

## 難治性疾患克服研究の対象となっている 121 疾患について

主任研究者； 大槻 眞

疾患名； 重症急性膵炎

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

（1）原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	S61-H2 斎藤洋一	重症急性膵炎全国調査を実施し、本邦における成因を分析した。	
2	H3-H7 松野正紀	特定疾患調査研究事業対象疾患（重症急性膵炎）の全国集計を行い、本邦における成因を分析した。	
3	H8-H13 小川道雄	家族性膵炎・若年性膵炎の疫学調査、および原因遺伝子の解析を行い、カチオニックトリプシノーゲンやそのインヒビターである <i>PSTI</i> の点突然変異が原因で膵炎を発症する機構を明らかにした( Nishimori I, Ogawa M, et al.: Mutations in exons 2 and 3 of the cationic trypsinogen gene in Japanese families with hereditary pancreatitis. Gut 1999; 44: 259-263., Kuwata K, Ogawa M, et al.: Mutational analysis of the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene in familial and juvenile pancreatitis in Japan. J Gastroenterol 2003; 38: 365-370.)。	
4	H11-H13 小川道雄	急性膵炎の発生要因に関する症例対照研究を行い、飲酒と栄養摂取不良（特に脂質、一価不飽和脂肪酸）が急性膵炎の発症リスクを上昇させることを明らかにした。	
5	H14-H16 大槻 眞	急性膵炎治療開始 14 日以内の死因は心・循環不全, 呼吸不全, 腎不全を主とする多臓器不全で、15 日以降の死因は敗血症と播種性血管内凝固症候群を主とする多臓器不全であることをあきらかにした。さらに、第一病日の輸液量が少ない症例に死亡例が多いことを明らかにした (大槻 眞、他：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.)。	

6	H14-H16 大槻 眞	再発性急性膵炎と慢性膵炎患者の遺伝子解析を行い、カチオニックトリプシノーゲン(CT)の遺伝子変異の存在を明らかにし、遺伝性膵炎の診断基準を確立した(Otsuki M, et al: Hereditary pancreatitis: clinical characteristics and diagnostic criteria in Japan. Pancreas 2004;28:200-206)。	
---	-----------------	---	--

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

(2) 発生機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	S58-S60 竹内 正	急性膵炎の重症化因子の解明、とくに多臓器不全の発症機序を解明した。	
2	S61-H2 斎藤洋一	急性膵炎の重症化におけるフリーラジカル、PLA2、マクロファージおよび好中球の活性化とサイトカイン産生の関与を解明した。	
3	H3-H7 松野正紀	急性膵炎の重症化機序に関する病態を解明した。	
4	H11-H13 小川道雄	重症急性膵炎の予後不良因子の解析を行い、呼吸不全、意識障害、高齢(70歳以上)、感染、仮性動脈瘤、の5因子が予後不良を示唆する因子であることを明らかにした。	
5	H11-H13 小川道雄	急性膵炎動物実験モデルの病理組織学的比較検討とヒト急性膵炎例との比較検討を行った。軽症モデルとしてはセルレイン膵炎、重症モデルとしてはタウロコール酸膵胆管内注入膵炎を推奨した。	
6	H14-H16 大槻 眞	膵炎重症化に関与する遺伝子異常を解析し、 <i>PST1</i> 遺伝子変異が膵炎発症に関連していることを明らかにした。	
7	H14-H16 大槻 眞	自然発症の2型 PLA2 欠損マウスでは CDE 食投与見よる急性膵炎と合併する肺病変が軽症化することを明らかにし、急性膵炎の肺病変出現には2型 PLA2 が関与していることを明らかにした(Kihara Y, et al. Natural disruption of group 2 phospholipase A2 gene protects against choline-deficient ethionine-supplemented diet-induced acute pancreatitis and lung injury. Pancreas 2005;31:48-53.)。	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1		なし	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	S55-S60 竹内 正	急性膵炎に対する栄養療法を開発した。	
2	S61-H2 斎藤洋一	急性膵炎臨床診断基準ならびに重症度判定基準の作成(1987)と改定(1990)を行った。	
3	S61-H2 斎藤洋一	重症急性膵炎の治療指針を作成した。	
4	S61-H2 斎藤洋一	蛋白分解酵素阻害薬の用法、用量に関する指針を作成した。	
5	S61-H2 斎藤洋一	特殊療法(腹膜灌流、血漿交換、持続血液濾過透析など)に関して検討した。	
6	H3-H7 松野正紀	重症急性膵炎の治療指針を策定した。	
7	H8-H10 小川道雄	重症急性膵炎に対する膵酵素阻害薬・抗菌薬持続動注療法の施行状況、効果についての調査を行い、膵酵素阻害薬と抗菌薬の併用が、膵壊死組織における感染の合併率を低下させることを明らかにした。	
8	H8-10 小川道雄	重症急性膵炎に対する血液浄化療法の施行状況、効果についての調査を行い、腎不全や呼吸不全を合併した症例に対する有効性を明らかにした。	

