

- tion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet*; 2008; 40: 78-82.
2. Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet*; 2000; 25: 213-216.
  3. Chang YT, Wei SC, L PC, Tien YW, Jan IS, Su YN, et al. Association and differential role of PRSS1 and SPINK1 mutation in early-onset and late-onset idiopathic chronic pancreatitis in Chinese subjects. *Gut*; 2009; 58: 885.
  4. Oh HC, Kim MH, Choi KS, Moon SH, Park do H, Lee SS, et al. Analysis of PRSS1 and SPINK1 mutations in Korean patients with idiopathic and familial pancreatitis. *Pancreas*; 2009; 38: 180-183.
  5. Kume K, Masamune A, Kikuta K, Shimosegawa T. [-215G>A; IVS3+2T>C] mutation in the SPINK1 gene causes exon 3 skipping and loss of the trypsin binding site. *Gut*; 2006; 55: 1214.
  6. Shimosegawa T, Kume K, Masamune A. SPINK1, ADH2, and ALDH2 gene variants and alcoholic chronic pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*; 2008; 23: S82-S86.

#### G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
  - 1) Kume K, Masamune A, and Shimosegawa T. 第14回国際膵臓学会・第41回日本膵臓学会大会, 7月11-13日—福岡—. シンポジウム Genetic background of chronic pancreatitis in Japan. ポスター Chymotrypsin C gene variations in Japanese patients with Chronic Pancreatitis.
  - 2) Kume K, Masamune A, and Shimosegawa T. 18th UEGW 2010, 10月23-27日. Measurement of serum PSTI level might be useful to detect IVS3+2T>C (c.194+2T>C) mutation in the SPINK1 gene.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

## 早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査

研究報告者 伊藤鉄英 九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科 診療准教授

共同研究者

五十嵐久人（九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科），下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

### 【研究要旨】

慢性膵炎は進行性の難治性慢性疾患であり，根本的治療はなく非可逆性と考えられており，出来るだけ早期に発見し進行を防ぐことが重要となる．一方，慢性膵炎動物モデルにおいては，膵炎発症初期に治療を施行すれば，可逆的に正常に戻ることが報告されている．しかしながら，臨床において早期の慢性膵炎がどのような転帰をとるかは明らかでない．また，早期の慢性膵炎症例に治療を行うことで膵炎進展を抑えられ，可逆性に正常に戻るのかも明らかではない．本研究では，早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診症例の病態および治療の有無による転帰を検討する目的にて，前向き予後調査を進行中である．平成22年12月20日まで計106症例が登録された．今回は，当科で早期慢性膵炎の診断を得て1年経過後に評価を施行してきた12例について検討した．症状は全例改善，膵酵素は有意に改善した．PFDは平均66.5%から72.9%と改善し，低値を示した11例中4例が正常化，1例が増悪した．EUSによる画像所見は8.3%のみ改善を認めた．早期の慢性膵炎の拾い上げと，早期からの治療・生活指導は慢性膵炎の患者のQOLを改善し，膵炎進行を阻止できる可能性がある．今後，本研究により早期慢性膵炎の実態が解明できると策定される．

### A. 研究目的

慢性膵炎は非可逆的に進行すると考えられているが，動物モデルでは早期治療で可逆性に改善することが報告されている．慢性膵炎臨床診断基準2009<sup>1)</sup>では，新たな試みとして早期慢性膵炎の疾患概念が取り入れられた．しかし，現時点では早期慢性膵炎の実態を把握するのは困難と考えられる<sup>2)</sup>．従って，早期慢性膵炎患者を前向きに追跡することによって早期慢性膵炎の病態を明らかにすることを本研究の目的とした．

### B. 研究方法

「慢性膵炎臨床診断基準2009」（表1）にて，早期慢性膵炎（慢性膵炎疑診例，早期慢性膵炎疑診例も含む）と診断された症例において，臨床徴候および画像所見について半年おきに2年間前向き予後調査を行い，調査票に記入する．調査施設は，本研究班の班員および研究協力者の施設とした．調査表の内容は主に患者さんの背景，生活歴，症状，血液・尿検査データ，画像所見，治療内容および診断の推移・転

表1 慢性膵炎臨床診断改訂基準

（慢性膵炎の診断項目）

- ①特徴的な画像所見
- ②特徴的な組織所見
- ③反復する上腹部痛発作
- ④血中または尿中膵酵素値の異常
- ⑤膵外分泌障害
- ⑥1日80g以上（純エタノール換算）の持続する飲酒歴

- 慢性膵炎確定：a, bのいずれかが認められる。
  - a. ①または②の確定所見。
  - b. ①または②の準確定所見と，③④⑤のうち2項目以上。
- 慢性膵炎準確定：①または②の準確定所見が認められる。
- 早期慢性膵炎：③～⑥のいずれか2項目以上と早期慢性膵炎の画像所見が認められる。

注2. ①，②のいずれも認めず，③～⑥のいずれかのみ2項目以上有する症例のうち，他の疾患が否定されるものを慢性膵炎疑診例とする．疑診例には3か月以内にEUSを含む画像診断を行うことが望ましい．

注3. ③または④の1項目のみ有し早期慢性膵炎の画像所見を示す症例のうち，他の疾患が否定されるものは早期慢性膵炎の疑いがあり注意深い経過観察が必要である

付記. 早期慢性膵炎の実態については，長期予後を追跡する必要がある．

婦である。調査対象者の年齢、性別、身長体重の推移、成因、糖尿病の有無、飲酒歴、喫煙歴、上腹部痛・背部痛の有無、便通、血中・尿中の膵酵素、膵外分泌機能試験である(BT-PABA試験)、HbA1c、これらの推移を記載する。ただし、BT-PABA試験は本調査では1年毎の施行とする。これらの項目は、慢性膵炎患者の診療において、通常画像検査では、腹部超音波検査(US)、CT検査またはMRI検査、超音波内視鏡(EUS)または膵管造影(ERP)の推移を記載する。US検査は侵襲がなく通常の慢性膵炎の診療では半年おきに行われている。また、CTおよびMR検査は通常の慢性膵炎の診療では1年おきに行われているので、本調査でも1年毎の施行とする。EUS検査は1年毎の施行、ERP検査は侵襲のある検査であるため、可能であれば施行すれば良いとした。さらに、治療内容の経過の調査および診断の推移・転帰を記載する。症例の登録可能期間は各施設における倫理委員会での承認日より2010年12月末とした。また、予定登録者数は100名とした。

早期慢性膵炎の疫学調査の解析は、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>3)</sup>を用いて行う。

(倫理面への配慮)

本研究は主任研究者の所属する東北大学大学倫理委員会ですでに承認を受けている(承認番号:第2008-176号)。実施は「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日文科科学省・厚生労働省平成14年7月1日施行)に従い施行した。

## C. 研究結果

### 1. 早期慢性膵炎症例

早期慢性膵炎とは慢性膵炎臨床診断基準2009(表1)の確診および準確診にはあてはまらないが、③反復する上腹部痛発作、④血中/尿中膵酵素値の異常、⑤膵外分泌機能障害、⑥1日80g以上の持続する飲酒歴、のいずれか2項目以上を有し、かつ下記に示す早期慢性膵炎の画像所見(表2)を有する症例である。また、③または④の1項目のみ有し早期慢性膵炎の

