

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, et al. Camostat mesilate attenuates pancreatic fibrosis via inhibition of monocytes and pancreatic stellate cells activity. Lab Invest 2005; 85: 75-89.
7. Zhao HF, Ito T, Gibo J, et al. Anti-monocyte chemoattractant protein 1 gene therapy attenuates experimental chronic pancreatitis induced by dibutyltin dichloride in rats. Gut. 2005; 54: 1759-67.
8. Ito T, Otsuki M, Itoi T, et al. Pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan. J Gastroenterol. 2007; 42: 291-7.
9. 伊藤鉄英, 中村太一, 大野隆真, 他. 慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成に関する報告. 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 平成20年度 総括・分担研究報告書 2009; 147-150.

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

慢性膵炎における経口蛋白分解酵素阻害薬治療の実態調査

研究報告者 片岡慶正 大津市民病院 副院長，
京都府立医科大学大学院消化器内科学 特任准教授

共同研究者

伊藤鉄英（九州大学病院肝膵胆道内科），木原康之（産業医科大学第3内科学）
成瀬達（みよし市民病院），佐田尚宏（自治医科大学鏡視下手術部消化器・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】

わが国で開発された経口蛋白分解酵素阻害薬(pancreatic 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実地診療の場で汎用されてきた。腹痛に対する短期的治療効果については一定の評価は得られているが、海外での臨床使用がなくわが国固有の治療薬として明確なEBMは乏しく、再燃および進展阻止効果あるいは長期予後に対する効果については不明である。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。従来から慢性膵炎が非可逆性・進行性といわれてきたのは、今までの慢性膵炎臨床診断基準では既に進行した状態で診断しているから非可逆性ではないか？という問題点があった。満を期して早期慢性膵炎の疾患概念を含めて新たな慢性膵炎臨床診断基準がついに完成となった。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」に付随して予備調査として京滋地区に限定した形で、昨年度は確定例、準確定例に合致しない「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、本年度は京滋地区における診療科の枠を超えて開業医を含めた3,200医療機関に対して「経口PIの使用実態アンケート調査」を行い、慢性膵炎診療における位置付けの実態把握に努めた。この調査から開業医と勤務医ともに内科系、外科系医師の多くは経口PIを使用しており、慢性膵炎に対して経口PI治療を行う絶対数は圧倒的に開業医に多い結果であった。未回答やバラツキなどの理由から正確な投与期間の把握は困難であったが、回答の多くは“適正使用量で投与継続”もしくは“症状消失で減量”であった。昨年度のアンケート成績を加味すれば、疑診例および早期慢性膵炎症例に対する経口PIの長期効果の実態調査プロジェクトの遂行には、開業医の協力をターゲットにする必要がある。今後、早期慢性膵炎の実態および予後調査とともに経口P. I. の再燃・進展阻止効果さらには長期予後に及ぼす影響に関するEBMを検証する必要性が確認された。

A. 研究目的

最近のEBMでは慢性膵炎は膵癌のハイリスク群^{1,2)}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視されるようになってきた。従来の臨床診断基準では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。本研究班を含めた慢性膵炎臨床診断基準改訂WG(厚生労働省本研究班、日本膵臓学会、日本消化器病学会の3者合同)において経年的な検討・検

証から、早期慢性膵炎を含めた新たな慢性膵炎臨床診断基準³⁾がようやく完成となった。わが国で開発された経口蛋白分解酵素阻害薬(camostat mesilate, 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²⁾。腹痛に対する短期的治療効果については一定の評価^{2,4,5)}を得てきたが、海外での臨床応用がなくEBMは乏しい上に、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。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？ 長期投与の進展抑制効果はどうであるか？ などについては全く不明であった。

このような実情から、昨年度は“従来からの慢性膵炎臨床診断基準(2001年)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を想定)に対する経口PIの使用状況をアンケート調査した⁶⁾。京滋地区という限られた地域における、しかも膵疾患の研究会に参加した医師に対する予備調査であった。結果として、このような症例に対して病院勤務医でも開業医でも約80%が経口PI治療を行っている実態が判明した。しかも、医師の勤務形態にかかわらず40%近くの症例に対して”適正使用量で投与継続“が行われていること、さらにその投与期間に関しては一定ではないが、症状再燃防止、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例や5-10年近い治療継続例のあることが判明した。

そこで本年度は、診療科の枠を超えて京滋地区で登録された医療機関、すなわち開業医を含めた3,200施設の医師に対して“経口PI使用実態に関するアンケート調査”を行い、慢性膵炎診療における経口PIの臨床的位置付けの予備調査を拡大した。早期慢性膵炎の診断が可能となり、介入医療による慢性膵炎治療経過の追跡とくに長期予後調査が可能となれば、慢性膵炎進展対策の一つをわが国こそが世界に発信できる可能性が高い。長期展望に立った慢性膵炎の予後調査を行うに際して、そのターゲットは消化器を専門とする病院だけで十分かどうか？今後の調査に開業医や診療所を含めた展開が必要か否かを見極める目的で、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)

慢性膵炎と経口PIの使用実態調査に際して、本年度は予備調査として京滋地区医療機関におけるアンケート調査を行った。患者の個人情報は一切含まれない調査である。アンケートはチェックマーク方式の7項目の簡潔な内容

(表1)である。①勤務形態、②専門領域、③経口PIの使用状況、④処方対象疾患、⑤経口PI投与継続方針、⑥経口PI投与期間、⑦使用薬剤の7項目である。インターネットで抽出した診療所を含む医療機関3,200施設の代表者(病院では診療科長)に郵送で依頼した。平成21年6月30日発送を開始し、同封した返信封筒による回答の締め切りを同年7月31日とした。

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」⁷⁾と同時進行でその実態調査を全国的に展開する。

(倫理面への配慮)

今回のアンケート形式による予備調査は患者情報を含めた個人情報を含まないものであり、アンケート回収に際しては無記名返信法によった。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」(分担研究者；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日に主任研究者(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)。実施は「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日文科省・厚生労働省平成14年7月1日施行)に従う。

C. 研究結果

上記方法による京滋地区における調査票配布先3,200医療機関から513枚の調査票が回収できた。内容によってはチェックマークのない欠損もあったが、チェックマークのある調査票を有効とした。回答用紙での診療科の内訳は、内科系、外科系、眼科系、小児科系、耳鼻咽喉科系、皮膚・泌尿器科系、産婦人科系、精神科系、その他と広範囲に渡っていた。①診療科に関する回答数は重複を含めて計435で、内科系が197(45.3%)、外科系が87(20%)と併せて両方で65%強を占めていた(図1)。②経口PIの処方についての回答数は計386であったが、“処方したことがない”が53%であり、“処方

