

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，中村太一，李 倫 學，藤森 尚，大野隆真，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．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，成分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・実践しているかについて，九州大学病院において，単施設でアンケート法による調査を行った．その結果，①指導後も飲酒・喫煙を継続する例が多く存在していること，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過剰に脂質を制限され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，指導内容や方法の改善に努めている．

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．しかし，指針自体の問題点や指導方法についての問題点も存在し，さらに指導内容がどれだけ患者側に理解・実践されているかについての実態は不明であった．これらの問題点を解消し，指導の実態を把握することで，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

1. まず，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。

- 次に、本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。調査はまず単施設で行った。倫理委員会による研究施行の承認を受けた後(許可番号24-131)、書面による同意を得て調査を開始した。調査結果を集計し、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のかについて評価した。現在、同様の検討を多施設共同研究として行っている(進行中)。共同研究参加施設を表1に示す。

C. 研究結果

1. SCOPUS を用いて「abstinence, chronic,

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学学系
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

pancreatitis」の3つのキーワードによる検索数の結果を表2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^{3,4)}。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⁵⁾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⁶⁾。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

表2 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

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ヶ月以上、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²⁾。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であることがわかった。上記の結果を含め、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まとめたものを、日本膵臓学会雑誌「膵臓」において公表した⁷⁾。

2. 九州大学病院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。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)。

Q1) 指導後の飲酒・喫煙及び脂質注意状況は？

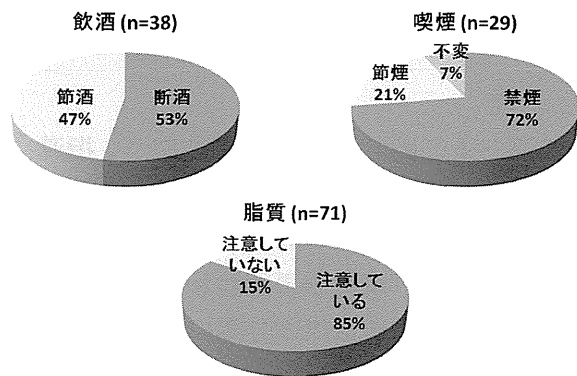


図1 指導後の生活習慣状況

Q2) 慢性膵炎に対する飲酒の影響は？

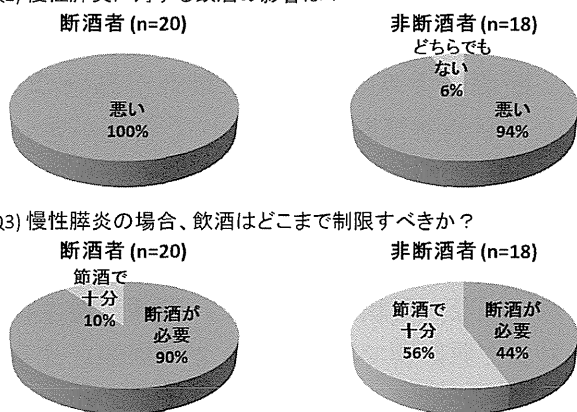


図2 飲酒に関する調査

Q4) 慢性膵炎に対する喫煙の影響は？

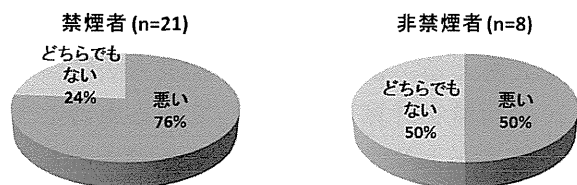
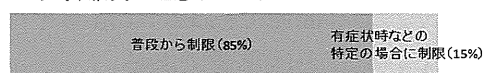


図3 喫煙に関する調査

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？

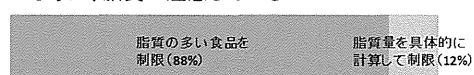


図4 脂質に関する調査

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

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と考えられる。

九州大学病院における単施設のアンケート調査の結果から、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⁸⁾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られる。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られる。現在、多施設共同研究が進行中であるが、施設間で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。

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

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. 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.
7. 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.
8. 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) 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年7月29日

- 2) 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年11月2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 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
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内科学），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。1)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型糖尿病患者とで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%、 α -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 α -グルコシダーゼ阻害薬、DPP-IV阻害薬が多かった。2)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

1) 2012年度

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。

2) 2013度

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) 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%、 α -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。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 α -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、ビッグアナイド薬が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 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とり、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⁾。

