鳥居薬品株式会社	東京	2008	194-197
木原康之, 大槻 眞	特定疾患	下瀬川徹（編集）	膵疾患へのアプローチ	中外医学社	東京	2008	67-70
武田和憲	急性膵炎：診断基準・鑑別診断・重症度判定基準		膵疾患へのアプローチ	中外医学社		2008	24-28
竹山宜典	急性膵炎の栄養療法—最近の動向	林紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川徹	Annual Review 消化器	中外医学社	東京	2009	245-250
竹山宜典	重症急性膵炎におけるSDDの理論と実際	武田和憲	急性膵炎の診療 update	鳥居薬品株式会社	東京	2008	147-152
竹山宜典	感染性膵壊死の診断—fine needle aspiration	武田和憲	急性膵炎の診療 update	鳥居薬品株式会社	東京	2008	157-160
成瀬 達	膵嚢胞線維症とは	大槻 眞, 成瀬 達	膵嚢胞線維症の診療の手引き	アークメディア	東京	2008	6-7
成瀬 達	膵嚢胞線維症の診断基準	大槻 眞, 成瀬 達	膵嚢胞線維症診療の手引き		東京	2008	18-19
成瀬 達	膵外分泌不全	大槻 眞, 成瀬 達	膵嚢胞線維症診療の手引き		東京	2008	24-25
大槻 眞, 西森 功	第3章 自己免疫性膵炎, 概念・定義と疫学	下瀬川徹	新しい診断と治療のABC 54/消化器 8	最新医学社	大阪	2008	122-128
西森 功, 大西三朗, 大槻 眞	第3章 自己免疫性膵炎, 管理・治療・予後	下瀬川徹	新しい診断と治療のABC 54/消化器 8	最新医学社	大阪	2008	151-158
大槻 眞, 西森 功	2章 慢性膵炎, A. わが国の実態	下瀬川徹	膵疾患へのアプローチ	中外医学社	東京	2008	77-82
西森 功, 大槻 眞	3章 自己免疫性膵炎, D. 治療と予後	下瀬川徹	膵疾患へのアプローチ	中外医学社	東京	2008	185-192
広田昌彦, 岡島英明, 馬場秀夫	メコニウムイレウス	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	アークメディア	東京	2008	38
廣田昌彦, 大村谷昌樹, 馬場秀夫	急性膵炎：成因・発症機序・重症化機序	下瀬川徹	膵疾患へのアプローチ	中外医学社	東京	2008	11-17
入澤篤志	膵仮性嚢胞	伊佐山浩道	肝胆膵エキスパートマニュアル	羊土社	東京	2008	372-380

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中沢貴宏, 大原弘隆, 安藤朝章	自己免疫性膵炎 診断 臨床症状・膵外病変	下瀬川徹	膵疾患へのアプ ローチ	中外医学社	東京	2008	169-177
神澤輝実	自己免疫性膵炎 成因・ 病理・病態	下瀬川徹	膵疾患へのアプ ローチ	中外医学社	東京	2008	163-168
Kamisawa T, Nakamura T	Digestion absorption of patients with autoim- mune pancreatitis	Callum L. Macleod	New Research on Nutrition for the Middle-Aged and Elderly	Nova Science Publishers, Inc.	New York	2008	1-7
神澤輝実	急性膵炎・重症急性膵炎	山口徹, 北原光夫, 福井 次矢	今日の治療指針 2009	医学書院	東京	2009	422-424
神澤輝実	自己免疫性膵炎 病態生 理	下瀬川徹	新しい診断と治療 の ABC 54 膵 炎・膵癌	最新医学社	東京	2008	136-141
川 茂幸, 浜野英明	自己免疫性膵炎, わが国 の実態, 有病率・性別・ 年齢	下瀬川徹	膵疾患へのアプ ローチ	中外医学社	東京	2008	157-162
桐山勢生	胆石性急性膵炎の診断と 治療	下瀬川徹	膵疾患へのアプ ローチ	中外医学社	東京	2008	49-57
佐田尚宏	慢性膵炎 外科治療・予 後	下瀬川徹	最新医学・別冊 新しい診断と治療 の ABC 54 消化 器 8 膵炎・膵癌	最新医学社	東京	2008	
佐田尚宏	膵嚢胞, 膵癌	山口徹, 北原光夫, 福井 次矢	今日の治療指針 2009	医学書院	東京	2009	
須田耕一	急性膵炎の病理像	松野正紀監修, 武田和憲 編集	急性膵炎の診療 update	鳥居薬品 「医薬の門」	東京	2008	79-82
丹藤雄介, 中村光男	慢性膵炎-D. 治療	下瀬川徹	膵疾患へのアプ ローチ	中外医学社	東京	2008	105-114
古屋智規, 添野武彦, 高橋賢一, 工藤良平	市中病院で行う重症急性 膵炎の集学的治療 ―そ の問題点と魅力―	武田和憲	急性膵炎の診療 update	鳥居薬品株 式会社	東京	2008	207-212
吉田 仁, 北村勝哉, 井廻道夫	前処置・Sedation (鎮静 薬の適切な使い方など)	糸井隆夫	胆膵内視鏡の診 断・治療の基本手 技	羊土社	東京	2008	33-37
吉村邦彦, 安斎千恵子, 衛藤義勝	わが国の嚢胞性線維症患 者における責任 CFTR 遺伝子変異の解析		厚生労働科学研究 費補助金 (難治性 疾患克服研究事 業) 分担研究報告 書			2008	263-265
吉村邦彦, 安斎千恵子, 衛藤義勝	わが国の嚢胞性線維症患 者における責任 CFTR 遺伝子変異の解析		厚生労働科学研究 費補助金 (難治性 疾患克服研究事 業) 分担研究報告 書			2008	300-303
成瀬 達, 石黒 洋, 玉腰暁子, 吉村邦彦, 広田昌彦, 大槻 眞	膵嚢胞線維症の診断マニ ュアルの作成		厚生労働科学研究 費補助金 (難治性 疾患克服研究事 業) 分担研究報告 書			2008	147-150
成瀬 達, 石黒 洋, 玉腰暁子, 吉村邦彦, 広田昌彦, 大槻 眞	第3次膵嚢胞線維症全 国疫学調査		厚生労働科学研究 費補助金 (難治性 疾患克服研究事 業) 分担研究報告 書			2008	205-215

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
吉村邦彦	びまん性汎細気管支炎/ びまん性気管支拡張症	山口 徹, 北原光夫, 福 井次矢	今日の治療方針 2008	医学書院		2008	216-218

