

creatic disorders. Gut; 2009; 58: 820–824.

6. Masamune A, Nakano E, Kume K, Kakuta Y, Ariga H, Shimosegawa T. Identification of novel missense CTSC variants in Japanese patients with chronic pancreatitis. Gut; 2013; 62: 653–654.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Witt H, Beer S, Rosendahl J, Chen JM, Chandak GR, Masamune A, et al. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. Nat Genet 2013; 45: 1216–1220.

2. 学会発表

- 1) 桑 潔, 正宗 淳, 下瀬川徹 次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析による膵炎関連遺伝子の検討 第99回日本消化器病学会総会. 鹿児島. 2013年3月21–23日
- 2) Kume K, Masamune A, Shimosegawa T. Whole exome sequencing might become the new strategy to identify unknown mutations for pancreatitis. Annual Meeting of the American Gastroenterological Association. Orlando, FL, USA. 2013.5.18–21.

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

本研究は東北大学大学院医学系研究科遺伝病学分野ならびに細胞増殖制御分野との共同研究として行った。本研究を遂行するにあたり遺伝病学分野の松原洋一教授，青木洋子准教授，新堀哲也助教，ならびに細胞増殖制御分野の中山啓子教授，舟山亮助教，西田有一郎助教，長嶋剛史助教にご協力頂きましたことをこの場を借りて深謝致します。

国際比較をめざした若年性膵炎の実態調査

研究報告者 下瀬川徹 東北大学病院 病院長・教授

共同研究者

正宗 淳, 菊田和宏, 中野絵里子, 桑 潔（東北大学病院消化器内科）

【研究要旨】

慢性膵炎の成因や有病率には地域差・人種差がみられる。異なる自然環境，食習慣，民族的遺伝的背景により，慢性膵炎，特に若年発症の慢性膵炎の病態や臨床像が異なる可能性があるが，これまで系統的な国際比較は行われていない。患者の臨床像と遺伝子変異プロファイルを国際比較し，慢性膵炎の病態・臨床像の地域差を明らかにすることを目的とし検討を開始した。本研究はインド，台湾およびデンマークの施設との国際共同研究として行われた。本研究班班員に対して若年（30歳未満）発症の特発性慢性膵炎の症例登録ならびに遺伝子解析用検体の送付を依頼した。あわせて東北大学にて遺伝子解析の依頼を受けた該当症例について，依頼元に症例調査票の記入をお願いした。平成26年1月までに102例が登録された。76例について遺伝的解析が行われ，25例に *SPINK* 遺伝子異常を認めた。これらの結果をもとに，平成26年4月をめどに国際比較を完了する予定である。

A. 研究目的

慢性膵炎の成因は，欧米や日本ではアルコールが最多であるが，インドや中国では特発性の慢性膵炎が多い。その有病率も欧米では人口10万人あたり10-15人程度と推測されるが，日本では52.4人，インドでは125人と報告されており，地域差・人種差がみられる。

異なる自然環境，食習慣，民族的遺伝的背景により，慢性膵炎，特に若年発症の慢性膵炎の病態や臨床像が異なる可能性があるが，これまで系統的な国際比較は行われていない。

若年発症の特発性慢性膵炎に注目して，患者の臨床像と遺伝子変異プロファイルを国際比較し，慢性膵炎の病態・臨床像の地域差を明らかにすることを目的とし検討を行った。

B. 研究方法

本研究はインド（Dr. Pramod Garg），台湾（Dr. Ming. Ming-Chu Chang），デンマーク（Dr. Maiken T Jøergensen）との国際共同研究として行われた。

若年発症（30歳未満）の特発性慢性膵炎を対象とし，除外基準を①アルコール性など成因が明らかでないもの，②急性膵炎，③エタノール換算

で1日あたり40g以上の飲酒歴のあるもの，とした。

本研究班班員に対して症例調査票（添付資料1）を送付し，症例登録を依頼した。遺伝子解析が未施行の場合，血液検体を採取し東北大学への送付を依頼した。

あわせて登録症例数を増加させるために，東北大学あてに遺伝子解析を依頼された該当症例について，依頼元に症例調査票の記入をお願いした。

（倫理面への配慮）

症例登録は，回答施設において連結可能匿名化ののちに行った。遺伝子解析については，書面を用いた十分な説明のもと書面による同意を得て行った。本研究は東北大学医学部倫理委員会の承認（承認番号 2009-403，2010-489，2011-260）に基づいて行った。

