

## 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 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（東北大学病院消化器内科），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（消化器肝臓内科）），吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門）  
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（神戸大学大学院医学研究科消化器内科学分野），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），神澤輝実（東京都立駒込病院消化器内科）  
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（九州大学大学院病態制御内科）  
下瀬川徹（東北大学病院）

### 【研究要旨】

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，前向き予後調査を実施した．平成22年12月31日が登録締め切りであり，全登録症例は113例であった．平成24年12月31日までが調査機関であり，平成25年2月に協力施設に最終調査票を送付し，データ解析をおこなって行く予定である．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り，今後本研究の解析結果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<sup>1)</sup>．慢性膵炎臨床診断基準2009<sup>2)</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>3)</sup>．従って，早期慢性膵炎患者を前向きに追跡することによって早期慢性膵炎の病態を明らかにすることを本研究の目的とした．

### B. 研究方法

「慢性膵炎臨床診断基準2009」<sup>2)</sup>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，便通，血中・尿中の膵酵素，膵外分泌機能試験である（BT-PABA試験），HbA1c，これらの推移を記載する．ただし，BT-PABA試験は本調査では1年毎の施行とする．これらの項目は，慢性膵炎患者の診療において，通常画像検査では，腹部超音波検査（US），CT検査またはMRI検査，超音波内視鏡（EUS）または膵管造影（ERP）の推移を記載する．US検査は侵襲がなく通常の慢性膵炎の診療では半年おきに行われている．また，CTおよびMR検査は通常の慢性膵炎の診療では1年おきに行われているので，本調査でも1年毎の施行とした．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<sup>4)</sup>を用いて行う。

(倫理面への配慮)

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

### C. 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>2)</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. 慢性膵炎疑診症例

慢性膵炎疑診例とは慢性膵炎臨床診断2009<sup>2)</sup>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)。平成24年12月31日までが調査機関であり、平成25年2月に協力施設に最終調査票を送付し、データ解析をおこなって行く予定である。

表1 登録症例数

施設名	登録数
福島県立医科大2内科	34
九州大学病態制御内科	37
東北大学消化器内科	7
関西医科大消化器内科	5
昭和大学医学部消化器内科	5
札幌厚生病院第2消化器内科	7
藤田保健衛生大学病院消化器内科	2
産業医科大第3内科	1
神戸大学消化器内科	3
滋賀医科大消化器内科	2
京都府立医科大消化器内科	2
奈良県立医科大第3内科	6
都立駒込病院	2
計	113

### 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>1,6)</sup>。また、慢性膵炎長期予後調査では蛋白分解酵素阻害薬投与にて慢性膵炎の進展を押させ膵性糖尿病の発症を抑制した報告もある<sup>7)</sup>。しかしながら、臨床において早期慢性膵炎がどのような転帰をとるかは明らかでない。さらには、早期の慢性膵炎症例に治療を行うことで膵炎進展を抑えられるのか、また可逆性に正常に戻るのかも明らかではない。当科で早期慢性膵炎の診断を得て1年経過後に評価を施行できた12例では上腹部痛・背部痛は全例改善し、血清膵酵素のリパーゼは有意に改善した<sup>8)</sup>。さらに、PFD試験は平均66.5%から72.9%と有意に改善し、異常を示していた11例中4例(36.4%)が正常化していた<sup>8)</sup>。一方、EUSによる画像所見は8.3%(1/12)のみしか改善を認めず、今後の経過でどういふ変化を呈するのか興味深い<sup>8)</sup>。この結果から、早期の慢性膵炎の拾い上げと、早

期からの治療・生活指導は慢性膵炎の患者のQOLを改善し、膵炎進行を阻止できる可能性が示されたが、本研究の今後の長期の検討が必要と思われる。

早期慢性膵炎の疾患概念を確立することは、慢性膵炎患者の生活指導<sup>9)</sup>、治療、予後改善を考える場合、極めて重要な作業であると考えられる。したがって本臨床研究では、早期慢性膵炎の病態および治療の有無による転帰を検討する目的にて、前向き予後調査を実施する計画をしたが、本研究により早期慢性膵炎の予後および治療の有用性が解明されると考えられる。

## E. 結論

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

## F. 参考文献

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Otsuki M. Chronic pancreatitis. The problems of diagnostic criteria. *Pancreatology*. 2004; 4:

28-41.

6. 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.
7. 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.
8. 伊藤鉄英, 片岡慶正, 入澤篤志, 他. 早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査. 厚生労働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23年度総括・分担研究報告書 2012; 166-171.
9. 伊藤鉄英, 中村太一, 大野隆真, 他. 慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成に関する報告. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究 平成20年度総括・分担研究報告書 2009; 147-150.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 伊藤鉄英, 五十嵐久人, 安田幹彦, 大野隆真, 藤森 尚, 中村太一, 板場壮一, 高柳涼一. 慢性膵炎臨床診断基準2009. 現行基準と改訂基準の比較-2. 現行基準との比較—その2— *膵臓*, 2009; 24: 698-703.
- 2) 伊藤鉄英. 慢性膵炎の最近の知見. *臨床と研究* 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.
- 2) 伊藤鉄英, 五十嵐久人, 大野隆真. 早期慢性膵炎は可逆性か?—早期慢性膵炎症例一年後の病態変化— *日本消化器病学会雑誌* 108 (suppl-1.1): 85-85, 2011.
- 3) 大野隆真, 久保宏明, 五十嵐久人, 麻生暁, 藤森 尚, 伊藤鉄英. 慢性膵炎にお

ける画像所見と脾機能からみた早期慢性  
脾炎の位置付け. 脾臓 26(3): 303-303,  
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

