

Table 2 Median survival times and mean survival times for each group

Therapy	Stage	Group	n	Median survival times (days)	Mean survival times (days, M±SE)
CRT	IVa	A	27	366	465.5±76.2
	IVb	B	25	196	211.7±28.0
		N ₃	B 1	7	249
	M ₁	B 2	18	158	152.3±16.1
GEM	IVb	M ₁	22	256	244.4±29.8
CRT	IV	M ₀ A+B 1	34	341	440.8±60.9

CRT : chemoradiotherapy, GEM : gemcitabine

Table 3 Survival of patients with stage IVb disease without distant metastasis who received chemoradiotherapy

	Group	Median survival times (days)	Survival curve*
Localization	Body/Tail (n=8)	366] NS
	Head (n=26)	279	
Tumor marker	decrease (n=9)	571] NS] NS
	no change (n=8)	279	
	increase (n=9)	211	
Response	PR (n=5)	599] NS] p<0.05
	NC (n=21)	377	
	PD (n=4)	201	

* Survival curve were compared by the Kaplan-Meier method and log-rank test.
NS : p>0.05

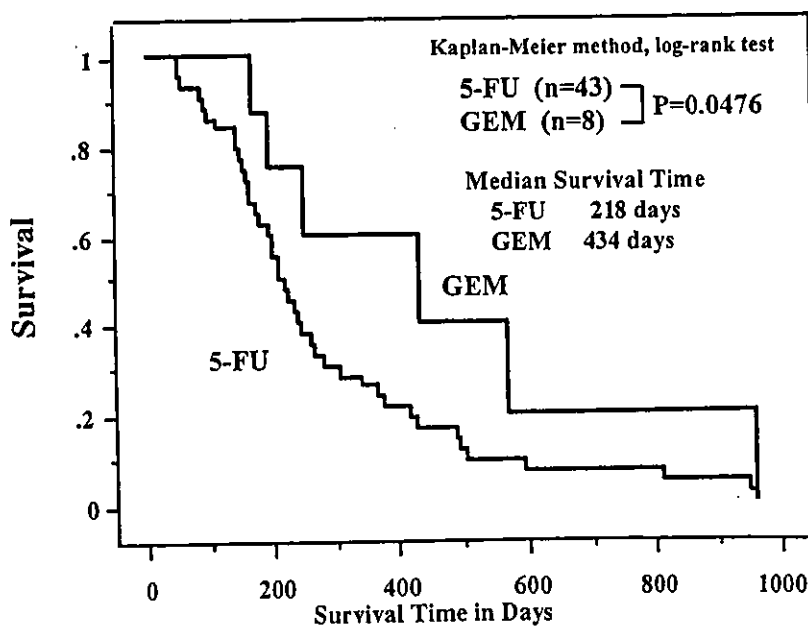


Fig. 4 Survival of patients who received chemoradiotherapy according to agents used after chemoradiotherapy

Table 4 Cause of death

therapy	chemoradiation cases (%)	gemcitabine cases (%)
peritonitis carcinomatosa	13 (35.1)	11 (64.7)
pleuritis carcinomatosa	1 (2.7)	4 (23.5)
hepatic failure	9 (24.3)	2 (11.8)
gastrointestinal bleeding	10 (27.0)	2 (11.8)
gastrointestinal perforation	1 (2.7)	0 (0)
DIC	7 (18.9)	1 (5.9)
abscess	2 (5.4)	0 (0)
esophageal cancer	1	
accident	1	

で、生存曲線の比較では PD 群に比し、PR 群で有意の延長 ($p=0.0353$) を認めた。CRT 後の維持化学療法における投与薬剤について、MST は GEM 群 ($n=8$) が 434 日、5-FU 群 ($n=43$) が 218 日で、生存曲線の比較で GEM 群で有意の延長を認めた ($p=0.0476$) (Fig. 4)。死因不明と生存症例を除いた CRT 群 (A 群と B 群) の 37 例と C 群 17 例について、死因を検討した。Table 4 にその結果を示すが、死因をひとつに特定することが困難な症例もあるので、複数の死因をカウントした症例もある。癌性腹膜炎・胸膜炎は、CRT 群 (A 群と B 群) で 14 例 (37.8%)、GEM 群では 15 例 (88.2%) であった。一方、肝不全、消化管出血・穿孔が、CRT 群でそれぞれ 9 例 (24.3%)、10 例 (27.0%) であるのに対し、GEM 群では各 2 例 (11.8%) ずつであった。

考 察

Moertel ら⁶⁾は、局所進行膵癌に対し、The Gastrointestinal Study Group が、初めて 5-FU 単剤による化学療法よりも 5-FU と放射線照射を組み合わせた治療の方が生存率において勝っていたと報告しているが、筆者らも以前から CRT を施行してきた。最近、GEM が化学療法の主流になり、膵癌取り扱い規約が改正されたこともあって、膵癌治療における CRT の位置付けを、過去の自験例の治療成績をもとに検討した。

治療法と stage からみた生存曲線 (Fig. 1) では、CRT を施行した stage IVa 群が CRT を施行した stage IVb 群や GEM 群より良好な治療成績を示したが、これは病期による違いを表した結果だと

考える。しかし stage IVb 群では、CRT と GEM の治療成績に有意な差は認めなかった。CRT について遠隔転移 (主に肝転移) の有無で生存曲線をみると、両者には顕著な差異を認め (Fig. 2)、肝転移症例には CRT は効果がないと考えられる。さらに、stage IVb 症例に限って CRT 群を遠隔転移の有無別でその生存曲線を C 群と比較すると、遠隔転移のある症例は CRT 群 (B 2 群) に比べ、C 群で有意な延長を示した。GEM の登場以前は、肝転移がある症例にも患者の希望でやむなく CRT を施行した経緯もあるが、現時点では肝転移がある症例は CRT ではなく、GEM を選択すべきであることが改めて示された。CRT を実施した N₃ (+) の群と GEM 群の生存曲線の比較では、後者には遠隔転移があるので前者の生存が良好である傾向はあるが、両者に有意の差を認めず、遠隔転移のない stage IVb 群にも GEM の投与を選択する余地があることが示唆され、CRT の効果を検討するために無作為化比較試験 (RCT: randomized control trial) が必要であると考えられる。さらに、GEM には放射線の増感剤としての作用が確認されている^{7,8)}ので、最近では GEM を増感剤として使用した CRT の報告⁹⁻¹¹⁾が見受けられる。したがって、stage IVa 群だけでなく、遠隔転移の有無を問わず stage IVb 群に対しても GEM を増感剤とした CRT の方法の確立と、治療成績の検討も避けては通れない課題であろう。

遠隔転移のない stage IV 症例の生存曲線についての検討では、部位別には CRT の治療成績には差を認めなかった。腫瘍マーカーの治療前後の推移については、上昇群、不変群、低下群の順に延

長する傾向を認め、治療効果の推測にある程度は寄与できると思われた。腫瘍マーカーに関して Micke ら¹²⁾は、治療前の CA 19-9 値は、CRT に反応した群では CRT の効果が認められなかった群に比べて低値を示し、治療前の値は CRT の効果が期待できるかどうかを予想する指標になると報告している。抗腫瘍効果¹³⁾については腫瘍縮小を認めれば、その予後の延長は期待できるという当然の成績を得た。CRT 後の維持化学療法では、5-FU より GEM を用いた方が良好な成績は認めしたが、これは両者を単剤で使用した治療成績からも予想されることではある。しかし、生存曲線に示されるように、最終的な延命効果に GEM の方が寄与できると即断はできないようである (Fig. 4)。また、前述のように増感剤にも GEM を用いた CRT の報告¹⁴⁾も見られるが、その対象や CRT のレジメンに関しても、さらなる検討を要すると思われる。

死因の検討で、CRT には肝不全や放射線治療に関与する消化管出血が多かったが、GEM では肝不全が低頻度で腹膜播種による癌性腹膜炎が高率であった成績は、GEM は肝転移を多少なりとも抑制している可能性が示唆され、同時に腹膜播種に対する治療、あるいはその予防法にも目を向ける必要がある。

CRT 直後に肝転移を認める例も少なからずあったことは、現在 staging のために一般的に施行される検査法に限界があることを示している。同様の成績は今村班 (厚生労働省班研究: 共通プロトコールに基づいた膵がん治療の評価に関する研究) の結果でも提示されている (今村正之 personal communication)。肝転移の検索には CT-AP (arterial portography) や造影 MRI などが積極的に取り入れられてはいるが、リンパ節転移、血管浸潤、腹膜播種も腹腔鏡や試験開腹によらなければ正確な診断が得られないのが現状である。治療前に各種画像診断で肝転移を認めず CRT を選択した場合には、CRT 施行期間内、例えば 2~3 週目に一度 CT などで肝転移の出現の有無をチェックするなどの対策を講じることも必要と思われる。その際、肝転移が確認されれば CRT を中止して、通常量の GEM による化学療法に変更す

