

## 急性膵炎の前向き多施設観察研究

Multicenter prospective study in acute pancreatitis

### 研究計画書

#### 研究責任者

金井隆典（慶應義塾大学医学部内科学（消化器））

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL: 03-5363-3790 / FAX: 03-3353-6247

#### 実務責任者

岩崎栄典（慶應義塾大学医学部内科学（消化器））

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL: 3-5363-3790 / FAX: 03-3353-6247

#### 研究事務局

堀部昌靖（慶應義塾大学医学部内科学（消化器））

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL: 3-5363-3790 / FAX: 03-3353-6247

### 研究アドバイザー

滋賀医科大学 臨床研究講座 辻喜久

自治医科大学附属さいたま医療センター 集中治療部 讃井 将満

産業医科大学 救急科 真弓 俊彦

2016年09月03日 計画書第1.0版

2016年09月27日 計画書第1.1版

2016年10月20日 計画書第1.2版

2016年12月05日 計画書第1.3版

## 1. 背景

急性膵炎は 10 万人当たり、4.9-73.4 人に発生する頻度の高い疾患である。<sup>1,2</sup> 2011 年の日本の全国調査によると急性膵炎全体の死亡率は 2.6%であるが、重症例に限ると 10.1%と高く、有効な治療法が求められている。<sup>3</sup>

重症急性膵炎は、抗菌薬の予防投与、蛋白分解酵素阻害薬、局所膵動注療法、血液浄化療法など、有効性が議論されている治療がいくつか存在するが、これらの治療法は後ろ向きに検討されていることが多く、大規模な前向き観察研究は存在しない。<sup>4-9</sup> また、その長期予後に関しても報告は少ない。

以前に我々は局所膵動注療法と予後に関する後ろ向き多施設研究を行い、44 の参加施設から 1192 例の症例を集積することができた。この後ろ向き研究のデータを元に、局所膵動注療法の有効性を評価するとともに、議論されている各治療法の有効性の検討、予後予測スコアの検証などをサブ解析として行った。

重症急性膵炎に対する局所膵動注療法の有効性は証明されなかったが、壊死性膵炎に対して有効な可能性が示唆された。サブ解析としては予後予測スコア、早期経腸栄養、早期造影 computed tomography (CT)、大量輸液などの有効性が示唆される結果であったが、軽症膵炎が含まれていないこと、局所膵動注療法以外の治療法に関する詳細な情報を収集していなかったこと、長期予後が不明なことが欠点として指摘された。

そこで今回急性膵炎全体を予後予測評価の対象とし、重症急性膵炎に対する各治療法に関する詳細な項目の収集、長期予後の調査を計画した。

## 2. 目的

急性膵炎の短期及び長期予後を前向きに評価する。

各治療が予後に与える影響を前向きに評価する。

## 3. 対象

18 歳以上の急性膵炎と診断された患者とする。(付表\*1)

(観察研究であるので、臨床試験、治験などに参加されている症例であっても対象とする)

## 4. 観察期間

### 1) 症例登録期間

急性膵炎を発症した日時が 2017 年 1 月から 2021 年 12 月までの 5 年間であった症例とする。

(2021 年 12 月 31 日に発症し、2022 年 1 月以降に受診した症例も対象となる)

### 2) 症例観察期間

急性膵炎を発症した日から 5 年間とする。

(但し、発症日から 5 年後のフォローはフォロー日の前後 6 か月を許容するため 2027 年 6 月 30 日が最終症例観察日となる)

## 5. 目標症例数と設定根拠

目標症例数：合計 2000 例（厚生労働省の重症度判定基準にて軽症：1500 例、重症：500 例）

観察研究であるため、サンプルサイズの計算は行わなかった。以前行った後ろ向き多施設研究 44 施設で 2009-2013 年までの 5 年間の重症急性膵炎の症例は 1192 例であった。今回前向き研究ではあるが、軽症膵炎も含めることを考慮し、目標症例数を 2000 例（軽症：1500 例、重症：500 例）と設定した。

## 6. 調査項目

観察研究であるため、各施設、担当医が膵炎の診療上必要と判断し、採取された項目のみを集積する。未採取の項目は欠損として扱う。

### 全て膵炎(軽症と重症)において

#### 1) 施設背景

- ①治療方針を決める主科（内科、外科、集中治療科、救急科、合同チームなど）
- ②Intensive-care unit (ICU) 管理の有無と ICU のタイプ
  1. Closed ICU（専従の集中治療医がすべての治療方針の決定を行う）
  2. Semi-closed ICU (mandatory critical care consultation: 集中治療医と主治医が協議のもと治療方針を決定)
  3. Semi-open ICU (elective critical care consultation: 主治医からの相談があった場合のみ集中治療医が介入する)
  4. Open ICU (no critical care physician: ICU に集中治療医がいない)

#### 2) 患者背景

①年齢、性別、身長、体重、基礎疾患（Charlson index (付表\*2)）腹痛など症状が出現した日時（1 時間単位で記録）、膵炎として診断された日時（1 時間単位で記録）、入院日、他院からの転院の有無、転送された日、糖尿病の合併している場合は、内服薬の有無、インスリンの使用の有無

#### ②膵炎の成因

胆道系（胆石、微小結石）、アルコール、解剖学的異形（分割膵、総胆管嚢胞）、膨大部もしくは管の閉塞（Sphincter of Oddi Dysfunction {SOD}）、腫瘍、狭窄、石、粘液）、代謝性（高カルシウム、高トリグリセリド）、薬剤（ジダノシン、L アスパラギナーゼ、アザチオプリン、バルプロ酸 Na、ステロイドホルモン、シクロスポリン、テトラサイクリン、フロセミド、Dipeptidyl Peptidase-4 {DPP4}CPCP 阻害薬など）、中毒、外傷、医原性（ERCP 後）、虚血、低体温、感染（ムンプスウイルス、コクサッキーウイルス、Human Immunodeficiency Virus 10、マイコプラズマなどのウイルス、細菌、寄生虫）、自己免疫性、先天性（家族性、孤発性、トリプシノーゲン変異など）、特発性 11 成因が ERCP 後膵炎の場合のみ ERCP 当日の総輸液量を記載する。

問診、診察、血液検査等に基づいて担当医が判断する。遺伝子の情報は取り扱わない。

#### 3) 入院時、入院後の患者情報

##### ①膵炎診断時（発症後から何時間かも記入）

厚労省の重症度判定基準 2008 の予後因子 (付表\*2)、CT グレード (付表\*3)、modified computed tomography severity index (CTSI<sup>12</sup>、Sequential organ failure assessment (SOFA) スコア<sup>13</sup>、quick SOFA スコア<sup>14</sup>、Bedside index for severity in acute pancreatitis (BISAP)<sup>15</sup>、Harmless acute pancreatitis score (HAPS)<sup>16</sup>、Panc

317、 Pancreatitis Outcome Prediction (POP) スコア<sup>18</sup>、 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APAC (HE) II score (付表\*4)

