

## 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- $\alpha$  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<sup>1)</sup>、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<sup>2,3)</sup>。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 $\gamma$  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<sup>4)</sup>、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

## 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<sup>1,2)</sup>。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<sup>3)</sup>が1990年に、Koizumiら<sup>4)</sup>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<sup>5)</sup>、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<sup>6-8)</sup>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」<sup>9)</sup>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、膵へモクロマトーシス、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<sup>10)</sup>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日文科科学省・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、個人情報の保護に努めた。

## 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%        |
| 膵へモクロマトーシス | 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

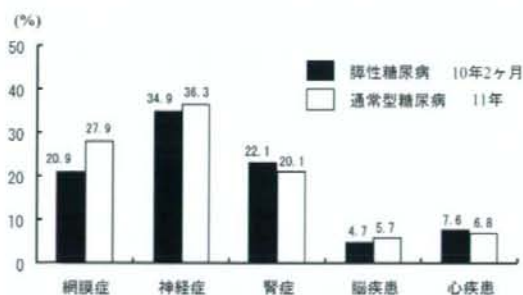


図1 真の膵性糖尿病患者における糖尿病合併症の頻度

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<sup>6-8)</sup>。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<sup>11)</sup>。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

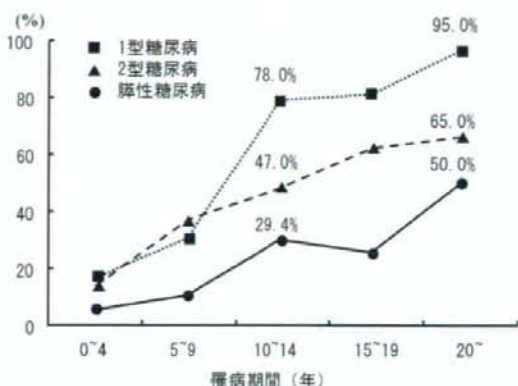


図2 糖尿病罹病期間別の網膜症合併症頻度

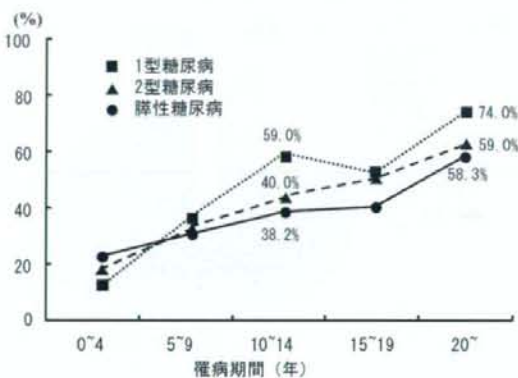


図3 糖尿病罹病期間別の神経症合併症頻度

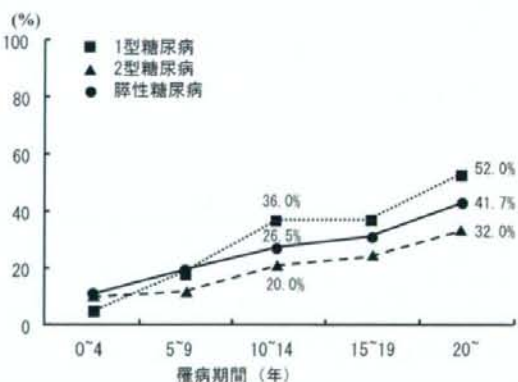


図4 糖尿病罹病期間別の腎症合併症頻度

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

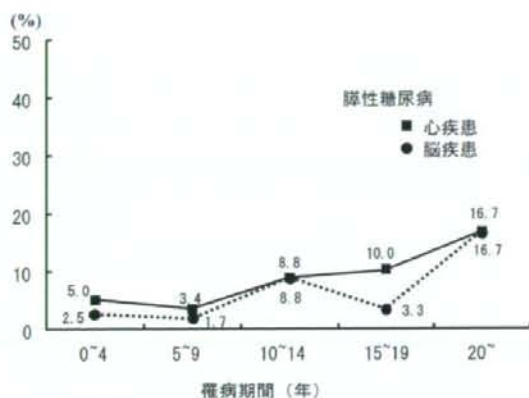


図5 罹病期間別の脳疾患および心疾患合併症頻度

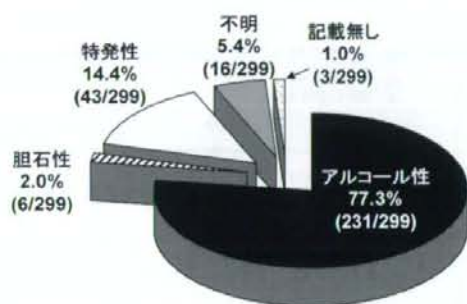


図6 慢性膵炎に伴う真の膵性糖尿病299例の成因

頻度は糖尿病罹病期間10~14年でともに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)。

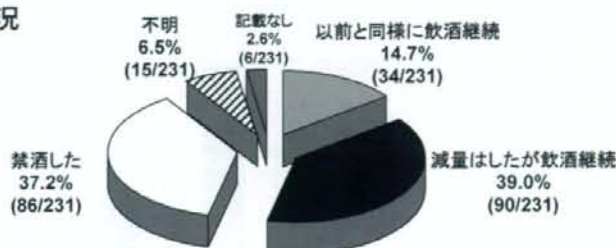
## D. 考察

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」<sup>12)</sup>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