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Masamune A, Kikuta K, Watanabe T, Satoh K, Satoh A, Shimosegawa T.	Pancreatic stellate cells express Toll-like receptors.	J Gastroenterol	43	352-62	2008
Shimosegawa T, Kume K, Masamune A	SPINK1, ADH2, and ALDH2 gene variants and alcoholic chronic pancreatitis in Japan.	J Gastroenterol Hepatol	23	S82-6	2008
Masamune A, Watanabe T, Kikuta K, Satoh K, Shimosegawa T.	NADPH oxidase plays a crucial role in the activation of pancreatic stellate cells.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	294	G99-G108	2008
Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, Kim MH, Kamisawa T, Kawa S, Park SW, Shimosegawa T, Lee K, Ito T, Nishimori I, Notohara K, Naruse S, Ko SB, Kihara Y.	Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis.	J Gastroenterol	43(6)	403-8	2008
片岡慶正, 下瀬川徹	【膵炎診療をめぐる最近の動向 ガイドライン, 診断基準を含めて】慢性膵炎診療ガイドライン現状と問題点	臨床消化器内科	23(10)	1423-1434	2008
下瀬川徹, 桑 潔, 濱田 晋	膵臓疾患の分子機構	臨床消化器内科	24(2)	233-238	2009
下瀬川徹, 桑 潔, 正宗 淳	膵炎は生活習慣病か? 遺伝病か?	成人病と生活習慣病	38(10)	1192-5	2008
下瀬川徹	【急性膵炎をめぐる最近の動向】急性膵炎の Atlanta Classification の改訂をめぐる動向	胆と膵	29(4)	345-350	2008
下瀬川徹	【自己免疫性膵炎の最近の進展】自己免疫性膵炎定義と概念	肝・胆・膵	56(2)	159-166	2008
下瀬川徹	慢性膵炎の診断と治療	日本内科学会雑誌	97(3)	552-557	2008
下瀬川徹	慢性膵炎を疑う場合の対応	日本医事新報	4403	91-93	2008
下瀬川徹	【処方計画法】消化器疾患 慢性膵炎	総合臨床	57(増刊)	1067	2008
下瀬川徹	【処方計画法】消化器疾患 急性膵炎	総合臨床	57(増刊)	1065-1066	2008
正宗 淳, 菊田和宏, 渡邊 崇, 佐藤賢一, 下瀬川徹	膵星細胞は血管新生を誘導する。	膵臓	23巻	587-593	2008
正宗 淳, 下瀬川徹	アルコールと膵炎—酒を飲みすぎると膵炎になるか?	別冊 医学のあゆみ—アルコール医学・医療の最前線		85-90	2008
正宗 淳, 下瀬川徹	慢性膵炎 診断	新しい診断と治療のABC	54	80-90	2008
佐藤晃彦, 下瀬川徹	【急性膵炎の診療 update 治療をめぐる諸問題】アトランタ分類の改訂について	医薬の門	48(2)	125-128	2008
佐藤晃彦, 正宗 淳, 下瀬川徹	【重症急性膵炎の治療と予後】急性膵炎重症度判定における厚労省判定基準改定最終案の有用性の検証	消化器科	46(5)	550-555	2008
桑 潔, 正宗 淳, 下瀬川徹	【慢性膵炎は膵癌の危険因子か】遺伝子異常と膵癌の発症	胆と膵	29(3)	199-205	2008
下瀬川徹	自己免疫性膵炎	日本臨床	66(12)	2393-2406	2008
Igarashi H, Ito T, Kuwano-Kojima M, Takayanagi R, Coy DH, Jensen RT	Involvement of VPAC1 and VPAC2 receptors in increasing local pancreatic blood flow in anesthetized rats	Pancreas	37	236-238	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Ishibashi T, Zhao H, Kawabe K, T Oono, Egashira K, Suzuki K, Nawata H, Takayanagi R, Ito T	Blocking of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) activity attenuates the severity of acute pancreatitis in rats	J Gastroenterol	143	79-85	2008
Yasuda M, Ito T, Oono T, Kawabe K, Kaku T, Igarashi H, Nakamura T, Takayanagi R	Fractalkine and TGF-beta1 levels reflect the severity of chronic pancreatitis in humans	World J Gastroenterol	14	6488-6495	2008
Ino Y, Arita Y, Akashi T, Kimura T, Igarashi H, Oono T, Furukawa M, Kawabe K, Ogoshi K, Ouchi J, Miyahara T, Takayanagi R, Ito T	Continuous regional arterial infusion therapy with gabexate mesilate for severe acute pancreatitis	World J Gastroenterol	14	6382-6387	2008
河邊 颯, 伊藤鉄英	自己免疫性膵炎の長期予後と再燃例	肝胆膵	56	283-289	2008
伊藤鉄英	慢性膵炎の診断と治療の実際	Medical Tribune	3	121-122	2008
伊藤鉄英	慢性すい炎	健康のひろば	1637	4	2008
小泉 勝, 須田耕一, 平野賢二, 伊藤鉄英	自己免疫性膵炎の最近の進展	肝胆膵	56	303-318	2008
五十嵐久人, 伊藤鉄英, 木原康之	膵炎の病態・治療とケア 重症急性膵炎の病態・診断・治療	消化器肝胆膵ケア	13	57-64	2008
五十嵐久人, 伊藤鉄英, 河邊 颯, 大野隆真, 松尾 享, 中村太一, 藤森 尚, 高柳涼一	・膵炎の病態・治療とケア・慢性膵炎の病態・診断・治療	消化器肝胆膵ケア	13	65-70	2008
中村太一, 藤森 尚, 五十嵐久人, 河邊 颯, 松尾 享, 大野隆真, 伊藤鉄英, 高柳涼一	膵炎の病態・治療とケア・自己免疫性膵炎の病態・診断・治療	消化器肝胆膵ケア	13	71-74	2008
大槻 眞, 伊藤鉄英	特殊な病態を背景にもつ糖尿病の診断と治療 慢性膵炎に伴う糖尿病	糖尿病	51	199-201	2008
大槻 眞, 武田和憲, 松野正紀, 片岡慶正, 北川元二, 小泉 勝, 竹山宜典, 広田昌彦, 伊藤鉄英, 乾 和郎, 木原康之	急性膵炎をめぐる最近の動向 急性膵炎重症度判定基準と診断基準の改訂	胆と膵	29	301-305	2008
伊藤鉄英, 五十嵐久人, 木原康之, 大槻 眞	膵炎診療をめぐる最近の動向 ガイドライン, 診断基準を含めて 急性膵炎の治療 初期診療指針の改訂案と問題点を中心に	臨床消化器内科	23	1415-1421	2008
峯 徹哉, 明石隆吉, 五十嵐良典, 入澤篤志, 神澤輝実, 川口義明, 須賀俊博, 西森 功, 大槻 眞, 伊藤鉄英, 大原弘隆, 川 茂幸, 木田光広, 田中滋城, 花田敬士, 下瀬川徹	特集: スキルアップ ERCP ERCP の偶発性と対策—ERCP 後膵炎の取り組み—	消化器内視鏡	20	1859-1863	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
伊藤鉄英	膵性糖尿病での初の本格的全国実態調査	ドクターのための専門検索メディア MTpro 医師会員制 (Medical Tribune 2.0) http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/0808/080811.html	8 12 掲載号	1-3	2008
Kawabe K, Ito T, Igarashi H, Takayanagi R	The current managements of pancreatic diabetes in Japan	Clin J Gastroenterol		in press	2008
川 茂幸, 藤永康成, 入澤篤志, 能登原憲司, 羽鳥 隆, 乾 和郎, 船越顕博, 須田耕一, 高瀬 優, 明石隆吉, 新倉和則, 神澤輝実, 小泉 勝, 広田昌彦, 岡崎和一, 大槻 眞	自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別のポイント	膵臓	23	555-569	2008
Matsushita M, Ikeura T, Fukui T, Uchida K, Okazaki K.	Refractory autoimmune pancreatitis: azathioprine or steroid pulse therapy?	Am J Gastroenterol.	103(7)	1834-1835	2008
Okazaki K, Uchida K, Fukui T.	Recent advances in autoimmune pancreatitis: concept, diagnosis, and pathogenesis.	J Gastroenterol.	43(6)	409-418	2008
Matsushita M, Uchida K, Okazaki K.	Diagnosis of peritoneal carcinomatosis: transgastric versus transrectal EUS-guided FNA or percutaneous paracentesis.	Gastrointest Endosc.	67(7)	1211-1212	2008
Miyoshi H, Uchida K, Taniguchi T, Yazumi S, Matsushita M, Takaoka M, Okazaki K.	Circulating naïve and CD4 + CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis.	Pancreas.	36(2)	133-140	2008
Okazaki K.	Are regulatory molecules for T cells involved in the development of autoimmune pancreatitis?	Am J Gastroenterol	103(3)	595-596	2008
Sakaguchi Y, Inaba M, Tsuda M, Quan GK, Omae M, Ando Y, Uchida K, Okazaki K, Ikehara S.	The Wistar Bonn Kobori rat, a unique animal model for autoimmune pancreatitis with extrapancreatic exocrinopathy.	Clin Exp Immunol.	152(1)	1-12	2008
Fukui T, Mitsuyama T, Takaoka M, Uchida K, Matsushita M, Okazaki K.	Pancreatic cancer associated with autoimmune pancreatitis in remission.	Intern Med.	47(3)	151-155	2008
岡崎和一, 内田一茂	自己免疫性膵炎の診断—海外とわが国の診断基準の比較	日本消化器病学会	第105巻 第4号	486-493	2008
岡崎和一	自己免疫性膵炎における最近の話題	W'Waves 日本癌病態治療研究会誌	vol.14 No.1	28-29	2008
岡崎和一, 三好秀明, 小薮雅紀, 内田一茂	自己免疫性膵炎 (IgG4 disease)	分子消化器病	vol.5 No.2	54-61	2008
岡崎和一, 内田一茂, 池浦 司, 福井寿朗, 松下光伸, 高岡 亮	自己免疫性膵炎の診断—活動度評価—	肝胆膵	別刷 第56巻 第2号	215-221	2008
神澤輝実, 岡崎和一, 川 茂幸, 下瀬川徹, 大槻 眞	自己免疫性膵炎 (AIP) の臨床診断基準に関する国際コンセンサスについて	膵臓	23(5)	570-577	2008
Taii A, Sakagami J, Mitsufuji S, Kataoka K	Acute Pancreatitis from Mumps Re-infection in Adulthood. A Case Report	JOP	9(3)	322-326	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Taniguchi H, Yoshida T, Horinaka M, Yasuda T, A E. Goda, Konishi M, Wakada M, Kataoka K, Yoshikawa T, Sakai T	Baicalein overcomes tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand resistance via two different cell-specific pathways in cancer cells but not in normal cells	Cancer Res	68(21)	8918-8927	2008
片岡慶正	急性膵炎重症度判定基準2008改訂—検証と今後の展開—	日消誌	105(8)	1166-1173	2008
片岡慶正, 下瀬川徹, 大槻 眞	第2章 慢性膵炎 慢性膵炎ガイドライン. 新しい診断と治療のABC 消化器8 膵炎・膵癌	最新医学社		107-121	2008
阪上順一, 片岡慶正, 十亀義生, 泰井敦子, 馬場武彦, 土佐正俊, 信田みすみ, 谷口浩也, 保田宏明, 吉川敏一	各重症度判定基準における死亡予測. 特集「重症急性膵炎の治療と予後」	消化器科	46(5)	556-560	2008
阪上順一, 片岡慶正, 光藤章二, 十亀義生, 保田宏明, 吉川敏一	慢性膵炎の経過観察中に膵癌発見の契機となる画像所見. 特集「慢性膵炎は膵癌の危険因子か」	胆と膵	20(3)	247-251	2008
阪上順一, 片岡慶正, 保田宏明	重症急性膵炎診療の最前線. 特集「“難病診療の最前線①”	京府医大誌	117(8)	641-649	2008
木原康之, 大槻 眞	わが国の急性膵炎の実態調査と医療給付制度	医療の門	48	121-127	2008
木原康之, 大槻 眞	急性膵炎の発症・重症化機序	日本消化器病学会雑誌	105	1157-1165	2008
武田和憲	急性膵炎—定義・概念・疫学	最新医学	54	9-15	2008
武田和憲	急性膵炎重症化機序としての vasospasm	膵臓	23	66-73	2008
武田和憲	急性膵炎をめぐる最近の動向	胆と膵	29	277-279	2008
武田和憲	急性膵炎の新しい画像診断	Innervision	23	51-55	2008