## 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 准教授

### 共同研究者

五十嵐久人（九州大学大学院病態制御内科学）、正宗 淳（東北大学大学院消化器病態学）  
大野隆真（九州大学大学院病態制御内科学）、下瀬川徹（東北大学病院）

### 【研究要旨】

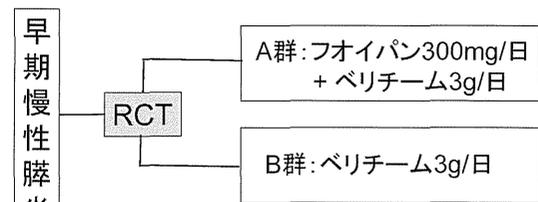
本研究では、早期慢性膵炎が治療により、膵炎進行を阻止できるのかを検討する。2009年の慢性膵炎臨床診断基準で早期慢性膵炎と診断された症例を対象とする。封筒法を用い下記のような2群への無作為割付とする。A群：ペリチーム顆粒3gを1日3回に分けて24ヵ月間経口投与する。また併用薬としてフオイパン錠300mgを1日3回に分けて24ヵ月間継続して経口投与する。B群：ペリチーム顆粒3gを1日3回に分けて24ヵ月間経口投与する。主要評価項目は早期慢性膵炎からの寛解率と設定した。本研究では、早期慢性膵炎において、早期からのカモスタットによる治療介入が慢性膵炎の患者のQOLを改善し、膵炎進行を阻止できる可能性を明らかにし、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

慢性膵炎は進行性の難治性慢性疾患であり、根本的治療はなく非可逆性と考えられており、出来るだけ早期に発見し進行を防ぐことが重要となる。一方、慢性膵炎動物モデルにおいては、膵炎発症初期にカモスタットで治療を施行すれば、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。さらに、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



両群とも24ヵ月間継続して経口投与

図1 研究実施方法

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(フオイパン錠+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フオイパン錠、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、担当医師が不相当と判断した症例。

## 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阻害薬投与にて慢性膵炎の進展を抑させ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オ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: 315-326.
  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: 1759-1767.
  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: 291-297.
  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

## 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2010」の改訂

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（東邦大学医学部内科学講座消化器内科(大森)），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消化器内科）  
宮川宏之（札幌厚生病院第2消化器科），佐田尚宏（自治医科大学消化器・一般外科）  
下瀬川徹（東北大学病院）

### 【研究要旨】

慢性膵炎の合併症の一つである膵石に対する治療のうち，体外式衝撃波結石破碎療法(ESWL)と内視鏡治療の標準化を目的に，「膵石症の内視鏡治療ガイドライン2010」を本研究班で作成した．今回，本ガイドライン改訂のため，ガイドラインの評価と Clinical questions (CQ)に関するアンケート調査を行った．ガイドラインの認知度は94%であったが，実際に使用したことがあるのは66%にとどまり，使いやすかったと答えたのは43%であった．意見の主なものは，膵石に対する ESWL 治療が保険適応を取得していないことに関するものであった．病態と診断に関する CQ の妥当性については90%以上が高評価であったが，治療に関しては72%と低く，ESWLに保険適応のないことが影響していた．これらの意見を参考に CQ の見直しを行ったので，今後，改訂作業を進めていく予定である．

### A. 研究目的

膵石症の治療法には外科的手術以外に体外式衝撃波結石破碎療法(ESWL)や内視鏡治療が行われているが，治療法の標準化を含めて十分なコンセンサスが得られていなかった．そこで，2010年，本研究班の膵臓専門医によるワーキンググループが本ガイドライン<sup>1)</sup>を作成した．今回，ガイドラインの妥当性と改訂すべき点を明らかにすることを目的に，ガイドライン自体の評価と Clinical questions (CQ)の内容に関するアンケート調査を行った．さらに，次年度の改訂作業のため，CQ の見直しを行うことを目的とした．

### B. 研究方法

「厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班」の班員と研究協力者71名にメールと郵送で発送し，ガイドラインの認知度，使用経験，使用上の問題点を調査した．また，3項目(疾

患概念と病態，診断，治療)の CQ に関する妥当性について意見を求めた．アンケート結果から CQ の改訂を行った．  
(倫理面への配慮)  
特になし．

### C. 研究結果

#### 1. アンケート結果

対象の71名のうち32名(45%)から回答が寄せられた．結果を以下に示す．

#### ① ガイドラインの認知度と実際の使用状況

「2010年に膵石症の内視鏡治療ガイドラインが出されたのを知っていましたか？」という問いに対して，「はい」と答えたのは32名中30名(94%)であった．「内視鏡治療ガイドラインに基づいて診療したことがありますか？」の問いに対しては，「はい」と答えたのは30名中20名(67%)にとどまっていた．さらに，「実際に使用してみて，使いやすさ(簡便さ)はどうです

か？」という問いに対しては、「はい」と答えたのが30名中13名(43%)、「どちらともいえない」と答えたのが17名(57%)であった。

実際に使用できない理由として、最も多かった意見は ESWL が保険適応を取れていないことに関するものであった。

## ② CQ の妥当性

項目Ⅰ．疾患概念と病態について、「3つのクリニカルクエスチョン(CQ)がありますが、妥当と思われますか？」という問いに対して、「はい」と答えたのは32名中30名(94%)であった。項目Ⅱ．診断について、「7つのクリニカルクエスチョン(CQ)がありますが、妥当と思われますか？」という問いに対して、「はい」と答えたのは32名中31名(91%)であった。さらに、項目Ⅲ．治療について「17つ(大項目3つ)のクリニカルクエスチョン(CQ)がありますが、妥当とおもわれますか？」という問いに対して、「はい」と答えたのは32名中23名(72%)、「どちらともいえない」と答えたのは8名(25%)、「いいえ」と答えたのは1名(3%)であった。