ることも考慮するべきであろう。

結 論

今回の成績から、肝転移がある IVb 膵癌には CRT ではなく GEM での化学療法を施行すべきで、IVb の症例でも、N₃ 因子のみの場合は CRT ではなく GEM も考慮して良いと考えられた。しかし、局所進行膵癌の標準的治療法の確立のため、CRT と GEM の両者の治療成績の比較、あるいは CRT における増感剤としての GEM の使用成績について、今後、早急に検討する必要があると思われる。また、治療前の staging が重要で、より正確な検査方法の開発や進歩が望まれる。

本要旨は、第 34 回日本膵臓学会大会 シンポジウム・進行膵癌の治療「切除困難膵癌の治療と予後: Stage IVa を含めて合理的な治療を探る」(2003 年 7 月、於千葉) において発表した。

文 献

- 1) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403-13.
- 2) 澄井俊彦, 船越頭博, 伊藤鉄英, 他. 進行膵癌に対する gemcitabine による化学療法—多施設による 49 例の治療成績—. *癌と化学療法* 2003; 30: 971-6.
- 3) 船越頭博, 松尾 享, 明石哲郎, 他. 進行膵癌症例に対する gemcitabine の使用経験. *臨牀と研究* 2002; 79: 877-8.
- 4) 若杉英之, 船越頭博, 井口東郎. 進行膵癌に対する集学的治療の変遷と成績—特に術中照射と体外照射放射線療法の比較. *医療* 1999; 53: 97-101.
- 5) 日本膵臓学会編. *膵癌取扱い規約(第 5 版)*. 東京: 金原出版, 2002.
- 6) Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads+5-fluorouracil), and high dose radiation+5-fluorouracil. *The Gastrointestinal Study Group. Cancer* 1981; 48: 1705-10.
- 7) Lawrence TS, Chang EY, Hahn TM, et al. Radiosensitization of pancreatic cancer cells by 2', 2'-difluoro-2'-deoxycytidine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 867-72.
- 8) Milas L, Fujii T, Hunter N, et al. Enhancement of tumor radioresponse in vivo by gemcitabine. *Can-*

- cer Res 1999 ; 59 : 107-14.
- 9) Blackstock AW, Bernard SA, Richards F, et al. Phase I trial of twice-weekly gemcitabine and concurrent radiation in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 2208-12.
 - 10) McGinn CJ, Zalupski MM, Shureiqi I, et al. Phase I trial of radiation dose escalation with concurrent weekly full-dose gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 4202-8.
 - 11) Ikeda M, Okada S, Tokuyue K, et al. A Phase I trial of weekly gemcitabine and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2002 ; 86 : 1551-4.
 - 12) Micke O, Bruns F, Kurowski R, et al. Predictive value of carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer treated with radiochemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 57 : 90-7.
 - 13) 日本癌治療学会. 固形がん化学療法直接効果の判定基準. *日癌治* 1986 ; 21 : 929-42.
 - 14) Li C-P, Chao Y, Chi K-H, et al. Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer : gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 57 : 98-104.

Chemoradiation treatment for stage IV pancreatic carcinoma and chemotherapeutic results by gemcitabine

Toshihiko SUMII, Susumu MATSUO, Haruo IGUCHI, and Akihiro FUNAKOSHI*

Between 1991 and 2001, 52 patients with pancreatic cancer (Group A : stage IVa, n=27, Group B : IVb, n=25 subdivided into B 1 : N₃ (+), n=7, B 2 : M (+), n = 18) received chemoradiotherapy (CRT). Twenty-two cases (Group C : stage IVb) were treated by systemic chemotherapy with gemcitabine (GEM). Survival curves of the four groups were compared. CRT was performed according to standard-fractionation method (total dose : 50.4 Gy) and concurrent chemotherapy with 5-fluorouracil (5-FU) or cisplatin. 5-FU or GEM was administered after completion of CRT. In groups A, B, C, the median survival times (MST) were 366, 196, 256 days, respectively. The survival curve of group A was significantly longer than that of groups B and C. Survival of group B 2 (MST=158 days) was significantly shorter than that of group A+B 1 (MST=341 days) and group B 1 (MST=249 days). Survival of group C was significantly longer than that of group B 2 and but not significantly different than that of group B 1. GEM (n=8, MST=434 days) was significantly superior to 5-FU (n=43, MST=218 days) as the chemotherapeutic agent after CRT. Our results indicate that chemotherapy with GEM is preferable in patients with distant metastasis and should be considered for stage IVb without metastasis. As for chemotherapy after CRT, GEM is recommended rather than 5-FU. Moreover, CRT combined with GEM as a radiosensitizer needs to be investigated to establish the standard therapy for locally advanced pancreatic cancer.

* Department of Gastroenterology, National Kyushu Cancer Center (Fukuoka)

の作用はプラーク不安定化の要因となることから、IFN- γ はACS発症において促進的に作用すると考えられる。一方、Th2 サイトカインであるIL-10は、Th1活性を抑制することから、抗動脈硬化的であると考えられている。IL-18はIFN- γ の産生調節を介し動脈硬化を惹起させることや、IL-12との共存下でマクロファージや血管平滑筋細胞からのIFN- γ 産生を促進させることが明らかにされた。臨床研究においても、IL-18濃度は狭心症患者の心血管死の予測因子であること、不安定狭心症患者のIL-10濃度は安定型狭心症患者に比べ有意に低値であることが報告されている。

著者らもACS発症における獲得免疫の役割をTh1/Th2サイトカインバランスから検討した。不安定狭心症(UAP)群および安定型狭心症(SAP)群は健常人(C)群に比べIL-12は高値、IL-10は低値であり、さらにUAP群はSAP群に比べIL-12が高値であった。UAP群はC群に比べIL-12と協調しTh1を誘導するIL-18は高値であった。高感度CRPは、Th1サイトカインと正の相関、Th2サイトカインと負の相関を認めた。以上よりTh1側にシフトしているTh1/Th2バランス不均衡がACSの発症に関与することが示唆された⁵⁾。

免疫調節剤としてのスタチン

スタチンは、強力なLDL-コレステロール低下作用以外にさまざまな多面的作用を有する。実際に、心移植後のスタチン投与は移植後動脈硬化を有意に抑制することが報告されている。最近、スタチンの免疫調節作用についての基礎的な報告があいついだ。スタチンは、抗原提示細胞のMHC class IIを介するT細胞活性を抑制することや⁶⁾、Th1病の代表である多発性

硬化症のモデルマウスにおいて、Th1/Th2バランス不均衡を修正する免疫調節作用があることが報告された⁷⁾。

以上よりACSを免疫反応としてとらえることにより今後の研究のさらなる発展が期待されると思われる。

- 1) 島田和典・代田浩之：循環器 New Trends シリーズ 虚血性心疾患のリスクファクターと予防戦略(島本和明編)。メジカルビュー社、2003、pp.75-92。
- 2) Miller, Y.I. et al. : *J. Biol. Chem.*, 278 : 1561-1568, 2003.

- 3) Edfeldt, K. et al. : *Circulation*, 105 : 1158-1161, 2002.
- 4) Ameziane, N. et al. : *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* Oct 16[Epub ahead of print], 2003.
- 5) Yamashita, H. et al. : *Am. J. Cardiol.*, 91 : 133-136, 2003.
- 6) Kwak, B. et al. : *Nat. Med.*, 12 : 1399-1402, 2000.
- 7) Youssef, S. et al. : *Nature*, 420 : 78-84, 2002.

島田和典/Kazunori SHIMADA
順天堂大学医学部循環器内科

消化器内科学

飲酒・喫煙と膵癌発症リスク

Alcohol and smoking and the risk for pancreatic cancer

膵癌は、ごく早期にリンパ節や肝、肺などへの遠隔転移がみられる場合が多く、きわめて予後が悪いことで知られる。実際、国内の調査においても、膵癌の罹患者数と死亡者数に大差はなく、これはとりもなおさず、膵癌に罹患すると治療はほとんど望めず、多くの症例が不幸な転帰をたどることを意味している。一方、悪性新生物の部位別死亡者数の将来予測によると、2010年には膵癌患者数が35,000~36,000人に達すると予想されており、将来的にはさらなる増加も見込まれている。このため、早期発見と早期手術の実施が現在の膵癌治療の最大の課題のひとつにあげられている¹⁾。

検査診断技術の向上と同様に、危険因子(ハイリスク)の設定は早期発見のための重要なファクターである。膵癌のもっとも重要な危険因子は喫煙と高齢であるが、このほかにも肥満、高脂肪食の摂取、糖尿病、慢性膵炎、胆石症、胆嚢炎などがあげられている。しかし、慢性膵炎発症と密接に関連するアルコールは、一般には膵癌発症との関連性は指摘されていない²⁾。