膵性糖尿病の頻度は欧米では8.0-9.2%と報告され⁴⁻⁵⁾、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⁶⁾。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⁷⁾。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の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、認容性などの文脈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⁸⁾、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³⁾。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、特に症例毎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し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HbA1c 6.2%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使用と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ニ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。

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. 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: 338–42.
 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

膵線維化の鋭敏な検出へ向けた Elasticity Imaging (shear wave 法) の開発

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 SW の再現性の高い測定方法の提案と、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 により膵弾性率を測定した正常膵97例と、術前に SW を施行した膵切除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 3 項目につき検討した。1) 正常膵例における膵弾性率と測定成功率、各々に影響を及ぼす背景因子（年齢、性別、BMI、皮下脂肪、膵と体表の距離、膵と大動脈の距離）、2) 正常膵例における再現性獲得に必要な測定回数、3) 膵切除例における膵弾性率と膵線維化比率との相関、4) 慢性膵炎各病期別の膵弾性率。

【結果】1) 正常膵の膵弾性率・測定成功率は平均 3.76 ± 1.78 kPa、平均 78.2% で、測定部位別に分類したが有意差は認めなかった (Ph: 3.99 kPa/84.5%, Pb: 3.57 kPa/77.2%, Pt: 4.42 kPa/70.3%)。膵弾性率は年齢に対して ($r_s = 0.298$; $P < 0.01$)、測定成功率は膵と腹部大動脈との距離に対して ($r_s = 0.495$; $P < 0.01$) 有意な正の相関を示した。2) 膵弾性率を被験者に 1 回測定時の ICC は $\rho = 0.384$ (95% CI: 0.29–0.48)、5 回測定時の ICC は $\rho = 0.757$ (95% CI: 0.66–0.84) で、5 回測定で 95% CI の下限値が $\rho = 0.60$ を超えた。3) 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。4) 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、慢性膵炎確診断例: 8.44 ± 3.8 kPa、慢性膵炎準確診断例: 12.8 ± 5.9 kPa であった。

【結論】膵線維化測定に際し、SW は高い再現性と診断能を有する超音波検査法であり、慢性膵炎診断に今後臨床応用が可能と考える。

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。平成24年度より我々は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が膵線維化の鋭敏な検出法として利用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により膵弾性率を測定した正常膵97例と、術前にSWを施行した膵切除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、IPMN 6例、NET 2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、慢性膵炎確診例22例、慢性膵炎準確診例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Kloppel⁸⁾らの報告 [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・び慢性型)を評価し、grade 0からgrade 12までスコア化した後、4段階(grade 0~3: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)正常膵例における膵弾性率と測定成功率、各々に影響を及ぼす背景因子(年齢, 性別, BMI, 皮下脂肪, 膵と体表の距離, 膵と大動脈の距離), 2)正常膵例における再現性獲得に必要な測定回数, 3)膵切除例における膵弾性率と膵線維化比率との相関, 4)慢性膵炎各病期別の膵弾性率。統計学的手法として1), 2), 3), 4)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) 全97例中、11例が測定成功率60%以下のため除外し、86例で検討を行った。正常膵の膵弾性率・測定成功率は平均 3.76 ± 1.78 kPa, 平均78.2%で、測定部位別に分類したが有意差は認めなかった(Ph: 3.99 kPa/84.5%, Pb: 3.57 kPa/77.2%, Pt: 4.42 kPa/70.3%) (図1, 図2)。膵弾性率は年齢に対して($r_s = 0.298$: $P < 0.01$), 測定成功率は膵と腹部大動脈との距離に対して($r_s = 0.495$: $P < 0.01$)有意な正の相関を示した。

