

3. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, Martin SP, Gates LK Jr, Amann ST, Toskes PP, Liddle R, McGrath K, Uomo G, Post JC, Ehrlich GD. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14: 141-5.
4. Nishimori I, Kamakura M, Fujikawa-Adachi K, Morita M, Onishi S, Yokoyama K, Makino I, Ishida H, Yamamoto M, Watanabe S, Ogawa M. Mutations in exons 2 and 3 of the cationic trypsinogen gene in Japanese families with hereditary pancreatitis. *Gut* 1999; 44: 259-63.
5. 大槻 眞, 早川哲夫, 西森 功, 下瀬川徹, 小川道雄. 家族性膵炎, 若年性膵炎の疫学調査, および原因遺伝子の解析. 厚生労働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班 平成13年度研究報告書 2002, 87-99.
6. Otsuki M, Nishimori I, Hayakawa T, Hirota M, Ogawa M, Shimosegawa T; Research Committee on Intractable Disease of the Pancreas. Hereditary pancreatitis: clinical characteristics and diagnostic criteria in Japan. *Pancreas*. 2004; 28: 200-6.
7. Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U, Landt O, Becker M. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet*. 2000; 25: 213-6.
8. Kume K, Masamune A, Mizutamari H, Kaneko K, Kikuta K, Satoh M, Satoh K, Kimura K, Suzuki N, Nagasaki Y, Horii A, Shimosegawa T. Mutations in the serine protease inhibitor Kazal Type 1 (*SPINK1*) gene in Japanese patients with pancreatitis. *Pancreatol*. 2005; 5: 354-60.

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

謝辞

ご多忙にもかかわらず本調査にご協力いただいた先生方に御礼申し上げます。2次調査票のご回答をいただいた診療科は以下のとおりです。社会医療法人母恋日鋼記念病院消化器外科, 医療法人溪仁会手稲溪仁会病院消化器科, 医療法人徳洲会札幌東徳洲会病院消化器内科, 弘前市立病院内科, 八戸市立市民病院消化器科, みやぎ県南中核病院消化器内科, 公立大学法人福島県立医科大学附属病院消化器・リウマチ膠原病科, 社会福祉法人恩賜財団済生会龍ヶ崎済生会病院消化器内科, 伊勢崎市市民病院内科, 杏林大学医学部付属病院消化器内科, 独立行政法人国立病院機構東京病院消化器内科, 東海大学医学部付属八王子病院小児外科, 新潟大学医歯学総合病院第3内科, 新潟県厚生農業協同組合連合会長岡中央総合病院内科, 金沢医科大学病院消化器内科, 名古屋大学医学部附属病院消化器内科, 京都市立病院消化器内科, 医療法人啓信会京都きづ川病院内科, 近畿大学医学部附属病院消化器内科, 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター消化器科, 財団法人厚生年金事業振興団大阪厚生年金病院内科, 財団法人田附興風会医学研究所北野病院消化器センター内科, 宗教法人在日本南プレスビテリアンミッション淀川キリスト教病院消化器病センター, 神戸大学医学部附属病院消化器内科, 大和高田市立病院消化器内科, 島根大学医学部附属病院腫瘍センター, さぬき市民病院内科, 愛媛大学医学部附属病院先端病態制御内科, 医療法人住友別子病院内科, 福岡赤十字病院肝臓内科, 福岡大学筑紫病院消化器科, 長崎市立市民病院内科, 大館市立総合病院第二内科, 医療生協さいたま埼玉協同病院消化器内科, 知多市民病院消化器内科, 三菱三原病院内科, 唐津赤十字病院消化器内科, 長崎県立島原病院消化器内科, 東京女子医科大学病院小児科, 自治医科大学附属病院小児科, 東邦大学医療センター大森病院小児科, 大阪医科大学附属病院小児科, 順天堂大学医学部附属順天堂医院小児科, 埼玉医

科大学総合医療センター小児科，日本赤十字社和歌山医療センター小児科，市立函館病院小児科，労働者健康福祉機構大阪労災病院小児科，川崎市立川崎病院小児科，公立陶生病院小児科，長野赤十字病院小児科，信州大学医学部附属病院小児科，国立病院機構仙台医療センター小児科，日本海員掖済会名古屋掖済会病院小児科，藤枝市立総合病院小児科，秋田大学医学部附属病院小児科，JA 愛知厚生連豊田厚生病院小児科，さいたま赤十字病院小児科，旭川医科大学病院小児科，日本医科大学千葉北総病院小児科，大阪府警察協会大阪警察病院小児科，静岡市立静岡病院小児科，春日井市民病院小児科，総合病院高山赤十字病院小児科，JA 新潟厚生連長岡中央総合病院小児科，砂川市立病院小児科，桐生厚生総合病院小児科，国立病院機構相模原病院小児科，国立病院機構香川小児病院小児科，JA 北海道厚生連札幌厚生病院小児科，慈泉会相澤病院，国立成育医療センター外科，掛川市立総合病院小児科，鳥取県立中央病院小児科，国立病院機構嬉野医療センター小児科，JA 茨城県厚生連・総合病院取手協同病院小児科，黒部市民病院小児科，徳島赤十字病院小児科，西尾市民病院小児科，札幌医科大学附属病院第4内科，香川県立中央病院消化器内科，いわき市立総合磐城共立病院小児科，さいたま市立病院消化器内科，旭川医科大学第二内科，久留米大学医学部消化器内科，千葉大学附属病院小児科，大館市立総合病院小児科，筑波メディカルセンター小児科，東北厚生年金外科，平鹿総合病院第一内科，白河厚生総合病院第一内科，富山大学附属病院小児科，北海道・恵み野病院消化器内科，済生会横浜市東部病院小児科，静岡県立総合病院消化器科，社会保険神戸中央病院小児科，名古屋大学病院小児外科，信州大学医学部消化器内科，金沢大学附属病院小児科，神戸大学病院小児科，東北大学大学院消化器病態学分野，九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科，藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科，関西医科大学内科学第三講座消化器肝臓内科，東京都立駒込病院内科，信州大学総合健康安全センター，産業医科大学医学部第三内科学，山形大学医学部外科学第一講座

消化器・乳腺甲状腺・一般外科，自治医科大学鏡視下手術部消化器・一般外科，東京女子医科大学消化器内科，財団法人倉敷中央病院病理検査科，滋賀医科大学大学院感染応答・免疫調節部門(消化器免疫)，東邦大学医療センター大森病院消化器内科，福島県立医科大学会津医療センター準備室，栗原市立栗原中央病院内科，名古屋大学医学部附属病院光学医療診療部，熊本地域医療センター外科，仙台市医療センター仙台オープン病院，慶應義塾大学医学部消化器内科，愛知県がんセンター中央病院消化器内科部，金沢大学がん研究所附属病院がんセンター，日本大学練馬光が丘病院小児総合診療科，碧南市民病院，神戸大学肝胆膵外科(順不同)。

FAX to 022-717-7177

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 事務局：正宗淳

「遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎に関する全国疫学調査」

一次調査票

御所属： _____ 病院 _____ 科

電話番号： _____ FAX 番号： _____

御氏名： _____

2001年1月から2010年12月まで、貴科受診歴のある遺伝性膵炎・
家族性膵炎・若年性膵炎の症例数について御回答下さい。

①遺伝性膵炎 なし、あり（男性_____人、女性_____人）

②家族性膵炎 なし、あり（男性_____人、女性_____人）

③若年性膵炎 なし、あり（男性_____人、女性_____人）

症例調査票

記載年月日(西暦) 年 月 日

症例仮番号: (他者が症例を特定できないように連結可能匿名化の上、作成してください)

(A) 施設 施設名: 記載者氏名:

(B) 症例情報

症例報告 学会名:
○無
○有 → 雑誌名: 巻、号、～ 頁、年

性別: ○男 ○女 生年月(西暦)

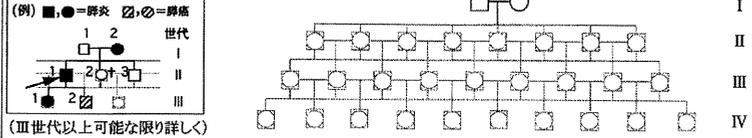
患者が現在までにかかっていた病院・診療所名

職業: ○なし ○あり (具体的に)

