

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, 大坪公士郎, 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，主膵管が臍石，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

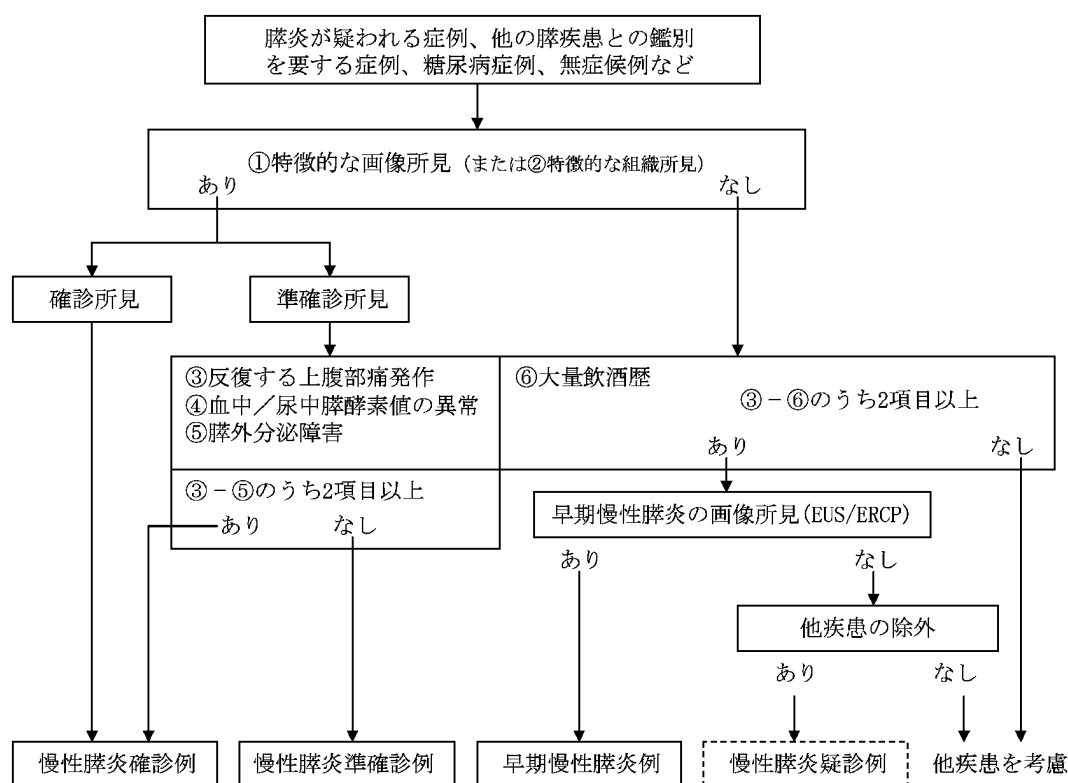


図 1 慢性膵炎診断の手順(改訂案)

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」に確診所見と準確診所見を設け、「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、それで確定と診断できる。「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であろう。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」にも確定所見と準確定所見を設けており、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

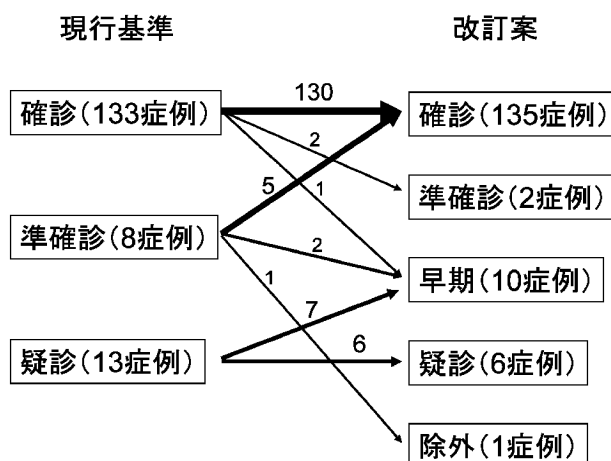


図2 慢性膵炎を疑われた154例の診断における現行基準と改訂案の比較

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、慢性膵炎確定が133例、準確定が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。現行基準の確定133例では、3例(2.3%)のみが改訂案で診断が変わり、2例は準確定、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、現行基準の準確定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定と診断され、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、確定例の診断一致率は高かったが、準確定例の大部分は臨床症状や画像以外の検査所見から確定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（慢性膵炎疑診例も含む）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

☐ 無	☐ 有	喫煙量	喫煙期間
		約 本/週	年

	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)
反復する 上腹部痛	☐ 有 ☐ 無 ☐ 不明	☐ 有 ☐ 無 ☐ 不明	☐ 有 ☐ 無 ☐ 不明	☐ 有 ☐ 無 ☐ 不明
背部痛	☐ 有 ☐ 無 ☐ 不明	☐ 有 ☐ 無 ☐ 不明	☐ 有 ☐ 無 ☐ 不明	☐ 有 ☐ 無 ☐ 不明

便通	診断時	診断時以降	診断時以降	診断時以降
☐ 硬便 ☐ 普通便	☐ 硬便 ☐ 普通便	☐ 硬便 ☐ 普通便	☐ 硬便 ☐ 普通便	☐ 硬便 ☐ 普通便
☐ 軟便 ☐ 下痢便	☐ 軟便 ☐ 下痢便	☐ 軟便 ☐ 下痢便	☐ 軟便 ☐ 下痢便	☐ 軟便 ☐ 下痢便
☐ 不明	☐ 不明	☐ 不明	☐ 不明	☐ 不明

