

703.

- 2) 伊藤鉄英. 慢性膵炎の最近の知見. 臨牀と研究 2010; 87: 1137-1142.
2. 学会発表
- 1) 大野隆真, 中村太一, 藤森 尚, 五十嵐久人, 板場壮一, 麻生 暁, 中村和彦, 伊藤鉄英, 松尾 享, 立花雄一, 久保宏明. 早期慢性膵炎と考えられる3症例. 第39回九州膵研究会 主題 I (膵炎の診断と治療: 最近の話題). 福岡. 2009年10月
 - 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 2011; 108 (suppl-1.1): 85.
 - 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膵機能からみた早期慢性膵炎の位置付け. 膵臓 2011; 26(3): 303-303.

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

膵石症の内視鏡治療ガイドライン改訂

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学 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消化器内科学講座）
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），小林 剛（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（東北大学病院消化器内科）

【研究要旨】

2010年に当調査研究班でワーキンググループを結成し、膵石症に対する内視鏡治療を中心としたガイドライン(以下、旧ガイドライン)を作成した。昨年度行った旧ガイドラインに対する班員によるアンケートをもとに、クリニカルクエスチョン(CQ)を27個から20個にしぼり、「治療」については、体外式衝撃波結石破碎装置(ESWL)と内視鏡治療を中心として詳細に解説した。また、より客観性を保つために専門家委員会によるDelphi法を採用し、さらに作成委員以外の評価委員の評価を受けた。最終ガイドラインについて膵臓学会のホームページでパブリックコメントを募集し、修正を加えて最終ガイドラインとした。

A. 研究目的

慢性膵炎は進行性で非可逆性であり、急性炎症を繰り返すうちに内・外分泌機能が低下していく疾患である。長い臨床経過の中で膵石が発生すると、膵管内圧が上昇して疼痛や仮性嚢胞の原因になり、さらに病態が悪化してしまうことから、膵石に対する治療は極めて重要である。

2009年に日本消化器病学会から「慢性膵炎診療ガイドライン」¹⁾が出されたが、膵石症に対する内視鏡を中心とした治療をさらに詳細な内容することを目的に、厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班(本研究班)は日本膵臓学会とともに「膵石症に対する治療ガイドライン」を作成し、2010年に報告した²⁾。しかしながら、膵石治療に関する論文はエビデンスレベルがあまり高くないため、専門家のコンセンサスを取りまとめた内容であった。今回は、専門家の意見をより客観的に反映できるとされているDelphi法を採用し、9人の作成委員によるワーキンググループで作成した。さらに、評価委員3人による評価を受け、パブリックコメントを募集したうえで客観性の高いガイドラインを作

成することを目的とした。

B. 研究方法

厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班(下瀬川班)の分担研究者を中心に、膵石症に対する診療ガイドライン改訂ワーキンググループを立ち上げ、「膵石の内視鏡治療ガイドライン2014」作成した。

昨年度に行った旧ガイドラインに対するアンケートをもとに、クリニカルクエスチョン(CQ)を27個から20個にしぼり、「治療」については、体外式衝撃波結石破碎装置(ESWL)と内視鏡治療を中心として詳細に解説した。

文献は医学中央雑誌およびPubMedにて「膵石症」「pancreas stone」をキーワードに検索したもののから会議録を除いたものを1次選択とし、その中から各担当者が各項目20文献以内を選択して、クエスチョンに対する解答並びに解説を加えた。エビデンスレベルは下記の分類を用いた。

I：システマチックレビュー/RCTのメタアナリシス

- II : 1つ以上のランダム化試験比較
- III : 非ランダム化比較試験
- IVa : 分析疫学的研究(コホート)
- IVb : 分析的学的研究(症例対照研究, 横断研究)
- V : 記述研究(症例報告, ケースシリーズ)
- VI : 専門委員会や専門家個人の意見

ガイドラインにおける診療ステートメントの推奨度は, 病態, 概念, 偶発症には推奨度を入れなくて, 診断, 鑑別診断, 治療に対して推奨度をいれることとし, 下記の分類を用いて, 専門家委員の意見を総合して決定した.

- A : 標準的な診療行為として, 行うよう強く推奨できる.
- B : 標準的な診療行為として, 行うよう推奨できる.
- C : 標準的な診療行為として, 行うことを推奨できない.
- D : 標準的な診療行為として, 行うべきでない.
- I : 専門家のコンセンサスは得られているが, エビデンスがない.

なお, Delphi 法による専門家委員会の構成は以下のごとくである.

委員長: 下瀬川徹(東北大学大学院医学系研究科消化器病態, 日本膵臓学会理事長・厚生労働省難治性膵疾患調査研究班研究代表者)

専門委員: 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

また, 評価委員会の構成は以下のごとくである.

委員長: 田中雅夫(九州大学大学院医学研究院・臨床・腫瘍外科学)

委員: 白鳥敬子(東京女子医科大学消化器内科学)

杉山政則(杏林大学消化器・一般外科)

(倫理面への配慮)

特になし.

C. 研究結果

CQ としては, 疾患概念と病態の項(膵石症

とは? 臨床症状は? どんな合併症があるか?)と診断の項(血液検査は有用か? 腹部単純X線検査は有用か? 超音波検査は有用か? CT検査は有用か? MRI・MRCPは有用か? ERCPは有用か? EUSは有用か?)は前ガイドラインと同じとしたが, 治療の項については外科治療の項目を削除し, (どのような症例を治療するか? 治療法にはどのような方法があるか? その選択は? 体外式衝撃波結石破碎療法(ESWL): ESWLの適応は? ESWLの手技は? ESWLの成績は? ESWLの偶発症は? 内視鏡治療: 内視鏡治療の適応は? 内視鏡治療の手技は? 内視鏡治療の成績は? 内視鏡治療の偶発症は?)といった計20個の内容となった.

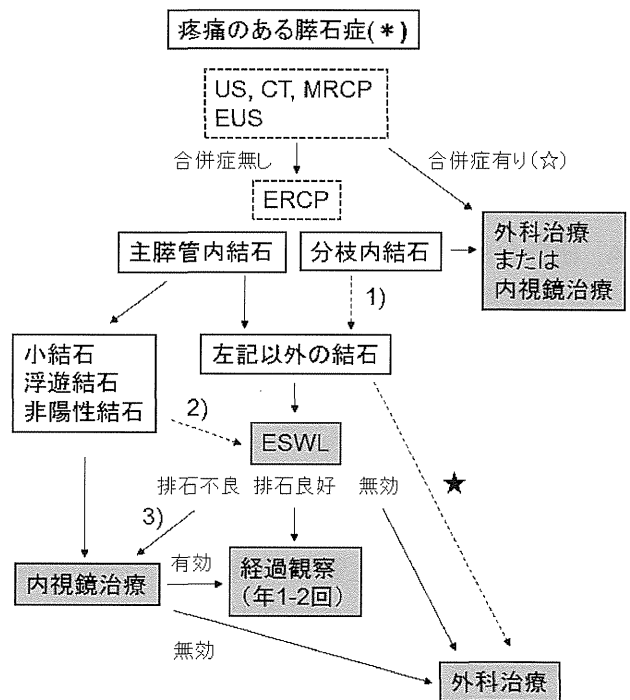


図 膵石治療のフローチャート.

*: 疼痛のない症例は経過観察あるいは従来の内科的保存療法などによる治療を行うが, 疼痛のない症例でも, 膵実質の萎縮を認めず膵石が主膵管に嵌頓している場合は, 膵機能改善のために治療を行うことがある.

☆: 十二指腸狭窄, 高度胆管狭窄, 膵癌など(CQ I-3).

★: 充満結石や膵尾部のみに結石が存在し, 内視鏡を用いても排石不良が推測できるものは外科治療の対象となる(CQ III-2).

1) 分枝内結石でも主膵管内結石に伴うものは ESWL の適応としてもよい.

2) 5~6 mm 以下の小結石, 浮遊結石, X線透過性膵石などでは内視鏡治療が有効であるが, 内視鏡的経鼻膵管ドレナージカテーテルによる膵管造影でフォーカシングが可能であれば ESWL による破碎を行う.