飲酒歴: ○なし ○あり (具体的に)

喫煙歴: ○なし ○あり (具体的に)

家族歴: (人 / 人)(患者数/家族の人数) 世代



(三世代以上可能な限り詳しく)

Table with columns: 世代, 番号, 性別, 生まれ年, 続柄, 備考(膵炎成因、初発年齢など)

診断: ○遺伝性膵炎
○家族内に膵炎患者が3名以上、2世代以上にわたって認める
○若年発症(30才以前)
○少なくとも1名は膵炎の明らかな原因(アルコール、胆石、外傷等)を認めない
○カチオニックトリプシノーゲン遺伝子変異(p.R122Hまたはp.N29I)を有する
○家族性膵炎
○若年性膵炎 (○急性膵炎 ○慢性膵炎 ○再発性膵炎)
○若年発症(30才以前)で家族歴を認めない

初診年月(西暦) 最終通院年月(西暦)

発症年齢: 推定 才、 確定 急性膵炎 才 慢性膵炎 才

初発症状: ○腹痛 ○その他 ○脂便 ○体重減少 ○糖尿病 ○胸水
○吐・下血 ○背部痛 ○膵石 ○黄疸 ○高アミラーゼ
その他の場合、記載()

入院回数: 自施設 回、 他施設 回

(C) 膵炎診断根拠(急性・慢性を問わず)
○臨床症状 ○血中膵酵素 ○画像 ○膵外分泌 ○膵組織 ○その他 ()

(D) 自他覚症状(発作時)
○吐気 ○嘔吐 ○胸やけ ○体重減少 ○下痢・軟便 ○黄疸
○背部痛 ○腹痛 (○心窩部 ○右季肋部 ○左季肋部 ○その他 ())
腹痛誘因 → ○過食 ○ストレス ○飲酒 ○出産 ○その他 ()

(E) 膵炎発作の既往歴

今までの発作回数: 回 最終発作年月日(西暦)
急性膵炎重症度: ○重症 ○軽症(旧基準中等症も含む) ○不明

(F) 疼痛の程度
○0: 疼痛ほとんどなし(鎮痛剤不要) ○2: 中等度(内服・坐薬 1日数回)
○1: 軽度(内服・坐薬 1日1回以下) ○3: 高度(内服・坐薬に加え注射必要)

(G) 合併症
○糖尿病 [○食事治療 ○経口血糖降下剤() ○インスリン(1日量 単位)]
○耐糖能異常発現時期 才頃
○胃・十二指腸潰瘍 ○消化吸収障害 ○膵癌 ○炎症性腸疾患 ○その他 ()

(H) 膵外分泌機能 外分泌障害発症時期 才頃
BT-PABA試験 (PFD) ○未施行 (施行日: (西暦)年 月 日) % ○正常 ○異常
○施行

(I) US所見 ○未施行 ○施行 (施行日: (西暦)年 月 日)
○正常 ○異常
○膵石 → 位置: ○主膵管内 ○膵実質内 ○混合
→ 部位: ○頭部 ○体尾部 ○全体
○膵管拡張 ○膵腫大 ○膵萎縮 ○その他 ()

(J) CT所見 ○未施行 ○施行 (施行日: (西暦)年 月 日)
○正常 ○異常
○膵石 → 位置: ○主膵管内 ○膵実質内 ○混合
→ 部位: ○頭部 ○体尾部 ○全体
○膵管拡張 ○膵腫大 ○膵萎縮 ○その他 ()

(K) ERP所見 ○未施行 ○施行 (施行日: (西暦)年 月 日)
○正常 ○異常
○膵石 → 位置: ○主膵管内 ○膵実質内 ○混合
→ 部位: ○頭部 ○体尾部 ○全体
○膵管拡張 [○主膵管 ○分枝膵管] ○その他 ()

(L) MRCP所見 ○未施行 ○施行 (施行日: (西暦)年 月 日)
○膵石 → 位置: ○主膵管内 ○膵実質内 ○混合
→ 部位: ○頭部 ○体尾部 ○全体
○膵管拡張 [○主膵管 ○分枝膵管] ○その他 ()

(M) 治療
○内科的 蛋白分解酵素阻害剤 ○不明 ○投与なし ○投与あり (詳細)
消化酵素製剤 ○不明 ○投与なし ○投与あり ()
鎮痛剤・鎮痙剤 ○不明 ○投与なし ○投与あり ()
その他膵炎治療薬 ○不明 ○投与なし ○投与あり ()
内視鏡的治療 ○不明 ○治療なし ○治療あり ()
ESWL ○不明 ○治療なし ○治療あり ()
○外科的 手術回数: 計 回 1回目: 西暦 年 月 手術内容()
2回目: 西暦 年 月 手術内容()
3回目: 西暦 年 月 手術内容()

(N) 予後
○生存 : 最終確認 (西暦)年 月 日
○死亡 : 死亡日 (西暦)年 月 日 死因()
癌合併: ○なし ○あり → 臓器()年齢()才時発病

(O) 遺伝子異常 (遺伝子解析 ○解析済 ○未検)
○カチオニックトリプシノーゲン
○未検 ○異常なし ○異常あり ()
○SPINK1(PST1)
○未検 ○異常なし ○異常あり ()
○その他 ()

備考

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），大塚隆生（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。慢性膵炎からの膵癌発生頻度は3.8%と、これまでの報告とほぼ同等であり、標準化膵癌罹患比(SIR: standardized incidence ratio)は11.8(7.1~18.4)と高率であった。また、膵炎に対する手術が施行された症例や禁酒が継続できた症例では膵癌の発生率が有意に低かった。慢性膵炎患者においては積極的な外科的治療などによって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。

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

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った。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。その中間結果については、平成22年度研究報告書において報告

済みであるが、今回、症例の登録を終了し解析を行ったので報告する。

C. 研究結果

1010症例の回答のうち、疑診例(117例)を除き、慢性膵炎と診断後に2年以上追跡された506例を対象症例として統計解析を行った。追跡期間が2年に満たなかった症例は、膵癌による膵炎の可能性が否定できないために、対象症例から除外した。さらに、慢性膵炎診断後5年以上の追跡例(289例)についても同様の解析を行った。

慢性膵炎と診断後に2年以上追跡された506例の性別は、男性423名(83.6%)、女性83名(16.4%)であった。慢性膵炎の診断カテゴリーは確診464例、準確診42例であった。初診時の年齢の中央値(最小-最大値)は55(8-86)歳であり、経過観察期間の中央値は5.6年であった。膵炎の原因としては、アルコール性が346例(68%)、特発性が109例(22%)であった(表1)。19例(3.8%)に膵癌が発生し、膵癌が発生した19例は全て確診例からであった。

Kaplan-Meier法により求めた累積罹患割合は追跡終了時には14.0%(95%信頼区間:7.5~25.3%)であった。追跡開始より5年、10年、

15年, 20年, 25年の時点における罹患割合(95%信頼区間)は, それぞれ, 2.0%(1.0~4.1%), 4.6%(2.6~8.2%), 7.5%(4.3~12.9%), 10.7%(6.1~18.4%), 14.0%(7.5~25.3%)であった(図1).

2001年から2005年までの「地域がん登録全国推計がん罹患データ」で登録されている集団を基準集団として, 間接法により年齢調整を行い, 標準化罹患率(SIR: standardized incidence ratio)として示した. 推定された罹患率(95%信頼区間)は, 11.8(7.1~18.4)と非常に高い値であり, 慢性膵炎患者の膵癌発症リスクは, 地域がん登録で得られた一般の人の膵癌発症リスクの10倍を超えていた.