治療に関しての意見では ESWL を行える施設が限られていることが最も多かった。外科治療に関する項目が内視鏡治療や ESWL と対等であることが、ガイドラインのタイトルにある「内視鏡治療」に沿わないのではという意見もあった。

## 2. ガイドラインにおける CQ の見直し

これらの意見を参考にして、ガイドラインの改訂に際しては「外科治療」の項目を削除し、全体の治療の位置づけの中で扱うことにした。新しい CQ を以下に示す。

### Ⅰ．疾患概念と病態

1. 膵石症とは？
2. 臨床症状は？
3. どんな合併症があるか？

### Ⅱ．診断

1. 血液検査は有用か？
2. 腹部単純 X 線検査は有用か？
3. 超音波検査は有用か？
4. CT 検査は有用か？
5. MRI・MRCP は有用か？

6. ERCP は有用か？

7. EUS は有用か？

## Ⅲ．治療

1. どのような症例を治療するか？
2. 治療法にはどのような方法があるか？ その選択は？
3. 体外式衝撃波結石破碎療法(ESWL)
  - 3-1. ESWL の適応は？
  - 3-2. ESWL の手技は？
  - 3-3. ESWL の成績は(長期成績も含む)？
  - 3-4. ESWL の偶発症は？
4. 内視鏡治療
  - 4-1. 内視鏡治療の適応は？
  - 4-2. 内視鏡治療の手技は？
  - 4-3. 内視鏡治療の成績は(長期成績も含む)？
  - 4-4. 内視鏡治療の偶発症は？

## D. 考察

膵石の治療法には外科的手術以外に体外式衝撃波結石破碎療法や内視鏡治療が行われているが、コンセンサスはまだ得られていなかった。そこで、今後の標準化のための指標とすることを目的に、ワーキンググループの中で膵臓専門医としてのコンセンサスからガイドライン<sup>1)</sup>を2010年に作成し、その普及に努めてきた<sup>2~5)</sup>。そのガイドラインの改訂を行うため、ガイドラインの妥当性と改訂すべき点を明らかにする目的で、アンケート調査を行った。

アンケート結果から、ガイドラインの認知度は92%とまずまずであったが、実際に使用したことがあるのは66%にとどまり、使いやすかったと答えたのは43%であった。意見の主なものは、ESWL が保険適応を取れていないことに関するものであった。病態と診断に関する CQ の妥当性については90%が高評価であったが、治療に関しては72%と低く、ESWL に保険適応のないことが影響していた。膵石に対する ESWL の保険適応については現在申請中であり、良い結果の出ることが待たれるところである。

慢性膵炎は進行性の難治性慢性疾患であり、合併症である膵石が形成されると、膵液うっ滞や膵管内圧上昇の原因となり、さらに病態を悪

化させていく。このような膵石を除去することは疼痛の治療や急性増悪の予防になると考えられ、ひいては慢性膵炎の進行を遅らせるものと期待される。そのため、本ガイドラインは重要な役割を果たすものとする。

## E. 結論

本研究班による「膵石症の内視鏡治療ガイドライン2010」の改訂は、慢性膵炎を増悪させる膵石の治療成績の向上と長期予後を改善するために有意義であり、広く普及させていく必要がある。

## F. 参考文献

1. 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. 25; 553-557, 2010.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 山本智支, 乾 和郎, 芳野純治, 三好広尚, 小林 隆. 膵石に対する非手術的治療の成績と長期経過一再発と膵外分泌機能を中心に. 膵臓. 26: 699-70, 2011.
- 2) 山本智支, 乾 和郎, 三好広尚. 慢性膵炎に対する内視鏡治療の成績および偶発症. 消化器内視鏡. 24: 662-666, 2012.
- 3) 乾 和郎, 芳野純治, 若林貴夫, 三好広尚, 小林 隆, 服部信幸, 小阪俊仁, 友松雄一郎, 山本智支, 松浦弘尚, 成田賢生, 鳥井淑敬, 森 智子. 慢性膵炎・膵石の治療. 総合臨牀. 60: 736-739, 2011.
- 4) 乾 和郎, 芳野純治, 若林貴夫, 三好広尚, 小林 隆, 服部信幸, 小阪俊仁, 友松雄一郎, 山本智支, 松浦弘尚, 成田賢生, 鳥井淑敬, 森 智子. 膵炎一診断と治療の最前線 慢性膵炎膵石症の治療. 肝胆膵画像. 13: 711-715, 2011.
- 5) 乾 和郎, 芳野純治, 三好広尚. III. 胆膵-膵臓-4. 慢性膵炎の内視鏡治療ガイドライン. Annual Review 消化器 2011

林 紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川徹編, p253-257, 中外医学社, 東京, 2011.

### 2. 学会発表

- 1) 山本智支, 乾 和郎, 芳野純治, 三好広尚, 小林 隆, 松浦弘尚, 森 智子. 膵石除去が膵石症の外分泌機能に及ぼす影響. 第43回日本膵臓学会大会, 山形, 2012.
- 2) Inui K. The management of pancreatic disorders: New development in diagnosis and medical treatment of chronic pancreatitis. The 3rd Asian-Pacific Topic Conference. 2012, Tokyo.

## 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（東北大学病院）、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）  
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(大森)）、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（東北大学病院消化器内科）  
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した。
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。（2012年7月の日本膵臓学会にて行った）
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。（2013年2月まで）
4. 25年度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り、それに沿った草案を作成中である。

- 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良い。
- 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良い。
- c. 診断：問題なし
- d. 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膵仮性嚢胞の定義の問題である. ガイドライン2009では膵仮性嚢胞の分類が曖昧であり, 改訂版では新しく本年に発表された新アトランタ分類[1]からみた膵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. 特に感染性膵壊死に関しては, 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.