表 1 経口 PI 使用の実態に関するアンケート調査用紙

アンケートにご協力お願いします

1. 先生の勤務先は、いずれですか？ にVチェックしてください
開業医 病院勤務医 大学勤務医 その他

2. 先生のご専門分野は何ですか？ にVチェックしてください（複数回答可）

<input type="checkbox"/> 内科系	<input type="checkbox"/> 内科 <input type="checkbox"/> 呼吸器科 <input type="checkbox"/> 消化器科 <input type="checkbox"/> 胃腸科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 神経内科 <input type="checkbox"/> 気管食道科
<input type="checkbox"/> 外科系	<input type="checkbox"/> 外科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 形成外科 <input type="checkbox"/> 美容外科 <input type="checkbox"/> 脳神経外科 <input type="checkbox"/> 呼吸器外科 <input type="checkbox"/> 心臓血管外科 <input type="checkbox"/> 肛門科
<input type="checkbox"/> 小児科系	<input type="checkbox"/> 小児科 <input type="checkbox"/> 小児外科
<input type="checkbox"/> 眼科系	<input type="checkbox"/> 眼科
<input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科系	<input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科
<input type="checkbox"/> 皮膚・泌尿器科系	<input type="checkbox"/> 性病科 <input type="checkbox"/> 皮膚科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 皮膚泌尿器科
<input type="checkbox"/> 産婦人科系	<input type="checkbox"/> 産婦人科 <input type="checkbox"/> 産科 <input type="checkbox"/> 婦人科
<input type="checkbox"/> 精神科系	<input type="checkbox"/> 精神科 <input type="checkbox"/> 神経科 <input type="checkbox"/> 心療内科
<input type="checkbox"/> 歯科系	<input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 矯正歯科 <input type="checkbox"/> 小児歯科 <input type="checkbox"/> 歯科口腔外科
<input type="checkbox"/> その他	<input type="checkbox"/> アレルギー科 <input type="checkbox"/> リウマチ科 <input type="checkbox"/> リハビリテーション科 <input type="checkbox"/> 放射線科 <input type="checkbox"/> 麻酔科

3. 経口蛋白分解酵素阻害薬・カモスタットメシル酸塩 (Camostat Mesilate) の処方されていますか？
にVチェックしてください

A. よく処方する B. ときどき処方する C. 処方したことがある D. 処方したことがない

※ 以下の項目は3のA, B, Cとご記載の先生のみご回答下さい。

4. 経口蛋白分解酵素阻害薬・カモスタットメシル酸塩 (Camostat Mesilate) の処方をしている患者数は現在何人ですか？

慢性膵炎 () 人 術後逆流性食道炎 () 人 その他 () 人

5. 上記の疾患で使用される経口蛋白分解酵素阻害薬・カモスタットメシル酸塩 (Camostat Mesilate) の投与継続の方針についてお聞かせ下さい。 にVチェックしてください

慢性膵炎：	<input type="checkbox"/> 適正使用量で継続	<input type="checkbox"/> 症状消失で減量	<input type="checkbox"/> 症状消失で中止
術後逆流性食道炎：	<input type="checkbox"/> 適正使用量で継続	<input type="checkbox"/> 症状消失で減量	<input type="checkbox"/> 症状消失で中止
その他：	<input type="checkbox"/> 適正使用量で継続	<input type="checkbox"/> 症状消失で減量	<input type="checkbox"/> 症状消失で中止

6. 経口蛋白分解酵素阻害薬・カモスタットメシル酸塩 (Camostat Mesilate) の投与期間についてお聞かせ下さい。

最長投与症例の期間： () 月、もしくは () 年

長期投与する場合はその理由： 症状再燃防止 症状の進行抑制 患者の希望

7. 現在経口蛋白分解酵素阻害薬・カモスタットメシル酸塩 (Camostat Mesilate) の薬剤名は何ですか？
にVチェックしてください（複数回答可）

アーチメント錠 100mg カモセント錠 100 カモスタール錠 100 カモスタットメシル酸塩錠 100mg カモステート錠 100 カモストン錠 100 カモストン錠 100 カモスパン錠 100 カモタット錠 100 カルモザシン錠 100mg バンクレーン錠 100mg バンルーク錠 100 フオイバン錠 100mg ブランクハウス錠 100mg メンタット錠 100 メシルパン錠 100 モスパン錠 100 ライントット錠 100mg リーナック錠 100 リビリスター錠 100 レセブロン錠 100

したことがある”が20%，“ときどき処方する”が25%，“よく処方する”が2%であった(図2)。

③経口PIを“よく処方する”および“ときどき処方する”と回答した医師の標榜診療科については、重複を含めて上位5位は内科，消化器科，外科，循環器科，呼吸器科であり，それぞれ37%，19%，12%，10%，7%であった(図3)．これら上位5位で計85%を占めていた。

④保険診療で経口PI処方が認められている疾

患について回答を求めた結果，慢性膵炎が81%で，術後逆流性食道炎は17%であり，経口PI投与対象の主体が慢性膵炎であることが判明した(図4)．⑤そこで慢性膵炎に経口PIを処方する医師の勤務形態を調べた結果，すべてに回答が得られた訳ではなかったが，回答数165においてその絶対数の割合は勤務医8%に対して開業医は91%と圧倒的に開業医が多かった(図5)．⑥慢性膵炎に対する経口PI投与

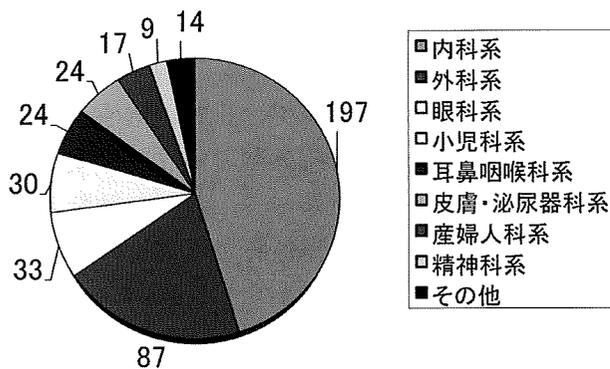


図1 調査票配布先：京都府・滋賀県の3,200医療機関からえられた診療科に関する回答
N=435 (重複あり)

