

(8) 消化器系疾患分野

重症急性膵炎

1. 概要

急性膵炎とは、本来、十二指腸に分泌されて活性化される膵酵素が何らかの機序で膵内で活性化された結果、膵臓の内部および周囲に急性病変を生じた病態であり、重症度によって軽症と重症に分けられる。急性膵炎は、致命的経過をとることがある重症例の一部を除き、一般的には可逆性であり、臨床的回復後約6か月経過すると、膵臓は機能的・形態的にほぼ旧に復するとされている。

2. 疫学

2011年の全国調査の結果では、1年間の急性膵炎受療患者数は63,080人と推定され、10年間で約1.8倍に増加していた。男女比は、1.9:1で男性に多く、患者の平均年齢は60.9歳であった。そのうち、重症例は19.7%を占め、その致命率は10.1%であった。

3. 原因

急性膵炎のもっとも多い成因はアルコール(33.5%)で、胆石(26.9%)がそれに続く。ただし、成因には男女差がみられ、男性ではアルコールが最大の成因であるが、女性では胆石が最も多い。また、原因不明の特発性が16.7%を占めている。そのほかの成因として、術後(2.3%)、内視鏡的逆行性胆管膵管造影後(1.9%)高脂血症(1.8%)、薬剤(0.8%)や膵胆管合流異常(0.5%)があげられる。急性膵炎の成因には年代別の特徴がみられる。つまり、アルコール摂取の少ない10歳代には特発性が多く、20-50歳代にはアルコール性の頻度が高くなる。胆石性の頻度は加齢に伴い増加する。

4. 症状

急性膵炎の初発症状として腹痛が最も多くみられるが、腹痛の程度は個人差が大きく、無痛性急性膵炎も経験される。また、腹痛の程度と膵炎の重症度とは相関しない。上腹部痛の次に多い症状が嘔気・嘔吐である。嘔吐は激しく何時間も続くことがあるが、嘔吐によって腹痛が軽減することはない。

5. 合併症

急性膵炎は、膵の炎症が膵局所に限局した軽症急性膵炎と炎症が全身に広がった重症急性膵炎に分けられ、軽症急性膵炎では、数日の絶食と補液のみで、合併症なく完治する。ところが、重症急性膵炎では、膵臓から逸脱した膵酵素やケミカルメディエーターによって全身組織の血管内皮が障害され、血管透過性が亢進する。その結果、血管内脱水が引き起こされ、しばしばショック症状を呈する。さらに消化管出血、腹腔内出血等の出血傾向を呈し、DIC(播種性血管内凝固症候群)へと移行する。また、肺や肝臓、腎臓にも、臓器虚血から臓器障害を合併する。一方、膵および膵周囲の壊死部に感染が成立すると難治性の感染巣を生じ、発症後数週間を経て敗血症へと進展する。

6. 治療法

急性膵炎では常に重症化を念頭に置いて、最初の2~3日間は全身的な集中管理と治療を実施する。発症から2週間までの主たる急性膵炎の死因は、SIRS(全身性炎症反応症候群)によって血管透過性が亢進し、循環血液量が減少することによるショックと重要臓器障害である。一方、それ以降では、

膵や膵周囲の壊死部分の感染による、感染性合併症から敗血症、多臓器不全をきたして死に至ることが多い。そのため、発症早期には十分な輸液が、後期には感染症対策が重要である。また、わが国では、急性膵炎に対して蛋白分解酵素阻害薬の静脈内投与が広く行われている。膵内で活性化された膵酵素活性の抑制と、血液凝固・血小板凝集を抑制し、DIC や多臓器不全への進行を阻止する目的で蛋白分解酵素阻害薬を発症早期から大量に持続投与する。酵素阻害薬投与は膵炎発症後、早期に開始するほど有効性は高いとされる。

7. 研究班

難治性膵疾患に関する調査研究

(8) 消化器系疾患分野

慢性膵炎

1. 概要

慢性膵炎とは、膵臓の内部に不規則な線維化、炎症細胞浸潤、実質細胞の脱落、肉芽組織形成などの変化が慢性かつ進行性に生じ、時間経過とともに膵臓の外分泌・内分泌機能の低下をきたす疾患である。慢性膵炎での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り、これらの変化の多くは非可逆性である。