C. 研究結果

平成26年1月までに男性52例，女性50例の計102例が登録された。膵炎の発症年齢は平均15.7歳であり，0歳から29歳まで比較的均等に分布していた（図1）。

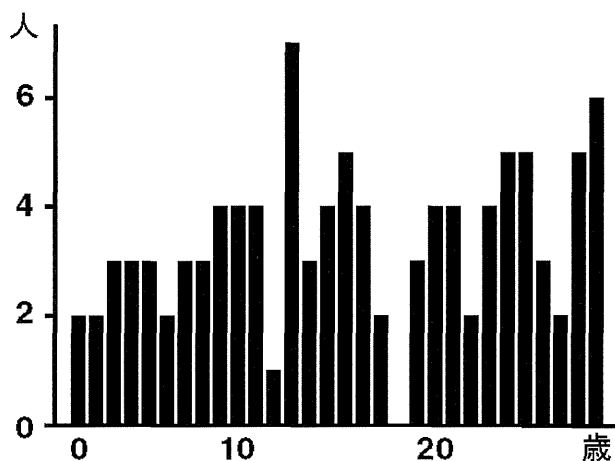
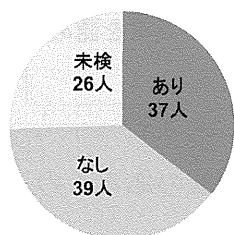


図1 登録症例の発症年齢分布

膵炎関連遺伝子異常



SPINK1遺伝子異常 23例

- N34S 13例 (hm 3例)
- IVS3+2T>C 4例 (hm 3例)
- N34S/IVS3+2T>C 5例
- P45S 1例

PRSS1遺伝子異常 10例

- R122H 1例
- R122H/SPINK1 IVS 2例
- R122H/SPINK1 N34S 1例
- N29I 3例
- G208A 3例

CTRC遺伝子異常 1例

- R29Q/PRSS1 G208A 1例

CFTR遺伝子異常 2例 (F508delはなし)

- R1066C 1例
- Deletion exons 1b, 17a, 17b 1例

CPA1遺伝子異常 1例

- p.T368_Y369ins20 1例

図2 遺伝的背景

102例中76例に膵炎遺伝子解析が行われ、37例に遺伝子異常が同定された(図2)。最多はSPINK1遺伝子異常で25例(PRSS1遺伝子異常を併せ持つ症例を除くと23例)に、以下PRSS1遺伝子異常を10例に、CTRC遺伝子異常を1例に認めた。このうちPRSS1遺伝子p.G208A変異は、新規膵炎関連遺伝子異常として私どもが報告したものである。また平成25年に新規膵炎関連遺伝子異常として報告¹⁾したCPA1遺伝子異常を1例に認めた。なおCFTR遺伝子異常については、F508del変異を認めなかったが、その他の変異を2例に認めた。

膵炎関連遺伝子異常の有無により発症年齢を比較したところ、遺伝子異常有りの症例では平均11.4歳、なしの症例では平均17.5歳と、遺伝子異常有りの症例で有意に発症年齢が若かった($P=0.001$)。一方、PRSS1遺伝子異常ありの

症例とSPINK1遺伝子異常陽性症例の平均発症年齢は、それぞれ10.6歳、12.5歳であり統計学的有意差は認めなかった。

登録された102例中、内視鏡治療が45例に、ESWLが22例、外科手術が23例に行われていた。一方、処方内容が詳細に記載されていた82例中、経口蛋白分解酵素阻害薬は52例に、消化酵素薬が32例に投与されていた。

これらの結果をもとに、平成26年4月にインドで開催されるアジアオセアニア膵臓学会(AOPA(The Asian-Oceanic Pancreatic Association)国際会議をめぐりに、国際比較を完了させる予定である。