血清アミラーゼ	診断時	診断時以降	診断時以降	診断時以降
☐ 高値 (IU/L)	☐ 高値 (IU/L)	☐ 高値 (IU/L)	☐ 高値 (IU/L)	☐ 高値 (IU/L)
☐ 正常 (IU/L)	☐ 正常 (IU/L)	☐ 正常 (IU/L)	☐ 正常 (IU/L)	☐ 正常 (IU/L)
☐ 低値 (IU/L)	☐ 低値 (IU/L)	☐ 低値 (IU/L)	☐ 低値 (IU/L)	☐ 低値 (IU/L)

血清膵型 アミラーゼ	診断時	診断時以降	診断時以降	診断時以降
☐ 高値 (IU/L)	☐ 高値 (IU/L)	☐ 高値 (IU/L)	☐ 高値 (IU/L)	☐ 高値 (IU/L)
☐ 正常 (IU/L)	☐ 正常 (IU/L)	☐ 正常 (IU/L)	☐ 正常 (IU/L)	☐ 正常 (IU/L)
☐ 低値 (IU/L)	☐ 低値 (IU/L)	☐ 低値 (IU/L)	☐ 低値 (IU/L)	☐ 低値 (IU/L)

血清リパーゼ	診断時	診断時以降	診断時以降	診断時以降
☐ 高値 (IU/L)	☐ 高値 (IU/L)	☐ 高値 (IU/L)	☐ 高値 (IU/L)	☐ 高値 (IU/L)
☐ 正常 (IU/L)	☐ 正常 (IU/L)	☐ 正常 (IU/L)	☐ 正常 (IU/L)	☐ 正常 (IU/L)
☐ 低値 (IU/L)	☐ 低値 (IU/L)	☐ 低値 (IU/L)	☐ 低値 (IU/L)	☐ 低値 (IU/L)

尿中アミラーゼ	診断時	診断時以降	診断時以降	診断時以降
☐ 高値 (IU/L)	☐ 高値 (IU/L)	☐ 高値 (IU/L)	☐ 高値 (IU/L)	☐ 高値 (IU/L)
☐ 正常 (IU/L)	☐ 正常 (IU/L)	☐ 正常 (IU/L)	☐ 正常 (IU/L)	☐ 正常 (IU/L)

PFD試験	診断時	診断時以降	診断時以降	診断時以降
☐ 正常 (%)	☐ 正常 (%)	☐ 正常 (%)	☐ 正常 (%)	☐ 正常 (%)
☐ 低値 (%)	☐ 低値 (%)	☐ 低値 (%)	☐ 低値 (%)	☐ 低値 (%)