②膵炎診断時から 24-48 時間 (発症後から何時間かも記入)

厚労省の重症度判定基準 2008 の予後因子、 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score (付表\*4)

③膵炎診断時から 48-72 時間 (発症後から何時間かも記入)

厚労省の重症度判定基準 2008 の予後因子、CT グレード、modified CTSI、Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score (付表\*4)

但し CT に関しては撮影されている場合に限る。観察研究のため、通常診療で不必要な造影 CT は行う必要はない。

④血液検査 (観察研究なので測定している項目のみ収集)

BE、PaO<sub>2</sub>(room air)、BUN、Cr、LDH、血小板、総 Ca、TG、CRP、動脈血酸素化、動脈血 pH、HCO<sub>3</sub>、Na、K、Hct、WBC (幼若球割合)、Alb、FDP、PT、T-Bil、AMY、P-AMY、リパーゼ、乳酸

⑤バイタルサイン (観察研究なので測定している項目のみ収集)

反跳痛、筋性防御、直腸温 (腋窩温)、平均動脈血圧 (ドパミン、エピネフリン、ノルエピネフリンの併用の有無)、心拍数、呼吸数、SpO<sub>2</sub>(room air)、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、GCS、24h、24-48h、48h-72h の尿量

## 重症膵炎 (厚労省の重症度判定基準) (改訂アトランタ分類 moderately severe と severe も含む) において

1) 重症と診断された日時

2) 治療内容

①動注療法

施行有無、開始日時 (発症から動注を開始までの時間)、カテーテル留置本数、留置位置、蛋白分解酵素阻害薬 (種類、投与量)、抗菌薬 (種類、投与量)、期間、合併症 (血管損傷、血腫、血栓・塞栓症、逸脱、閉塞)

②輸液量

来院時 (院内で発生した場合は膵炎診断時) から 6h、12h、24h、48h、72h 時点の総輸液量 (そのうち細胞外液【生理食塩水、乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル】のそれぞれの量)、100ml 単位。他院からの転院の場合も可能な限り前医に問い合わせる。ERCP 後膵炎の場合は ERCP を行った日の総輸液量も別途記載。アルブミン製剤の併用の有無、投与量 (24h、48h、72h 時点) 腹腔内圧 (診断時-24h、24-48h、48-72h)

③栄養 (早期の食事の開始も含む)

経腸栄養 (早期の食事の開始は含まない)

開始日時 (1h 単位)、内容 (GF0、エレンタール、ラコールなど)、経路 (経胃、経十二指腸、経空腸)、方法 (24h 持続、間欠投与)、来院日 (院内で発生した場合は膵炎診断日) (day0) から day1-7 の一日投与量、内容、経路、方法を変更した場合は変更日時と変更した内容、合併症の有無、合併症の内容 (誤嚥、下痢、嘔吐など)、合併症により経腸栄養の中止の有無、中止した場合はその日時と再開日時、中止の主な原因 経静脈栄養の併用の有無、経静脈栄養の開始日時

経中心静脈栄養の併用の有無、経中心静脈栄養の開始日時、投与製剤 (独自に調整、フルカリック一号<sup>®</sup>、ハイカリック一号<sup>®</sup>など) (独自に調整した場合のみ一日の総糖質投与量、総窒素投与量を記載) 脂質製剤の種類 (イントラリポス輸液 10%<sup>®</sup>など) および量内容を変更した場合は変更日時と変更した内容

経腸栄養、中心静脈栄養による蛋白 (アミノ酸) 以外の蛋白 (アミノ酸) 投与の有無、方法 (経口、経腸、

末梢静脈投与)、来院日 (院内で発生した場合は膵炎診断日) (day0) から day1-7 の一日室素投与量 (g)  
経口摂取の開始日時

開始日時 (朝、昼、夕) 内容 (脂肪制限食など、カロリー {kcal}、蛋白量 {g}、脂質量も記載 ()), 摂取量 (3 食の摂取割合の平均を記載する。但し、食事内容が変更があった場合は食事内容毎に摂取割合を記載)  
食事内容を変更した場合は変更日時と変更した内容

間接熱量測定 (測定している場合のみ)

間接熱量測定を実施している場合は測定日、機種 (メーカー) 名、酸素消費量 (VO<sub>2</sub>, ml/min)、二酸化炭素  
産生量 (VC0<sub>2</sub>, ml/min)、エネルギー消費量 (EE, kcal/d)

プロバイオティクス

投与の有無、投与開始日時、種類 (ラクトミン、酪酸菌、ビフィズス菌、カゼイ菌など)

④ 経静脈的抗菌薬の予防投与

有無、開始日時、開始までの時間 (発症から初回の抗生剤投与まで)、終了日、抗菌薬の種類、1 回投与量、  
一日の投与回数

⑤ 感染症に対する抗菌薬の治療投与

有無、感染源 (胆管炎、膵壊死感染など)、開始日、終了日、抗菌薬の種類、1 回投与量、一日の投与回数、

⑥ 静脈的蛋白分解酵素阻害薬

有無 開始日、終了日、蛋白分解酵素阻害薬の種類 (メシル酸ナファモスタット、ガベキサートメシル酸塩、  
ミラクリッド)、一日投与量

⑦ Disseminated intravascular coagulation (DIC) の薬物治療

DIC の診断日、離脱日 (急性期 DIC 診断基準を用いて判定)、薬物治療の有無、開始日、終了日、薬物の種類  
(蛋白分解酵素阻害薬、トロンボモジュリン製剤、ヘパリン、アンチトロンビンⅢなど) 一日投与量

⑧ 腎不全によらない血液浄化療法

有無、開始日、終了日、方法 (血液透析、持続的血液透析ろ過) 使用した膜、血液浄化量 (透析液流量、濾  
過量、施行時間 {/日})、抗凝固剤の種類 (ヘパリン、低分子ヘパリン、タンパク分解酵素阻害薬)

⑨ ドレナージ、ネクロセクトミー

有無、介入日、終了日 (体外のドレーン抜去日もしくは最後の介入日) 介入した対象 (Walled-off necrosis  
{WON}、Pancreatic pseudocyst {PPC}、Acute necrotic collection 3、Acute peripancreatic fluid collection  
{APFC})、感染が証明されたかどうか、起炎菌、介入方法 (アスピレーション、ドレナージチューブもしくは  
ステント留置、ネクロセクトミー)、介入経路 (内視鏡的、経皮的、腹腔鏡下、開腹)、それぞれの介入の  
施行日、それぞれの処置の合計回数

⑩ 高 TG 血症に対する LDL アフェレーシス関連

有無、施行日、回数、方法 (単純血漿交換 {PE} / 二重幕濾過血漿交換 {DFPP} / 血漿吸着 {PA}、抗凝固薬、置換  
量など)、アフェレーシス以外の治療法 (インスリン、ヘパリン、フィブラートなど)、入院後から 1 週間の  
TG の推移

⑪ 胆石性膵炎胆管炎に対する Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)

