

2009年度集計の解析(平成22年度)から、開業医、診療所ならびに種々の規模の病院医療機関における経口PIの使用実態を調査した。

B. 研究方法

研究1. 京滋地区における2つのアンケート調査を行った。平成20年度は「京滋膵疾患フォーラム」での“今後の慢性膵炎診療のあり方を巡る”講演会において、参加医師にアンケート調査⁷⁾を行った。①勤務形態、②専門、③慢性膵炎症例数、④慢性膵炎診断基準(2001年)で確診、準確診に合致しない“慢性膵炎”と思われる症例数(疑診例や早期慢性膵炎)、⑤上記④の慢性膵炎に対する治療法、⑥上記④の“慢性膵炎”に対する経口PI治療数、⑦経口PI投与継続の有無、⑧経口PIの投与期間と長期投与例の理由、⑨1年以上継続する経口PI治療症例数、⑩使用する経口PI薬剤名についてアンケートを行った。平成21年度は経口PIの使用実態をさらに広範囲に調査する目的で、京滋地区における診療所を含む医療機関3,200施設に郵送法でけるアンケート調査⁸⁾を行った。チェックマーク方式の簡潔な調査内容で返信封筒による回答形式とした。内容は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経口PI薬剤名の7項目である。

研究2. 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、回収された2009年度集計⁹⁾症例1,504例のデータベースを用いて、平成22年度は慢性膵炎の治療実態について解析した。疼痛の有無、疼痛の部位、経口PI治療の実態と有効性について解析した。同時に、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)

京滋地区におけるアンケート調査はいずれも、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。平成22年度研究に用いた全国調査2次調査集計については、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)。このデータ解析については、大津市民病院倫理委員会(受付番号95)の承認を受けた。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日文部科学省・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

研究1.

平成20年度の調査では110名中64名の医師からアンケート回収できた。詳細はすでに報告⁷⁾したが、消化器を専門とする医師は全体の52%で、その内訳は開業医26名、病院勤務医28名、大学勤務医10名であった。慢性膵炎の年間診療症例数のアンケートでは、30名以上の大学勤務医もみられたが、病院勤務医および開業医の半数は年間 ≤ 5 名であり、全体として ≤ 5 名が53%、5-10名が27%であった。当時用いられていた慢性膵炎診断基準(2001年)で確診、準確診に合致しない“慢性膵炎”と思われる症例(疑診例や早期慢性膵炎)については、大学勤務医の半数で年間10名以上経験するという回答もあったが、開業医および病院勤務医の3/4近くは ≤ 5 名であり5-10名はそれぞれ12%、14%であった。このような症例に対する治療内容について複数回答可能形式で質問した結果、勤務形態に関わらず80%以上の医師が経口PIを使用している結果であった(図1)。次いで、消化酵素薬が64%、胃酸分泌抑制薬が45%、鎮痛・鎮痙薬が40%、精神安定薬・抗うつ薬が6%に用いられていた。消化酵素薬使用は大学・病院勤務医に多く、鎮痛・鎮痙薬は開業医に多く使用される傾向にあった。経口PIの使用状況については、いずれの群も適正使用量での継続が40-46%と最も多く、次いで

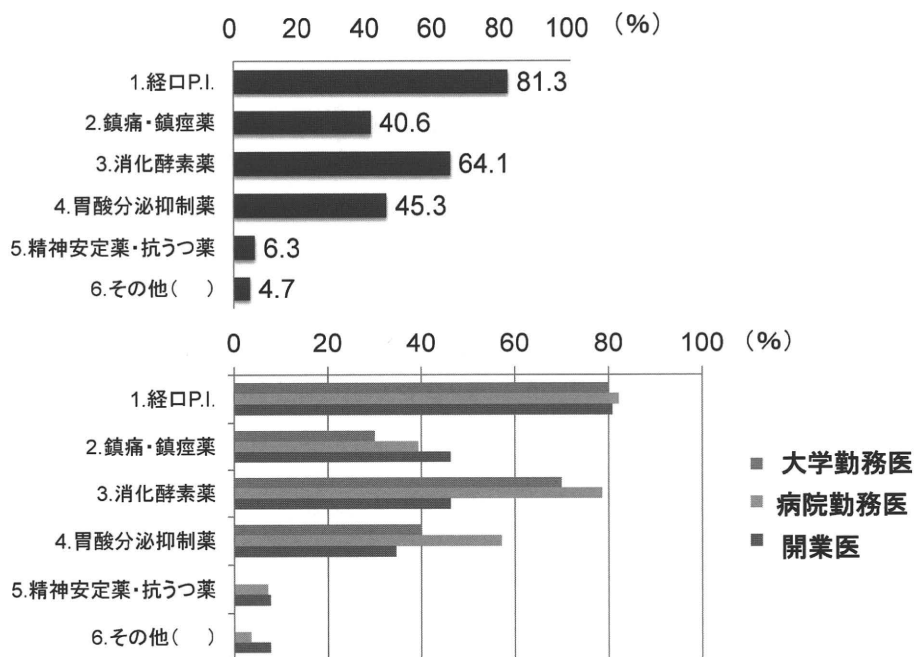


図1 慢性胃炎診断基準(2001年)で確診，準確診に合致しない“慢性胃炎”と思われる症例(疑診例や早期慢性胃炎)に対する治療法の調査(複数回答可能)

症状消失で減量するが23%で，症状消失で中止するは14%と最も少なかった。経口PIの使用期間に関しては，きわめてバラツキが大きく，大学勤務医では数年以上の単位での内服継続が主体であり，病院勤務医では半年以上2年以内が最も多く，一方開業医では半年以内から数年単位，時には10年近い治療継続症例のあることも判明した(表1)。長期投与理由として，症状再燃防止が最も多く平均45%，慢性胃炎進展抑制が平均19%であり，大学以外では患者の希望に応じた長期内服継続例もあった。使用する経口PI製剤に関しては，後発品の使用はきわめて少なかった。