HbA1c	診断時	診断時以降	診断時以降	診断時以降
☐ 高値 (%)	☐ 高値 (%)	☐ 高値 (%)	☐ 高値 (%)	☐ 高値 (%)
☐ 正常 (%)	☐ 正常 (%)	☐ 正常 (%)	☐ 正常 (%)	☐ 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	☐ 所見なし ☐ 膵石・蛋白栓高エコー ☐ 膵実質エコーの不均一 ☐ 辺縁不規則(凹凸)な変形 ☐ 主膵管異常 ☐ 単純拡張 ☐ 不整拡張	☐ 所見なし ☐ 膵石・蛋白栓高エコー ☐ 膵実質エコーの不均一 ☐ 辺縁不規則(凹凸)な変形 ☐ 主膵管異常 ☐ 単純拡張 ☐ 不整拡張	☐ 所見なし ☐ 膵石・蛋白栓高エコー ☐ 膵実質エコーの不均一 ☐ 辺縁不規則(凹凸)な変形 ☐ 主膵管異常 ☐ 単純拡張 ☐ 不整拡張	☐ 所見なし ☐ 膵石・蛋白栓高エコー ☐ 膵実質エコーの不均一 ☐ 辺縁不規則(凹凸)な変形 ☐ 主膵管異常 ☐ 単純拡張 ☐ 不整拡張
CT所見	☐ 所見なし ☐ 辺縁不規則(凹凸)な変形 ☐ 石灰化 ☐ 主膵管内 ☐ 実質び慢性 ☐ 主膵管異常 ☐ 単純拡張 ☐ 不整拡張	☐ 所見なし ☐ 辺縁不規則(凹凸)な変形 ☐ 石灰化 ☐ 主膵管内 ☐ 実質び慢性 ☐ 主膵管異常 ☐ 単純拡張 ☐ 不整拡張	☐ 所見なし ☐ 辺縁不規則(凹凸)な変形 ☐ 石灰化 ☐ 主膵管内 ☐ 実質び慢性 ☐ 主膵管異常 ☐ 単純拡張 ☐ 不整拡張	☐ 所見なし ☐ 辺縁不規則(凹凸)な変形 ☐ 石灰化 ☐ 主膵管内 ☐ 実質び慢性 ☐ 主膵管異常 ☐ 単純拡張 ☐ 不整拡張
MRI-MRCP	☐ 所見なし ☐ 主膵管異常 ☐ 単純拡張 ☐ 不整拡張 ☐ 分枝膵管不整拡張 ☐ 膵全体不均一 ☐ 膵実質のT1W1低信号	☐ 所見なし ☐ 主膵管異常 ☐ 単純拡張 ☐ 不整拡張 ☐ 分枝膵管不整拡張 ☐ 膵全体不均一 ☐ 膵実質のT1W1低信号	☐ 所見なし ☐ 主膵管異常 ☐ 単純拡張 ☐ 不整拡張 ☐ 分枝膵管不整拡張 ☐ 膵全体不均一 ☐ 膵実質のT1W1低信号	☐ 所見なし ☐ 主膵管異常 ☐ 単純拡張 ☐ 不整拡張 ☐ 分枝膵管不整拡張 ☐ 膵全体不均一 ☐ 膵実質のT1W1低信号
EUS所見	☐ 所見なし ☐ Hyperechoic foci ☐ Hyperechoic strand ☐ Lobular out gland margin ☐ Lobularity ☐ Cyst ☐ Atrophy ☐ Inhomogenous echo pattern ☐ Ductal dilation ☐ Side branch dilation ☐ Duct irregularity ☐ Hyperechoic duct margins	☐ 所見なし ☐ Hyperechoic foci ☐ Hyperechoic strand ☐ Lobular out gland margin ☐ Lobularity ☐ Cyst ☐ Atrophy ☐ Inhomogenous echo pattern ☐ Ductal dilation ☐ Side branch dilation ☐ Duct irregularity ☐ Hyperechoic duct margins	☐ 所見なし ☐ Hyperechoic foci ☐ Hyperechoic strand ☐ Lobular out gland margin ☐ Lobularity ☐ Cyst ☐ Atrophy ☐ Inhomogenous echo pattern ☐ Ductal dilation ☐ Side branch dilation ☐ Duct irregularity ☐ Hyperechoic duct margins	☐ 所見なし ☐ Hyperechoic foci ☐ Hyperechoic strand ☐ Lobular out gland margin ☐ Lobularity ☐ Cyst ☐ Atrophy ☐ Inhomogenous echo pattern ☐ Ductal dilation ☐ Side branch dilation ☐ Duct irregularity ☐ Hyperechoic duct margins
ERP所見	☐ 所見なし ☐ 分枝の不規則な拡張 ☐ 造影不良 ☐ 0-2本 ☐ 3本以上 ☐ 膵全体 ☐ 不均等・不均一 ☐ 主膵管所見 ☐ 異常なし ☐ 口径不同 ☐ 単純拡張 ☐ 不整拡張	☐ 所見なし ☐ 分枝の不規則な拡張 ☐ 造影不良 ☐ 0-2本 ☐ 3本以上 ☐ 膵全体 ☐ 不均等・不均一 ☐ 主膵管所見 ☐ 異常なし ☐ 口径不同 ☐ 単純拡張 ☐ 不整拡張	☐ 所見なし ☐ 分枝の不規則な拡張 ☐ 造影不良 ☐ 0-2本 ☐ 3本以上 ☐ 膵全体 ☐ 不均等・不均一 ☐ 主膵管所見 ☐ 異常なし ☐ 口径不同 ☐ 単純拡張 ☐ 不整拡張	☐ 所見なし ☐ 分枝の不規則な拡張 ☐ 造影不良 ☐ 0-2本 ☐ 3本以上 ☐ 膵全体 ☐ 不均等・不均一 ☐ 主膵管所見 ☐ 異常なし ☐ 口径不同 ☐ 単純拡張 ☐ 不整拡張

【治療経過】

	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)
蛋白分解酵素 阻害薬	☐ 投与なし	☐ 投与なし	☐ 投与なし	☐ 投与なし
	☐ 投与あり	☐ 投与あり	☐ 投与あり	☐ 投与あり
	☐ 3錠/日 ☐ 6錠/日	☐ 3錠/日 ☐ 6錠/日	☐ 3錠/日 ☐ 6錠/日	☐ 3錠/日 ☐ 6錠/日

* camostatmesilate 1錠 (100mg)

消化酵素製剤	☐ 投与なし	☐ 投与なし	☐ 投与なし	☐ 投与なし
	☐ 投与あり	☐ 投与あり	☐ 投与あり	☐ 投与あり
	☐ 通常量 ☐ 大量	☐ 通常量 ☐ 大量	☐ 通常量 ☐ 大量	☐ 通常量 ☐ 大量

制酸薬	☐ 投与なし	☐ 投与なし	☐ 投与なし	☐ 投与なし
	☐ 投与あり	☐ 投与あり	☐ 投与あり	☐ 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	☐ なし	☐ なし	☐ なし	☐ なし
	☐ あり	☐ あり	☐ あり	☐ あり

飲酒状況	☐ 禁酒できた	☐ 禁酒できた	☐ 禁酒できた	☐ 禁酒できた
	☐ 節酒している	☐ 節酒している	☐ 節酒している	☐ 節酒している
	☐ 飲酒継続	☐ 飲酒継続	☐ 飲酒継続	☐ 飲酒継続