飲酒・喫煙と膵癌発症高危険群の設定

ALDH2ヘテロ群で飲酒歴を有する集団では、喉頭部や食道癌の発生頻度が高いことが報告されている³⁾。そこで、九州がんセンター受診膵癌症例における、喫煙歴とアルコール膵炎発症との関連が想定されるALDH2の遺伝子解析を行い、多型と膵癌発症ハイリスクとの関連をみた。慢性膵炎($n=41$)、膵癌($n=114$)のゲノムDNAを用い、解析はPCR-RFLP法で検出し、患者の嗜好性(飲酒、喫煙)も合わせ比較解析を行った。嗜好性対照は国立長寿医療研究センターのNILS-LSA調査結果($n=2,251$ 、下方浩史、太田茂男博士)を参照した。対照と比べた結果、飲酒には膵癌発症との関連はなかった。喫煙は膵炎発症との関連はないが、膵癌発症とは有意の関連を認めた(odds ratio(OR)3.15, $p=0.0000$)(図1)。膵癌でALDH2遺伝子多型と嗜好性との間に関連を認めた。ALDH2遺伝子が活性型およびヘテロ不活性型で、飲酒と喫煙両方の習慣をもつ患者は、対照飲酒のみの群に比べると、

ORはそれぞれ3.84($p=0.00$),
10.06($p=0.000$)であった(表1)。

アルコールとたばこの 相乗効果について

アルコールの代謝はおもに肝のアルコール脱水素酵素(ADH2)によりアセトアルデヒドとなり、さらにアルデヒド脱水素酵素(ALDH2)によって酢酸になる。ALDH2の遺伝子のエクソン12の塩基置換がGlu487Lysというアミノ酸置換を生じ、酵素活性が著しく低下する。日本人には酒に強い型(ALDH2遺伝子活性型)が50%、飲めるがすぐに顔が赤くなる弱い型(ALDH2遺伝子ヘテロ不活性型)の人が40%、まったく飲めない人(ホモ不活性型)が10%程度いると考えられている。ALDH2遺伝子がヘテロ不活性型で飲酒と喫煙嗜好が加わると、飲酒習慣があるもたばこは吸わない人と比較すると膵癌発症の危険性が10倍もさらに高まると推測される。酒に強い型では飲酒・喫煙両方の習慣がある人の、飲酒・非喫煙者に比した危険度は3倍であった。飲酒後の血中最大アセトアルデヒド濃度はヘテロ不活性型とホモ不活性型では、それぞれ活性型の6倍、16倍になるといわれている⁴⁾。アセトアルデヒドは細胞レベルで染色体異常やDNA合成酵素阻害や修復障害を引き起こし、発癌物質となる可能性がある⁴⁾。たばこが種々の発癌物質を有することは周知の事実であり、従来膵癌は酒よりたばこの関係が深いことが知られていた。しかし、酒に弱い遺伝子をもつ人は喫煙の悪影響がさらに顕著に出るので、酒とたばこ両方を習慣的に愛好するのはやめるべきだと考えられる。

おわりに

今後、一般臨床医が外来診療上、50歳前後で、飲酒喫煙歴を有し上

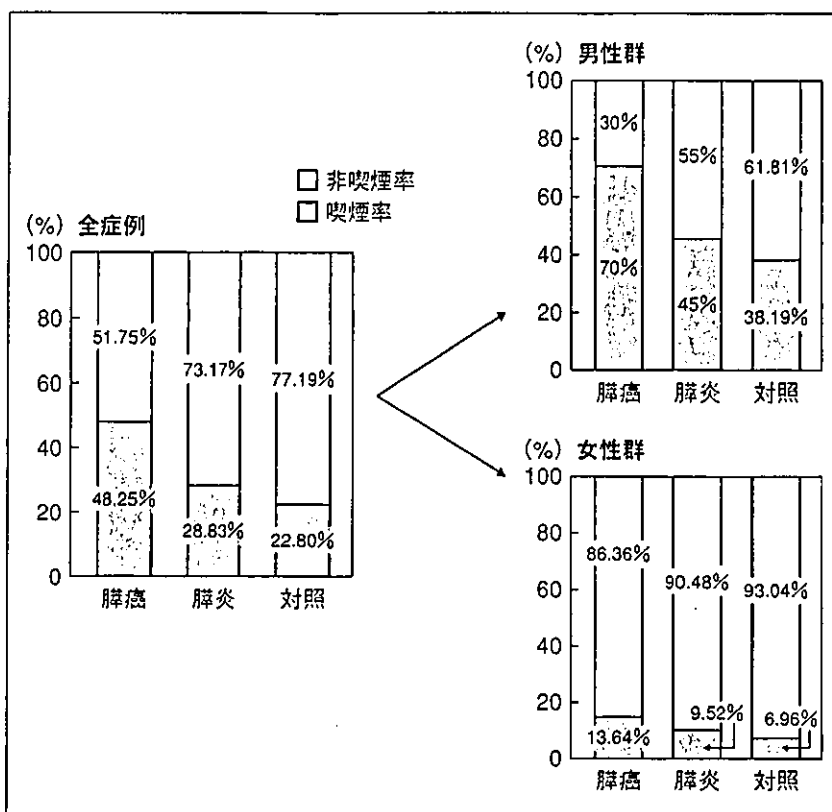


図1 喫煙と疾患の関連性

全症例の OR: 膵癌=3.15($p=0.000$), 膵炎=1.24($p=0.54$).
男性群の OR: 膵癌=3.77($p=0.000$), 膵炎=1.32($p=0.53$).
女性群の OR: 膵癌=2.1($p=0.09$), 膵炎=1.4($p=0.98$).
前喫煙者は非喫煙者とした。

表1 The association between ALDH2 genotype in pancreatic cancer and smoking+alcohol (喫煙+飲酒 vs. 飲酒のみ)

	pancreatic cancer (n=49)		control (n=1,001)		odds ratio (p value)
	No. of smokers & drinkers	No. of drinkers only	No. of smokers & drinkers	No. of drinkers only	
ALDH2 genotype EE (active homo)	17	10	203	495	3.84 (0.00)
EK (inactive hetero)	19	3	114	181	10.06 (0.000)
KK (inactive homo)	0	0	2	6	—

腹部不定愁訴訴える患者をみる場合、つねに膵癌の存在を念頭において積極的に血液膵酵素(アミラーゼ, エラスターゼ1), 腫瘍マーカー(CEA, CA19-9, SPAN-1)の測定, および腹部エコー, その後CT検査を施行していただければ, より早期の膵癌が発見でき

る確率が上昇してくるものと期待される。

- 1) 船越頭博・他: 治療, 83: 3205-3210, 2001.
- 2) 船越頭博: 膵癌, Annual Review 消化器 2003(戸田剛太郎・他編). 中外医学社, 2003, pp.347-352.

- 3) Yokoyama, A. et al.: *Carcinogenesis*, 22: 433-439, 2001.
 4) 武藤 学・他: *臨床消化器内科*, 18: 31-39, 2003.

船越 顕博¹, 川波 賢子¹, 宮坂 京子²
 / Akihiro FUNAKOSHI, Takako KAWANAMI
 and Kyoko MIYASAKA
 国立病院九州がんセンター消化器内科¹,
 東京都老人総合研究所生体機能調節と加齢研究グループ²

縮が確認された。また、細胞増殖は population doubling (PD) 20 までは対象と比べ軽度の抑制にとどまるが、その後完全に増殖が停止しアポトーシスの誘導が認められた(図 2)。これはテロメラーゼの抑制により分裂ごとにテロメアが短縮し分裂限界である critical telomere length に到達し、アポトーシスが誘導されたと思われる。

血液内科学

G-quadruplex 相互作用分子, SOT-095 による急性白血病に対する分子標的療法

G-quadruplex-interactive agent against leukemia cells

テロメアは染色体末端に存在し TTAGGG の 6 塩基対の繰返し配列よりなる。End replication problem によりテロメアは細胞分裂ごとに短縮し、細胞自身の分裂可能限界を決定している。一方、多くの癌細胞ではテロメアを伸長するテロメラーゼが発現しており、細胞の不死化に重要な役割を果たしている。このテロメラーゼは正常組織では胚細胞や、造血幹細胞など一部の組織を除き発現しておらず、このためテロメラーゼは癌治療におけるあらたな標的分子として注目されている。テロメアの 3' 末端側は一本鎖となり、そのテロメア配列内のグアニンどうしの結合により G-quadruplex 構造を形成する。この構造はテロメラーゼのテロメア伸長反応に必要なプライマーとしてのテロメア配列をテロメラーゼから隔離することでテロメラーゼを抑制する。

SOT-095 をはじめとする G-quadruplex 相互作用分子はこの G-quadruplex 構造を安定化することでテロメラーゼを抑制する(図 1)¹⁾。