武田和憲	慢性膵炎: Frey の手術	消化器外科	31	1107-1116	2008
武田和憲	透析患者のための診断基準・重症度スコア: 臓器別のアプローチ—消化器10 急性膵炎	臨床透析	24	2032-2034	2008
武田和憲	急性膵炎重症度判定基準—造影 CT Grade—	日本消化器外科学会雑誌	105	1178-1185	2008
武田和憲	感染性膵壊死に対する低侵襲手術—Videoscopic-assisted necrosectomy—	胆と膵	29	1353-1359	2008
武田和憲	エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン第2版 (2007)	診断と治療	96	1856-1864	2008
武田和憲	急性膵炎の重症度判定基準—現行基準と改訂案との違い, 問題点	臨床消化器内科	23	1407-1414	2008
Yasuda T, Takeyama Y, Ueda T, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, Kamei K, Ku Y, Kuroda Y, Ohyanagi H.	Increased levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in patients with acute pancreatitis.	Crit Care Med	36(7)	2048-53	2008
Kamei K, Takeyama Y, Yasuda T, Kawasaki M, Ueda T, Ohyanagi H, Shiozaki H.	Early Infection to Peripancreatic Tissue in Mild Acute Pancreatitis: Report of a Case.	Surg Today	in press		
Shinzeki M, Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Matsumura N, Sawa H, Nakajima T, Matsumoto I, Fujita T, Ajiki T, Fujino Y, Kuroda Y.	Prediction of the early death in severe acute pancreatitis.	J Gastroenterol	43(2)	152-8	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Yasuda T, Ueda T, Takeyama Y, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, Kuroda Y.	Long-term outcome of severe acute pancreatitis.	J Hepatobiliary Pancreat Surg	15(4)	397-402	2008
Sawa H, Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Shinzeki M, Matsumura N, Nakajima T, Kuroda Y	Expression of toll-like receptor 2 and 4 in intestinal mucosa in experimental severe acute pancreatitis.	Hepatogastroenterol	in press		
竹山宜典	急性膵炎重症判定基準 外科医の立場から	日本消化器病学会雑誌	105(8)	1174-1177	2008
安田武生, 上田 隆, 竹山宜典, 新関 亮, 沢 秀博, 中島高広, 松本逸平, 味木徹夫, 具 英成, 黒田嘉和	重症急性膵炎における予後判定因子の性差	日本消化器外科学会雑誌	41(9)	1669-1676	2008
安田武生, 竹山宜典, 上田 隆, 中島高広, 沢 秀博, 新関 亮, 大柳治正.	重症急性膵炎腹水を用いた実験系	膵臓	23(1)	31-35	2008
竹山宜典	膵炎研究における最近の進歩	膵臓	23(1)	15-19	2008
竹山宜典	急性膵炎診療ガイドライン改訂版における外科治療の問題点	胆と膵	29(4)	287-291	2008
上田 隆, 竹山宜典, 安田武生, 中島高広, 沢 秀博, 新関 亮, 具 英成, 黒田嘉和, 大柳治正.	重症急性膵炎における感染対策	胆と膵	29(4)	317-324	2008
安田武生, 竹山宜典, 上田 隆, 新関 亮, 亀井敬子, 新崎 亘, 里井俊平, 大柳治正.	重症急性膵炎における感染対策と外科治療	消化器科	46(5)	576-583	2008
竹山宜典	慢性膵炎疼痛治療と長期予後 外科サイドから	臨床消化器内科	23(10)	1443-1450	2008
竹山宜典	感染性膵壊死の診断 Fine needle aspiration	医薬の門	48(1)	52-55	2008
竹山宜典, 黒田嘉和	重症急性膵炎の栄養管理	外科	7(10)	1104-1108	2008
岸 真示, 竹山宜典	PSC の活性化 膵管閉塞	肝・胆・膵	55(6)	1217-1222	2008
Maruyama K, Harada S, Yokoyama A, Mizukami S, Naruse S, Hirota M, Nishimori I, Otsuki M.	Association Analyses of Genetic Polymorphisms of GSTM1, GSTT1, NQO1, NAT2, LPL, PRSS1, PSTI, and CFTR With Chronic Alcoholic Pancreatitis in Japan.	Alcohol Clin Exp Res.		in press	2008
Nishimori I, Onishi S, Otsuki M	Review of diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis; for establishment of international criteria	Clin J Gastroenterol	1	7-17	2008
Maruyama K, Harada S, Yokoyama A, Naruse S, Hirota M, Nishimori I, Otsuki M.	Association analysis among polymorphisms of the various genes and chronic alcoholic pancreatitis.	J Gastroenterol Hepatol.	Suppl 1	S69-72	2008
Park SW, Chung JB, Otsuki M, Kim M, Lim JH, Kawa S, Ito T, Nishimori I, Ryu JK, Okazaki K, Lee K, Kamisawa T:	Korea-Japan symposium on autoimmune pancreatitis	Gut Liver	2	81-87	2008
西森 功, 大槻眞, 大西三朗	自己免疫性膵炎の2006年改定診断基準の国際比較とアジア統一基準	肝胆膵	56	167-177	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Hirota M, Kanemitsu K, Takamori H, Chikamoto A, Hayashi N, Horino K, Baba H	Percutaneous trans fistulous pancreatic duct drainage and interventional pancreatojejunostomy as a treatment option for intractable pancreatic fistula.	Am J Surg	196	280-284	2008
Hashimoto D, Ohmuraya M, Hirota M, Yamamoto A, Suyama K, Ida S, Okumura Y, Takahashi E, Kido H, Araki K, Baba H, Mizushima N, Yamamura K	Involvement of Autophagy in trypsinogen activation within the pancreatic acinar cells.	J Cell Biol	181	1065-1072	2008
広田昌彦	急性膵炎の重症化機序	侵襲と免疫	17(3)	13-20	2008
Suyama K, Ohmuraya M, Hirota M, Ozaki N, Ida S, Endo M, Araki K, Gotoh T, Baba H, Yamamura K	C/EBP homologous protein is crucial for the acceleration of experimental pancreatitis.	Biochem Biophys Res Commun	367	176-182	2008
広田昌彦, 高森啓史, 田中 洋, 生田義明, 佐藤伸隆, 田中洋平, 馬場秀夫	急性膵炎 (重症膵炎を含む)	救急・集中治療	20	381-386	2008
広田昌彦, 大村谷昌樹, 陶山浩一, 尾崎宣之, 井田 智, 田中 洋, 高森啓史, 馬場秀夫	急性膵炎重症化の分子機構	胆と膵	29	313-316	2008
明石隆吉, 清住雄昭, 宮本英明, 堤 英治, 山之内健伯, 上田城久朗, 中原和之, 田村文雄, 浜田知久馬	ERCP 膵炎は乳頭括約筋機能不全と関連するか	胆と膵	29	845-851	2008
明石隆吉, 清住雄昭, 上田城久朗, 相良勝郎, 浜田知久馬	ERCP 後膵炎の現状と対策	Gastroenterol Endosc	50	1079-1092	2008
田中秀紀, 明石隆吉, 清住雄昭, 相良勝郎, 佐々木裕	通常型パピロームによるプレカット法	胆と膵	29	45-50	2008
明石隆吉, 清住雄昭, 宮本英明, 山之内健伯, 上田城久朗, 浜田知久馬	胆・膵疾患内視鏡治療の侵襲評価と周術期管理	サージェリーフロンティア	15	61-69	2008
伊佐地秀司	【急性膵炎の診療 update 外科的治療】ネクロセクトミー.	医薬の門	48巻	56-61	2008
中莖みゆき, 石黒 洋, 代田桂一, 山本明子, 洪 繁, 後藤秀実, 藤木理代, 近藤孝晴, 遠藤 彰, 成瀬 達	汗中クロライド濃度の簡便な測定法の開発	膵臓	23	486-493	2008
石黒 洋, 山本明子, 近藤孝晴	ΔF マウスと slc26a6 null マウスを用いた膵 HCO ₃ -分泌機構の解析	膵臓	23	25-30	2008
Ishiguro H, Steward MC, Naruse S, Ko SB, Goto H, Case RM, Kondo T, Yamamoto A	CFTR functions as a bicarbonate channel in pancreatic duct cells	J Gen Physiol		in press	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
今村秀道, 入澤篤志, 引地拓人, 渋川悟朗, 高木忠之, 若槻 尊, 高橋裕太, 佐藤 愛, 佐藤匡記, 池田恒彦, 鈴木 玲, 小原勝敏, 大平弘正	EUS ガイド下膵仮性嚢胞ドレナージの偶発症と 対処	胆と膵	29	637-644	2008
入澤篤志, 渋川悟朗, 引地拓人, 高木忠之, 若槻 尊, 今村秀道, 高橋裕太, 佐藤 愛, 佐藤匡記, 池田恒彦, 鈴木 玲, 小原勝敏, 大平弘正	内視鏡的膵嚢胞ドレナージ術	臨床消化器内科	23	878-883	2008
江川新一, 元井冬彦, 乙供 茂, 阿部 永, 岡田恭穂, 力山敏樹, 片寄 友, 海野倫明.	膵頭十二指腸切除術の再建; 吻合法を中心に.	消化器外科	31	1255-1261	2008
Sakata N, Egawa S, Motoi F, Mikami Y, Ishida M, Aoki T, Ottomo S, Fukuyama S, Rikiyama T, Katayose Y, Goto M, Unno M	Institutional indications for islet transplantation after total pancreatectomy	J Hepatobiliary Pancreat Surg	15	488-492	2008
有明恭平, 森川孝則, 大塚英郎, 元井冬彦, 佐藤 俊, 富永 剛, 江川新一, 海野倫明	小腸腸間膜内に広範囲にわたり穿破した壊死性膵 炎後膵仮性嚢胞に対する 1 手術例	日本腹部救急医学会雑誌	28	969-972	2008
Takada H, Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Naito I, Okumura F, Tanaka H, Yamada T, Takahashi S, Joh T.	Role of osteopontin in calcification in autoimmune pancreatitis.	Dig Dis Sci	Jul 24.		2008
Hirano A, Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Tanaka H, Naito I, Okumura F, Yokoyama Y, Joh T.	Liver atrophy and portal stenosis in two cases of sclerosing cholangitis associated with autoim- mune pancreatitis.	Inter Med	47	1-20	2008
Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Okumura F, Togawa S, Kitajima Y, Ban T, Miyabe K, Ueno K, Yamashita H, Joh T, Sano H.	A case of obstructive jaundice caused by impac- tion of a pancreatic stone in the papilla for which a needle knife precut papillotomy was effective.	JOP. J Pancreas (On- line)	9	520-525	2008
Naitoh I, Ohara H, Okayama Y, Nakazawa T, Ando T, Hayashi K, Okumura F, Kitajima Y, Ban T, Miyabe K, Ueno K, Joh T, Sano H.	Pseudocyst in the pancreatic tail associated with chronic pancreatitis successfully treated by trans- papillary cyst drainage.	Case Rep Gastroenterol	2	390-397	2008
Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Naito I, Okumura F, Tanaka H, Sano H, Joh T.	Clinical course and indications for steroid therapy of sclerosing cholangitis associated with autoim- mune pancreatitis.	Hepato Gastroenterol			in press