* 非アルコール性の場合は記載の必要なし

【診断】

☐ 異常なし ☐ 疑診例 ☐ 早期慢性膵炎 ☐ 準確診例 ☐ 確診例	☐ 異常なし ☐ 疑診例 ☐ 早期慢性膵炎 ☐ 準確診例 ☐ 確診例	☐ 異常なし ☐ 疑診例 ☐ 早期慢性膵炎 ☐ 準確診例 ☐ 確診例	☐ 異常なし ☐ 疑診例 ☐ 早期慢性膵炎 ☐ 準確診例 ☐ 確診例

【転帰】

☐ 通院中 ☐ 不明 ☐ 死亡 死因	☐ 通院中 ☐ 不明 ☐ 死亡 死因	☐ 通院中 ☐ 不明 ☐ 死亡 死因	☐ 通院中 ☐ 不明 ☐ 死亡 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。

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)の確定および準確定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)の確定および準確定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事が報告されている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

- 確定(Definite)
- 準確定(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ことが考えられる。

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

表 1

共同研究プロジェクト

「早期慢性膵炎と経口蛋白分解酵素阻害薬P.I.(Camostat Mesilate)使用の実態調査」

アンケートにご協力をお願いいたします

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)で確定、準確定に合致しない“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. フォイバン錠、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. カモスパン錠、9. カモタット錠、10. カルモザン錠、11. パンクレール錠、12. パンルーク錠、13. プラークハウス錠、14. メシタット錠、15. メシルパン錠、16. モスパン錠、17. ラインタット錠、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)

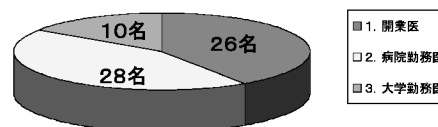
今回、早期慢性膵炎と経口PI使用に関する実態調査をある研究会参加医師に対してアンケート形式による予備調査を行った。今回の予備調査を研究班構成メンバーまで拡大するには別途倫理委員会申請を予定する。今後、早期慢性膵炎に関する臨床調査は、患者個人調査に及ぶものであり、本研究班における共同研究プロジェクト「早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査」(研究分担者;伊藤鉄英)と共同歩調で遂行する予定である。この臨床研究については、すでに平成20年9月22日に研究代表者(下瀬川 徹)の所属する東北大学医学部倫理委員会の承認を受けている(受付番号:2008-176)。調査はヘルシンキ宣言ならびに「疫学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

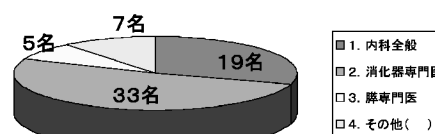


図1

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、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？									
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

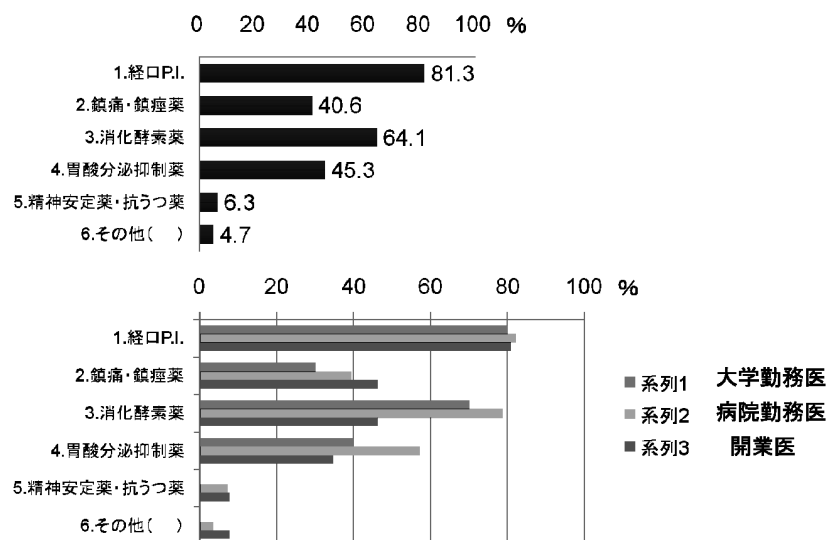


図 2

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生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⁾での確診および準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
全体		大学勤務医		病院勤務医		開業医		
人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	
長期投与の理由								
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 該当無し

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当無し
2. 実用新案登録 該当無し
3. その他 該当無し

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、膵ヘモクロマトー

シス、自己免疫性膵炎、膵形成不全などに伴う糖尿病)を対象とした。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、通常の1型および2型糖尿病が先行していても、明らかに膵疾患に伴って悪化したものは膵性糖尿病とした。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。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