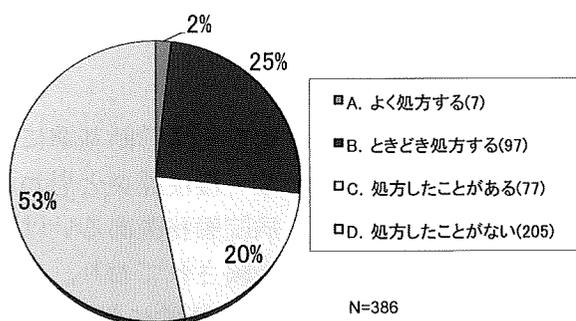


図2 経口PIの処方について
N=386

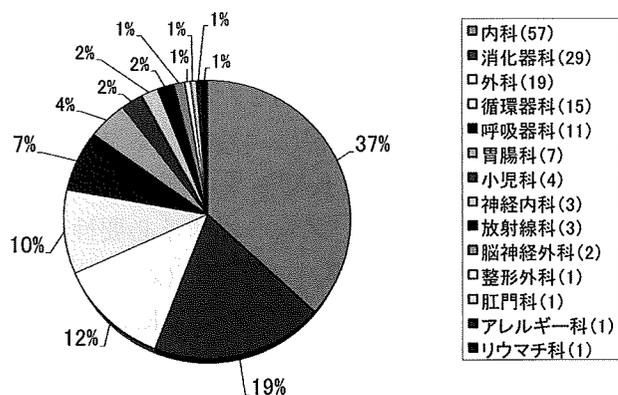


図3 経口PIをA. よく処方する, B. ときどき処方する医師の標榜科

継続の方針に関する調査では、“適正使用量で継続”が50%，“症状消失で減量”が24%，“症状消失で中止”が26%という結果であった(図6)．⑦最長投与期間に関する調査では、今回は回答数が少なく明らかな傾向は示すことが困難であった．⑧使用する経口PI製剤(市販される Camostat Mesilate ; 20社20製剤)に関する調査については計198の回答が得られたが、後発品の使用は半数以下であり、先発品 camostate mesillate が57%で使用されていた。

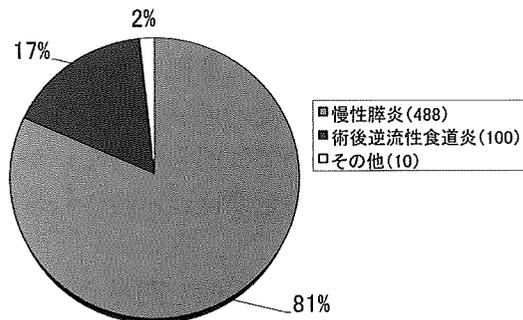


図4 経口PIの処方対象疾患

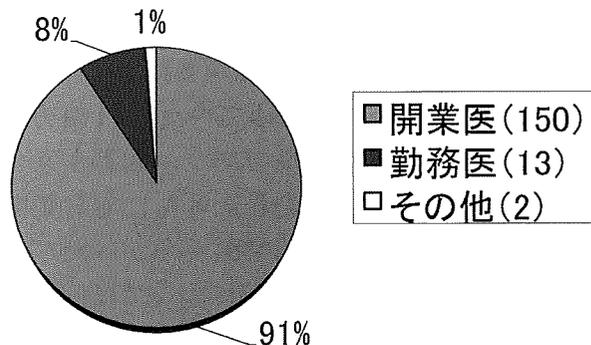


図5 慢性胃炎に経口PIを処方している医師の勤務形態

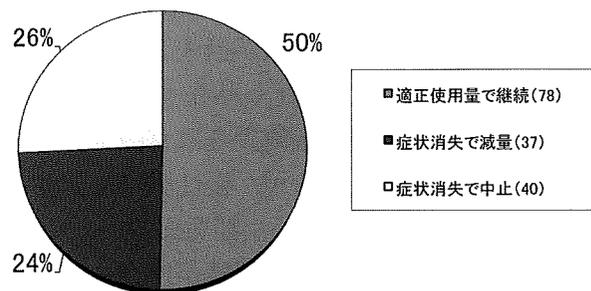


図6 慢性胃炎に対する経口PIの投与継続方針

D. 考察

早期慢性胃炎の診断を含めた慢性胃炎臨床診断基準がようやく完成し、2009年1月に公開された³⁾。したがって、現時点では早期慢性胃炎の実態とその予後については不明である。昨年の子備調査でも明らかになったように“現行の慢性胃炎診断基準(2001年)での確診および準確診に合致しない慢性胃炎と思われる症例”(早期慢性胃炎を含めた疑診例を推定)に対して、脾胃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内服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、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？ などについては明らかでないが、今後の前向き予後調査の重要性が示唆される結果であった。

本年度は、医療機関の形態を問わず、診療科の枠を超えて京滋地区をほぼ網羅する3,200施設に対して経口PI治療の実態調査を行った。PIを処方する医師の標榜診療科は重複を含めて内科、消化器科、外科、循環器科、呼吸器科が上位5位で計85%を占めていた。PI処方対象疾患の81%は慢性膵炎であり、回答がえられた医師の勤務形態は勤務医8%に対して開業医は81%と圧倒的に開業医が多かった。慢性膵炎に対するPI投与期間については回答数が少なく明らかにできなかったが、適正使用量で投与継続が50%、症状消失で減量が24%、症状消失で中止が26%という結果がえられた。見方を変えれば、症状が消失しても投与継続する処方医師が75%近く存在するという実態が判明した。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、慢性膵炎に対するPIの長期投与例が存在し、開業医をターゲットにした長期予後調査の必要性が推察された。今後はこの中の的確に診断された早期慢性膵炎がどの程度存在するのか把握する努力が、真の意味での慢性膵炎予後調査として重要である可能性が示唆された。

昨年、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²⁾(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⁸⁾。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、一方では開業医を主体に積極的な経口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としてのPI長期投与のEBMを世界に発信することも可能となる。早期慢性膵炎の診断にはEUSもしくはERCPが必要であり、