平成21年度調査研究⁸⁾では調査表配布3,200医療機関から513枚の回答が得られた。診療科に関する回答数は重複を含めて計435で，内科系45.3%，外科系20%と両者で約65%を占めていた。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。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

表1 経口PIの投与期間と長期投与の理由に関するアンケート調査結果

経口PIの投与期間について								
最長投与症例の期間：()月，もしくは()年								
	全 体		大学勤務医		病院勤務医		開業医	
	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
～3ヶ月	1	1.6	0	0	1	3.6	0	0.0
～6ヶ月	5	7.8	0	0	1	3.6	4	15.4
～1年	9	14.1	0	0	7	25.0	2	7.7
～2年	6	9.4	1	10	5	17.9	0	0.0
～3年	7	10.9	0	0	2	7.1	5	19.2
～5年	5	7.8	3	30	1	3.6	1	3.8
5年以上	3	4.7	1	10	1	3.6	1	3.8
10年	5	7.8	0	0	2	7.1	3	11.5
	全 体		大学勤務医		病院勤務医		開業医	
	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
経口PI長期投与の理由								
症状再燃防止	29	45.3	4	40	17	60.7	8	30.8
慢性胃炎の進行抑制	12	18.8	3	30	3	10.7	6	23.1
患者の希望	12	18.8	0	0	5	17.9	7	26.9

科であり，それぞれ37%，19%，12%，10%，7%であった(図2)。経口PI治療の対象疾患については慢性胃炎が81%で，術後逆流性食道炎

は17%であり、経口PI投与の主体は慢性膵炎であった(図3a)。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3b)。慢性膵炎に対する経口PI投与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3c)。使用する経口PI製剤(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、先発品が57%で使用されていた。
研究2.

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。内訳は確診例1,202例(80%)、準確診例149例(10%)、臨床的疑診例120例(8.0%)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。疼痛を有する例は1,504例中808例(53.7%)で、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%)が主体であった。疼痛の間隔としては間歇性が46%、持続性が11%、無記入～不明が43%であった。全国症例1,504例に対して経口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。

経口PI治療に関する調査結果では、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2)。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

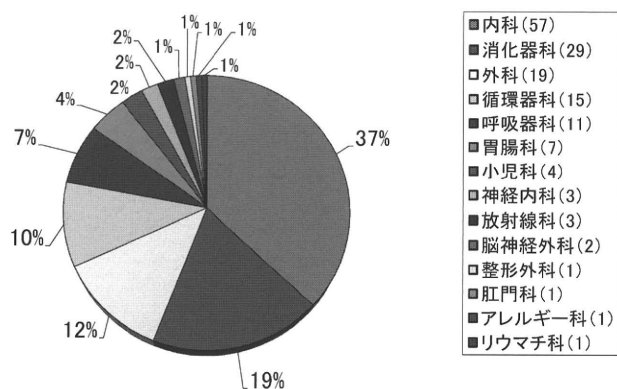


図2 経口PIを“よく処方する”，“ときどき処方する”医師の標榜科の調査結果

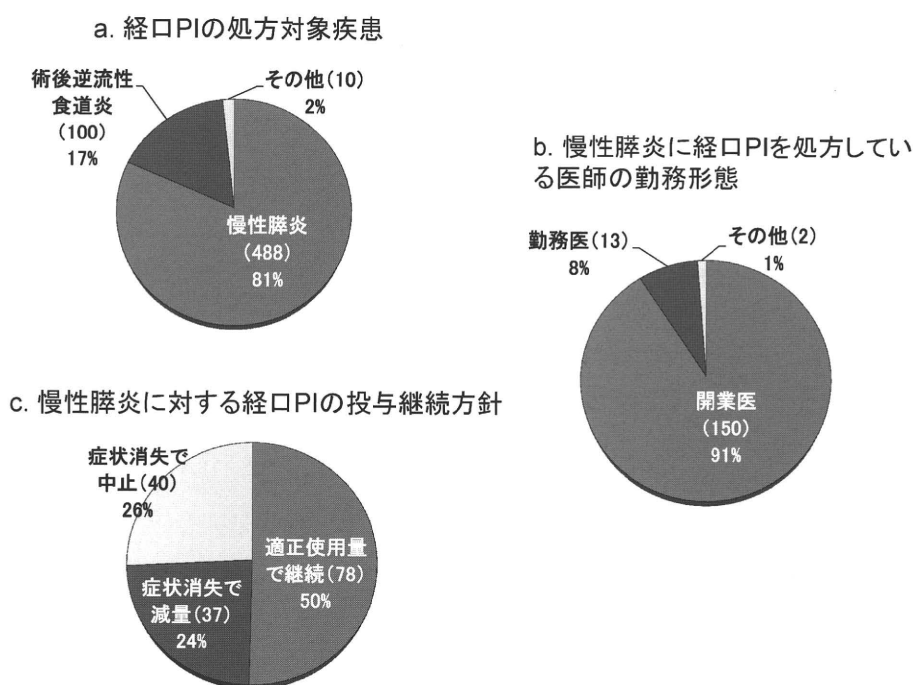
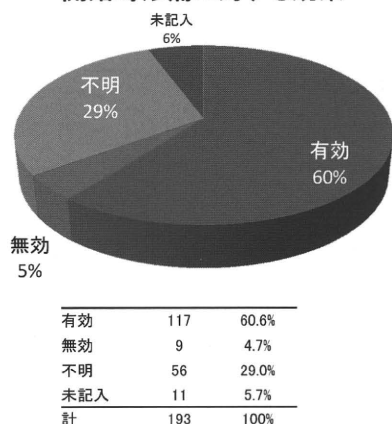