9	H11-H13 小川道雄	重症急性膵炎に対する動注療法の治療効果を 1990～2001 年発症の症例を対象として調査し、解析した。Stage 3、Stage 4 の症例において動注療法施行例の致命率が非施行例に比して低く、重症度が高い症例において動注療法が有用であることを明らかにした (Takeda K, Matsuno S, Ogawa M, et al. 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.)。	
10	H14-H16 大槻 眞	平成 15 年 7 月に本研究班と日本腹部救急医学会、日本膵臓学会との共同で「エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン」を発刊した。	
11	H14-H16 大槻 眞	急性膵炎の初期診療における注意事項、初期治療（発症 48 時間以内を基本とする）の基本、他院への転送基準に関する具体的な診療指針を「急性膵炎における初期治療のコンセンサス」として発刊した。	
12	H14-H16 大槻 眞	急性膵炎の重症化を阻止するには、発症初期の輸液が最も重要であることを明らかにした (大槻 眞、他：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.)。	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

#### ウ その他根本治療の開発について

	時期 及び 班長名 ( 当時 )	内容	備考
1	S61-H2 斎藤洋一	CCK 受容体拮抗薬による治療と蛋白分解酵素阻害薬持続動注療法を開発した。	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

時期	内容	文献
1 1996年	遺伝性膵炎がカチオニックトリプシノーゲン遺伝子の変異によることが報告された。	Nat Genet 1996;14: 141-5
2 2000年	遺伝性膵炎患者で膵分泌性トリプシンインヒビター(PSTI: serine protease inhibitor, Kazal type 1; SPINK1)遺伝子の変異が高率に認められた。	Nat Genet 2000;25: 213-6
3 2004年	抗酸化酵素の遺伝子多型と重症急性膵炎の関連が示された。	Gastroenterology 2004;126: 1312-22
4 2006年	急性膵炎では膵および全身的な微少循環が障害され重症壊死性膵炎へ進展することが示された。	Br J Surg 2006;93: 518-30

(2) 発生機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

時期	内容	文献
1 1980年	ヒトの壊死性膵炎には、先ず膵管に炎症が起こり続いて周囲の膵実質の炎症と壊死が起こるタイプ(胆石性膵炎など)と膵小葉周囲の微少循環が障害されて起こるタイプ(ショック後など)があることが示された。	J Clin Pathol 1980;33:1125-31.
2 1987年	膵腺房細胞からの消化酵素の分泌(exocytosis)が障害され、膵腺房細胞内でチモーゲン顆粒とライソゾーム酵素が癒合して、チモーゲン内の消化酵素が活性化されて急性膵炎が発症することが示された。	N Engl J Med 1987;316:144-150
3 1990年	急性膵炎の発症・重症化にはストレスが関与していることが示された。	Gastroenterology 1990;98:1682-88.
4 1994年	ラットにエタノールで4週間飼育すると、膵腺房細胞のチノーゲン顆粒の脆弱性が亢進し、チモーゲン顆粒内の消化酵素がライソゾーム酵素によって活性化され、アルコール性膵炎が発症する可能性が示された。	Gut 1994;35:1474-78.
5 2005年	Protease activated receptor-2(PAR-2)ノックアウトマウスでは膵炎が重症化し、PAR-2の活性化で膵炎が軽症化したことから、PAR-2は膵臓内でトリプシノーゲン活性化による細胞障害に対して保護的に作用していることが示された。	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2005;288:G388-95.

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

時期	内容	文献
1996年	合成蛋白分解酵素阻害薬(gabexate mesilate)1gをERCP開始30分前から13時間持続投与すると無作為比較対照試験(RCT)で、ERCP後膵炎発症が有意に抑制された。	N Engl J Med 1996;335:919-23.
2003年	合成蛋白分解酵素阻害薬(gabexate mesilate)500mgをERCP開始30分前から6.5時間持続投与すると無作為比較対照試験(RCT)で、ERCP後膵炎発症が有意に抑制された。	Am J Gastroenterol 2003;98:2182-86.
2002年	オッデイ括約筋機能異常による乳頭切開、胆石排出のための乳頭バルーン拡張や乳頭切開術を受ける患者では膵管ステントを留置すると膵炎発症が阻止できた。	Astrointest Endosc 2002;56(supple 6):S273-82.