胆管炎の合併の有無、ERCP を行った日時 (時刻)、治療内容 (Endoscopic naso-biliary drainage {ENBD}、  
Endoscopic retrograde biliary drainage {ERBD} チューブ留置、膵管ステント留置、Endoscopic  
naso-pancreatic drainage ENPD チューブ留置、採石術、碎石術など) 成否、ERCP 後膵炎の悪化の有無

⑫ デバイス (動注カテーテル以外)

有無、挿入日と抜去日、種類 (中心静脈カテーテル、動脈ライン、尿バルーン、ドレナージチューブなど)

### 3) ガイドライン、バンドル順守率

#### ① 診断時

予後因子スコアを用いて重症度評価、十分な輸液とモニタリング、疼痛コントロール

#### ② 診断から3時間以内

膵炎の成因の鑑別、重症急性膵炎の場合は適切な施設への転送を検討、造影CTにてCTグレードの重症度判定を行う

#### ③ 診断から24時間以内

予後因子スコアを用いて重症度評価、胆石性膵炎は早期のERC+ESの施行を検討、重症急性膵炎では発症後72時間以内の予防的抗生剤の投与の検討

#### ④ 診断後24-48時間以内

予後因子スコアを用いて重症度評価

#### ⑤ 診断から48時間以内

経腸栄養の開始

#### ⑥ 急性膵炎鎮静後

胆石性膵炎の場合、胆嚢摘出術を行う

## 7. 評価項目

### 軽症膵炎（厚労省の重症度判定基準）の場合

- ① 重症化（厚労省）の有無、重症化した場合はその日時
- ② Revised Atlanta 分類（付表\*5）（mild、moderately severe、severe）（診断から7日目に最終評価）
- ③ ERCP 後膵炎の場合はCotton分類（mild、moderately severe、severe）
- ④ 入院日数
- ⑤ 自宅退院率（入院前に施設入居中の場合はその施設を自宅とみなす）
- ⑥ 発症から1週以降-4週未満のmodified CTSI（壊死範囲評価）
- ⑦ 発症から4週以降-12週未満のmodified CTSI（WONの発生評価）
- ⑧ 死亡率
- ⑨ 死亡原因

### 重症膵炎（厚労省の重症度判定基準）（改訂アトランタ分類 moderately severe と severe も含む）の場合

- ① Revised Atlanta 分類（付表\*5）（mild、moderately severe、severe）（診断から7日目に最終評価）  
呼吸障害（Modified Marshall scoring system 2点以上（付表\*5））の有無、48時間以上の持続の有無  
腎障害（Modified Marshall scoring system 2点以上（付表\*5））の有無、48時間以上の持続の有無  
心血管障害（Modified Marshall scoring system 2点以上（付表\*5））の有無、48時間以上の持続の有無
- ② ERCP 後膵炎の場合はCotton分類（mild、moderately severe、severe）
- ③ 人工呼吸器が必要な呼吸不全（呼吸不全の継続期間）  
人工呼吸器の使用の有無、開始日と抜管成功日（抜管後48時間以内に再度挿管を要した症例は、抜管成功とみなさない。）  
気管切開の有無、気管切開日、気管切開閉鎖の有無、切開閉鎖日、人工呼吸器離脱（酸素が吹き流しの状態、スピーチカニューレ使用時など）の有無、離脱日

④ 透析が必要な腎不全（腎不全の継続期間）

有無、開始日、抜管成功日、種類、理由（AKI、AKI 以外「サイトカイン除去目的、肺水腫、電解質異常」）  
使用した膜、元々透析患者かどうか

AKI の定義<sup>19</sup>

48h 以内に Cr が 0.3mg/dl 以上の増加もしくは、ベースライン Cr の 50%以上の増加もしくは尿量が 6 時間以上で 0.5ml/kg/h よりも少ない場合とする。

⑤ 循環作動薬が必要な循環不全（循環不全の継続期間）

有無、開始日と離脱成功日、種類（エピネフリン、ノルエピネフリン、ドブタミンなど）

⑥ 続発性膵壊死感染（secondary infection in pancreatic necrosis）

有無、診断日、起炎菌

続発性膵壊死感染の定義

造影CTで膵臓もしくは膵周囲に遊離ガスを認めるか、初回のFine-needle aspiration (FNA)、内視鏡的ドレナージ、経皮的ドレナージにてグラム染色もしくは培養で陽性場合を感染ありと定義する。<sup>20</sup>

⑦ 全身感染症

有無、診断日、起炎菌

全身感染症の定義

血液培養2セット陽性もしくは、コンタミネーションが疑われない菌種（Propionibacterium spp, Bacillus spp. Corynebacterium spp. CNS, Clostridium perfringens以外）が血液培養1セットでも陽性の場合<sup>21-24</sup>

⑧ カンジダ（真の続発性膵壊死感染と全身感染）、多剤耐性菌発生率（全ての培養を含む）

有無、診断日、起炎菌、培養の検体

カンジダの真の続発性膵壊死感染の定義<sup>10</sup>

壊死組織からネクロセクトミーもしくはアスピレーションによる培養でカンジダが陽性の場合

多剤耐性菌の定義<sup>25</sup>

Staphylococcus aureus、Enterococcus spp.、Enterobacteriaceae、Pseudomonas aeruginosa、Acinetobacter spp. の感受性において3つのカテゴリー以上の耐性を示す場合と ESBL を多剤耐性菌とする。

⑨ modified CTSI（壊死範囲）、WON の発生率

画像検査実施日、壊死範囲は急性膵炎発症後 1-4 週の間撮影された造影 CT もしくは Magnetic resonance imaging (MRI) で、WON は急性膵炎発症後から 4-12 週間に撮影された造影 CT もしくは MRI にて判定する。

WON の定義

境界が明確な炎症性の壁を呈する完全にカプセル化された膵もしくは膵周囲の成熟した壊死の貯留

(A mature, encapsulated collection of pancreatic and/or peripancreatic necrosis that has developed a well defined inflammatory wall.)