急性白血病細胞株 U937 に対する効果

急性白血病細胞株 U937 に SOT-095 を添加し 48 時間培養後 TRAP 法でテロメラーゼ活性を測定したところ、テロメラーゼ活性の抑制が確認された。つぎに

U937 に SOT-095 を 2 μM 加え長期培養を行ったところ、Southern blot 法で経時的なテロメア長の短

今後の問題点

細胞増殖の停止はテロメアの長さに依存しており、長いテロメアをもつ癌細胞ではテロメラーゼを

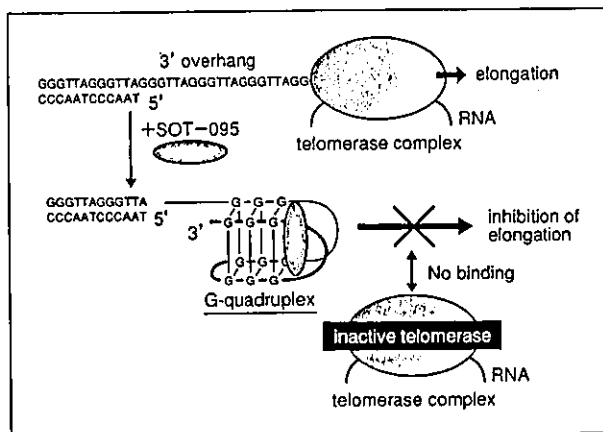


図 1 G-quadruplex 相互作用分子 SOT-095 の作用機序

テロメアの 3' 末端側は G-quadruplex 構造を形成するが、SOT-095 はこの構造を安定化することで、テロメラーゼを抑制する。

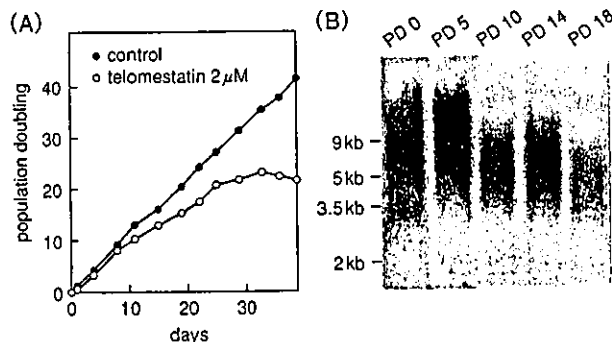


図 2 急性骨髄性白血病細胞株 U937 への SOT-095 の効果

A: 長期培養では PD20 を超えたところで細胞増殖の停止がみられた。
 B: テロメア長を Southern blot 法で検討したところ、経時的な短縮がみられた。

膵疾患診療の進歩と実際

日時 平成 15 年 8 月 27 日 (水)

場所 日本内科学会事務局会議室

司会 税所 宏光 (千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学)
 川 茂幸 (信州大学第二内科)
 南 康平 (丹羽病院(小田原市))
 大野 泉 (千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学)
 船越 顕博 (国立病院九州がんセンター内科)

(発言順)

税所 本日は、本誌特集の「膵疾患：診断と治療の進歩」にちなんだこの座談会に、先生方にはお忙しいところをご出席いただきまして誠にありがとうございます。この座談会には、大学やセンター病院で膵疾患の研究者あるいは専門医としてご活躍の国立病院九州がんセンターの船越先生、信州大学第二内科の川先生、地域医療に取り組んで来られた小田原の丹羽病院の南先生、大学院のかたわら専門医研修中であります千葉大学の大野先生の4人の先生をお招きいたしました。それぞれの立場から、膵疾患の診療にどのように取り組まれているか、この特集のトピックスに即した実際の要点、あるいは関心をお持ちの問題点などを取り上げて、お話を伺ってみたいと思っております。

さて、膵臓は消化器の中でも消化管や肝・胆道と比べて、一般には日頃目立たない臓器であると思います。そこで、ややもすると検査も遅れがちになったり、おざなりになったりという傾向があると思っております。しかし、致命率の高い重症急性膵炎あるいは、豊かさの反面ストレスの深まる近代社会を背景として増えておりますアルコール慢性膵炎、世界的にも増加傾向の膵癌の問題などへの認識が深まるにつれて、日常診療の場でも膵疾患に対する関心は高まって来ていると思

います。時間の都合で、取り上げられる話題に限りはございますけれども、膵炎から膵癌まで、できるだけお話を伺っていきたいと思います。

まず、急性膵炎の問題を伺いたいと思います。急性膵炎といいますと突然なので、プライマリ・ケアでも非常に大事な疾患であると思います。臨床診断の実際と注意点というところからお話を伺いたいと思いますが、川先生のほうから口火を切っていただけますか。

急性膵炎の診断と重症度の判定

川 急性膵炎というのは、膵臓内部や周囲に急性の変化を生じた状態で、通常は「機能的、形態的に元に復する状態」と言われています。だいたい年間の発生数が2万人ぐらいで、男女比が2対1ぐらい、男性はアルコールの要因が大きいと思いますが50歳代、女性は70歳代にピークがあると言われていています。そのうち10~25%ぐらいが重症化すると言われてはいますが、最近、「急性膵炎診療のガイドライン」が発表されたので、今後はそういったガイドラインに沿って、より客観的な診療が行われるようになるのではな



税所宏光氏

いかと思います。一般的には急性膵炎の診断は、1990年に提出されました「急性膵炎の臨床診断基準」によって行われると思います。

まず症状としては、腹部に急性腹痛発作と圧痛がある。検査所見として血中、尿中、腹水中に膵酵素の上昇がある。画像で急性膵炎に伴う異常がある。そういう3項目のうち2項目を満たすものを急性膵炎と診断するわけですが、症状としては前屈位、前かがみで軽減するような腹痛、背部痛というのが特徴だと思います。膵酵素についてはいろいろありますけれども、測定法が簡便で有用性が高いものとしては、血中のアミラーゼ、血中のリパーゼが挙げられると思います。特にガイドラインではアミラーゼとともにリパーゼが血中の持続時間、停滞時間が長くて、より膵に特異的ということで推奨されています。

あとは画像診断ですね。単純写真、超音波、CTなどで急性膵炎と診断されるわけですが、一旦膵炎と診断されたら、その次に厚生省の重症度判定基準によって重症度スコアを算定して、軽症、中等症、重症というふうに評価して、それぞれに応じた治療を行うことになると思います。

急性膵炎の診断における注意点としては、とくに重症の患者さんでは意識障害とかショック状態で来られる患者さんがいらっしゃる。そういう患者さんでも、膵炎の可能性を念頭において診療し

なければいけないということですね。あと急性膵炎では時々、高脂血症が合併することがありますが、とくに中性脂肪が1,000mg/dl以上の場合には測定系に影響してアミラーゼ、リパーゼが上がらないことがありますので、そこら辺を注意しなければいけないと思います。その他、高齢者の急性膵炎では腹痛を呈さない方がいらっしゃいますので、そういったことも注意すべきではないかと思います。また、膵炎になった場合、重症化し得るような素因が患者さん側にもあるのではないかと思います。とくに内臓型肥満ですね。BMIが26(海外では30以上となっていますけれども)以上の内臓型肥満の方が膵炎になった場合には、やはり重症化の素因があると考えて、注意してその後の経過を見なければいけないのではないかと思います。

税所 どうもありがとうございました。まずは腹痛が臨床症状として第一であるということですが、南先生、プライマリ・ケアという立場でお願いします。腹痛の患者さんには、ルーチンにアミラーゼを全員に検査をなさいますか。あるいは臨床的な所見や訴えによって、抜き差しをなさいますか。

南 上腹部痛ということになりますが、ある程度以上の上腹部痛になりますと、だいたいルーチンで膵酵素の測定はすると思います。それが膵炎の、とくに重症度の判定とつながるかということ、なかなかつながらない場合がありますので、やはり画像診断との組み合わせで判断しなければいけないのかなと思っています。いまの川先生のお話の中でも言われたことですが、やはり重症膵炎の中に意識障害とか、ショック症状を呈してくる場合があるということが臨床実地医科の中できちんと認識されていないと、やはりとんでもないことになる場合がありますので、私もそういう苦い経験を持っています。プライマリ・ケアをやっていると、いつもお酒を飲んで来られるような方だと、意識障害なのかお酒を飲んでいるのかわからないという状態の中で、つい手を抜いてしまった



図1. コロンカットオフサインの腹部単純写真



川 茂幸氏

時に非常に痛い目にあうことがありますから、やはり川先生が言われたようなことを、いつも忘れないようにしなければいけないとは思っていますけれども、ついその辺の落とし穴に入ってしまうことがあります。

税所 いま、南先生から同時に画像診断もする必要があるというお話がありました。確かにアミラーゼには、フォルスポジティブという問題もございますね。より膵炎の診断に有効だという酵素、川先生何かございますか。

川 私どもの施設では急性膵炎を疑う場合は、膵型アミラーゼ、リパーゼもルーチンに測るようになっていますので、やはりアミラーゼを補うものとしてはリパーゼじゃないかなと思いますけれども。