2) 膵弾性率を被験者に1回測定時のICCは $\rho = 0.384$ (95%CI: 0.29-0.48), 5回測定時の

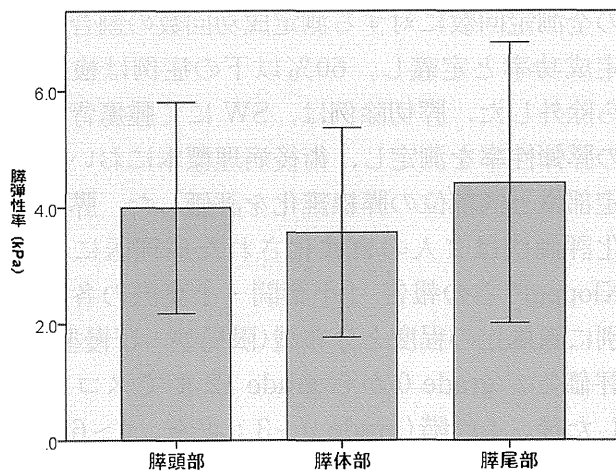


図1 測定部位別の臍弾性率

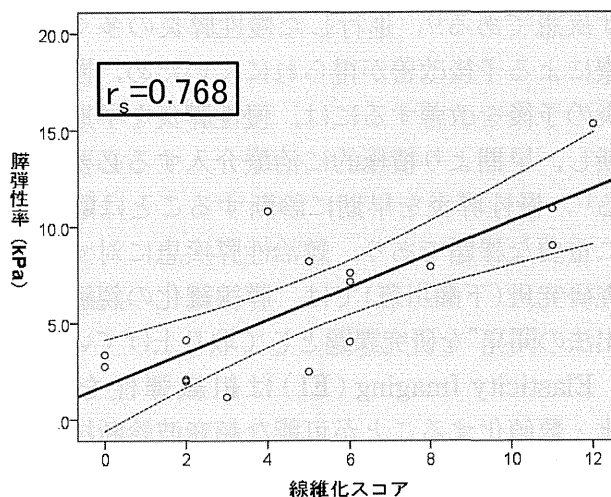


図3 切除臍の線維化スコアと臍弾性率の相関

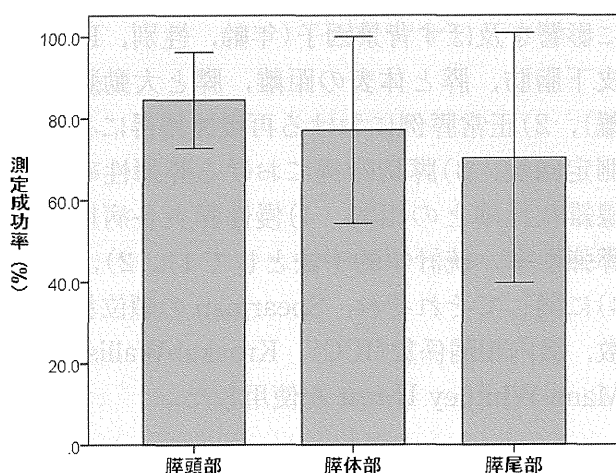


図2 測定部位別の測定成功率

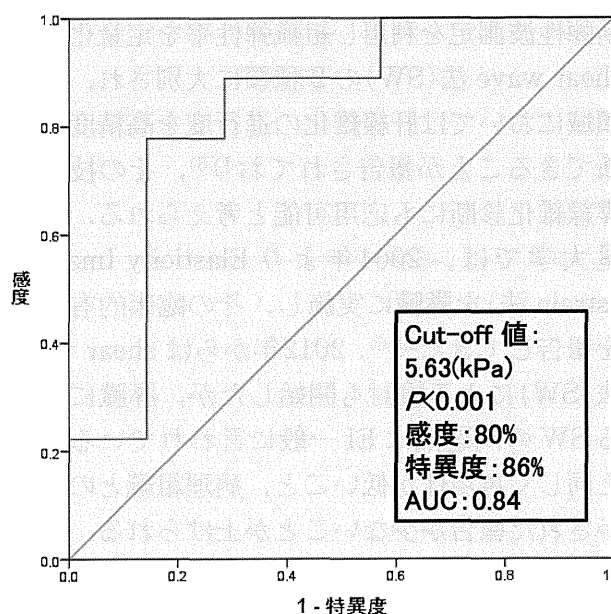


図4 SWによる中等度線維化診断能に対するROC解析

ICCは $\rho = 0.757$ (95%CI: 0.66–0.84)で、5回測定で95%CIの下限值が $\rho = 0.60$ を超えた。

3) 切除臍の臍線維化スコアは、平均 grade 6.06 ± 3.51 、臍弾性率は平均 6.18 ± 4.06 kPaであった。臍線維化スコアと臍弾性率は有意な正の相関を認めた ($r_s = 0.767$; $P < 0.01$) (図3)。ROC解析を用いて、SWによる臍弾性率測定の際、中等度以上臍線維化、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)と臍線維化に対して高い診断能を有した(図4, 図5)。

4) 慢性臍炎の臍弾性率は 9.41 ± 5.02 kPa (図6)で正常臍の臍弾性率より有意に高値を示した ($P < 0.0001$)。SWによる慢性臍炎の診断能を検討するためにROC解析を行ったところ、