D. 考察

本研究は若年発症の特発性慢性膵炎に注目して患者の臨床像および遺伝子変異プロファイルを日本、台湾、インド、デンマークで国際比較することで、慢性膵炎の病態や臨床像、遺伝学的背景の地域差・人種差を明らかにしようとするものである。特発性慢性膵炎においては、SPINK1遺伝子のIVS3+2T>C変異が日本、台湾、韓国などの東アジアに12~29%と高頻度に認められるが、欧米では1~3%と地域差を認めることが報告されている^{2~6)}。本検討においてもSPINK1遺伝子のc.194+2T>C変異が、遺伝子解析の行われた76例中9例(11.8%) (p.N34S変異とのcompound heterozygotes症例を含む)に認められており、わが国の特徴と考えられた。一方、p.N34S変異が76例中18例(23.7%) (IVS3+2T>C変異とのcompound heterozygotes症例を含む)と、これまでの報告より若干高率に認められた。遺伝子異常ありの症例の発症年齢が、異常なしの症例に比べて若年であったことは、膵炎発症における遺伝的背景の重症性を再認識させるとともに、発症年齢の比較的遅い症例では、環境因子などの後天的要因が重要であることを示唆する。

登録された症例では、44%の症例に内視鏡治療が、ESWLや外科治療も約2割の症例においてと、比較的積極的な治療が行われていた。一方、経口蛋白分解酵素阻害薬の投与が約2/3の症例に投与されており、わが国における

慢性膵炎治療の特徴と思われた。今後、各国からの報告を集計することで、臨床像や治療内容の国際的な差異が明らかになることが期待される。

E. 結論

国際比較を目的に若年発症の特発性慢性膵炎症例を収集・解析した。

F. 参考文献

1. Witt H, Beer S, Rosendahl J, Chen JM, Chandak GR, Masamune A, et al. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nat. Genet.* 2013; 45: 1216–20.
2. Masamune A. Genetics of pancreatitis –The 2014 update–. *Tohoku J. Exp. Med.* 2014; 232: 69–77.
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: 213–6.
4. Bhatia E, Choudhuri G, Sikora SS, Landt O, Kage A, Becker M, et al. Tropical calcific pancreatitis: strong association with SPINK1 trypsin inhibitor mutations. *Gastroenterology* 2002; 123: 1020–5.
5. Sun C, Liao Z, Jiang L, Yang F, Xue G, Zhou Q, et al. The contribution of the SPINK1 c.194+2T>C mutation to the clinical course of idiopathic chronic pancreatitis in Chinese patients. *Dig. Liver Dis.* 2013; 45: 38–42.
6. Oh HC, Kim MH, Choi KS, Moon SH, Park do H, Lee SS, et al. Analysis of PRSS1 and SPINK1 mutations in Korean patients with idiopathic and familial pancreatitis. *Pancreas* 2009; 38: 180–3.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Witt H, Beer S, Rosendahl J, Chen JM, Chandak GR, Masamune A, et al. Variants in CPA1 are strongly associated with early

onset chronic pancreatitis. *Nat. Genet.* 2013; 45: 1216–1220.

- 2) Masamune A. Genetics of pancreatitis –The 2014 update–. *Tohoku J. Exp. Med* 2014; 232: 69–77.

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ている先生方に御礼申し上げます。

添付資料 1

若年性慢性膵炎の臨床像と遺伝子型に関する国際比較 症例調査票

施設名 _____ 記載者氏名 _____ 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、作成して下さい)

A. 症例の選択基準

- 1.慢性膵炎である（急性膵炎でない） ○はい ○いいえ
2.成因は特発性である（他に成因は明らかでない） ○はい ○いいえ
3.発症が 30 才未満である ○はい ○いいえ
4.アルコールの摂取は 1 日 40g 未満である ○はい ○いいえ

1~4 が全て「はい」の場合、以下にご記入下さい。

B. 患者背景

性別 ○男性 ○女性 | 膵炎家族歴 ○なし ○あり
誕生年月 _____ 西暦 _____ 年 _____ 月 | (ありの場合、続柄などを以下に記載)
発症年齢 _____ 才 (西暦 _____ 年 _____ 月) |
診断時年齢 _____ 才 (西暦 _____ 年 _____ 月) |
最終経過観察時 _____ 才 (西暦 _____ 年 _____ 月) |

喫煙習慣 ○なし ○あり (開始 _____ 才、最終喫煙 _____ 才、一日 _____ 本)

飲酒習慣 ○なし ○あり (開始 _____ 才、最終飲酒 _____ 才、一日エタノール換算 _____ g)