2. 疫学

2011年の全国調査の結果では、1年間の急性膵炎受療患者数は66,980人と推定され、人口10万人当たりの有病患者数は52.4人と推定された。さらに2011年1年間における新規発症患者数は17,830人と推定され、人口10万人当たりの新規発症患者数は14.0人と推定された。男女比は、4.6:1で男性に多く、年齢の中央値は63歳であった。慢性膵炎患者の平均余命は、一般人口に比較して10年以上短く、その死因の多くが膵癌をはじめとする悪性腫瘍の合併であることが明らかとなっている。

3. 原因

慢性膵炎のもっとも多い成因はアルコール(67.5%)で、特発性(20.0%)がそれに続く。ただし、成因には男女差がみられ、男性ではアルコールが最大の成因で75.7%を占めるが、女性では特発性が最も多く51.0%を占める。また、女性のアルコール性も29.5%を占め、決して少なくない。一方、急性膵炎からの移行は2.1%に過ぎなかった。また、アルコール性では非アルコール性に比べて、喫煙率が高いことが指摘されており、アルコール性慢性膵炎の発症に喫煙が関与していると考えられている。

4. 症状

発症から数年から10数年の比較的初期の段階では、腹痛と背部痛とともに血中膵酵素が上昇する急性膵炎様発作を繰り返すことが多い。この時期は、腹痛などの自覚症状は目立つが、外分泌・内分泌機能は比較的保たれていることが多く、代償期と称する。その後時間経過とともに、膵の荒廃が進行し、外分泌・内分泌機能が低下して、消化吸収障害と膵性糖尿病が顕在化する非代償期へと移行する。

5. 合併症

慢性膵炎では、膵管内に結石を生じ(膵石)、膵管内圧が上昇して膵管が拡張することが多く、膵管破綻すると膵内や膵周囲に仮性嚢胞を生じる。また、膵の炎症が膵周囲に波及し、胆管狭窄から生じる閉塞性黄疸や、十二指腸狭窄などを合併することもある。

6. 治療法

代償期では、急性膵炎様発作時には、急性膵炎に準じた治療を行う。また、原因の除去が最大の治療であり、アルコール性であれば断酒が最も重要である。さらに、膵への過度の刺激を避けるために、過度の脂肪摂取を避けることが勧められる。膵石による膵管拡張を伴う腹痛例では、内視鏡的

膵管ステント挿入や、体外衝撃波による膵石破碎療法が有効であり、それでも腹痛が続く場合には、膵管減圧を目的とした手術療法が適応となる。非代償期においては、消化吸収障害に対しては、高単位膵酵素薬補充のもとで十分な栄養摂取を勧めることが重要である。そして、膵性糖尿病に対しては、インスリン治療を基本とするが、低血糖発作が起こりやすいので、目標血糖を他の糖尿病よりも高めに設定することが推奨される。

7. 研究班

難治性膵疾患に関する調査研究

(8) 消化器系疾患分野

自己免疫性膵炎

1. 概要

しばしば閉塞性黄疸で発症し、時に膵腫瘤を形成する特有の膵炎であり、組織学的にはリンパ球と形質細胞の高度な浸潤と線維化を特徴とし、ステロイドに劇的に反応することも治療上の特徴である。アジアに多い1型と欧米に多い2型に分類され、1型は中高年の男性に多く、IgG4関連疾患の膵病変と位置づけられ、わが国の殆どの症例を占める。膵の腫大や腫瘤とともに、しばしば閉塞性黄疸を認め、膵癌や胆管癌などとの鑑別が重要である。高 γ グロブリン血症、高IgG血症、高IgG4血症、あるいは自己抗体陽性を高頻度に認め、しばしば硬化性胆管炎、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症などの膵外病変を合併する。長期予後は不明であり、再燃しやすく膵石や膵癌合併の報告もある。2型AIPでは男女差はなく、比較的若年者にみられ、時に炎症性腸疾患を伴うとされるが、わが国では極めてまれであり、実態は不明である。

