

時に PFD 異常を認めた 7 症例の PFD 平均値は  $65.8 \pm 4.3\%$  であったのが、2 年後には  $76.4 \pm 8.4\%$  に有意に改善した ( $p < 0.05$ ) (図 2)。14 例全体をみても、PFD の平均値は  $72.6 \pm 7.6\%$  から  $80.7 \pm 7.0\%$  まで全症例で改善したが有意差は認めなかった ( $p = 0.066$ )。

## 2) 早期慢性膵炎 EUS 所見の推移 (図 3)

EUS の早期画像所見の初診時の平均陽性項目数は  $2.86 \pm 0.95$  であり、2 年後では  $2.64 \pm 0.84$  とほぼ変化は認めなかった ( $p = 0.533$ )。14 例中改善(陽性項目数の減少)を認めた症例が 5 例 (35.7%)、変化無しが 5 例 (35.7%)、悪化(陽性項目数の増加)が 4 例 (28.6%) に認められた。悪化した 4 例中 3 例はアルコール性で内 2 例は大量飲酒継続、1 例は蛋白分解酵素および消化剤が投与されていなかった。また、1 例は PFD 異常低値を示した特発性で、蛋白分解酵素阻害剤による治療が施行されており PFD 値も臨床症状も正常化していた。一方、早期慢性膵炎疑診 5 例は 2 年後も全例 EUS が施行されており、EUS の早期画像所見は 5 例中 3 例 (60%) が悪化し、2 例 (40%) に変化が無かった。調査開始平均 EUS 陽性項目数は  $2.60 \pm 0.89$  が 2 年後では  $3.80 \pm 1.53$  と増加したが統計学的有意差は認めなかった ( $p = 0.132$ )。悪化した 3 例中 2 例は蛋白分解酵素阻害薬および消化酵素薬の投与が行われていなかった。

一方、早期慢性膵炎疑診例の EUS の早期画像所見は 2 年後では 5 例中 3 例 (60%) が悪化し、2 例 (40%) に変化が無かった。調査開始平均 EUS 陽性項目数は  $2.60 \pm 0.89$  が 2 年後では

$3.80 \pm 1.53$  と悪化した。統計学的有意差は認めなかった ( $p = 0.132$ )。悪化した 3 例中 2 例は蛋白分解酵素阻害薬および消化酵素薬の投与が行われていなかった。

## 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れるのかも明らかではない。

今回の中間解析では、レジメンどおりに 2 年間観察し得た早期慢性膵炎 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

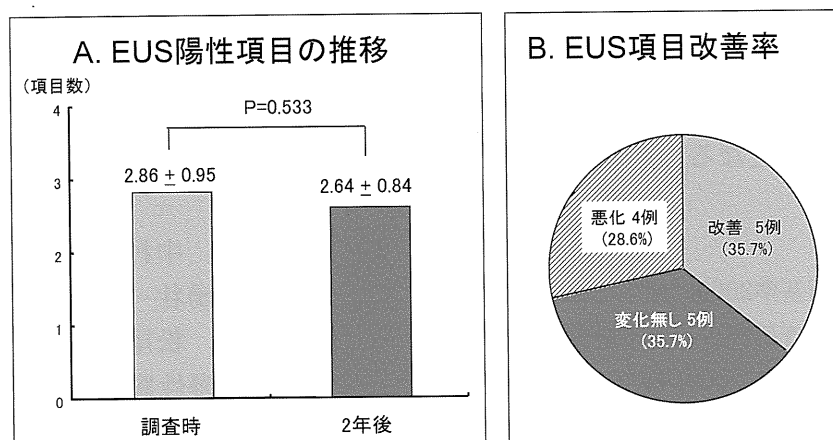


図 3 早期慢性膵炎 EUS 所見の推移

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。また, 正確診または確診に移行した症例は認めなかった。全体で64.3%が改善した可能性が高い。また, ほとんどの症例で蛋白分解酵素阻害薬および消化酵素薬が投与されており, 早期に治療をすることで膵炎進展を阻止できる可能性が考えられた。興味あることに, ほとんどの早期慢性膵炎の患者で症状や膵外分泌機能は改善していたが, EUSによる早期画像所は14例中改善(陽性項目数の減少)を認めた症例が5例(35.7%), 変化無しが5例(35.7%), 悪化(陽性項目数の増加)が4例(28.6%)と経過は一定でなく, 悪化した4例中3例はアルコール性で内2例は大量飲酒継続, 1例は蛋白分解酵素阻害薬および消化酵素薬が投与されていない。つまり, 禁酒できていない, または治療薬が投与されていない症例が悪化している可能性が示唆された。今後, 本研究の最終結果, および当班で施行される「早期慢性膵炎の病態阻止に関する多施設共同ランダム化試験」の結果が, 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かどうかを解明できると考えられる。

## 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

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. 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.

3. 橋本修二. 全国疫学調査に基づく患者数の推計方法. 大野良之編. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル. 名古屋: 厚生省特定疾患難病の疫学調査班. 1994; 12-24.
4. Otsuki M. Chronic pancreatitis. The problems of diagnostic criteria. *Pancreatol.* 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.

## 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. *臨床と研究* 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

## 早期慢性膵炎の病態阻止に関する多施設共同ランダム化試験

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

五十嵐久人（九州大学病院肝膵胆道内科），正宗 淳（東北大学大学院消化器病態学）  
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，膵炎発症初期にカモスタットで治療を施行すれば，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．さらに，慢性膵炎臨床診断基準2009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，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．そこで本研究では，早期慢性膵炎が治療により，膵炎進行を阻止できるのかを検討する．2009年の慢性膵炎臨床診断基準で早期慢性膵炎と診断された症例を対象とする．封筒法を用い下記のような2群への無作為割付とする．A群：ペリチーム顆粒3gを1日3回に分けて24ヵ月間経口投与する．また併用薬としてフオイパン錠300mgを1日3回に分けて24ヵ月間継続して経口投与する．B群：ペリチーム顆粒3gを1日3回に分けて24ヵ月間経口投与する．主要評価項目は早期慢性膵炎からの寛解率と設定した．本研究では，早期慢性膵炎において，早期からのカモスタットによる治療介入が慢性膵炎の患者のQOLを改善し，膵炎進行を阻止できる可能性を明らかにし，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>．そこで本研究では，早期慢性膵炎に治療介入する事により，膵炎進行を阻止できるのかを検討することを本研究の目的とした．