診断後5年以上追跡された症例は289例であった. 性別は, 男性245名(84.8%), 女性44名(15.2%), 慢性膵炎の診断カテゴリーは確定266例, 準確定23例であった. 11例(3.8%)に膵癌が発生し, 膵癌が発生した11例は全て確定例からであった. 初診時の年齢の中央値(最小-最大値)は53(8-79)歳であった. 同様に

表1 調査対象症例の背景(506例)

年齢:	55歳(8-86歳)
経過観察期間:	5.6年(2.0-43.8年)
性別:	男性423例・女性83例
膵炎の原因:	アルコール性 346例(68%) 特発性膵炎 109例(22%)
石灰化膵炎	322例(64%)
糖尿病	287例(57%)
膵炎に対する外科的治療	152例(30%)

慢性膵炎患者の膵癌罹患の時間分布
(2年以上の経過観察期間のある506例)

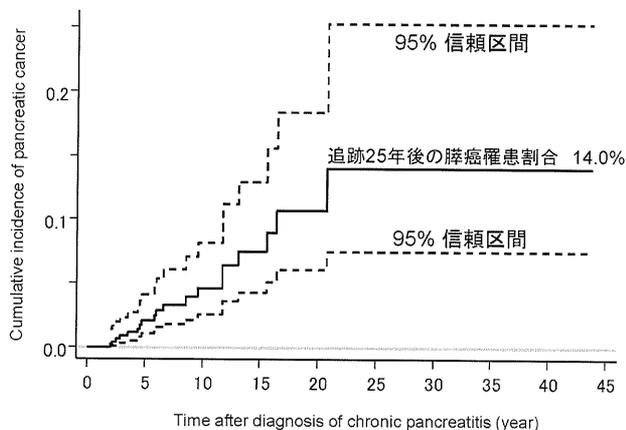


図1

Kaplan-Meier法により膵癌の累積罹患割合を検討した. 追跡開始より10年, 15年, 20年, 25年の時点における罹患割合(95%信頼区間)は, それぞれ, 2.6%(1.1~6.3%), 5.6%(2.7~11.3%), 8.8%(4.5~16.9%), 12.2%(5.9~24.2%)であり, ほぼ2年以上追跡された症例の検討と同様の結果であった(図2).

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. 慢性膵炎から膵癌の発症に関わる因子の検討では, 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($P=0.02$, 図3). なお, 慢性膵炎に対する外科手術としては, 128例(83%)に何らかの膵切除を伴う手術, 87例(57%)にドレナージ手術がなされていた(表2). また, 慢性膵炎診断後に禁酒を継続できた患者では, 飲酒を継続していた患者に比べ, 有意に膵癌発生が少なか

慢性膵炎患者の膵癌罹患の時間分布
(5年以上の経過観察期間のある289例)

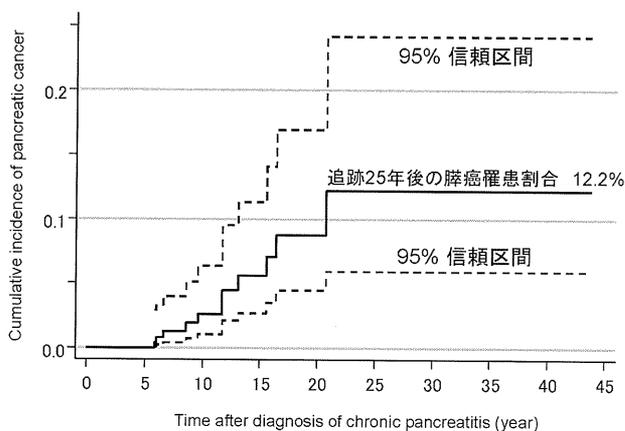


図2

慢性膵炎に対する手術の有無による膵癌罹患の時間分布

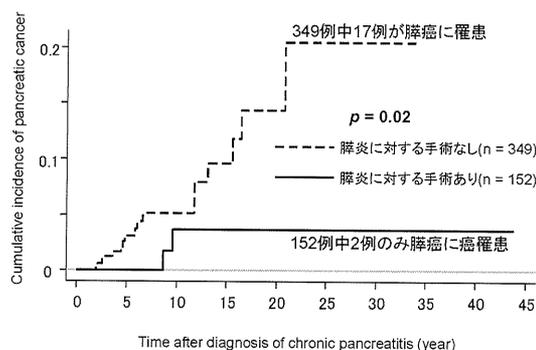


図3

表2 慢性膵炎に対する外科手術

膵切除術	128(83%)
Frey手術	53(35%)
膵頭十二指腸切除術	38(25%)
膵体尾部切除術	27(18%)
膵 Segmental Resection	4(3%)
Beger手術	4(3%)
その他	2(1%)
ドレナージ手術	87(57%)
Frey手術	53(35%)
Partington手術	13(9%)
嚢胞消化管吻合術	12(8%)
Beger手術	4(3%)
外瘻術	2(1%)
その他	3(2%)
膵以外の手術	5(3%)

慢性膵炎診断後の飲酒状況による膵炎患者の膵癌罹患の時間分布

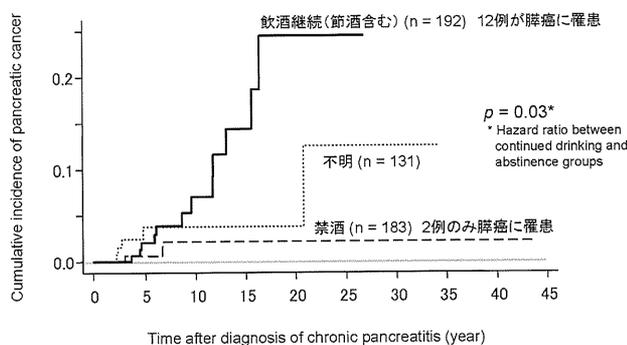


図4

った($P=0.03$, 図4). 年齢, 性別, 膵炎診断カテゴリー, 膵炎の原因, 石灰化の有無, 糖尿病の有無, 胆石症の有無, 飲酒の有無, 喫煙の有無, 膵癌家族歴などについては, 膵癌罹患との関連は認めなかった.

D. 考察

慢性膵炎からの膵癌の発生頻度は, 前班の報告において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3.8%と同様の結果であり, 標準化膵癌罹患比(SIR)は, 11.8(7.1~18.4)と高率で, 慢性膵炎はやはり膵癌罹患の危険因子であると考えられた. 慢性膵炎に対する手術がなされていた症例においては膵癌発生率が有意に低かった. また, 禁酒を継続できた症例も膵癌発

生率が有意に低かった. 慢性膵炎に対する手術や禁酒の継続により, 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.

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3.8%であり, これまでの報告^{3,4,7,8)}とほぼ同等の結果であった. 標準化膵癌罹患比(SIR)においても11.8(7.1~18.4)と高値を示し, やはり慢性膵炎は膵癌の危険因子であると考えられ, 慢性膵炎患者に対しては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, 禁酒の継続や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, Andrén-Sandberg A, Domellöf 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.

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

膵癌の疑いで切除された慢性膵炎(非膵癌)症例の Profile

研究報告者 佐田尚宏 自治医科大学消化器・一般外科，鏡視下手術部 教授

共同研究者

黒河内颯，遠藤和洋，兼田裕司，小泉 大，笹沼英紀（自治医科大学消化器・一般外科）

【研究要旨】

慢性膵炎の手術適応のひとつに「膵癌との鑑別困難例」が挙げられている。膵機能温存の観点からも不要な膵切除は避ける必要があり，膵癌・慢性膵炎の鑑別は，膵疾患診断において残された重要な課題である。診療ガイドライン2009では，「慢性膵炎と鑑別すべき疾患としては膵癌が最も重要であり，腫瘤形成性膵炎と膵癌の鑑別が困難な例がある。」と述べられているが，その具体例の提示はなく，鑑別診断の方法についても言及していない。2000-2011年自治医科大学消化器・一般外科で経験した膵癌症例および膵癌と考えられた症例から診断困難であった3例を解析した。3症例とも急性膵炎の既往があり，膵頭部に低吸収域を指摘された。膵癌であった2例はいずれも初診時20代の若年症例で，急性膵炎後の膵実質内仮性嚢胞と考慮して経過観察し，1例は5年後に治癒切除施行され，1例は2年後に遠隔転移を伴う非切除膵癌と診断された。非切除とされた症例では，経過観察後6か月で病変が不明瞭化した。遠隔転移が出現する6か月前には膵尾部の萎縮がみられた。一方，膵癌の術前診断で切除した非膵癌症例では，急性膵炎後に出現した小嚢胞近傍の主膵管狭窄を膵癌による変化と判断し切除したが，結果的には炎症性の変化であった。膵癌と考慮して切除される非膵癌症例(Pseudopositive 症例)も，非膵癌と考慮して経過観察する症例(Pseudonegative 症例)も，臨床上極めて重要な問題であり，Profile を確定するために本研究班参加施設を対象とした症例調査を行う予定である。