2. 疫学

わが国では厚労省難治性膵疾患調査班の疫学調査が3回施行されている。2002年の調査（小川班）では年間受療者数は900人、有病率は疑い例も含め人口10万人対1.34人、2007年の第2回目の調査（大槻班・下瀬川班）では、年間受療者数は約2,800人、人口10万人対2.2人、第3回目の2011年調査（下瀬川班）では年間受療者数は5,745人、有病率は10万人対4.6人と増加傾向をみとめる。60歳代にピークがあり、男女比は2:1~5:1程度と男性に多い。慢性膵炎全体に対して約2-5%程度の頻度とされる。

3. 原因

高 γ グロブリン血症、高IgG血症、高IgG4血症、あるいは自己抗体陽性を高頻度に認めることより、免疫遺伝学的素因を背景に種々の免疫学的異常が関与すると考えられているが、IgG4の意義や病因は不明である。

4. 症状

特異的なものはないが、閉塞性黄疸にて発症することが多い。1型では急性膵炎や慢性膵炎急性増悪時に見られる様な激しい腹痛は通常認めず、2型では1型に比して急性膵炎様症状のものが多い。

5. 合併症

糖尿病、硬化性胆管炎、閉塞性黄疸、硬化性涙腺・唾液腺炎、後腹膜線維症、水腎症、間質性腎炎、慢性甲状腺炎、リンパ節炎、間質性肺炎などの膵外病変をしばしば合併するとともに、希に悪性疾患（胃癌、大腸癌、膵癌など）も合併する。

6. 治療法

ステロイドが有効で第一選択薬であるが、ステロイド抵抗例や依存例あるいは副作用などで投与困難例では免疫抑制剤を投与する。

7. 研究班

難治性膵疾患に関する調査研究

(8) 消化器系疾患分野

膵嚢胞線維症

1. 概要

膵嚢胞線維症（嚢胞性線維症、cystic fibrosis: CF、システィック・ファイブローシス）は、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) の遺伝子変異を原因とする全身性の常染色体劣性遺伝性疾患である。気道内液、腸管内液、膵液など全身の分泌液／粘液が著しく粘稠となり、管腔が閉塞し感染し易くなる。典型的な症例では、胎便性イレウスを起こし、膵臓が委縮して膵外分泌不全による消化吸収不良を来し、呼吸器感染を繰り返して呼吸不全となる。汗中の塩化物イオン (Cl^-) 濃度の高値は、CF に特徴的な所見であり、診断に用いられる。“膵嚢胞線維症”という名称は膵臓の病理所見に由来するが、全身疾患であるので、現在は一般的に“嚢胞性線維症”と呼ばれる。国内では、小児慢性特定疾患に“嚢胞性線維症”あるいは“膵嚢胞性線維症”として指定されているほか、“膵嚢胞線維症”として難病に指定されている。

2. 疫学

CF の頻度は人種によって大きく異なる。ヨーロッパ人では、出生約 3000 人に 1 人が発症する最も多い遺伝性疾患であり、25～30 人に 1 人が変異 CFTR 遺伝子の保因者である。アジア人では極めて稀であり、2009 年の全国疫学調査では、日本における CF の受療頻度は約 150 万人に 1 人と推計された。難治性膵疾患に関する調査研究班には、現在までに 95 症例（男性 46 例、女性 49 例）のデータが蓄積されており、平均生存期間は約 20 年である。また、CF 登録制度事務局（名古屋大学健康栄養医学研究室 <http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/cftr.html>）には、2014 年 8 月現在、27 名の患者を受け持つ 25 名の主治医が登録されている。

3. 原因

CFTR 遺伝子の変異を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である。CFTR 蛋白は全身の管腔臓器の主要なアニオンチャンネルである。両方のアレルに遺伝子変異があつて CFTR 機能が 5%以下に低下すると、CF を発症する。片方のアレルに遺伝子変異を持つ保因者は CF を発症しない。CF では、気道、腸管、膵管、胆管、汗管、輸精管の上皮膜／粘膜を介するイオンと水の輸送が障害される。そのため、管腔内の粘液／分泌液が過度に粘稠となり、管腔が閉塞し感染し易くなる。