3) 十二指腸乳頭部狭窄や主膵管狭窄を有する場合には, 拡張術などの内視鏡治療を併用して排石を促進する.

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

D. 考察

2009年の「慢性膵炎診療ガイドライン」が出されたが、膵石に対する内視鏡治療やESWLなど専門的な治療法に関しては、一般臨床医向けの診療ガイドラインでは書ききれない部分が多くみられた。そこで、内視鏡治療に関する専門的な意見を集約することを目的に旧ガイドラインを作成した。しかしながら、膵石の治療法として行われている、内視鏡治療、ESWL、外科手術に関して、成績を直接比較した試験は少なく、エビデンスに基づいた記述は困難であったため、膵臓専門医が実際に行っている治療法を中心に内視鏡治療の位置づけや方法を解説するにとどまった。今回は、専門家の意見をより客観的に反映できるとされているFormal Consensus Development (Delphi法)を採用し、9人の作成委員でワーキンググループを形成して作成にあたった。作成委員会で作成したガイドラインを評価委員3人による評価を受け、さらに、パブリックコメントを募集したうえで最終ガイドラインとした。

慢性膵炎の経過中、特に代償期から移行期にかけて膵石が発生するが、膵石は膵液のうっ滞や膵管内圧上昇を来して腹痛や膵炎進展の原因となる。したがって、疼痛が持続する場合や膵炎症状(背部痛や腹痛、下痢や軟便など)を繰り返す場合、膵石除去により膵液の流出障害を取り除いて症状を緩和する治療を行うことになる。

治療を行う対象となるのは、腹痛が持続する場合や頻回に膵炎発作による自覚症状を有する主膵管または副膵管に存在する膵石症例である^{3~6)}。ただし、飲酒が膵石の原因となることが最も多いが、膵石再発には飲酒が大きく関わっていることから、禁酒を守れることが第一条件であると考えられる。

わが国の多施設症例調査では各種の膵石症治療(外科治療、内鏡治療、ESWLと内視鏡治療の併用)による症状消失効果は90.9%~98.5%と極めて高かったと報告されている⁷⁾。この中

で最も症状消失効果が高かったのは、外科治療の98.5%であったが、早期合併症に関しては、外科治療のほうが13.5%と内視鏡治療の6.1%、ESWLと内視鏡治療の併用9.6%よりも高率であった。

ESWL単独でも約半数は膵石消失効果があるが、碎石できても排石が困難な症例においては、内視鏡的乳頭括約筋切開術およびバスケットカテーテルによる結石除去術、膵管ステントイング、内視鏡的膵管バルーン拡張術などの内視鏡的治療が追加治療として行われている^{8,9)}。

一方、膵石に対して単独で内視鏡的結石除去を行うには、膵石が小さく嵌頓していないことなどの条件が必要である。大きさが5~6mm以下の結石では膵管口を切開しなくてもバスケットカテーテルで結石除去することが可能である。それより大きい結石においては主乳頭および副乳頭を内視鏡的に切開術を行って採石具を主膵管に挿入して膵石を除去する。内視鏡による良好な除石の条件は、1)結石は3個またはより少なく、2)膵頭部か体部に限局し、3)結石は10mm以下、4)乳頭側に狭窄のない例、5)嵌頓していないもの、とされている¹⁰⁾。

膵石治療後は膵石の再発が問題となるが、前述した2001年から2005年までに本邦における膵石治療の多施設検討では、内視鏡治療では再発率が12.3%(9/73)であり、ESWL併用例22.2%(105/474)より少なく、外科治療1.5%(2/133)より多かった⁷⁾とされている。外科治療以外の治療法における膵石再発率が高いことから、今後は長期的な予後に関する検討が必要である。

昨年度、本調査研究班において行ったアンケート調査¹¹⁾によると、治療に関する評価のなかで多かった意見は、ESWLが保険適用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に保険適用のないことが大きく影響していた。しかしながら、ようやく2013年8月に膵石に対するESWLの保険適用が承認され、同年10月1日から暫定的に適用が開始されることになった。このことから、外科治療の

前に行われる治療法としての ESWL や内視鏡治療は、今後、さらに広く普及していくものと期待される。

E. 結論

2012年10月から ESWL による膵石治療が保険適用となった。この時期に合わせて、本研究による「膵石症の内視鏡治療ガイドライン」の改訂を行えたことは、慢性膵炎を増悪させる膵石の治療指針をより明確に提示することができ、治療成績の向上を改善するために有意義なものであると考えられる。

F. 参考文献

1. 日本消化器病学会編. 慢性膵炎診療ガイドライン. 南江堂, 2009, 東京.
2. 乾 和郎, 五十嵐良典, 入澤篤志, 他. 慢性膵炎の合併症に対する内視鏡治療ガイドライン 膵石症の内視鏡治療ガイドライン. 膵臓 2010; 25: 553-577.
3. Sauerbruch T, Holl J, Sackmann M, et al. Extracorporeal lithotripsy of pancreatic stones in patients with chronic pancreatitis and pain: a prospective follow up study. Gut 1992; 33: 969-72.
4. Delhaye M, Vandermeeren A, Baize M, et al. Extracorporeal shock-wave lithotripsy of pancreatic calculi. Gastroenterology 1992; 102: 610-20.
5. Ohara H, Hoshino M, Hayakawa T, et al. Single application extracorporeal shock wave lithotripsy is the first choice for patients with pancreatic duct stones. Am J Gastroenterol 1996; 91: 1388-94.
6. Tadenuma H, Ishihara T, Yamaguchi T, et al. Long-term result of extracorporeal shockwave lithotripsy and endoscopic therapy for pancreatic stone. Clinical Gastroenterol Hepatology 2005; 3: 1128-1135
7. 鈴木 裕, 杉山政則, 乾 和郎, 他. 膵石症治療に関する多施設症例調査. 膵臓 2009; 24: 25-33.
8. 中村雄太, 乾 和郎, 中澤三郎, 他. 体外衝撃

波結石破砕療法 (ESWL) を中心とした膵石治療とその有効性 膵石の体外衝撃波結石破砕療法特に、膵管狭窄例の処置と有効性. 胆と膵 1997; 18: 1175-9.

9. 辻 忠男, 元鐘 馨, 小木曾智美, 他. 内視鏡的膵管バルーン拡張術 (EPDBD) による慢性膵炎・膵石症の治療. 胆と膵 2001; 22: 127-137.
10. Sherman S, Lehman GA, Hawes RH, et al. Pancreatic ductal stones: frequency of successful endoscopic removal and improvement in symptoms. Gastrointest Endosc 1991; 37: 511-517.
11. 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2010」の改訂. 厚生労働省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24年度総括・分担研究報告書. 班長下瀬川徹, p177-179.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suzuki Y, Sugiyama M, Inui K, Igarashi Y, Ohara H, Tazuma S, Tsuji T, Miyakawa H, Atomi Y. Management for pancreatolithiasis. A Japanese multicenter study. Pancreas 2013; 42(4): 584-588.
- 2) Inui K, Yoshino J, Miyoshi H, Yamamoto S and Kobayashi T. New developments in diagnosis and of chronic pancreatitis non-surgical treatment. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28 (suppl 4); 108-112.
- 3) 乾 和郎, 芳野純治, 三好広尚, 小林隆, 山本智支, 松浦弘尚, 森 智子. 慢性膵炎における膵石・膵管狭窄に対する内視鏡治療・ESWL. 肝胆膵 2013; 66 (1): 93-98.