A. 研究目的

慢性膵炎の手術適応のひとつに「膵癌との鑑別困難例」が挙げられている。膵機能温存の観点からも不要な膵切除は避ける必要があり，膵癌・慢性膵炎の鑑別は，膵疾患診断において残された重要な課題である。診療ガイドライン2009¹⁾では，「CQ1-11慢性膵炎と鑑別すべき疾患にはどのようなものがあるか？(膵癌との鑑別は容易か?)」という Clinical Question が設定されており，その Statement では「慢性膵炎と鑑別すべき疾患としては膵癌が最も重要であり，腫瘤形成性膵炎と膵癌の鑑別が困難な例がある。」と述べられている。しかし，その具体例の提示はなく，鑑別診断の方法についても，modality として，US，CT，MRI，MRCP，ERCP，EUS，FDG-PET が列挙されているに過ぎない。今後，膵癌・慢性膵炎の鑑別診断法をより具体化することが必要である。

本研究の目的は，膵癌疑いで切除される症例

Profile を類型化し，不要な切除を可能な限り回避するための方法を考察することである。

B. 研究方法

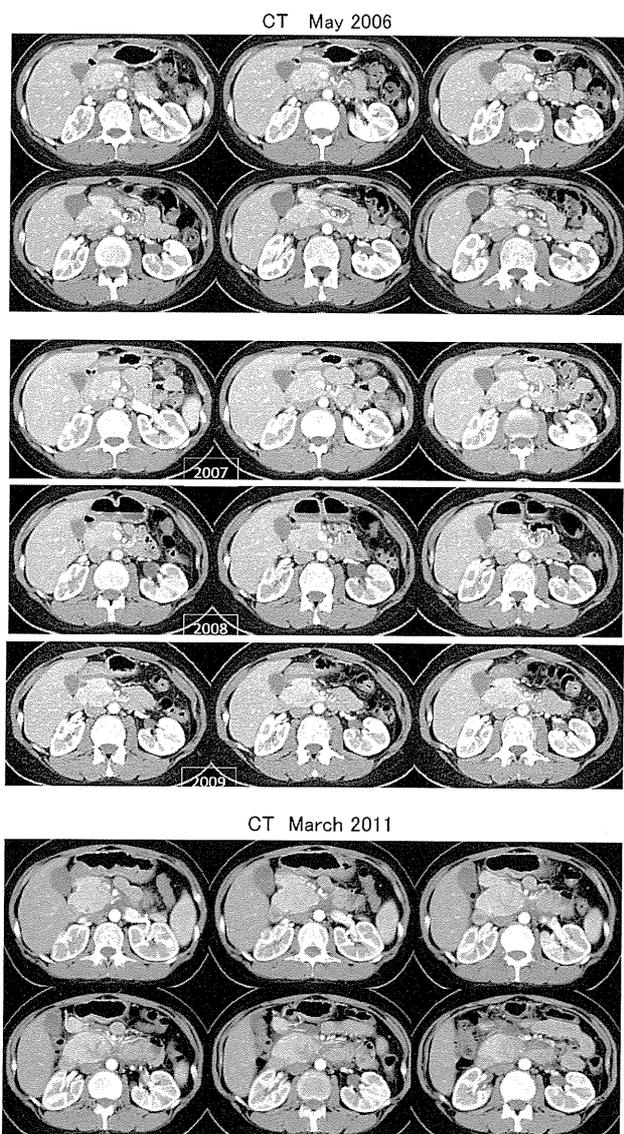
2000-2011年自治医科大学消化器・一般外科で経験した膵癌切除症例は118例(男性70例，女性48例，平均年齢：65.5歳)，その中で経過観察後切除した症例1例，その他膵癌の術前診断で切除した非膵癌症例1例，経過観察後非切除膵癌と診断された1例について検討した。

C. 研究結果

症例1：経過観察後切除した膵癌(腺房細胞癌)症例

31歳女性。2006年7月第1子妊娠中に急性膵炎発症，その後腹部CT検査で膵頭部の低吸収域を指摘された。この時点で確定診断に至らず，2007-2009年1年毎の経過観察とした。

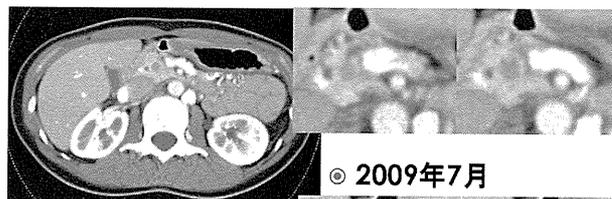
2011年3月再び急性膵炎発作があり，腹部CT，MRI検査で膵頭部に径25mmの腫瘍像指摘，4月腫瘍切除術施行，膵腺房細胞癌の診断となり，6月幽門輪温存膵頭十二指腸切除術施行した。



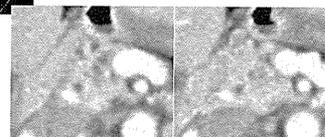
症例 2：経過観察後非切除膵癌と診断された症例

30歳女性．2008年12月急性膵炎後，腹部CT検査で膵頭部に低吸収域を指摘された．この時点で確定診断に至らず，6か月毎の経過観察とした．2009年7月の腹部CT検査検査では著変認めなかったが，2010年10月肺転移および頸部リンパ節転移が認められた．

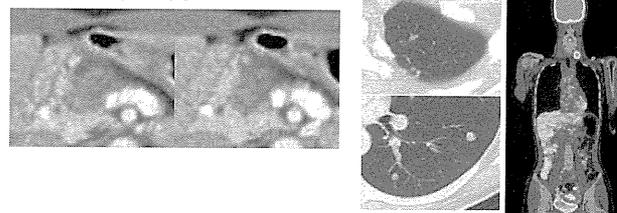
◎ 2008年12月



◎ 2009年7月

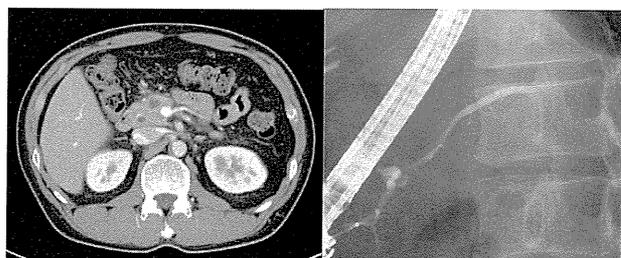


◎ 2010年10月



症例 3：膵癌の術前診断で切除した非膵癌症例

37歳男性．2004年から数回の急性膵炎の既往がある．2010年10月にも急性膵炎発症，腹部CT検査で膵頭部に径10mmの低吸収域指摘された．ERCP検査で主膵管に交通のある嚢胞と主膵管狭窄が描出され，膵癌の術前診断で2011年5月幽門輪温存膵頭十二指腸切除術施行した．病理検査では局所的な炎症所見のみで悪性所見を認めなかった．



D. 考察

膵病変は病変径に反比例して生検の正診率が低く，時に術前診断が困難である．また膵癌は消化器癌の中で最も予後の悪い癌であり，小病変でも膵外進展，リンパ節・血行性転移を示すことがある．そのため経過観察が困難で，術前に確定診断が得られない段階で切除に踏み切らざるを得ない症例があることが临床上重要な問題である．今回当科で経験した膵癌および術前膵癌と考えた症例から，診断が困難であった3

症例を検討した。3症例とも急性膵炎の既往があり、膵頭部に低吸収域を指摘された。膵癌であった2例はいずれも初診時20代の若年症例で、急性膵炎後の膵実質内仮性嚢胞と考えて経過観察し、1例は5年後に治癒切除施行され、1例は2年後に遠隔転移を伴う非切除膵癌と診断された。非切除とされた症例では、経過観察後6か月で病変が不明瞭化した。遠隔転移が出現する6か月前には膵尾部の萎縮がみられた。

一方、膵癌の術前診断で切除した非膵癌症例では、急性膵炎後に出現した小嚢胞近傍の主膵管狭窄を膵癌による変化と判断し切除したが、結果的には炎症性の変化であった。Etiologyの明らかでない急性膵炎、膵仮性嚢胞は、小膵癌の診断契機になることは臨床的に重要であるが、炎症により通常は膵癌による変化と考えられる主膵管狭窄などが生じることも銘記する必要がある。