税所 大野先生、診断のポイントのところでは何か発言はありませんか。

大野 私が研修させていただいた病院は、非常に膵炎の患者さんが多かったのですが、急性膵炎ということでいらして、まず初めに見るのはやはり腹部エコーだと思います。でも、実際に膵管の

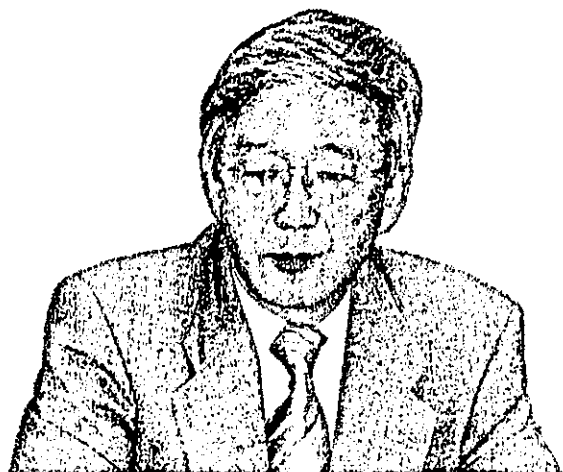
拡張やfluid collectionが認められる症例は意外と少ないように思います。ガスを引いていてエコーが見つらく、CTに診断を託す症例も多かったです。病院では、以前に急性膵炎に関して検討した際、CTグレードIV以上は早期に持続動注に踏み切るべきであるという結論に達していましたので、そのような症例では持続動注に踏み切っていました。ただ、初診時のCTでグレードII程度で、その後急変された症例を経験したことがあります。そのあたりの判断が難しいなと感じています。

税所 後でお聞きしようと思った、重症度の基準とか判定のタイミングといったところに関わる問題まで大野先生からお話がありましたが、ちょっと話を元に戻します。以前は、腹痛があると腹単(腹部単純撮影)をよく撮ったんですね。腹単の意味は今どうでしょうか。

船越 はい、腹単は十分意味があると思います。センチネルループサインとか、コロンカットオフサインというガス像がみられますし、イレウス状態がよくわかりますから、腹単は非常に重要だと思います。

税所 腹単も簡便ですし、活用すべきですね。

それでは先ほど大野先生から話に出ましたけれども、次には重症度を判定することが大事だということですね。重症となるとかなり専門的な治療が必要になってきますので、第一線の診療所ある



南 康平氏

いは病院では専門病院に転送するタイミングをはかる必要も生じてまいりますね。

川 重症度判定については、厚生省の重症度判定基準の重症度スコアで、入院後なるべく早期に評価を行う必要があるのではないかと思います。これは臨床徴候が5項目で、血液検査所見が10項目、CT所見を用いた画像診断、あとSIRSの項目ですね。それに年齢をスコア化して、27点満点となります。0点が軽症、1点が中等症、2点以上が重症ということで、重症についても幾つかのステージに分けるということになっていますが、やはり2点以上の重症と判断された場合には、全身のモニタリングと全身管理が可能な施設で、とくに8点以上の場合には抗トリプシン剤の動注療法、あとCHDF(持続的血液濾過透析)療法といったものを考慮することになるのではないかと思います。

税所 ありがとうございます。重症度判定は臨床徴候、血液検査所見と、画像所見の3つから成り立っています。とくに、加点2の項目はプライマリ・ケアの先生方も日頃記憶しておいただければと思います。

川 もう一つ重要なことですが、重症と判断された時点で医療費公費負担受給の申請を行うことです。これは速やかに行うことが重要であると思うんですけれども、申請してから6カ月が給付

の対象になりますので、治療であたふたしている時に遅れてしまうことがありますので、注意が必要じゃないかと思います。

税所 特定疾患としての補助がありますが、申請書提出以前の治療に対してはその補助対象とならないので、「速やかに」という点が大切です。

また、大野先生のお話にありました判定のタイミングですね。入院時に重症所見が揃っている方もいますし、少し時間がたってから重症所見ははっきりしてくる場合もあります。その点、日常診療の中でどういう注意をしておいでになるか。大野先生、先ほどの経験からどうでしょう。

大野 一番怖いのは、先程申し上げたような初診時にあまり所見が派手でないのに、後から重症化する症例だと思います。初診時に血液ガス、Ca、AMYをはじめとする一般採血、CT等、重症度判定基準に従って評価していましたが、それで軽症という評価でも後々重症化するような症例はどのように対応すべきなのでしょう。かなり難しいと思います。

税所 実際に形に見える反応は少し遅れて出てくるので、はじめの画像で所見が出てなくても、2日目、3日目ぐらいに確認し直してみる必要はありますね。

大野 初診時に軽症と思われる症例でも、症状、vital signを見ながら、数時間後から半日後ぐらいに再度血液ガス・一般採血を行い重症化していないか判断していました。CTを再度というのは、はっきりと増悪がない限りあまり撮りませんが、腹部エコー・腹部単純レントゲンは同時に行っていました。

川 重症度判定基準の検査項目は幾つかありますけれども、そういったものを組み合わせて経時的に見ていくというのがスタンダードな方法だと思いますが、私の個人的な意見ですけれども、やはり血清カルシウムをいちばん重視しています。カルシウム値が急激に7.5mg/dl以下に低下するような場合は、他の所見がわりとよくても重症化し得るのではないかと思います。早期にイン

表 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班による急性膵炎の重症度判定基準

急性膵炎の重症度判定基準 (入院 48 時間以内に判定)	点数
A 臨床徴候	
1 ショック：収縮期血圧が 80mmHg 以下またはショック症状を有する	2
2 呼吸困難：人工呼吸器を必要とする	2
3 神経症状：痛みのみ反応する意識障害を有する	2
4 重症感染症：白血球増多と 38℃ 以上の発熱、血液細菌培養陽性やエンドトキシン陽性、あるいは腹腔内膿瘍を認める	2
5 出血傾向：消化管出血、腹腔内出血 (Cullen 徴候、Grey Turner 徴候)、DIC	2
B 血液検査成績	
1 B. E. \leq -3 mEq/L	2
2 Ht. \leq 30% 輸液後	2
3 BUN \geq 40 mg/dl または Cr \geq 2.0mg/dl	2
1 Ca \leq 7.5 mg/dl	1
2 FBS \geq 200 mg/dl	1
3 PaO ₂ \leq 60 mmHg (酸素非投与時)	1
4 LDH \geq 700 IU/l	1
5 TP \leq 6.0 g/dl	1
6 PT \geq 15 秒	1
7 血小板 \leq 10 万 /mm ³	1
C CT grade IV, V	1
I 膵に所見なし	
II 限局性膵腫大	
III 膵全体が腫大、膵実質内部不均一は限局性あるいは炎症波及は膵周辺	
IV 膵腫大の程度は様々、膵実質内部不均一は膵全体あるいは炎症波及は膵周辺をこえる	
V 膵主題の程度は様々、膵実質内部不均一は膵全体かつ炎症波及は膵周辺をこえる	
D 年齢 \geq 70 歳	1
E SIRS 診断基準：陽性項目数 \geq 3	2
1 体温 \geq 38℃ あるいは $<$ 36℃	
2 脈拍 \geq 90 回 / 分	
3 呼吸数 \geq 20 回 / 分あるいは PaCO ₂ $<$ 32 torr	
4 白血球 \geq 12,000 あるいは $<$ 4,000/mm ³ または 10% 以上の幼若球出現 2 つ以上を満たすとき SIRS と診断する	
計	27

軽 症 0 点

中等症 B, C の項目 1 点

重 症 A, B の項目 2 点以上、総スコアは D, E の点数を加算

ターベンションを開始するようにしています。もちろん、他の所見も重要だと思いますが、

税所 やはり脂肪壊死の反映に注意ということでしょうか。

川 それと、入院した患者さんの起因として内臓型肥満があるかと思っています。たとえばBMIが 26 以上の内臓型肥満があるかどうかをまずチェッ

クして、そういう患者さんで壊死の程度をCTで頻回に検査できればいいんですけども、それができませんので、簡便に結果が出る検査データとしては、血清カルシウムの低下といったものを頻回に見ていく。それで、ある程度対応できるのではないかなと思います。

税所 とくに肥満の方は注意でしょうね。



大野 泉氏

南先生、いかがですか。そういうことで重症判定された場合、転送しなければならないということがあります。その際の転送の時の注意点もあると思うので、ご経験からその辺について。