菜食主義者である ○はい ○いいえ 発症前摂取カロリー _____ kcal/日

発症前 身長 _____ cm 体重 _____ kg (西暦 _____ 年 _____ 月)

経過観察開始時 身長 _____ cm 体重 _____ kg (西暦 _____ 年 _____ 月)

最終経過観察時 身長 _____ cm 体重 _____ kg (西暦 _____ 年 _____ 月)

PRSS1 遺伝子変異 ○未検 ○なし ○あり (詳細 _____)

CFTR 遺伝子変異 ○未検 ○なし ○あり (詳細 _____)

SPINK1 遺伝子変異 ○未検 ○なし ○あり (詳細 _____)

C. 臨床経過

診断時の腹痛について

<腹痛の頻度> (以下より一つ選ぶ)

- 過去 1 年間、腹痛無し
- 過去 3-12 ヶ月に一度、腹痛あり
- 3 ヶ月に一度、腹痛あり
- 1 ヶ月に一度、腹痛あり
- 週に一度、腹痛あり
- 持続性腹痛、または週に二度腹痛あり

<腹痛の程度> (以下より一つ選ぶ)

- 処置不要
- 鎮痛剤内服
- 鎮痛剤注射
- 入院が必要

最終経過観察時点の腹痛について

<腹痛の頻度> (以下より一つ選ぶ)

- 過去 1 年間、腹痛無し
- 過去 3-12 ヶ月に一度、腹痛あり
- 3 ヶ月に一度、腹痛あり
- 1 ヶ月に一度、腹痛あり
- 週に一度、腹痛あり
- 持続性腹痛、または週に二度腹痛あり

<腹痛の程度> (以下より一つ選ぶ)

- 処置不要
- 鎮痛剤内服
- 鎮痛剤注射
- 入院が必要

<合併症>

- | | | |
|----------|---|----------------------|
| 糖尿病 | <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり | (診断年月 西暦_____年____月) |
| 膵外分泌機能不全 | <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり | (診断年月 西暦_____年____月) |
| 仮性のう胞 | <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり | (診断年月 西暦_____年____月) |
| 胆管狭窄 | <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり | (診断年月 西暦_____年____月) |
| 門脈、脾静脈血栓 | <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり | (診断年月 西暦_____年____月) |
| 膵癌 | <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり | (診断年月 西暦_____年____月) |
| 死亡 | <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり | (死亡年月 西暦_____年____月) |

