

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
真弓俊彦, 山口優子, 高橋直樹, 染谷一貴, 荒井秀明, 長谷川潤, 竹内慶法, 大坪広樹, 高間辰雄, 鈴木仁土, 城戸貴志, 竹村春起, 永田二郎	高齢者福祉施設における急変対応の現状	CURRENT THERAPY (カレントセラピー)	32(8)	728-731	2014
真弓俊彦, 染谷一貴, 山口優子, 小西勇輝, 高橋直樹, 荒井秀明, 長谷川潤, 竹内慶法, 大坪広樹, 高間辰雄, 鈴木仁土, 城戸貴志	膵炎の概要と分類 急性膵炎の診断基準, 重症度判定, 初期診療の留意点 ~ Pancreatitis bundles ~	胆と膵	35(臨増特大)	1015-1020	2014
真弓俊彦, 染谷一貴, 山口優子, 小西勇輝, 高橋直樹, 荒井秀明, 長谷川潤, 竹内慶法, 大坪広樹, 高間辰雄, 鈴木仁土, 城戸貴志	急性膵炎診療ガイドライン 2010年第3版改訂の重要ポイント	肝胆膵 特集: 肝胆膵診療の New Horizon	696	1097-1102	2014
湯原宏樹, 川口義明, 峯徹哉	蛋白分解酵素阻害剤3剤とNSAIDsのERCP後膵炎予防効果に関するメタ解析	日本消化器内視鏡学会 雑誌	Vol.56. Suppl.1	971	2014.4
川口義明, 中郡聡夫, 峯徹哉	閉塞性慢性膵炎に対する内視鏡治療と外科治療の現状	日本消化器内視鏡学会 雑誌	Vol.56. Suppl.1	931	2014.4
峯 徹哉	ERCP 後膵炎の病態と対策	日本消化器内視鏡学会 雑誌	Vol.56. Suppl.1	970	2014.4
川口義明, 川島洋平, 丸野敦子, 小川真実, 峯徹哉	慢性膵炎における膵管迷入・断裂ステントのリスクファクターに関する検討と回収の実際	膵臓	VOL.29 NO3	296	2014.7
峯 徹哉, 川口義明, 小川真実, 伊藤裕幸, 川島洋平, 丸野敦子, 湯原宏樹	ERCP 後膵炎の予防について	肝胆膵	Vol.69 No.6	1103-1108	2014.11
Kawaguchi Y, Lin JC, Kawashima Y, Maruno A, Ito H, Ogawa M, Mine T.	Accessory Pancreatic Duct-Portal Vein Fistula: A Rare Complication of Chronic Pancreatitis during Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography.	Case Rep Gastroenterol	Vol.8 No.3	291-296	2014.9
Yuhara H, Ogawa M, Kawaguchi Y, Igarashi M, Mine T.	Smoking and risk for acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis.	Pancreas	Vol.43 No.8	1201-7	2014.11
Iwata T, Kitamura K, Yamamiya A, Ishii Y, Sato Y, Nomoto T, Ikegami A, Yoshida H	Evaluation of diagnostic cytology via endoscopic naso-pancreatic drainage for pancreatic tumor	World J Gastrointest Endoscopy	6(8)	366-372	2014
吉村邦彦	慢性気道感染症	medicina	51(10)	1884-1887	2014

資 料

膵石症の内視鏡治療ガイドライン 2014

厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会

[ガイドライン]

膵石症の内視鏡治療ガイドライン 2014

厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会

作成委員会

委員長：乾 和郎（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科）

委員：五十嵐良典（東邦大学医療センター大森病院消化器内科），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），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（名古屋大学光学医療診療部），藤田直孝（仙台市医療センター仙台オープン病院消化器内科），宮川宏之（札幌厚生病院消化器内科），佐田尚宏（自治医科大学消化器・一般外科）

Delphi 法による専門家委員会

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

評価委員会

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）

序

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⁾が発刊されたが、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にすることを目的に、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」²⁾を作成し、2010年に報告した。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 Formal Consensus Development (Delphi法)³⁾を採用することにし、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。さらに、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、最終版を作成した。

なお、エビデンスレベルは下記の分類を用いた。

- I：システムチックレビュー/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いで、診断，鑑別診断，治療に対して推奨度を入れることとし，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。

本ガイドラインは、内視鏡と体外式衝撃波結石破碎療法（ESWL）を中心とした治療のフローチャート（図1）となっている。もちろん、従来の治療法である外科治療が優先されるべき症例があることは当然であり、適応をよく検討して、適切な治療を行うために本ガイドラインを利用していただければと思う。くしくも2013年秋に、ようやくESWLの保険適用が認められた。本ガイドラインが慢性膵炎の診療に役立つことを願っている。