図3 経口PI治療の実態に関する調査結果(京滋地区医療機関に対するアンケート)

開始時疼痛に対する効果



開始時疼痛あり症例の経口PIの使用

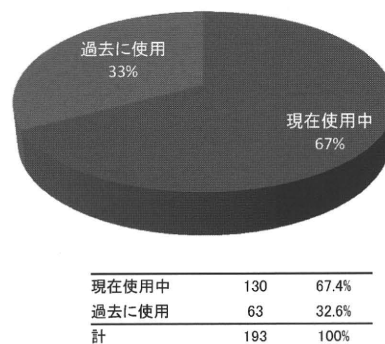


図4 慢性膵炎全国調査における疼痛に対する経口P.I.の効果と使用状況—開始時に疼痛を有した193例の解析

表2 慢性膵炎全国調査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%)

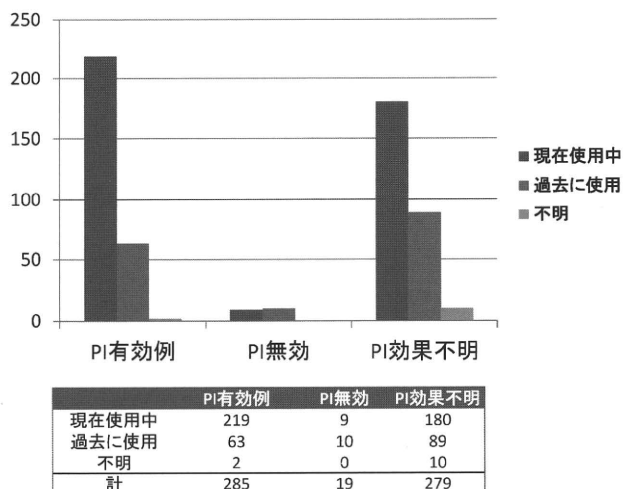


図5 慢性膵炎全国調査における経口PI治療の効果と内服治療継続性の検討について

用中484例における治療開始時の疼痛について、疼痛ありが130例(27%)、疼痛なしが66例(13%)であったが、不明～未記入は288例(60%)であった。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4)。

経口PIの効果と治療継続性について検討可能な限り解析した。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5)。

D. 考察

早期慢性膵炎の診断を含めた新たな慢性膵炎臨床診断基準2009年⁴⁾が作成、公開されたが、現時点では早期慢性膵炎の予後については不明である。平成20年度の予備調査⁷⁾でも明らかになったように“慢性膵炎診断基準(2001年)での確認および正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推定)に対して、膵臓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、中には数年単位であるいは5-10

年に及ぶ内服継続症例のあることが判明した。このような症例は新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必要性が示唆される結果であった。

平成21年度には京滋地区という限られた地域でのアンケート調査であったが、医療機関の形態や診療科を問わずその地域をほぼ網羅する3,200施設に対して経口PI治療の実態調査⁸⁾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91%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%という結果であった。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%近く存在し、京滋地区という限られた地域の調査であったが、慢性膵炎に対するPIの長期投与例が存在し、積極的な経口PI介入医療を実施している開業医をターゲットにした長期予後調査が必要と推察された。今後はこの中に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。新基準では早期慢性膵炎の診断⁴⁾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が、地域における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PI治療のEBMを検証する必要性が再確認された。

平成22年度に解析した慢性膵炎全国調査2次調査2009年度集計での結果から、1,504例中経口PIは46.7%(702例)に使用されており、胃酸抑制薬42%、消化酵素薬28%、鎮痛薬12%、抗コリン薬5%の使用頻度に比して経口

PI治療が最も多く行われていた。治療開始時疼痛が明らかであった193例に対する経口PI治療は117例(60.6%)で有効と判定されていた。この調査は層化無作為抽出法により抽出した病院を対象としており、慢性膵炎としては確診例が主体であったことから、先行して実施した京滋地区での経口PI治療実態調査での使用状況と差異が見られる。京滋地区での調査では経口PI治療が勤務医よりも開業医で圧倒的に多く行われていること、しかもその対象が確診例よりはむしろ疑診例を含めた臨床的慢性膵炎が主体であること、さらにこのような症例に対してかなりの例で長期投与症例が存在することが示唆されている。すなわち、これらの症例には新たな慢性膵炎臨床診断基準において早期慢性膵炎と診断される可能性のある症例が潜んでいると推定される。慢性膵炎の短期的疼痛対策だけではなく長期展望に立った進展抑制対策として経口PI治療のエビデンスを検証するには、新たな診断基準の適正な適応のもとに早期慢性膵炎の診断とともに膵機能診断を考慮した長期的評価を視野に入れた病診連携～病々連携のもとにフォローアップ体制の強化が重要と考えられた。

E. 結論

平成20～22年の3年間にわたり経口PIをはじめとする慢性膵炎治療の実態を調査した。経口PI治療はわが国の実地診療の現場で広く実施されており、とくに疼痛を有する症例に対しては他の保存的治療法よりも高率に用いられている実態が明らかとなった。病院を対象とした慢性膵炎全国調査では確診例が主体であったが、病院だけでなく開業医～診療所を含めて行った京滋地区での調査では、経口PI治療の実施主体は開業医であった。“旧慢性膵炎臨床診断基準での確診、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、この範疇に属する症例の多くは積極的に経口PI治療が行われている実態も明らかとなった。さらに、3年間の実態調査の結果、経口PIの長期内服継続症例が疼痛の有無にかかわ

らず多数存在する事実が認められた。2009年臨床診断基準の改訂により早期慢性膵炎の診断が可能となった現在，世界に発信しうるエビデンスの確立を視野に入れて¹⁰⁾，適切な病診および病々連携の構築とともに慢性膵炎の進展抑制を含めた長期展望に立った予後調査研究の方向性と必要性が示された。