### B. 研究方法

2009年の慢性膵炎臨床診断基準<sup>1)</sup>で早期慢性膵炎と診断された症例を対象とする．封筒法を用い下記のような2群への無作為割付とする（図1）．A群：ペリチーム顆粒3gを1日3回に分けて24ヵ月間経口投与する．また併用薬としてフオイパン錠300mgを1日3回に分け

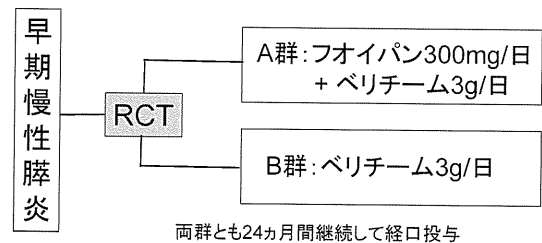


図1 研究方法

て24ヵ月間継続して経口投与する．B群：ペリチーム顆粒3gを1日3回に分けて24ヵ月間経口投与する．主要評価項目は早期慢性膵炎からの寛解率と設定した．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．

#### 1) エンドポイントの定義

主要評価項目は早期慢性膵炎からの寛解率とした．

具体的には，慢性膵炎臨床診断基準2009に準じ，症状，膵酵素異常，膵外分泌障害を指標に早期慢性膵炎からの寛解を評価することとし

た。副次評価項目は症状，膵酵素の推移(血清アミラーゼ，血清膵型アミラーゼ，血清リパーゼ，尿中アミラーゼ)，膵内外分泌能(糖尿病の有無，PFD 試験)の推移とした。

#### 1) 予定登録数・登録期間

予定登録数は全体で80例，各群40例と設定した。その根拠として，早期慢性膵炎からの寛解率をA群(フォイパン錠+ベリチーム顆粒投与群)を20%，B群(ベリチーム顆粒群)を0%とした場合，有意水準5%，検出力80%と設定すると各群の必要例数は34例と算出される。これを基にその概数として各群の必要例数を40例と設定した。登録期間は治験審査委員会承認日から2014年3月31日とする。最終登録症例から2年後に解析を行うので，研究期間は2016年3月31日までとした。ただし，症例の登録状況により，期間延長もしくは短縮する事がある。

### 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2009<sup>1)</sup>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. 除外基準

早期慢性膵炎と診断された症例でも，以下のうち一つでも該当する場合は対象から除外する。①未成年者，②フォイパン錠，ベリチーム顆粒が使用禁忌の症例，③膵病変に対する外科的，内科的な治療が予定されている症例，④膵病変に対する外科的，内視鏡的治療後の患者のうち，腹痛を有さない症例，⑤その他，担当医師が不適當と判断した症例。

### 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<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ず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。現在，当班において早期慢性膵炎，慢性膵炎疑診例の前向き調査が施行されているが<sup>9)</sup>，この調査は早期慢性膵炎の実態調査であり，各施設において治療の有無は異なっている。今回の研究は蛋白分解酵素阻害薬であるフォイパンによる治療介入を行い，早期に治療することで慢性膵炎の進行を阻止できるかを検討する事である。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。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。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。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。したがって本疫学研究では，早期慢性膵炎例の病態および治療の有無による転帰を検

討する。

#### 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. 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.
3. 橋本修二. 全国疫学調査に基づく患者数の推計方法. 大野良之編. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル. 名古屋: 厚生省特定疾患難病の疫学調査班. 1994; 12-24.
4. Otsuki M. Chronic pancreatitis. The problems of diagnostic criteria. Pancreatology. 2004; 4: 28-41.
5. Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. J Gastroenterol. 2003; 38: 315-26.
6. Gibo J, Ito T, Kawabe K, et al. Camostat mesilate attenuates pancreatic fibrosis via inhibition of monocytes and pancreatic stellate cells activity. Lab Invest 2005; 85: 75-89.
7. Zhao HF, Ito T, Gibo J, et al. Anti-monocyte chemoattractant protein 1 gene therapy attenuates experimental chronic pancreatitis induced by dibutyltin dichloride in rats. Gut. 2005; 54: 1759-67.
8. Ito T, Otsuki M, Itoi T, et al. Pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan. J Gastroenterol. 2007; 42: 291-7.
9. 伊藤鉄英, 五十嵐久人, 下瀬川徹. 早期慢性膵炎および疑診例の前向き調査. 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22年度 総括・分担研究報告書 2011; 121-126.

#### 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

## 早期慢性膵炎の画像所見の標準化に関する検討

研究報告者 乾 和郎 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科 教授

### 共同研究者

入澤篤志（福島県立医科大学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）  
宮川宏之（札幌厚生病院第二消化器科），菅野 敦（東北大学大学院消化器病態学）  
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

### 【研究要旨】

早期慢性膵炎診断における画像所見の標準化にむけて、EUSによる早期慢性膵炎診断の現状を把握するため、実際にどのEUS所見で診断されているかを検討した。また、5施設から早期慢性膵炎27例121枚のEUS像を集め5名が別々に読影して一致率を検討した。読影者5名の所見陽性取り上げ率は、7所見全てで個人差のあることがわかった。結果をフィードバックして再読影したところ一致率が向上したことから、標準化に向けて十分な討論を行う必要性が示唆された。

### A. 研究目的

慢性膵炎の臨床診断基準2009に早期慢性膵炎の定義が盛り込まれた。難治性である慢性膵炎を早期に診断することができれば可逆性変化のうちに治療介入が可能になり、また、早期から確診への進展など病態を明らかにするためにも重要である。診断基準には超音波内視鏡（EUS）による所見が詳細に呈示されており、術後膵炎のために行われる頻度が減少しているERCPに代わる診断法として注目されている。しかしながら、EUSはまだ一般的に普及しているとは言い難く、画像所見の標準化が求められる。標準化され誰が行っても同じ評価をすることができれば、早期慢性膵炎の概念がさらに普及し、確実なものになると期待される。EUSによる早期慢性膵炎診断の現状と問題点を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