開業医には診断のハードルが高くなる。開業医で圧倒的に経口PI処方例が多く、PI継続例も多い事実から、病診連携での診断と治療、長期経過観察の棲み分け診療体制の確立も重要な課題と考えられる。したがって、新たな診断基準の啓蒙と普及により、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研究の方向性が示唆された。今後、長期展望に立った実態調査を拡大し、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. 治療のEBMを検証する必要性が再確認された。

E. 結論

昨年度は、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を明らかにした。本年度実施した京滋地区での調査結果から経口PI継続内服治療の慢性膵炎症例は、開業医のもとに相当数存在することが判明した。新たな慢性膵炎臨床診断基準の公示後は、疑診例や早期慢性膵炎に対する経口PI長期効果の調査には開業医との協力体制もターゲットにする必要性が示唆された。早期慢性膵炎の診断にはEUSあるいはERCPが必要であり、開業医にはこの診断ハードルはかなり高いものである。今後の課題として、診断は消化器を専門とする病院で、その後の定期的内服治療は開業医を含めた診療体系で、さらに経年的な詳細経過観察は病院でという適切な病診連携の構築が望まれる。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. 慢性膵炎診療ガイドライン委員会. 日本消化器病学会編. 慢性膵炎診療ガイドライン. 南江堂, 東京, 2009: pp1-195.
3. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班, 日本膵臓学会, 日本消化器病学会. 慢性膵炎臨床診断基準2009. 膵臓 24: 645-646, 2009.
4. Kanoh M, Ibata H, Miyagawa M, Matsuo Y. Clinical effects of camostat in chronic pancreatitis. Biomed Res 10 suppl 1: 145-50, 1989.
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, 伊藤鉄英, 木原康之, 成瀬 達, 佐田尚宏, 阪上順一, 下瀬川徹. 早期慢性膵炎と経口蛋白分解酵素阻害薬(PI)使用の実態調査. 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20年度総括・分担研究報告書 2009; 127-132.
7. 伊藤鉄英, 五十嵐久人, 下瀬川徹. 早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査. 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20年度総括・分担研究報告書 2009; 121-126.
8. 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

慢性膵炎の合併症に対する内視鏡治療ガイドライン作成 —膵石症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

五十嵐良典（東邦大学医療センター大森病院消化器内科），入澤篤志（福島県立医科大学消化器・リウマチ膠原病内科学）
大原弘隆（名古屋市立大学大学院地域医療教育学），田妻 進（広島大学病院総合内科総合診療科）
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仙台オープン病院）
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（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

慢性膵炎は長い臨床経過の中でさまざまな合併症を発生するが，なかでも膵石が出現して膵管内圧が上昇すると，慢性膵炎の病態が悪化して，さらに進行していく．膵石を低侵襲に治療するために体外式衝撃波結石破砕療法や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，膵石症に対する内視鏡治療を中心としたガイドラインを作成した．

A. 研究目的

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．膵石が形成されると，膵液うっ滞や膵管内圧上昇の原因となり，さらに病態を悪化させていく．このような膵石を除去することは疼痛の治療や急性増悪の予防になると考えられる．

膵石の治療法には外科的手術以外に体外式衝撃波結石破砕療法や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，膵石症に対する診療ガイドライン作成ワーキンググループを立ち上げ，「膵石の内視鏡治療ガイドライン」作成する．
(倫理面への配慮)

該当なし．

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27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，このガイドラインの中心である「治療」は，体外式衝撃波結石破砕装置(ESWL)，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「膵石症」「pancreas stone」をキーワードに検索したもののから会議録を除いたものを1次選択とし，その中から各担当者が各項目20文献以内を選択して，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．今後，他の班員に提示して意見を求め，最終ガイドラインとする予定である．

D. 考察

膵石の治療法としては，体外式衝撃波結石破砕療法(ESWL)，内視鏡的治療，外科手術などがあるが，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。本ガイドラインでは膵臓専門医が実際に行う治療法としての内視鏡治療を中心にその位置づけや方法を解説することを目的に作成した。

適応としては、主膵管または副膵管に存在する膵石症例で、腹痛が持続する場合や頻回に膵炎発作による自覚症状を有する場合を原則とする^{1~4)}。膵管狭窄や仮性嚢胞を伴う場合は膵石除去に加えて治療することになる。

ESWLは、一回の治療における衝撃波のショット数として2,000~4,000発、週に1~2回実施する。破砕片の大きさが3 mm以下になることを目標とし、頭部側の結石から順次碎石していく。碎石を行った後に結石消失がみられない場合や遷延する場合には、残石除去を目的にEPSTや膵管ステント挿入、バルーンによる狭窄膵管の拡張などの内視鏡治療を行うことになる。なお、衝撃波により発生する疼痛に対しては、ペンタゾシン、ジアゼパム等の鎮静剤あるいは鎮痛剤を使用する。

ESWLによる結石破砕効果は80~100%と高率な成績がこれまでに報告されている^{1~3,5~11)}。また、ESWL単独治療により破砕片が自然に排出した症例の割合は53.3~81.8%と報告されている^{11~15)}。

ESWL単独で排石が困難な症例には、追加治療として内視鏡的乳頭括約筋切開術およびバスケットカテーテルによる切石術、膵管ステントニング、内視鏡的膵管バルーン拡張術などの内視鏡的治療が行われている^{11~15)}。これらの内視鏡的治療を併用した報告では、結石完全消失率は76~100%とより成績が得られている^{11~15)}。なお、ESWLによる結石治療後における疼痛緩和率に関しては、78~100%と極めて高い成績が得られている^{1~11)}。

膵石に対する内視鏡治療は、ESWLと同様に主膵管または副膵管内に結石が存在し、腹痛を訴える、膵機能が廃絶していない慢性膵炎患者が適応となる。結石を除去するためには膵石が小さくない、膵石が嵌頓していないことなどが重要である。また膵石により主乳頭に慢性炎症が惹起され、主膵管が拡張した症例も適応になる。大きさが4~5 mm以下の結石では膵管

口を切開しなくてもバスケットカテーテルにて切石することが可能である。それより大きい結石においては主乳頭および副乳頭を内視鏡的に切開術を行って採石具を主膵管に挿入して膵石を除去する。内視鏡による良好な除石の条件は、1)結石は3個またはより少なく、2)膵頭部か体部に限局し、3)結石は10 mm以下、4)乳頭側に狭窄のない例、5)嵌頓していないもの、とされる¹⁶⁾。