#### E. 結論

膵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

1. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS, Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102–111.

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Itoi T, Binmoeller, Shah J, Sofuni A, Ito-

kawa F, Kurihara T, Tsuchiya T, Ishii K, Tsuji T, Ikeuchi N, Moriyasu F. Clinical evaluation of a novel lumen-apposing metal stent for endosonography-guided pancreatic pseudocyst and gallbladder drainage (with video). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 870–6.

- 2) Itoi T, Binmoeller KF. EUS-Guided Anastomosis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2012; 22: 371–7.

- 3) 糸井隆夫, 祖父尼淳, 糸川文英, 栗原俊夫, 土屋貴愛, 石井健太郎, 辻修二郎, 池内信人, 殿塚亮祐, 本定三季, 安田一朗, 森安史典. 感染性膵壊死(WOPNを含む)に対する治療-内視鏡的アプローチ. *消化器外科* 2012 35巻12号, 1783–93.

##### 2. 学会発表

- 1) Ikeuchi N, Itoi T, Sofuni A, Itokawa F, Kurihara T, Tsuchiya T, Ishii K, Tsuji T, Ikeuchi N, Moriyasu F. Examination for usefulness and safety of EUS-PCD using metal stent. 18th International Symposium on Endoscopic Ultrasonography. ロシア/サンクトペテルブルグ, 2012年9月6日～2012年9月8日.

#### 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 内科主任部長

### 共同研究者

伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）、阪上順一（京都府立医科大学大学院消化器内科学）  
田口雅史（産業医科大学第3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）  
成瀬 達（みよし市民病院）、下瀬川徹（東北大学病院）

### 【研究要旨】

膵性糖尿病は種々の膵疾患により惹起される糖尿病であり、近年、2型糖尿病および1型糖尿病とは病態が異なる疾患であることが明らかにされてきた。今回、最近の膵性糖尿病の診断、治療の進歩をふまえ、膵性糖尿病患者の診療の実態を膵臓専門医、消化器専門医、糖尿病専門医にアンケート調査を行った。糖尿病患者全体に占める膵性糖尿病患者の頻度は糖尿病専門医では3%であったが、膵臓専門医では48.4%であった。膵性糖尿病患者の低血糖の頻度は2型糖尿病患者に比し多いとの回答が多かったが、1型糖尿病患者とは明瞭な差がみられなかった。膵性糖尿病患者のコントロール目標値はHbA1c(国際標準値)6.2%未満が6%、6.2-6.9%未満 42%、7.0-7.4%未満 42%、7.5%以上10%であった。使用されている糖尿病薬としてインスリンが96%、DPP-IV阻害薬52%、スルホニル尿素薬50%、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬48%、ビッグアナイド薬30%、チアゾリジン薬26%、速効型インスリン分泌促進薬22%、GLP-1受容体作動薬8%であった。インスリンを使用している患者の56.3%に経口血糖降下薬が併用されていた。インスリン治療の内容は強化インスリン療法が多かった。インスリンに併用する経口血糖降下薬は $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、DPP-IV阻害薬が多かった。アンケート調査をふまえ、Clinical Questionを作成し、診療指針を完成する予定である。

### A. 研究目的

膵性糖尿病は種々の膵疾患により惹起される糖尿病である。日本糖尿病学会の成因分類では、その他の特定の機序、疾患によるもの、B.他の疾患、条件に合うもの、(1)膵外分泌疾患にあたるし<sup>1)</sup>、米国糖尿病学会の成因分類では2次性あるいは3型糖尿病と分類されている<sup>2)</sup>。近年、2型糖尿病および1型糖尿病とは病態が異なる疾患であることが明らかにされてきた<sup>3)</sup>。今回、最近の膵性糖尿病の診断、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

今年度は治療指針のClinical Questionを作成するため、膵性糖尿病の診療の実態を把握することを目的に、全国の膵臓専門医、消化器専門医、糖尿病専門医にアンケート調査を行った。膵臓病専門医85名、消化器専門医81名、

糖尿病専門医76名にアンケート調査票を郵送し、膵臓病専門医20名、消化器専門医23名、糖尿病専門医26名、全体で69名から郵送あるいはFAXで回答を得た。回収率は膵臓病専門医23.5%、消化器専門医28.4%、糖尿病専門医34.2%で、全体では28.5%であった。Clinical Question案をワーキンググループ委員で作成し、アンケートの意見を参考に最終的に作成する予定である。

(倫理面への配慮)

特になし

### C. 研究結果

#### 1) アンケート結果

##### (1)膵性糖尿病患者の診療状況

膵性糖尿病患者の診療は膵臓病専門医の場合、55.5%が自身が診療を行い、44.5%が糖尿病内科で診療されていた。消化器専門医も同様の傾向で消化器専門医の58.8%が自身で診療してい

た。一方、糖尿病内科医は92.9%が自身で行い、消化器科が治療しているのは7.1%であった。膵臓病専門医、消化器専門医の中でも全患者の糖尿病治療を自科で行うという医師と軽症の糖尿病は自科で、コントロール不良例(高血糖あるいは低血糖を頻発する)では糖尿病内科に依頼する医師と両者が混在していた。

#### (2)膵性糖尿病患者の頻度

糖尿病患者全体に占める膵性糖尿病患者の頻度は8.4%であった。糖尿病専門医では3%であったが、膵臓専門医では48.4%であった。

#### (3)膵性糖尿病患者の低血糖の頻度

膵性糖尿病患者の低血糖の頻度は2型糖尿病患者に比し多いと回答したのが54.9%、変わらないが38.4%であった。一方、1型糖尿病患者に比し多いと回答したのが13.4%、変わらないが44.2%、少ないが23.1%、不明が19.2%であった。