表2 早期慢性膵炎の画像所見

- a, b のいずれかが認められる。
- a. 以下に示す EUS 所見 7 項目のうち、(1)~(4)のいずれかを含む 2 項目以上が認められる。
- (1) 蜂巣状分葉エコー(Lobularity, honeycombing type)
  - (2) 不連続な分葉エコー(Nonhoneycombing lobularity)
  - (3) 点状高エコー(Hyperechoic foci; non-shadowing)
  - (4) 索状高エコー(Stranding)
  - (5) 嚢胞(Cysts)
  - (6) 分枝膵管拡張(Dilated side branches)
  - (7) 膵管辺縁高エコー(Hyperechoic MPD margin)
- b. ERCP 像で 3 本以上の分枝膵管に不規則な拡張が認められる。

表3 登録状況 平成22年12月20日現在

施設名	総数	早期	疑診	早期疑
福島県立医科大 2内科 (入澤先生)	34	26	8	0
九州大学 肝膵胆道内科(伊藤)	36	28	1	7
東北大学 消化器内科 (下瀬川先生, 廣田先生)	7	4	2	1
関西医科大 消化器内科 (岡崎先生)	5	2	3	0
昭和大学医学部 消化器内科 (吉田先生)	5	1	2	2
札幌厚生病院 第2消化器内科 (宮川先生)	7	6	1	0
藤田保健衛生大学病院 消化器内科(乾先生)	2	2	0	0
産業医科大 第3内科 (木原先生)	1	1	0	0
神戸大学 消化器内科 (増田先生)	3	3	0	0
滋賀医科大 消化器内科 (稲富先生)	1	1	0	0
京都府立医科大 消化器内科 (保田先生)	1	1	0	0
奈良県立医科大 第3内科 (植村先生)	5	0	0	5
計	107	75	17	15

画像所見を示す症例のうち、他の疾患が否定されるものは早期慢性膵炎の疑いがあり、注意深い経過観察が必要である。

### 2. 慢性膵炎疑診症例

慢性膵炎疑診例とは慢性膵炎臨床診断2009(表1)の確診および準確診にはあてはまらないが、③~⑥のいずれかのみ2項目以上有する症例のうち、他の疾患が否定されるものを慢性膵炎疑診例とする。疑診例には3か月以内にEUSを含む画像診断を行うことが望ましい。

### 3. 登録状況

平成22年12月20日までの調査で合計106症例が登録されている(表3)。

#### 4. 早期慢性膵炎症例1年後の病態変化

九州大学病院で早期慢性膵炎の診断を得て1年経過後に評価を施行できた12例(男性5例, 女性7例)について, 診断時と1年後の症状・血中膵酵素(リパーゼ, 膵型アミラーゼ)・膵外分泌(PFD試験)・画像所見(超音波内視鏡)について評価を行った. なお, 診断後にフオイパンと消化酵素薬が全例, 制酸薬11例, ビソルボン3例に投与されている.

早期慢性膵炎の臨床項目は①反復する上腹部痛発作を12例(100%), ②血中膵酵素異常10例(83%), ③膵外分泌機能障害11例(91.7%), ④1日80g以上の持続飲酒歴2例(16.7%)に認め, 2項目満たす症例が2例(16.7%), 3項目8例(66.6%), 4項目2例(16.7%)であった(表4). 早期慢性膵炎の画像所見を超音波内視鏡(EUS)では全例(100%)に異常を認めたが, 膵管造影(ERP)では82%(9/11)であり, EUSが優れていた(表4). EUSでの早期慢性膵炎所見の各項目酔う成立を表5に示す. 高率に陽性である項目は膵実質の異常所見である点状高エコー, 索状高エコーであり, ついで膵管の異常所見である分枝膵管の拡張および膵管辺縁高エコーであった(表5). 1年後の評価では, 上腹部痛は全例改善, 膵酵素は有意に改善した(図1). PFD試験は平均66.5%から72.9%と有意に改善し, 異常を示していた11例中4例(36.4%)が正常化, 1例(9.1%)が増悪した(図2). EUSによる画像所見は8.3%(1/12)のみ改善を認めたが, その他では変化はなかった(図

2). なお, 理学的所見である上腹部圧痛, 背部叩打痛も全例改善していた. 最終的に1年後の評価では全例早期慢性膵炎のままであった.

#### D. 考察

慢性膵炎は進行性の難治性慢性疾患であり, 持続・反復する膵炎により膵組織が破壊され, 徐々に機能障害(膵内外分泌障害)をきたす疾患

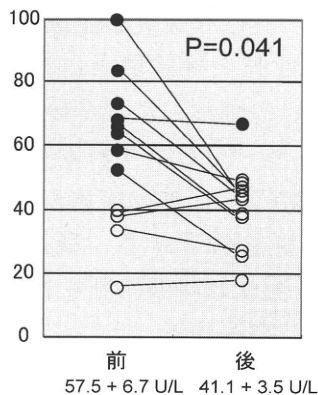
表4 早期慢性膵炎の診断

早期慢性膵炎の臨床項目	
①反復する上腹部痛発作を	12/12(100%)
②血中膵酵素異常	10/12(83.3%)
③膵外分泌機能障害	11/12(91.7%)
④1日80g以上の持続飲酒歴	2/12(16.7%)
2項目満たす症例	2/12(16.7%)
3項目満たす症例	8/12(66.6%)
4項目満たす症例	2/12(16.7%)
早期慢性膵炎の画像所見	
超音波内視鏡(EUS)	12/12(100%)
膵管造影(ERP)	9/11(81.8%)

表5 EUS早期慢性膵炎所見の各項目の陽性率

(1) 蜂巣状分葉エコー (Lobularity, honeycombing type)	1/12	8.3%
(2) 不連続な分葉エコー (Nonhoneycombing lobularity)	0/12	0%
(3) 点状高エコー (Hyperechoic foci; non-shadowing)	11/12	91.7%
(4) 索状高エコー(Stranding)	6/12	50%
(5) 嚢胞(Cysts)	0/12	0%
(6) 分枝膵管拡張(Dilated side branches)	5/12	41.7%
(7) 膵管辺縁高エコー (Hyperechoic MPD margin)	5/12	41.7%