#### 1. EUSによる早期慢性膵炎診断の現状把握

EUSによる早期慢性膵炎診断の現状把握のため、共同研究者5施設から早期慢性膵炎と診断された30症例について、実際にどのEUS所見で診断されていたかを検討した。

EUS所見は、診断基準に占められている以下の7所見とした。診断基準では、これら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と早期慢性膵炎と診断することになっている。

- (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）

#### 2. EUS所見判定における個人差の検討と標準化の可能性

共同研究者5施設から早期慢性膵炎または慢性膵炎疑診と診断された症例について各症例3～8枚ずつEUS画像の提供を求めた。提供された27例121枚のEUS画像をCDに焼き付けて5名に送付し、判定を依頼した。5名の読影者はいずれもEUS歴が10年以上あるベテランの専門医である。この際、症例に関する情報は伝えなかった。121枚のEUS画像について、上記の7所見が陽性か否かを各自が別々に判定したものを集計、各所見の陽性取り上げ率を

各読影者別に検討した。さらに、集計した結果を全員にフィードバックし、所見を再検討して判定の一致率が向上するかを検討した。この際、5人全員で所見の有無がすべて一致した数の121枚における百分率を一致率として計算した。(倫理面への配慮)

特になし。

### C. 研究結果

#### 1. EUSによる早期慢性膵炎診断の現状把握

共同研究者5施設から早期慢性膵炎あるいは慢性膵炎疑診と診断された症例におけるEUS診断の実態を検討した。症例は30症例が集計できた。30例の内訳は、男女比3.3:1(男/女=23/7)で平均年齢は50歳(23-68歳)であった。慢性膵炎の成因は、アルコールが11例、非アルコール性が19例であった。EUS所見のうち陽性であった所見の数は平均で3.2(2~5)であった。その詳細は、2点6例、3点14例、4点7例、5点3例であった。

所見別に陽性率をみると、(1)蜂巣状分葉エコーは4例(13.3%)、(2)不連続な分葉エコーは11例(36.7%)、(3)点状高エコーは26例(86.7%)、(4)索状高エコーは28例(93.3%)、(5)嚢胞は9例(30.0%)、(6)分枝膵管拡張は2例(6.7%)、(7)膵管辺縁高エコーは17例(56.7%)であった(表1)。すなわち、点状高エコーと索状高エコーが最も高頻度であり、蜂巣状分葉エコーと分枝膵管拡張が低頻度であった。

#### 2. EUS所見判定における個人差の検討と標準化の可能性

読影者A, B, C, D, Eの所見陽性取り上げ率は、(1)蜂巣状分葉エコー、(2)不連続な分葉エコー、(3)点状高エコー、(4)索状高エコー、(5)嚢

表1 早期慢性膵炎におけるEUS所見別の陽性率(n=30)

EUS所見	陽性症例数	所見陽性率(%)
(1) 蜂巣状分葉エコー	4	13.3
(2) 不連続な分葉エコー	11	36.7
(3) 点状高エコー	26	86.7
(4) 索状高エコー	28	93.3
(5) 嚢胞	9	30
(6) 分枝膵管拡張	2	6.7
(7) 膵管辺縁高エコー	17	56.7

胞、(6)分枝膵管拡張、(7)膵管辺縁高エコー各々で、(1)1.7%, 5.8%, 6.6%, 7.4%, 5.8%, (2)24.0%, 26.4%, 9.1%, 45.5%, 26.4%, (3)52.9%, 70.2%, 46.3%, 8.3%, 92.6%, (4)77.7%, 73.6%, 47.1%, 70.2%, 95.0%, (5)6.6%, 8.3%, 4.1%, 1.7%, 4.1%, (6)5.8%, 2.5%, 0, 0.8%, 1.7%, (7)34.7%, 19.0%, 17.4%, 17.4%, 25.6%であった(表2)。

これらの結果を読影者にフィードバックし、所見を見直したデータを再度集計した。この際、他の読影者と自分の判定を比較して、所見を陽性と取り上げる基準を調整した。この結果、読影者A, B, C, D, Eの所見陽性取り上げ率は、(1)1.7%, 4.1%, 4.1%, 7.4%, 4.1%, (2)25.6%, 27.2%, 21.5%, 46.2%, 28.1%, (3)58.7%, 71.1%, 53.7%, 18.2%, 90.1%, (4)84.3%, 73.6%, 72.7%, 73.6%, 94.2%, (5)3.3%, 6.6%, 5.0%, 3.3%, 4.1%, (6)4.1%, 0.8%, 0, 0, 1.7%, (7)25.67%, 19.8%, 18.2%, 15.7%, 24.8%であった(表3)。

初回読影時とフィードバック後の読影における一致率の変化は、(1)80.2→85.1%, (2)33.9→44.6%, (3)3.3→19.8%, (4)24.8→58.7%, (5)81.8→91.7%, (6)89.3→93.4%, (7)66.9→78.5%であった(表4)。

表2 読影者別にみたEUS所見陽性取り上げ率

EUS所見	A	B	C	D	E	平均
(1) 蜂巣状分葉エコー	1.7	5.8	6.6	7.4	5.8	5.5
(2) 不連続な分葉エコー	24	26.4	9.1	45.5	26.4	26.3
(3) 点状高エコー	52.9	70.2	46.3	8.3	92.6	54
(4) 索状高エコー	77.7	73.6	47.1	70.2	95.0	72.7
(5) 嚢胞	6.6	8.3	4.1	1.7	1.7	5.0
(6) 分枝膵管拡張	5.8	2.5	0	0.8	1.7	2.1
(7) 膵管辺縁高エコー	34.7	19	17.4	17.4	25.6	22.8

表3 フィードバック後のEUS所見取り上げ率

EUS所見	A	B	C	D	E	平均
(1) 蜂巣状分葉エコー	1.7	4.1	4.1	7.4	4.1	4.3
(2) 不連続な分葉エコー	25.6	27.2	21.5	46.2	28.1	29.8
(3) 点状高エコー	58.7	71.1	53.7	18.2	90.1	58.3
(4) 索状高エコー	84.3	73.6	72.7	73.6	94.2	79.8
(5) 嚢胞	3.3	6.6	5.0	3.3	2.5	4.1
(6) 分枝膵管拡張	4.1	0.8	0	0	1.7	1.3
(7) 膵管辺縁高エコー	25.6	19.8	18.2	15.7	24.8	20.8