内視鏡治療後の主な偶発症としては、膵炎、胆嚢炎、胆管炎、出血などがあげられる。また結石除去に際してはバスケット嵌頓なども生じる¹⁷⁾。

2001年から2005年までに本邦においてどのような膵石治療が行われたかについての多施設検討をみると、再発率に関しては、内視鏡治療では12.3%(9/73)であり、ESWL併用例22.2%(105/474)より少なく、外科治療1.5%(2/133)より多いという結果であった¹⁸⁾。

E. 結論

本研究による、「膵石症の内視鏡治療ガイドライン」の作成は、慢性膵炎を増悪させる膵石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. Sauerbruch T, Holl J, Sackmann M, et al. Extracorporeal lithotripsy of pancreatic stones in patients with chronic pancreatitis and pain: a prospective follow up study. *Gut* 1992; 33: 969-72.
2. Delhaye M, Vandermeeren A, Baize M, et al. Extracorporeal shock-wave lithotripsy of pancreatic calculi. *Gastroenterology* 1992; 102: 610-20.
3. Ohara H, Hoshino M, Hayakawa T, et al. Single application extracorporeal shock wave lithotripsy is the first choice for patients with pancreatic duct stones. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1388-94.
4. 乾 和郎, 田妻 進, 山口武人, 他. ESWL

- による膵石治療方針. 胆と膵 2004; 25: 97-102.
5. 滝 徳人, 中澤三郎, 山雄健次, 他. 膵石症に対する体外衝撃波結石破碎療法の有用性の検討. 日消誌 1997; 94: 101-10.
 6. 小野川靖二, 金 英幸, 吾川弘之, 他. 膵石症に対する体外衝撃波結石破碎療法(ESWL)の治療成績と予後の検討. 総合臨床 1998; 47: 2420-4.
 7. 大澤一嘉, 滝川康裕, 佐藤邦夫. 膵石を合併した慢性膵炎に対する体外衝撃波結石破碎療法の結石破碎効果ならびに膵内外分泌能の改善効果に関する検討. 消化器科 1999; 28: 102-10.
 8. 塩崎道明, 松本恒司, 有坂好史, 他. 膵石症に対するESWLの検討 膵内外分泌機能評価も含めた治療の意義について. 大阪医大誌 2000; 59: 23-35.
 9. 串田誉名, 平田信人, 藤田力也. 膵石症に対する体外式衝撃波破碎療法の臨床的検討. 昭和医誌 2001; 61: 298-305.
 10. Inui K, Tazuma S, Yamaguchi T, et al. Treatment of pancreatic stone with extracorporeal shock wave lithotripsy result of a multicenter survey. Pancreas 2005; 30: 26-30.
 11. Tadenuma H, Ishihara T, Yamaguchi T, et al. Long-term result of extracorporeal shockwave lithotripsy and endoscopic therapy for pancreatic stone. Clinical Gastroenterol hepatology 2005; 3: 1128-1135.
 12. 大原弘隆, 山田珠樹, 中沢貴宏, 他. 膵石に対する体外衝撃波結石破碎療法(ESWL)の成績と予後. 胆と膵 1997; 18: 1169-74.
 13. 中村雄太, 乾 和郎, 中澤三郎, 他. 体外衝撃波結石破碎療法(ESWL)を中心とした膵石治療とその有効性 膵石の体外衝撃波結石破碎療法特に, 膵管狭窄例の処置と有効性. 胆と膵 1997; 18: 1175-9.
 14. 横畑和紀, 松永浩明, 宇都宮成洋, 他. Interventional endoscopyによる膵石治療と体外衝撃波膵石破碎療法. 胆と膵 1997; 18: 1201-1205.
 15. 辻 忠男, 元鐘 聲, 小木曾智美, 他. 内視鏡的膵管バルーン拡張術(EPDBD)による慢性膵炎・膵石症の治療. 胆と膵 2001; 22: 127-137.
 16. Sherman S, Lehman GA, Hawes RH, et al. Pancreatic ductal stones: frequency of successful endoscopic removal and improvement in symptoms. Gastrointest Endosc 1991; 37: 511-517.
 17. 田中聖人, 安田健治朗, 宇野耕治, 他. 内視鏡的膵石治療の現状. 臨床消化器内科 2008; 23: 863-872.
 18. 鈴木 裕, 杉山政則, 乾 和郎, 他. 膵石症治療に関する多施設症例調査. 膵臓 2009; 24: 25-33.
- ## G. 研究発表
- ### 1. 論文発表
- 1) 鈴木 裕, 杉山政則, 乾 和郎, 五十嵐良典, 大原弘隆, 田妻 進, 辻 忠男, 宮川宏之, 跡見 裕. 膵石症治療に関する他施設症例調査. 膵臓 2009; 24(1): 25-33.
 - 2) 奥嶋一武, 乾 和郎, 芳野純治, 三好広尚, 中村雄太, 内藤岳人, 服部昌志, 山本智支, 塩田國人. メタリックステントを用いた膵石症の治療. 膵臓 2009; 24(1): 52-55.
 - 3) 乾 和郎, 入澤篤志, 大原弘隆, 廣岡芳樹, 藤田直孝, 宮川宏之, 佐田尚宏, 下瀬川徹. 膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン2009. 膵臓 2009; 24(5): 571-593.
 - 4) 三好広尚, 乾 和郎, 芳野純治, 奥嶋一武, 服部昌志, 内藤岳人, 山本智支. 膵管ステントニング. 胆と膵 2009; 30(10): 1169-1172.
 - 5) 乾 和郎, 芳野純治, 若林貴夫, 奥嶋一武, 三好広尚, 服部昌志, 小林 隆, 渡邊真也, 内藤岳人, 服部信幸, 小阪俊仁, 磯部 祥, 友松雄一郎, 山本智支, 成田賢生. 膵石を伴う慢性膵炎に対するESWLの有用性と限界. 胆と膵 2009; 30(11): 1373-1376.
 - 6) 乾 和郎, 芳野純治, 若林貴夫, 奥嶋一武, 三好広尚, 小林 隆, 渡邊真也, 中村雄太, 服部昌志. ESWLによる膵石症の治療. 肝胆膵 2009; 58(4): 507-510.