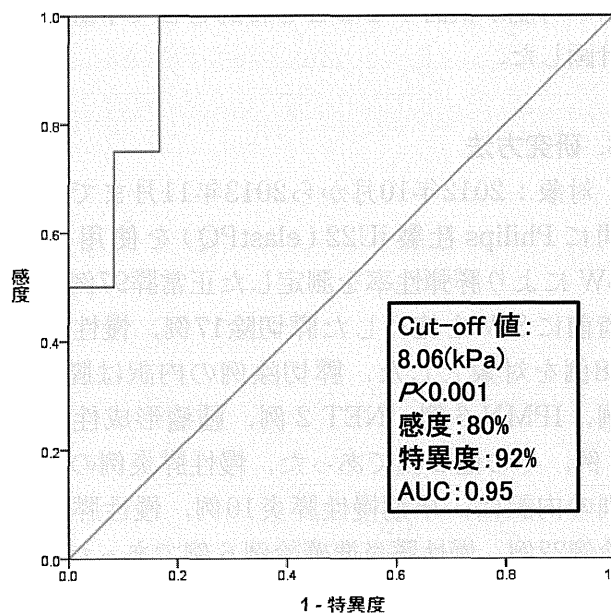


図5 SWによる高度線維化診断能に対するROC解析

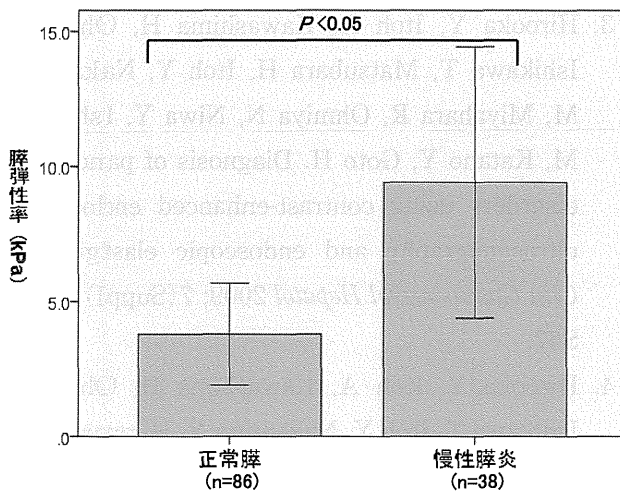


図6 正常膵と慢性膵炎の膵弾性率の比較

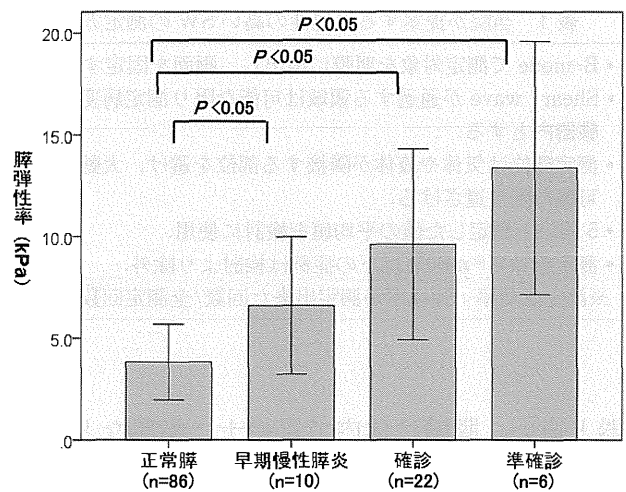


図8 正常膵と慢性膵炎各病期別の膵弾性率の比較

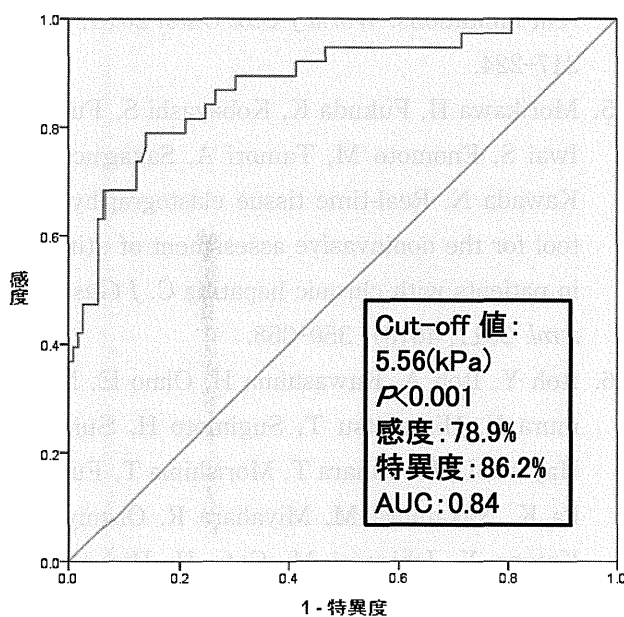


図7 SWによる慢性膵炎診断能に対するROC解析

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7)各病期別の膵弾性率は、早期慢性膵炎: 6.60 ± 3.4 kPa, 慢性膵炎確定例: 9.61 ± 4.7 kPa, 慢性膵炎準確定例: 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8)。