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
中沢貴宏, 大原弘隆, 安藤朝章, 今井英人, 林 香月, 田中創始, 小川観人, 内藤 格, 奥村文浩, 城 卓志	自己免疫性膵炎に伴う硬化性胆管炎	肝胆膵	56	223-232	2008
中沢貴宏, 大原弘隆, 安藤朝章, 林 香月, 城 卓志	自己免疫性膵炎に伴う硬化性胆管炎の特徴	日消誌	105	502-510	2008
神澤輝実, 柳町 幸, 丹藤雄介, 中村光男	生活習慣病としての慢性膵炎	老年消化器病	19巻3号	171-174	2008
Kamisawa T	Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis	J Clin Gastroenterol	42	404-407	2008
神澤輝実, 江川直人, 倉田昌直, 本田五郎, 鶴田耕二, 岡本篤武	アルコール性, 非アルコール性慢性膵炎における 悪性腫瘍の発症頻度: 膵癌を中心に	胆と膵	29(3)	207-210	2008
神澤輝実	自己免疫性膵炎から全身性疾患への展開	日本消化器病学会雑誌	105(4)	479-485	2008
Kamisawa T, Okamoto A, Wakabayashi T, Watanabe H, Sawabu N	Appropriate steroid therapy for autoimmune pan- creatitis based on long-term outcome	Scand J Gastroenterol	43	609-613	2008
Kamisawa T, Yu Y, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A, Kodama M, Kamata N	Can MRCP replace ERCP for the diagnosis of au- toimmune pancreatitis?	Abdom Imaging	Epub Ahead of print		2008
神澤輝実	膵胆管形成異常の臨床	日本消化器病学会雑誌	105(5)	669-678	2008
Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A	A new diagnostic endoscopic tool for autoimmune pancreatitis	Gastrointest Endosc	68	358-361	2008
Tsuboi H, Inokuma S, Setoguchi K, Shuji S, Hagino N, Tanaka Y, Yoshida N, Hishima T, Kamisawa T	Inflammatory pseudotumors in multiple organs associated with elevated serum IgG4 level: recov- ery by oral a small replacement dose of steroid	Intern Med	47	1139-1142	2008
神澤輝実, 江川直人, 倉田昌直, 本田五郎, 鶴田耕二, 岡本篤武	ERCPにて検討した膵胆管の十二指腸開口様式 と膵胆道疾患との関係	胆膵の生理機能	24	7-9	2008
Kamisawa T	Immunoglobulin G γ -positive plasma cells in or- gans of patients with autoimmune pancreatitis	Clin Gastroenterol Hepatol	6	715	2008
Kamisawa T	IgG4-related sclerosing disease	World J Gastroenterol	14	3948-3955	2008
神澤輝実	副乳頭に対する内視鏡的アプローチ: 膵管癒合不 全を中心に	Gastroenterol Endosc	50	1764-1768	2008
Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S	Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis in Japan	World J Gastroenterol	14	4992-4994	2008
Kamisawa T, Kubota N, Okamoto T	Pancreaticopleural fistula visualized by mul- tidetector row computed tomography	Clin Gastroenterol Hepatol	6	e29-e30	2008
Kamisawa T, Anjiki H, Egawa N	Rapid disappearance of a pancreatic cyst after steroid therapy in a patient with autoimmune pan- creatitis	Clin Gastroenterol Hepatol	6	e33-e34	2008
Kamisawa T, Satake K	Therapeutic strategy for autoimmune pancreatitis	Adv Med Sci	53	145-148	2008
神澤輝実, 久保田尚子, 岡本 朋, 柳町 幸, 丹藤雄介, 中村光男	高齢者に好発する自己免疫性膵炎患者の消化吸収 能	老年消化器病	20	89-92	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Kamisawa T, Imai M, Chen PY, Tu Y, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A, Suzuki M, Kamata N	Strategy for differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer	Pancreas	37	e62-e67	2008
Kamisawa T, Imai M, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A	Serum IgG4 levels and extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis	Eur J Gastroenterol Hepatol	20	1167-1170	2008
神澤輝実, 安食 元, 雨宮こずえ, 江川直人, 倉田昌直, 本田五郎, 岡本篤武	十二指腸副乳頭の臨床的意義	胆と膵	29	983-986	2008
Endo T, Takizawa S, Tanaka S, Takahashi M, Fujii H, Kamisawa T, Kobayashi T	Amylase α -2A autoantibodies: novel marker of autoimmune pancreatitis and fulminant type 1 diabetes mellitus	Diabetes	58	732-737	2008
Kamisawa T, Kurata M, Honda G, Tsuruta K, Okamoto A	Biliopancreatic reflux-pathophysiology and clinical implications	J Hepatobiliary Pancreat Surg	16	19-24	2008
Ozaki Y, Oguchi K, Hamano H, Arakura N, Muraki T, Kiyosawa K, Momose M, Miyata K, Aizawa T, Kawa S	Differentiation of autoimmune pancreatitis from suspected pancreatic cancer by FDG-PET	J Gastroenterol	43	144-51	2008
Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S.	Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis in Japan.	World J Gastroenterol.	28	4992-4994	2008
Kawa S, Kitahara K, Hamano H, Ozaki Y, Arakura N, Yoshizawa K, Umemura T, Ota M, Mizoguchi S, Shimozuru Y, Bahram S.	A novel immunoglobulin-immunoglobulin interaction in autoimmunity.	PLoS ONE	20	e1637	2008
Uehara T, Hamano H, Kawakami M, Koyama M, Kawa S, Sano K, Honda T, Oki K, Ota H.	Autoimmune pancreatitis-associated prostatitis: distinct clinicopathological entity.	Pathol Int	58	118-25	2008
Tanaka N, Horiuchi A, Yokoyama T, Kawa S, Kiyosawa K.	Pancreatic exocrine insufficiency: a rare cause of nonalcoholic steatohepatitis.	Am J Gastroenterol	103	245-6	2008
Kitahara K, Kawa S, Katsuyama Y, Umemura T, Ozaki Y, Takayama M, Arakura N, Ota M.	Microsatellite scan identifies new candidate genes for susceptibility to alcoholic chronic pancreatitis in japanese patients.	Dis Markers	25	175-80	2008
川 茂幸	自己免疫性膵炎の免疫異常	日本消化器病学会雑誌	105	494-501	2008
川 茂幸, 北原 桂, 浜野英明, 高山真理, 新倉則和	自己免疫性膵炎の自然経過（再発と膵石形成）と膵外病変	肝・胆・膵	56	179-185	2008
北川元二	診療ガイドダイジェスト 消化器 急性膵炎	治療	20巻(増刊号)	58-59	2008
北川元二	消化器医が取り組む肥満治療 メタボリックシンドロームにおける膵障害の検討	消化器科	47巻4号	377-382	2008
桐山勢生, 熊田 卓, 谷川 誠, 金森 明	胆石性急性膵炎の診療における診療ガイドライン改訂版の問題点とその運用	胆と膵	29	293-300	2008
桐山勢生	内科必携画像診断 Imaging Revolution II. 消化器 急性膵炎・慢性膵炎	内科	101	1174-1178	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Yasuda T, Ueda T, Matsumoto I, Shirasaka D, Nakajima T, Sawa H, Shinzeki M, Kim Y, Fujino Y, <u>Kuroda Y.</u>	Cronkhite-Canada syndrome presenting as recurrent severe acute pancreatitis.	Gastrointestinal Endoscopy	67(3)	570-572	2008
Endo K, <u>Sata N,</u> Shimura K, Yasuda Y.	Pancreatic arteriovenous malformation: a case report of hemodynamic and three-dimensional morphological analysis using multi-detector row computed tomography and post-processing methods.	JOP	10	59-63	2009
佐田尚宏, 笠原尚哉, 森嶋 計, 小泉 大, 笹沼英紀, 佐久間康成, 清水 敦, 俵藤正信, 安田是和	【十二指腸病変に対する外科的アプローチ】膵温存十二指腸第2・3部切除術	臨床外科	63	1537-1543	2008
須田耕一, 高瀬 優, 福村由紀, 鈴木不二彦	膵の慢性炎症性変化と膵癌でみられる炎症性変化に病理組織学的な差異はあるか	胆と膵	29(3)	195-198	2008
須田耕一	慢性膵炎と膵癌—病理学的見解	臨床消化器内科	23(10)	1451-1456	2008
太田悠司, 菊山正隆, 笹田雄三, 松橋 享, 仲程 純, 高瀬 優, <u>須田耕一</u>	膵管分枝癒合を背景に短期間で発症した腹側膵に限局する慢性膵炎の1例	膵臓	23(5)	628-633	2008
Tsuji Y, Chiba T	Are prophylactic antibiotics really ineffective in reducing the risk of pancreatic necrosis?	Am J Gastroenterol	103(8)	2145-2146	2008
Ueno K, Watanabe T, Kawata Y, Gotoh T, Tsuji Y, Ida H, <u>Tada S,</u> Yazumi S, Chiba T.	IgG4-related autoimmune pancreatitis involving the colonic mucosa	Eur J Gastroenterol Hepatol	20(11)	1118-1121	2008
Watanabe T, Ohta S, Iwamoto S, Tsuji Y, Morita S, Doi I, Ueda Y, Chiba T.	Small bowel anisakiasis with self-limiting clinical course	Intern Med	47(24)	2191-2192	2008
Shio S, Yazumi S, Ogawa K, Hasegawa K, Tsuji Y, Kida M, Yamauchi J, Ida H, <u>Tada S,</u> Uemoto S, Chiba T	Biliary complications in donors for living donor liver transplantation	Am J Gastroenterol	103(6)	1393-1398	2008
辻 喜久, 山本 博	【症例からみた「消化器病」の診断と治療の進め方】膵胆道疾患 胸いっぱい痛み (解説/特集)	月刊レジデント	1巻9号	82-86	2008
辻 喜久	急性膵炎の重症化 重症急性膵炎の急性期治療	侵襲と免疫	17巻3号	73-82	2008
辻 喜久	【急性膵炎をめぐる最近の動向】急性膵炎画像診断における Perfusion CT の有用性	胆と膵	29巻4号	307-311	2008
松本敦史, 柳町幸, <u>中村光男</u>	Benzoyl-L-Tyrosyl-[1- ¹³ C] Alanine による膵性消化吸収不良診断呼吸検査法の臨床応用の可能性	消化と吸収	30-2	31-34	2008
柳町 幸, 丹藤雄介, <u>中村光男</u>	膵外分泌機能検査における呼吸試験の位置づけ	消化と吸収	30-2	10-11	2008
松本敦史, 丹藤雄介, 柳町 幸, 野木正之, 柿崎綾女, 佐藤江里, 松橋有紀, 田中 光, 小川吉司, <u>中村光男</u>	呼吸試験による膵外分泌機能不全診断法—疑陽性を来す疾患に関する検討—	安定同位体と生体ガス	1	50-55	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
松本敦史, 野木正之, 鈴木理恵, 柿崎綾女, 佐藤江里, 松橋有紀, 田中 光, 柳町 幸, 丹藤雄介, 小川吉司, 須田俊宏, 中村光男	Benzoyl-L-Tyrosyl-[1- ¹³ C] Alanine を用いた膵外分泌呼気検査法の信頼性	¹³ C 医学	18	26-27	2008
鈴木理恵, 松本敦史, 野木正之, 柿崎綾女, 佐藤江里, 松橋有紀, 田中 光, 柳町 幸, 丹藤雄介, 小川吉司, 中村光男	Benzoyl-L-Tyrosyl-[1- ¹³ C] Alanine 呼気試験による膵性糖尿病患者の膵外分泌機能評価	¹³ C 医学	18	28-29	2008
松本敦史, 野木正之, 柿崎綾女, 佐藤江里, 松橋有紀, 田中 光, 柳町 幸, 丹藤雄介, 小川吉司, 増田光男, 中村光男	呼気試験による膵外分泌機能検査法の可能性	胆膵の生理機能	24	33-36	2008
丹藤雄介, 中村光男, 松本敦史, 柿崎綾女, 佐藤江里, 松橋有紀, 田中 光, 柳町 幸	ベッドサイドの膵外分泌機能検査	臨床消化器内科	23	513-517	2008
佐藤江里, 田村綾女, 丹藤雄介, 須田俊宏, 中村光男, 山岸昌一	SDT ラットにおけるセルレイン誘導浮腫性膵炎と RAGE の発現	弘前医学	59	110-117	2008
新井 修, 松枝和宏, 片山幸子, 平尾 謙, 三好正嗣, 毛利裕一, 能登原憲司, 山本 博	経過中に多重複瘍を合併した自己免疫性膵炎の 1 例	日本消化器病学会雑誌	105	711-718	2008
能登原憲司	IgG4 関連硬化性疾患：膵病変	病理と臨床	27	25-30	2009
古屋智規, 高橋賢一, 橋爪隆弘, 和嶋直紀, 木村昭利, 菅原和子	重症急性膵炎における栄養管理 —Synbiotics 早期経鼻的空腸栄養法の重要性と栄養サポートチームの役割について—	日腹部救急医誌	28巻 7号	909-913	2008
真弓俊彦, 渡邊 出, 鈴木秀一, 小野寺睦雄, 都築通孝, 福地正仁, 有嶋拓郎, 高橋英夫, 武澤 純	急性膵炎 (ガイドラインをふまえて)	消化器外科	31	481-489	2008
平田公一, 真弓俊彦, 吉田雅博, 関本美穂, 木村康利, 高田忠敬	「急性膵炎診療ガイドライン」改訂第 2 版—改訂の要点とその解説・問題点—	臨床消化器内科	23	1395-1405	2008
真弓俊彦, 渡邊 出, 有嶋拓郎, 小野寺睦雄, 高橋英夫, 武澤 純, 高田忠敬, 平田公一, 吉田雅博, ガイドライン作成ワーキンググループ	改訂された「急性膵炎の診療ガイドライン」ガイドライン再版に際して浮かび上がった問題点	腹部救急医学会雑誌	28	551-555	2008
真弓俊彦, 鈴木秀一, 小野寺睦雄, 都築通孝, 有嶋拓郎, 高橋英夫	重症急性膵炎患者へのアプローチ	治療	90	2538-2544	2008
真弓俊彦, 鈴木秀一, 小野寺睦雄, 都築通孝, 有嶋拓郎, 高橋英夫	急性膵炎による生体侵襲	救急・集中治療	20	1149-1154	2008
真弓俊彦, 鈴木秀一, 小野寺睦雄, 都築通孝, 有嶋拓郎, 高橋英夫	エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン	救急医学	32	1201-1207	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
山口武人, 瀬座勝志, 中村和貴, 須藤研太郎, 原 太郎, 伝田忠道, 石原 武	慢性膵炎疼痛治療と長期予後 —内科サイドから	臨床消化器内科	Vol.23 No.10	1435-1441	2008
北村勝哉, 吉田 仁, 本間 直, 山崎貴久, 湯川明浩, 池上覚俊, 田中滋城, 井廻道夫	重症急性膵炎における immunonutrition	小児外科	40	937-940	2008
Yamazaki. T, Yoshida. H, Honma. T, Ikegami. A, Niikawa. J, Tanaka. S, Awai. T, Yukawa. A, Kitamura. K, Hanawa. K, Imamura. T, Imawari. M	Regeneration after Two Types of Rat Acute Pan- creatitis Compared with Human Autoimmune Pancreatitis	Showa Univ J Med Sci	20	161-177	2008
信澤 宏, 橋本東児, 扇谷芳光, 後閑武彦, 松井青史, 吉田 仁, 田中滋城, 北村勝哉, 池上覚俊, 井廻道夫, 久島巳樹	自己免疫性膵炎の膵胆道外病変	日獨医報	53	357-368	2008
北村勝哉, 吉田 仁, 本間 直, 山崎貴久, 湯川明浩, 池上覚俊, 田中滋城, 井廻道夫	重症急性膵炎に対する synbiotics 療法の試み	Digestion & Absorption	31	76-80	2008
今村綱男, 小泉優子, 小山里香子, 奥田近夫, 竹内和男, 松田正道, 橋本雅司, 渡邊五朗, 吉田 仁, 井廻道夫	通常型膵管癌に対する膵管洗浄液細胞診の有用性 ～胆膵領域の新たな検体採取方法	Gastroenterol Endosc	51	84-90	2009
吉村邦彦	呼吸器症候群 (第2版) I —その他の呼吸器疾 患を含めて— III 閉塞性肺疾患・気管支の異常 A. 閉塞性肺 疾患 嚢胞性線維症	別冊日本臨牀 新領域別 症候群シリーズ	No.8	654-663	2008
Hozawa, S	Induction of matrix metalloproteinase-1 gene transcription by tumour necrosis factor alpha via the p50/p50 homodimer of nuclear factor-kappa B in activated human hepatic stellate cells.	Liver International	28(1)	1418-1425	2008
Saeki, K	IgG4-negative autoimmune pancreatitis with sclerosing cholangitis and colitis: possible associa- tion with primary sclerosing cholangitis?	Internal Medicine	47(10)	943-8	2008