4. 症状

1) 典型的な症例では、生直後に胎便性イレウスを起こし、その後、膵外分泌不全による消化吸収不良を来し、気道感染症を繰り返して呼吸不全となる。発汗の際の塩化物イオン (Cl^-) の再吸収が障害されるため、塩分濃度の高い汗が排出される。CF の診断には、特徴的な臨床症状に加え、汗中 Cl^- 濃度の高値の確認が必要である（異常高値 60 mEq/L 以上、境界域 40～60 mEq/L、正常 40 mEq/L 以下）。

2) 胎便性イレウスは、国内の CF 患者の 40～50%（米国では約 20%）に見られる。粘稠度の高い粘液のために胎便の排泄が妨げられ、回腸末端部で通過障害が生じる。

3) 呼吸器症状は、ほぼ全例の CF 患者に見られる。出生後、細気管支に粘稠度の高い粘液が貯留し、病原細菌が定着すると細気管支炎や気管支炎を繰り返し、呼吸不全となる。膿性痰の喀出、咳嗽、呼吸困難を来す。ムコイド型緑膿菌の持続感染が特徴である。

4) 膵外分泌不全は、CF 患者の 80～85%に見られる。蛋白濃度の高い酸性の分泌液で小膵管が閉塞し、次第に膵実質が脱落する。変化は胎内で始まり、典型的な症例では 2 歳頃に膵外分泌不全の

状態になり、脂肪便、栄養不良、低体重を来す。画像所見は、膵の萎縮あるいは脂肪置換を呈することが多い。

5. 合併症

- 1) 副鼻腔炎が、ほぼ全例の CF 患者に見られる。
- 2) 胆汁うっ滞型肝硬変が、国内の CF 患者の 20~25% (米国では約 10%) に見られる。
- 3) 糖尿病は、後期の合併症である。米国では、18 歳以上の患者の約 35% が糖尿病を合併している。インスリンの欠乏に伴い、体重減少と肺機能の悪化が進む。国内の CF 患者では、糖尿病の合併は稀である。
- 4) 男性の CF 患者のほぼ全例が、先天性両側精管欠損による不妊である。
- 5) 膵外分泌不全を伴わない CF 患者 (10~15%) のうち、5 人に 1 人が経過中に急性膵炎を発症する。

6. 治療法

- 1) 呼吸器感染症と栄養状態のコントロールが中心となる。2011 年以降、欧米で大きな治療効果があった 3 剤、高力価の消化酵素薬 (パンクレリパーゼ腸溶剤、リパクレオン®)、気道内の膿性粘液を分解するドルナーゼアルファ吸入液 (プルモザイム®)、トブラマイシンの吸入薬 (トービイ®) が国内で販売されるようになった。予後の改善が期待される。現在のところ根本的な治療法は無いが、最近ヨーロッパ人に見られる 1 部の変異 CFTR に対して開発された機能改善薬の治療効果が確認された。
- 2) 胎便性イレウスに対しては、高浸透圧性造影剤 (ガストログラフィン) の浣腸が行われるが、手術が必要となる場合も多い。
- 3) 呼吸器症状の治療は、肺理学療法 (体位ドレナージ、タッピング)、去痰薬、気管支拡張薬の組み合わせにより喀痰の排出を促進させ、呼吸器感染を早期に診断し適切な抗菌薬を使うことが基本である。ドルナーゼアルファは、気道内の膿性粘液中の DNA を分解することにより喀痰を排出し易くする。高張食塩水 (6~7%) の吸入も喀痰を排出し易くする。喀痰培養で緑膿菌が検出された場合には、トブラマイシンの吸入薬およびアジスロマイシンの内服薬を用いる。安定期にも、ドルナーゼアルファの吸入、トブラマイシンの間歇吸入を継続する。
- 4) 膵外分泌不全には膵酵素補充療法を行う。高力価のパンクレリパーゼ腸溶剤が使われることが多い。CF では、気道の慢性感染症と咳そうによる消耗が加わって、栄養状態が悪化することが多いので、十分な量の消化酵素製剤を補充して、健常な子供よりも 30~50% 多いカロリーを摂る必要がある。栄養状態が良好になると肺機能が改善することが知られており、標準的な体格を目指す。

7. 研究班

難治性膵疾患に関する調査研究班