a) 血清リパーゼ



b) 血清膵型アミラーゼ

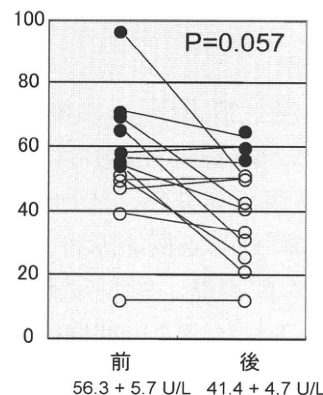


図1 膵特異的酵素の推移

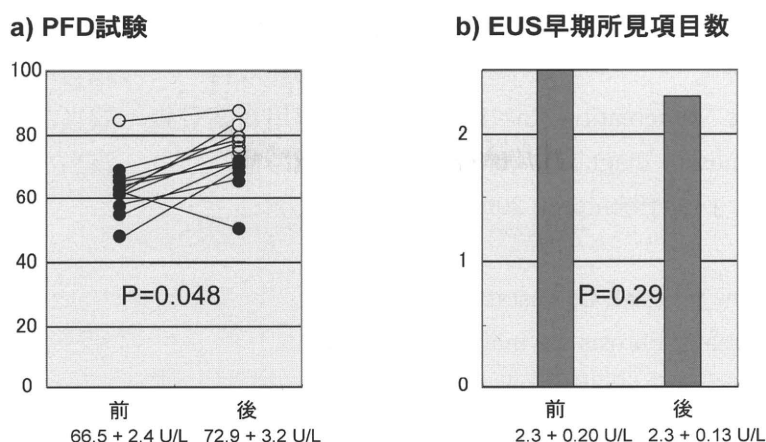


図2 PFD試験およびEUS所見の推移

と考えられている<sup>4)</sup>。根本的治療法はなく非可逆性であるため、出来るだけ早期に発見し進行を防ぐことが重要となる。さらに、慢性膵炎は膵癌の第一番目のリスクファクターであり、慢性膵炎を母体として膵癌が発症すると考えられている<sup>5)</sup>。一方、慢性膵炎動物モデルにおいては、膵炎発症初期に治療を施行すれば、可逆性に正常に戻るということが報告されている<sup>6,7)</sup>。また、慢性膵炎長期予後調査では蛋白分解酵素投与にて慢性膵炎の進展を押さえ膵性糖尿病の発症を抑制した報告もある<sup>8)</sup>。しかしながら、臨床において早期慢性膵炎がどのような転帰をとるかは明らかでない。さらには、早期の慢性膵炎症例に治療を行うことで膵炎進展を抑えられるのか、また可逆性に正常に戻るのかも明らかではない。当科で早期慢性膵炎の診断を得て1年経過後に評価を施行できた12例では上腹部痛・背部痛は全例改善し、血清膵酵素のリパーゼは有意に改善した。さらに、PFD試験は平均66.5%から72.9%と有意に改善し、異常を示していた11例中4例(36.4%)が正常化していた。一方、EUSによる画像所見は8.3%(1/12)のみしか改善を認めず、今後の経過でどういう変化を呈するのか興味深い。この結果から、早期の慢性膵炎の拾い上げと、早期からの治療・生活指導は慢性膵炎の患者のQOLを改善し、膵炎進行を阻止できる可能性が示されたが、本研究の今後の長期の検討が必要と思われる。

早期慢性膵炎の疾患概念を確立することは、慢性膵炎患者の生活指導<sup>9)</sup>、治療、予後改善を考える場合、極めて重要な作業であると考えら

れる。したがって本臨床研究では、早期慢性膵炎の病態および治療の有無による転帰を検討する目的にて、前向き予後調査を実施する計画をしたが、本研究により早期慢性膵炎の予後および治療の有用性が解明されると考えられる。

## E. 結論

慢性膵炎の臨床診断基準2009の早期慢性膵炎と診断された症例において、早期慢性膵炎の病態を明らかにすることを目的として、前向きに予後調査を行うことを計画し、現在進行中である。本研究により、①早期慢性膵炎および慢性膵炎の疑診例の予後および治療の有用性が解明、②早期慢性膵炎および慢性膵炎の疑診例の管理、治療方針が決定できると考えられ、今後、明確な治療指針の作成をおこない、一般臨床家に還元できるものとなることを策定する。

## F. 参考文献

- 慢性膵炎臨床診断基準2009. 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. 膵臓 2009; 24: 645-646.
- 佐田尚宏. 慢性膵炎臨床診断基準2009. 診断基準の解説—6. 早期慢性膵炎の概念— 膵臓 2009; 24: 676-679.
- 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.
- 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

- 1) 伊藤鉄英, 五十嵐久人, 安田幹彦, 大野隆真, 藤森 尚, 中村太一, 板場壮一, 高柳涼一. 慢性膵炎臨床診断基準2009. 現行基準と改訂基準の比較—2. 現行基準との比較—その2. *膵臓*, 2009; 24: 698-703.
- 2) 伊藤鉄英. 慢性膵炎の最近の知見. *臨牀と研究* 2010; 87: 1137-1142.

### 2. 学会発表

- 1) 大野隆真, 中村太一, 藤森 尚, 五十嵐久人, 板場壮一, 麻生 暁, 中村和彦, 伊藤鉄英, 松尾 享, 立花雄一, 久保宏明. 早期慢性膵炎と考えられる3症例. 第39回九州膵研究会 主題I (膵炎の診断と治療: 最近の話題), 2009年10月, 福岡.

## 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

## 慢性膵炎の断酒・生活指導指針作成に関する報告

研究報告者 伊藤鉄英 九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科 診療准教授

### 共同研究者

中村太一，藤森 尚，大野隆真，五十嵐久人（九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科）

丸山勝也（独立法人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，消化酵素薬内服下の糖質，タンパク質，ビタミン補充や，薬物療法として消化酵素薬，制酸薬の内服がある．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．これまでに現在の慢性膵炎患者に対する断酒・生活指導の現状についてアンケートによる質問紙法を用いることにより，その問題点，改善すべき点を抽出し，膵疾患専門医においても断酒指導，および生活指導に関して十分な指導ができない状況であることが判明した．この結果を基にし，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グループ委員に依頼し，Delphi法を用いたワーキンググループ委員による相互評価を行った．1回目および2回目の相互評価によって内容の整合性および引用文献などの修正を行い，評価点は2回ともに平均7点以上であり各委員間での同意を得た．2回目の相互評価に対する修正を加えたのち，3名の評価委員による最終評価を行い，評価委員の指摘に対して修正を加え，最終指針を作成し日本膵臓学会雑誌「膵臓」にて報告した．本指針の公開により，慢性膵炎患者の実診療にあたる一般臨床医およびコメディカルスタッフの一助になると思われ，一方で，慢性膵炎患者およびその家族においてははまだ活用できる手引は少なく，今後，患者家族にとって有用な断酒，生活指導に関する手引およびパンフレット作成を目指していくこととする．

### 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，アルコール性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．そのため本研究では現在の栄養指導および断酒指導の現況を調査し，実際の臨床現場において有用な具体的な指導指針案を作成することを目的とした．

### B. 研究方法

これまで慢性膵炎の断酒・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，現在の問題点を抽出した．それを基にし，指針案に記載すべき項目を作成し，担当ワーキンググループ(WG)委員を選任，各項目の指針案作成を依頼した．本指針は断酒指導，栄養指導と

いう Evidence の少ない領域であるため、各指針案の評価は Delphi 法を用いた相互評価の形式をとることとする。相互評価を2回行い、平均7点以上を以って同意とみなす。各相互評価に対して各担当委員が修正を行い、2回目の相互評価終了後、最終案を作成し、3名の評価委員で最終評価を行う。評価委員の了承の後、日本膵臓学会雑誌「膵臓」にて一般公開する。

### C. 研究結果

前回のアンケート結果をもとに問題点を抽出し、指針の概略を作成した。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置いた構成とした(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WG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州大学の医師8名で内容の整合性、および草案の方向性について吟味し、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<sup>3)</sup>(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<sup>4)</sup>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、再度、WG委員によって追加作成することとした。委員に再度修正、追加が施され、本草案原稿に対して1回目のDelphi法を用いた相互評価を行った(表2)。Delphi法における目標平均点は7点以上であり、それをもって合意とみ