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。

しかしSWは、shear wave自体の特性などを熟知していないと、結果の解釈が困難となる。Shear waveは超音波診断で使用する粗密波と違い横波であり、減衰が強く液体成分を通過することが出来ない。また媒質密度が変化する境界では屈折、反射が粗密波に比べると大きく起こると言われており、それがアーチファクトとなる可能性がある¹⁷。肝臓や乳腺のような臓

表1 当院が提案する再現性の高いSWの測定方法

- B-mode で測定対象を明瞭に描出し、画面を固定する。
- Shear wave が通過する領域は可能な限り測定病変と同一臓器内とする。
- 測定部位は気体や液体が隣接する部位を避け、大動脈から可能な限り遠ざける。
- 5回以上測定した値の平均値を検討に使用。
- 測定成功率*が60%以下の症例は検討より除外。

※測定成功率：弾性率が測定出来た回数/全測定回数×100

器と違い、膵臓は体内で胃や十二指腸などの腸管、腹部大動脈や門脈系などの血管に囲まれており、なるべく他臓器の影響を受けないよう工夫をする必要がある。

今回の結果とSWの原理を検討した結果、我々は(表1)に示す様なSWの測定方法を提案した。この方法で測定することによりSWは再現性の高い、信頼が得られる方法になると考えられた。そして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) は膵線維化の鋭敏な検出法になり得ると考える。

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 難治背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, Eloubei-

- di 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.
17. Tsuyoshi S. JSUM Ultrasound Elastography Practice Guidelines Basics and Terminology *J Med Ultrasonics* (2013) 40: 309-323.
- 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-消 6 臍弾性評価における Elasticity Imaging (shear wave 法) の有用性. 日本超音波医学会 第86回学術集会. 大阪. 2013年5月24-26日
- 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: 臍・その他) US Elasticity Imaging (shear wave 法) を用いた自己免疫性臍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. 岐阜. 2013年9月8日
- 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) を用いた慢性臍炎の弾性率の検討. JDDW 2013. 東京. 2013年10月9-12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

膵線維化診断に対する 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）腫瘍尾側膵には閉塞性膵炎の影響により，膵実質内に様々な程度の線維化が存在し，その結果膵臓の硬さに変化を生じている．一方組織弾性を評価可能な EUS エラストグラフィにより，膵臓の硬さを視覚的に認識できるようになった¹⁻³．腫瘍尾側膵の EUS エラストグラフィ画像は，腫瘍尾側膵の硬さ，即ち膵線維化の進行度を反映している可能性がある．（目的）膵線維化の進行度診断に対する EUS エラストグラフィの有用性を検討すること．（対象）2004年9月～2010年10月までに名古屋大学消化器内科にて術前に腫瘍尾側膵に対し EUS エラストグラフィを施行し，術後に腫瘍尾側膵の病理組織学的評価をし得た全58例．（方法）術前の腫瘍尾側膵の EUS エラストグラフィ画像を統計的に解析し，術後の同部位の病理組織学的線維化の進行度と比較検討した．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，Mean（解析領域内の弾性の平均値），Standard Deviation（解析領域内の弾性の標準偏差），Skewness（解析領域内の弾性分布の歪度），Kurtosis（解析領域内の弾性分布の拡がり）の4項目の統計量を算出した⁴．膵線維化の病理組織学的分類は，Klöppel らの提唱に基づき⁵，膵線維化進行度を grade 0～12 までスコア化し，スコア 0～3 を正常，スコア 4～6 を軽度線維化，スコア 7～9 を著明線維化，スコア 10～12 を高度線維化と定義した．（結果）腫瘍尾側膵の膵線維化進行度は正常：24例，軽度線維化：19例，著明線維化：6例，高度線維化：9例であった．4項目統計量と膵線維化進行度との間には有意な相関関係を認めた．（Mean： $r = -0.75$ ，Standard Deviation： $r = -0.54$ ，Skewness： $r = 0.69$ ，Kurtosis： $r = 0.67$ ，Spearman の順位相関係数）．Receiver operating characteristic (ROC) 解析では，Mean が膵線維化の診断に最も有用な項目であった．Mean による軽度線維化，著明線維化，高度線維化の診断能（曲線下面積：AUC）は，それぞれ 0.9，0.9，0.9 であり，膵線維化進行度に関わらず高い診断能が得られた．（結論）EUS エラストグラフィを用いて膵線維化の進行度診断は可能と考えられる．今後は症例を前向きに集積し，多施設での有用性を確認することが必要である．