膵癌と考えて切除される非膵癌症例(Pseudopositive症例)も、非膵癌と考えて経過観察する症例(Pseudonegative症例)も、臨床上極めて重要な問題である。これらの症例を集積して、そのProfileを確定することは実臨床における火急の課題と考えられる。Pseudopositive症例、Pseudonegative症例の症例調査を企画し、今年度自治医科大学附属病院倫理委員会に提出した。倫理委員会承認後、本研究班参加施設を対象とした症例調査を行う予定である。

E. 結論

臨床上重要である膵癌のPseudopositive症例、Pseudonegative症例の当科症例を解析した。今後症例Profile確定のため、症例調査を企画する。

F. 参考文献

1. 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

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし

2. 学会発表

- 1) Matsumoto S, Sata N, Koizumi M, Lefor A, Yasuda Y. Image and pathological characteristics of small (T2) acinar cell carcinoma of the pancreas: a report of 3 cases. 42nd. Annual meeting of American Pancreatic Association. Chicago Illinois, USA. November 4th., 2011 (Pancreas 40: 1338, 2011)

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

慢性膵炎臨床診断基準2009の妥当性に関する検証

研究報告者 白鳥敬子 東京女子医科大学消化器内科学 主任教授

共同研究者

伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学・膵臓病学），清水京子（東京女子医科大学消化器内科学）
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），糸井隆夫（東京医科大学消化器内科）
入澤篤志（福島県立医科大学会津医療センター準備室），宮川宏之（札幌厚生病院第2消化器科）
乾 和郎（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科），木原康之（北九州総合病院内科）
神澤輝実（東京都立駒込病院内科），峯 徹哉（東海大学医学部消化器内科）
丸山勝也（国立病院機構久里浜アルコール症センター内科），丹藤雄介（弘前大学医学部附属病院内分泌代謝内科学）
阪上順一（京都府立医科大学大学院消化器内科学），大原弘隆（名古屋市立大学地域医療教育学分野）
佐田尚宏（自治医科大学消化器・一般外科，鏡視下手術部），竹山宜典（近畿大学医学部外科学）
能登原憲司（倉敷中央病院病理検査科），廣岡芳樹（名古屋大学医学部附属病院光学医療診療部）
明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター），桐山勢生（大垣市民病院消化器内科）
田妻 進（広島大学病院総合内科・総合診療科），藤田直孝（仙台市医療センター消化器内科）
佐藤晃彦（栗原市立栗原中央病院内科），廣田衛久（東北大学大学院消化器病態学）
五十嵐久人（九州大学病院肝膵胆道内科），下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

わが国の慢性膵炎の診断基準が2009年12月に改訂された。慢性膵炎をアルコール性と非アルコール性に分類し，臨床症候やアルコール摂取を診断項目に取り入れ，画像検査を重視し，さらに早期慢性膵炎を定義するなど，斬新な診断基準である。本基準と旧基準との比較検討はすでに検証され，旧基準と比較し準確診群と疑診群が減少し，確診群と新たに設けた早期慢性膵炎が増加することが示された。本診断基準が作成され，約2年が経過したため，本研究では本診断基準の妥当性の検証を行うことを画策した。まず，検証に向けてワーキング委員会を作成し，班員・班協力員全員にアンケート調査を実施した。その結果として，①診断基準の内容が複雑であり，膵臓専門医以外の医師には理解しにくい。②準確診と確診で治療方針が大きく変わる事はないので，準確診の意味づけの明確化が必要。③準確診・疑診という名称をやめて，Grade I，II，IIIなど段階分けした方がわかりやすい。④自己免疫性膵炎，閉塞性膵炎を別個に扱うというには，まだ議論の余地がある。⑤早期慢性膵炎の超音波内視鏡（EUS）所見は術者によりばらつきが生じるので，negative所見のコンセンサスの提示が必要。⑥早期慢性膵炎は今後の検証が必要，などの意見が得られた。その結果を持って全国の市中病院・開業医に意見を求め，今後の改訂に向けた重要な資料とする。将来的に本診断基準の改訂に向けての問題点の提起をすることを画策している。

A. 研究目的

慢性膵炎臨床診断基準が2009年12月に改訂された¹⁾。慢性膵炎をアルコール性と非アルコール性に分類し，臨床症候やアルコール摂取を診断項目に取り入れ，画像検査を重視し，さらに早期慢性膵炎を定義するなど，斬新な診断基準である¹⁾。本基準と旧基準との比較検討はすでに検証され，旧基準と比較し準確診群と疑

診群が減少し，確診群と新たに設けた早期慢性膵炎が増加することが示された^{2,3)}。本診断基準が作成され，約2年が経過したため，本診断基準の妥当性の検証を施行し，将来的に本診断基準の改訂に向けての問題点の提起を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」の検証に向けてまずワーキング委員会(表1)を立ち上げた。つぎに、「慢性膵炎臨床診断基準2009の妥当性に関する検証」に関するアンケート調査用紙(資料)を作成し、ワーキング委員で調査内容に関して書面会議を行い、調査内容を確定した。調査内容は、総論および各論(定義・分類、診

表1 WGメンバー構成(敬称略)

委員長:	白鳥敬子
副委員長:	伊藤鉄英, 清水京子
WG委員:	糸井隆夫, 乾 和郎, 大原弘隆, 片岡慶正, 神澤輝実, 木原康之, 阪上 順, 佐田尚宏, 竹山宜典, 丹藤雄介, 能登原憲司, 廣岡芳樹, 峯 徹哉, 明石隆吉, 入澤篤志, 桐山勢生, 佐藤晃彦, 田妻 進, 藤田直孝, 丸山勝也, 宮川宏之
WG協力者:	五十嵐久人, 廣田衛久

表2 総論

問1. 2009年に慢性膵炎臨床診断基準が改訂されたのを知っていましたか?	はい 28 いいえ 0
問2. 新慢性膵炎診断基準を現在使用していますか?	はい 27 いいえ 1
問3. 実際に使用してみて、使いやすさ(簡便さ)はどうですか?	使いやすい 15 どちらとも言えない 10 使いにくい 2
問4. 使用してみて、どの分類にすれば良いか困った症例はありましたか?	はい 6 いいえ 21
問5. 使用してみて、どの分類にも当てはまらない症例はありましたか?	はい 1 いいえ 26

表3 新基準に対する意見

- 成因診断が難しい。特にアルコール性の診断は主治医の主観が入ることが多い様に思われる。
- 早期慢性膵炎の画像所見のa-(3)(4)(点状高エコー, 索状高エコー)というのは殆ど併存するのではないか。点状, 索状の判断には主観が入りやすく、この2つを区別する意味がないと思う。
- どこかの分類には必ずあてはまるが、病態と一致しないような症例がある。たとえば、EUS所見で早期と診断されるが外分泌は保たれている糖尿病高齢者。
- 確診例, 準確診例, という表現は曖昧で、いずれも慢性膵炎と診断された例と考えるにもかかわらず「準」という表現は改良の余地がある。
- 早期慢性膵炎の診断基準で、EUSができない施設は、ERCPが必要になり侵襲がやや大きい。例えばMRI T1強調像の膵実質の信号強度など低侵襲の検査での検討が今後必要。
- 早期慢性膵炎診断基準を提示するなら、その後の治療指針も提示した方が良い。
- 早期慢性膵炎は慢性膵炎で、慢性膵炎準確診例は慢性膵炎ではないような名前になっている。慢性膵炎(早期, 中期, 後期)ぐらいにしてはどうか?
- 早期慢性膵炎の診断にEUSやERCP施行を受け入れ困難な症例がいる。

断項目, 臨床徴候)に分類した。班員28名, 協力員47名の総計75名にアンケート調査を施行し、28名より回答を得た(回答率37.3%)。

C. 研究結果

1. 総論に対するアンケート結果(表2)

慢性膵炎臨床診断基準が2009年に改訂されたこと, また現在使用されていることがわかった。新基準に対する意見を表3に提示する。意見として以下のような記載があった。膵専門医師だけでなく、一般の臨床の先生方に慢性膵炎臨床診断基準が改訂されたことを啓発する必要がある。診断基準の内容が複雑であり、膵臓専門医以外の医師には理解しにくい、などであった。

2. 各論に対するアンケート結果

1) 定義・分類に関して(表4)