表1 慢性膵炎の断酒・生活指導指針の構成

序
下瀬川 徹(東北大学大学院 消化器病態学分野) (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:
慢性膵炎の断酒・生活指導の現況
中村 太一(九州大学病院 肝臓膵臓胆道内科)
伊藤 鉄英(九州大学病院 肝臓膵臓胆道内科)
慢性膵炎の診断
宮川 宏之(札幌厚生病院第二消化器科)
慢性膵炎の症状
神澤 輝実(東京都立駒込病院内科)
慢性膵炎の予後
成瀬 達(みよし市民病院)
各論:
慢性膵炎における栄養療法 (ア)消化吸収障害・栄養障害 の評価
大野 隆真(九州大学病院 肝臓膵臓胆道内科)
慢性膵炎における栄養療法 (イ)代償期と非代償期
中村 太一(九州大学病院 肝臓膵臓胆道内科)
伊藤 鉄英(九州大学病院 肝臓膵臓胆道内科)
慢性膵炎における栄養療法 (ウ)栄養指導の実際
山口 貞子(九州大学病院 栄養管理室)
アルコールが慢性膵炎に及ぼす影響
石黒 洋(名古屋大学大学院健康栄養医学)
アルコール性膵症について
佐田 尚宏(自治医科大学 消化器・一般外科)
慢性膵炎における断酒療法 (ア)アルコール依存症のスク リーニング法
慢性膵炎における断酒療法 (イ)断酒指導方法
慢性膵炎における断酒療法 (ウ)アルコール依存症専門施 設
丸山 勝也(国立病院機構久里浜アルコール症センター)
喫煙が慢性膵炎に及ぼす影響
廣田 衛久(東北大学病院 消化器内科)
慢性膵炎における禁煙療法(禁煙補助療法)
佐藤 晃彦(栗原市立栗原中央病院内科)
膵性糖尿病患者への対応 (ア)診断
膵性糖尿病患者への対応 (イ)食事指導
中村 光男(弘前大学医学部保健学科病因・病態検査学)
丹藤 雄介(弘前大学内分泌代謝内科)
膵性糖尿病患者への対応 (ウ)インスリン療法の留意点
膵性糖尿病患者への対応 (エ)低血糖時の対応
五十嵐 久人(九州大学病院 肝臓膵臓胆道内科)
慢性膵炎における薬物療法 (ア)消化酵素
片岡 慶正(大津市民病院)
保田 宏明(京都府立医科大学大学院消化器内科学)
慢性膵炎における薬物療法 (イ)蛋白分解酵素阻害薬
木原 康之(産業医科大学 消化器・代謝内科)
慢性膵炎における薬物療法 (ウ)胃酸抑制薬
清水 京子(東京女子医科大学消化器内科)
慢性膵炎における薬物療法 (エ)脂溶性ビタミン薬
片岡 慶正(大津市民病院)
慢性膵炎における薬物療法 (オ)蛋白栓溶解療法
大原 弘隆(名古屋市立大学大学院消化器代謝内科学)
慢性膵炎患者に対する服薬指導
村上 裕子(九州大学病院 薬剤部)
慢性膵炎患者に対する生活指導(看護師の立場から)
畑迫 実葉香(九州大学病院 看護部)

表2 相互評価結果

目次	1回目	2回目
1. 慢性膵炎の断酒・生活指導の現況	8.4	9.0
2. 慢性膵炎の診断	7.1	8.4
3. 慢性膵炎の症状	8.7	8.7
4. 慢性膵炎の予後	8.9	8.9
5. 慢性膵炎における栄養療法 (ア)消化吸収障害・栄養障害の評価	7.8	8.2
6. 慢性膵炎における栄養療法 (イ)代償期と非代償期	7.8	8.4
7. 慢性膵炎における栄養療法 (ウ)栄養指導の実際	7.6	8.5
8. アルコールが慢性膵炎に及ぼす影響	8.5	8.7
9. アルコール性膵症について	8.5	8.7
10. 慢性膵炎における断酒療法 ①アルコール依存症のスクリーニング法	8.9	9.0
11. 慢性膵炎における断酒療法 ②断酒指導方法	8.7	8.9
12. 慢性膵炎における断酒療法 ③アルコール依存症専門施設	8.8	8.9
13. 喫煙が慢性膵炎に及ぼす影響	8.7	8.9
14. 慢性膵炎における禁煙療法 (ア)禁煙補助療法	8.5	8.8
15. 膵性糖尿病患者への対応 (ア)診断	8.7	8.8
16. 膵性糖尿病患者への対応 (イ)食事指導	8.5	8.8
17. 膵性糖尿病患者への対応 (ウ)インスリン療法の留意点	8.6	8.8
18. 膵性糖尿病患者への対応 (エ)低血糖時の対応	8.6	8.9
19. 慢性膵炎における薬物療法 (ア)消化酵素	8.5	8.9
20. 慢性膵炎における薬物療法 (イ)蛋白分解酵素阻害薬	8.4	8.7
21. 慢性膵炎における薬物療法 (ウ)胃酸抑制薬	8.5	8.8
22. 慢性膵炎における薬物療法 (エ)脂溶性ビタミン薬	8.6	8.8
23. 慢性膵炎における薬物療法 (オ)蛋白栓溶解療法	8.5	8.7
24. 慢性膵炎患者に対する服薬指導	8.0	8.7
25. 慢性膵炎患者に対する生活指導(看護師の立場から)	7.6	8.6
全項目の平均	8.4	8.7

なされる。1回目の相互評価の時点ですでに全項目7点以上であったが、さらなる改善のため再度修正すべき点を委員に依頼し、2回目の相互評価を行った(表2)。2回目の相互評価では全項目8点以上と大きな改善を認め、本原稿を以って最終案とし3名の評価委員に最終評価をお願いした。評価委員の指摘に対して

最終修正を加え、本研究の成果を日本膵臓学会雑誌「膵臓」(vol. 25 (2010), No. 6)にて公表することとした。

#### D. 考察

これまで慢性膵炎の最大の原因である多量飲酒や、病態進展作用がある喫煙について、その病因としての重要性は感じながらも、具体的にどのように治療すればよいのかははっきりとしない部分が多かったと思われる。また食事指導に関しても慢性膵炎の食事内容はその病態および病期によって異なり、また実際の指導は栄養士が主に行うため、病期に対する説明を栄養士にも十分する必要性がありながら、なかなか実行できていない状況がある。実際に、これらの問題点は今回の実態調査で慢性膵炎患者を実際に診療している医師、医療スタッフにおいても、具体的な治療法についてはあまり周知されていないことが判明し、有効かつ具体的に指導できている医療者は少なかったのではないかと推察された。今回、そのようなあいまいな指導方針が本指針により具体的かつ詳細に示すことができたのではないかと考える。

今回我々は、慢性膵炎治療において一番重要であるアルコール摂取中止、禁煙治療および腹痛や体重減少に対する食事療法について、その問題点を明らかにし、臨床に携わる医療者にとって有用な指導指針を作成した。また、慢性膵炎治療に用いられるインスリン製剤を含めた薬物療法についても、その作用、副作用を詳細に示した。薬剤師や看護師においても実際の服薬指導や患者生活指導に関して難渋する点がこれまでであったと思われるが、具体的な指導指針を提示できたと思われる。以上より本指針は患者のアルコール依存症に対する治療や持続的に悩まされる腹痛を改善することができ、患者のQOLと生命予後を改善するためには大変有意義なものであると考える。