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⁶．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⁶．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^{1-3,7}．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⁷，その技術は膵線維化診断にも応用可能と

考えられる。そこで膵線維化の進行度診断に対する 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：

2004年9月～2010年10月の間に、術前に腫瘍尾側膵に対し EUS エラストグラフィを施行し、その4週間以内に腫瘍を含めた膵切除術を実施した全58例を後ろ向きに検討した。術前化学療法および化学放射線療法を施行した症例、膵管ステントを留置した症例、腫瘍核出術などを施行し腫瘍尾側膵の病理組織学的評価ができなかった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腫瘍尾側膵の EUS エラストグラフィ画像を統計的に解析し、術後の同部位の病理組織学的膵線維化進行度と比較検討した。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⁸⁾。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、腫瘍尾側膵が良好に描出されている EUS エラストグラフィ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 画像で認識できる腫瘍尾側膵全体 (図 1 A の赤枠に相当) 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することにより、グレースケール画像 (図 1 C) およびその分布を示すグレースケールヒストグラム (図 1 D) を再構成し、4 項目の統計量を算出した。4 項目の内訳は、グレースケールヒストグラムの平均値を示す Mean, 標準偏差を示す Standard Deviation, 歪みを示す Skewness, 広がり性を示す Kurtosis からなる⁴⁾。そして、これら 4 項目統計量の 5 画像における平均値を用いて膵線維化の進行度診断を行った。

一方、腫瘍尾側膵の病理組織学的線維化は Klöppel の報告に基づき、小葉間、小葉内線維

化をそれぞれ 0～6 の 7 段階に分類し、その合計スコア (0～12) を算出した⁵⁾。そしてスコア 0～3 を正常、スコア 4～6 を軽度線維化、スコア 7～9 を著明線維化、スコア 10～12 を高度線維化と定義し、膵線維化進行度を 4 段階に診断した。

倫理面への配慮：

本研究は名古屋大学 IRB の承認を得て行った。また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

58 例の平均年齢は 61.8 ± 13.3 歳 (Mean \pm SD), 男女比は 24 : 34 であった。疾患の内訳は膵管内乳頭粘液性腫瘍 28 例, 通常型膵癌 8 例, 膵内分泌腫瘍 7 例, その他の腫瘍 15 例であった。術式は膵頭部切除術 35 例, 膵体尾部切除術 20 例, 膵中央切除術 3 例であった。

全 58 例の画像解析結果を示す。Mean は正規分布し、その平均値は 81.6 ± 26.0 (Mean \pm SD) であった。Standard Deviation も正規分布し、その平均値は 57.8 ± 10.1 (Mean \pm SD) であった。Skewness も正規分布し、その平均値は 0.70 ± 0.54 (Mean \pm SD) であった。Kurtosis は正規分布せず、その中央値は 2.69, 1.56–8.10 (Median, range) であった。一方腫瘍尾側膵の線維化進行度は、正常 24 例, 軽度線維化 19 例, 中等度線維化 6 例, 高度線維化 9 例であった。

4 項目統計量と膵線維化進行度との相関関係を検討した。4 項目統計量のすべてが膵線維化進行度と有意な相関を認め、Mean 及び Standard Deviation は負の相関を、Skewness 及び Kurtosis は正の相関を認めた (図 2)。(Mean : $r = -0.75$, Standard Deviation : $r = -0.54$, Skewness : $r = 0.69$, Kurtosis : $r = 0.67$)。

4 項目統計量による膵線維化診断能を ROC 解析にて検討した。4 項目統計量のすべてが膵線維化進行度を診断可能であったが、Mean が最も診断に有用な統計量であった。Mean の膵線維化診断能 (ROC 曲線の曲線下面積) は、軽度, 著明, 高度膵線維化それぞれに対して 0.9, 0.9, 0.9 であり、膵線維化進行度に関わらず高