表4 各EUS所見における読影一致率の変化

EUS 所見	初回読影時 (%)	フィードバック後 (%)
(1) 蜂巣状分葉エコー	80.2	85.1
(2) 不連続な分葉エコー	33.9	44.6
(3) 点状高エコー	3.3	19.8
(4) 索状高エコー	24.8	58.7
(5) 嚢胞	81.8	91.7
(6) 分枝膵管拡張	89.3	93.4
(7) 膵管辺縁高エコー	66.9	78.5

#### D. 考察

慢性膵炎の臨床診断基準2009に早期慢性膵炎の定義が盛り込まれ、その画像所見として ERCP と超音波内視鏡 (EUS) が取り上げられた。ERCP による慢性膵炎の診断は古くから行われており、詳細な研究がなされているが、EUS に関してはまだ研究が始まったばかりであり、また、一般的に普及している検査法ではない。

そこで、EUS による早期慢性膵炎診断の現状、すなわち、実際にどの所見で診断されているかを検討したところ、点状高エコーと索状高エコーがそれぞれ86.7%、93.3%と最も高頻度であった。一方、より慢性膵炎の病期が進んでいる所見と考えられる蜂巣状分葉エコーは13.3%と低頻度であった。同じように分枝膵管拡張も早期慢性膵炎では低頻度であった。これらの所見が慢性膵炎の進行とともに増加するかについては今後の検討が必要である。また、これらの所見が治療介入により改善するか変化するかについても、今後の検討課題である。

早期慢性膵炎の EUS 診断において読影者による個人差があるかどうかについて検討した研究はない。今回、5 施設から集計した121枚の EUS 画像につき5名の読影者が全く別々に判定したものを集計したところ、読影者によって陽性取り上げ率に差が認められた。また、読影者による特徴のあることが分かった。すなわち、A は膵管辺縁高エコーを高率に拾い上げる、B は点状エコーを高率に拾い上げる、C は全体に所見の拾い上げが低い、D は分葉エコーを高率に拾い上げる、E は点状、索状エコーを高率に拾い上げる、といった傾向がみられた。このように読影者による所見取り上げ率に明らかな

差が認められたことはきわめて興味深い。また、このことは、読影者によって偽陽性が多くなったり、逆に低下したりする可能性があるため、やはり標準化が必要であり、今後の大きな課題であると考えられる。

一方、フィードバックすることで、すべての所見で一致率が向上し、平均化された。とくに、索状高エコー、膵管辺縁高エコー、嚢胞で平均化された。このことは、標準化が可能であることを示唆しており、今後、研究会や検討会を通じて議論を続けていく必要があると同時に、広く啓蒙活動を行っていく必要がある。

その他、この検討で感じたことは、点状高エコー、不連続な分葉エコーは主観による影響がでやすいこと、嚢胞、分枝膵管拡張は静止画での読影は困難であることであった。

#### E. 結論

早期慢性膵炎あるいは疑診と診断された症例27例の EUS 所見を121枚集計し、5名で別々に読影したところ、陽性所見取り上げ率に個人差のあることが分かった。しなしながら、結果をフィードバックして見直したところ、すべての所見で一致率が向上し、平均化された。このことは、標準化に向けて、各所見についての十分な討論や読影会などを行う必要性が示唆された。

#### F. 参考文献

- 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 2009; 24: 645-646.
- 宮川宏之, 岡村圭也, 長田達哉, 平山 敦, 松永隆裕, 奥 大樹. 診断基準の解説—7. 早期慢性膵炎の画像所見—. 膵臓 2009; 24: 680-684.
- 入澤篤志: 診断基準の解説—8. Rosemont 分類と早期慢性膵炎 EUS 所見. 膵臓 2009; 24: 685-693.
- 入澤篤志, 渋川悟朗, 高木忠之, 佐藤 愛, 池田恒彦, 鈴木 玲, 阿部洋子, 二階堂暁子, 小原勝敏, 大平弘正. 早期慢性膵炎の画像. 肝胆膵画像. 13, 704-709, 2011.

## G. 研究発表

## 3. その他

該当なし

### 1. 論文発表

- 1) 入澤篤志, 渋川悟朗, 高木忠之. 基本的な膵検査: 膵画像検査 超音波内視鏡・内視鏡的逆行性膵管造影. 日本臨床別冊膵臓症候群, 21-26, 2011.
- 2) 入澤篤志, 高木忠之, 渋川悟朗, 佐藤愛, 池田恒彦, 鈴木 玲, 引地拓人, 佐藤匡記, 渡辺 晃, 中村 純, 阿部洋子, 二階堂暁子, 宍戸昌一郎, 飯塚美伸, 鈴木啓二, 小原勝敏, 大平弘正. 慢性膵炎診断における超音波内視鏡の役割特に早期慢性膵炎診断について. 膵臓 26, 29-36, 2011.
- 3) 入澤篤志, 渋川悟朗, 高木忠之, 佐藤愛, 池田恒彦, 鈴木 玲, 阿部洋子, 二階堂暁子, 小原勝敏, 大平弘正. 早期慢性膵炎の画像. 肝胆膵画像. 13, 704-709, 2011.

### 2. 学会発表

- 1) 奥村文浩, 中沢貴宏, 大原弘隆. 当院における早期慢性膵炎の現状. 第97回日本消化器病学会総会. 東京. 2011.5.14.
- 2) 阿部洋子, 入澤篤志, 宍戸昌一郎, 渋川悟朗, 二階堂暁子, 富樫一智, 飯塚美伸, 鈴木啓二. EUS Elastography による早期慢性膵炎の評価 Bモード画像との対比(第一報). 第82回日本消化器内視鏡学会総会, 福岡, 2011.
- 3) 二階堂暁子, 入澤篤志, 宍戸昌一郎, 渋川悟朗, 阿部洋子, 富樫一智, 飯塚美伸, 鈴木啓二. 体表超音波検査の早期慢性膵炎診断能 超音波内視鏡検査との比較検討. 第82回日本消化器内視鏡学会総会, 福岡, 2011.
- 4) Atsushi Irisawa. Role of EUS in the Early Stage of Chronic Pancreatitis. The International Pancreas Research Forum 2011. Runch symposium. 2011, Osaka.