2. 学会発表

- 1) 山本智支, 芳野純治, 乾 和郎, 若林貴夫, 三好広尚, 小林 隆, 小坂俊仁, 友松雄一郎, 松浦弘尚, 成田賢生, 鳥井淑敬, 森 智子, 黒川雄太, 細川千佳生, 安江祐二. 第99回日本消化器病学会総

会. 鹿児島. 2013年3月23日

- 2) 山本智支, 乾 和郎, 芳野純治. 膵石症に対する内視鏡治療の成績と長期成績. 第85回日本消化器内視鏡学会総会. 京都. 2013年5月10日
- 3) 山本智支, 乾 和郎, 三好広尚. 高齢者膵石症に対する非手術的治療. 第16回日本高齢消化器病学会総会. 名古屋. 2013年7月6日
- 4) 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. 膵石を合併した若年性慢性膵炎の臨床像. 第44回日本膵臓学会大会. 仙台. 2013年7月26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

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 九州大学大学院医学研究院病態制御内科学 准教授

共同研究者

肱岡真之, 李 倫學, 五十嵐久人(九州大学大学院医学研究院病態制御内科学)

丸山勝也(国立病院機構久里浜医療センター), 下瀬川徹(東北大学病院 消化器内科)

【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。次に、十分な生活指導が行われたかどうかを知るため、指導を受けた患者側がどの程度、指導内容を理解・実践しているかについて、アンケート法を用いた調査を行った。九州大学病院における単施設の結果では、①指導後も飲酒・喫煙を継続する例が多く存在すること、②断酒の必要性の理解が不十分であること、③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ること、④過剰に脂質を制限している可能性があること、が明らかとなった。現在、同様の調査を多施設共同研究(計27施設)として進行中であり、その結果を基にして、現行の指導における問題点を明らかにしたいと考えている。

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¹⁾。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¹⁾。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²⁾。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³⁾。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。前年度に、九州大学病院において、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の理解度・実践度を調査した。その結果、①指導後も飲酒・喫煙を継続する例が多く存在すること、②断酒の必要性の理解が不十分であること、③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ること、④過剰に脂質を制限している可能性があること、が示唆された。今回、多施設共同研究による同様の調査が進行中であり、施設間での

指導内容の理解度・実践度における相違点を明らかにし、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・実践度の調査を行う。共同研究参加施設を表1に示す。各々の参加施設で倫理委員会による研究施行の承認を受けた後、書面による同意を得て調査を開始する。現在、各施設で調査が進行中である。調査結果を集計し、各施設で指導内容が患者側にどの程度理解され、それが実践されているかについて評価する。

C. 研究結果

前年度に九州大学病院において、単施設で行なったアンケートの集計結果を図1~4に示す。

①指導後も飲酒・喫煙を継続する例が多く存在

表1 多施設共同研究参加施設(計27施設)

弘前大学大学院保健学研究科内分泌代謝学
東北大学大学院消化器病態学分野
東北大学災害科学国際研究所 災害医療国際協力学
栗原市立栗原中央病院内科
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)
福島県立医科大学会津医療センター 消化器内科学講座
自治医科大学 消化器・一般外科
東邦大学医学部内科学講座 消化器内科(大森)
東京都立駒込病院消化器内科
東海大学医学部消化器内科
信州大学総合健康安全センター
名古屋大学医学部附属病院 光学医療診療部
藤田保健衛生大学 坂文種報徳會病院消化器内科学
名古屋市立大学大学院医学研究科
生体防御・総合医学専攻地域医療教育学分野
滋賀医科大学大学院 感染応答・免疫調節部門(消化器免疫)
大津市民病院
京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学
関西医科大学内科学 第三講座・消化器内科学
近畿大学医学部外科学(肝胆膵部門)
奈良県立医大 第三内科
奈良県立五條病院
神戸大学大学院医学研究科 消化器内科学分野
広島大学病院 総合内科・総合診療科
高知大学教育研究部医療学系
西森医院
産業医科大学第3内科
九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学

すること(図1), ②断酒の必要性の理解が不十分であること(図2), ③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ること(図3), ④過剰に脂質を制限している可能性があること(図4), が明らかになった。

現在、多施設共同研究が進行中であり、結果を集計した後に同様の検討を行う。

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

Q1) 指導後の飲酒・喫煙及び脂質注意状況は？

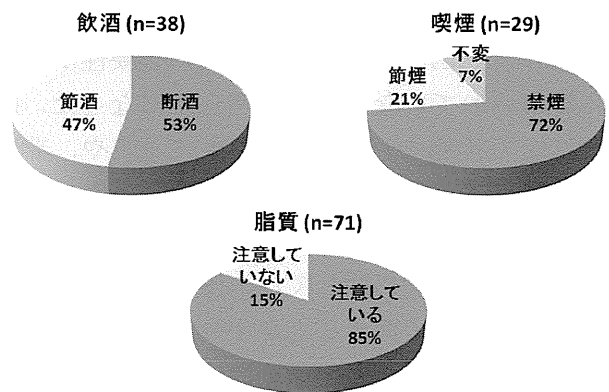


図1 指導後の生活習慣状況

Q2) 慢性膵炎に対する飲酒の影響は？

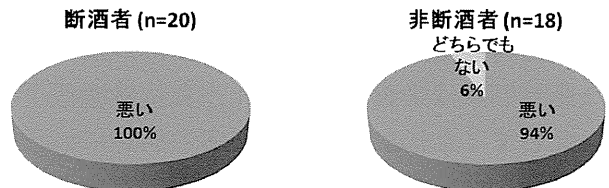


図2 飲酒に関する調査

Q3) 慢性膵炎の場合、飲酒はどこまで制限すべきか？

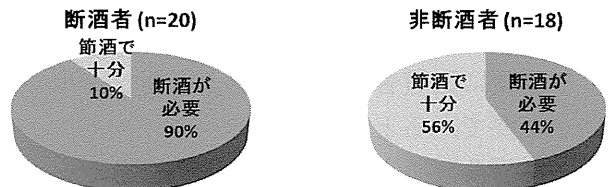


図2 飲酒に関する調査

Q4) 慢性膵炎に対する喫煙の影響は？

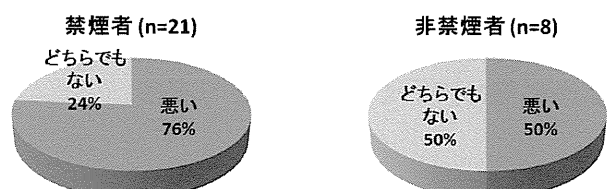
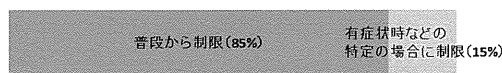


図3 喫煙に関する調査

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？

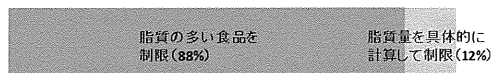


図 4 脂質に関する調査

おける問題点はまだまだ多く存在するのが現状である。九州大学病院にける単施設での調査結果から、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⁴⁾や、非断酒例は断酒例に比べて予後が悪いこと⁵⁾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。

多施設共同研究の結果が同様の結果となるのか、もしくは何らかの相違があるのかについては非常に興味深く、その結果が待たれるところである。

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

現在、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するため、多施設共同研究が進行中である。

F. 参考文献

1. 三宅啓文. 慢性膵炎の経過と予後に関する研究. 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 pahncreatitis. 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 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

膵性糖尿病の治療指針

研究報告者 木原康之 特定医療法人北九州病院北九州総合病院内科・消化器内科
主任部長

共同研究者

伊藤鉄英（九州大学大学院医学研究院病態制御内科学），阪上順一（京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学）
田口雅史（産業医科大学第3内科），丹藤雄介（弘前大学大学院保健学研究科医療生命科学領域）
成瀬 達（みよし市民病院），下瀬川徹（東北大学病院消化器内科）

【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，膵性糖尿病の診療指針を作成した．膵性糖尿病とは膵疾患に伴う膵内分泌機能低下により出現する糖尿病の総称である．膵疾患の発症や膵切除によってはじめて出現した糖尿病を「真の膵性糖尿病」とするが，一次性糖尿病が先行し，膵疾患や膵切除によって明らかな悪化がみられた症例も含めて膵性糖尿病と呼ぶ．膵性糖尿病の診断は他の糖尿病と同様に，日本糖尿病学会「糖尿病の臨床診断のフローチャート」に従い，診断する．膵性糖尿病の血糖コントロールも日本糖尿病学会の血糖コントロール目標に準じて治療を行うが，患者の病態を考慮し，膵性糖尿病を惹起した疾患により，病態も異なることから，治療法が異なる．一般に，十分な消化酵素補充を行い，低血糖をできるだけ起こさないように治療するよう努めることが肝要である．