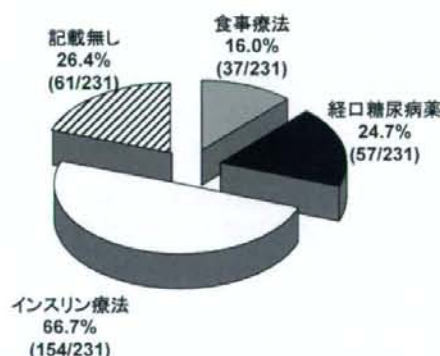
表4 慢性膵炎に伴う膵性糖尿病死亡例の検討

| 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

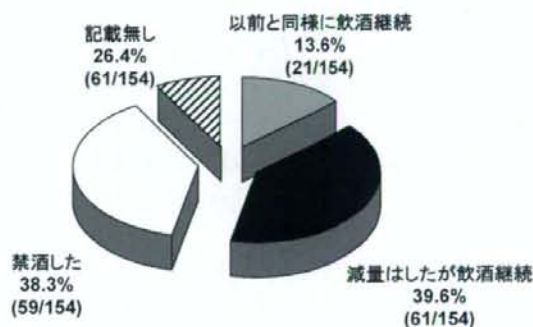


図7 アルコール性慢性膵炎に伴う膵性糖尿病

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<sup>13)</sup>。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<sup>14)</sup>。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<sup>5)</sup>。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<sup>5)</sup>。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<sup>5)</sup>。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

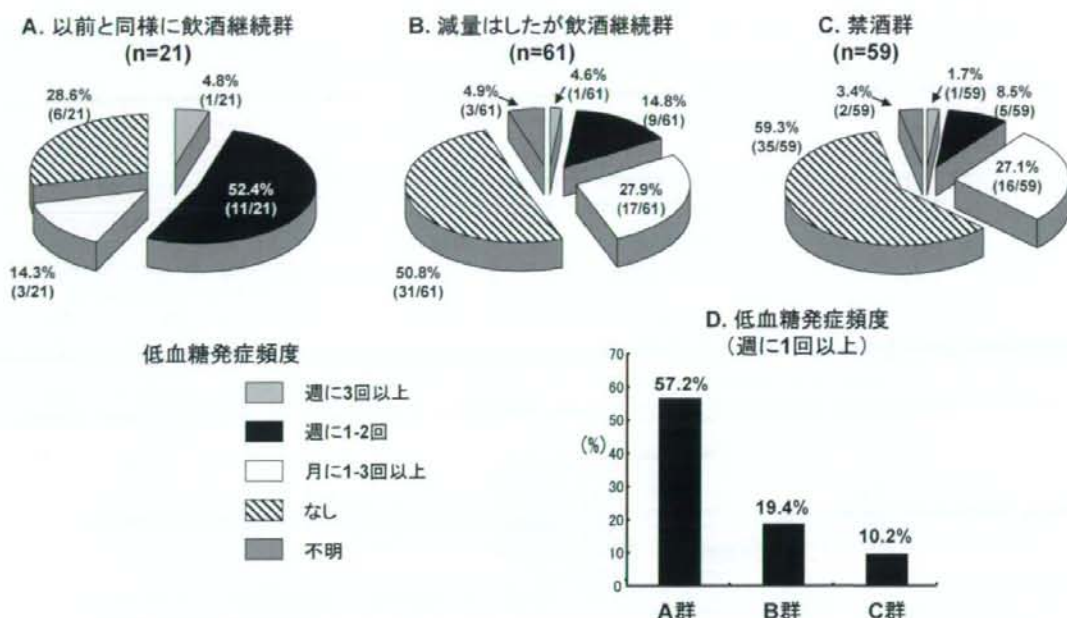


図8 アルコール性慢性膵炎に伴う膵性糖尿病

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<sup>15)</sup>、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<sup>5)</sup>。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%<sup>16,17)</sup>、糖尿病性腎症の合併は約30%<sup>18,19)</sup>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、消化吸収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<sup>20)</sup>。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型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<sup>21-23)</sup>、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一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<sup>1)</sup>．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<sup>1)</sup>．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？