以上をまとめると、慢性膵炎の断酒および生活指導指針を確立することは、慢性膵炎患者の治療、予後改善に非常に有意義であり、また本研究は主に医療者対象であったが、慢性膵炎患者や、その家族に対するアルコール依存症の治

療方法の提示や実際の食事マニュアルなどを作成することが、さらに慢性膵炎治療において有意な効果をもたらすと考えられる。

## E. 結論

患者および患者家族 QOL, 生命予後改善を目的として、慢性膵炎における断酒・生活指導指針を作成した。本研究により①慢性膵炎患者における断酒指導, ②食事指導, ③服薬指導, ④生活指導が明示され、実際の臨床現場において医療スタッフの拠所となると考えられる。今後、患者およびその家族を対象としたマニュアルの作成を行い、日常生活における問題点を明らかにし、具体的な食事内容および生活スタイルなどを提案する。

## 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.
2. 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.
3. 丸山勝也．アルコール依存症の早期治療．新名医の最新治療2009．医療新聞社．
4. 菅野健太郎．慢性膵炎診療ガイドライン．日本消化器病学会編．東京：南江堂，2009.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 慢性膵炎の断酒・生活指導指針．膵臓 2010; 25(6).

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

## 経口蛋白分解酵素阻害薬を含む慢性膵炎治療の実態

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

### 共同研究者

伊藤鉄英（九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科），木原康之（産業医科大学医学部第三内科学）  
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学），廣田衛久（東北大学消化器内科）  
正宗 淳（東北大学消化器内科），下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

### 【研究要旨】

経口蛋白分解酵素阻害薬(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が、明確な EBM は乏しく、慢性膵炎における長期治療効果についての実態も明らかでない。昨年度は京滋地区での実態調査を報告したが、今回さらに明らかにする目的で、本年度は慢性膵炎全国症例2009年2次調査1,504例について解析した。疼痛を有する例は808例(54%)であり、部位は心窩部が63%と最も多く、背部は21%であった。鎮痛薬の使用は176例(12%)でその63%はNSAIDであった。胃酸抑制薬の使用は639例(42%)で、H2プロロッカーは377例、PPIは241例でそれぞれ有効例は33%であった。消化酵素薬は419例(28%)に使用されていたが、疼痛に対しての有効例は46例のみであった。経口PI治療は過去の使用を含めて702例(45.7%)に行われていた。その80%は確定例であり、約10%は疑診例であった。PI治療開始時に腹痛を有し、腹痛に対する有効性が明らかな例は60%であった。有効と評価された例の3/4以上はPI治療が継続され、PI治療継続中484例の43%は腹痛が無くても内服継続されていた。

### A. 研究目的

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<sup>1)</sup>。腹痛に対する短期的治療効果については一定の評価<sup>2~4)</sup>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<sup>1)</sup>。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か？長期投与の進展抑制効果はどうか？などについては全く不明であった。

平成20年度<sup>5)</sup>と21年度<sup>6)</sup>は、京滋地区3,200施設に対するアンケート調査から経口PI使用実態を解析した。結果として、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く、治療の継続性については“適正使用量で投与継続”もしくは“症状消失で減量“で治療

されていることが判明した。また、従来からの慢性膵炎臨床診断基準(2001年)での確定および準確定に合致しない慢性膵炎と思われる症例(早期慢性膵炎を含めた疑診例)に対して、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。

本年度は経口PIを含む慢性膵炎治療の実態を明らかにする目的で、慢性膵炎全国調査2007年度症例に対する2009年2次調査集計1,504例について解析した。

### B. 研究方法

本研究班で実施した慢性膵炎全国調査2007年度症例(全国の内科、外科標榜の13,774診療科から層化無作為抽出法により抽出した3,207診療科を対象)に対する2次調査(慢性膵炎患者ありとの回答のえられた1,110診療科を対象)の結果、2009年12月までに調査票が回収され

た慢性膵炎症例が対象である<sup>7)</sup>。2009年度集計1,504例のデータベースから、慢性膵炎の治療実態について、疼痛の有無、疼痛の部位とともに経口PI治療の実態と有効性について解析した。鎮痛薬、胃酸抑制薬、抗コリン薬さらには消化酵素薬による慢性膵炎治療の実態をあわせて解析した。

(倫理面への配慮)

この臨床研究については、研究代表者(下瀬川 徹)の所属する東北大学医学部倫理委員会の承認(受付番号:2008-178)および大津市民病院倫理委員会(受付番号:95)の承認を受けている。2次調査に際しては患者の個人情報に留意し、個人名、生年月日、施設IDなど患者個人を特定できる可能性のある情報は調査票に記載しない方法をとった。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16年12月28日全部改正)にしたがって行った。

### C. 研究結果

#### 1. 慢性膵炎全国調査症例の背景と疼痛について

慢性膵炎全国調査1,504例の性別は男性1,193例,女性311例であり,調査時点での平均年齢は59.7歳であった。内訳は確定例1,202例(80%),準確定例149例(10%),臨床的疑診例120例(8.0%)その他30例(2.0%)であった。成因別

ではアルコール性が最も多く840例(55.9%),次いで特発性264例(17.6%)であった。その他多様な成因に分類されたが,いずれも8%未満であった。

疼痛を有する例は1,504例中808例(53.7%)で,その内訳は男性638例,女性170例と圧倒的に男性優位であった。疼痛の部位として心窩部484例(63.3%),背部162例(21.2%),左季肋部45例(5.9%),右季肋部26例(3.4%),臍周囲部15例(2.0%),下腹部16例(2.0%)であった(図1)。疼痛の間隔としては43%が無記入~不明であったが,間歇性が46%,持続性が11%という結果であった。

#### 2. 経口PI治療の実態

経口PI治療は現在使用中484例と過去の使用歴218例を合わせて1,504例中702例(46.7%)に行われていた(表1)。その中で現在使用中484例中381例(78.7%),過去の使用歴218例中

表1 慢性膵炎1,504例における経口蛋白分解酵素阻害薬(PI)治療の実態

経口PI	例数	%
現在使用中	484	32.2
過去の使用歴あり	218	14.5
使用歴なし	323	21.5
不明	161	10.7
無記入	318	21.1
計	1,504	100

} 702例(45.7%)