D. 検査所見

<腹部超音波> 未施行 施行済

初回 西暦____年__月

所見 複数選択可 膵石エコー 膵管の不整拡張 辺縁が不規則な凹凸を示す膵の明らかな変形

最終 西暦____年__月

所見 複数選択可 膵石エコー 膵管の不整拡張 辺縁が不規則な凹凸を示す膵の明らかな変形

<超音波内視鏡> 未施行 施行済

初回 西暦____年__月

所見 複数選択可 膵石エコー 膵管の不整拡張 辺縁が不規則な凹凸を示す膵の明らかな変形

蜂巣状分葉エコー 不連続な分葉エコー 点状高エコー 索状高エコー

最終 西暦____年__月

所見 複数選択可 膵石エコー 膵管の不整拡張 辺縁が不規則な凹凸を示す膵の明らかな変形

蜂巣状分葉エコー 不連続な分葉エコー 点状高エコー 索状高エコー

<CT> 未施行 施行済

初回 西暦____年__月

所見 複数選択可 膵管内の結石 膵全体に分布する複数ないしび漫性の石灰化

主膵管の不規則なび漫性の拡張 膵辺縁が不規則な凹凸を示す膵の明らかな変形

最終 西暦____年__月

所見 複数選択可 膵管内の結石 膵全体に分布する複数ないしび漫性の石灰化

主膵管の不規則なび漫性の拡張 膵辺縁が不規則な凹凸を示す膵の明らかな変形

<MRCP> 未施行 施行済

初回 西暦____年__月

所見 複数選択可 主膵管の不整な拡張 膵全体に不均一に分布する分枝膵管の不規則な拡張

最終 西暦____年__月

所見 複数選択可 主膵管の不整な拡張 膵全体に不均一に分布する分枝膵管の不規則な拡張

<ERCP> 未施行 施行済

初回 西暦____年__月

所見 複数選択可

膵全体に見られる主膵管の不整な拡張

不均等に分布する不均一かつ不規則な分枝膵管の拡張

主膵管が閉塞または狭窄している時には、乳頭側の主膵管と分枝膵管の不規則な拡張

膵全体に分布するび漫性の分枝膵管の不規則な拡張

蛋白栓

3本以上の分枝膵管に不規則な拡張が認められる

最終 西暦____年__月

所見 複数選択可

膵全体に見られる主膵管の不整な拡張

不均等に分布する不均一かつ不規則な分枝膵管の拡張

主膵管が閉塞または狭窄している時には、乳頭側の主膵管と分枝膵管の不規則な拡張

膵全体に分布するび漫性の分枝膵管の不規則な拡張

蛋白栓

3本以上の分枝膵管に不規則な拡張が認められる

<PFD 試験> 未施行 施行済

初回 西暦____年__月__%

最終 西暦____年__月__%

<血液生化学検査>

診断時 西暦____年__月

WBC (/ μ l)		Amylase(U/l)		GOT(U/l)	
RBC(10 ⁶ / μ l)		Lipase(U/l)		GPT(U/l)	
Hb(g/dl)		Elastase-1(ng/dl)		LDH(U/l)	
Hct(%)		TP(g/dl)		γ -GTP(U/l)	
Plt(10 ³ / μ l)		Albumin(g/dl)		ALP(U/l)	
FBS(mg/dl)		T-Cho(mg/dl)		T-Bil(mg/dl)	
HbA1c(JDS)%		TG(mg/dl)		CRP(mg/dl)	
Ca(mg/dl)				Urine-amylase(U/l)	

最終 西暦____年____月

WBC (μl)		Amylase(U/l)		GOT(U/l)	
RBC(10 ⁶ /μl)		Lipase(U/l)		GPT(U/l)	
Hb(g/dl)		Elastase-1(ng/dl)		LDH(U/l)	
Hct(%)		TP(g/dl)		γ-GTP(U/l)	
Plt(10 ³ /μl)		Albumin(g/dl)		ALP(U/l)	
FBS(mg/dl)		T-Cho(mg/dl)		T-Bil(mg/dl)	
HbA1c(JDS)%		TG(mg/dl)		CRP(mg/dl)	
Ca(mg/dl)				Urine-amylase(U/l)	

E. 治療

<経過観察開始時の治療>

鎮痛剤 ○使用 ○不使用 カロリー制限 ○施行 ○未施行
 消化酵素剤 ○使用 ○不使用 経口糖尿病薬 ○使用 ○不使用
 メシル酸カモスタット ○使用 ○不使用 インスリン ○使用 ○不使用

<最終経過観察時点での治療>

鎮痛剤 ○使用 ○不使用 カロリー制限 ○施行 ○未施行
 消化酵素剤 ○使用 ○不使用 経口糖尿病薬 ○使用 ○不使用
 メシル酸カモスタット ○使用 ○不使用 インスリン ○使用 ○不使用

内視鏡的治療 ○未施行 ○施行 (西暦____年____月 術式____)

外科的治療 ○未施行 ○施行 (西暦____年____月 術式____)

ご協力ありがとうございました。

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 九州大学大学院医学研究院病態制御内科学 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医学研究科消化器内科学），入澤篤志（福島県立医科大学会津医療センター消化器内科学講座）
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学）
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），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（滋賀医科大学大学院感染症・免疫調節部門（消化器免疫）），植村正人（奈良県立医科大学第3内科）
神澤輝実（東京都立駒込病院消化器内科），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）
五十嵐久人（九州大学大学院医学研究院病態制御内科学），
下瀬川徹，廣田衛久（東北大学病院消化器内科）

【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．全登録症例は113例であった．1年後の集計では解析可能症例82例であり，26例が脱落，未提出5例であった．2年後の集計では，82例のうち2年間の調査が完遂した症例は51例であり，2例が脱落，未提出29例であった．2年完遂した51例中29例の解析では，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症候が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症候が0項目が1例（7.1%），さらに1例（7.1%）が正常化した．正確診または確診に移行した症例は認めなかった．今後，平成26年2月15日までに未提出の症例を収集し，最終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，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設定される．

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¹⁾．慢性膵炎臨床診断基準2009²⁾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³⁾．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」²⁾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 (PFD)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．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⁴⁾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．