成因でアルコール性と非アルコール性に分類(特発性, 遺伝性, 家族性, など)することには

表4 各論(定義・分類)

問7. 成因でアルコール性と非アルコール性に分類(特発性, 遺伝性, 家族性, など)しましたが、妥当と思えますか?	はい 24 いいえ 0 どちらとも言えない 4
問8. 自己免疫性膵炎は別個に取り扱うようにしたのは妥当と思えますか?	はい 23 いいえ 2 どちらとも言えない 3
問9. 閉塞性膵炎は別個に取り扱うようにしたのは妥当と思えますか?	はい 17 いいえ 4 どちらとも言えない 7

表 5 定義・分類に関する意見

- アルコール性の定義が不確か、もっと明確にすべきだ。
- 「自己免疫性膵炎は慢性膵炎ではなく、膵の慢性炎症である」という記述の意味は理解できない。Chronic pancreatitis = chronic inflammation of pancreas と考えるのが普通と思う。「特殊な慢性膵炎として別個に扱う」と書く方が良い。
- 自己免疫性膵炎も時間が経ったものでは膵石の出現など、他の慢性膵炎と類似した画像を呈するため、慢性膵炎の中に入れてもよいのでは。
- このカテゴリー分類のなかで、閉塞性膵炎の検討が不足している印象がある。
- 自己免疫性膵炎の疾患概念が周知されつつあり、長期経過観察例が今後増加する。高率に膵石形成を認め、今後の検討課題である。
- 絶対という分類はないので現段階はこれで良い。
- 閉塞性膵炎は可逆的な膵の慢性炎症としているが、早期慢性膵炎を慢性膵炎とするならば、やはり可逆的な膵の慢性炎症だ。言外に含む部分なるべく少なくするよう、診断基準は簡略であるべきだ。
- Pancreas divisum に合併する背側膵炎は、明らかな慢性膵炎である。
- 非アルコール性の分類に divisum などの膵管自体の問題で慢性膵炎となつた症例や、膠原病に伴う慢性膵炎は別個にすべきだ。
- 良性狭窄による閉塞性膵炎は基準に入れるべきだ。

表 6 各論(診断項目)

問10. 特徴的な画像所見は確診所見と準確診所見とありますが、妥当と思われますか？	はい	22
	どちらとも言えない	6
	いいえ	0
問11. 特徴的な組織所見は確診所見と準確診所見とありますが、妥当と思われますか？	はい	22
	どちらとも言えない	7
	いいえ	1
問12. 新基準と旧基準との比較検討はすでに検証され、旧基準と比較し準確診群と疑診群が減少し、確診群と新たに設けた早期慢性膵炎が増加することが解っています。そこで、準確診の取り扱いが必要と思われますか？	はい	15
	どちらとも言えない	9
	いいえ	4

妥当と考えられた。し、自己免疫性膵炎、閉塞性膵炎を別個に扱うというには、まだ議論の余地があると考えられた。定義・分類に関する意見を表5に提示する。

2) 診断項目に関して(表6)

画像所見および組織所見ともに、準確診の意味づけの明確化が必要であるという意見が多かった。また、所見を段階的に分類することに意味はあるが、「準確診所見」という表現は、検討の余地があり、Grade I, II, IIIなどと段階分けして表現した方がわかりやすくて良い。さらに、可逆性の可能性がある早期慢性膵炎の概念を入れており、早期、中間期、晩期、末期などと段階的な名称にしてはどうか、などの意見

表 7 診断項目に関する意見

- 準確診の US(EUS)所見と早期慢性膵炎の EUS 所見が紛らわしい。
- 準確診の意味づけの明確化が必要。所見を段階的に分類することに意味はあるが、「準確診所見」という表現は、検討の余地がある。
- 準確診と確診で治療方針が大きく変わる事はないと思いますので、その取り扱いは不明瞭である。
- 準確診群と早期慢性膵炎の疾患概念が難しい。
- 準確診という言葉は、画像も、組織生検技術も未発達な時代の呼称だ。早期慢性膵炎の概念を入れたからには、可逆的な変化である可能性を念頭においていること、線維化も段階的に進行していることなどから、早期、中間期、晩期、末期などと段階的な名称にしてはどうか。
- 慢性膵炎の診断をおこない、どの後重症度を分類する方が用いやすい。
- 組織所見に確診・準確診があるのは教育的で良いが、その内容をもっと論議すべき。瘢痕状で実質の残存しない症例もあり。また、急性膵炎の治癒像と鑑別困難な症例もある。
- ERCP の所見：「主膵管の不整な拡張と不均等に分布する不均一かつ不規則な分枝膵管の拡張。」について、学生・研修医・開業医などに説明できない。
- 確診所見の a：膵管内結石、があれば慢性膵炎なのか、d：膵管内結石があっても、乳頭側に所見がなければ慢性膵炎と言わないのか、が矛盾している。
- 慢性膵炎の診断のために、どれだけの施設で EUS をやるのか？
- 組織検査まで施行することなく、確診所見と準確診所見が診断基準に必要な疑問。
- 組織で閉塞性膵炎などでも同様の所見があることがありし、準確診・疑診という名称をやめて、肝後変にならって、Grade I, II, III とでも段階分けした方がわかりやすい。

が得られた。診断項目に関する意見を表7に提示する。

3) 臨床徴候に関して(表8)

成因がアルコール性であるとする、一日80g以上の持続する飲酒歴の定義の解釈が主治医によって異なり難しいとの意見があった。また、早期膵炎の画像所見を得るのに内視鏡的逆行性膵管造影は必要なく、超音波内視鏡(EUS)の

表8 各論(臨床徴候)

問13. 4項目の臨床徴候(反復する上腹部発作、膵酵素値の異常、膵外分泌障害、一日80g以上の持続する飲酒歴)を掲げていますが、妥当と思われますか?	はい	18
	どちらとも言えない	9
	いいえ	1
問14. 新たに早期慢性膵炎が診断基準に入っていますが妥当と思われますか?	はい	22
	どちらとも言えない	4
	いいえ	2
問15. 貴施設では超音波内視鏡(EUS)は施行できますか?	はい(入院のみ)	0
	はい(外来でも)	26
	いいえ	1
問16. 貴施設では内視鏡的逆行性膵管造影(ERP)は施行できますか?	はい(入院のみ)	26
	はい(外来でも)	0
	いいえ	1
問17. 早期慢性膵炎の画像所見の modality には2つの検査がありますが、下記にお答え下さい。	今のまま2つで良い	16
	EUSのみで良い	9
	ERPのみで良い	0
	わからない	2
問18. 貴施設ではBT-PABA試験(PFD)は施行できますか?	はい(入院のみ)	9
	はい(外来でも)	15
	いいえ	3

みで良いと言う意見が多かった。臨床徴候に関する意見を表9に提示する。

3. 本診断基準の改訂に向けての意見

本研究より、①診断基準の内容が複雑であり、膵臓専門医以外の医師には理解しにくい。②正確診と確診で治療方針が大きく変わる事はないので、正確診の意味づけの明確化が必要。③正確診・疑診という名称をやめて、Grade I, II, IIIなど段階分けした方がわかりやすい。④自己免疫性膵炎、閉塞性膵炎を別個に扱うというには、まだ議論の余地がある。⑤早期慢性膵炎のEUS所見は術者によりばらつきが生じるので、negative所見のコンセンサスの提示が必要。⑥早期慢性膵炎は今後の検証が必要、などの意見が得られた。本診断基準の改訂に向けての意見を表10に提示する。

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)をきたす疾患と考えられている⁴⁾。一方、本診断基準は可逆性の可能性を有する早期慢性膵炎の概念を取り入れた^{5,6)}。そのため、早期慢性膵炎が自然経過で正確診・確診へと悪化するのか、自然経過で軽快するのか。また、早期慢性膵炎患者に蛋白分解酵素阻害薬などで治療の介入をすれば改善するのかなど、今後の検証が必要であると考えられた。さらに、早期慢性膵炎のEUS画像所見のとらえ方は施設・術者でかなり異なる可能性があり、慢性膵炎EUS所見のアトラスなど

表9 臨床徴候に関する意見

- ・上腹部痛がなくても、偶発の石灰化が診断される方もいる。臨床兆候に反復する腹痛は必要でか? 腹痛ではだめか?
- ・膵外分泌機能については検査を行うことが当院では容易ではなく、ほとんど行っていない。診断基準に膵外分泌障害はなくてもよい。
- ・EUSやERCPを施行しなければいけない本診断基準は不適當。
- ・EUS所見の項目でかなり頻度に差がある。
- ・早期慢性膵炎EUS所見は、術者によりばらつきが生じる。
- ・慢性膵炎EUS所見のアトラスではpositive所見を載せているが、negative所見をぜひ出して、「この程度の所見は取らない!」というのを専門家で一致すれば良い。negativeのconsensusを得る働きをして欲しい。
- ・ERPに関しては、早期慢性膵炎を診断するために、わざわざERCPを行う事はリスクを考えても良いとは言えない。特に分枝膵管異常を指摘しなくてはならない訳だから、偶発的に早期慢性膵炎が見つかったのみが現在のERPの早期診断への位置づけではないか? もし、EUSが無いと言ってERPを行い、重症膵炎になってしまった際にはいろいろと問題が生じると思う。
- ・早期慢性膵炎画像所見で、ケンブリッジ分類の3本の意味がEUS所見と一致するのか?