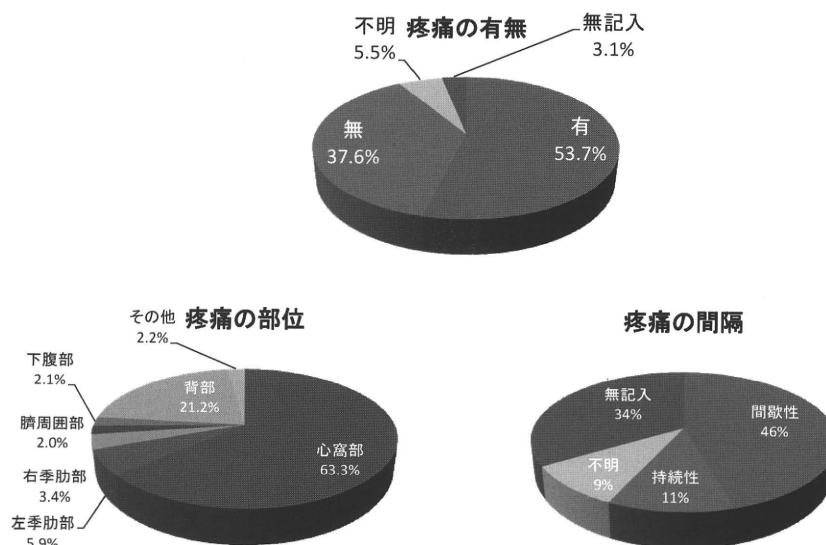


図1 慢性膵炎全国調査1,504例(2009年2次集計)における疼痛の頻度と性状

174例(79.8%)といずれも確診例が圧倒的に多かった。

現在PI使用中484例における治療開始時の疼痛についての検索では、疼痛ありは130例(27%)、疼痛なしは66例(13%)であったが、不明～未記入は288例(60%)であった(図2)。現在PI使用中でありながら現在も疼痛ありは88例(18%)、疼痛なしは209例(43%)、未記入186例(39%)であった。

治療開始時疼痛に対する効果判定が可能であった193例において有効と判断された例は117例(60.6%)であり、開始時疼痛があった症例で現在も使用中は193例中130例(67.4%)、過去に使用は63例(32.6%)であった(図3)。

経口PIの効果と治療継続性について検討可能な限り検索した。PI有効例285例中219例は現在も使用中、63例は過去に使用であり、PI無効例19例中9例は現在も使用中、10例は過去に使用、PI効果不明279例中180例は現在も使用中、89例は過去に使用という状況が判明した(図4)。

### 3. 疼痛に対するその他の保存的内服治療の実態

鎮痛薬の使用は1,504例中176例(12%)に行われており、その内訳としてNSAIDが132例(63%)、ペンタジン45例(21%)、麻薬14例(7%)であった(図5)。疼痛に対するNSAIDの効果については132例中103例(78%)で有効と判定されていた。

抗コリン薬の使用は1,504例中67例(5%)のみであった。抗コリン薬の効果については67例中47例(70%)で有効とされていたが、抗コ

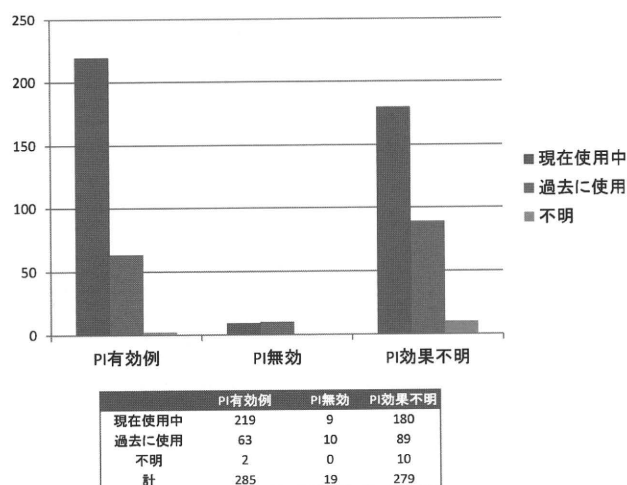
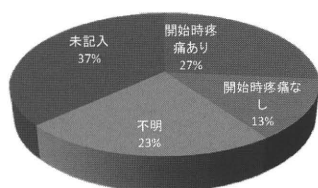


図4 経口PI治療の効果と内服治療継続性の検討について

現在P.I.使用中症例の開始時疼痛



現在P.I.使用中症例の疼痛の有無

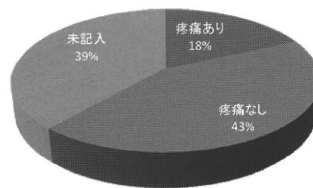
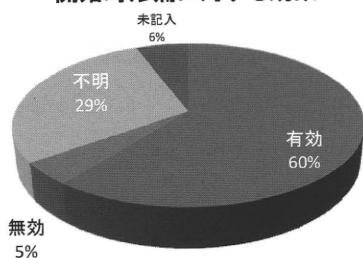