## 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

## 慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成に関する報告

研究報告者 伊藤鉄英 九州大学大学院病態制御内科学・膵臓病学 准教授

### 共同研究者

中村太一（九州大学大学院病態制御内科学），藤森 尚（九州大学大学院病態制御内科学）  
大野隆真（九州大学大学院病態制御内科学），五十嵐久人（九州大学大学院病態制御内科学）  
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），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，喫煙など多種多様な生活習慣がその病態に影響を与える．慢性膵炎の症状は，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であり，生活習慣を是正することによりこれらの症状は改善可能であるが，その断酒，生活指導に関する具体的な指針はこれまで存在しなかった．これまでの研究（下瀬川班）において，現在の慢性膵炎患者に対する断酒・生活指導の現状をアンケート法で明らかにし，その現状を踏まえたうえで専門家の意見を Delphi 法で集約し，現時点における「慢性膵炎診療における断酒・生活指導指針」を作成した．本指針作成により，医師のみならず薬剤師，看護師，栄養士という，慢性膵炎診療に携わるすべての職種が一定の断酒・生活指導という医療を提供することが可能になった．だが，この作成の過程において，いくつかの問題点が存在することも同時に明らかとなり，今後の課題と考えられた．今回明らかにした問題点は2つあり，1つ目はこの指導の対象となる飲酒，喫煙，食事という成因の分類が，欧米と日本において異なり，またその定義も明瞭となっていないことである．2つ目は1つ目に起因するものであり，断酒や生活指導によって実際に慢性膵炎の進展が抑制されるのか検証が不十分であるという点である．慢性膵炎の成因分類は現在「慢性膵炎の成因の定義に関する検討（下瀬川班）」で現在進行中であり，今後，慢性膵炎の新たな成因分類が提示されるとともに，飲酒や喫煙が実際にどのような病態（膵内外分泌不全，腹痛）に関与するかが明らかとなり，断酒・生活指導の治療方法としての有効性を検証することが可能になると考えられる．

### 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

が現状であった．本研究班では既に，断酒・生活指導の現況を明らかにし，実際の臨床において必要とされる実用的な指針を作成した．具体的には医師のみならず，実際に指導にあたる薬剤師，看護師，栄養士にも使用できる内容を目標として作成したものであり<sup>2)</sup>，現場においても有効に活用され，実情に即した内容であることを確認している．一方で，実際に本指針作成の過程において，未だに明らかになっていない部分が多いことも明らかとなり，今回，その原因，問題点について検討した．

### B. 研究方法

慢性膵炎の断酒・生活指導の現況を把握し，その問題点を抽出するため班員および研究協力員の施設に「慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作

成に関するアンケート」を送付し、その結果解析を行った。その結果をもとにし、日常診療においてアルコール性慢性膵炎患者の断酒指導や専門施設との連携が取りやすく、コメディカルにも理解しやすい形式を目標とすることにした。ワーキンググループ委員によって指針を作成し Delphi 法で相互評価を行った。完成した原稿を日本膵臓学会雑誌「膵臓」において公表した<sup>2)</sup>。

次に、本指針の問題点および今後の課題を明らかにするために、欧米における断酒・生活指導と本邦における断酒・生活指導指針を比較検討した。SCOPUS を用いて、慢性膵炎における断酒、生活指導に関する論文の検索および Review を行い、現在の断酒・生活指導が慢性膵炎においてどのような位置を占めているのかについて検討した。

### C. 研究結果

SCOPUS を用いて「abstinence, chronic, pancreatitis」の3つのキーワードによる検索数の結果を表1に示す。ドイツにおいて報告が多く(35件)、飲酒量が多い国(WHO global status report on alcohol 2004)において断酒の重要性が高まっていると考えられた。また日本においても9件の報告があるが、abstinenceの意義に関する論文は1981年(近藤ら)、1989年(早川ら)以降報告が減少しており、何らかの原因が存在すると考えられた<sup>3,4)</sup>。また断酒指導に関する論文のほとんどは自然史に基づく危険因子としての飲酒を明らかにすることが主目

表1 慢性膵炎における断酒指導に関する報告数(key words: abstinence, chronic pancreatitis, 1973-2011, SCOPUS)

	論文数	飲酒量(L/1年間)
Germany	35	12.9
United states	17	8.5
Japan	9	7.4
France	9	13.5
Switzerland	6	11.5
Italy	6	9.1
United Kingdom	5	10.4
Canada	4	8.3
Spain	4	12.3
Sweden	3	6.9

的となっており、前向き RCT による治療効果の検証を主目的とした論文は少なく、日本においては皆無である。これらの原因を考えると、その一つとして、欧米に存在する TIGAR-O 分類<sup>5)</sup>のような詳細な成因分類が本邦に存在しないことが原因と考えられた。現時点においても本邦におけるアルコール性の定義はあいまいであり、また喫煙などは欧米に比し成因としての認知度が低い傾向にある。そのため、断酒や禁煙などの治療効果を検証するという段階に達しておらず、そのことが近年の報告数の減少につながっていると考えられる。欧米ではすでに、2年間の前向き RCT の結果も出ており、その中で断酒の方法においても差異があることを明らかにしている<sup>6)</sup>。その具体的な方法は、アルコールの膵臓に対する毒性およびその習慣を変える必要性を30分間にわたってカウンセリングし、6か月間かけて行うものである。日本においてはアルコール依存症の有無を最初にチェックし、まず4週間の断酒を指導する。検査結果で飲酒の有無をチェックしながら、少なくとも6か月以上、できるだけ長く経過を観察することとしており、欧米と大差はないと考えられる<sup>2)</sup>。以上の結果から、日本の現在の断酒指導指針は欧米と比較しても、大きな相違はなく、今後の修正する課題として、具体的な成因に関する事項をさらに明確にすることがわかった。