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¹⁾，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²⁾．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³⁾．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した．

B. 研究方法

今年度は治療指針のClinical Questionに対する推奨分および解説を作成した．

C. 研究結果

1) Clinical Question に対する推奨文

1. 膵性糖尿病の定義・疫学・診断

1-1 膵性糖尿病の定義

- 膵性糖尿病とは膵疾患に伴う膵内分泌機能低下により出現する糖尿病の総称である．
- 膵疾患の発症や膵切除によってはじめて出現した糖尿病を「真の膵性糖尿病」とするが，一次性糖尿病が先行し，膵疾患や膵切除によって明らかな悪化がみられた症例も含めて膵性糖尿病と呼ぶ．

1-2 膵性糖尿病の疫学

1) 膵性糖尿病にしめる原因疾患の頻度

- 日本では慢性膵炎が最も多く，次いで膵癌，膵切除後，急性膵炎，自己免疫性膵炎の順に多い．

2) 糖尿病患者の中で膵性糖尿病患者の占める割合

- 日本では糖尿病患者の中で膵性糖尿病患者は1.7%を占め，真の膵性糖尿病患者は0.8%を

占める

1-3 膵性糖尿病の診断はどうするか？

- 膵疾患や膵切除によって耐糖能障害がある場合、日本糖尿病学会「糖尿病の臨床診断のフローチャート」に従い、診断する。

2. 総論・膵性糖尿病の病態・予後

2-3 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？

- 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違いがあるとはいえない。ただし、罹病期間が短い症例が多いため軽症例が多い可能性がある。糖尿病性網膜症の合併頻度は低い可能性がある。腎症・神経症の合併頻度は同等と考えられるが、自律神経障害の頻度が高い。大血管症の合併頻度は低いと想定される。

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？

- 日本糖尿病学会の血糖コントロール目標に準じて治療を行う。著明な貧血がある場合はHbA1cは用いず、血糖値を指標にコントロールを行う。

3-2 膵性糖尿病の治療方針は？

- 健常人と変わらない日常生活の質を保持と寿命を確保し、合併症の発症を予防するために、血糖をコントロールすることが重要であるが、患者の病態を考慮し、十分な消化酵素補充を行い、低血糖をできるだけ起こさないように治療する。

3-3 膵性糖尿病の治療において低血糖を防ぐにはどうしたらよいか？

- 患者の病態に合わせて持効型溶解インスリン、 α -グルコシダーゼ阻害薬、インスリン抵抗性改善薬を組み合わせ、血糖の変動を抑えることで、低血糖発作を防ぐ工夫をする。
- スルホニル尿素薬、中間型インスリン、混合型インスリンを使用している患者で低血糖が起こる場合は、薬剤の変更を考慮する。

5. 各論・自己免疫性膵炎

5-1 自己免疫性膵炎患者の内因性インスリン分泌能は低下しているか？

- 自己免疫性膵炎患者の内因性インスリン分泌

能は軽度低下する。

5-2 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？

- 自己免疫性膵炎患者にステロイド治療を行った場合、血糖が改善する症例もあるが、不変、悪化例もみられる。

5-3 自己免疫性膵炎に合併した糖尿病患者の治療は？

- 治療前の内因性インスリン分泌能が低下している患者にはインスリンを用いるが、内因性インスリン分泌能が保たれている場合は経口血糖降下薬を使用することも可能である。

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？

- 膵切除術後には高率に膵性糖尿病が発症する。原疾患、膵切除量、肥満は術後膵性糖尿病の発症に影響を与える。消化吸収不良により膵性糖尿病が潜在化する可能性があるため、適切な膵酵素補充を行ったうえで膵性糖尿病の診断と治療を行う。

6-2 膵疾患に対する術前の血糖管理はどのように行うのか？

- 術前糖尿病(あるいは高血糖)が膵臓切除後合併症を増加させる。
- 術前の血糖管理に経口血糖降下薬の単独投与は有効とはいえない。
- 術前の血糖管理にインスリン治療は有効である。
- 血糖管理にインスリンとGLP-1受容体作動薬の併用投与は有効とはいえない。

6-3 経口摂取ができるまでの周術期血糖管理はどのように行うのか？

- 経口摂取ができるまでの周術期血糖管理に対する投与カロリーは25 Kcal/kg 標準体重までとする。
- 経口摂取ができるまでの周術期血糖管理により術後合併症が減少する。
- 膵臓切除後の膵性糖尿病における周術期血糖管理では、180 mg/dl 以上でインスリン治療導入を考慮し、可能であれば140 mg/dl 以下にコントロールする。ただし、一般に膵性糖尿病は、いわゆる Brittle 型であり、かつ、

低血糖を自覚しにくいいため、急激な低血糖に留意しつつ周術期管理を行う必要がある。

- 経口摂取ができるまでの周術期血糖管理に経口血糖降下薬の単独投与は有効とはいえない。

6-4 膵疾患の術後栄養障害の原因とその指標は何か？

- 膵疾患術後の栄養障害は膵外分泌機能不全による。体重減少、脂肪便、下痢、脂溶性ビタミンや微量元素不足、骨粗鬆症、脂肪肝が指標となる。膵疾患術後には十分な膵酵素補充を行ったうえで、脂肪を含むバランスのとれた食事を取り、ビタミンなどの欠乏があれば補充し、さらに膵性糖尿病の治療を行う。

7. 各論・急性膵炎

7-1 急性膵炎の耐糖能障害は一過性か？

- 急性膵炎の耐糖能障害はインスリン分泌低下とインスリン抵抗性から惹起されるが、一過性で有り、膵炎の改善により耐糖能障害も改善する。

7-2 急性膵炎に合併する糖尿病の治療法は何を選択するべきか？

- 急性膵炎に合併する糖尿病はインスリン分泌低下とインスリン抵抗性から惹起されるが、主にインスリンを用いて治療する。

8. 各論・膵腫瘍

8-1 膵腫瘍症例の内分泌予備能の評価はいかに行うか？

- 膵腫瘍症例に対する膵β細胞機能の評価にはグルカゴン負荷試験が有用である。
- 膵α細胞機能評価にはアルギニン負荷試験が有用であるが、現在日本では行うことができない。

8-2 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？

- 短期間で患者のQOLを維持でき、原疾患に対する治療を円滑に遂行することを念頭に、おいた血糖コントロールを行うことが重要である。

8-3 膵腫瘍に合併する糖尿病の治療はどうするか？

- 慢性膵炎に伴う糖尿病同様、消化吸収障害の程度、膵性糖尿病の程度および栄養状態を正確に評価し、状態に応じて消化酵素薬補充も

を行い、その上で糖尿病治療を行う。

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¹⁾、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²⁾。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³⁾。

膵性糖尿病の診断は他の糖尿病と同様に、日本糖尿病学会「糖尿病の臨床診断のフローチャート」に従い、診断する⁴⁾。膵性糖尿病の血糖コントロールも日本糖尿病学会の血糖コントロール目標に準じて治療を行うが⁴⁾、患者の病態を考慮し、膵性糖尿病を惹起した疾患により、病態も異なることから、治療法が異なる。一般に、十分な消化酵素補充を行い、低血糖をできるだけ起こさないように治療するよう努めることが肝要である。

E. 結論

推奨文、解説の作成を今年度中に終了し、評価委員の評価を得て、論文として発表する予定である。

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. 日本糖尿病学会。糖尿病治療ガイド2012-

2013. 文光堂(東京) 2012.

5. Hardt PD, Brendel MD, Kloer HU, Bretzel RG.
Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) under-
diagnosed and misdiagnosed? Diabetes Care
2008; 31 Suppl 2: S165-9.