#### (4)膵性糖尿病患者のコントロール目標値

膵性糖尿病患者のコントロール目標値をHbA1c(国際標準値)で尋ねたところ、HbA1c 6.2%未満が6%、6.2-6.9%未満 42%、7.0-7.4%未満 42%、7.5%以上10%であった。糖尿病専門医、膵臓専門医はコントロール目標値をHbA1c 6.2%未満とした医師がそれぞれ4.2%、0%、6.2-6.9%未満とした医師が50%、44.4%、7.0-7.4%未満とした医師が45.8%、55.6%であった。一方、消化器病専門医はHbA1c 6.2%未満が18.8%、6.2-6.9%未満 25%、7.0-7.4%未満 37.5%、7.5%以上31.3%と分散していた。

#### (5)膵性糖尿病患者に使用されている糖尿病薬

膵性糖尿病患者に使用されている糖尿病薬としてインスリンが96%、DPP-IV阻害薬52%、スルホニル尿素薬50%、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬48%、ビグアナイド薬30%、チアゾリジン薬26%、速効型インスリン分泌促進薬22%、GLP-1受容体作動薬8%であった。インスリンを使用している患者の56.3%に経口血糖降下薬が併用されていた。経口血糖降下薬の併用の頻度は膵臓専門医、消化器専門医、糖尿病専門医間で差がみられなかった。

インスリン治療の内容は強化インスリン療法

が多く、回答した40人中超速効型3回+持効型溶解1回が30人で最も多く、次いで速効型3回+持効型溶解1回が6人、超速効型3回6人であった。一方、混合型インスリン2回は8人、持効型溶解1回は6人、混合型インスリン3回は5人であった。

インスリンに併用する経口血糖降下薬は $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬が最も多く、回答した27人中16人が使用、次いでDPP-IV阻害薬が13人、ビグアナイド薬が10人、スルホニル尿素薬7人、チアゾリジン薬2人の順であった。

#### 2) Clinical Question(案)

ワーキンググループ委員でClinical Question(案)を作成したが、今回のアンケートを基に今年度中にClinical Questionの最終案をまとめる。

##### 1. 膵性糖尿病の定義・疫学・診断

###### 1-1 膵性糖尿病の定義

###### 1-2 膵性糖尿病の原因疾患は？

###### 1-3 膵性糖尿病の疫学

1) 糖尿病患者中、膵性糖尿病患者の占める割合

2) 慢性膵炎患者中、膵性糖尿病の占める割合

###### 1-5 膵性糖尿病の診断はどうするか？

##### 2. 総論・膵性糖尿病の病態・予後

###### 2-1 膵性糖尿病の病態の特徴は？

(2型糖尿病に合併する膵性糖尿病の病態は？)

2-2 膵性糖尿病において、インスリン抵抗性は関与しているか？

2-3 膵性糖尿病における内分泌学的異常は何か？

2-4 膵性糖尿病と他の成因の糖尿病の鑑別に最も有用な方法は何か？

2-5 膵性糖尿病における合併症は1型、2型糖尿病によるものと同様か？出現時期に違いはあるか？

2-6 糖尿病の合併を早期に検出するためには何を検査すればよいか？

###### 2-7 膵性糖尿病の自然経過

##### 3. 総論・膵性糖尿病の治療

3-1 膵性糖尿病のコントロール目標は何か？

3-2 HbA1cは糖尿病の診断や治療評価に有用か？

- 3-3 膵性糖尿病の治療は？
- 3-4 膵性糖尿病のインスリン療法はどのように行えばよいか？
- 3-5 膵性糖尿病の治療にインクレチン関連薬は有用か？
- 3-6 膵性糖尿病に対する治療において低血糖を防ぐにはどうしたらよいか？
- 3-7 膵性糖尿病に膵移植は適応になるか？
- 4. 各論・慢性膵炎
  - 4-1 慢性膵炎急性増悪時の糖尿病の治療はどのように行うのがよいか？
  - 4-2 慢性膵炎における耐糖能異常(前糖尿病)は治療すべきか？
  - 4-3 慢性膵炎による糖尿病の治療に食事療法は有用か？
  - 4-4 慢性膵炎による膵性糖尿病で経口薬の治療は有用か？
  - 4-5 慢性膵炎による膵性糖尿病で ACE-I/ARB は治療に有用か？
  - 4-6 石灰化慢性膵炎による糖尿病の治療に膵石破碎術は有用か？
- 5. 各論・自己免疫性膵炎
  - 5-1 自己免疫性膵炎患者の糖尿病合併頻度は？
  - 5-2 自己免疫性膵炎発症以前から糖尿病と診断されていた患者と発症後に診断された患者の背景因子に違いはあるか？
  - 5-3 自己免疫性膵炎に合併した糖尿病患者の内因性インスリン分泌能は低下しているか？
  - 5-4 自己免疫性膵炎患者にステロイド治療を行った場合、血糖は改善するか？
  - 5-5 自己免疫性膵炎に合併した糖尿病患者の治療法は？
  - 5-6 自己免疫性膵炎患者にステロイド治療を行った場合、膵内分泌機能は長期的に保たれるか？
- 6. 各論・膵切除後
  - 6-1 膵切除後の膵性糖尿病発症は術前に予想できるか？
  - 6-2 膵切除後患者の糖尿病の発症率は？
  - 6-3 膵切除の周術期の血糖管理はどのように行うのか？
  - 6-4 膵切除後の遠隔期の血糖管理？ 全摘と