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. 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. 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.
4. 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.
5. Kanoh M, Iyata H, Miyagawa M, Matsuo Y. Clinical effects of camostat in chronic pancreatitis. Biomed Res 10 suppl 1: 145-50, 1989.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

9. 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.
10. 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

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】

慢性膵炎は長い臨床経過の中で膵仮性嚢胞，膵石などさまざまな合併症を発生し，これらの合併症が出現すると慢性膵炎の病態が悪化し，さらに進行することになる．このような合併症（膵仮性嚢胞，膵石）を低侵襲に治療するための内視鏡治療に関するガイドラインを作成した．

膵仮性嚢胞に関しては，計20個のクリニカルクエスチョン(CQ)を作成し，「治療」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にて文献検索を行い，各項目について20文献以内を2次選択して，CQに対する解答ならびに解説を加えた．

膵石に関しては，計27個のCQを作成し，「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にて文献検索を行い，各項目について20文献以内を2次選択して，CQに対する解答ならびに解説を加えた．

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，合併症である膵仮性嚢胞や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．このような合併症を治療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．

膵仮性嚢胞，膵石の治療法としては外科的手術以外に内視鏡治療や体外式衝撃波結石破碎法が行われているが，前向きに検討した論文は極めて少なく，コンセンサスが得られていないのが現状である．そこで，治療の標準化のための指標となることを目的に，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膵仮性嚢胞および膵石の治療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，平成20年度に膵仮性嚢胞に対する診療ガイドライン作成ワーキンググループを，平成21年度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，それぞれ「膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン」，「膵石の内視鏡治療ガイドライン」を作成した．

膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドラインでは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である「治療」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、クエスチョンに対する解答ならびに解説を加えた。

膵石の内視鏡治療ガイドラインでは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、クエスチョンに対する解答ならびに解説を加えた。

完成したガイドラインについて、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

1) 膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン

CQとして、疾患概念と病態(膵仮性嚢胞とは？臨床症状は？どんな合併症があるか？自然治癒はあるか？)、診断(血液検査は有用か？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？内視鏡的治療：経消化管的治療の適応は？経消化管的治療の手技は？経消化管的治療の成績は？経消化管的治療の偶発症は？経消化管的治療の予後は？経乳頭的治療の適応は？経乳頭的治療の手技は？経乳頭的治療の成績は？経乳頭的治療の偶発症は？経乳頭的治療の予後は？)といった計20個の内容になった。

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1)。

2) 膵石の内視鏡治療ガイドライン

CQとしては、疾患概念と病態(膵石症とは？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

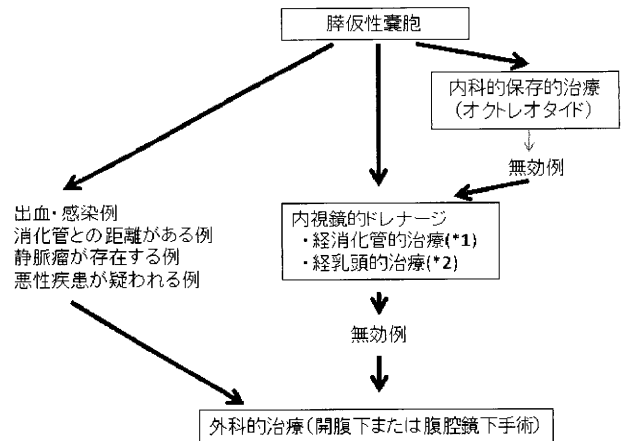


図1 膵仮性嚢胞治療のフローチャート。

(*1: 消化管と嚢胞壁が癒着している例, *2: 嚢胞と主膵管の交通が明らかな例)

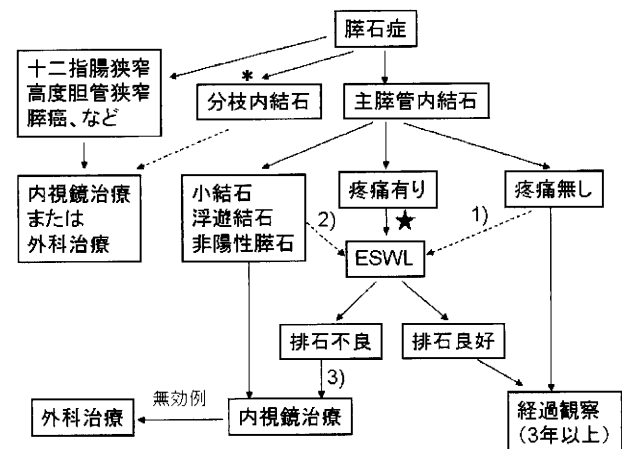


図2 膵石治療のフローチャート。

(*: 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): 5~6mm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。)

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碎療法(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2)。

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¹⁾。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ブ部と嚢胞内腔の距離が最短となる部位で穿刺を行う²⁾。

膵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^{3~5)}。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^{4,5,6)}。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⁷⁾。

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^{4,8~10)}。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¹⁰⁾。偶発症は0~15%と報告されている^{4,8~10)}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。

膵石の治療法としては、体外式衝撃波結石破碎療法(ESWL)、内視鏡的治療、外科手術などが行われているが、膵仮性嚢胞と同様に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。

治療を行う対象となるのは、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が原則である^{11~14)}。ESWLによる結石破碎効果は80~100%と高率な成績がこれまでに報告されている^{11~13,15~21)}。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^{21~25)}。

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^{21~25)}。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^{21~25)}。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^{11~21)}。

膵石に対する内視鏡治療は、結石を除去するためには膵石が大きくない、膵石が嵌頓していないことなどの条件が重要である。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5~6mm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²⁶⁾. 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²⁷⁾.

慢性膵炎は大小の膵炎発作を繰り返し, 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. 慢性膵炎の治療は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り, 膵仮性嚢胞や膵石といった合併症は慢性膵炎の病態をさらに悪化させる合併症であるため, 早い時期に適切な治療を行うことが重要である.