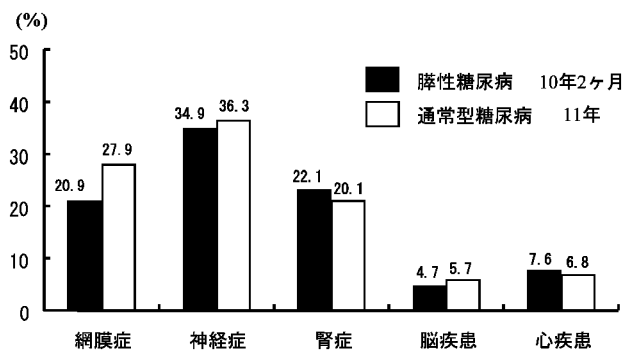


図1 真の膵性糖尿病患者における糖尿病合併症の頻度

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

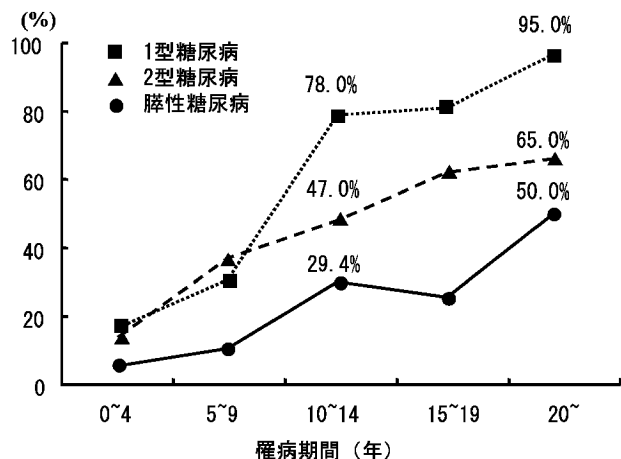


図2 糖尿病罹病期間別の網膜症合併症頻度

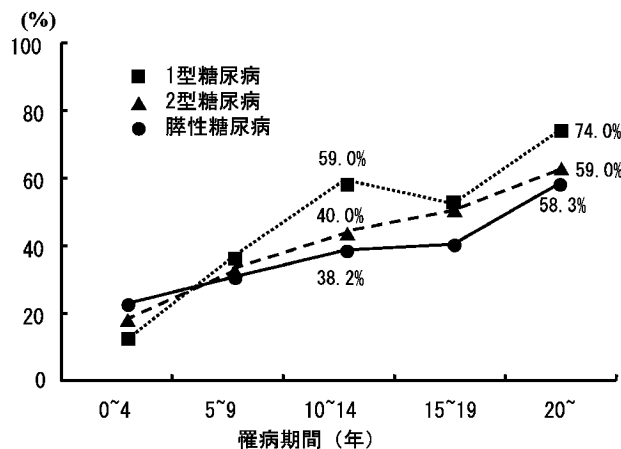


図3 糖尿病罹病期間別の神経症合併症頻度

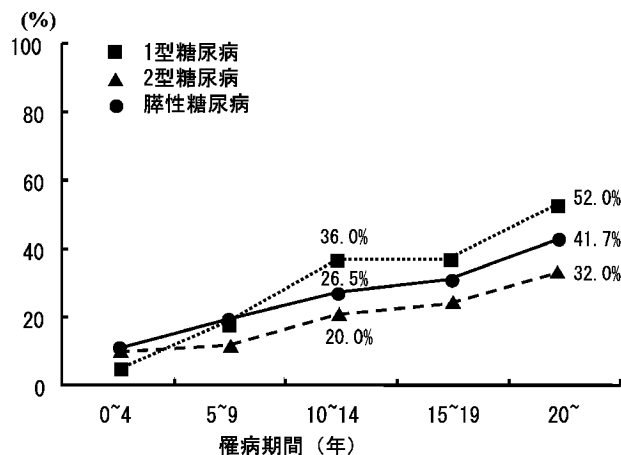


図4 糖尿病罹病期間別の腎症合併症頻度

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

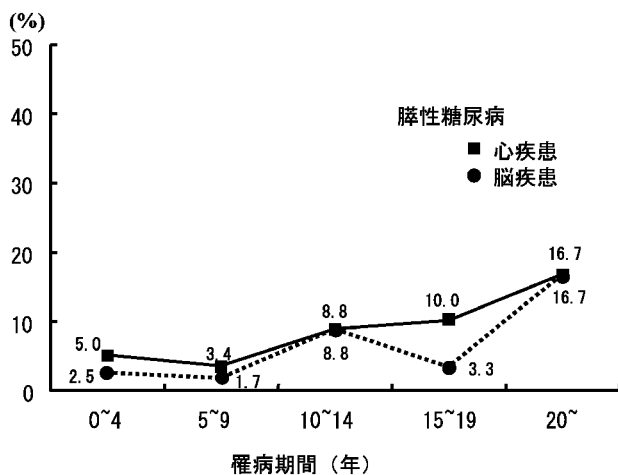


図5 罹病期間別の脳疾患および心疾患合併症頻度

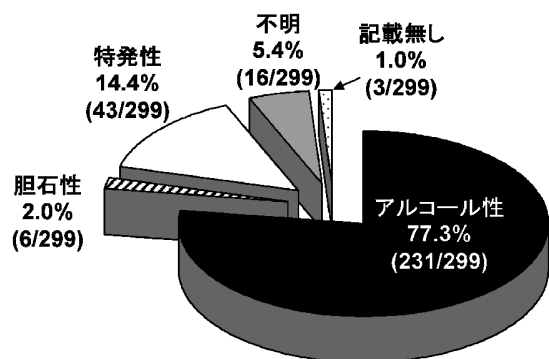


図6 慢性膵炎に伴う真の膵性糖尿病299例の成因

頻度は糖尿病罹病期間10～14年でもとも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)。