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2009²⁾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2009²⁾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)．1年後の集計では解析可能症例82例であり，26例が脱落，未提出5例であった．2年後の集計では，82例のうち2年間の調査が完遂した症例は51例であり，2例が脱落，未提出29例であった(図1)．平成26年2月15日をまでに未提出の症例を収集し，最終

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

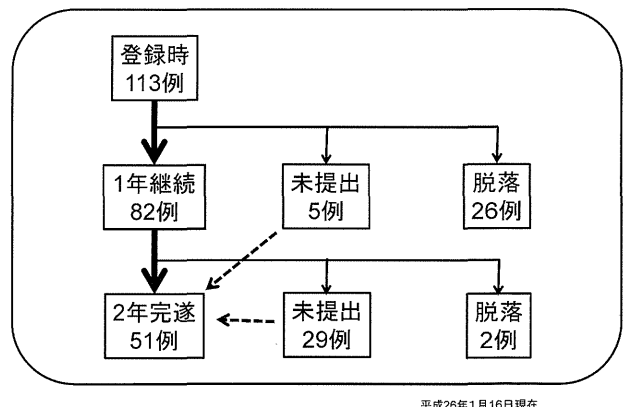


図1 進捗状況

データ解析をおこなって行く予定である。

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

1) 臨床徴候の推移(図2, 3)

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2A)。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2B)。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2C)。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3)。調査開始

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%)
準確診・確診移行例	0例(0%)