E. 結論

本研究による, 「膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン」および「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仮性嚢胞や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. 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.
2. 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.
3. Beckingham IJ, Krige JE, Bornman PC, Terblanche J. Endoscopic management of pancreatic pseudocysts. *Br J Surg* 1997; 84: 1638-1645.
4. Barthet M, Sahel J, Bodiou-Bertei C, Bernard JP. Endoscopic transpapillary drainage of pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 208-213.
5. Beckingham IJ, Krige JE, Bornman PC, Terblanche J. Long Term Outcome of Endoscopic Drainage of Pancreatic Pseudocysts. *Am J Gas-*

troenterol 1999; 94: 71-74.

6. Howell DA, Elton E, Parsons WG. Endoscopic management of pseudocysts of the pancreas. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1998; 8: 143-162.
7. Monkemuller KE, Baron TH, Morgan DE. Transmural drainage of pancreatic fluid collections without electrocautery using the Seldinger technique. *Gastrointest Endosc*. 1998; 48: 195-200.
8. 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.
9. Binmoeller KF, Seifert H, Walter A, Soehendra N. Transpapillary and transmural drainage of pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 219-224.
10. Dohmoto M, Rupp KD. Endoscopic management of pancreatic pseudocysts. *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy* 1: 29-35, 1994.
11. 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.
12. Delhaye M, Vandermeeren A, Baize M, et al. Extracorporeal shock-wave lithotripsy of pancreatic calculi. *Gastroenterology* 1992; 102: 610-20.
13. 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.
14. 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.
15. 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効性の検討. *日消誌* 1997; 94: 101-10.
16. 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.

17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.

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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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. 膵管ステンティング. 胆と膵 2009; 30(10): 1169-1172.
- 8) 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.

- 9) 乾 和郎, 芳野純治, 若林貴夫, 奥嶋一武, 三好広尚, 小林 隆, 渡辺真也, 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.
- 10) 入澤篤志, 引地拓人, 渋谷悟朗, 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.
- 11) 今村秀道, 入澤篤志, 引地拓人, 渋谷悟朗, 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.
- 12) 入澤篤志, 渋谷悟朗, 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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

- 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.
- 5) 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.
- 6) 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の内視鏡治療. 第77回日本消化器内視鏡学会総会. 名古屋. 2009. 5. 22.
- 7) 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.

3. その他

該当なし

- 8) 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的内視鏡治療. 第75回日本消化器内視鏡学会. 横浜. 2008. 5. 24-26.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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

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において膵悪性腫瘍の発生率が有意に高かった。また、膵炎に対する手術が施行された症例では膵癌の発生率が有意に低かった。

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^{3~5)}。しかしながら、一方でそれを否定する報告もあり⁶⁾、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。

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い、その結果を解析した。

C. 研究結果

47施設中23施設(49%)から回答を得られ、対象症例は863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863例の内訳は、男性714例(83%)、女性147例(17%)、不明2例で、男性が多かった。慢性膵炎診断時の平均年齢は54.6歳(5~94歳)、平均経過観察期間は67.8ヶ月(0.1ヶ月~50年)であった。慢性膵炎の診断カテゴリーは、確診例が692例(80%)、準確診例56例(6%)、疑診例114例(13%)であり、確診例が多くを占めていた。画像診断所見では、超音波検査もしくはCT検査で膵石や膵内石灰化を認める例が527例あり、全症例の61%が慢性石灰化膵炎症例であった。また、215例(25%)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膵炎に対する手術がなされていた。手術術式としては、Frey手術、Partington手術などの膵炎に対する膵管消化管吻合術がなされている症例がそれぞれ87例、20例と多かったが、膵頭十二指腸切除術や膵体尾部切除術などの膵切除を伴う手術もそれぞれ42例施行されていた(表1)。

863例の慢性膵炎症例の経過観察中に、35例

表1 調査対象症例863例の内訳

• 調査協力施設	
23施設(3施設は対象症例なし)	
• 性別	
男性714例(83%) 女性147例(17%) 不明2例	
• 初診時年齢	
54.6歳(5-94歳)	
• 経過観察期間	
67.8ヶ月(0.1ヶ月~50年)	
• 慢性膵炎診断カテゴリー	
確診692例(80%) 準確診56例(6%) 疑診114例(13%)	
不明1例	
• 確診例(692例:80%)の画像所見	
膵石(US)または膵内石灰化(CT)	527例(全対象症例の61%)
ERCP所見(分枝膵管拡張, 乳頭側主膵管拡張)	293例(全対象症例の34%)
膵組織による確診	94例(全対象症例の11%)
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(56例:6%)の画像所見	
US所見(膵内粗大エコーなど) 30例(全対象症例の3%)	
CT所見(膵辺縁の不規則な凹凸など)	21例(全対象症例の2%)
MRCP所見(膵全体の不均一な分枝膵管拡張など)	17例(全対象症例の2%)
ERCP所見(主膵管の不正な拡張, 非陽性膵石など)	12例(全対象症例の1%)
• 慢性膵炎に対する手術	
手術施行例	215例(25%)
Frey手術	87例(40%)
Partington手術	20例(9%)
Beger手術	5例(2%)
Peustow手術	2例
その他の膵管空腸吻合術	2例
膵頭十二指腸切除術(PD, PpPD)	42例(20%)
膵体尾部切除術	42例(20%)
その他の膵切除術	6例(3%)
嚢胞消化管吻合術	21例(10%)
嚢胞ドレナージ術	5例(2%)
その他の手術	7例(3%)

(4.1%)において膵悪性腫瘍の発生を認めた。32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, 慢性膵炎経過観察中に, 膵以外の臓器での悪性腫瘍の発生を60例(6.9%)に認めた。その内訳は, 肺癌12例, 胃癌12例, 食道癌10例, 大腸癌5例などであった(表2)。