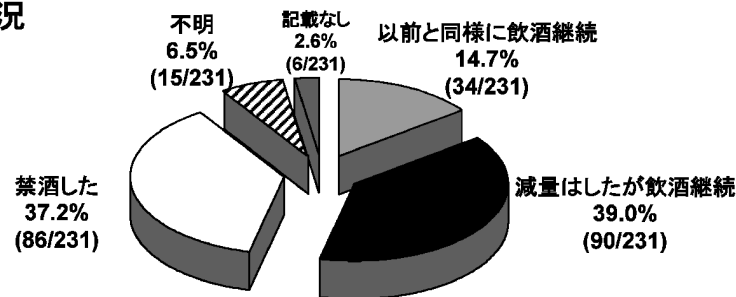
D. 考察

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

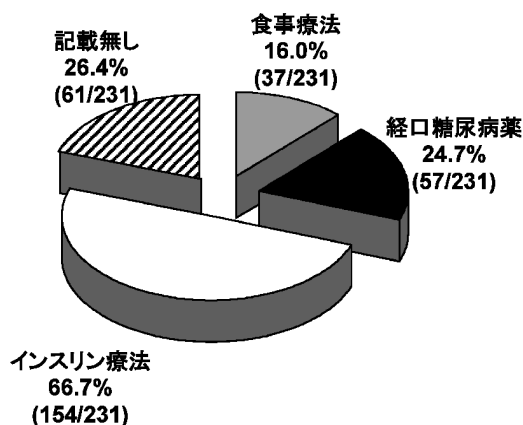
表 4 慢性膵炎に伴う膵性糖尿病死亡例の検討

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

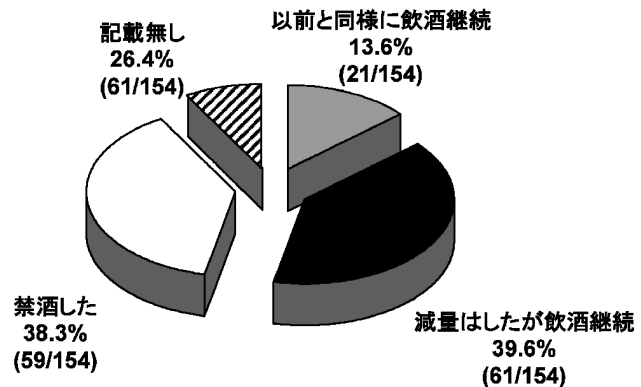


図 7 アルコール性慢性膵炎に伴う膵性糖尿病

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

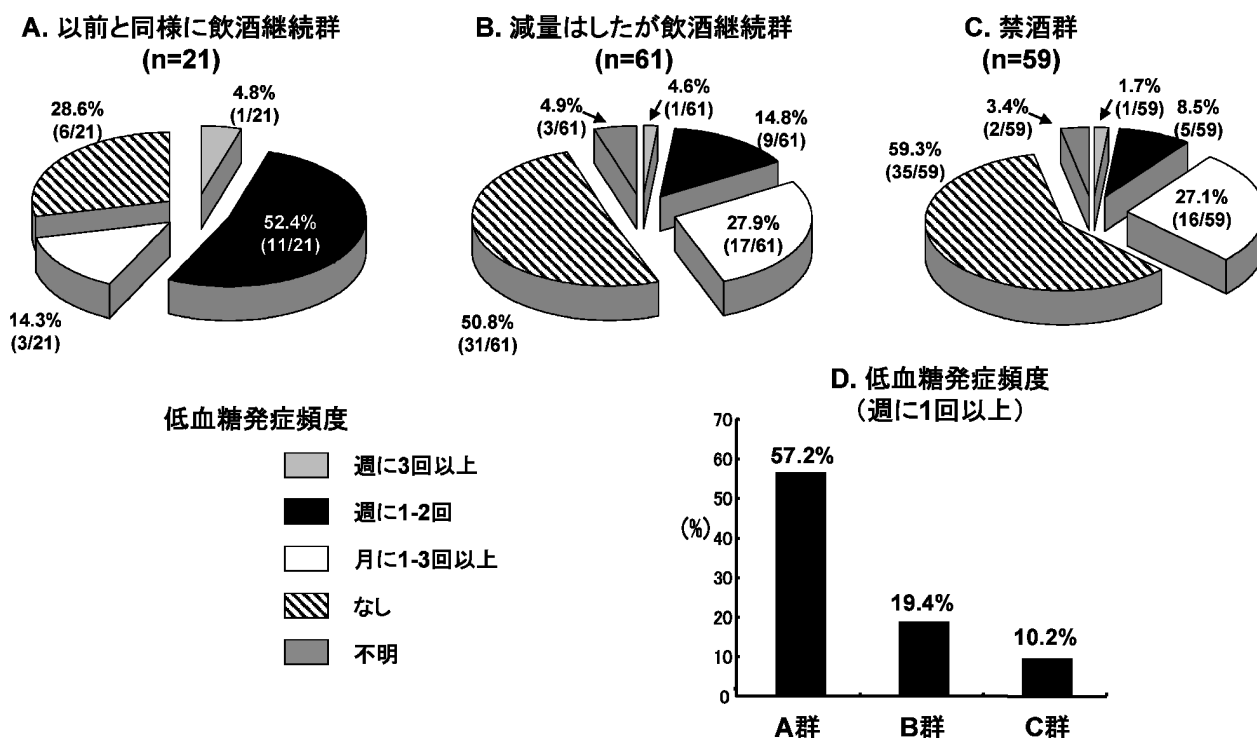


図8 アルコール性慢性膵炎に伴う膵性糖尿病

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はアルコール自体の関与や，消化吸收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