南 いま先生方が言われた中で、実地医家というか地域の救急などを受けていますと、大きな病院とか三次の病院と違って、比較的早い時期に患者さんが来られて、それで経過を見るというケースが多いんですね。そうすると、最初はあまり典型的な症状が出ていなかったり、あるいは腹痛がそれほどでもなくて、ただ妙な意識障害だけが出ていると。そうすると、それはアルコールのせいなのかどうかということが判断できにくい場合がありますね。それで先生がおっしゃったように、確かに膵炎かもしれないんだけど、それほど重症ではないだろうと判断してしまって、夜中になって呼吸状態がおかしいということで呼び出されるということはありますから、その辺の経時的な検査の体制をとっていく必要があるでしょう。ですから、膵炎でもグレードIVというような判断ではなく、もう少し手前のところで実際的な判断をして転送をするようには心掛けています。でないと、非常に怖いと思います。

急性膵炎の治療と重症例の取扱い

税所 診断の問題はそれぐらいにして、治療のポイントを話していただこうと思います。従来、急性膵炎は補液がまず第一ということが言われています。それと、一般的には蛋白分解酵素阻害剤と、抗菌薬が念頭に浮かびますが、軽症の場合は、蛋白分解酵素阻害薬とか抗菌薬を実際にはお使いになるかどうか。実際の診療の上でどうなさっていますか。

南 エビデンスがあるか、ないかとなると非常に困るんですが、とくに胆石膵炎ですね。胆管結石などがあって膵酵素が上がっている場合と胆石膵炎なんかの場合では、やはり重症化することは少ないかもしれませんが、その予防のために使うことは多いですね。それは、実際使いながらエビデンスとしてはどうもないんじゃないかなと感じながら、どうもその辺がまったく使わないで抗生剤だけでやるという気もしてないというのが現状じゃないでしょうか。

税所 確かにいま先生がおっしゃったように、感染をはじめから伴うか、伴わないかという点でも違うかと思います。胆石性膵炎だと、大方は胆管炎様の症状を伴ってきますので、それに対する抗菌薬の治療ということはあると思います。特発性などの軽症ですと、そこまでお使いにはならないんじゃないかと思いますが、いかがですか。

南 そうですね、抗菌薬は最初から使うということはあんまりしていません。

税所 蛋白分解酵素阻害剤は、一般的にまずは補液と一緒にお使いになりますか。

南 そうですね。

川 一般的には使わなくてもいいということになっているんですけども、軽症膵炎、浮腫性膵炎というのを本当に臨床の場で診断できるかどうかという、造影CTをやらなければいけないわけですけども、造影CTについても賛否両論があって、「やるべきではない」という意見もあり

ますし、軽症肺炎だとしてもその経過をおって重症化する可能性もあるわけですから、実際的にはやはり蛋白酵素阻害剤が常用量の倍ぐらいは使われる例が多いのではないのでしょうか。

税所 現在のところ、軽症～中等症あたりでは蛋白分解酵素阻害薬の効果というのは、エビデンスとして無作為化対照試験（RCT）などのデータはないわけですね。しかし、重症化の予防という意味で一般的に使っているのが実情ではないかと思えます。エビデンスはないということは、知っておいていただくことが必要だと思えます。

重症になりますと、発症初期の逸脱酵素やサイトカイン血症と共に、出血ですね。後腹膜の浸出液、血管内液の喪失に伴うショックなどがきっかけとなり、生命の危機がまず及びます。補液療法などの進歩で、初期に亡くなる方は最近少なくなってきましたが、その後の感染という問題が浮かび上がってきました。腸内細菌のトランスロケーションによる壊死部感染が問題になりますので、抗菌薬を使ったらいいか、その効果はどうなんだという議論がこれまでありました。1, 2有効だという文献も出てはいますが、川先生、そのあたりの評価はいかがでしょうか。

川 そうですね、われわれは蛋白分解酵素阻害剤の動注療法をやっていますので、動注療法時にイミペナムを使うようにしています。

税所 蛋白分解酵素阻害剤大量投与と同時に、イミペナムでしたっけ、抗菌薬ですね。

川 ええ。ただ、消化管クリーニングというところまではまだやっておりませんけど。

税所 理屈からいうと、腸管の細菌がトランスロケーションするので、腸管クリーニングという考え方が出てくるわけですが、そこまでは現実には先生方でも行ってはおられないということですね。今後の課題ということで、それに関連して、経腸栄養をすると腸内細菌の安定化がはかれると最近いわれます。重症肺炎でも比較的早期から経腸栄養を行うとよいという報告が出てきていると思えます。それについて、ご経験ある先生



船越顕博氏

はおいでですか。

川 やはり実際の患者さんの立場になってみますと、カテーテルがいっぱい入っていますね。動注カテーテルが入っていると、それでまた経鼻カテーテルも入るとなると、縛られてかなり大変じゃないですか。まず優先順位を考えて、全部やるのではなくて明らかに効果のあるものを優先的にやるということが重要だと思えます。確かに有用性は考えられると思うんですけども、私たちはまだそこまでやっていません。

税所 報告によると、かなり早期からやるというということで、5日目ぐらいから重症肺炎でも経腸栄養をする報告も出ていますね。しかし、実際にはそういう研究的な目的のときは違って、個々の状況に応じて見るとチューブがいっぱい入るとか、様々な問題がそこにも残るということですね。実際は、中心静脈栄養（IVH）で通常、対処されるのですが、治療に必要な管類が少なくなってくれば経腸栄養に移行するというような、だいたい中間の妥協線で始めるというようなところでしょうかね。経験を積みながら、それを早期へと持って来れるかどうか一步一步、臨床の現場で確かめながらやっていくということかもしれませんね。

南先生、栄養に関していかがですか。先生の病院で最後まで重症の治療をされるということは少

ないみたいですけど。

南 少ないと思います。ただ、この辺の問題は肺炎だけの問題だけではなくて、いろいろな消化器疾患、あるいは術後の回復期に、いままでIVHでやっていたものを経腸栄養に切り換えていけるかどうかということ、もう少し肺炎だけではなくて、いろいろところで経腸栄養というのはもう少し取り入れられていくことが必要なのかな、そういう経験が必要なのかなと思って興味はあります。肺炎から始まるのではなくて、もう少し別のところから経腸栄養を始めていきたいなと思っています。

税所 消化器の専門病院や集中治療室のあるところへ患者さんが送られてみえるのですけれども、時々初期の補液が不足がちということが救急部などで話題になります。転送前に十分補液をしておいていただきたいと思うのですけれども、3,000ccから5,000ccとかの補液が1日に必要だと言われていますけれどもいかがですか。

川 肺炎の補液については、ナトリウムが140mEq入っている代用血漿といわれる製剤を中心に使われると思うんですけれども、その投与の目安としていろいろなパラメータが報告されています。血圧を120mmHg以上に保つとか、時間尿量を1ml/kgぐらいに保つとか、あとCVP(中心静脈圧)を7cm H₂Oに保つとか、CTのグレードによって投与量を200cc、300cc、400ccにするとかいろいろあると思いますけれども、要は1日量を設定してそれを均等に投与するというのではなくて、とにかく状態に応じて時間200~300mlから始めて5時間ぐらいやってみて、こまめに状況をチェックして変化させていくということだと思います。大量補液時に、私たちが重要だと思うのはドーパミンですね。ドーパミンを血圧が保たれていてもβ作用優位の3μg/kg/分以下の量をベースに流しながらやるということが非常に有効ではないかと思っています。

税所 転送する時にですか。

川 血管内脱水に対して補液を充分に行うこと

も重要ですけども、腎血流量、組織の血流といったものを保つということで、ドーパミンの投与というのは重要だと思います。あと、血漿浸透圧が下がってきますから、新鮮凍結血漿を時間30から50mlぐらい併用するというようなことが必要じゃないかと思っています。

税所 血管内脱水をどれだけ防いで転送していくか。

川 そうですね。そのようなときに、通常のアルブミン製剤をネフローゼとか肝硬変のときに使うような使い方をすると、ちょっと危険だということがあります。非常に濃度が高いので、急激に血中濃度が上昇して、肺胞の血管透過性が高まっています、アルブミンが肺胞に移行し、そのあと血中濃度が下がって肺に水がたまってしまうということがありますので、新鮮凍結血漿を中心に投与するというので、初期治療を考えていただければいいと思います。

税所 救急病院あるいは第一線の病院で、補液の量の多い・少ないという判断の目安か何か、簡単な判断の目安があると、そういう場で診療されている方に非常にいい知識になるかと思っています。

川 CVPでしょうか。

税所 CVPは、オーソドックスでしょうけどね。

川 あと、尿比重と尿量ですね。あと、超音波がうまくとればいいんですけど、IVC(下大静脈)の径でしょうか。

税所 画像的にIVCが虚脱しているか、してないか。あとは、ヘマトクリットなどは昔からよく使われますね。治療の中心は重症肺炎を含めて保存的な治療だと思いますが、それだけで1週間、10日たってきますといろいろな合併症が生じてきますね。インターベンションとか外科治療の適応タイミング、その判断基準ということについて何かご意見がございますか。仮性嚢胞がよくできるんですが、それに対してどうしようかというのは。