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

Elasticity Imaging (shear wave 法)による膵線維化の定量的評価への試み

研究報告者 廣岡芳樹 名古屋大学医学部附属病院光学医療診療部 准教授

共同研究者

小嶋聡一，桐田暁子（理化学研究所微量シグナル制御技術開発特別ユニット）

堀口明彦（藤田保健衛生大学総合外科・膵臓外科），入澤篤志（福島県立医科大学会津医療センター消化器内科学講座）

伊藤鉄英（九州大学大学院医学研究院病態制御内科学），糸井隆夫（東京医科大学病院消化器内科）

竹原康雄（浜松医科大学医学部附属病院放射線部），山口武人（千葉県がんセンター）

春日井俊史（中東遠総合医療センター消化器内科），石川卓哉（名古屋第一赤十字病院消化器内科）

伊藤裕也（JA愛知厚生連豊田厚生病院消化器内科），桑原崇通（名古屋大学大学院医学系研究科消化器内科学）

【研究要旨】

【目的】Elasticity Imaging(EI)は、組織の歪みを利用し組織弾性を可視化した strain 法と、剪断弾性波測定を利用し組織弾性率を定量化した shear wave 法(SW)の2種類に大別され、非侵襲的な膵線維化診断法として期待されている。しかし EI の問題点は再現性や精度が低いこと、膵臓に関しては病理組織との比較がされた報告が少ないことが上げられる。今回我々は膵線維化診断の精度、慢性膵炎の診断能を検討し、SW が膵線維化の鋭敏な検出法として利用が可能か検討することを目的に本研究を計画した。

【方法】2012年10月から2013年11月までの期間に Philips 社製 iU22(elastPQ)を使用した SW により膵弾性率を術前に施行した膵切除17例、慢性膵炎38例を対象とした。膵弾性率は、得られた5回以上の測定値の平均により求め、1症例ごとの全測定回数に対する測定成功回数の割合を測定成功率と定義し、60%以下の症例は検討から除外した。膵切除例は、SW にて腫瘍背景膵の膵弾性率を測定し、術後病理標本において測定部位と同部位の膵線維化を評価した。膵線維化評価法は Kloppel らの報告を基にした。以下の2項目につき検討した。1)膵切除例における膵弾性率と膵線維化比率との相関、2)慢性膵炎各病期別の膵弾性率。

【結果】1)切除膵の膵線維化スコアは、平均 grade 6.06 ± 3.51 、膵弾性率は平均 6.18 ± 4.06 kPa であった。膵線維化スコアと膵弾性率は有意な正の相関を認めた($r_s = 0.767$; $p < 0.01$)。ROC 解析を用いて、SW による膵弾性率測定、中等度以上の膵線維化例に対する診断能を検討した結果、SW は AUC 0.93 [cut-off value: 5.63 kPa] と膵線維化に対して高い診断能を有した。2)慢性膵炎の各病期別の膵弾性率は、早期慢性膵炎: 6.56 ± 3.2 kPa、慢性膵炎確診例: 8.44 ± 3.8 kPa、慢性膵炎準確診例: 12.8 ± 5.9 kPa であった。

【結論】Elasticity Imaging (shear wave 法)は膵線維化の定量的評価が可能と考える。

A. 研究目的

慢性膵炎は膵線維化の進行と共に、膵外分泌・内分泌機能の低下から栄養障害や糖尿病を発症し、生命予後の短縮、QOLの低下をきたす疾患である¹⁾。進行した慢性膵炎の多くは治療による予後改善が得られにくいため、慢性膵炎の予後を改善するには、慢性膵炎を早期に診断し、早期より積極的に治療介入する必要がある¹⁾。慢性膵炎を早期に診断することは臨床的に重要な課題であり、難治性膵疾患に対する調

査研究班(下瀬川班)では“膵線維化の鋭敏な検出法の開発”を研究課題として取り上げている。

Elasticity Imaging (EI)は組織弾性を画像化・数値化することが可能な超音波診断技術であり、腫瘍や線維化などの硬い組織を検出することが可能である^{2~6)}。EIは、組織の歪みを利用し組織弾性を可視化した strain 法と、剪断弾性波測定を利用し組織弾性率を定量化した shear wave 法(SW)の2種類に大別され、肝臓領域においては肝線維化の進行度を高精度に診

断できることが報告されており⁵⁾、その技術は
 膵線維化診断にも応用可能と考えられる。名古屋
 大学では、2004年より Elasticity Imaging
 (strain 法)を膵臓に実施し、その臨床的有用性
 を報告してきた^{2,3,6)}。2012年からは shear
 wave 法 (SW) による検討も開始したが、膵臓
 に対する SW の問題点は EI 一般に言われてい
 ることと同じく再現性が低いこと、病理組織と
 の比較がされた報告が少ないことが上げられ
 る。昨年度我々は SW の再現性の高い測定方
 法を検討し、その有用性を報告した⁷⁾。今回我
 々は SW が膵線維化の定量的評価が可能か検
 討することを目的として本研究を計画した。

B. 研究方法

対象：2012年10月から2013年11月までの期
 間に Philips 社製 iU22 (elastPQ) を使用した
 SW により膵弾性率を術前に施行した膵切除17
 例、慢性膵炎38例を対象とした。膵切除例の
 内訳は膵癌5例、IPMN6例、NET2例、腫瘍
 形成性膵炎1例、その他3例であった。慢性
 膵炎例の病期別の内訳は、早期慢性膵炎10
 例、慢性膵炎確定例22例、慢性膵炎準確定例6
 例であった。

方法：膵弾性率は、SW によって得られた5
 回以上の測定値の平均により求め、1症例ごと
 の全測定回数に対する測定成功回数の割合を測
 定成功率と定義し、60%以下の症例は検討か
 ら除外した。膵切除例は、SW にて腫瘍背景膵
 の膵弾性率を測定し、術後病理標本において測
 定部位と同部位の膵線維化を評価した。膵線維
 化評価法は2人の盲検化された病理医により
 Kloppel らの報告⁸⁾ [小葉間・小葉内の各部位
 別に線維化の程度と分布型(限局型・び慢型)を
 評価し、grade0 から grade12までスコア化し
 た後、4段階 (grade0~3: 正常, 4~6: 軽度,
 7~9: 中等度, 10~12: 高度) に分類] を基に
 した。以下の3項目につき検討した。1)膵切
 除例における膵弾性率と膵線維化比率との相関、
 2)慢性膵炎各病期別の膵弾性率。統計学的手
 法として1), 2)に関してそれぞれ、Spearman
 の順位相関係数、級内相関係数 (ICC)、
 Kruskal-Wallis test・Mann-Whitney U-test を

使用した。

倫理面への配慮：

本研究は通常行われる医療行為を後ろ向きに
 検討した研究であり、研究対象者へのインフ
 ォームドコンセントや IRB の承認は特に取得
 しなかった。また本研究に関して、関連企業や
 営利団体との利益相反関係は一切認めない。

C. 研究結果

1) 切除膵の膵線維化スコアは、平均 grade
 6.06 ± 3.51 、膵弾性率は平均 6.18 ± 4.06 kPa で
 あった。膵線維化スコアと膵弾性率は有意な正
 の相関を認めた ($r_s = 0.767$: $p < 0.01$) (図1)。
 ROC 解析を用いて、SW による膵弾性率測定