- 亜全摘でどのように異なるか？
- 6-5 膵切除後の膵性糖尿病の栄養療法は？
- 6-6 膵切除後の膵性糖尿病に酵素補充療法は有用か？
- 7. 各論・急性膵炎
  - 7-1 急性膵炎に耐糖能障害が合併する頻度は？
  - 7-2 急性膵炎に耐糖能障害が発症する機序は？
  - 7-3 急性膵炎の耐糖能障害は一過性か？
  - 7-4 急性膵炎に合併する糖尿病の治療法は何を選択すべきか？
- 8. 各論・膵腫瘍
  - 8-1 膵性糖尿病に合併する膵腫瘍の頻度は？
  - 8-2 糖尿病を来す膵神経内分泌腫瘍は何か？
  - 8-3 膵腫瘍症例の内分泌予備能の評価はいつに行うか？
  - 8-4 切除不能膵癌の血糖コントロールに影響する因子は？
  - 8-5 切除不能膵癌の血糖コントロールはどの程度にするべきか？
  - 8-6 切除不能膵癌に合併する糖尿病の食事および栄養療法はどのようにするべきか？
  - 8-7 膵腫瘍に合併する糖尿病の治療薬は何か？

## D. 考察

膵性糖尿病は種々の膵疾患により惹起される糖尿病である。日本糖尿病学会の成因分類では、その他の特定の機序、疾患によるもの、B. 他の疾患、条件に合うもの、(1)膵外分泌疾患にあたるし<sup>1)</sup>、米国糖尿病学会の成因分類では2次性あるいは3型糖尿病と分類されている<sup>2)</sup>。近年、2型糖尿病および1型糖尿病とは病態が異なる疾患であることが明らかにされてきた<sup>3)</sup>。

膵性糖尿病の頻度は欧米では8.0-9.2%と報告され<sup>4-5)</sup>、厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班の2005年の全国調査では、1.7%と報告された<sup>6)</sup>。今回のアンケート調査で膵性糖尿病の頻度は8.4%であったが、膵臓病専門医が診療する膵性糖尿病患者の割合は48.4%と高く、一方、糖尿病専門医が診療する膵性糖尿病

患者の割合は3.0%であった。膵臓病専門医が膵性糖尿病患者を診療する機会が多い現状を考えると、糖尿病専門医における膵性糖尿病の頻度3%が、概ね本邦における膵性糖尿病の頻度を反映していると考えられる。

現在、糖尿病の治療には種々の機序の異なる治療薬が患者毎に選択され、用いられている。日本糖尿病学会は患者の病態にあわせた薬物治療を推奨している<sup>7)</sup>。一方、米国糖尿病学会および欧州糖尿病学会はこれまで糖尿病治療指針でエビデンスに基づく明確な重み付け(序列)が表明されていたが、2012年版からは「患者中心主義」という概念を取り上げ、序列化を放棄し、患者の必要性、好み、認容性を考慮することが治療の要であるとし、「我々の勧告は過去のガイドラインと比べ、規範性が少なく、アルゴリズム的でもない」と明記されたことから<sup>8)</sup>、今後欧米でも患者の病態にあわせた、いわゆるオーダーメイド治療が行われると考えられ、患者個別の病態把握が今後ますます重要になると考えられる。

1型糖尿病は膵β細胞の破壊により、通常は絶対的インスリン欠乏に至ることで発症し、2型糖尿病はインスリン分泌低下およびインスリン抵抗性によってインスリンの相対的不足が惹起される。一方、膵性糖尿病は種々の膵外分泌疾患により発症することから、原因疾患により病態が異なり複雑である。一般に、膵性糖尿病ではケトアシドーシスの発症は稀であるが、低血糖は頻繁に惹起されるし、末梢組織のインスリン感受性は増加する一方で、肝臓のインスリン感受性は低下しているなど、1型糖尿病あるいは2型糖尿病とは異なる病態を呈している<sup>3)</sup>。今回の調査でも膵性糖尿病は2型糖尿病より低血糖は多いという意見が54.9%に達したが、1型糖尿病患者に比し多いと回答したのが13.4%、変わらない44.2%、少ない23.1%であり、意見は様々である。これは膵性糖尿病の原因疾患による違い、特に症例ごとの内因性インスリン分泌能およびインスリン抵抗性の違いが影響している可能性が示唆される。

日本糖尿病学会では糖尿病のコントロールをHbA1c(国際標準値)6.2%未満を優、6.2-6.9%

未満を良、6.9-7.4%未満を可-不十分とし、6.9%未満を目標に治療を行うように推奨している。今回の調査で膵性糖尿病のコントロール目標をHbA1c(国際標準値)で尋ねたところ、糖尿病専門医、膵臓専門医はコントロール目標値をHbA1c 6.2%未満とした医師がそれぞれ4.2%、0%、HbA1c 6.2-6.9%未満とした医師が50%、44.4%、HbA1c 7.0-7.4%未満とした医師が45.8%、55.6%であった。HbA1c 6.2%未満のコントロール優が良より少なく、6.9-7.4%未満の可-不十分とする回答が良とする回答と同程度にみられたことから、糖尿病専門医、膵臓専門医が膵性糖尿病患者のコントロールを若干緩やかに行っている可能性が示唆された。一方、消化器病専門医のコントロール目標がHbA1c6.2%未満、6.2-6.9%未満、7.0-7.4%未満、7.5%以上(可-不良、不可)と分散していたことは、消化器専門医が膵性糖尿病患者の血糖コントロール目標を糖尿病専門医、膵臓専門医より緩やかに設定している医師がいる一方で、HbA1c 6.2%未満と厳格にコントロールする医師も存在している。