⑩ 侵襲的処置（胆管炎に対する ERCP 以外）

有無、処置日、処置内容（WON に対するドレナージやネクロセクトミー、仮性動脈瘤に対するコイリング、腸管壊死に伴う腸切除、腹部コンパートメント症候群に対する開腹による減圧術、循環不全に伴う ECMO や IABP など）

⑪ 腹部コンパートメント症候群の発生率

定義

膀胱内圧>20mmHg かつ新たな臓器障害/臓器不全が発症した場合<sup>26 27</sup>

発生日とその膀胱内圧、臓器障害 (Modified Marshall scoring system 2 点以上で臓器障害ありと判定)

- ⑫ 入院日数、ICU 滞在日数
- ⑬ 自宅退院率 (入院前に施設入居中の場合はその施設を自宅とみなす)
- ⑭ 退院時 糖尿病合併率 (インスリン投与の必要性)
- ⑮ 早期死亡率 (入院から 14 日以内)、退院時死亡率
- ⑯ 死亡原因 (死亡診断書の直接死因を記録、膵炎関連死の有無も判定)
- ⑰ Determinant-Based Classification (DBC) <sup>28</sup>

## 改定アトランタ分類にて Severe の患者が生存退院した場合

### 長期予後

発症日から、1 年後の前後 6 か月、2 年後の前後 6 か月、3 年後の前後 6 か月、4 年後の前後 6 か月、5 年後の前後 6 か月の五回評価 (観察研究なので可能な範囲で) 来院のフォローが難しい場合は問診でのフォローを試みる。

#### ① 退院後死亡率

死亡していた場合は死亡日、死亡原因

#### ② 退院時、退院後内分泌機能障害率 (糖尿病有病率、インスリン使用率)

##### 糖尿病の診断

古典的な高血糖の症状 (口渇、多尿、体重減少、視野不良) と随時血糖 200mg/dL 以上

無症状で空腹時血糖 126mg/dL 以上、糖負荷試験で 2 時間後血糖が 200mg/dL 以上、HbA1c (国際標準値) 6.5% 以上のいずれかを満たし、別の日に検査でもいずれかを満たした場合とする。

他院で上記のように糖尿病と診断されていても構わない。インスリンの種類は問わない。

#### ③ 退院時、退院後外分泌機能障害率

外分泌障害 (下記 4 項目のいずれかを満たす症例を外分泌障害ありとする)

- ・血清トリプシノーゲン (基準値 100-550ng/ml) < 20ng/ml の割合 <sup>29 30</sup>
- ・脂肪便 便のスタン III 染色 <sup>31</sup> 定性で陽性の割合
- ・BT-PABA 試験における尿中 PABA 排泄率の低下 (6 時間排泄率 70% 以下)
- ・便の性状 (本人の自己申告にて酸性臭、脂肪が便に浮いている状態など)

#### ④ 退院後 WON の発生率、WON に対する処置率

画像検査実施日、急性膵炎発症後から 4-12 週の間撮影された造影 CT もしくは MRI にて判定する。WON に対する処置日、処置内容、処置回数、処置終了日

#### ⑤ 退院後慢性膵炎の移行率

慢性膵炎が疑われるかどうか。慢性膵炎診断基準 2009 による慢性膵炎確定の有無、診断日 (付表\*6)

診断基準に用いられる ERCP、Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP)、CT、腹部エコー、Endoscopic ultrasonography (EUS)、膵組織、血中または尿中膵酵素値、外分泌検査は通常診療で必要と判断された場合のみ実施され、本研究のためだけには行わない。

#### ⑥ 退院後膵炎再発率

再発日 (2017 年 1 月 1 日以降の発症を初回としてカウントする)、再発回数

#### ⑦ 退院後膵がん発症率

診断日、ステージ

#### ⑧ 退院後 Quality of life (QOL) (EQ-5D-5L) (付表\*7)、Quality adjusted life year (QALY)



## 8. 検討項目

### 改訂 Atlanta 分類で severe と診断された生存退院症例の長期予後

退院後死亡率、退院時、退院後内分泌機能障害率、退院時、退院後外分泌機能障害率、退院後 WON 発生率、WON への処置率、慢性膵炎移行率、再発率、膵がん発症率、退院後 QOL、QALY

### 動注に関して

早期死亡率（入院 14 日以内、退院時死亡率、続発性膵感染症の発生率、侵襲的処置もしくは WON に対する処置施行率、動注カテーテル関連合併症発生率

特に入院時から 48 時間以内の CT で造影不要域が 50%以上の群、膵炎発症から一週間以降の CT で壊死範囲が 50%以上の群、改訂 Atlanta 分類で severe の群のサブグループ解析を行う。

### 重症化を予測する新しいスコアに関して

後向きデータから作成した予後予測スコアのバリデーションを退院時死亡率に関して行う。

発症時刻と診断時のスコアの関連、発症時刻と最大 CRP となった日時の間隔の関連を検討し、重症化の予測に影響があるかどうかを検討する。総 Ca、補正 Ca、イオン化 Ca のいずれが最も重症化の予測に役立つか検討する。

また、今回のデータを用いて、重症化を早期に予測新たなスコアリングの作成を試みる。その際厚生労働省研究班急性膵炎重症度判定基準（2008）、APACHEII、BISAP、HAPS、SIRS、BUN、Hct などと比較し検討する。

### 厚生労働省研究班急性膵炎重症度判定基準（2008）と APACHEII の比較に関して

退院時死亡率、続発性膵感染症の発生率、侵襲的処置もしくは WON に対する処置施行率、人工呼吸器が必要な呼吸不全率、透析が必要な腎不全率、循環作動薬が必要な循環不全率、WON の発生率それぞれのアウトカムに対して AUC を作成し、比較検討する。

### 早期経腸栄養に関して

48 h 以内の早期経腸栄養の開始の有無と退院時死亡率、続発性膵感染症の発生率、侵襲的処置もしくは WON に対する処置施行率、人工呼吸器が必要な呼吸不全率、透析が必要な腎不全率、循環作動薬が必要な循環不全率、WON の発生率の関連を検討する。

開始までの時間と各アウトカムへの影響を検討する。サブ解析として成因毎（特にアルコール性とそれ以外）、開始時の栄養剤の種類（GFO、成分栄養剤、完全消化態、半消化態、免疫賦活経腸栄養）による早期経腸栄養の効果を検討する。

### 早期栄養療法と予後の関連（重症急性膵炎のみ）

重症急性膵炎の診断後、day1-7 までの経腸栄養、経静脈栄養、経腸栄養+経静脈栄養の施行例ならびに投与量（実際の投与量並びに必要な栄養量に対する割合）を解析し、と退院時死亡率、続発性感染性合併症の有無、侵襲的処置の志向率施行率、人工補助療法（透析が必要な腎不全、循環作動薬が必要な循環不全、人工呼吸療法が必要な呼吸不全）の発症率、入院および ICU の滞在日数を検討する。

サブ解析として間接熱量想定に基づいた栄養療法の有無によるアウトカムへの影響を検討する。

### 血液浄化療法（腎不全以外）と予後の関連

退院時死亡率、続発性膵感染症の発生率、侵襲的処置もしくは WON に対する処置施行率に関して、血液浄化療法（腎不全以外）がアウトカムに与える影響に関して比較検討する。

また、サブ解析として血液浄化療法（腎不全以外）施行時の膜および施行条件による続発性感染症の発生率、侵襲的処置の施行率の違いを検討する。

### 成因別の予後比較に関して

退院時死亡率、続発性膵感染症の発生率、侵襲的処置もしくは WON に対する処置施行率

に関して、アルコール、胆石性、ERCP 後、その他の 4 つの成因別に層別解析を行い、成因ごとの予後を比較

検討する。

#### 早期造影 CT の造影不良部位と予後の関係

膵炎診断時、入院時から 48 時間以内（発症からの時間を記載）の造影不良部位、膵炎発症から 1 週間後以降（発症からの日にちを記載）の壊死部位と退院時死亡率、続発性膵感染症の発生率、侵襲的処置もしくは WON に対する処置施行率の関連を比較する。また、造影不良域と壊死範囲の関連についても検討する。