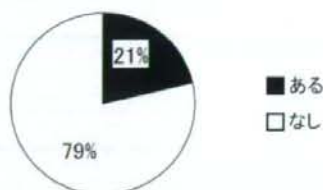


図2 特定の紹介アルコール症専門施設がありますか？

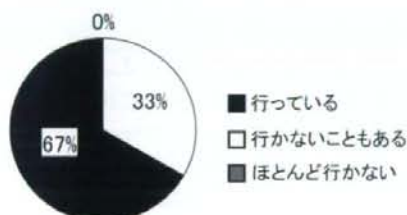


図3 患者さんが紹介した施設にきちんと行っていますか？

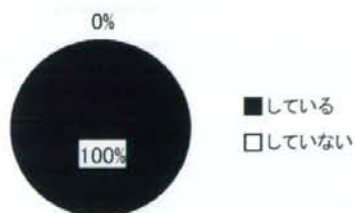


図4 質問票を用いたアルコール依存症のスクリーニングを行っていますか？

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

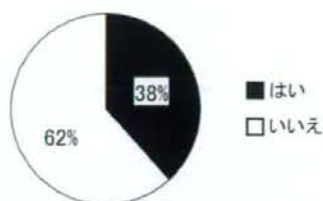


図5 代償期と非代償期で食事指導を分けていますか？

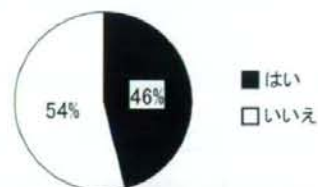


図6 脂質摂取量について指導していますか？

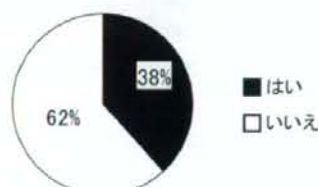


図7 摂取カロリーについて指導していますか？

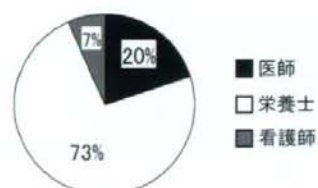


図8 食事指導は主に誰が行っていますか？

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

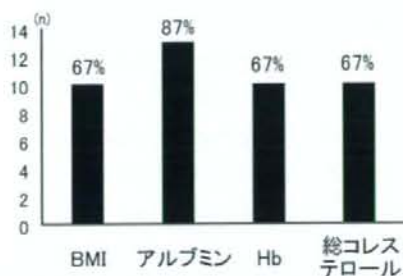


図9 栄養状態の評価項目は？

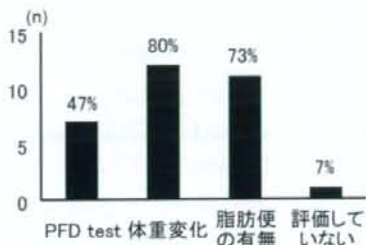


図10 消化吸収障害の評価項目は？

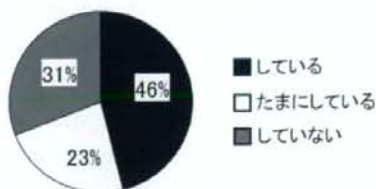


図11 慢性肝炎の患者さんに禁煙指導をしていますか？

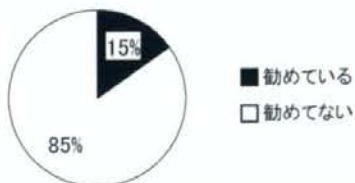


図12 禁煙指導する際に禁煙補助療法を勧めていますか？

により啓蒙する必要があると思われた。

(カ) 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

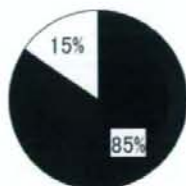


図13 薬物療法を行っている患者さんに低血糖時の対処法の指導はしていますか？

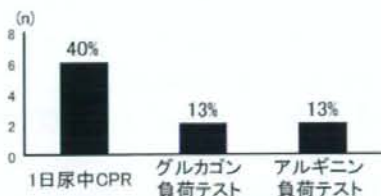


図14 糖尿病の診断にどの検査を用いていますか？

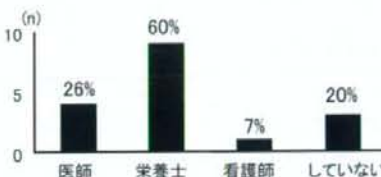


図15 糖尿病の食事療法の指導は誰がしていますか？

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<sup>2)</sup>、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。

慢性肝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<sup>3-5)</sup>。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。

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。慢性膵炎患者の多くは、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<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>。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 栄養一評価と治療, 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. Pfitzer 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】慢性膵炎の栄養管理. 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（名古屋大学医学部付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<sup>1,2)</sup>。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<sup>2)</sup>。

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、選択に関する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」を作成する。

（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に「治療」については、経消化管的内視鏡治療、経乳頭の内視鏡治療、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<sup>3)</sup>、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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。

脾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<sup>7-9)</sup>。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<sup>5,9-11)</sup>。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<sup>12)</sup>。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<sup>5,9,13)</sup>。

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。脾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<sup>8,14)</sup>。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<sup>15)</sup>。

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<sup>8,14,16,17)</sup>。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<sup>17)</sup>。偶発症は0~15%と報告されている<sup>8,14,16,17)</sup>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<sup>8,14,16,17)</sup>。経乳頭的ドレナージにより改善した脾仮性嚢胞(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<sup>8)</sup>。その要因として主膵管のドレナージが良く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。脾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、「脾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脾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'Eqidio 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の内視鏡治療. 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.

渋川悟朗, 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.

渋川悟朗, 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>、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<sup>3,4)</sup>。しかしながら、一方でそれを否定する報告もあり<sup>5)</sup>、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<sup>4)</sup>。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。

そのために前向きの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