慢性膵炎経過中に膵悪性腫瘍を認めた35例の内訳は, 性別では男性31例, 女性4例で, 初診時年齢の平均は60.3歳であった。慢性膵炎

表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	35例(4.1%)
膵管癌(Anaplastic carcinoma 1例を含む)	32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	60例(7.0%)
肺癌	12例
胃癌	12例
食道癌	10例
結腸癌・直腸癌	5例

表3 悪性膵腫瘍発生35例の内訳

• 性別	
男性31例 女性4例	
• 初診時年齢	
60.3歳(38~84歳)	
• 膵癌診断までの期間	
45.6ヶ月(0.4ヶ月~20.8年)	
• 慢性膵炎診断カテゴリー	
確診32例(91%) 準確診1例(3%) 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)	27例(77%)
ERCP所見による確診	14例(40%)
(分枝膵管拡張, 乳頭側主膵管拡張)	
• 膵炎手術施行例	3例(9%)
膵管消化管吻合術	1例
嚢胞空腸吻合術	1例
胆管空腸吻合術	1例
• 病期	
Stage I (膵癌1例, IPMC1例)	2例(6%)
Stage III	3例(9%)
Stage IVa	8例(23%)
Stage IVb	22例(63%)
• 他臓器転移	15例(48%)
肝臓	11例(31%)
腹膜(癌性腹膜炎)	5例(14%)
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	15例(43%)
ERCP検査(細胞診断含む)	8例(23%)
EUS検査	6例(17%)
PET検査	3例(9%)
US検査	2例(6%)
• 膵癌に対する治療法	
根治的膵切除術	10例(29%)
(膵頭十二指腸切除6例, 膵体尾部切除2例)	
姑息的膵切除術(膵体尾部切除)	3例(9%)
バイパス手術	4例(11%)
化学療法	12例(34%)
放射線療法	3例(9%)
緩和ケア	9例(26%)
• 予後	
死亡	17例(49%)
生存(平均経過観察期間45.9ヶ月)	13例(37%)
不明	5例(14%)

診断から膵悪性腫瘍発生までの期間は、平均45.6ヶ月(0.4ヶ月～20.8年)であったが、慢性膵炎(膵石症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11例認められた。慢性膵炎診断時の診断カテゴリーは、確診例が32例(91%)と多く、慢性石灰化膵炎(膵石もしくは膵内石灰化)症例が27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3例(9%)のみであった。膵癌の病期はStage III 3例(9%) Stage IV 30例(86%)とほとんどが進行癌の状態であり、18例(51%)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15例(43%)、ERCP検査(細胞診含む)8例(23%)、EUS検査6例(17%)であったが、PET検査が最も有用であった症例も3例認められた(9%)。画像検査では膵腫瘍を指摘できず、膵管拡張のみを認めERCP検査による細胞診で膵癌と診断した症例(3例)や、経皮経肝的胆道ドレナージチューブからの胆汁細胞診でのみ診断した症例(1例)も認めた。膵悪性腫瘍に対する治療法においては、根治的な手術が施行できたのは、10例(29%)にすぎなかった。慢性膵炎の経過中に発生した膵癌において、早期発見は非常に難しいことが示唆された(表3)。

慢性膵炎からの膵癌発生における危険因子について、統計学的に検討を行った。慢性膵炎からの膵癌発生の頻度は全体としては4.1%であったが、Kaplan-Meier法によって求めた経時的な累積罹患割合(95%信頼期間)は、追跡開始5年、10年、15年、20年、25年の時点において、それぞれ4.0%(2.7-6.0%)、6.2%(4.2-9.3%)、8.1%(5.2-12.5%)、9.7%(6.0-15.6%)、12.9%(7.1-23.0%)と高率に膵癌の発生を認めた(図1)。次いで、慢性膵炎から膵癌の発症に関わる因子の検討では、石灰化症例(膵内石灰化もしくは膵石を認めた症例)において膵癌発生率が高く(図2)、石灰化の有無で検討すると、石灰化を認めた症例はそうでない症例に比べ有意に高い膵癌発生率を認めた($P=0.01$, 図3)。また、慢性膵炎に対する外科手術がなされた症例は、そうでない症例に比べて膵癌発生率が有意に低値であった($P<0.01$, 図4)。慢性膵炎患者においては、飲酒や喫煙の有無は膵癌発生に有意な影響を認めなかった。

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⁵⁾、文献的な報告でも0-4%と報告されている^{3,4,7,8)}。今回