資料

厚生労働省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

急性膵炎の全国調査ご協力のお願い

拝啓

晩秋の候、先生方におかれましては益々ご健勝のこととお慶び申し上げます。

さて、私ども厚生労働省難治性疾患克服研究事業の難治性膵疾患に関する調査研究班では、調査研究の一環として、従来より膵炎の全国調査を行っております。

前回調査によりますと、2003年1年間の本邦における急性膵炎受療患者数は35,300人と推定されており、右肩上がりに発症数は増加を続けております。重症例の死亡率は低下してきておりますが、発症数の増加によりなお年間1,000人を超える死亡数が予想される難治性疾患であります。

このような実状をふまえ、私ども研究班では全国調査を行い、急性膵炎の受療患者数の推計と実態の把握を計画しております。本調査研究の意図をお汲み頂き、何卒ご協力のほど宜しくお願い申し上げます。

なお本調査に関しまして、ご不明の点などがございましたら、下記までお問い合わせ頂ければ幸いです。

先生ならびに貴施設の益々のご活躍・ご発展をお祈り申し上げます。

敬具

平成20年11月吉日

厚生労働省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
班長：下瀬川 徹(東北大学消化器病態学分野)
〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1
Tel : 022-717-7171
Fax : 022-717-7177
e-mail : suizo@m.tains.tohoku.ac.jp

厚生労働省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
急性膵炎の全国調査：一次調査票

御所属：_____病院 _____科

御氏名：_____先生

記載年月日：平成20年_____月 _____日

平成19年1月1日～平成19年12月31日に貴科を受診された急性膵炎の症例数についてお答えください。

急性膵炎

なし あり（男性_____人、女性_____人）

ご記入上の注意事項

- 1.慢性膵炎の急性発症(急性増悪)も急性膵炎としてお取り扱い下さい。
- 2.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申し上げます。
2. 後日、各症例について二次調査を行いますので御協力をお願いいたします。
3. 平成20年12月7日までにご返送くださいますようお願いいたします。

御協力有難うございました。

集荷のご用命はこちらまで(ヤマト運輸 9:00～17:00)

0120-11-8010

※ポストへのご投函はご容赦願います。

厚生労働省難治性疾患克服研究事業
難治性膵疾患に関する調査研究班

慢性膵炎・自己免疫性膵炎の全国調査ご協力のお願い

拝啓

晩秋の候、先生方におかれましては益々ご健勝のこととお慶び申し上げます。

さて、私ども厚生労働省難治性疾患克服研究事業の難治性膵疾患に関する調査研究班では、調査研究の一環として、従来より膵炎の全国調査を行っております。ご承知のように、我が国ではアルコール消費量の増大に伴い、慢性膵炎症例が増加しております。女性では依然として原因不明のいわゆる特発性慢性膵炎が多くみられます。一方、膵腫大と膵管狭細像を呈し、ステロイド剤が奏効する膵炎症例が自己免疫性膵炎として報告されるようになりました。

このような実状をふまえ、私ども研究班では全国調査を行い、慢性膵炎・自己免疫性膵炎の受療患者数の推計と実態の把握を計画しております。本調査研究の意図をお汲み頂き、ご協力のほど宜しくお願い申し上げます。

なお本調査に関しまして、ご不明の点などがございましたら、下記までお問い合わせ頂ければ幸いです。

先生ならびに貴施設の益々のご活躍・ご発展をお祈り申し上げます。

敬具

平成20年11月吉日

厚生労働省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
班長：下瀬川 徹(東北大学消化器病態学分野)
〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1
Tel : 022-717-7171
Fax : 022-717-7177
e-mail : suizo@m.tains.tohoku.ac.jp
分担研究者：西森 功(高知大学医学部光学医療診療部)
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮
Tel & Fax : 088-880-2338
e-mail : nisao@kouchi-u.ac.jp

厚生労働省難治性疾患克服研究事業
難治性膵疾患に関する調査研究班
慢性膵炎・自己免疫性膵炎の全国調査：一次調査票

御所属：_____病院 _____科

御氏名：_____先生

記載年月日：平成20年____月 ____日

平成19年1月1日～平成19年12月31日に貴科を受診された慢性膵炎・自己免疫性膵炎の症例数(新規症例、継続療養症例)についてお答えください。

① 慢性膵炎* (確定、準確定例で自己免疫性膵炎を含まない)

新規症例 なし あり (男性_____人、女性_____人)

継続療養症例 なし あり (男性_____人、女性_____人)

② 自己免疫性膵炎**

新規症例 なし あり (男性_____人、女性_____人)

継続療養症例 なし あり (男性_____人、女性_____人)

ご記入上の注意事項

- 慢性膵炎臨床診断基準*、自己免疫性膵炎臨床診断基準2006**を満たす例が対象となります。両基準については、同封の診断基準をご参照ください。
- 該当する患者がない場合も、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。
- 後日、各症例について二次調査を行いますので御協力をお願いいたします。
- 平成20年12月7日までにご返送くださいますようお願いいたします。

御協力有難うございました。

集荷のご用命はこちらまで(ヤマト運輸 9:00～17:00)

0120-11-8010

※ポストへのご投函はご容赦願います。

■慢性膵炎の臨床診断基準（膵臓16: 560-561,2001）

慢性膵炎は、(1)確診例 (definite chronic pancreatitis)(図3)と、(2)準確診例 (probable chronic pancreatitis)(図4)に分類される。さらに、上腹部痛・圧痛が持続または再発継続しており、血清膵酵素の異常を伴うなど膵に関する各種検査 に異常をみることもあるが、慢性膵炎確診・準確診に該当しないものを、(3)慢性膵炎疑診例(possible chronic pancreatitis)とする。慢性膵炎の診断基準にはセクレチン試験と便中キモトリプシン、BT-PABA(PFD試験)の機能検査が採用されているが、日本ではセクレチン試験と便中キモトリプシン測定は施行出来ないので、現在は画像所見のみで慢性膵炎が診断されている。