表10 本基準改訂に向けての意見

- 早期診断に体表 US を加えてどうか。
- 膵管癒合不全や分枝癒合がベースとなっている慢性膵炎の位置づけは？これらの有無でアルコール感受性も異なる。
- EUS 所見に関してはさらなる検討・症例の集積が必要。
- EUS 所見を中央でくみ上げ、専門家で採点するようなシステム作りはどうか。
- PFD は比較的簡便であるが再現性に乏しく、膵外分泌機能評価の開発が必要。
- 数は少ないが、自己免疫性膵炎に関する取り扱いを今後検討すべき。
- もっと、取り扱い易さを追求すべきだ。
- “診断基準”は重いものと考えており、“早期”を入れることに抵抗がある。早期像を見ることに興味はあるが、academic interest の域を出ておらず、これは、“診断基準”ではなく、厚生労働省研究班で行う、“前向き調査のコホート”なのではないか。さらに、前述したように、本基準のような(文学的な)基準は他に見たことがない。いろんな段階を診断できる基準には反対ではないが、せめて、腎臓領域の CKD stage I などの方が、現代的で一般受けする。
- 診断基準の改訂に向けては、診断困難例や特殊例を検討することも必要だが、もっと普通の慢性膵炎に注目してもらいたい。
- 確定、準確定、早期慢性膵炎、疑診、の段階的分类は必要だが、よりシンプルな診断基準、名称の検討が期待される。
- 一般内科医の指針になるよう、治療の指針も加えた方がよい。例えば、消化酵素剤内服の適応基準や score 化して具体的な予後など。
- 診断基準は診療ガイドラインの基礎となるもので、専門家以外にもわかりやすく、使いやすいことを旨とすべき。

でコンセンサスを明らかにすることが必要である。一方、本診断機基準では準確定・確定に分類されているが、画像所見および組織所見ともに、準確定の意味づけが明確でなく、所見を段階的に分類することに意味はあるが、準確定という表現は用いない方がよいという意見が多かった。今後、十分な検討の余地があると考えられた。また、今後 Grade I・II・III、早期・中間期・晩期・末期などと段階分けして表現することを検討すべきであると考えられた。今後、本研究の結果をワーキング委員で詳細に検討し、さらにその結果を持って全国の市中病院・開業医に意見を求め、総合的に本診断基準の改訂に向けての問題点の提起をする。

E. 結論

慢性膵炎臨床診断基準(2009)の妥当性の検証をするために、アンケート調査を施行した。今後、結果をワーキング委員で詳細に検討し、総合的に本診断基準の改訂に向けての問題点の提起をする。

F. 参考文献

1. 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.
2. 廣田衛久, 下瀬川徹. 慢性膵炎臨床診断基準 2009. 現行基準と改訂基準の比較—1. 現行基

準との比較—その1— 膵臓 2009; 24: 694-697.

3. 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.
4. Otsuki M. Chronic pancreatitis. The problems of diagnostic criteria. Pancreatology. 2004; 4: 28-41.
5. 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.
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.

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

資料：慢性膵炎診断基準2009検証アンケート

<p>慢性膵炎臨床診断基準 2009 の妥当性に関するアンケート調査</p> <p>まず、貴診療科をお教え下さい。 診療科（外科、内科、病理、その他の場合は記載下さい）</p> <p>（総論）</p> <p>問 1. 2009年に慢性膵炎臨床診断基準が改訂されたのを知っていましたか？ はい、いいえ</p> <p>問 2. 新慢性膵炎診断基準を現在使用していますか？ はい、いいえ</p> <p>問 3. 実際に使用してみて、使いやすさ（簡便さ）はどうですか？ 使いやすい、どちらとも言えない、使いにくい ・ 問1～3でご意見があればお願いします。</p> <p>問 4. 使用してみて、どの分類にすれば良いか困った症例はありましたか？ はい、いいえ ・ はい、と答えた先生は具体的な例を挙げて下さい。</p> <p>問 5. 使用してみて、どの分類にも当てはまらない症例はありましたか？ はい、いいえ ・ はい、と答えた先生は具体的な例を挙げて下さい。</p> <p>問 6. 新基準でご意見があれば記載下さい。</p>	<p>（各論）</p> <p>定義・分類</p> <p>問 7. 成因でアルコール性と非アルコール性に分類（特異性、遺伝性、家族性、など）しましたが、妥当と思われるか？ はい、どちらとも言えない、いいえ</p> <p>問 8. 自己免疫性膵炎は別個に取り扱うようにしたのは妥当と思われるか？ はい、どちらとも言えない、いいえ</p> <p>問 9. 閉塞性膵炎は別個に取り扱うようにしたのは妥当と思われるか？ はい、どちらとも言えない、いいえ ・ 問7～9でご意見があれば記載下さい。</p> <p>診断項目</p> <p>問 10. 特徴的な画像所見は確認所見と正確診断所見とありますが、妥当と思われるか？ はい、どちらとも言えない、いいえ</p> <p>問 11. 特徴的な組織所見は確認所見と正確診断所見とありますが、妥当と思われるか？ はい、どちらとも言えない、いいえ</p> <p>問 11. 新基準と旧基準との比較検討はすでに検証され、旧基準と比較し正確診断群と疑診群が減少し、確認群と新たに設けた早期慢性膵炎が増加することが解っています。そこで、正確診の取り扱いは必要と思われるか？ はい、どちらとも言えない、いいえ ・ 問10～12でご意見があれば記載下さい。</p> <p>臨床徴候</p> <p>問 13. 4項目の臨床徴候（反復する上腹部発作、膵酵素値の異常、膵外分泌障害、一日80g以上の持続する飲酒歴）を掲げていますが、妥当と思われるか？ はい、どちらとも言えない、いいえ</p>	<p>問 14. 新たに早期慢性膵炎が診断基準に入っていますが妥当と思われるか？ はい、どちらとも言えない、いいえ ・ 貴施設では超音波内視鏡(EUS)は施行できますか？ はい（入院のみ）、はい（外来でも）、いいえ ・ 貴施設では内視鏡的逆行性膵管造影(ERP)は施行できますか？ はい（入院のみ）、はい（外来でも）、いいえ ・ 早期慢性膵炎の画像所見のmodalityには2つの検査がありますが、下記にお答え下さい。 今のまま2つで良い、EUSのみで良い、ERPのみで良い、わからない ・ 貴施設ではBT-PABA試験(PFD)は施行できますか？ はい（入院のみ）、はい（外来でも）、いいえ ・ 問13～18でご意見があれば記載下さい。</p> <p>問 19. 将来的に本診断基準の改訂に向けてご意見があればお願いします。</p> <p>ご協力ありがとうございました。 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班 班長 下瀬川徹 「慢性膵炎臨床診断基準2009の妥当性に関する検証」WG 委員長 白鳥敬子 副委員長：伊藤鉄英、清水京子 WG委員、WG協力者</p> <p>なお、アンケート用紙はメールまたはFAXにて、11月15日までにメール添付またはFAXにて九州大学病態制御内科、伊藤まで返信お願い致します。 MAIL: itopapa@intmed3.med.kyushu-u.ac.jp FAX: 092-642-5287</p>
--	---	--