#### CT、MRI 画像と人工知能(artificial intelligence) による画像解析に関する検討

膵炎の CT、MRI 画像と人工知能による画像解析への応用を試みる。可能であれば、第三者の放射線科による読影結果との比較も行う。

#### 輸液投与量と予後の関係

来院時（院内で発生した場合は膵炎診断時）から 6h、12h、24h、48h、72h、時点の輸液量と退院時死亡率、続発性膵感染症の発生率、侵襲的処置もしくは WON に対する処置施行率、WON の発生率、膵壊死範囲、人工呼吸器が必要な呼吸不全率、透析が必要な腎不全率、循環作動薬が必要な循環不全率、腹腔内圧亢進並びに腹部コンパートメント症候群の発症との関連を検討する。24h の輸液量が 6L 以下と、6L を超える群の二群と各アウトカムに対する影響を検討する。また、改訂 Atlanta 分類で severe の群のサブグループ解析を行う。また、発症から 24h 以内に血液浄化療法を施行している症例における 24h 48h、72h 時点での輸液量を非施行例と比較し、アウトカムに対する影響を検討する。

#### 担当診療科、ICU のタイプ、症例数の予後の関係

退院時死亡率、続発性膵感染症の発生率、侵襲的処置もしくは WON に対する処置施行率

#### 高 TG 血症とアフレーシスの予後と意義

アフレーシスの有無と、退院時死亡率、続発性膵感染症の発生率、侵襲的処置もしくは WON に対する処置施行率、TG の低下率、膵炎発症から 1 週間後以降の壊死領域を検討する。アフレーシスの合併症

#### ANC と WON に対する疫学データ

WON を予測するスコアリングの開発、WON に対する、処置の種類（アプローチ法）、介入のタイミングによる予後の影響を検討する。

#### 予防的抗菌薬と予後

予防的抗菌薬と退院時死亡率、続発性膵感染症の発生率、カンジダ発生率、多剤耐性菌発生率を検討する

#### DIC 治療薬と予後

DIC 治療薬（リコモジュリンと、ヘパリン、アンチトロンビンなど）と退院時死亡率、続発性膵感染症の発生率、侵襲的処置もしくは WON に対する処置施行率を検討する。

#### 経静脈的蛋白分解酵素阻害薬と予後

蛋白分解酵素阻害薬の種類、量に関して退院時死亡率、続発性膵感染症の発生率、侵襲的処置もしくは WON に対する処置施行率を検討する。

#### ERCP 後膵炎における当日の輸液量とその予後

当日の輸液量と、退院時死亡率、重症化の割合（厚労省、改訂 Atlanta 分類、Cotton 分類）WON の発生率、膵壊死範囲の関連を検討する。

#### ガイドラインの順守率と予後

ガイドラインとバンドルの順守率と退院時死亡率、続発性膵感染症の発生率、侵襲的処置もしくは WON に対する処置施行率を検討する。

追加の情報収集の必要性が生じた場合（査読など）、患者に新たに負担をかける必要のない情報の収集は許容される。

集められたデータを基にこれ以外のサブ解析に関しても行う可能性がある。集められたデータを用いるサブ解析は参加施設の代表者の拒否がなければ、中央施設での新たなプロトコルの修正をもって投稿、発表は可とする。但し、倫理に関わる重要な案件の変更を伴う場合は全施設での倫理委員会の再度承認を得る。

## 9. 統計的事項

本試験では、死亡率を primary endpoint とし、疫学データとして死亡率に関する 95%CI を算出する。また、secondly endpoint に関しても同様に 95%CI を算出する。検討課題毎に決まった因子と各アウトカムとの関連を単変量解析にて検討後、患者因子、治療因子を調整するために多変量解析を行う。治療効果検定する際は、発症から 72 時間を超えている症例は除外して検討する。多変量解析を行うに症例が不足している場合は Propensity score を作成し、それによって調整を行う。また、各課題毎に post hoc 解析も同様に行う。

1) Primary endpoint : 死亡率

2) Secondary endpoints :

早期死亡率（入院後 14 日目）、膵炎関連死亡率、自宅退院率、退院後死亡率、内分泌機能障害率（糖尿病有病率、罹患率、インスリン使用率）、外分泌障害率（脂肪便の有無）、慢性膵炎移行率、発がん率（膵がん）続発性膵感染症の発生率、侵襲的処置もしくは WON に対する処置施行率、動注カテーテル関連合併症発生率人工呼吸器装着率、腎代替療法（腎不全による透析率）、循環作動薬使用率、臓器障害率（呼吸、腎、循環）WON の発生率、TG の低下率、カンジダ発生率、多剤耐性菌発生率、最大の CRP 値

## 10. 本研究の意義

急性膵炎の頻度は高く、重症化すると死亡率の高い疾患である。これまで日本において膵炎に関する大規模な前向きコホート研究は存在せず、疫学データとしての価値は非常に高い。また、前向き症例登録のシステムを構築することで、今後日本で急性膵炎に対する臨床試験を行う際の、参加対象者としても活用できる。これを機に日本での多施設のデータを集約化が図れば、国際的な臨床試験への参画も期待される。

## 11. 同意

### 同意取得

本研究は人体取得試料以外の新たに試料・情報の取得を行う急性膵炎の前向き観察研究である。介入は行わない。人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス、平成 27 年 2 月 9 日（平成 27 年 3 月 31 日一部改訂）によると、本研究では診療記録のみを用いるためオプトアウトによる包括同意が許容される研究である。当研究に関する告知を、ホームページ上で行う、救急外来、集中治療室など対象者が多く訪れる可能性の高い場所に、ポスターを掲示する、直接説明文書を手渡すなど、研究対象者等に情報公開を行い、拒否のできる機会を設ける予定である。

## 12. 研究結果の発表

主たる公表論文は英文誌に投稿する。

研究結果の主たる公表論文（primary endpoint の結果を初めて公表する論文）の著者は筆頭を研究事務局

とし、以下、実務責任者、研究アドバイザーとし、Last Author は研究責任者とする。それ以外の共同著者は、論文の投稿規定による制限に従って、論文作成の貢献度の高い者、登録数の多い順に貢献度の高かった協力施設研究者を施設毎に選出する。主たる公表論文以外の論文（Secondary endpoints に関する論文、副次的解析の論文など）の筆頭著者は、研究事務局が全体会議の了承を得て決定する。原則検討課題の発案者が筆頭著者となるが、同じ内容の場合は登録の多い施設の研究者を筆頭著者とする。ただし、後ろ向き多施設研究で担当した論文に類似する検討課題に関しては引き続き筆頭著者とする。すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。

主たる学会発表（primary endpoint の結果の初めての学会発表、それに関連する発表）の筆頭演者は原則として研究事務局とする。その他の検討課題に関する学会発表は各検討課題を担当した者が優先的に担当する。