2. 学会発表

- 1) K. Inui, J. Yoshino, K. Okushima, H. Miyoshi, M. Hattori, T. Naito, S. Yamamoto. Treatment of pancreatic stricture with short-term metallic stent placement The 40th anniversary of the annual meeting of American pancreatic Association and Japan pancreas Society. Honolulu. 2009.11.7.
- 2) 山本智支, 乾 和郎, 芳野純治. 慢性膵炎・膵石症に対する経十二指腸副乳頭的内視鏡治療. 第77回日本消化器内視鏡学会総会. 名古屋. 2009.5.22.
- 3) 山本智支, 芳野純治, 乾 和郎, 若林貴夫, 奥嶋一武, 三好広尚, 小林 隆, 中村雄太, 渡邊真也, 服部昌志, 内藤岳人, 木村行雄, 服部信幸, 小阪俊仁, 磯部 祥, 友松雄一郎, 成田賢生. 膵石除去療法後における膵外分泌機能の長期経過. 第51回日本消化器病学会総会 (JDDW2009). 京都. 2009.10.16.

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 九州大学病院肝膵胆道内科 准教授

共同研究者

中村太一（九州大学病院肝膵胆道内科）、藤森 尚（九州大学病院肝膵胆道内科）
大野隆真（九州大学病院肝膵胆道内科）、五十嵐久人（九州大学病院肝膵胆道内科）
丸山勝也（国立病院機構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。前年度に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。アンケートの結果より、膵疾患専門医においても断酒指導、および専門施設との連携が少なく、アルコール依存症のスクリーニングも行われていないことが判明した。また、食事栄養指導に関しては主に栄養士が指導しているという現状がわかり、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。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の指針作成をワーキング委員に依頼した。今後、草案指針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、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。

アンケートの結果より、膵疾患専門医においても断酒指導やアルコール依存症患者専門施設との連携は非常に少なく、栄養指導も医師ではなく栄養士などのコメディカルワーカーが主体である現状が判明した。そのため指針草案作成にあたり、日常診療においてアルコール性慢性膵炎患者の断酒指導や専門施設との連携が取りやすく、コメディカルにも理解しやすい形式を目標とすることにした。ワーキンググループ委員に指針草案の作成を依頼し、これまでに回答

を得た指針草案について検討を行った。

表 1

目次(はじめに、総論)

C. 研究結果

本指針の構成について検討し、断酒および生活指導とくに栄養指導に重点を置いた構成とすることとした。また、本指針には診療医師および看護師、薬剤師、栄養士が実際の現場で使用できるように、具体性をもった内容にする必要があると考えた。指針の概略を下瀬川班長の下、作成し、まず大綱を総論、各論に分け、特にアルコールに関する項目、栄養指導に関する項目に重点をしばった構成とした(表1)。また、コメディカルスタッフとして薬剤師、栄養士、看護師にも作成に携わっていただくようにした。以上の項目の執筆をワーキンググループ委員に依頼し、草案原稿を作成した。受理した草案原稿を九大の医師8人でレビューし検討を要する項目をリストアップした。まず、禁酒という用語に関してはアルコール依存症患者の専門医の間では断酒という用語が常となっており(禁酒はある期間お酒を飲まないことと解釈されるが、断酒は継続的に禁酒を続けると解釈されるため)、断酒で統一すべきと考えた。また本指針作成の目的はあくまで、断酒、栄養指導であるため構成の流れとして最初にその項目を配置すべきではないかと考えた。内容に関しては各数値、指導目標があり、それらがエビデンスに基づいているかどうかを、慢性膵炎診療ガイドラインに基づき明記するべきと考えた。

次に、実地診療に使用するためにはその具体性、実行性が必要であり、そのためには診断、治療フローチャート、患者への説明の図表、アルコール依存症患者専門施設のリストなどが必要と考え、ワーキンググループ委員に作成を引き続き依頼した。

D. 考察

本研究では、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指導内容の実際を把握した。指導における問題を解消するべく、本指針の内容および構成を考え、表1のように指針の大綱を作成した。これらをワーキング委員および薬剤師、看護

はじめに

下瀬川 徹(東北大学大学院 消化器病理学分野 教授)
(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 班長)

総論:

慢性膵炎の禁酒・生活指導の現状

慢性膵炎の診断

慢性膵炎の症状

慢性膵炎の予後

慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成

目次(各論)

慢性膵炎における栄養療法 <ul style="list-style-type: none"> 消化吸収障害・栄養障害の評価 代償期と非代償期 <ul style="list-style-type: none"> 脂質摂取量 摂取カロリー 栄養指導の実践 アルコールが慢性膵炎に及ぼす影響 アルコール性膵症について 慢性膵炎における禁酒療法 <ul style="list-style-type: none"> 指導方法 アルコール症専門施設 アルコール依存症患者への対応 <ul style="list-style-type: none"> スクリーニング法 専門施設との連携 喫煙が慢性膵炎に及ぼす影響 慢性膵炎における禁煙療法 <ul style="list-style-type: none"> 禁煙補助療法 	膵性糖尿病患者への対応 <ul style="list-style-type: none"> 診断 食事指導 インスリン療法の留意点 低血糖時の対応 慢性膵炎における薬物療法 <ul style="list-style-type: none"> 消化酵素剤 タンパク分解酵素阻害薬 胃酸抑制薬 脂溶性ビタミン薬 タンパク栓溶解療法 慢性膵炎患者に対する服薬指導 慢性膵炎患者に対する生活指導
--	---

慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成

師、栄養士に草案作成を依頼した。受理した草案を九大の医師8人で内容の整合性、および草案の方向性についてレビューした。その結果より、より具体性を出す必要があると考え、さらに患者説明の指導表、アルコール依存症患者の早期スクリーニング法、栄養指導表などを作成して頂くよう依頼することとした。

E. 結論

前回の指導内容の現状に関するアンケート結果をもとに、具体的な指針案の大綱を作成した。一回目の作成草案をもとに、その問題点を抽出した。問題点としては、フローチャートや施設リスト、診断ツールの作成が不足しており、実際の指導に際し具体性および実行性をさらに出す必要があった。今後、それらの問題点をもとに再度ワーキンググループ委員に依頼し、相互評価をDelphi法により行っていくこととした。

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.