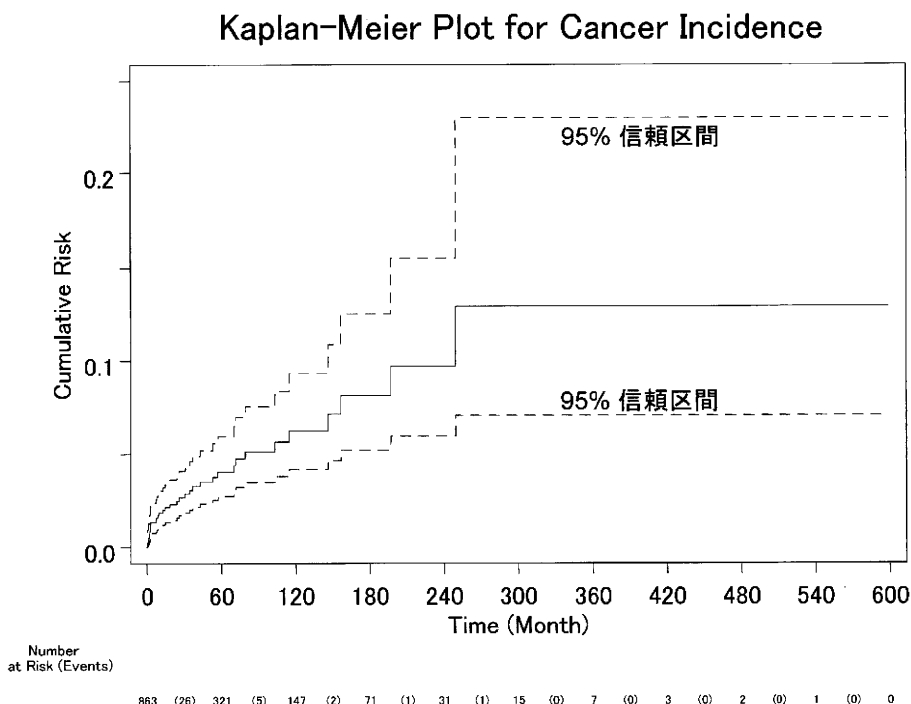


図1 膵炎患者の膵癌罹患の時間分布(初診から膵癌診断までの期間)

Kaplan-Meier Plot for Cancer Incidence by Category of diagnosis

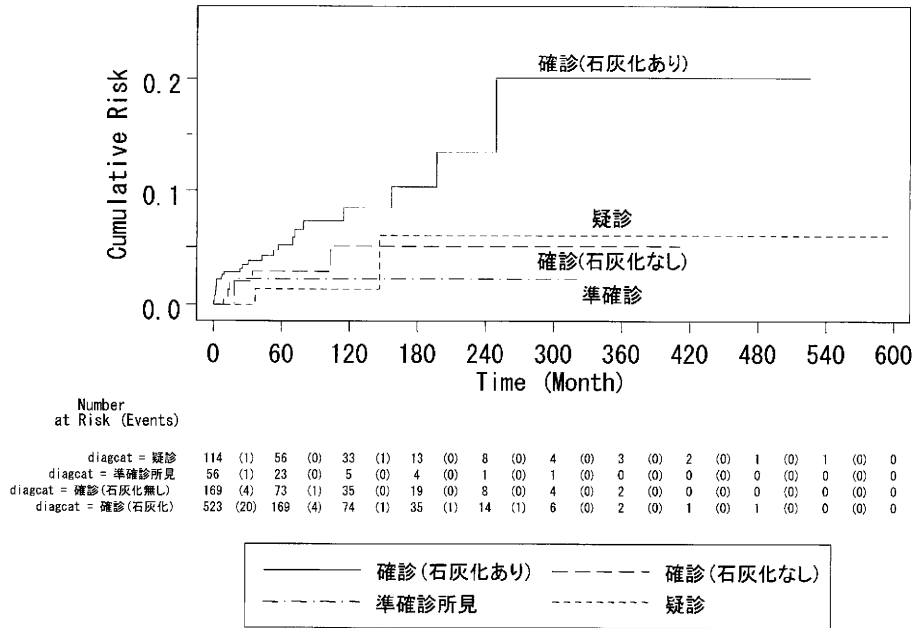


図2 カテゴリー・所見別に示した膵炎患者の膵癌罹患の時間分布(初診から膵癌診断までの期間)

Kaplan-Meier Plot for Cancer Incidence by Calcification

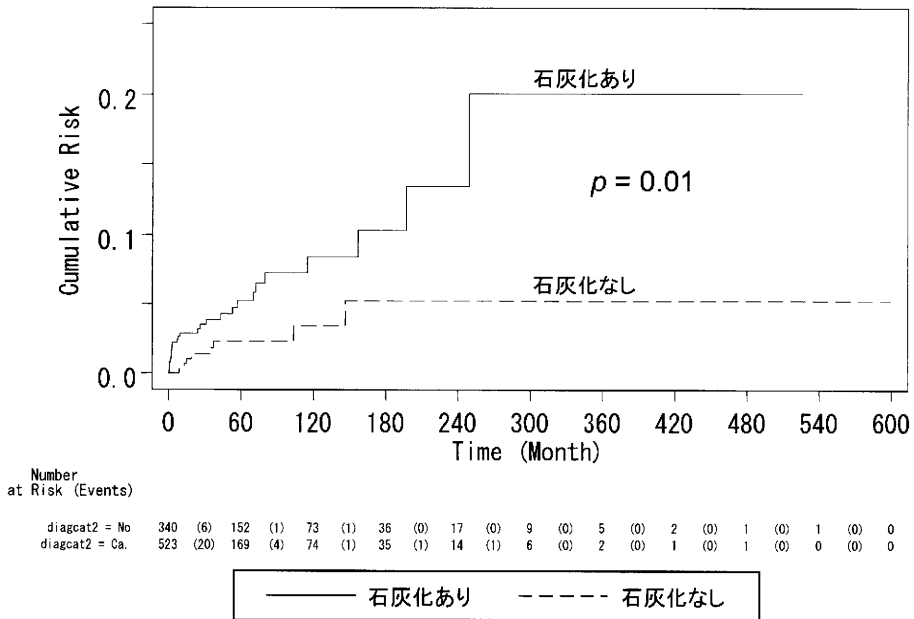


図3 所見別(石灰化, 膵石が見られたか否かの2区分)に示した膵炎患者の膵癌罹患の時間分布

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^{9~11)}, 本調査研究においても, 膵内石灰化もしくは膵石を認めた症例において, 有意に高い膵癌の発生を認め

た. また, 慢性膵炎に対する手術がなされていた症例において, 膵癌発生率が有意に低く, 慢性膵炎に対する手術によって膵の炎症を抑えることで膵癌の発生を低下させることができる可能性が示唆された.