### 13. 倫理面、人権・プライバシー保護への配慮

本試験は、ヘルシンキ宣言を遵守し、臨床研究に関する倫理指針に従って行われる。全ての症例登録は中央施設単独、もしくは各施設の両方の倫理審査委員会の承認を得た後に行われ、すべての研究者は、被験者の人権、福祉および安全を最大限に確保するよう努力する。

各施設で得られた研究データは、施設内で連結可能匿名化し、データセンターのデータベースに Web 登録を原則とする。何らかの理由で Web が使用できない場合はパスワードを設定した Excel ファイルに入力し、適切な方法でデータセンターに送付し、データベースへの登録を依頼する。匿名化の対応表は各施設の実務責任者もしくは事務局がパスワードを設定したファイルに記録し、USB メモリに保存して鍵のかかるキャビネットに保管する。登録患者の氏名、イニシャル、生年月日は参加施設からデータセンターへ知らされることはない。登録患者の同定や照会は、各施設で連結可能匿名化された登録番号を用いて行われる。よって、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報が、データセンターのデータベースに登録されることはない。データセンターは匿名化された後の情報のみを扱う。個人情報漏洩・紛失あるいは滅失が起こった場合、各研究機関の研究責任者ならびに実務責任者は、速やかに該当する患者・家族等に、文書、ならびに必要なに応じて電話で、その旨を通知する。また、その研究責任者は所属する研究機関の長、中央施設の研究責任者ならびに実務責任者への報告も併せて行い、原因の調査・分析にあたり再発予防策を講じる。中央施設の研究責任者は中央研究機関の長に報告し、個人情報の漏洩、紛失あるいは滅失の及ぼす社会的影響を考慮し、必要なに応じて、患者等の個人情報の漏洩、紛失、滅失の事実等を所管官庁に届け出て、公表する。

施設内で連結可能匿名化された対応表は 2030 年 12 月 31 日もしくは、論文投稿が完了した日のいずれか早い日にちに完全に抹消する。保有する個人情報の取り扱い窓口は慶應義塾大学医学部内科学（消化器）の医局（03-5363-3790）とする。

### 14. 研究運営資金

文科省科研基盤研究（C）（一般）

急性膵炎の重症度評価と新規治療法開発に関する研究

### 15. 参考文献

1. Fagenholz PJ, Castillo CF, Harris NS, et al. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003. *Annals of epidemiology* 2007;17(7):491-7. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.02.002
2. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 2006;33(4):323-30. doi: 10.1097/01.mpa.0000236733.31617.52
3. Hamada S, Masamune A, Kikuta K, et al. Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. *Pancreas* 2014;43(8):1244-8. doi: 10.1097/MPA.0000000000000200
4. Angelini G, Pederzoli P, Caliari S, et al. Long-term outcome of acute necrohemorrhagic pancreatitis. A 4-year follow-up. *Digestion* 1984;30(3):131-7.
5. Doepel M, Eriksson J, Halme L, et al. Good long-term results in patients surviving severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993;80(12):1583-6.
6. Gupta R, Wig JD, Bhasin DK, et al. Severe acute pancreatitis: the life after. *J Gastrointest Surg* 2009;13(7):1328-36. doi: 10.1007/s11605-009-0901-z
7. Pelli H, Lappalainen-Lehto R, Piironen A, et al. Pancreatic damage after the first episode of acute alcoholic pancreatitis and its association with the later recurrence rate. *Pancreatology* 2009;9(3):245-51. doi: 10.1159/000212089
8. Tsiotos GG, Luque-de Leon E, Sarr MG. Long-term outcome of necrotizing pancreatitis treated by necrosectomy. *Br J Surg* 1998;85(12):1650-3. doi: 10.1046/j.1365-2168.1998.00950.x
9. Eriksson J, Doepel M, Widen E, et al. Pancreatic surgery, not pancreatitis, is the primary cause of diabetes after acute fulminant pancreatitis. *Gut* 1992;33(6):843-7.
10. Chakrabarti A, Rao P, Tarai B, et al. Candida in acute pancreatitis. *Surg Today* 2007;37(3):207-11. doi: 10.1007/s00595-006-3371-x
11. Spanier BW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best practice & research Clinical gastroenterology* 2008;22(1):45-63. doi: 10.1016/j.bpg.2007.10.007
12. Mortelet KJ, Wiesner W, Intriére L, et al. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183(5):1261-5. doi: 10.2214/ajr.183.5.1831261
13. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22(7):707-10.
14. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama* 2016;315(8):762-74. doi: 10.1001/jama.2016.0288
15. Wu BU, Johannes RS, Sun X, et al. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008;57(12):1698-703. doi: 10.1136/gut.2008.152702
16. Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K, et al. The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(6):702-5; quiz 607. doi: 10.1016/j.cgh.2009.02.020
17. Brown A, James-Stevenson T, Dyson T, et al. The panc 3 score: a rapid and accurate test for predicting severity on presentation in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(9):855-8. doi:

10.1097/01.mcg.0000248005.73075.e4

18. Harrison DA, D'Amico G, Singer M. The Pancreatitis Outcome Prediction (POP) Score: a new prognostic index for patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2007;35(7):1703-8. doi: 10.1097/01.CCM.0000269031.13283.C8
19. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):R31. doi: 10.1186/cc5713
20. Banks PA, Gerzof SG, Langevin RE, et al. CT-guided aspiration of suspected pancreatic infection: bacteriology and clinical outcome. *Int J Pancreatol* 1995;18(3):265-70. doi: 10.1007/BF02784951
21. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1997;24(4):584-602.
22. Roberts FJ, Geere IW, Coldman A. A three-year study of positive blood cultures, with emphasis on prognosis. *Rev Infect Dis* 1991;13(1):34-46.
23. Gatell JM, Trilla A, Latorre X, et al. Nosocomial bacteremia in a large Spanish teaching hospital: analysis of factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 1988;10(1):203-10.
24. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, et al. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 1983;5(1):35-53.
25. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(3):268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
26. Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med* 2006;32(11):1722-32. doi: 10.1007/s00134-006-0349-5
27. Cheatham ML, Malbrain ML, Kirkpatrick A, et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. Recommendations. *Intensive Care Med* 2007;33(6):951-62. doi: 10.1007/s00134-007-0592-4
28. Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg* 2012;256(6):875-80. doi: 10.1097/SLA.0b013e318256f778
29. Ahmed SA, Wray C, Rilo HL, et al. Chronic pancreatitis: recent advances and ongoing challenges. *Curr Probl Surg* 2006;43(3):127-238. doi: 10.1067/j.cpsurg.2005.12.005
30. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001;120(3):682-707.
31. Simko V. Fecal fat microscopy. Acceptable predictive value in screening for steatorrhea. *Am J Gastroenterol* 1981;75(3):204-8.