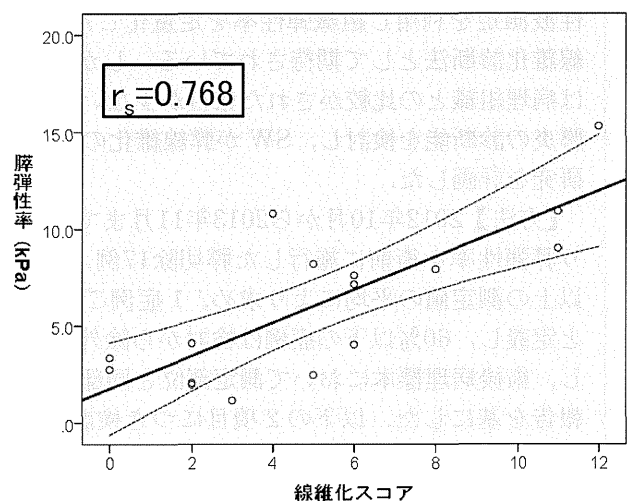


図1 切除膵の線維化スコアと膵弾性率の相関

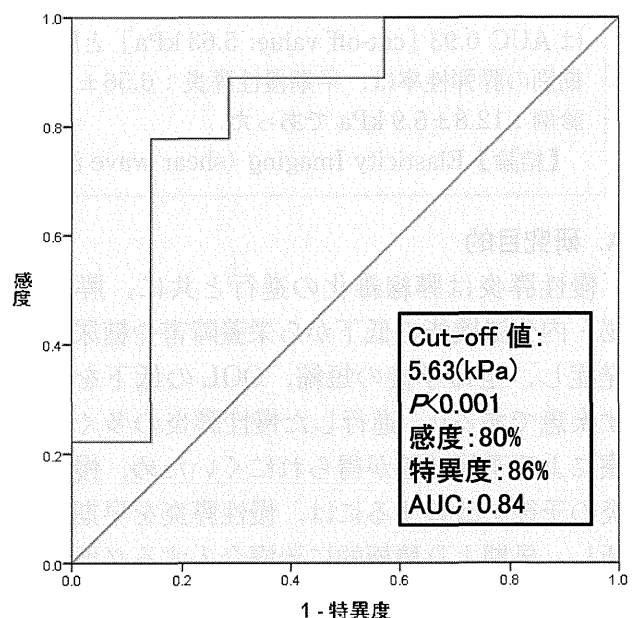


図2 SW による中等度線維化診断能に対する ROC 解析

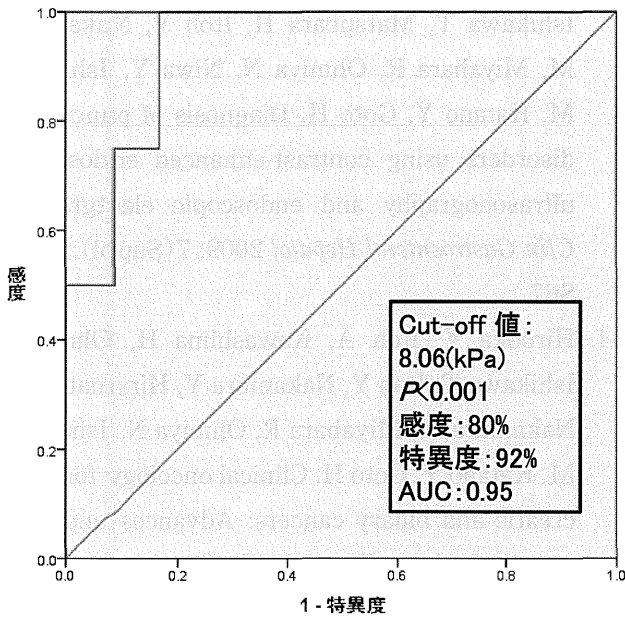


図3 SWによる高度線維化診断能に対するROC解析

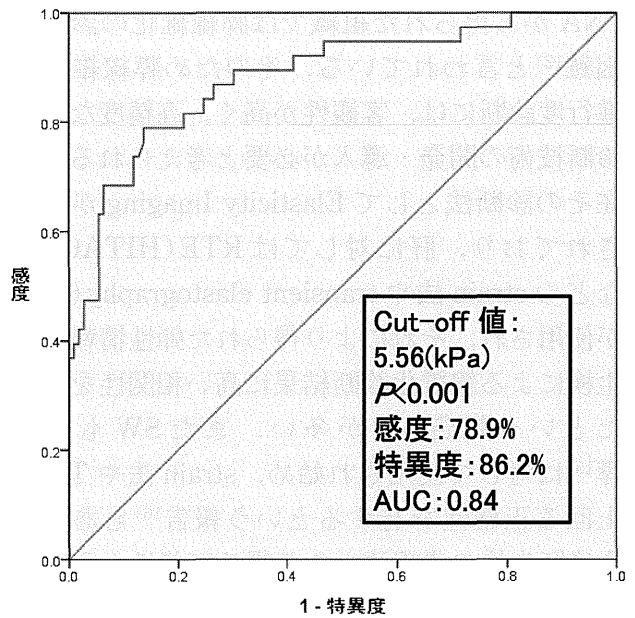


図5 SWによる慢性膵炎診断能に対するROC解析

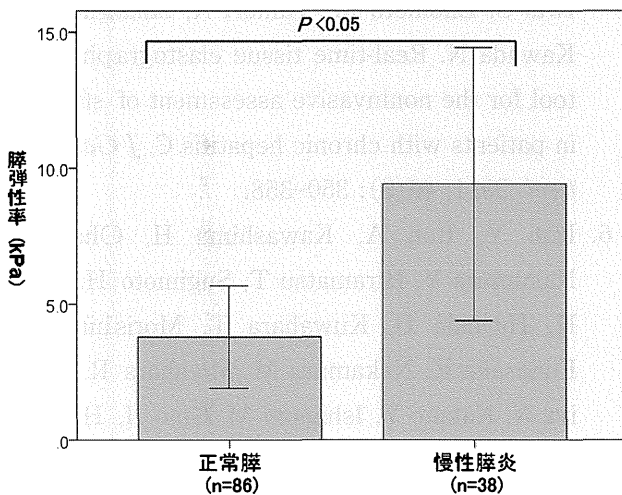


図4 正常膵と慢性膵炎の膵弾性率の比較

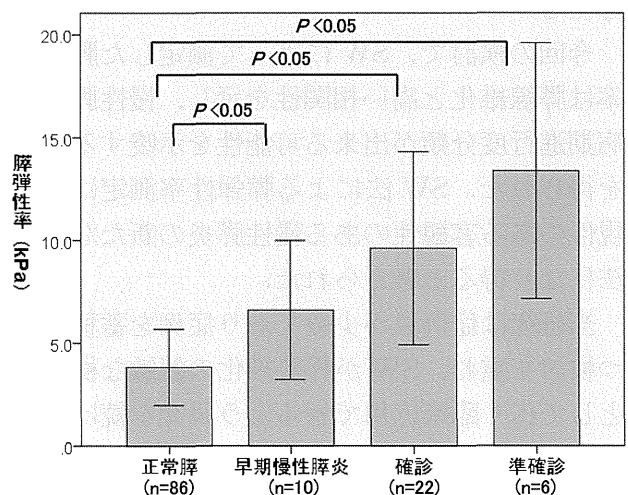


図6 正常膵と慢性膵炎各病期別の膵弾性率の比較

の、中等度以上膵線維化、高度線維化例に対する診断能を検討した結果、SWは中等度線維化：AUC 0.84 (cut-off value: 5.63 kPa)、高度線維化：AUC 0.95 (cut-off value: 8.06 kPa)と膵線維化に対して高い診断能を有した(図2、図3)。

2) 慢性膵炎の膵弾性率は 9.41 ± 5.02 kPa(図4)で正常膵の膵弾性率より有意に高値を示した($P < 0.0001$)。SWによる慢性膵炎の診断能を検討するためにROC解析を行ったところ、AUCが0.8、cut-off値を5.56 kPaに設定すると、感度78.9%、特異度86.2%とSWは慢性膵炎に対し高い診断能を有した。(図5)各病期別の膵弾性率は、早期慢性膵炎： 6.60 ± 3.4 kPa、慢性膵炎確診例： 9.61 ± 4.7 kPa、慢性

膵炎準確診例： 13.3 ± 6.2 kPaであった。各病期すべてが正常膵より膵弾性率が有意に高値を示した($P < 0.0001$)が、各病期別間では有意差は認めなかった(図6)。

D. 考察

現在日常臨床で用いられている慢性膵炎診断技術の多く(CT, MRI, ERCP, BT-PABA試験)は、膵線維化進行度(早期の膵線維化を含む)を診断することはできない。唯一超音波内視鏡検査のみ、膵線維化進行度(早期の膵線維化を含む)を診断できることが報告されているが^{9,10)}、専門性の高い検査であり、所見が主観的であるなどの問題点もある¹¹⁾。そして膵病理組織を得ることが容易ではないこと、EUS-