Kaplan-Meier Plot for Cancer Incidence by 外科的治療

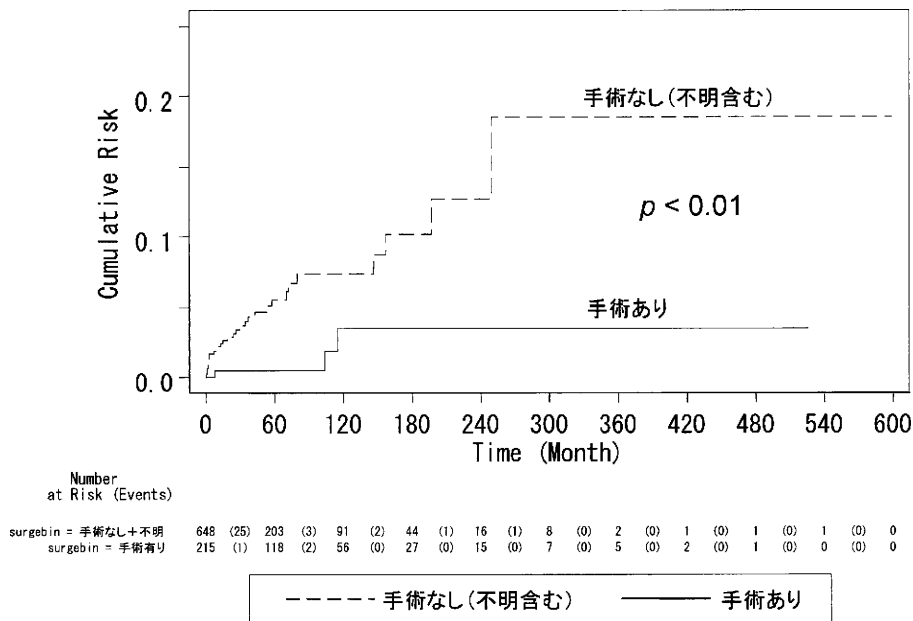


図4 外科的治療と膵癌罹患の時間分布

E. 結論

慢性膵炎からの膵悪性腫瘍発生頻度は全体として4.1%であり、これまでの報告^{3,4,7,8)}とほぼ同等であったが、経時的な累積罹患割合においては、10年で8.1%、20年で12.9%と非常に高率な膵癌の発生を認めた。また、膵内石灰化もしくは膵石を認めた症例において、有意に高い膵癌の発生を認め、これまでの報告を裏付けるデータが得られた。以上から、慢性膵炎とくに慢性石灰化膵炎は、膵癌における重要な危険因子と考えられ、注意深い経過観察が必要であると考えられた。そして、慢性膵炎に対する手術がなされていた症例において膵癌発生率は有意に低く、慢性膵炎患者においては積極的な外科的治療により炎症を抑えることで膵癌発生を抑制できる可能性が示唆された。

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. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, Dimagno EP, Andr en-Sandberg A, Domell f L.: Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med.* 328: 1433-7. 1993
4. Malka D, Hammel P, Maire F, Rufat P, Madeira I, Pessione F, Lévy P, Ruszniewski P.: Risk of Pancreatic Adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 51: 849-852, 2002
5. 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
6. 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

7. 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
8. 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
9. Pauline-Netto A, Dreiling DA, Baranofsky ID: The relationship between pancreatic calcification and cancer of the pancreas. Ann Surg 151: 530–537, 1960
10. 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
11. 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

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 産業医科大学医学部第三内科学 講師

共同研究者

田口雅史（産業医科大学医学部第三内科学）、藤野善久（産業医科大学公衆衛生学教室）
伊藤鉄英（九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科）、片岡慶正（大津市民病院、京都府立医科大学大学院消化器内科学）
成瀬 達（みよし市民病院）、西森 功（西森 医 院）
宮川宏之（札幌厚生病院第二消化器科）、下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

メシル酸カモスタットは強力なトリプシン阻害作用を有する経口蛋白分解酵素阻害薬であり、膵内で活性化された膵酵素を阻害することで、膵炎の発症を抑制することが期待されていて、ラット慢性膵炎モデルで膵線維化進展を抑制することが報告されているが、慢性膵炎患者における線維化抑制効果について明らかではない。今回、メシル酸カモスタットが慢性膵炎の線維化進展阻止に有用であるかを検討するために、2009年に本研究班で行われた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慢性膵炎患者を対象に症例対照研究を行った。膵石出現前からメシル酸カモスタットを使用していた患者をメシル酸カモスタット使用例、膵石出現後にメシル酸カモスタットを使用し始めた患者をメシル酸カモスタット不使用例とした場合の膵石出現のオッズ比は0.52(95%信頼区間0.40-0.68)であったことから、メシル酸カモスタットを膵石形成前の慢性膵炎患者に投与することで膵石の形成が抑制される可能性が示された。

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強力なトリプシン阻害作用を有する経口蛋白分解酵素阻害薬であり、膵内で活性化された膵酵素を阻害することで、膵炎の発症を抑制することが期待されている¹⁾。

メシル酸カモスタットはラット慢性膵炎モデルで膵線維化進展を抑制することが報告されているが^{2~4)}、慢性膵炎患者における線維化抑制効果について明らかではない。

今回、メシル酸カモスタット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した。

B. 研究方法

2009年に本研究班で行われた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慢

性膵炎患者1,504例を対象に、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、症例対照研究を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は「疫学研究に関する指針」（平成14年6月17日 文部科学省・厚生労働省平成14年7月1日施行）に従い施行した。特に調査票の患者氏名は記載せず登録番号で鑑別し、個人情報保護に努めた。今回用いた臨床調査票では患者の当該施設での登録番号、年齢、性別で患者を同定し、個人情報保護に努めた。

C. 研究結果

メシル酸カモスタットの使用開始時期を考慮しない場合、膵石出現のオッズ比は1.16(95%信頼区間0.89-1.52)であった。膵石出現前からメシル酸カモスタットを使用していた患者をメシル酸カモスタット使用例、膵石出現後にメシル酸カモスタットを使用し始めた患者をメシル