図3. 慢性膵炎確診例診断手順

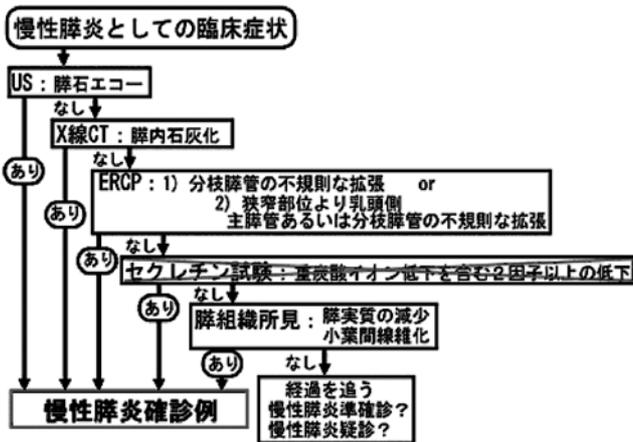
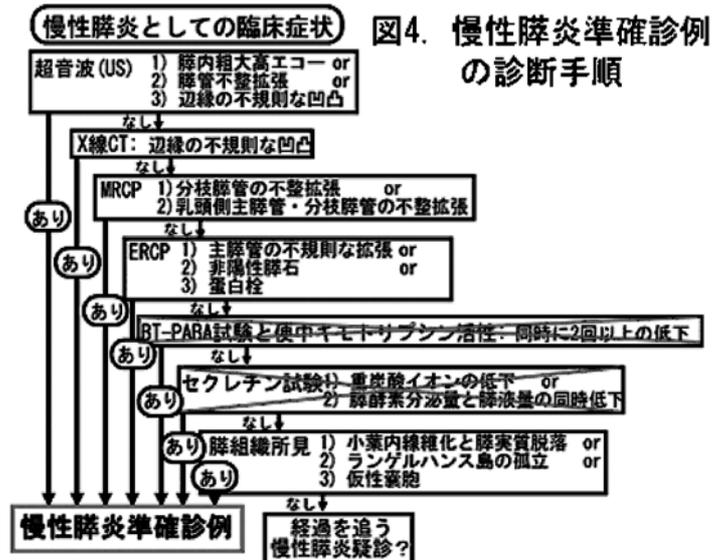


図4. 慢性膵炎準確診例の診断手順



本臨床診断基準で確診・準確診に合致しないことのある膵臓の慢性炎症には、(a) 慢性閉塞性膵炎 (明らかな膵管閉塞・狭窄部の上流の膵管系に拡張した分枝膵管が限局して存在)と、(b) 膵管狭細型慢性膵炎 (膵管系全体が狭窄を示し、自己免疫異常の関与が疑われる)がある。膵管狭細型慢性膵炎には自己免疫異常の関与が考えられ、最近では自己免疫性膵炎と呼ばれている。

■自己免疫性膵炎臨床診断基準2006

(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)

1. 膵画像検査で特徴的な主膵管狭細像と膵腫大を認める。
2. 血液検査で高γグロブリン血症、高IgG血症、高IgG4血症、自己抗体のいずれかを認める。
3. 病理組織学的所見として膵にリンパ球、形質細胞を主とする著明な細胞浸潤と線維化を認める。

上記の1を含め2項目以上を満たす症例を自己免疫性膵炎と診断する。但し、膵癌・胆管癌などの悪性疾患を除外することが必要である。

難病情報センター ホームページ(http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/111_i.htm)より

参 考

- 1) 第 1 回研究打ち合わせ会プログラム
- 2) 第 2 回研究報告会プログラム

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
難治性瘰疾患に関する調査研究班
研究代表者：下瀬川 徹

平成 20 年度 第 1 回研究打ち合わせ会
プログラム

日 時：平成 20 年 7 月 15 日（火）10：30～17：00

会 場：東京ステーションコンファレンス

千代田区丸の内 1-7-12 サピアタワー 6 階 605

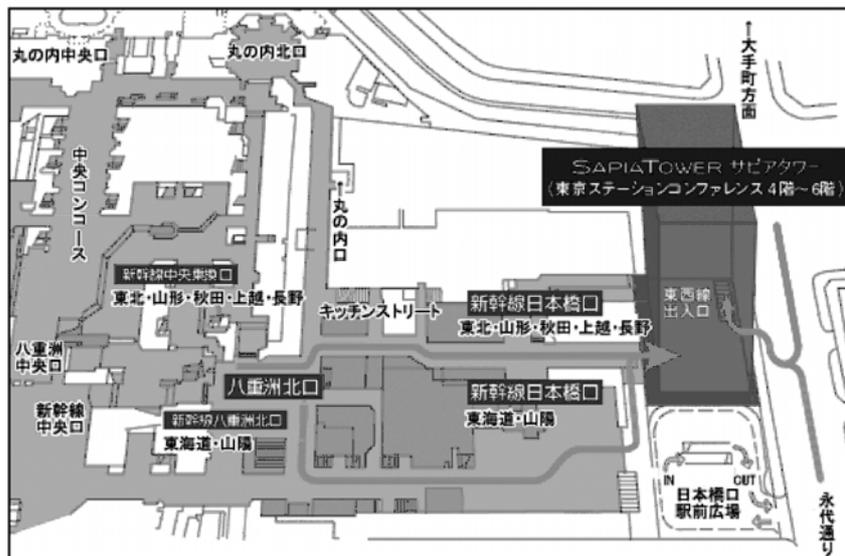
TEL 03-6888-8080（代表） FAX 03-6888-8062

【 発表に関するお願い 】

1. 発表データは、あらかじめ平成 20 年 7 月 10 日 (木) 午前中までに難治性障害に関する調査研究班事務局 (suizo@m.tains.tohoku.ac.jp) までe-mailにてお送りください。
2. PC (Windowsに限定)、PowerPoint による、プレゼンテーションのみとします。
3. プログラムに添った時間配分で進行しますので、時間厳守にご協力ください。

【 会場案内 】

サピアタワー周辺地図



サピアタワー6階

新幹線東京駅日本橋口ー徒歩1分 東京駅八重洲北口ー徒歩2分

※地下 2~3 階に駐車場がございます。(300 円/30 分)

10:30 開会の辞
10:32 ご挨拶

研究代表者 下瀬川 徹
厚生労働省健康局疾病対策課 様

[1] 急性膵炎—共同研究 10:37~11:47 (発表5分、質疑2分)

1. 急性膵炎、重症急性膵炎の全国調査
研究代表者 下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)
佐藤賢一、正宗淳、木原康之、
佐藤晃彦、木村憲治、辻一郎、
栗山進一、濱田晋
2. 重症急性膵炎治療開始の golden time の設定に関する検討
研究分担者 武田和憲 (国立病院機構仙台医療センター外科)
片岡慶正、竹山宜典、廣田昌彦、
北川元二、真弓俊彦、下瀬川徹
3. 急性膵炎重症化の早期予知としての perfusion CT の有用性の検討
研究分担者 武田和憲 (国立病院機構仙台医療センター外科)
片岡慶正、竹山宜典、廣田昌彦、
多田真輔、木村憲治、桐山勢生、
古屋智規、下瀬川徹
4. 急性膵炎重症度判定基準(2008)の検証
研究分担者 武田和憲 (国立病院機構仙台医療センター外科)
片岡慶正、木原康之、北川元二、
黒田嘉和、下瀬川徹
5. 急性膵炎の搬送基準、高次医療施設要件の設定
研究分担者 片岡慶正 (京都府立医科大学大学院消化器内科学)
武田和憲、竹山宜典、廣田昌彦、
黒田嘉和、下瀬川徹
6. 急性膵炎の早期診断法—尿中 trypsinogen2 の有用性の検討
研究分担者 片岡慶正 (京都府立医科大学大学院消化器内科学)
竹山宜典、伊藤鉄英、真弓俊彦、
伊佐地秀司、北川元二、阪上順一、
横江正道、下瀬川徹
7. 急性膵炎初期診療コンセンサスの改訂
研究分担者 伊藤鉄英 (九州大学大学院病態制御内科学)
五十嵐久人、木原康之、下瀬川徹

8. 重症急性膵炎の特殊療法の有用性に関する検証

研究分担者 竹山宜典（近畿大学医学部外科肝胆膵外科）

武田和憲、廣田昌彦、伊佐地秀司、
北川元二、古屋智規、羽鳥隆、
真弓俊彦、下瀬川徹

9. 急性膵炎の栄養と腸管対策に関する指針

研究分担者 竹山宜典（近畿大学医学部外科肝胆膵外科）

片岡慶正、廣田昌彦、伊佐地秀司、
北川元二、下瀬川徹

10. ERCP 後膵炎の暫定診断基準案の検証

研究分担者 峯徹哉（東海大学医学部消化器内科学）

明石隆吉、入澤篤志、大原弘隆、
山口武人、吉田仁、花田敬士、
五十嵐良典、木田光弘、川口義明、
森實敏夫、下瀬川徹

[2] 急性膵炎—各個研究 11 : 47~12 : 22（発表 3 分、質疑 2 分）

11. 重症急性膵炎に対する perfusion CT の応用の現状

研究協力者 多田真輔（京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座）
辻喜久

12. 新急性膵炎重症度スコアの有用性と新スコアによる動注療法と経腸栄養の適応決定

研究分担者 黒田嘉和（神戸大学大学院消化器外科学）
新関亮

13. 内臓脂肪蓄積と急性膵炎のリスク・予後に関する研究

研究分担者 片岡慶正（京都府立医科大学大学院消化器内科学）
阪上順一、保田宏明、吉川敏一

14. 膵腺房細胞におけるトリプシノーゲン活性化の機序

研究分担者 廣田昌彦（熊本地域医療センター医師会病院外科）

15. 重症急性膵炎の免疫能に対する ω 3 脂肪酸静脈内投与の効果

研究分担者 竹山宜典（近畿大学医学部外科肝胆膵外科）
新崎亘、安田武生

16. EST後膵炎の予防におけるメシル酸ナファモスタットの効果に関する検討

研究協力者 山口武人（千葉県がんセンター）

石原武、横須賀修

17. ERCP関連膵炎予防法としての膵管ステント留置術—続報—

研究協力者 明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター）

12：22～13：20 昼食（研究分担者打ち合わせ会 東北大学東京分室/サピアタワー10階）

[3] 慢性膵炎—共同研究 13：20～14：30（発表5分、質疑2分）

18. 慢性膵炎の実態に関する全国調査

研究代表者 下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

廣田衛久、正宗淳、木原康之、
佐藤晃彦、木村憲治、辻一郎、
栗山進一、濱田晋

19. 慢性膵炎臨床診断基準改訂と妥当性の検討

研究代表者 下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

正宗淳、片岡慶正、伊藤鉄英、
成瀬達、宮川宏之、大原弘隆、
竹山宜典、神澤輝実、佐田尚宏、
須田耕一、羽鳥隆、白鳥敬子

20. 慢性膵炎の素因に関する検討

研究代表者 下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

正宗淳、桑潔、片岡慶正、
伊藤鉄英、竹山宜典、丸山勝也

21. 早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査

研究分担者 伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）

五十嵐久人、下瀬川徹

22. 早期慢性膵炎とPI剤使用の実態調査

研究分担者 片岡慶正（京都府立医科大学大学院消化器内科学）

伊藤鉄英、木原康之、成瀬達、
佐田尚宏、阪上順一、下瀬川徹

23. 慢性膵炎の合併症に対する内視鏡治療ガイドライン作成
 研究分担者 乾和郎（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科）
 入澤篤志、大原弘隆、廣岡芳樹、
 藤田直孝、宮川宏之、佐田尚宏
 ワーキンググループ、下瀬川徹
24. 慢性膵炎線維化の診断法の開発
 研究分担者 木原康之（産業医科大学消化器・代謝内科）
 伊藤鉄英、片岡慶正、成瀬達、
 西森功、宮川宏之、田口雅史、
 下瀬川徹
25. 膵性糖尿病全国調査 2005 最終報告
 研究分担者 伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）
 木原康之、下瀬川徹
26. 慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成
 研究分担者 伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）
 五十嵐久人、下瀬川徹
27. 慢性膵炎と膵癌の関連性についての調査研究
 研究分担者 田中雅夫（九州大学大学院臨床・腫瘍外科）
 上田純二、下瀬川徹