FNA から得られた組織では膵線維化の診断は困難¹²⁾とされている。そのため膵線維化の進行度診断には、客観性が高く、高精度な新規診断技術の開発・導入が必要と考えられる。現在その診断法としてElasticity Imaging が期待されており、肝に対してはRTE (HITACHI) などのstrain 法やtransient elastography (TE) が使用され、それにより得られた弾性情報と肝生検による線維化診断結果に高い相関性を認めたとという報告^{13,14)}が多い。またSW も肝や膵¹⁵⁾に対して使用され始め、strain 法やTE を上回る正確性を有するという報告¹⁶⁾もあり、今後肝生検の代用法となり得る可能性も示唆されている。臓器の違いはあるが、SW が膵線維化の早期診断、定量的診断に期待できる結果と考える。

今回の検討で、SW によって測定した膵弾性率は膵線維化と高い相関性を示し、慢性膵炎の病期進行度分類が出来る可能性を示唆する結果を得られた。SW 法による膵弾性率測定は、再現性のある客観性のある慢性膵炎の新たな診断法になり得ると考えられた。

当研究は症例数が少数であり症例を蓄積しつつ検討を重ね、SW が膵線維化の鋭敏な検出法として広く臨床応用できるよう研究を続けていく。

E. 結論

Elasticity Imaging (shear wave 法)は膵線維化の定量的評価が可能と考える。

F. 参考文献

1. 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: 645-708.
2. Uchida H, Hirooka Y, Itoh A, Kawashima H, Hara K, Nonogaki K, Kasugai T, Ohno E, Ohmiya N, Niwa Y, Katano Y, Ishigami M, and Goto H. Feasibility of tissue elastography using transcutaneous ultrasonography for the diagnosis of pancreatic diseases. *Pancreas*. 2009; 38(1): 17-22.
3. Hirooka Y, Itoh A, Kawashima H, Ohno E,

Ishikawa T, Matsubara H, Itoh Y, Nakamura M, Miyahara R, Ohmiya N, Niwa Y, Ishigami M, Katano Y, Goto H. Diagnosis of pancreatic disorders using contrast-enhanced endoscopic ultrasonography and endoscopic elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(Suppl): S63-S67.

4. Hirooka Y, Itoh A, Kawashima H, Ohno E, Ishikawa T, Itoh Y, Nakamura Y, Hiramatsu T, Nakamura M, Miyahara R, Ohmiya N, Ishigami M, Katano Y, Goto H. Clinical oncology for pancreatic and biliary cancers: Advances and current limitations. *World J Clin Oncol* 2011; 2(5): 217-224.
5. Morikawa H, Fukuda K, Kobayashi S, Fujii H, Iwai S, Enomoto M, Tamori A, Sakaguchi H, Kawada N. Real-time tissue elastography as a tool for the noninvasive assessment of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2011; 46(3): 350-358.
6. Itoh Y, Itoh A, Kawashima H, Ohno E, Nakamura Y, Hiramatsu T, Sugimoto H, Sumi H, Hayashi D, Kuwahara T, Morishima T, Funasaka K, Nakamura M, Miyahara R, Ohmiya N, Katano Y, Ishigami M, Goto H, Hirooka Y. Quantitative analysis of diagnosing pancreatic fibrosis using EUS-elastography (comparison with surgical specimens). *J Gastroenterol*. 2013 Sep 12.
7. 廣岡芳樹, 小嶋聡一, 桐田暁子, 堀口明彦, 入澤篤志, 伊藤鉄英, 糸井隆夫, 竹原康雄, 山口武人, 春日井俊史, 石川卓哉, 伊藤裕也, 桑原崇通 Elasticity Imaging (shear wave 法)による膵弾性の評価 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 難治膵疾患に関する調査研究 平成24年度 総括・分担研究報告書 2013年3月: 193-197
8. Kloppel G, Maillet B. Pseudocysts in chronic pancreatitis: a morphological analysis of 57 resection specimens and 9 autopsy pancreata. *Pancreas*. 1991; 6(3): 266-274.
9. Varadarajulu S, Eltoun I, Tamhane A, Eloubeidi MA. Histopathologic correlates of noncalcific

chronic pancreatitis by EUS: a prospective tissue characterization study. *Gastrointest Endosc.* 2007; 66(3): 501-509.

10. Albashir S, Bronner MP, Parsi MA, Walsh RM, Stevens T. Endoscopic ultrasound, secretin endoscopic pancreatic function test, and histology: correlation in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105(11): 2498-2503.
11. Wallace MB, Hawes RH, Durkalski V, Chak A, Mallery S, Catalano MF, Wiersema MJ, Bhutani MS, Ciaccia D, Kochman ML, Gress FG, Van Velse A, Hoffman BJ. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis: interobserver agreement among experienced endosonographers. *Gastrointest Endosc.* 2001; 53(3): 294-299.
12. DeWitt J, McGreevy K, LeBlanc J, McHenry L, Cummings O, Sherman S. EUS-guided Trucut biopsy of suspected nonfocal chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2005; 62(1): 76-84.
13. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J et al: Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006; 55: 403-408.
14. Tatsumi C, Kudo M, Ueshima K, et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using serum fibrotic markers, transient elastography (FibroScan) and real-time tissue elastography. *Intervirology* 2008; 51 Suppl 1: 27-33.
15. Yashima Y, Sasahira N, Isayama H, Kogure H, Ikeda H, Hirano K, Mizuno S, Yagioka H, Kawakubo K, Sasaki T, Nakai Y, Tada M, Yoshida H, Omata M, Koike K. Acoustic radiation force impulse elastography for noninvasive assessment of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2012 Apr; 47(4): 427-32.
16. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C; on behalf of the Liver Fibrosis Study Group.: accuracy of Real-Time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: A pilot study. *Hepatology.* 2012 Dec; 56(6): 2125-2133.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) 桑原崇通, 廣岡芳樹, 伊藤彰浩, 川嶋啓揮, 中村正直, 大野栄三郎, 平松 武, 杉本啓之, 鷺見 肇, 後藤秀実 奨一消 6 腓弾性評価における Elasticity Imaging (shear wave 法)の有用性 日本超音波医学会 第86回学術集会. 2013年 5月
 - 2) 桑原崇通, 廣岡芳樹, 伊藤彰浩, 川嶋啓揮, 大野栄三郎, 伊藤裕也, 杉本啓之, 鷺見 肇, 中村正直, 後藤秀実 消化器 (研究: 腓・その他) US Elasticity Imaging (shear wave 法)を用いた自己免疫性腓炎における弾性率の検討 日本超音波医学会 第34回中部地方会. 2013年 9月
 - 3) 桑原崇通, 廣岡芳樹, 伊藤彰浩, 川嶋啓揮, 大野栄三郎, 伊藤裕也, 平松 武, 杉本啓之, 鷺見 肇, 林大樹郎, 森島大雅, 船坂好平, 中村正直, 宮原良二, 大宮直木, 後藤秀実 消 P-162 US Elasticity Imaging (Shear wave 法)を用いた慢性腓炎の弾性率の検討 JDDW2013. 2013年10月

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

慢性膵炎診断に対する EUS エラストグラフィの有用性

研究報告者 廣岡芳樹 名古屋大学医学部附属病院光学医療診療部 准教授

共同研究者

小嶋聡一，桐田暁子（理化学研究所微量シグナル制御技術開発特別ユニット）
堀口明彦（藤田保健衛生大学総合外科・膵臓外科），入澤篤志（福島県立医科大学会津医療センター消化器内科学講座）
伊藤鉄英（九州大学大学院医学研究院病態制御内科学），糸井隆夫（東京医科大学病院消化器内科）
竹原康雄（浜松医科大学医学部附属病院放射線部），山口武人（千葉県がんセンター）
春日井俊史（中東遠総合医療センター消化器内科），石川卓哉（名古屋第一赤十字病院消化器内科）
伊藤裕也（JA愛知厚生連豊田厚生病院消化器内科），桑原崇通（名古屋大学大学院医学系研究科消化器内科学）