### D. 考察

今回、断酒および断酒以外の成因に基づく指導について過去の文献を Review したが、明確な指針というものは現在においても作成があまり進んでいないという事実を再認識した。その原因として、やはり明確な成因分類の欠如が背景にあると考えられ、まずは成因分類の作成が急務である。単一、あるいは複数の成因が実際に危険因子、増悪因子となることを改めて証明したのちに、治療介入による断酒、生活指導指針の評価を行うことが可能になる。現時点において、断酒・生活指導指針は暫定的なものであり、今後時代の変化とともに修正が必要となる。

## E. 結論

今回、本研究班において断酒・生活指導指針の問題点を明確にし、慢性膵炎成因分類の重要性を明らかにした。

## F. 参考文献

1. 三宅啓文. 慢性膵炎の経過と予後に関する研究. 岡山医学会雑誌 1991; 103: 483-94.
2. 下瀬川徹, 伊藤鉄英, 中村太一, 他. 【慢性膵炎の断酒・生活指導指針】. 膵臓 2010; 25: 617-81.
3. Kondo T, Hayakawa T, Noda A. Follow-up study of chronic pancreatitis. Gastroenterol Jpn 1981; 16: 46-53.
4. Hayakawa T, Kondo T, Shibata T *et al.* Chronic alcoholism and evolution of pain and prognosis in chronic pancreatitis. Dig Dis Sci 1989; 34: 33-8.
5. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: Diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology 2001; 120: 682-707.
6. Pelli H, Lappalainen-Lehto R, Piironen A *et al.* Risk factors for recurrent acute alcohol-associated pancreatitis: A prospective analysis. Scand J Gastroenterol 2008; 43: 614-21.

## G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
  - 1) 中村太一, 伊藤鉄英, 下瀬川徹, 内田匡彦, 肱岡真之, 新名雄介, 藤森 尚, 大野隆真, 五十嵐久人, 丸山勝也, 高柳涼一. 慢性膵炎断酒・生活指導指針の問題点と今後の展望 第42回日本膵臓学会大会 青森 2011. 7. 29

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

## 膵性糖尿病の治療指針の作成

研究報告者 木原康之 北九州総合病院内科 主任部長

### 共同研究者

阪上順一（京都府立医科大学大学院消化器内科学）、丹藤雄介（弘前大学医学部附属病院内分泌代謝内科学）  
伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学・膵臓病学）、成瀬 達（みよし市民病院）  
田口雅史（産業医科大学第3内科）、下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

### 【研究要旨】

慢性膵炎は進行し、非代償期になると、膵内分泌機能が低下し、糖尿病を発症するが、慢性膵炎に合併した糖尿病ではインスリンおよびグルカゴン分泌低下が認められることから、低血糖を惹起しやすいことが知られている。そのため、これまでは低血糖を防止するために、血糖コントロールをやや緩やかに行うことが推奨されてきた。一方、近年超速効型インスリン、持効型溶解インスリンなどの新しいインスリン製剤が使用されるようになり、低血糖が減少することも明らかにされてきた。さらに、血糖が24時間持続的に測定される持続血糖測定器が開発され、臨床応用されるようになってきて、膵性糖尿病の細かな血糖動態も明らかにされつつある。今回、最近の糖尿病の診断、治療の進歩をふまえ、膵性糖尿病の診療指針を作成することにし、ワーキンググループ委員に草案を依頼し、現在、作成中である。

### A. 研究目的

慢性膵炎は進行し、非代償期になると、膵内分泌機能が低下し、糖尿病を発症するが、慢性膵炎に合併した糖尿病ではインスリンおよびグルカゴン分泌低下が認められることから、低血糖を惹起しやすいことが知られている<sup>1-3)</sup>。そのため、これまでは低血糖を防止するために、血糖コントロールをやや緩やかに行うことが推奨されてきた。一方、近年超速効型インスリン、持効型溶解インスリンなどの新しいインスリン製剤が使用されるようになり、低血糖が減少することも明らかにされてきた。さらに、血糖が24時間持続的に測定される持続血糖測定器が開発され、臨床応用されるようになってきて、膵性糖尿病の細かな血糖動態も明らかにされつつある<sup>4)</sup>。今回、最近の糖尿病の診断、治療の進歩をふまえ、膵性糖尿病の診療指針を作成することにした。

### B. 研究方法

本診療指針は

#### 1. 膵性糖尿病の疾患概念

#### 2. 膵性糖尿病の疫学

#### 3. 膵性糖尿病の病態

#### 4. 膵性糖尿病の治療

から構成されている。2011年10月にワーキンググループ委員を決定し、各委員に治療指針の草案の作成を依頼した。

（倫理面への配慮）

特になし

### C. 研究結果

草案の執筆を下記のワーキンググループ委員に依頼した。

- |               |           |
|---------------|-----------|
| 1. 膵性糖尿病の疾患概念 | 阪上順一      |
| 2. 膵性糖尿病の疫学   | 伊藤鉄英      |
| 3. 膵性糖尿病の病態   | 丹藤雄介      |
| 4. 膵性糖尿病の治療   | 木原康之、田口雅史 |

### D. 考察

2012年3月までに草案についてのメール上での意見交換を終了し、2012年4月にワーキンググループ委員会を開催し、意見集約を行っていく。

## F. 参考文献

1. Ito T, Otsuki M, Igarashi H, Kihara Y, Kawabe K, Nakamura T, Fujimori N, Oono T, Takayanagi R, Shimosegawa T and the research committee of intractable diseases ; of the pancreas: Epidemiological study of pancreatic diabetes in Japan in 2005 A nationwide study. *Pancreas* 2010; 39: 829-835.
2. 大槻 眞, 田代充生, 西森 功, 伊藤鉄英, 須賀俊博, 宮川宏之, 下瀬川徹, 松元 淳, 神澤輝実, 津久見弘, 吉田 仁, 真口宏介, 岡崎和一, 池田靖洋, 成瀬 達, 大久保賢治, 丸山勝也, 中村雄二, 税所宏光, 山口武人. 慢性膵炎の疫学調査. 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: 146-50.
3. 大槻 眞, 田代充生, 西森 功, 伊藤鉄英, 須賀俊博, 宮川宏之, 下瀬川徹, 神澤輝実, 吉田 仁, 丸山勝也, 中村雄二, 岡崎和一, 成瀬 達. 慢性膵炎の合併症と治療の実態. 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17年度総括・分担研究報告書 2006: 88-92.
4. 木原康之, 田口雅史, 原田 大. 慢性膵炎に合併した糖尿病の血糖動態. 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22年度総括・分担研究報告書 2011: 88-92.