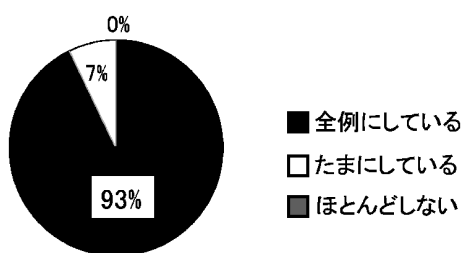


図1 アルコールの関与が疑われる慢性肝炎の患者さんに禁酒指導をしていますか？

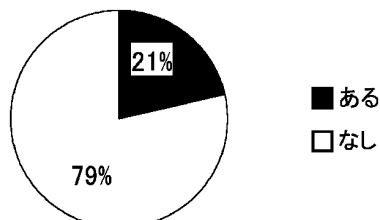


図2 特定の紹介アルコール症専門施設がありますか？

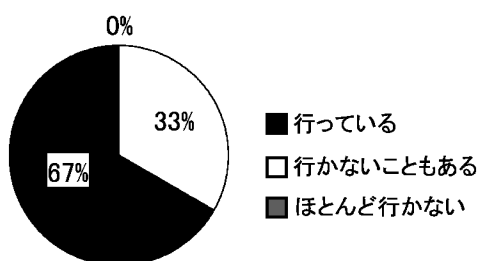


図3 患者さんが紹介した施設にきちんと行っていますか？

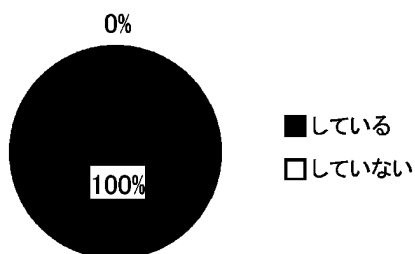


図4 質問票を用いたアルコール依存症のスクリーニングを行っていますか？

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肝炎の発症、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

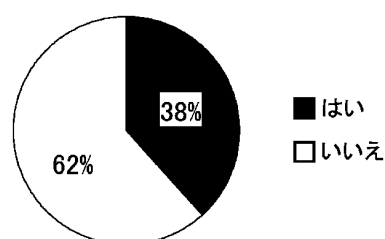


図5 代償期と非代償期で食事指導を分けていますか？

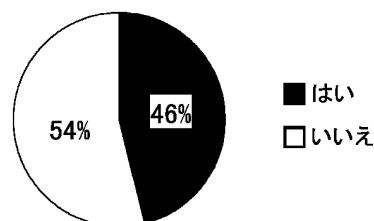


図6 脂質摂取量について指導していますか？

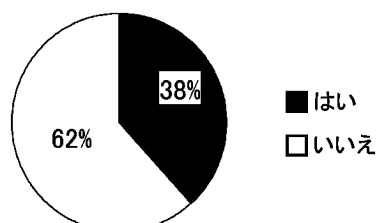


図7 摂取カロリーについて指導していますか？

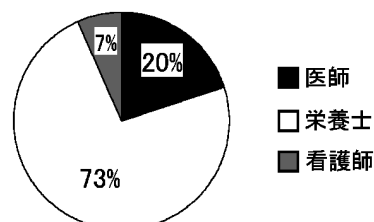


図8 食事指導は主に誰が行っていますか？

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)