膵性糖尿病は内因性インスリン分泌が低下することから、インスリン治療が行われることが多い。今回のアンケートでもアンケートに回答した96%の医師が膵性糖尿病治療にインスリンを使用し、インスリンを使用している医師の75%が超速効型インスリン3回+持効型溶解インスリン1回の強化インスリン療法を行っていた。さらに、インスリンを使用している患者の56.3%に経口血糖降下薬が併用されていた。α-グルコシダーゼ阻害薬あるいはDPP-IV阻害薬の使用が多く、チアゾリジン誘導薬のようにインスリン抵抗性改善薬の使用は少ない傾向にあった。2型糖尿病患者に比し、インスリン抵抗改善薬あるいはビッグアナイド薬の使用頻度が低い傾向であり、2型糖尿病に比し、インスリン抵抗性が少ないことが一因と考えられる。

## E. 結論

今年度中にClinical Questionを決定し、statement、解説の作成に入る予定である。次年度前半に作成を完了し、評価委員会の評価を

経て、完成させる予定である。

#### F. 参考文献

1. 糖尿病診断基準に関する調査検討委員会, 清野裕, 南條輝志男, 田嶋尚子, 門脇孝, 柏木厚典, 荒木栄一, 伊藤千賀子, 稲垣暢也, 岩本安彦, 春日雅人, 花房俊昭, 羽田勝計, 植木浩二郎. 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告(国際標準化対応版). 糖尿病 2012; 55: 485-504.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2013; 36 Suppl 1: S67-74.
3. Cui Y, Andersen DK. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. Pancreatology 2011; 11: 279-94.
4. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Kloer HU, Bretzel RG, Hardt PD. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). Diabetes Metab Res Rev 2012; 28: 38-42.
5. Hardt PD, Brendel MD, Kloer HU, Bretzel RG. Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed? Diabetes Care 2008; 31 Suppl 2: S165-9.
6. 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: 829-35.
7. 日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド2012-2013. 文光堂(東京)2012.
8. Silvio E. Inzucchi, Richard M. Bergenstal, John B. Buse, Michaela Diamant, Ele Ferrannini, Michael Nauck, Anne L. Peters, Apostolos Tsapas, Richard Wender, David R. Matthews, Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012; 35: 1364-79.

#### 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

## 慢性膵炎の断酒・生活指導指針作成に関する報告

研究報告者 伊藤鉄英 九州大学大学院病態制御内科学 准教授

### 共同研究者

脇岡真之（九州大学大学院病態制御内科学），中村太一（九州大学大学院病態制御内科学）  
李 倫學（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医療センター内科）  
下瀬川徹（東 北 大 学 病 院）

### 【研究要旨】

慢性膵炎は非可逆性の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．慢性膵炎の諸症状は，生活習慣を是正することにより改善可能であるが，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．本研究班において，慢性膵炎患者に対する断酒・生活指導の現状を明らかにし，その結果を踏まえたうえで，専門家の意見を Delphi 法で集約し，「慢性膵炎診療の断酒・生活指導指針」を作成した．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．また，「慢性膵炎診療における断酒・生活指導の問題点と今後の展望」を報告し，成因分類における問題点や指導方法に関する問題点を提起し，対策を述べた．次に，十分な生活指導が行われたかどうかを知るために，指導を受けた患者側がどの程度指導内容を理解し，実践しているかについて調査した．その結果，指導後も飲酒・喫煙を継続する例が多く存在する現状が明らかになった．飲酒に関しては，断酒の必要性の理解が不十分であり，喫煙に関しては，慢性膵炎に対する喫煙自体の悪影響についての理解が不十分であった．また，脂質に注意して食事をしている患者は多いが，過剰に脂質を制限している可能性が示唆された．慢性膵炎の治療において，生活指導が果たす役割は大きく，より簡便で効果的な指導を行うように努めていくことは重要である．

### A. 研究目的

慢性膵炎は非可逆性の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．

本研究班ではこれまでに，「慢性膵炎診療の断酒・生活指導指針」を日本膵臓学会雑誌「膵臓」において公表している<sup>2)</sup>．これにより，医師，薬剤師，看護師，栄養士などの指導を行う側にとっては，指導の方向性が示された．さらに，「慢性膵炎診療における断酒・生活指導の問題点と今後の展望」を日本膵臓学会雑誌「膵臓」に掲載し，指針自体の問題点や指導方法についての問題点を提起し，その対策について検討してきた<sup>3)</sup>．また，有効な指導を行うことができたかを判断する要素の一つに，指導される側，すなわち患者側が指導内容をどれほど理解し，それを実践しているかということが挙げられる．そこで，生活指導を受けた慢性膵炎患者を対象に，アンケート法を用いて，指導内容理解度・実践度を調査した．現行の指導の問題点を抽出し，よりよい生活指導の実践につなげて

いくことが本研究の目的である。

## B. 研究方法

本研究班で作成した「慢性膵炎の断酒・生活指導指針」を基にして生活指導を行った慢性膵炎患者を対象に、アンケート法を用いて、指導内容理解度・実践度の調査を行った。回答結果を集計し、指導内容がどの程度理解されているか、及び実践されているかについて評価した。すべての対象患者に対して、調査の概要を説明した後、書面で同意を得た。尚、本調査は、九州大学医系地区部局臨床研究倫理委員会により、その施行が許可されている(許可番号24-131)。

## C. 研究結果

アンケートの集計結果を図1~4に示す。まず、指導後の生活習慣の現状について調査した。指導前に飲酒していた患者のうち、指導後も飲酒を継続していたのは47%であった。同様に、指導前に喫煙していた患者のうち、指導後も喫煙を継続していたのは28%であった。