図2 現在P.I.使用中484例の経口PI内服開始時疼痛の有無と現在の疼痛有無について

開始時疼痛に対する効果



有効	117	60.6%
無効	9	4.7%
不明	56	29.0%
未記入	11	5.7%
計	193	100%

開始時疼痛あり



現在使用中	130	67.4%
過去に使用	63	32.6%
計	193	100%

図3 疼痛に対する経口P.I.の効果と使用状況—開始時に疼痛を有した193例の解析

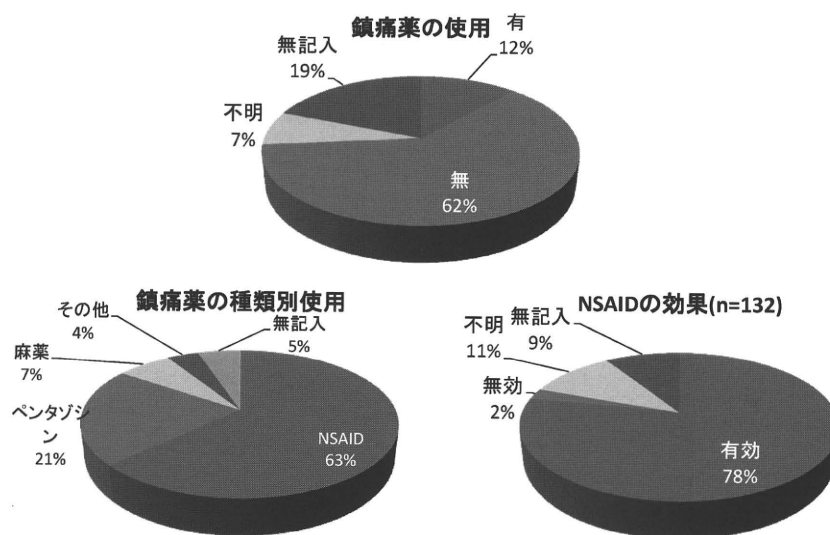


図5 慢性膵炎全国調査1,504例における鎮痛薬の使用状況と NSAID 使用132例における効果

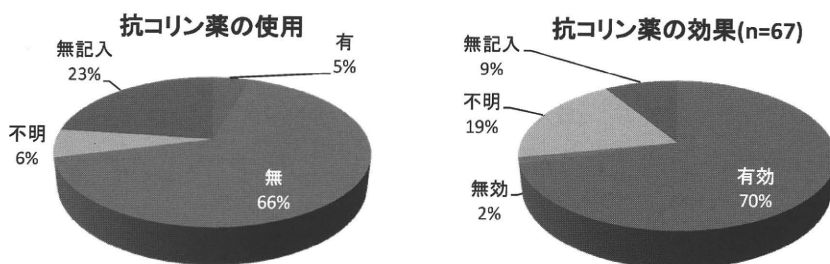


図6 慢性膵炎全国調査1,504例における抗コリン薬の使用状況と使用例67例における効果

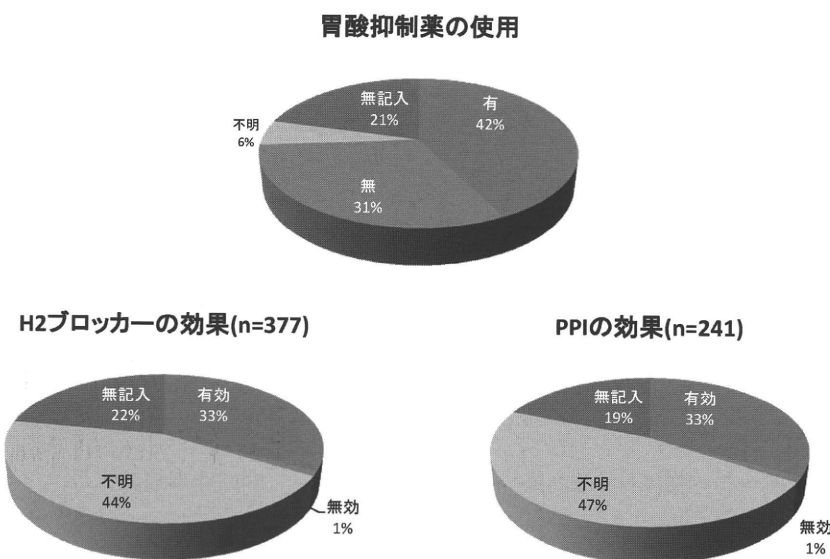


図7 慢性膵炎全国調査1,504例における胃酸抑制薬の使用状況と H2 ブロッカーとプロトンポンプ阻害薬(PPI)の効果

リン薬の使用なしが1,504例中998例(66%)という結果であった(図6)。

胃酸抑制薬の使用は1,504例中639例(42%)に行われており、その中で H2 ブロッカーの使用は377例、プロトンポンプ・インヒビター(PPI)の使用は241例であった(図7)。H2 ブロ

ッカーの効果については377例中不明167例(44%)、未記入84例(22%)を含めて無効4例(1%)に対して有効122例(33%)であった。PPIの効果については241例中不明113例(47%)、未記入46例(19%)を含めて無効3例(1%)に対して有効は79例(33%)であった。

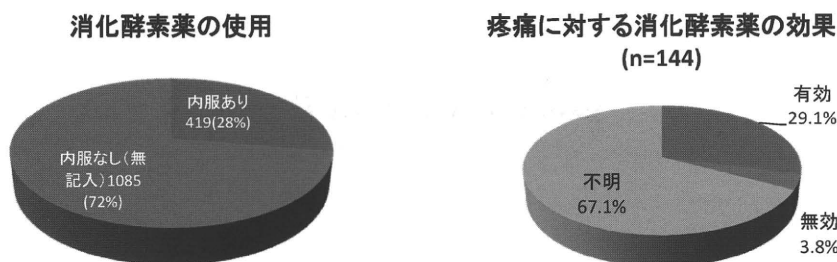


図8 慢性膵炎全国調査1,504例における消化酵素薬の使用状況と疼痛に対する消化酵素薬の効果

慢性膵炎1,504例中419例(28%)に消化酵素薬が使用されていたが、疼痛に対する消化酵素薬の効果判定が行われた症例は144例であった(図8)。その中で、有効は46例(29%)、無効は5例(4%)、不明62例(43%)、未記入31例(22%)という結果であった。

今回の全国2次調査集計では一日あたりの内服量、治療期間、効果判定時期あるいは治療の継続性については調査対象となっていない。

#### D. 考察

慢性膵炎は腹痛を繰り返す代償期に成因対策とともに腹痛のコントロールがその後の進展を阻止する上で重要な課題である。2009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(日本消化器病学会)”において浮き彫りとなったが、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かった<sup>1)</sup>。今回、慢性膵炎全国調査2次調査2009年度集計データベースから、疼痛対策としての経口PIの使用実態とともに他の保存的内服治療についてその実態を解析した。全国症例1,504例中808例に見られた疼痛に対して経口PIは702例(46.7%)に使用されており、胃酸抑制薬639例(42%)、消化酵素薬419例(28%)鎮痛薬176例(12%)、抗コリン薬67例(5%)に比して経口PI治療が最も多く行われていた。

現在PI使用中484例の検討において、現在も疼痛ありは88例(18%)に対して、疼痛なしは209例(43%)と圧倒的に多く、一方では治療開始時の疼痛に対する効果判定が可能であった193例において有効と判断された例は117例(60.6%)であり、開始時疼痛があった症例で現

在も使用中は193例中130例(67.4%)という結果であった。今回の調査では内服量、継続期間は調査対象となっていないが、経口PI治療が広く普及しており、疼痛に対する一定の治療効果があり、疼痛などの症状消失後も内服継続されている実態が明らかとなった。今回の調査症例は病院が対象であり、その約80%が慢性膵炎確定例であった。2007年度症例の2次調査であることから新たな慢性膵炎臨床診断基準2009<sup>8)</sup>の概念からすれば早期の段階の慢性膵炎が内包されている可能性は低いと推察される。疼痛対策だけではなく、長期展望からの進展抑制と視野から今後は新基準における早期慢性膵炎を主体にした全国調査の結果が待たれる。

#### E. 結論

慢性膵炎全国症例2009年2次調査1,504例について疼痛を有する症例の経口PI治療をはじめとする内科的保存療法の実態を調査した。疼痛を有する例は808例(54%)であり、部位は心窩部が主体であった。鎮痛薬の使用は176例(12%)でその63%はNSAIDであった。胃酸抑制薬の使用は639例(42%)で、H2ブロッカーは377例、PPIは241例でそれぞれ有効例は33%であった。消化酵素薬は419例(28%)に使用されていたが、疼痛に対しての有効例は46例のみであった。経口PI治療は過去の使用を含めて702例(45.7%)に行われていた。その80%は確定例であり、約10%は疑診例であった。PI治療開始時に疼痛を有し、疼痛に対する有効性が明らかな例は約6割であった。有効と評価された例の多くは疼痛が無くても内服継続されていた。経口PI治療が広く普及し、疼痛に対する一定の治療効果があり、疼痛などの症状消失後も内服継続されている実態が明らかと

なった。

## F. 参考文献

1. 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: pp 1-195.
2. Kanoh M, Ibata H, Miyagawa M, Matsuo Y. Clinical effects of camostat in chronic pancreatitis. Biomed Res 10 suppl 1: 145-50, 1989.
3. 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.
4. 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, pp 255-256.
5. 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.
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. 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. 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21年度総括・分担研究報告書 2010; 158-163.
7. 下瀬川徹, 廣田衛久, 正宗 淳, 濱田 晋, 木原康之, 佐藤晃彦, 木村憲治, 辻 一郎, 栗山進一. 慢性膵炎の実態に関する全国調査. 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21年度総括・分担研究報告書 2010; 135-138.
8. 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.