慢性肝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

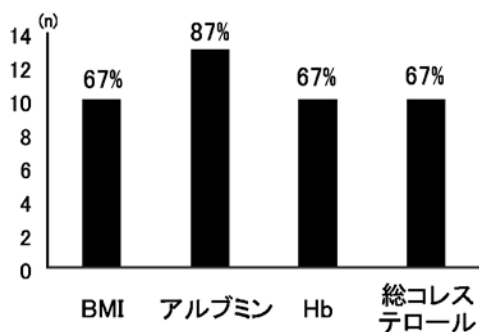


図9 栄養状態の評価項目は？

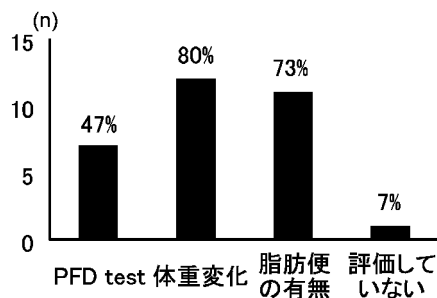


図10 消化吸収障害の評価項目は？

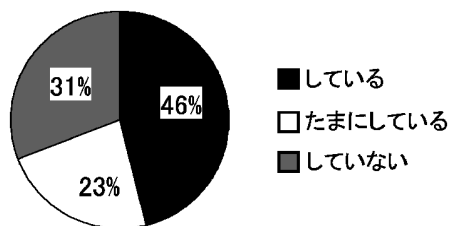


図11 慢性膵炎の患者さんに禁煙指導をしていますか？

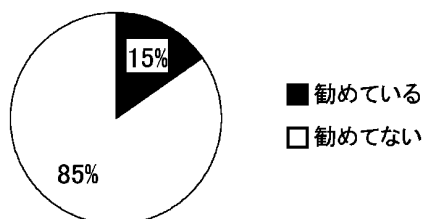


図12 禁煙指導する際に禁煙補助療法を勧めていますか？

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

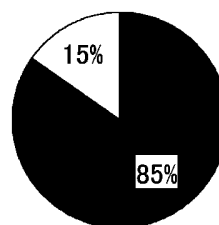


図13 薬物療法を行っている患者さんに低血糖時の対処法の指導はしていますか？

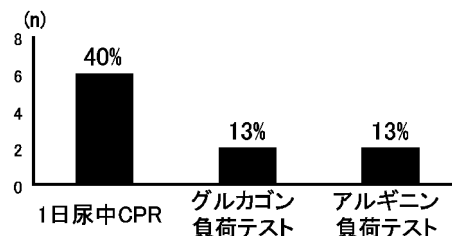


図14 膵性糖尿病の診断にどの検査を用いていますか？

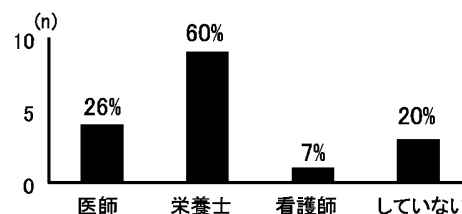


図15 膵性糖尿病の食事療法の指導は誰がしていますか？

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. Pfutzer 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「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'Egidio 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.

渋谷悟朗, 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.

渋谷悟朗, 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（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)

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
☐ セクレチン試験: 重炭酸イオン低下を含む2因子以上の低下
☐ 膵組織による検診

準確定診断 ☐ US: 膵内軽度エコー、膵管の不規則な拡張、膵臓の不規則な凹凸、膵変形
☐ CT: 辺縁の不規則な凹凸、膵変形
☐ MRCP: 膵全体の不均一な分枝膵管の拡張拡張、膵管乳頭側の膵管の不規則な拡張
☐ ERCP: 主膵管のみの不規則な拡張、非炎症性膵石、蛋白栓
☐ セクレチン試験: 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-PABA試験と便中キモトリプシン活性の低下
☐ 膵組織による検診

疑診 ☐ 腹痛 ☐ 嘔気、嘔吐 ☐ 消化不良 ☐ 消化器不調
☐ 血中アミラーゼ値異常 ☐ 血中PLA2値異常 ☐ 尿中アミラーゼ値異常
☐ 血中リパーゼ値異常 ☐ 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 ☐ 膵癌
☐ 膵管狭窄 ☐ 膵管閉塞 ☐ 自己免疫 ☐ 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 ☐ あり ☐ 無し ☐ 不明
 喫煙歴 ☐ あり ☐ 無し ☐ 不明
 家族歴 ☐ 急性膵炎の家族歴 ☐ あり ☐ 無し ☐ 不明
☐ 慢性膵炎の家族歴 ☐ あり ☐ 無し ☐ 不明
☐ 膵癌の家族歴 ☐ あり ☐ 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) ☐ 消化器不調
☐ 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・鎮静剤 ☐ 投与あり ☐ 投与なし ☐ 不明
☐ トリメチンゲン塩 ☐ 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 ☐ 血糖値管理療法 ☐ 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 ☐ 診断・病態: ()
☐ (術式:)
 その他()
 経過: ☐ 体重減少(Bwの10%以上) ☐ あり ☐ 無し ☐ 不明
☐ 飲酒制限状況 ☐ 厳格 ☐ 厳格 ☐ 厳格継続 ☐ 不明
☐ 糖尿病の悪化 ☐ あり ☐ 無し ☐ 不明
☐ 繰り返す急性膵炎(2回以上) ☐ あり ☐ 無し ☐ 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 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
☐ 糖尿病性腎臓病 ☐ 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 ☐ 嚥水などの臨床症状
☐ 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 ☐ 食欲不振・体重減少
 画像診断 ☐ US ☐ 膵癌と診断 ☐ 膵癌と診断 ☐ 膵癌と診断 ☐ 膵癌と診断 ☐ 膵癌と診断
☐ CT ☐ 膵癌と診断 ☐ 膵癌と診断 ☐ 膵癌と診断 ☐ 膵癌と診断 ☐ 膵癌と診断
☐ EUS ☐ 膵癌と診断 ☐ 膵癌と診断 ☐ 膵癌と診断 ☐ 膵癌と診断 ☐ 膵癌と診断
☐ ERCP ☐ 膵癌と診断 ☐ 膵癌と診断 ☐ 膵癌と診断 ☐ 膵癌と診断 ☐ 膵癌と診断
☐ MRCP-MRI ☐ 膵癌と診断 ☐ 膵癌と診断 ☐ 膵癌と診断 ☐ 膵癌と診断 ☐ 膵癌と診断
☐ PET ☐ 膵癌と診断 ☐ 膵癌と診断 ☐ 膵癌と診断 ☐ 膵癌と診断 ☐ 膵癌と診断
☐ その他() ☐ 膵癌と診断 ☐ 膵癌と診断 ☐ 膵癌と診断 ☐ 膵癌と診断 ☐ 膵癌と診断
 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 ☐ 肺 ☐ 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, Ekbom 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