## 16. 付表

\*1 急性膵炎の診断

- 1) 膵炎に矛盾しない腹痛（持続する、重篤な上腹部の急な痛みで、よく背中へ放散する）
  - 2) 少なくとも正常上限の3倍の血清のリパーゼもしくはアミラーゼの上昇
  - 3) 造影CT、MRI、腹部エコーによる急性膵炎の所見
- 上記3つの条件のうち2つを満たす症例を急性膵炎と診断する。

## \*2 Charlson Comorbidity Index

*Aka: Charlson Comorbidity Index, Comorbidity - Adjusted Life Expectancy*

### 1. Indication

Assess whether a patient will live long enough to benefit from a specific screening measure or medical intervention

### 2. Scoring: Comorbidity Component (Apply 1 point to each unless otherwise noted)

1. Myocardial Infarction
2. Congestive Heart Failure
3. Peripheral Vascular Disease
4. Cerebrovascular Disease
5. Dementia
6. COPD
7. Connective Tissue Disease
8. Peptic Ulcer Disease
9. Diabetes Mellitus (1 point uncomplicated, 2 points if end - organ damage)
10. Moderate to Severe Chronic Kidney Disease (2 points)
11. Hemiplegia (2 points)
12. Leukemia (2 points)
13. Malignant Lymphoma (2 points)
14. Solid Tumor (2 points, 6 points if metastatic)
15. Liver Disease (1 point mild, 3 points if moderate to severe)
16. AIDS (6 points)

### 3. Scoring: Age

1. Age <40 years: 0 points
2. Age 41 - 50 years: 1 points
3. Age 51 - 60 years: 2 points
4. Age 61 - 70 years: 3 points
5. Age 71 - 80 years: 4 points

### 4. Interpretation

1. Calculate Charlson Score or Index (i)
  1. Add Comorbidity score to age score
  2. Total denoted as 'i' below
2. Calculate Charlson Probability (10 year mortality)
  1. Calculate  $Y = e^{(i * 0.9)}$
  2. Calculate  $Z = 0.983^{i/Y}$
3. where Z is the 10 year survival

### \*3 厚労省の重症度判定基準 2008 の予後因子，CT グレード

急性膵炎の重症度判定基準（厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班 2008 年）

#### A. 予後因子（予後因子は各 1 点とする）

- ① Base Excess  $\leq -3$  mEq/L，またはショック（収縮期血圧  $\leq 80$  mmHg）
- ② PaO<sub>2</sub>  $\leq 60$  mmHg（roomair），または呼吸不全（人工呼吸管理が必要）
- ③ BUN  $\geq 40$  mg/dL（or Cr  $\geq 2$  mg/dL），または乏尿（輸液後も 1 日尿量が 400 mL 以下）
- ④ LDH  $\geq$  基準値上限の 2 倍
- ⑤ 血小板数  $\leq 10$  万/mm<sup>3</sup>
- ⑥ 総 Ca  $\leq 7.5$  mg/dL
- ⑦ CRP  $\geq 15$  mg/dL
- ⑧ SIRS 診断基準\* における陽性項目数  $\geq 3$
- ⑨ 年齢  $\geq 70$  歳

\*：SIRS 診断基準項目：(1) 体温  $>38^{\circ}\text{C}$  または  $<36^{\circ}\text{C}$ ，(2) 脈拍  $>90$  回/分，(3) 呼吸数  $>20$  回/分または PaCO<sub>2</sub>  $<32$  torr，(4) 白血球数  $>12,000/\text{mm}^3$  か  $<4,000/\text{mm}^3$  または 10% 幼若球出現

#### B. 造影 CT Grade

- ① 炎症の膵外進展度（図 V-1 参照）

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（図 V-2 参照）

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 つの区域全体を占める， またはそれ以上の場合	2 点

- ①+② 合計スコア

1 点以下	Grade 1
2 点	Grade 2
3 点以上	Grade 3

#### 重症の判定

①予後因子が 3 点以上，または②造影 CT Grade 2 以上の場合は重症とする。



## \*4 APACHE II Score

A : Total Acute Physiology Score (APS) (12の生理機能パラメーターの合計点数)

生理学的パラメーター	上方異常				0	下方異常			
	+4	+3	+2	+1		+1	+2	+3	+4
直腸温 (°C) (腋窩温+1°C)	≥41	39~40.9		38.5~38.9	36~38.4	34~35.9	32~33.9	30~31.9	≤29.9
平均動脈血圧 (mmHg) (拡張期血圧+1/3×収縮期血圧)	≥160	130~159	110~129		70~109		50~69		≤49
心拍数 (/min)	≥180	140~179	110~139		70~109		55~69	40~54	≤39
呼吸数 (/min)	≥50	35~49		25~34	12~24	10~11	6~9		≤5
動脈血酸素化 a. $FiO_2 \geq 0.5$ で $A-aDO_2$ † b. $FiO_2 < 0.5$ で $PaO_2$ (mmHg)	≥500	350~499	200~349		<200 >70		61~70	55~60	<55
動脈血 pH	≥7.70	7.60~7.69		7.50~7.59	7.33~7.49		7.25~7.32	7.15~7.24	<7.15
血清 $HCO_3^-$ 濃度 (Venous-mmol/L) (動脈血ガス分析未施行時)	≥52.0	51.9~41.0	-	40.9~32.0	31.9~22.0	-	21.9~18.0	17.9~15.0	<15.0
血清 Na 濃度 (mEq/L)	≥180	160~179	155~159	150~154	130~149		120~129	111~119	≤110
血清 K 濃度 (mEq/L)	≥7.0	6.0~6.9		5.5~5.9	3.5~5.4	3.0~3.4	2.5~2.9		<2.5
血清 Creatinine (mg/dL) (急性腎不全では点数2倍)	≥3.5	2.0~3.4	1.5~1.9		0.6~1.4		<0.6		
Hct (%)	≥60		50~59.9	46~49.9	30~45.9		20~29.9		<20
WBC ( $\times 10^3/mm^3$ )	≥40		20~39.9	15~19.9	3~14.9		1~2.9		<1
Glasgow Coma scale (GCS)*	Score = 15 - GCS								

†: 通常は  $FiO_2 = 1.0$  の場合の  $PaCO_2$  と  $PaO_2$  を求めて右の計算式で求める:  $A-aDO_2 = 713 - PaCO_2 - PaO_2$

$FiO_2 < 1.0$  の場合は右の簡略式を用いると便利である:  $A-aDO_2 = |FiO_2 \times 713 - (PaCO_2/0.8)| - PaO_2$

\*: Glasgow Coma scale = a + b + c

ポイント	1	2	3	4	5	6
a. 開眼	開眼しない	痛み刺激で開眼	呼びかけで開眼	自発的に開眼		
b. 発語	発語なし	理解不能な発語 (言葉にならない音)	不適当な言葉 (言語混乱)	錯乱状態 (会話混乱)	見当識あり (正常応答)	
c. 運動機能	反応なし	四肢伸展反応	異常な屈曲運動	痛み刺激からの 逃避運動	痛み刺激の部位 に手足を動かす	指示に従う