## 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（福島県立医科大学会津医療センター準備室）  
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（自治医科大学鏡視下手術部消化器・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】

慢性膵炎の合併症の一つである膵石に対する治療のうち，低侵襲に治療するために体外式衝撃波結石破碎療法や内視鏡治療が開発されているが，まだ標準化されていない．そこで，ワーキンググループを結成して，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．27個のクリニカルクエスチョン(CQ)を作成し，「治療」については，体外式衝撃波結石破碎装置(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にて文献検索を行い，CQ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，この最終案を他の班員に提示して意見を求めたうえで，修正を加えて最終ガイドラインとした．

### A. 研究目的

慢性膵炎は進行性の難治性慢性疾患であり，合併症であ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，ひいては慢性膵炎の進行を遅らせるものと期待される．

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碎療法や内視鏡治療が行われるが，前向きに検討した論文は極めて少なく，コンセンサスはまだ得られていない．そこで，今後の標準化のための指標とすることを目的に，ワーキンググループの中で膵臓専門医としてのコンセンサスからガイドラインを作成した．

### 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」作成した．

ガイドラインではクリニカルクエスチョン(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である「治療」は，体外式衝撃波結石破碎装置(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，クエスチョンに対する解答並びに解説を加えた．さらに，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．この最終案を他の班員に提示して意見を求めたうえで，修正を加えて最終ガイドラインとした．

(倫理面への配慮)

特になし．

### C. 研究結果

CQとしては，疾患概念と病態(膵石症と

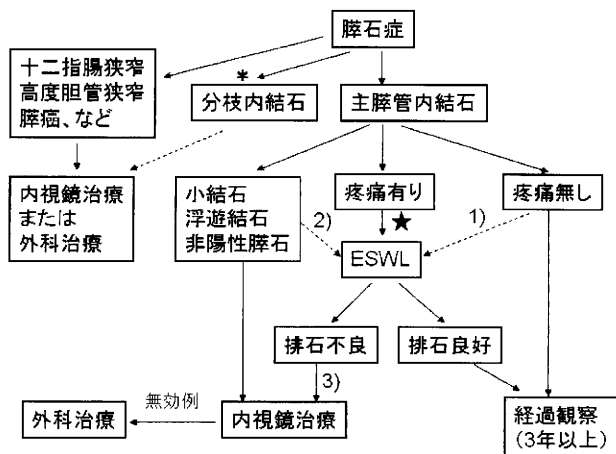


図 膵石治療のフローチャート。

- \*：分枝膵管内のみに結石がある症例を意味する。症状がなければ治療の対象にはならない。ただし、主膵管内結石に伴うものは適応となる場合がある。
- ★：膵尾部のみに結石が存在し、内視鏡を用いても排石不良が推測できるものは外科治療の対象となる。
- 1)：膵実質の萎縮を認めず膵石が主膵管に嵌頓している場合は、膵機能改善のために行われることがある。
- 2)：5～6 mm以下の小結石、浮遊結石、X線非陽性膵石などにおいては内視鏡治療が有効であるが、フォーカシングが可能であればESWLによる破砕を行う。
- 3)：十二指腸乳頭部狭窄や主膵管狭窄を有する場合には、それらに対する内視鏡治療を併用して排石を促進する。

は？臨床症状は？どんな合併症があるか？)、診断(血液検査は有用か？腹部単純X線検査は有用か？超音波検査は有用か？CT検査は有用か？MRI・MRCPは有用か？ERCPは有用か？EUSは有用か？)、治療(どのような症例を治療するか？治療法にはどのような方法があるか？その選択は？体外式衝撃波結石破砕療法(ESWL)：ESWLの適応は？ESWLの手技は？ESWLの成績は？ESWLの偶発症は？ESWLの長期成績は？内視鏡治療：内視鏡治療の適応は？内視鏡治療の手技は？内視鏡治療の成績は？内視鏡治療の偶発症は？内視鏡治療の長期成績は？外科的治療：外科的治療の適応は？外科的治療の手技は？外科的治療の成績は？外科的治療の偶発症は？外科的治療の長期成績は？)といった計27個の内容となった。

このガイドライン作成で得られたコンセンサスをもとに、膵石治療におけるフローチャートを作成した(図)。

#### 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、外科手術などが行われているが、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である。本ガイドラインでは膵臓専門医が実際に行っている治療法を中心に内視鏡治療の位置づけや方法を解説することを目的とした。

治療を行う対象となるのは、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主膵管または副膵管に存在する膵石症例である<sup>1~4)</sup>。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<sup>5)</sup>。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<sup>6~8)</sup>。

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結石除去術、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<sup>9,10)</sup>。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<sup>11)</sup>。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<sup>11)</sup>。

膵石に対する内視鏡的結石除去には膵石が小さい、膵石が嵌頓していないことなどの条件が必要である。大きさが5~6 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で結石除去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、とされている<sup>10)</sup>。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<sup>11)</sup>。

2001年から2005年までに本邦における膵石治療の多施設検討では、内視鏡治療では再発率が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)より多かった<sup>14)</sup>ことから、内視鏡治療の有用性が示唆される。

## 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. 乾 和郎, 五十嵐良典, 入澤篤志, 大原弘隆, 田妻 進, 廣岡芳樹, 藤田直孝, 宮川宏之, 佐田尚宏, 下瀬川徹. 慢性膵炎の合併症に対する内視鏡治療ガイドライン「膵石症の内視鏡治療ガイドライン」. *膵臓* 2010; 25(5): 553-557.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

9. 辻 忠男, 元鐘 馨, 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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) 乾 和郎, 芳野純治, 三好広尚, 服部昌志, 山本智支. 特集 膵炎: 診断と治療の進歩 II. 慢性膵炎 5. 膵石と合併症の治療. *日内会誌* 2010; 99(1): 62-67.
- 2) 乾 和郎, 五十嵐良典, 入澤篤志, 大原弘隆, 田妻 進, 廣岡芳樹, 藤田直孝, 宮川宏之, 佐田尚宏, 下瀬川徹. 慢性膵炎の合併症に対する内視鏡治療ガイドライン「膵石症の内視鏡治療ガイドライン」. *膵臓* 2010; 25(5): 553-557.
- 3) Kazuo Inui, Junji Yoshino, Hironao Miyoshi. Endoscopic approach via the minor duodenal Pappila. *Dig Surg* 27: 153-156.

### 2. 学会発表

- 1) Satoshi Yamamoto, Kazuo Inui, Junji Yoshino, Hironao Miyoshi, Takashi Kobayashi, Masashi Hattori. Long-term outcome of treatment for pancreatolithiasis

with extracorporeal shockwave lithotripsy.  
Barcelona. 2010.10.26.

- 2) 山本智支, 芳野純治, 乾 和郎, 若林貴夫, 奥嶋一武, 小林 隆, 三好広尚, 渡辺真也, 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, 鳥井淑敬. 膵石治療後における膵外分泌機能の長期経過. 第96回日本消化器病学会総会. 新潟. 2010.4.23.
- 3) 山本智支, 芳野純治, 乾 和郎, 若林貴夫, 奥嶋一武, 小林 隆, 三好広尚, 渡辺真也, 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, 鳥井淑敬. 膵石除去療法後における膵外分泌機能の長期経過. 第79回日本消化器内視鏡学会総会 東京. 2010.5.13.
- 4) 山本智支, 芳野純治, 乾 和郎, 若林貴夫, 三好広尚, 小林 隆, 服部昌志, 服部信幸, 小阪俊仁, 友松雄一郎, 松浦弘尚, 成田賢生, 鳥井淑敬, 森 智子, 三川雅人. 膵仮性嚢胞を合併した膵石症の治療成績と長期経過. 横浜. 2010.10.15.

#### 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