[4] 慢性膵炎—各個研究 14 : 30～14 : 55（発表 3 分、質疑 2 分）

28. 早期慢性膵炎診断における血中 fractalkine 測定の有用性の検討
 研究分担者 伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）
 五十嵐久人、安田幹彦、大野隆真、
 河邊顕、松尾亨、藤森尚、
 中村太一
29. 細胞外マトリックスが膵星細胞に与える影響
 研究分担者 木原康之（産業医科大学消化器・代謝内科）
 浅海洋、田口雅史、永塩美邦
30. 膵機能低下と NAFLD および NASH の発生機序に関する研究
 研究協力者 伊佐地秀司（三重大学大学院肝胆膵・移植外科学）
 加藤宏之、栗山直久、安積良紀、
 岸和田昌之、水野修吾、臼井正信、
 櫻井洋至、田端正己

31. 慢性膵炎、膵切除後の膵外分泌機能測定
研究協力者 江川新一（東北大学大学院医学研究科消化器外科学分野）

32. 呼気による膵外分泌機能検査 -胃運動を考慮して-
研究協力者 中村光男（弘前大学医学部保健学科病因・病態検査学）
松本敦史、野木正之、田中光、
柿崎綾女、佐藤江里、柳町幸、
丹藤雄介

14 : 55～ コーヒーブレイク

15 : 10～ 事務局連絡

[5] 自己免疫性膵炎－共同研究 15 : 15～15 : 50（発表 5 分、質疑 2 分）

33. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン作成
研究分担者 岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座消化器内科）
西森功、伊藤鉄英、乾和郎、
川茂幸、神澤輝実、大原弘隆、
能登原憲司、入澤篤志、西野隆義、
久保恵志、藤永康成、長谷部修、
田中滋城、下瀬川徹

34. 自己免疫性膵炎診断基準の国際化にむけて
研究分担者 岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座消化器内科）
川茂幸、神澤輝実、下瀬川徹

35. 自己免疫性膵炎の活動性評価
研究分担者 岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座消化器内科）
西森功、下瀬川徹

36. 自己免疫性膵炎の実態調査（第 2 回全国調査）-GEL, IDCP の調査を含む-
研究分担者 西森功（高知大学医学部附属病院光学医療診療部）
岡崎和一、神澤輝実、川茂幸、
須田耕一、能登原憲司、杉山政則、
白鳥敬子、菊田和宏、下瀬川徹

37. 自己免疫性膵炎におけるステロイド治療の最適化の検討
研究分担者 西森功（高知大学医学部附属病院光学医療診療部）
伊藤鉄英、岡崎和一、大原弘隆、
神澤輝実、木原康之、川茂幸、
桐山勢生、白鳥敬子、山雄健次、
吉田仁、杉山政則、下瀬川徹

[6] 自己免疫性膵炎—各個研究 15:50～16:20 (発表3分、質疑2分)

38. 自己免疫性膵炎の病態における制御性T細胞に関する研究

研究分担者 岡崎和一 (関西医科大学内科学第三講座消化器内科)

内田一茂、三好秀明、小藪雅紀、
西尾彰功

39. 自己免疫性膵炎患者の涙腺機能の検討

研究協力者 神澤輝実 (東京都立駒込病院内科)

今井光穂、安食元、江川直人

40. 自己免疫性膵炎 (LPSP) における結節性病変の病理組織学的検討

研究協力者 須田耕一 (東京西徳洲会病院病理科)

高瀬優、福村由紀、内藤嘉紀、
阿部寛、柿沼千早、八尾隆史

41. IgG4 関連病変におけるリンパ節腫脹と血清 IgG、IgG4 値の相関について

研究協力者 能登原憲司 (財団法人倉敷中央病院病理検査科)

和仁洋治、津嘉山朝達、
内野かおり、藤原弥生、上田泰典、
新井修、島津裕

42. FDG-PET を用いた AIP と膵癌との鑑別—ステロイド前後の比較—

研究協力者 山雄健次 (愛知県がんセンター中央病院消化器内科部)

水野伸匡、高木忠之、松本和也

43. 自己免疫性膵炎と膵管癌

研究協力者 吉田仁 (昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門)

田中滋城、岩田朋之、山崎貴久、
湯川明浩、野本朋宏、本間直、
北村勝哉、今村綱男、池上覚俊、
井廻道夫

[7] 膵嚢胞線維症—共同研究 16:20～16:27 (発表5分、質疑2分)

44. 第4回膵嚢胞線維症全国調査

研究分担者 成瀬達 (三好町民病院)

石黒洋、吉村邦彦、辻一郎、
栗山進一、下瀬川徹

[8] 腭嚢胞線維症－各個研究 16 : 27～16 : 42 (発表 3 分、質疑 2 分)

45. 日本人 CF 症例の CFTR 遺伝子変異に関する検討

研究協力者 吉村邦彦 (虎の門病院呼吸器センター内科)

安齋千恵子

46. CFTR 遺伝子のプロモーター領域の解析

研究分担者 成瀬達 (三好町民病院)

石黒洋、藤木理代、中莖みゆき、
山本明子、近藤孝晴

47. 腭嚢胞線維症における SLC26 の役割

研究協力者 石黒洋 (名古屋大学大学院医学系研究科健康栄養医学)

成瀬達、山本明子、中莖みゆき、
近藤孝晴、洪繁

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
難治性瘰疾患に関する調査研究班
研究代表者：下瀬川 徹

平成 20 年度 第 2 回研究報告会
プログラム

日 時：平成 21 年 1 月 23 日（金）10：30～17：00

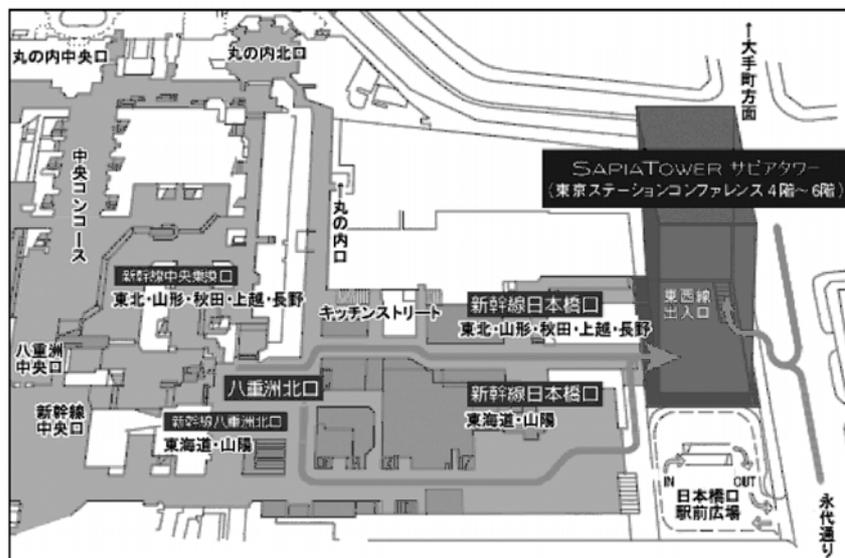
会 場：東京ステーションコンファレンス
千代田区丸の内 1-7-12 サピアタワー 6 階 605
TEL 03-6888-8080（代表） FAX 03-6888-8062

【 発表に関するお願い 】

1. 発表データは、あらかじめ平成 21 年 1 月 16 日 (金) 午前中までに難治性膵疾患に関する調査研究班事務局 (suizo@m.tains.tohoku.ac.jp) まで e-mail にてお送りください。
2. PC (Windows に限定)、PowerPoint による、プレゼンテーションのみとします。
3. プログラムに添った時間配分で進行しますので、時間厳守にご協力ください。

【 会場案内 】

サピアタワー周辺地図



サピアタワー6階

新幹線東京駅日本橋口ー徒歩1分 東京駅八重洲北口ー徒歩2分

※地下 2~3 階に駐車場がございます。(300 円/30 分)

10:30 開会の辞

研究代表者 下瀬川 徹

10:32 ご挨拶

厚生労働省健康局疾病対策課 様

[1] 急性膵炎—共同研究 10:37~12:01 (発表5分、質疑2分)

1. 急性膵炎、重症急性膵炎の全国調査

研究代表者 下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)

佐藤賢一、正宗淳、木原康之、
佐藤晃彦、木村憲治、辻一郎、
栗山進一、濱田晋

2. 重症急性膵炎医療費受給者証交付申請状況

研究代表者 下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)

正宗淳

3. 重症急性膵炎治療開始の golden time の設定に関する検討

研究分担者 武田和憲 (国立病院機構仙台医療センター外科)

片岡慶正、竹山宜典、廣田昌彦、
北川元二、真弓俊彦、下瀬川徹

4. 急性膵炎重症化の早期予知としての perfusion CT の有用性の検討

研究分担者 武田和憲 (国立病院機構仙台医療センター外科)

片岡慶正、竹山宜典、廣田昌彦、
多田真輔、木村憲治、桐山勢生、
古屋智規、下瀬川徹

5. 急性膵炎重症度判定基準(2008)の検証

研究分担者 武田和憲 (国立病院機構仙台医療センター外科)

片岡慶正、木原康之、北川元二、
黒田嘉和、下瀬川徹

6. 急性膵炎の搬送基準、高次医療施設要件の設定

研究分担者 片岡慶正 (京都府立医科大学大学院消化器内科学)

武田和憲、竹山宜典、廣田昌彦、
黒田嘉和、下瀬川徹

7. 急性膵炎の早期診断法—尿中 trypsinogen2 の有用性の検討

研究分担者 片岡慶正 (京都府立医科大学大学院消化器内科学)