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、関連協力施設において長期経過観察されている慢性膵炎患者を対象に全国調査を行ったので、その中間結果を報告する。慢性膵炎からの膵悪性腫瘍発生頻度は4.1%であり、これまでの報告とほぼ同等であった。慢性石灰化膵炎症例から膵悪性腫瘍の発生が多い傾向を認めた。また、膵炎に対する手術を施行した症例では膵癌の発生が少なかった。

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、喫煙や糖尿病歴があげられるが²⁾、疫学研究においては、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の調査を目的に、関連協力施設において長期経過観察されている慢性膵炎患者を対象にして、後ろ向き全国調査を行った。

B. 研究方法

1990年以降に慢性膵炎と診断され、その後1回以上診察した症例を対象として慢性膵炎と膵癌の関連性の調査を行うために、調査票を作成した。平成21年5月29日東北大学倫理委員会で承認、平成21年9月2日九州大学倫理委員会で承認された後、各関連協力施設に調査票を郵送し、慢性膵炎と膵癌の関連性について全国調査を行った。

C. 研究結果

46施設中16施設(36%)から回答を得られ、対象症例は720例であった(慢性膵炎診断から膵悪性腫瘍発生1年未満の症例は、膵癌による膵炎の可能性があるため対象症例から除外した。但し、長期間の膵炎罹患が考えられる膵石症、膵内石灰化症例は対象症例に加えた)。

対象症例720例の内訳は、男性589例(82%)、女性123例(17%)、不明8例で、男性が多かった。慢性膵炎診断時の平均年齢は54.9歳(5-94歳)、平均経過観察期間は67.9ヶ月(0.1ヶ月~49年)であった。慢性膵炎の診断カテゴリーは、確診例が569例(79%)、準確診例47例(7%)、疑診例100例(14%)であり、確診例が多くを占めていた。画像診断所見では、膵石(超音波検査)もしくは膵内石灰化(CT検査)を認める例が466例あり、全症例の65%が慢性石灰化膵炎症例であった。また、128例(18%)の症例に膵炎に対して膵管消化管吻合術や膵切除術などの手術がなされていた(図1)。

720例の慢性膵炎症例の経過観察中に、31例(4.1%)において膵悪性腫瘍の発生を認めた。28例が通常型膵癌(Anaplastic carcinoma 1例を含む)、2例が膵管内乳頭粘液性癌(Intraductal papillary-mucinous carcinoma: IPMC)、1例が膵内分泌癌であった。また、膵以外の臓器での悪性腫瘍の発生を51例(7.1%)に認めた。

その内訳は、肺癌10例、胃癌9例、食道癌9例、結腸癌3例などであった(図2)。

慢性膵炎経過中に膵悪性腫瘍を認めた31例の内訳は、性別では男性25例、女性5例、不明1例であり、初診時年齢の平均は63.6歳であった。慢性膵炎診断から膵悪性腫瘍発生までの期間は、平均42.9カ月(0.4ヶ月~21年)であったが、慢性膵炎(膵石もしくは膵内石灰化症例)から膵悪性腫瘍発生まで1年未満の症例も13例認めた。慢性膵炎診断時の診断カテゴリーは、確診例が27例(87%)と多く、慢性石灰化膵炎(膵石もしくは膵内石灰化)症例が24例(77%)と多かった。また、膵炎に対して何らかの手術がなされていた例は1例(3%)のみであった。膵癌の病期はStage III 9例(29%)、Stage IV 17例(55%)と進行癌が多く、15例(48%)

には膵癌診断時にすでに他臓器転移を認めていた。膵癌診断に最も有用であった検査法は、CT検査11例(35%)、ERCP検査(細胞診含む)7例(23%)、EUS検査7例(23%)であったが、PET検査が最も有用であった症例も3例認め、血管造影検査でようやく膵癌と診断された症例も1例認めた。膵悪性腫瘍に対する治療

図3 悪性膵腫瘍発生31例の内訳

・性別	男性 25例 女性 5例 不明 1例
・初診時年齢	63.6歳(38~94歳)
・膵癌診断までの期間	42.9ヶ月(0.4ヶ月~21年)
・慢性膵炎診断カテゴリー	確診 27例(87%) 準確診 2例(6%) 疑診 2例(6%)
・膵炎診断時の画像所見	膵石(US)または膵内石灰化(CT) 24例(77%) ERCP所見による確診 (分枝膵管拡張、乳頭側主膵管拡張) 3例 USによる準確診所見 (膵内粗大エコーなど) 2例 ERCPによる準確診所見 (主膵管の不正な拡張、非陽性膵石) 1例
・膵炎手術施行例	1例(3%) (膵管消化管吻合術)
・病期	Stage I (膵癌 1例、IPMC 1例) 2例(6%) Stage II 3例(10%) Stage III 9例(29%) Stage IV 17例(55%)
・他臓器転移	15例(48%) 肝臓 10例(32%) 腹膜(癌性腹膜炎) 5例(16%) 骨 2例(6%)
・膵癌診断に最も有効と考えられた画像診断法	CT検査 11例(35%) ERCP検査(細胞診含む) 7例(23%) EUS検査 7例(23%) PET検査 3例(10%) US検査 2例(6%) 血管造影検査 1例(3%)
・膵癌に対する治療法	根治的外科切除 9例(29%) (膵頭十二指腸切除 6例、膵体尾部切除 2例) 姑息的外科切除 1例(3%) (膵体尾部切除) バイパス手術 3例(10%) 化学療法 11例(35%) 放射線療法 3例(10%) 緩和ケア 7例(20%) 不明 2例(6%)
・予後	死亡 17例(55%) 生存(平均経過観察期間 49.3ヶ月) 10例(32%) 不明 4例(13%)

図1 調査対象症例720例の内訳

・調査協力施設	16施設(2施設は対象症例なし)
・性別	男性589例(82%) 女性123例(17%) 不明 8例
・初診時年齢	54.9歳(5~94歳)
・経過観察期間	67.9ヶ月(0.1ヶ月~49年)
・慢性膵炎診断カテゴリー	確診 569例(79%) 準確診 47例(7%) 疑診 100例(14%) 不明 4例
・確診例(569例:79%)の画像所見	膵石(US)または膵内石灰化(CT) 466例(全対象症例の65%) ERCP所見 (分枝膵管拡張、乳頭側主膵管拡張) 254例(全対象症例の35%) 膵組織による確診 33例(全対象症例の5%) セクレチン試験による確診 13例(全対象症例の2%)
・準確診例(47例:7%)の画像所見	US所見(膵内粗大エコーなど) 29例(全対象症例の4%) MRCP所見 (膵全体の不均一な分枝膵管拡張) 17例(全対象症例の2%) ERCP所見 (主膵管の不正な拡張、非陽性膵石) 7例(全対象症例の1%) CT所見 (膵辺縁の不規則な凹凸など) 5例(全対象症例の1%)
・慢性膵炎に対する手術	手術施行例 128例(18%) 膵管消化管吻合術 69例(10%) 膵切除術 56例(8%) のう泡ドレナージ術 20例(3%)