## 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

## 膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドラインの改訂

研究報告者 糸井隆夫 東京医科大学消化器内科 准教授

### 共同研究者

下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学），白鳥敬子（東京女子医科大学消化器内科学）  
乾 和郎（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科），佐田尚宏（自治医科大学消化器・一般外科，鏡視下手術部）  
廣岡芳樹（名古屋大学医学部附属病院光学医療診療部），入澤篤志（福島県立医科大学会津医療センター準備室）  
五十嵐良典（東邦大学医学部内科学講座消化器内科），吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門）  
菅野 敦（東北大学大学院消化器病態学），祖父尼淳（東京医科大学消化器内科）  
北野雅之（近畿大学消化器内科）

### 【研究要旨】

膵仮性嚢胞は急性膵炎後や慢性膵炎増悪時の合併症の一つである。保存的治療のみで軽快する症例も多いが，治療に難渋する例や時に炎症が重篤化し致死的となる場合がある。これまでに積極的な治療としては手術による嚢胞消化管吻合や経皮的ドレナージが行われてきたが，近年内視鏡的嚢胞ドレナージが盛んに行われるようになった。こうしたことより本研究班において乾教授を分担者として膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン作成が行われ，2009年に膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドラインが提唱された。今回，その後のガイドラインの現状を把握し，その妥当性とその後報告されている新しいエビデンスとあわせて改訂すべき点を明らかにする。

### A. 研究目的

難治性膵疾患の調査研究班にて作成された膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン2009の妥当性と変更点を検討し，より使いやすい改訂版を作成すること。

### B. 研究方法

1. 研究者および研究協力者に膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン2009に関してアンケートを実施し，実際の使用調査および使用時の問題点や改良すべき点について明らかにする。（2011年12月まで）
2. このアンケート結果をもとに，ガイドライン2009をベースにしてCQ方式のガイドラインの各項目の再設定と分担者設定について議論する。オブザーバーの選択とともに，必要があれば研究協力者の人数を増やす。（予定は2011年7月の日本膵臓学会まで）
3. 各分担者が文献等のエビデンスに基づいて文献検索を行い，草案を作る。（2012年12月まで）

4. 2013年の班会議で草案を発表し，その結果から再検討を行い，日本消化器病学会総会，日本内視鏡学会総会，日本膵臓学会総会等で公聴会を行う。

5. 英文化し投稿すると同時にサマリーを日本語版として学会誌等に掲載する。

### C. 研究結果

現時点での報告可能な研究結果はアンケート結果のみである。このアンケート結果は平成24年1月の班会議にて報告した。アンケートからはガイドライン2009の遵守はなされていたが，要約すると以下の問題点が明らかとなった。

- a. 総論：アルゴリズム，フローチャートを入れ，視覚的に訴えた方がよい。
- b. 定義；本ガイドラインの問題点：膵仮性嚢胞の定義が曖昧である（急性膵炎後嚢胞 vs 慢性膵炎急性増悪）。Atlanta分類についての現状の評価を入れるとよい。
- c. 診断：問題なし



.5d. 治療：治療内視鏡治療に関してもう少し具体的処置について記載した方が良い(食事開始時期, 内瘻・外瘻・内外瘻の選択, デバイス選択, 経乳頭・経消化管(胃・十二指腸)アプローチの選択, チューブ抜去時期, 抗生剤の使い方など). 最近 EUS ガイド下治療 vs Surgery, EUS ガイド下 vs 通常直視内視鏡ガイド下治療の RCT が報告されており, ある程度の治療ストラテジーが呈示できる可能性がある. 外科的治療をもう少し前面に出した方が良い(内視鏡的治療が効果がない場合には特に)

#### D. 考察

まず改訂にあたっての大きな問題点は脾仮性嚢胞の定義の問題である. ガイドライン2009では脾仮性嚢胞の分類が曖昧であり, 改訂版ではアトランタ分類からみた脾仮性嚢胞の定義の確立とそれに合わせた治療法の記載が望ましいと思われる. また図表を駆使した改訂版にすることはもちろんだが, 内視鏡治療のみならず, 経皮的ドレナージおよび外科的治療についても組み入れたガイドラインにすべきか否かを研究員の中で議論すべきであると考えられた. 特に感染性脾壊死に関しては, 佐田教授のもとで研究班が組まれており, こちらとの整合性も含めて再考する必要があると考えられた.

#### E. 結論

脾仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドラインの改訂においてはアトランタ分類に基づいた国際的な診断基準に従った治療法の記載が必要である.

#### F. 参考文献

該当なし

#### 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

## 慢性膵炎遺伝子解析の全国展開

研究報告者 下瀬川徹 東北大学大学院消化器病態学 教授

共同研究者

正宗 淳， 桑 潔（東北大学大学院消化器病態学）

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），伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学・膵臓病学）

竹山宜典（近畿大学医学部外科学），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）

### 【研究要旨】

本研究は全国規模で検体を収集し，かつ膵炎関連遺伝子異常を網羅的に解析し，わが国における膵炎関連遺伝子異常の意義をあきらかにすることが目的である．本年度は東北大学医学系研究科倫理委員会に申請し，承認を得た上で，本研究班参加施設にも各施設での倫理委員会への申請を依頼した．現在，21施設で倫理委員会の審査予定もしくはすでに承認済みである．今後，倫理審査の結果を待ち，承認され次第，検体の収集をお願いする予定である．本研究により膵炎関連遺伝子異常の効率的なスクリーニング系を確立する基礎がつくられると期待される．

### A. 研究目的

遺伝子異常が膵炎の易罹患性やその臨床経過に関与していることが理解されつつある．遺伝子連鎖解析や候補遺伝子アプローチはカチオニックトリプシノーゲン(*PRSS1*)<sup>1)</sup>，アニオニックトリプシノーゲン(*PRSS2*)<sup>2)</sup>，膵分泌性トリプシンインヒビター(*SPINK1*)<sup>3)</sup>，cystic fibrosis transmembrane conductance receptor (*CFTR*)<sup>4,5)</sup>，キモトリプシノーゲンC (*CTRC*)<sup>6)</sup>などの遺伝子異常を明らかにしている．