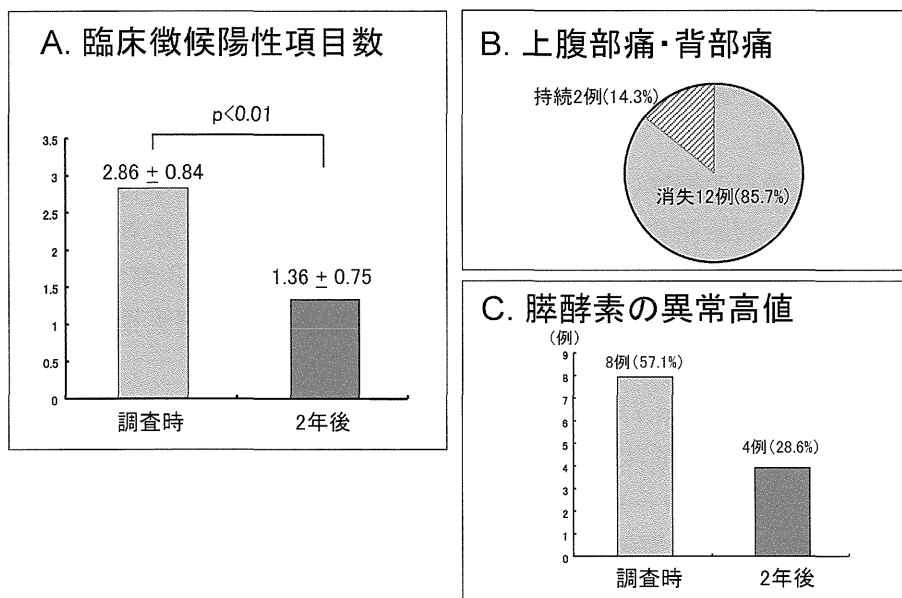


図2 臨床徴候の推移

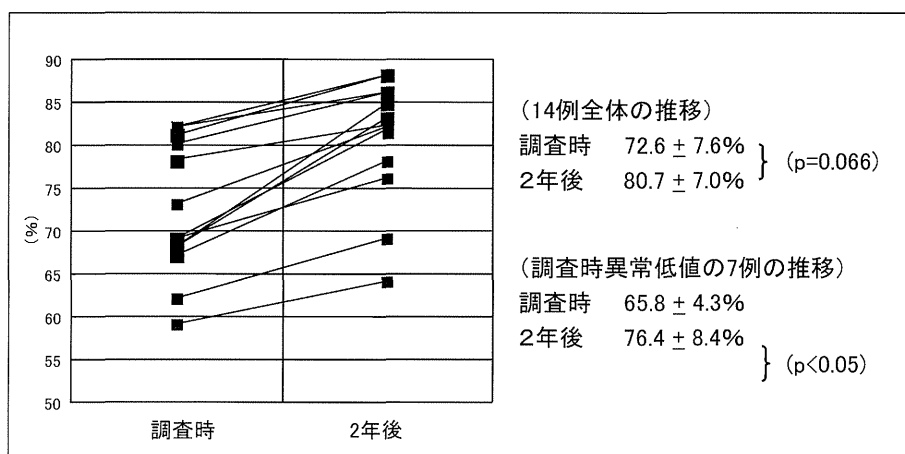


図3 PFD値の推移

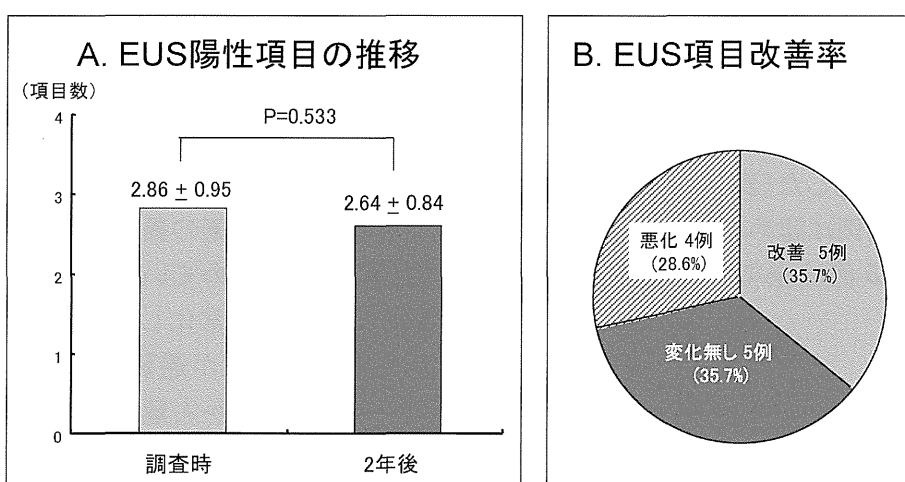


図4 早期慢性膵炎 EUS 所見の推移

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 3)。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 4)

EUS の早期画像所見の初診時の平均陽性項目数は 2.86 ± 0.95 であり、2 年後では 2.64 ± 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 例は蛋白分解酵素阻害剤および消化酵素薬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 ± 0.89 が 2 年後では 3.80 ± 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剤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⁴⁾。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⁵⁾。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ということが報告されている^{1,6)}。また、慢性膵炎長期予後調査では蛋白分解酵素阻害剤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⁷⁾。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⁸⁾。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⁸⁾。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う変化を呈するのか興味深い⁸⁾。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⁹⁾、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.
- 3) 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): 85-85.
- 4) 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.

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. 福岡. 2009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

「膵石症の内視鏡治療ガイドライン」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），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（東北大学病院消化器内科）

【研究要旨】

2010年，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，本研究班で「膵石症の内視鏡治療ガイドライン」（以下，旧ガイドライン）を作成した．旧ガイドライン改訂のため，2012年度にガイドラインの評価とクリニカルクエスチョン（CQ）に関するアンケート調査を行った．このアンケート結果をもとに，CQを27個から20個にしぼり，「治療」については，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．

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旧ガイドライン¹⁾を作成した．2012年度には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アンケート調査を行った．このアンケート結果をもとにCQを変更し，さらに，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，さらに，評価委員による評価，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

1. アンケート方法とCQ改訂

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．

2. ガイドライン改訂

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」を作成した．

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，CQを27個から20個にしぼり，「治療」については，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、CQに対する解答並びに解説を加えた。

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科・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)

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

クリニカルクエスション(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ション(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ション(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