図2 慢性膵炎経過観察中に発生した悪性腫瘍

・慢性膵炎経過中に認めた悪性膵腫瘍	31例(4.1%)
膵管癌(Anaplastic carcinoma 1例を含む)	28例
膵管内乳頭粘液性癌(IPMC)	2例
膵内分泌癌	1例
・慢性膵炎経過中に認めた膵以外の悪性腫瘍	51例(7.1%)
肺癌	10例
胃癌	9例
食道癌	9例
結腸癌	3例

法においては、根治的な手術が施行できたのは、9例(29%)にすぎなかった(図3)。

D. 考察

慢性膵炎からの膵癌の発生頻度は、前回の班会議において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)}。今回の我々の調査においても、慢性膵炎からの膵悪性腫瘍発生例は4.1%であり、同様の結果であった。慢性石灰化膵炎症例において膵癌の発生が多いという報告が多いが⁸⁻¹⁰⁾、本調査研究においても、膵石症および膵内石灰化症例において膵癌の発生が多い傾向を認めた。また、対象例全体では128例(18%)の症例に膵炎に対する手術が施行されていたが、膵癌発生例で膵炎に対する手術がなされていた症例は1例(3.2%)のみであり、膵炎手術が膵悪性腫瘍の発生を抑制している可能性も考えられた。

E. 結論

慢性膵炎からの膵悪性腫瘍発生頻度は4.1%であり、これまでの報告^{3,6,7)}とほぼ同等であった。慢性石灰化膵炎症例から膵悪性腫瘍の発生が多い傾向を認めた。また、膵炎に対する手術が施行されていた症例では膵癌の発生が少なく(128例中1例のみ)、膵炎に対する手術により膵癌の発生を抑制する可能性が考えられた。今後、関連施設にさらに協力を依頼して症例数をふやすとともに、慢性膵炎から膵癌発生リスクについて統計的な解析を加えていく予定である。

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, Ruzsiewicz 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, Ekblom 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
8. Pauline-Netto A, Dreiling DA, Baranofsky ID: The relationship between pancreatic calcification and cancer of the pancreas. *Ann Surg* 151: 530-537, 1960
9. 鈴木敏行, 早川哲夫, 野田愛司, 青木 勲, 井上淳子, 堀口祐爾, 神谷夏吉, 戸田安士: 膵石症と膵癌の合併症の検討. *日消会誌* 72: 1563-1568, 1975
10. 木南義男, 小西孝司, 喜多一郎, 高田道明, 新村康二, 宮崎逸夫, 中沼安二, 田中良則: 膵石膵癌合併例の臨床病理学的所見の検討. *日消会誌* 79: 259-265, 1982

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

Ⅱ. 慢性膵炎
2) 各個研究プロジェクト

慢性膵炎における膵石と膵液のプロテオーム解析

研究報告者 竹山宜典 近畿大学医学部外科肝胆膵部門 教授

共同研究者

安田武生，矢野昌人（近畿大学医学部外科肝胆膵部門）

【研究要旨】

膵液は消化酵素と重炭酸イオンを含むアルカリ性の液体であり，疾患によりその構成に差があるとされているが，未だ解明されていない蛋白質は数多く存在する．本研究では，手術時に採取した正常膵液と慢性膵炎の膵液を用いてプロテオーム解析し，両者に違いを認めた蛋白質を同定，慢性膵炎における膵石形成機構を解明することを目的とし，研究を行った．現在のところ解析中の膵液は正常膵液5例，慢性膵炎膵液9例，閉塞性膵炎膵液3例である．これらの膵液のSDS-PAGE像には相違が認められるが，逆相クロマトグラフィーでは明らかな差異は認められていない．今後さらに症例を集積し詳細な解析・検討を行う予定である．

A. 研究目的

膵液は消化酵素と重炭酸イオンを含んだアルカリ性の液体であり，その内容を解析することにより疾患をある程度類推することは可能であるとされている¹⁾が，未だ解明されていない蛋白質は数多く存在すると考えられる．また，膵に炎症が起こると膵液中ではラクトフェリンが増加し，トリプシンが活性化され，Pancreatic Stone Proteinの不溶化が起こる．これにより蛋白栓が結成され，さらなる炎症を惹起するとともに最終的には膵石の形成が起こると考えられている²⁾．

近年，蛋白質の分離法や質量分析機等の発達により，特定の組織に発現する蛋白質を網羅的に解析するプロテオーム解析が頻繁におこなわれており，正常組織と非正常組織のプロテオームデータの比較解析(ディファレンシャル解析)により，多数の疾患関連因子が報告され，創薬の対象や診断マーカーとして注目されている．

そこで本研究では手術時に採取した正常膵液と慢性膵炎の膵液・膵石を用いてプロテオーム解析し，両者に違いを認めた蛋白質を解析・同定し，慢性膵炎における膵石形成機構を解明することを目的とする．

B. 研究方法

当科に入院した慢性膵炎，膵癌患者を対象とし，術前検査・術中所見・術後病理検査にて正常膵，慢性膵炎(膵石を認めるもの，認めないもの)，閉塞性膵炎の4群に分類した．膵液および膵石は手術施行時に採取し，採取した膵液は速やかにプロテアーゼインヒビターを混和した後，遠心分離を行い，その上清を解析まで -80°C にて保管した．膵石は酢酸で溶解し，可溶性画分を限界ろ過により水に置換した成分と酢酸不溶性画分を1% SDSに溶解した成分，酢酸可溶性画分を限外濾過で濃縮した時に不溶化したものを1% SDSに再溶解した成分の3画分に分け解析を行った．

解析手法は収集したサンプルを電気泳動し，含有蛋白質を分離，分離像の違いによる疾患特異的蛋白質を検出した上で，質量分析により蛋白質を同定する．同定後は機能解析を行う予定である．

機能解析はpH drop assay (NaHCO_3 水溶液に CaCl_2 水溶液を添加した際， CaCO_3 の形成に伴いpHが低下することを利用し，同定蛋白質の存在下でpHの低下が亢進したか，すなわち CaCO_3 の結晶化が促進されたか否かを判定する方法)を行う予定である．