これまで本研究班でも，遺伝性膵炎の疾患遺伝子である *PRSS1* 遺伝子変異や，膵炎に対し保護的に働く *PRSS2* 遺伝子多型を報告している．また *SPINK1* の2種類の主要な遺伝子異常，すなわち N34S と IVS3+2T>C が家族性膵炎や特発性膵炎と強く関連することや，稀な *CTRC* の遺伝子異常についても報告している．しかし，解析対象となった症例は東北地方の膵炎症例が大多数を占めており，本邦の膵炎関連遺伝子異常の全体像を反映しているとは言い難い．

一方，DNA 配列決定技術の進歩は著しい．2005年より市販が開始された，いわゆる“次世代シーケンサー”は，ナノレベルでの超状並

列化により，従来のキャピラリーシーケンサー数百台分のデータ生産量を1台で賄える．すでに1000人ゲノムプロジェクトなどヒトゲノムを網羅的に解読するプロジェクトなども開始されているようである．このような，従来のものに比べて格段の性能をもつDNAシーケンサーの出現により，既知の変異の網羅的な探索も可能になると考えられる．

本研究の目的は特定の地域に限定されないよう，全国規模で検体を収集し，かつ膵炎関連遺伝子異常を網羅的に解析し，わが国における膵炎関連遺伝子異常の意義をあきらかにすることである．

### B. 研究方法

#### 1. 末梢血 DNA の抽出

対象は2011年10月1日以降，2016年9月30日までの間に，当院および研究参加施設にて，慢性膵炎や再発性膵炎と診断された患者で成因が不明のものとする．なお遺伝性膵炎，家族性膵炎，若年性膵炎も含むこととする．慢性膵炎の診断には「厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班」により2009年に作成された慢性膵炎臨床診断基準を用いて行う．これらの基準を満たし，病名を告知された患者および家族

に、研究の主旨を説明し、本研究参加の同意を文書で得た上で採血を行い、ゲノム DNA を末梢血白血球より抽出する。

2. 次世代シーケンサーによる大量配列解析  
抽出された DNA を用いて次の遺伝子解析を行う。対象遺伝子は

カチオニックトリプシノーゲン(*PRSS1*)

アニオニックトリプシノーゲン(*PRSS2*)

膵分泌性トリプシンインヒビター(*SPINK1*)

Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*)

キモトリプシン C(*CTRC*)

カルシウム感知受容体(*CASR*)

また上記の他、膵炎との関連が疑われる候補遺伝子とする。

SureSelect を用いて DNA の目的領域を抽出、濃縮する。すなわちゲノム上の特定領域を 120-mer のロングオリゴ RNA を用いてハイブリダイゼーションし、目的領域を濃縮する。その後 DNA を 200~300 bp 程度に断片化し、両端に 2 種類のアダプターを結合させる。アダプター配列を利用してフローセル上に結合させ、ブリッジ増幅を繰り返して、クラスターを形成させる。1 塩基伸長と蛍光の読み取りステップを繰り返し行うことで、フローセル上で並列的な大量のシーケンスを行う。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析においては、東北大学医学部医学系研究科倫理委員会の承認を得て実施する(承認番号 2011-260)。研究参加施設においても各施設の倫理委員会の承認を得る。また患者および家族に対して検査の内容を十分説明し文書による同意を得た上で行う。

### C. 研究結果

本年度は東北大学医学系研究科倫理委員会に申請し、承認を得た上で、本研究班参加施設にも各施設での倫理委員会への申請を依頼した。現在、21施設で倫理委員会の審査予定もしくはすでに承認済みである。今後、倫理審査の結果を待ち、承認され次第、検体の収集をお願いする予定である。

### D. 考察

慢性膵炎は多遺伝子疾患であり、いくつかの疾患関連遺伝子が報告されている。本研究班の重要な課題として、わが国における膵炎関連遺伝子異常の解明と遺伝子異常の効率的なスクリーニング系の確立がある。本研究では、全国から症例を収集し、膵炎関連遺伝子異常を網羅的に解析する予定である。

次世代シーケンサーは従来型のキャピラリーシーケンサーに比べ格段の性能を持ち、時間は約160分の1、データあたりのコストは約52,000分の1、1ランあたりのデータ量が約90,000倍とされる。1ランで十分な情報量が得られるが、1ランの解析にかかる費用が高額となる問題がある。本実験系で本学に設置されている次世代シーケンサーを用いる場合、1ランあたりの消耗品だけで約150万円相当かかる計算となり、検体をまとめて解析する必要があると考えられる。一方、2011年にデスクトップ型の新型機種 Miseq が発売され、シーケンス時間の短縮と1ランあたりの試薬コストの大幅な削減が可能となった。本研究の共同実験者である本学遺伝病学分野にも2012年3月に導入予定であり、今後、同機種にて解析を行う予定である。

### E. 結論

本研究は全国規模で検体を収集し、かつ膵炎関連遺伝子異常を網羅的に解析し、わが国における膵炎関連遺伝子異常の意義をあきらかにすることが目的である。膵炎の遺伝学的な診断体系を構築することはわが国の慢性膵炎の病因や病態を理解する上で大変重要である。本研究により膵炎関連遺伝子異常の効率的なスクリーニング系を確立する基礎がつくられると期待される。

### F. 参考文献

1. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet.* 1996; 14: 141-145.

2. Witt H, Sahin-Tóth M, Landt O, Chen JM, Kähne T, Drenth JP, et al. A degradation-sensitive anionic trypsinogen (PRSS2) variant protects against chronic pancreatitis. *Nat Genet*; 2006; 38: 668–673.
3. 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.
4. Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1998; 339: 645–652.
5. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1998; 339: 653–658.
6. Rosendahl J, Witt H, Szmola R, Bhatia E, Ozsvári B, Landt O, et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet*; 2008; 40: 78–82.

#### G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
  - 1) 桑 潔, 正宗 淳, 下瀬川徹. パネルディスカッション 一臍疾患の遺伝的背景を探る—慢性膵炎における遺伝子異常. 第42回日本膵臓学会大会. 弘前. 2009. 7. 29–30.

#### 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