以上の意見をもとに検討した結果、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。

改訂ワーキンググループの中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)。

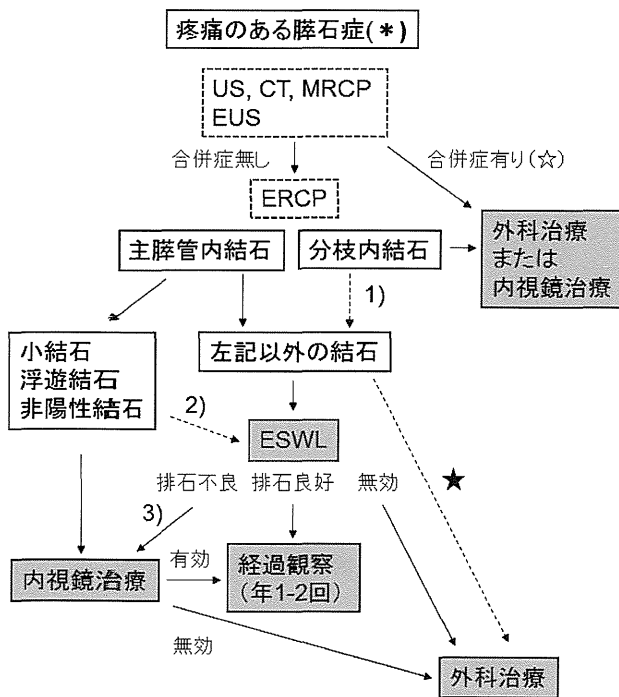


図 膵石治療のフローチャート。

*: 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。

D. 考察

膵石の治療法には外科的手術以外に ESWL や内視鏡治療が行われているが、一般的に普及しておらず、どの治療を選択するかについて、コンセンサスは十分に得られていなかった。また、ESWL による膵石治療は保険適用が認められていなかった。そこで、膵石治療の標準化に向け、その指標とすることを目的に、膵臓専門医としてのコンセンサスによる治療ガイドラインを2010年に作成し¹⁾、その普及に努めてきた^{2~5)}。ガイドラインを改訂する時期になったため、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2012年度に行った。

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影響していた。しかしながら、膵石に対する ESWL の保険適用がようやく2013年8月に承認され、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とから、今後、さらに広く普及していくものと期待される。

前述したように、旧ガイドラインは、膵石の治療法として行われている ESWL、内視鏡的治療、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ていた。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。

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^{6~9)}。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¹⁰⁾。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^{11),12)}。

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5~6 mm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10 mm以下、4)乳頭側に狭窄のない例、5)嵌頓していないもの、とされている¹³⁾。

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)より多かったと報告されている⁷⁾。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。

E. 結論

2013年8月、膵石治療に対する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されるようになった。この時期に本研究による「膵石症の内視鏡治療ガイドライン」の改訂が行えたことは、慢性膵炎を増悪させる膵石の治療指針を確立し、より安全に行えることができ、治療成績の向上を改善するために有意義なものと考えられる。今後さらに広く普及させていく必要があるが、再発を含めた長期予後に関する研究をさらに行っていく必要がある。

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.
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.
6. 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.
7. Delhaye M, Vandermeeren A, Baize M, et al. Extracorporeal shock-wave lithotripsy of pancreatic calculi. Gastroenterology 1992; 102: 610-20.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
 11. 中村雄太, 乾 和郎, 中澤三郎, 他. 体外衝撃波結石破碎療法(ESWL)を中心とした膵石治療とその有効性 膵石の体外衝撃波結石破碎療法特に, 膵管狭窄例の処置と有効性. 胆と膵 1997; 18: 1175-9.
 12. 辻 忠男, 元鐘聲, 小木曾智美, 他. 内視鏡的膵管バルーン拡張術(EPDBD)による慢性膵炎・膵石症の治療. 胆と膵 2001; 22: 127-137.
 13. 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.
- H, Atomi Y. Management for pancreaticolithiasis. A Japanese multicenter study. Pancreas 2013; 42(4): 584-588.
- 7) Inui K, Yoshino J, Miyoshi H, Yamamoto S, Kobayashi T. New developments in diagnosis and of chronic pancreatitis non-surgical treatment. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28(suppl 4); 108-112.
 - 8) 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

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—再発と膵外分泌機能を中心に—. 膵臓 2011; 26: 699-708.
 - 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 2012; 24: 662-666.
 - 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 2011; 60: 736-739.
 - 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—診断と治療の最前線 慢性膵炎膵石症の治療. 肝胆膵画像 2011; 13: 711-715.
 - 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. 林 紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川徹編. Annual Review 消化器 2011. 東京. 中外医学社. 2011; 253-257.
 - 6) Suzuki Y, Sugiyama M, Inui K, Igarashi Y, Ohara H, Tazuma S, Tsuji T, Miyakawa
- 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. Tokyo. 2012.
 - 3) 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
 - 4) 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
 - 5) 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
 - 6) 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