竹山宜典、伊藤鉄英、真弓俊彦、
伊佐地秀司、北川元二、阪上順一、
横江正道、下瀬川徹

8. 急性膵炎初期診療コンセンサスの改訂

研究分担者 伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）

五十嵐久人、木原康之、下瀬川徹、
ワーキンググループ委員

9. 重症急性膵炎の特殊療法の有用性に関する検証

研究分担者 竹山宜典（近畿大学医学部外科肝胆膵外科）

武田和憲、廣田昌彦、伊佐地秀司、
北川元二、古屋智規、羽鳥隆、
真弓俊彦、下瀬川徹

10. 急性膵炎の栄養と腸管対策に関する指針

研究分担者 竹山宜典（近畿大学医学部外科肝胆膵外科）

片岡慶正、廣田昌彦、伊佐地秀司、
北川元二、下瀬川徹

11. ERCP 後膵炎の新たな診断基準案の検証

（尿中トリプシノーゲン2によるあらたな診断基準案の作成についての提案も含めて）

研究分担者 峯徹哉（東海大学医学部消化器内科学）

明石隆吉、入澤篤志、大原弘隆、
山口武人、吉田仁、花田敬士、
五十嵐良典、木田光弘、川口義明、
森實敏夫、下瀬川徹

12. ERCP 後膵炎の対策

ハイリスク群における ERCP 後の内視鏡的膵管ステント留置術についての提案

研究分担者 峯徹哉（東海大学医学部消化器内科学）

明石隆吉、入澤篤志、大原弘隆、
山口武人、吉田仁、花田敬士、
五十嵐良典、木田光弘、川口義明、
森實敏夫、下瀬川徹

[2] 急性膵炎—各個研究 12 : 01 ~ 12 : 31（発表 3 分、質疑 2 分）

13. 膵 perfusion CT における被曝線量と安全性

研究協力者 多田真輔（京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座）

辻喜久、小泉幸司、上野憲司、
千葉勉

14. 新急性膵炎重症度スコアの有用性と新スコアによる動注療法と経腸栄養の適応決定

研究分担者 黒田嘉和（神戸大学大学院消化器外科学）

新関亮

15. 急性膵炎における renal rim sign の意義
研究分担者 廣田昌彦（熊本地域医療センター医師会病院外科）
16. 実験急性膵炎における IL-15 の動態と意義
研究分担者 竹山宜典（近畿大学医学部外科肝胆膵外科）
亀井敬子、安田武生、上田隆
17. EST後膵炎の予防におけるメシル酸ナファモスタットの効果に関する検討—第2報—
研究協力者 山口武人（千葉県がんセンター）
石原武、横須賀收
18. non-EST/EBDによる急性膵炎について
研究協力者 明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター）

12 : 31 ~ 13 : 20 昼食 （研究分担者打ち合わせ会 東北大学東京分室/サピアタワー10階）

[3] 慢性膵炎—共同研究 13 : 20 ~ 14 : 30（発表5分、質疑2分）

19. 慢性膵炎の実態に関する全国調査
研究代表者 下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）
廣田衛久、正宗淳、木原康之、
佐藤晃彦、木村憲治、辻一郎、
栗山進一、濱田晋
20. 慢性膵炎臨床診断基準改訂と妥当性の検討
研究代表者 下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）
正宗淳、片岡慶正、伊藤鉄英、
成瀬達、宮川宏之、大原弘隆、
竹山宜典、神澤輝実、佐田尚宏、
須田耕一、羽鳥隆、白鳥敬子
21. 慢性膵炎の素因に関する検討
研究代表者 下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）
桑潔、正宗淳、片岡慶正、
伊藤鉄英、竹山宜典、丸山勝也
22. 早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査
研究分担者 伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）
五十嵐久人、下瀬川徹、
ワーキンググループ委員

23. 早期慢性膵炎とPI 剤使用の実態調査

研究分担者 片岡慶正（京都府立医科大学大学院消化器内科学）

伊藤鉄英、木原康之、成瀬達、
佐田尚宏、阪上順一、下瀬川徹

24. 膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン作成

研究分担者 乾和郎（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科）

入澤篤志、大原弘隆、廣岡芳樹、
藤田直孝、宮川宏之、佐田尚宏、
ワーキンググループ、下瀬川徹

25. 慢性膵炎線維化の治療法の開発

研究分担者 木原康之（産業医科大学消化器・代謝内科）

伊藤鉄英、片岡慶正、成瀬達、
西森功、宮川宏之、田口雅史、
藤野善久、下瀬川徹

26. 膵性糖尿病全国調査 2005 最終報告

研究分担者 伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）

木原康之、下瀬川徹

27. 慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成

研究分担者 伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）

中村太一、大野隆真、五十嵐久人、
丸山勝也、下瀬川 徹、
ワーキンググループ委員

28. 慢性膵炎と膵癌の関連性についての調査研究

研究分担者 田中雅夫（九州大学大学院臨床・腫瘍外科）

上田純二、下瀬川徹

[4] 慢性膵炎－各個研究 14 : 30～15 : 00（発表 3 分、質疑 2 分）

29. 早期慢性膵炎診断における血中 fractalkine 測定の有用性の検討

研究分担者 伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）

河邊顕、安田幹彦、五十嵐久人、
大野隆真、松尾亨、藤森尚、
中村太一、高柳涼一

30. 膵星細胞の細胞外基質より受ける影響

研究分担者 木原康之（産業医科大学消化器・代謝内科）

浅海洋、田口雅史、原田大

31. 膵機能低下と NAFLD および NASH の発生機序に関する研究

研究協力者 伊佐地秀司（三重大学大学院肝胆膵・移植外科学）

加藤宏之、堯天一享、小西康信、
安積良紀、岸和田昌之、水野修吾、
臼井正信、櫻井洋至、田端正己

32. 呼気による膵外分泌機能検査 -胃運動を考慮して-

研究協力者 中村光男（弘前大学医学部保健学科病因・病態検査学）

松本敦史、丹藤雄介、柳町幸、
野木正之、佐藤江里、松橋有紀、
田中光

33. 特発性慢性膵炎疑診例に含まれる Oddi 括約筋機能不全（SOD）の検討

研究協力者 朴沢重成（慶應義塾大学医学部消化器内科）

宮田直輝、日比紀文

34. 早期慢性膵炎症例の EUS による経過観察

研究協力者 入澤篤志（福島県立医科大学内科学第二講座）

佐藤愛、池田恒彦、大平弘正

15 : 00～ コーヒーブレイク

15 : 15～ 事務局連絡

[5] 自己免疫性膵炎—共同研究 15 : 20～15 : 48（発表 5 分、質疑 2 分）

35. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン作成

研究分担者 岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座消化器内科）

西森功、伊藤鉄英、乾和郎、
川茂幸、神澤輝実、大原弘隆、
能登原憲司、入澤篤志、西野隆義、
久保恵志、藤永康成、長谷部修、
田中滋城、下瀬川徹

36. 自己免疫性膵炎の活動性評価

研究分担者 岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座消化器内科）

内田一茂、西森功、下瀬川徹

37. 自己免疫性膵炎の実態調査（第2回全国調査）

研究分担者 西森功（高知大学医学部附属病院光学医療診療部）

岡崎和一、神澤輝実、川茂幸、
須田耕一、能登原憲司、杉山政則、
白鳥敬子、廣田衛久、菊田和宏、
下瀬川徹

38. 自己免疫性膵炎におけるステロイド治療の最適化の検討

（ステロイド維持療法の有用性に関する多施設共同ランダム化介入比較試験）

研究分担者 西森功（高知大学医学部附属病院光学医療診療部）

水野伸匡、飯山達雄、伊藤鉄英、
岡崎和一、大原弘隆、神澤輝実、
木原康之、川茂幸、桐山勢生、
白鳥敬子、山雄健次、吉田仁、
杉山政則、下瀬川徹

[6] 自己免疫性膵炎—各個研究 15:48~16:23（発表3分、質疑2分）

39. マウス自己免疫性膵炎における液性免疫反応の解析

研究分担者 岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座消化器内科）

西尾彰功、内田一茂、福井寿郎

40. 自己免疫性膵炎に合併した硬化性胆管炎の診断における経乳頭的胆管生検の検討

研究協力者 大原弘隆（名古屋市立大学大学院 消化器・代謝内科学）

中沢貴宏、安藤朝章、林香月、
城卓志

41. 自己免疫性膵炎患者の涙腺機能の検討

研究協力者 神澤輝実（東京都立駒込病院内科）

今井光穂、安食元、江川直人

42. 自己免疫性膵炎における結節性膵炎像の検討

研究協力者 須田耕一（東京西徳洲会病院病理科）

高瀬優、福村由紀、内藤嘉紀、
阿部寛、柿沼千早、八尾隆史

43. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitisにおける storiform fibrosis
についての検討

研究協力者 能登原憲司（財団法人倉敷中央病院病理検査科）

44. 自己免疫性膵炎に対するステロイド治療の効果判定における FDG-PET の有用性—続報—
研究協力者 山雄健次（愛知県がんセンター中央病院消化器内科部）

水野伸匡、原和生、高木忠之、
松本和也、山北圭介、玉木恒男

45. 自己免疫性膵炎と膵管癌との関連性

研究協力者 吉田仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門）

田中滋城、岩田朋之、山崎貴久、
湯川明浩、野本朋宏、本間直、
北村勝哉、今村綱男、池上覚俊、
井廻道夫

[7] 膵嚢胞線維症—共同研究 16 : 23~16 : 30 (発表 5 分、質疑 2 分)

46. 第 4 回膵嚢胞線維症全国調査

研究分担者 成瀬達（三好町民病院）

石黒洋、吉村邦彦、辻一郎、
栗山進一、菊田和宏、下瀬川徹

[8] 膵嚢胞線維症—各個研究 16 : 30~16 : 50 (発表 3 分、質疑 2 分)

47. 日本人 CF 症例の CFTR 遺伝子変異に関する検討

研究協力者 吉村邦彦（虎の門病院呼吸器センター内科）

安齋千恵子

48. CFTR 遺伝子のプロモーター領域の解析

研究分担者 成瀬達（三好町民病院）

藤木理代、石黒洋、中莖みゆき、
山本明子、近藤孝晴

49. 膵嚢胞線維症における SLC26 の役割

研究協力者 石黒洋（名古屋大学大学院医学系研究科健康栄養医学）

山本明子、Song Ying、
近藤孝晴、洪繁、成瀬達

50. 膵導管細胞機能障害と CFTR クロライドチャネルの細胞内局在

研究協力者 石黒洋（名古屋大学大学院医学系研究科健康栄養医学）

洪繁、廣岡芳樹、後藤秀実、
水野伸匡、山雄健次、山本明子

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

難治性膝疾患に関する調査研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

平成21年3月31日 印刷・発行

発行者 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

難治性膝疾患に関する調査研究

研究代表者 下瀬川 徹

仙台市青葉区星陵町 1-1

東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野

TEL : 022-717-7171

製作・印刷 東北大学生生活協同組合

仙台市青葉区片平 2-1-1

TEL : 022-262-8022