【研究要旨】

（背景）既報の如く，組織弾性を評価可能な EUS エラストグラフィを用いて，膵線維化進行度の定量的診断が可能である．臨床的には，慢性膵炎の進行度診断や早期診断に対する応用が期待される．（目的）慢性膵炎診断に対する EUS エラストグラフィの有用性を検討すること．（対象）過去7年間（2004年9月～2011年6月）に膵実質に対し EUS エラストグラフィを施行した53例（男女比42：11，平均年齢55.5歳（19～85歳））．（方法）膵実質の EUS エラストグラフィ画像を統計的に解析し，慢性膵炎病期と比較検討した．EUS エラストグラフィ画像の解析は専用ソフトウェア Elasto_ver 1.5.1（日立アロカメディカル）を使用し，解析領域内の弾性の平均値を示す Mean 値を算出した．慢性膵炎病期は慢性膵炎臨床診断基準2009に従い，確診，準確診，早期慢性膵炎，疑診，正常の5つに分類した．（結果）全53例の内訳は，確診：32例，準確診：1例，早期慢性膵炎：11例，正常：9例であった．確診＋準確診例，早期慢性膵炎例，正常例の Mean 値はそれぞれ 66.7 ± 16.9 ， 70.4 ± 22.4 ， 104.6 ± 14.5 であり，正常例 vs. 確診＋準確診例，および早期慢性膵炎例との間に統計的有意差を認めた（ $p < 0.001$ ）．Receiver operating characteristic（ROC）解析では，Mean 値を用いて慢性膵炎（確診＋準確診＋早期慢性膵炎）の存在を高精度に診断可能であった（曲線下面積：AUC=0.94）．（結論）EUS エラストグラフィを用いて慢性膵炎の定量的診断は可能であり，特に早期例を含む慢性膵炎の拾い上げに対する有用性が期待される．

A. 研究目的

慢性膵炎は膵線維化の進行とともに，膵外分泌・内分泌機能の低下から栄養障害や糖尿病を発症し，生命予後の短縮，QOLの低下をきたす疾患である¹⁾．進行した慢性膵炎の多くは治療による予後改善が得られにくいため，慢性膵炎を早期に診断し，早期より積極的に治療介入する必要がある¹⁾．慢性膵炎を早期に診断することは臨床的に重要な課題であり，難治性膵疾患に対する調査研究班（下瀬川班）では“膵線維化の鋭敏な検出法の開発”を研究課題として取り上げている．

一方，EUS エラストグラフィは組織弾性を画像化できる超音波診断技術であり，腫瘍や

線維化などの硬い組織を検出することが可能である^{2～5)}．既報の如く，EUS エラストグラフィを用いて膵線維化進行度を高精度に診断可能であり⁵⁾，その技術は慢性膵炎の早期診断や進行度診断にも応用可能と考えられる．そこで慢性膵炎診断に対する EUS エラストグラフィの有用性を検討することを目的に本研究を計画した．

B. 研究方法

対象：

過去7年間（2004年9月～2011年6月）に膵実質に対し EUS エラストグラフィを施行した53例（男女比42：11，平均年齢55.5歳（19～85

歳))を後ろ向きに検討した。膵腫瘍性疾患(充実性, 嚢胞性)を有する症例は検討から除外した。

方法：

超音波内視鏡下に観察した膵実質(膵頭部或いは体部)のEUSエラストグラフィー画像を統計的に解析し, 慢性膵炎病期と比較検討した。超音波観測装置はEUB8500/HV900(日立アロカメディカル)を, 超音波内視鏡は電子ラジアル型超音波内視鏡EG-3630UR/EG-

3670URK(HOYA株式会社PENTAXライフケア事業部)を使用した。画像解析は専用ソフトウェアElasto_ver 1.5.1(日立アロカメディカル, 図1)を使用し, 膵実質が良好に描出されているEUSエラストグラフィーの静止画像をランダムに5画像解析した。解析領域はB-mode画像で認識できる膵実質全体に設定した。解析の原理はテクスチャ解析であり, EUSエラストグラフィー画像の色調を0(青)~255(赤)の256階調のグレースケールに変換

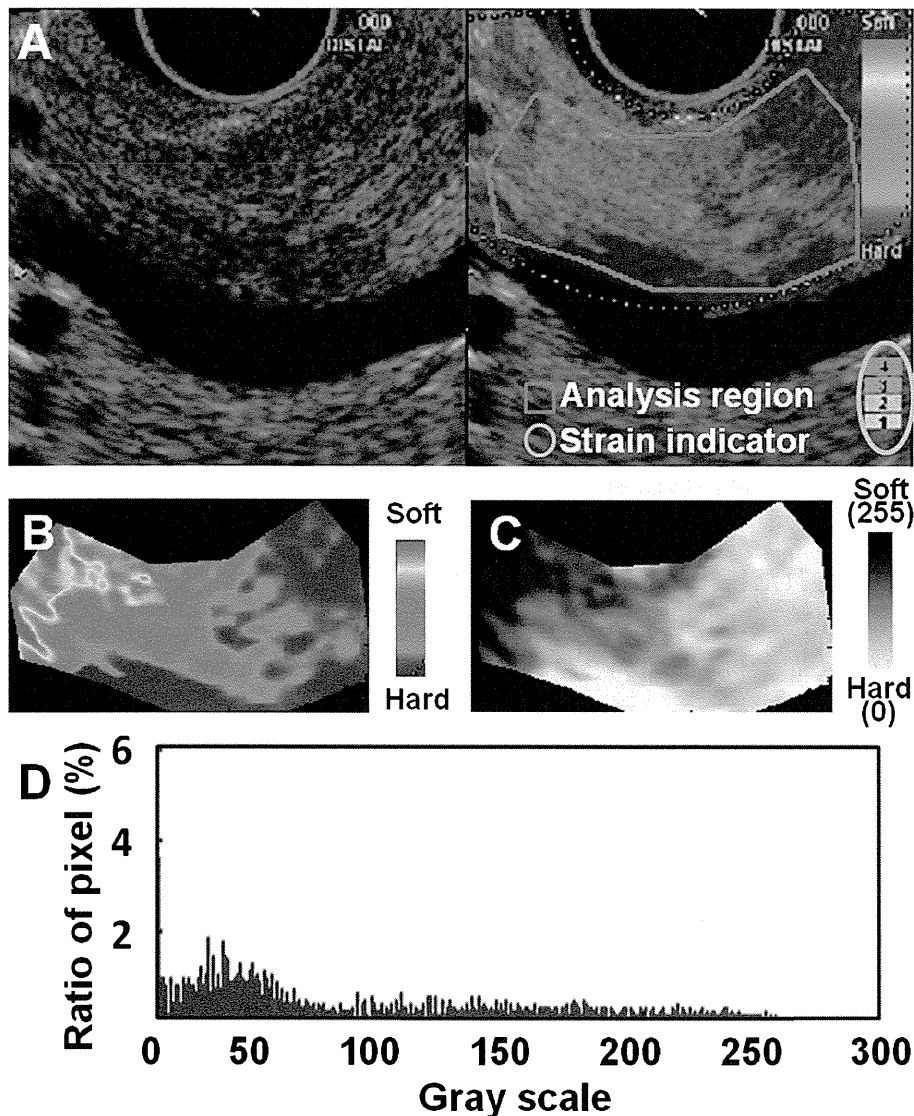


図1 膵実質のEUSエラストグラフィー画像(A)及び画像解析ソフトElasto_ver 1.5.1(Hitachi-Aloka Medical, Ltd, Tokyo, Japan)の原理(A~D)

A: 左は膵実質のB-mode画像, 右はEUSエラストグラフィー画像である。EUSエラストグラフィー画像では関心領域(Region of interest: 以下ROI)内の相対的な弾性情報が画像化され, 硬い組織は青く, 軟らかい組織は赤く, 平均的な硬さの組織は緑に描出される。画像例では比較的均一で緑色調(軟らかい)の膵実質が描出されている。画像解析はEUSエラストグラフィー画像上の膵実質全体(赤枠で示す)に実施し, 解析画像は黄丸で示す“Strain indicator”(組織に対する圧迫の強さの指標で1~7段階に表示)が適正な圧迫状態(3~5)にある画像を使用した。

B: 解析領域内の色調成分(弾性情報)のみを抽出した画像。

C: Bの画像の色調を0(青)~255(赤)の256階調のグレースケールに変換したグレースケール画像。

D: 256階調のグレースケールの分布をヒストグラム表示したグレースケールヒストグラム。このヒストグラムを統計的に解析することで, 組織弾性を定量化する“Mean”, を算出した。