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

時期	内容	文献
1995年	重症急性膵炎において選択的消化管除菌の無作為比較対照試験(RCT)で、感染性膵合併症を減少させ、致命率が低下した。	Ann Surg 1995;222: 57-65
1997年	重症急性膵炎において、経腸栄養は無作為比較対照試験(RCT)で、経静脈栄養に比べ有意に感染性合併症発生率を減少させ、かつ医療費が安いことが示された。	Br J Surg 1997;84:1665-69.
1998年	重症急性膵炎に対する抗菌薬の予防的投与を行った4件の無作為比較対照試験(RCT)のメタ解析の結果、抗菌薬の予防的投与は救命率を有意に改善した。	J Gastrointest Surg 1998;2:496-503.
1998年	急性膵炎におけるsomatostatinの有効性がメタ解析で証明された。	Aliment Pharmacol Ther 1998;12:237-45.
2000年	臓器不全を伴う重症急性膵炎における蛋白分解酵素阻害薬(gabexate mesilate)の持続点滴投与は無作為比較対照試験(RCT)で合併症発生率及び致命率を有意に低下させた。	Hepatogastroenterol 2000;47:1147-50.

6	2002 年	急性膵炎患者において乳酸菌 <i>Lactobacillus plantarum</i> 299 経腸投与は無作為比較対照試験 (RCT) で有意に膵壊死や膿瘍発生を減少させ、在院日数も短縮した。	Br J Surg 2002;89:1103-07.
7	1997 年	TNF- $\alpha$ 、IL-1 受容体欠損マウスで、急性膵炎による死亡率が低下した。	Gastroenterology 1997;119: 881-2
8	2001 年	持続的血液濾過はラット急性膵炎による免疫不全を改善した。	Crit Care Med 2001;29: 1423-30
9	2004 年	ラットを用いた重症急性膵炎で TNF- $\alpha$ 抗体 infliximab を投与すると膵壊死や ARDS 等の呼吸器合併症が有為に軽減した。	Pancreas 2004;28:e1-8.

#### ウ その他根本治療の開発について

	時期	内容	文献
1	2004 年	胆石に関連した再発性急性膵炎に対し、総胆管結石が無く胆嚢内結石を伴う症例では、胆嚢摘除で再発を防止できた。	Endoscopy 36:206-11.

3.現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1)原因の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	急性膵炎重症化の患者側因子（遺伝子多型）の解明	ある	重症急性膵炎患者の網羅的遺伝子検索を行う。
2	アルコール性急性膵炎の原因遺伝子の解明	ある	Gene chip などを用いた網羅的遺伝子検索を行う。
3	急性膵炎発症における生活習慣の解析	ある	全国的な大規模疫学調査を行う。

(2)発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
	ERCP 後膵炎、胆石膵炎の発症機序の解明	ある	患者要因，術者要因を解析する。
1	アルコール性急性膵炎の発症機序の解明	困難	ヒトでは研究出来ないことから、新しい動物モデルを開発する。
2	重症急性膵炎における多臓器不全発症機序の解明	困難	ヒトでは研究出来ないことから、新しい動物モデルを開発する。
3	急性膵炎後の感染症発症機序の解明	困難	ヒトでは研究出来ないことから、新しい動物モデルを開発する。



( 3 ) 治療法 ( 予防法を含む ) の開発

	課 題	解決の可能性	今後の研究 スケジュール
1	急性膵炎発症初期の大量輸液の有効性の検討	ある	病態に応じた適切な輸液量算出式を開発する。
2	重症急性膵炎の多臓器不全阻止を目的とした抗サイトカイン療法の開発	ある	実験動物での有用性が確認されているが臨床例での安全性が不明であり、安全で効果的な抗サイトカイン療法を確立する。
3	重症急性膵炎後の感染症予防における腸管栄養療法の有用性の検討	ある	最適な開始時期および治療内容の標準化を図る。
4	蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬動注治療の有効性の検討	ある	適応症例と最適な開始時期および治療内容の標準化を図る。
5	ERCP 後膵炎に対するステント留置 , 内因性 CCK 分泌抑制の効果の検討	ある	班員の施設で臨床検討を行なう

#### 4. 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法（重症化防止のための治療法）の確立

	重症化防止のための治療法確立について解決すべき課題	5年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
1	遺伝性膵炎患者の膵炎発症予防における抗酸化療法の有効性	ある		二重盲検試験による有効性の証明を行う。
2				