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 九州大学大学院病態制御内科学・膵臓病学 准教授

共同研究者

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），入澤篤志（福島県立医科大学会津医療センター準備室）
廣田衛久（東北大学大学院消化器病態学），宮川宏之（札幌厚生病院第2消化器科）
岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座消化器内科学），吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門）
乾 和郎（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科），木原康之（北九州総合病院内科）
増田充弘（神戸大学大学院消化器内科学分野），稲富 理（滋賀医科大学消化器内科）
植村正人（奈良県立医科大学第3内科），神澤輝実（東京都立駒込病院内科）
阪上順一（京都府立医科大学大学院消化器内科学），五十嵐久人（九州大学病院肝膵胆道内科）
藤森 尚（九州大学病態制御内科），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，根本的治療法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事が報告されている．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，前向き予後調査を画策した．平成22年12月31日まで計113症例が登録された．現在まで29例が2年間の前向き調査が終了した．調査開始時21例が早期慢性膵炎，早期慢性膵炎疑診5例，慢性膵炎疑診3例であった．2年間観察し得た早期慢性膵炎21例の平均年齢は55.4才（男女，16：5），成因ではアルコール性15例であった．7例がレジメンのPFD試験/EUSの施行無く，2年間の診断経過を検討し得たのは14例であった．14例中5例の35.7％は早期慢性膵炎のままであったが，7例（50％）が早期慢性膵炎画像所見を有するが4徴候が1項目になり早期慢性膵炎疑診へ改善した．また，早期慢性膵炎画像所見を有するが4徴候が0項目が1例（7.1％），さらに1例（7.1％）が正常化した．準確診または確診に移行した症例は認めなかった．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2009¹⁾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²⁾．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」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・転帰である．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, 便秘, 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年毎の施行とした. 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平成22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³⁾を用いて行う.
(倫理面への配慮)

本研究は研究代表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. 対象者基準

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2009¹⁾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2009¹⁾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とされている.

3. 登録状況

平成22年12月31日で登録を終了した. 予定登録数を100例としたが, 全国で合計113症例が登録された(表1).

C. 研究結果

1. 2年間観察し得た29例の推移

全登録症例113症例中が登録された. 現在まで29例が2年間の前向き調査が終了した. 2年間観察し得た早期慢性膵炎21例の平均年齢は55.4才(男女, 16:5), 成因ではアルコール性15例であった. 7例がレジメンのPFD試験/EUSが施行されておらず, 2年間の診断経過を検討し得たのは14例であった. 14例中5例の35.7%は早期慢性膵炎のままであったが, 7例(50%)が早期慢性膵炎画像所見を有するが4徴候が1項目になり早期慢性膵炎疑診へ改善した(表2). また, 早期慢性膵炎画像所見を有するが4症候が0項目が1例(7.1%), さらに1例(7.1%)が正常化した(表2). 準確診または

表1 参加施設および登録数

参加施設名	登録	回収	調査中	2年 終了	脱落
福島県立医科大2内科	34	34	10	13	11
九州大学病態制御内科	37	37	17	8	12
東北大学消化器内科	7	7	7	0	0
関西医科大消化器内科	5	5	1	4	0
昭和大学医学部消化器内科	5	0	—	—	—
札幌厚生病院第2消化器内科	7	7	3	3	1
藤田保健衛生大学病院消化器内科	2	2	1	1	0
産業医科大第3内科	1	0	—	—	—
神戸大学消化器内科	3	0	—	—	—
滋賀医科大消化器内科	2	2	2	0	0
京都府立医科大消化器内科	2	2	2	0	0
奈良県立医科大第3内科	6	6	6	0	0
都立駒込病院内科	2	2	0	0	2
計	113	104	49	29	26

確診に移行した症例は認めなかった(表2)．早期慢性膵炎疑診5例は全て特発性であり，全例男性で平均年齢57.6才であった．臨床徴候の1項目は全例持続する上腹部痛・背部痛であった．診断の推移は5例中2例がPFD試験がレジメンどおり施行されておらず，2年後の診断を3例のみ判断できたが，早期慢性膵炎の疑診のままが1例，2例が早期慢性膵炎の画像所見有するが臨床徴候は0項目に改善した．

2. 2年間の診断経過を検討し得た早期慢性膵炎14例の検討

表2 早期慢性膵炎14例の2年後の診断経過

早期慢性膵炎	5例(35.7%)
早期慢性膵炎疑診例 (早期画像所見を有するが4徴候が1項目)	7例(50.0%)
画像所見を有するが4徴候が0項目	1例(7.1%)
正常化	1例(7.1%)
正確診・確診移行例	0例(0%)

1) 臨床徴候の推移(図1, 2)

臨床徴候4項目で初診時の14例の平均は 2.86 ± 0.84 (Mean+SD)であったのが，2年後には 1.36 ± 0.75 と有意に改善した($p < 0.01$) (図1A)．反復する上腹部痛・背部痛を調査開始時14例全例に認めていたが，2年後では85.7%の12例が消失していた(図1B)．痛みが持続した2例(14.3%)はアルコール性で大量飲酒継続者であった．膵酵素の異常を調査開始時14例中8例(57.1%)に認めていたが，2年後では8例中4例(50%)が正常化していた(図1C)．膵酵素が2年後も高値が遷延した4例中2例がアルコール性で一人が大量飲酒継続者，一例が控えたものの飲酒を継続していた．他2例は特発性であった．PFD試験で調査開始時14例中7例(50%)に70%以下で膵外分泌機能異常を認めたが，2年後では異常を認めた7例中5例(71.4%)が正常値に改善した(図2)．調査開始

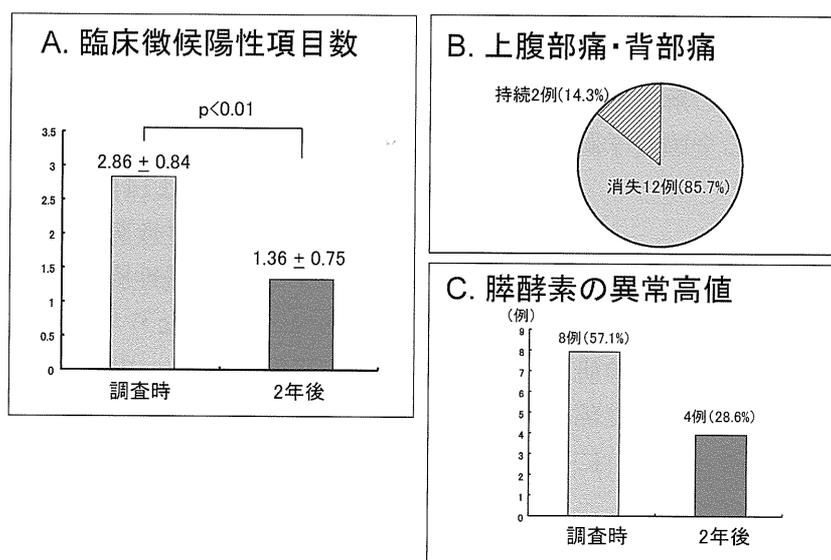


図1 臨床徴候の推移

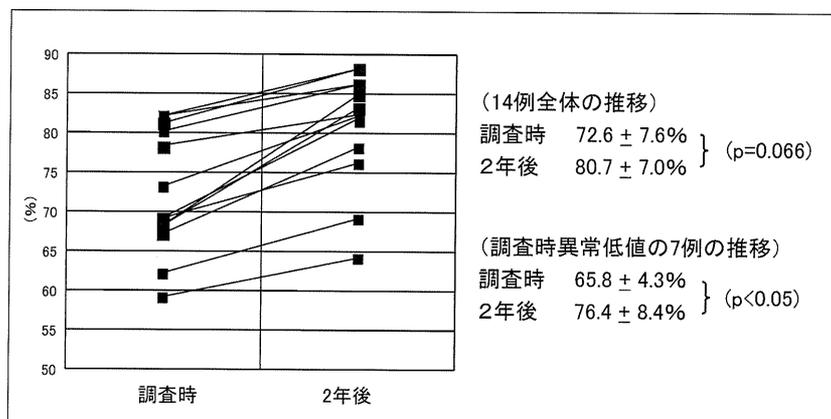


図2 PFD値の推移