川 重症肺炎の後の仮性嚢胞は、基本的には時間



図2. 膵膿瘍の経皮的ドレナージ

が経てば吸収されるものですから、膿瘍化したりとか内部出血したりという合併症がない限りインターベンションはしないで、基本的には保存的に経過をみるということがいいと思います。

税所 南先生もそうですか。

南 急性膵炎からの移行というのは、あまり私のほうで経験することはありませんが、仮性嚢胞をつくっている方がそのあと病院に来られる場合はありますけれども、基本的にはそのまま様子を見ていて問題ないと思います。

税所 ただ、大きさの問題があると思うんですね。大きなものは吸収されにくいし、早晚、感染の確率も高いので、大きさがインターベンション適応のひとつの判断基準と私たちは考えています。早く縮小させたほうがいいと、膿瘍化すれば、それはドレナージでしょうか。

川 ドレナージが必須ですね。

慢性膵炎の診断と疑診例の扱い

税所 では、次に慢性膵炎診療についての話題に移らせていただきます。慢性膵炎の臨床診断基準というのは、厚生省の研究班から出ております。いちばん新しいのは95年に大改訂されていますが、そのあとMRCPの所見が追加されて、2000年でしたか。

川 2001年です。

税所 改訂版に、MRCP (MR cholangiopancreatography)の項がつけられています。その診断基準によりますと、確定は石灰化膵炎が中心になる。しかし、一般に臨床上診断の上で問題となるのは非石灰化膵炎の診断、それからいわゆる疑診といった方々の診断をどのように進めていくかということが難しい問題点かと思えます。また、川先生からその辺の話題を解説していただけないでしょうか。

川 非石灰化膵炎の場合の診断は、膵管造影、膵外分泌機能といったもので診断していくということだと思えますけれども、簡便に非侵襲的に膵管像が得られるMRCPが今後、評価されていくのではないかと思います。いまMRCPで陽性所見がある場合に、確定診断ですけれども、明瞭な画像が得られるようになってきましたので、そういったものがより中心になってくるのではないかと思います。問題は、膵臓の外分泌機能による診断ですけれども、いちばん信頼性が高いといわれている有管法のセクレチン試験がだんだんやられなくなってきました。多分セクレチンが入手困難になったためと思われる。それで、あとはBT-PABA試験とか、便中キモトリプシンということになると思うんですけれども、あまり感度がよくないです。私たちはまだ検討していないんですが、便中エラスターゼが感度ならびに特異度が高いということが報告されていますので、そういったものが今後、積極的に非石灰化膵炎の診断に取り入れられていけばいいのではないかと思います。あ

と、疑診例についてですけれども、疑診例というのはいわゆる膵炎症状、上腹部痛などがあって、膵酵素などの異常があるんですけれども、いわゆる診断基準の正確診例にあてはまらない症例で、そのような症例に対しては、やはり繰り返し検査をして確診所見、正確診所見が出現するかどうかをチェックしていくということが大事だと思います。しかし実際問題としてそういう患者さんは10年以上外来で診ていても、ほとんど変化しないということがありますね。したがって、そういう患者さんには経口の抗トリフシン剤を併用して経過を見るというようなことをやっているのが現実じゃないかなと思います。

税所 疑診例の中には、当然他の疾患も紛れていますので、一時的に使うことは構わないけど、ずっと疑診のまま診療を続けるのは避けるようにと臨床診断基準には書いてありますね。消化管の運動機能異常などオーバーラップしているような領域でもあろうかと思います。アミラーゼが少し上がるとかいうことは、消化管機能異常でもあるように思います。南先生どうですか。南先生のところは、高山先生が昔、軽症膵炎を提唱されて、だいぶ先生は勉強されていたと思いますが。

南 ええ、ですから疑診例の取り扱いをどうするかということ、そういうものを5年、10年経過を追う中で確診所見が出てくるものがどのくらいあるのかということ、案外少ないんですね。確診所見を呈さないまま、ずっと疑診という扱いにしていいのかどうかというのは非常に問題だと思うんです。ただ一方で、そういう経過の中で急性といいますか、悪化してくるものですか、急性憎悪をして明らかに膵膿胞をつくったり、5年目に膵膿胞をつくった、10年目に膵膿胞をつくったというのものもあるわけですから、そういうものをすべて否定をしていいのだろうかということです。例えば治療と関連するかもしれませんが、そういうものにトリフシン阻害剤を使うべきかどうかは別として、やはり臨床的には長い期間、経過は追う必要があるだろうなと。そういう中に、

やはり本物の膵炎というのはあることはあると思います。それから、最近ではどんどんMRCPがよくなってきて、それで診断できるということですが、私どもの周囲の依頼できるような病院でも、なかなか分枝レベルまでの変化をMRCPで出せてないと思うんですね。そうすると、ちょっとまだ私としては慢性膵炎の診断にMRCPというのはよほど、それはもう超音波画像でも診断できてしまう。

税所 いい画像を出せるのは、最新世代のMR装置ということになるでしょうからね。それが普及するまでは、まだ一般的にはMRCPを応用しにくいという段階かもしれませんね。確かに慢性膵炎も始まりというのはあるはずですが、疑診といわれる中に一部まじっている可能性はあるので、そういう患者さんを放置しないようにという注意は必要でしょうけれども、漫然と疑診のまま治療を続けることは避けるべきです。

そういう視点で、95年の臨床診断基準が改訂された時には、「軽症とか疑診という言葉をつけた膵炎ははずそう」ということになったのですね。しかし、はっきりしたものしかつかまらないという逆の批判も出ているわけです。いま厚生労働省の研究班で、大槻教授が班長をされていますが、また慢性膵炎の早期診断について検討されています。その結論が出てくれば、その辺の新たな展開があるかもしれません。

非石灰化膵炎では、自己免疫性膵炎が最近の話題ですが、自己免疫性膵炎というものの概念と、膵癌との鑑別など診断における問題点、川先生、いかがでしょうか。

自己免疫性膵炎の診断とその問題点

川 自己免疫性膵炎は、び漫性の膵臓の腫大と膵管の不整狭細像を特徴とする慢性膵炎で、高γグロブリン血症、高IgG血症、抗核抗体——自己抗体陽性、組織学的にリンパ球、形質細胞が浸潤する、ステロイドが有効であるというようなことから、発症に自己免疫学的な機序が関与している

と考えられています。最初にこういった病気が報告されたのは1961年Sarlesらによると思います。

日本で最近、自己免疫性膵炎の研究が非常に盛んになってきた背景には、1992年に東京女子医大の土岐先生がび慢性膵管狭細型膵炎という特徴的な膵管像を呈する疾患として発表されて、同時に吉田先生、土岐先生が臨床的特徴を明確にまとめられて、それを診断の手掛かりにして多くの症例が集積してきたというようなことがあるのではないかと思います。いま現在、ほぼコンセンサスが得られている自己免疫性膵炎の臨床像というのは、高齢者の男性に好発するということと、症状では黄疸で発見されることが多い、膵炎の症状はわりと軽いということですね。病態として、硬化性胆管炎とか、涙腺・唾液腺の腫大とか、後腹膜繊維症の合併を認めることがあります。あと、血液検査所見では閉塞性黄疸を反映して、ビリルビンとか、胆道系酵素の上昇と、 γ グロブリン、IgGの上昇、自己抗体陽性、またIgGサブクラスのIgG4が上昇するということですね。特にIgG4の上昇は診断に有用です。画像所見では、膵管の不整狭細像、膵腫大、組織学的にはリンパ球形質細胞の浸潤と線維化、あとステロイドの治療に良好に反応するといったようなことで、臨床像が特徴づけられるのではないかと思います。実際の診断に関しては昨年、日本膵臓学会から自己免疫性膵炎の診断基準が提示されまして、3項目からなるわけですが、いちばん重要視されるのは膵管像で特徴的な狭細像が3分の1以上の範囲で認められる。さらに、膵腫大が認められるということですね。あと、血液検査で高 γ グロブリン血症、高IgG血症、自己抗体のいずれかを認める。あとは病理組織学的な所見として、リンパ球、形質細胞を中心とした著明な細胞浸潤と線維化を認める。とくに膵画像所見を含んであとの2項目いずれかを満たす症例を自己免疫性と診断する、ということになっています。この診断基準は、膵癌との鑑別を重視したものになっておりますけれども、実際には膵管の狭細範囲が3分の1以下の症

例もあって、そういう症例では膵癌との鑑別が非常に難しくなることもあると思います。あと、自己免疫性膵炎の鑑別の対象になるものとしては、膵臓の悪性リンパ腫があり、とくに自己免疫性膵炎でも血液学的には β_2 ミクログロブリン、可溶性IL2レセプターが高値になりますし、膵にガリウムが集積することがあります。ただ、あまり発熱とか全身所見がないところが鑑別の要点ではないかと思えます。