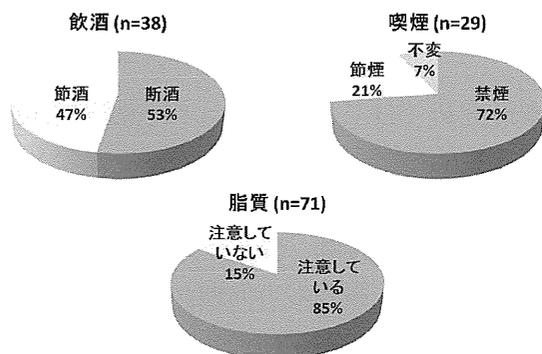
また、85%の患者が脂質に注意して食事を行っている」と回答した(図1)。

次に、それぞれの生活習慣因子に関連した調査結果を示す。飲酒に関する調査では、断酒者・非断酒者にかかわらず、多くの患者が慢性膵炎に対して飲酒が悪影響であることを認識していた。しかし、非断酒者の56%が断酒の必要性を理解していなかった(図2)。喫煙に関する調査では、非禁煙者の50%、及び禁煙者の24%で慢性膵炎に対して喫煙が悪影響であるという認識がなかった(図3)。脂質に関する調査では、92%の患者が、慢性膵炎に対して脂質が悪影響であると認識していた。そのうち、85%の患者が普段から脂質を制限していると回答し、15%が有症状時などの限られた状況で脂質を制限していると回答した。具体的にどのように脂質を制限しているかについては、脂質量を計算して制限している患者はわずか12%であった(図4)。

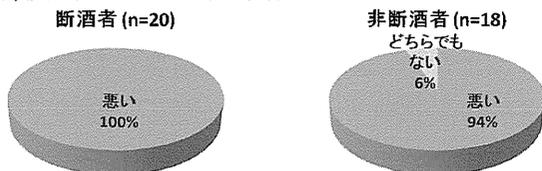
## D. 考察

「慢性膵炎の断酒・生活指導指針」が作成され、指導する側の方向性が示されたが、指導における問題点はまだまだ多く存在するのが現状である。今回の調査結果から、飲酒に関しては、断酒の必要性が十分に理解されていない現

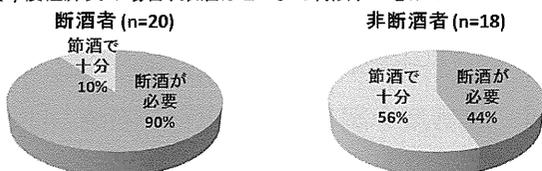
Q1) 指導後の飲酒・喫煙及び脂質注意状況は？



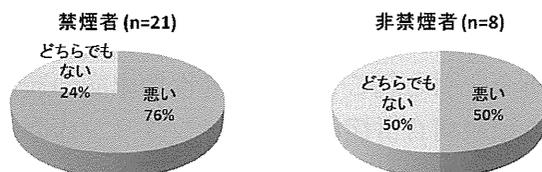
Q2) 慢性膵炎に対する飲酒の影響は？



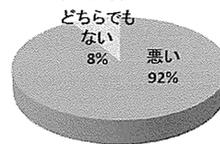
Q3) 慢性膵炎の場合、飲酒はどこまで制限すべきか？



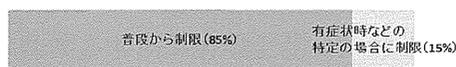
Q4) 慢性膵炎に対する喫煙の影響は？



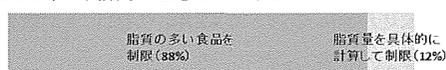
Q5) 慢性膵炎に対する脂質の影響は？



Q6) どんな時、脂質に注意しているか？



Q7) どのように、脂質に注意しているか？



状が明らかになった。断酒により疼痛の消失割合が高いこと<sup>4)</sup>や、断酒例は非断酒例に比べて予後が悪いこと<sup>5)</sup>が報告されており、断酒の必要性を強調することが重要である。喫煙に関しては、慢性膵炎に対して喫煙が悪影響であることが十分認知されていない現状が判明した。喫煙が慢性膵炎に対して悪影響であることをまず周知させる必要があると考える。脂質に関しては、普段から脂質を制限している患者が多く、過剰な脂質制限が行われている可能性が示唆される結果であった。過度な脂質制限は栄養状態の悪化や免疫機能低下をもたらすことになるため、患者の病態に応じて適切な生活指導を行うことが重要であると考え。また、脂質の制限方法についても、脂質量を計算して制限している患者は少なく、患者がより簡便に脂質管理ができるようなツールの開発が必要であると考え。

今回の調査で判明した問題点以外にも、現行の指導に関する問題点はまだまだ存在する。慢性膵炎の治療において、生活指導が果たす役割は大きく、より簡便で効果的な指導を行うように努めていくことは重要である。

## 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抽出し、現行の指導において改善すべき点を明らかにした。

## 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. 中村太一, 伊藤鉄英, 下瀬川徹, 他. 【慢性膵炎診療における断酒・生活指導の問題点と今後の展望】. 膵臓 2012; 27: 113-120.
4. Hayakawa T, Kondo T, Shibata T et al. Chronic alcoholism and evolution of pain and prognosis in chronic pahncreatitits. Dig Dis Sci 1989; 34: 33-8.
5. Miyake H, Harada H, Ochi K, et al. Prognosis

and prognostic factors in chronic pancreatitis. Dig Dis Sci 1989; 34: 449-55.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 中村太一, 伊藤鉄英, 下瀬川徹, 他. 【慢性膵炎診療における断酒・生活指導の問題点と今後の展望】. 膵臓 2012; 27(2): 113-120.

### 2. 学会発表

- 1) 脇岡真之, 中村太一, 大野隆真, 五十嵐久人, 伊藤鉄英, 高柳涼一. 慢性膵炎患者の生活習慣に対する意識調査および指導方法に関する検討 第100回日本消化器病学会九州支部例会 鹿児島 2012.11.2

## 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