挿管および処置による鎮静によってスコアの判定が難しい場合は、その要因がない場合を想定しスコアを判定する。

### B. 年齢ポイント

年齢 (歳)	≤44	45~54	55~64	65~74	≥75
ポイント	0	2	3	5	6

### C. 慢性併存病態ポイント

重篤な臓器 (肝, 循環器, 呼吸器, 腎) 不全あるいは免疫能低下がある場合

a. 非手術あるいは緊急手術患者: 5ポイント

b. 予定手術患者: 2ポイント

## \*5 改訂 Atlanta 分類

重症度判定 (Severity Grade) : 発症から1週間以内での評価

- ① 軽症急性膵炎 (Mild acute pancreatitis)
  - ・ 臓器障害\*1 なし
  - ・ 局所もしくは全身合併症\*2 なし
- ② 中等症急性膵炎 (Moderately severe acute pancreatitis)
  - ・ 48時間以内に回復した臓器障害  
かつ/もしくは
  - ・ 臓器障害を伴わない局所もしくは全身合併症
- ③ 重症急性膵炎 (Severe acute pancreatitis)
  - ・ 48時間以上持続する臓器障害

\*1 臓器障害は Modified Marshall scoring system (下記) を用いて評価する。2 点以上で臓器障害ありと判定する。

\*2 局所合併症は、膵周囲液体貯留、膵仮性嚢胞、急性膵壊死、胃排出障害、脾静脈と門脈血栓、腸管壊死など。全身合併症は、急性膵炎により併存疾患 (例冠動脈疾患や慢性肺疾患) の増悪を来すこと。

## Modified Marshall scoring system

Table 1 Modified Marshall scoring system for organ dysfunction

Organ system	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratory (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )	>400	301-400	201-300	101-200	≤101
Renal*					
(serum creatinine, μmol/l)	≤134	134-169	170-310	311-439	>439
(serum creatinine, mg/dl)	<1.4	1.4-1.8	1.9-3.6	3.6-4.9	>4.9
Cardiovascular (systolic blood pressure, mm Hg)†	>90	<90, fluid responsive	<90, not fluid responsive	<90, pH<7.3	<90, pH<7.2
For non-ventilated patients, the FiO <sub>2</sub> can be estimated from below:					
Supplemental oxygen (l/min)	FiO <sub>2</sub> (%)				
Room air	21				
2	25				
4	30				
6-8	40				
9-10	50				

A score of 2 or more in any system defines the presence of organ failure.

\*A score for patients with pre-existing chronic renal failure depends on the extent of further deterioration of baseline renal function. No formal correction exists for a baseline serum creatinine ≥134 μmol/l or ≥1.4 mg/dl.

†Off inotropic support.

スコアが2点以上を臓器障害ありとする。

腎に関して Cre の元々の値が分かっているならば、その差を使用し、分かっているならば Cre 自体の値を使用する。

血圧は昇圧剤を使用していない時の値とする。

## \*6 慢性膵炎診断基準（膵臓24:645-646, 2009）

### 慢性膵炎の診断項目

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

慢性膵炎確診：a, b のいずれかが認められる。

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

### 慢性膵炎の診断項目

#### ①特徴的な画像所見

確診所見：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\*<sub>1</sub>かつ不規則\*<sub>2</sub>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。

準確診所見：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規則な拡張。
- 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、主膵管のみの不整な拡張、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明らかな変形。
- 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明らかな変形。

#### ②特徴的な組織所見

確診所見：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。

準確診所見：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\*<sub>3</sub> 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\*<sub>4</sub> を複数回認める。

\*<sub>1</sub> “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。

\*<sub>2</sub> “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。

\*<sub>3</sub> “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<sub>1</sub> など膵特異性の高いものを用いる。

\*<sub>4</sub> “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。

\*7 EQ-5D-3L

各項目において、あなたの今日の健康状態を最もよく表している四角(□)1つに✓印をつけてください。

**移動の程度**

- 歩き回るのに問題はない
- 歩き回るのに少し問題がある
- 歩き回るのに中程度の問題がある
- 歩き回るのにかなり問題がある
- 歩き回ることができない

**身の回りの管理**

- 自分で身体を洗ったり着替えをするのに問題はない
- 自分で身体を洗ったり着替えをするのに少し問題がある
- 自分で身体を洗ったり着替えをするのに中程度の問題がある
- 自分で身体を洗ったり着替えをするのにかなり問題がある
- 自分で身体を洗ったり着替えをすることができない

**ふだんの活動 (例：仕事、勉強、家族・余暇活動)**

- ふだんの活動を行うのに問題はない
- ふだんの活動を行うのに少し問題がある
- ふだんの活動を行うのに中程度の問題がある
- ふだんの活動を行うのにかなり問題がある
- ふだんの活動を行うことができない

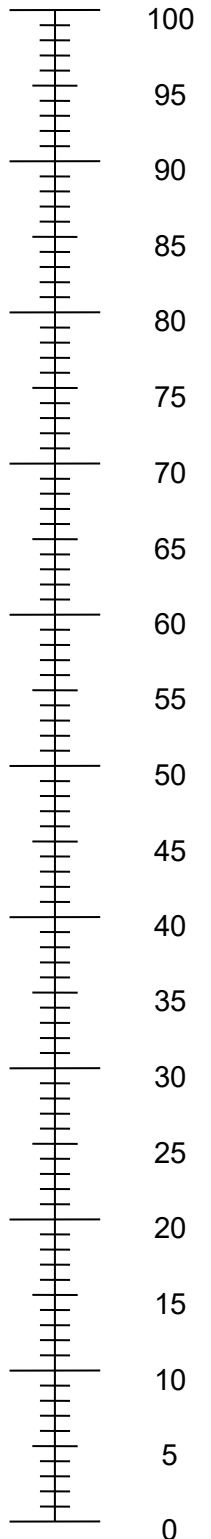
**痛み/不快感**

- 痛みや不快感はない
- 少し痛みや不快感がある
- 中程度の痛みや不快感がある
- かなりの痛みや不快感がある
- 極度の痛みや不快感がある

**不安/ふさぎ込み**

- 不安でもふさぎ込んでもない
- 少し不安あるいはふさぎ込んでいる
- 中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる
- かなり不安あるいはふさぎ込んでいる
- 極度に不安あるいはふさぎ込んでいる

想像できる最も良い  
健康状態



- あなたの今日の健康状態がどのくらい良いか悪いかを教えてください。
- このものさしには **0** から **100** までの目盛がふつてあります。
- **100** はあなたの想像できる最も良い健康状態を、  
**0** はあなたの想像できる最も悪い健康状態を表しています。
- 今日の健康状態がどのくらい良いか悪いかを、このものさし上に×印をつけて表してください。
- ものさし上に×印をつけたところの目盛を下の四角に記入してください。

あなたの今日の健康状態 =

想像できる最も悪い  
健康状態