税所 いろいろなポイントから鑑別点というか、自己免疫性膵炎の特徴を挙げていただきました。癌との鑑別が大切ということで、船越先生のご専門の膵癌に絡んでくるのですが、最近では間違っってこれを切除されたということはないと思えますが、いかがですか。実際、そういう方の紹介もあるんじゃないかと思えますが。

船越 最近では、いま川先生が言われたように自己免疫性膵炎の診断基準がはっきりして、皆さん知識が浸透してきたと思うのです。だから、膵癌との鑑別も容易とはいいませんけれども、注意して経過も見るからということで比較的容易にできるようになってきていると思えます。数年前まではやはり膵頭十二指腸切除を行った症例も何例かあって、実際切ってみると癌がなくて自己免疫性膵炎だったというのは、私たちの病院でも2~3例はあります。だから、本当に鑑別診断できるかといったらなかなか難しく、膵癌はご存じのように予後が悪いから、「疑わしきは罰す」という観点で手術する場合もなきにしもあらずと、現状では思っていますけど。

税所 南先生、当然ご経験おありになると思いますが、鑑別というところで何かご意見はございますか。一線病院の立場から。

南 診断基準に相当するような典型的な自己免疫性膵炎の膵管造影をやると、かなり特徴的な画像が出ますので、それはそれほど迷わないかなとは思いますが、部分的なものです。狭い範囲のものだとなかなか難しい。でも、やはり結局、細胞診をやったり、経過を1カ月、2カ月見るとい

うことで、ある程度判断をしていけるのかなとは思っていますけれども、そこで外科にお願いするか、外科に紹介をするかというのは、なかなかちょっと二の足を踏むところですね。

税所 しかし、炎症であるのか、癌であるのかその場で判断をしなければ、経過を1カ月みると膵癌はかなり進行しますね。原則的に言うとダイナミックCTで染まってくる。周囲と同等に染まるということで、8割、9割方は膵癌とは区別がつくと思いますね。3cmぐらいの腫瘍が平均ですから、膵癌腫瘍ですと、ほとんどが中心部にネクロシスができたり、染まりが悪いですが、問題は紛らわしい例が中にあるということですね。

川 超音波画像がかなり特徴的じゃないでしょうか。

税所 超音波のほうがいいですか。

川 均一な低エコーの著明な膵腫大、いわゆるソーセージ様の腫大が特徴的です。造影CTで膵辺縁に皮膜様低吸収域を認めるのが特徴とされていますが出現頻度は30%程度でそれほど高くはありません。あと胆管病変が、胆管壁の肥厚というのは結構多いわけですね。膵胆管造影でそれほど変化が出なくても、CTで胆管壁なんかみるとかなり高率に認められますので、そういうのを総合的に判断すればいいんじゃないかと思っていますが。

税所 大野先生、実際、受け持ちをやっているので、膵の腫瘍を見たときに難しいと思うことがあると思うんですが、何かご意見はありますか。

大野 先生方のお話のように、やはり狭細化している部分が短い症例に関しては非常に診断に苦慮しました。ブラシ細胞診や膵液細胞診を繰り返し、外来で3から6カ月ごとにCTで経過観察していました。腫瘍形成性膵炎の症例にはやむを得ず、EUS-FNAを施行した症例もあります。

税所 私の経験では、ダイナミックCTのearly phaseというのは、個人差もあり、必ずしも適切なphaseが撮られているわけではないので、少し

早めだと炎症性腫瘍でもムラムラになって、周りより染まりが悪いことがあるんですが、late phaseで見ると、おおかたiso-densityになります。earlyで染まりが悪いという時は、lateを参考にさせていただくとよいかと思います。さて、慢性膵炎の治療といえば、やはりESWL(extracorporeal shock wave lithotripsy)を応用した膵石治療がいちばん最近の話題ではないかと思いますが、この治療が始まって約10年ぐらいになるので、長期的な成績もだんだん出てきています。川先生、いかがですか。

ESWLを応用した膵石治療の臨床的意義

川 膵石の中で治療の対象になるのは、主膵管ならびに副膵管に存在する膵管内結石で、膵液の鬱滞をきたして膵炎発作を繰り返し、腹痛ならびに機能障害を招来する可能性のある膵石じゃないかと思っています。そういった膵石を除去することによって腹痛などの症状の改善を期待でき、将来起こり得る機能障害を予防できるということではないかと思っています。膵石治療の方法としては外科的治療、膵石溶解剤内服、内視鏡的治療、ESWLがあると思いますが、現時点ではESWLが第一選択であり、5~6mm以下ぐらいの小さな結石に対しては内視鏡的治療を試みるということだと思います。一般的には内視鏡的治療はESWLの補助療法として位置づけられているのではないかと思います。

税所 お話のとおり、最近、ESWLと内視鏡治療が確立してきたと思います。ESWLと内視鏡治療後の中期的な経過を見ると、30%ぐらいの再発データを私たちは持っているんですけどね。その再発をどう評価するかは、今後の問題であろうかと思っていますけれども。

川 確かに再発はするんですけども、私たちの経験では再発結石に対してESWLを再施行した場合には、わりと簡単に割れるという印象を持っています。したがって、そういう再発があったと

しても、積極的にESWLで破碎するということがいいんじゃないかと思えます。

税所 南先生はご経験はおありですか。

南 私のほうではESWLをやっていないので、依頼をしたことはございますけれども、これはどうなんでしょうか、機械の性能とかいうこともあるんでしょうか。どこでもうまくいくのか、なかなか成功しなかったという経験がありますが。

税所 そうですね、文献によって破碎の成功率は60%ぐらいから100%まで。

南 幅がありますね。

税所 それは、機械の性能にもよるのではないかと思います。衝撃波発生装置には、スパークギャップ、電磁変換とピエゾ・エレクトリックがあります。私達が使っているピエゾ・エレクトリック方式はわりと衝撃波のパワーは弱いんですね。ですから、合併症は少ないんですけども、破碎効率は若干落ちる。7~8割方というところですね。大野先生、膀胱治療の患者さんを何人も診ていると思いますが、患者さんの評判とか、担当医となって膀胱治療に何か問題点はありますか。

大野 疼痛を訴える患者さんがいらっしゃいます。

税所 衝撃波を照射した時の痛みですか。その後ですか。

大野 照射中の痛みです。前投薬として軽い鎮静剤と鎮痛剤を投与した上で行ってはいますが、それでもやはり疼痛を訴える方はいます。

税所 術後に膀胱の破砕片が嵌頓して膀胱を起こすという合併症が文献的にはあるのですが、実際には頻度はどうでしょうか。

大野 それほど頻度は高くないように思います。

税所 それよりも、衝撃波に伴う疼痛をどのように緩和するかということが、問題でしょうか。

それでは時間も経ってまいりましたので、慢性膀胱炎についてはこれで切り上げさせていただいて、膀胱癌の話にいきましょうか。今度は船越先生に膀胱癌のところを少し話題提供していただこうと

思いますが、診断について、一般には腫瘍マーカーが、まずあると思えます。その診断的な意義はもちろんあるのですが、腫瘍マーカーの判定に際しての注意点、診断上の特徴について、まずお願いします。

膀胱癌の診断—腫瘍マーカーの意義 とピットフォール

船越 膀胱癌の診断についての腫瘍マーカーの意義ということだろうと思えますが、膀胱癌の場合には腫瘍マーカーには二つ意味合いがあって、一つはさっき出ました急性膀胱炎の診断と関わってくる膀胱酵素マーカーですね。アミラーゼを含めて血清エラスターゼが膀胱癌における腫瘍(酵素)マーカーと言えらると思えます。腫瘍による尿管閉塞後、随伴性膀胱炎を起こすから膀胱酵素が上がるという観点から、血清膀胱酵素を測っているわけですけども、早期から中期といったら変ですけども、それほど進行してない時の膀胱癌では、やはり血清の膀胱酵素マーカーのほうが腫瘍マーカーに比べ比較的上昇するようですね。それも経過を見てみますと、どうも一過性に上がって、すぐに下がっちゃう。そういう場合は、膀胱癌も念頭に置く必要があるのでないかと思えます。もう一つの、いわゆる腫瘍がつくるだろうという腫瘍マーカーのほうは、代表的なのはCA19-9があります。それと、SPAN-1、DUPAN-2、CEAがあると思えます。一般的に多く測っているのはもちろん皆さんCA19-9だろうと思えますが、これは診ている限り、早期膀胱癌の診断的意義はほとんどないのではないかなと思えます。CA19-9の正常値は37IU/mlです。37から100ぐらいの間の場合は、ステージでいえばIIIとかIVaの症例に比較的好くみられると思えますけれども、100を超えて3桁、4桁になってくるとほとんどステージIVb症例ですから、確信という意味の診断的意義はあるかもしれませぬ。しかし、早期診断という点ではほとんど意味のないのではないかなと。むしろ、後から出てくる