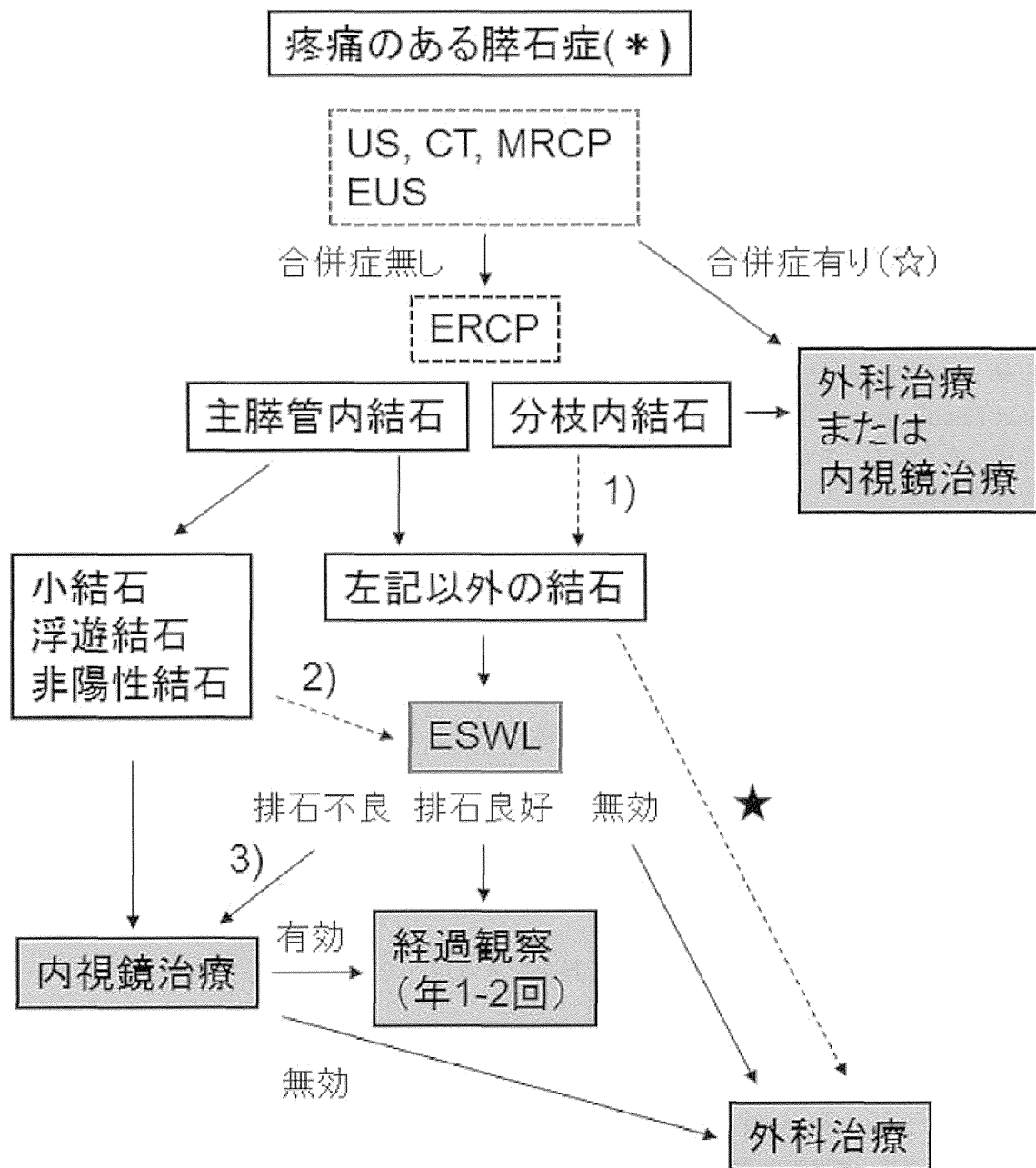


図1 膵石治療のフローチャート

*：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（CQI-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（CQIII-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) 5～6mm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。

I. 疾患概念と病態

CQ-I-1) 膵石症とは？

●膵石症とは、慢性膵炎の経過中に主膵管や分枝膵管内に生じる結石により引き起こされる病態である。膵石が生じると膵管および組織内圧が上昇することが疼痛の原因となる。

<解説>

慢性膵炎は不規則な線維化、細胞浸潤、実質の脱落などの慢性変化が膵臓にびまん性に生じる疾患である。慢性膵炎は進行性で非可逆性であり、長い経過の中で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（レベル VI⁴⁾、（レベル V⁵⁾。膵石は慢性膵炎の診断基準において、確診所見となる重要な要素である。膵石には慢性膵炎の経過中に主膵管や分枝膵管内に蛋白質の集合体である蛋白栓と蛋白質を核として主に炭酸カルシウムが結晶化する石灰化膵石とがある（レベル V⁶⁾、（レベル VI⁷⁾、（レベル V⁸⁾。膵石は大きさにより大結石型、小結石型、混合型に、分布によりびまん性と限局性に分類され（レベル I¹⁾、（レベル V⁹⁾、アルコール性では小結石が多く、特発性では大結石が多いとされる（レベル IVb¹⁰⁾。膵石が生じると膵管および組織内圧が上昇することが疼痛の原因となり（レベル IVb¹¹⁾、また同時に仮性嚢胞の原因になるなど慢性膵炎の病態をさらに悪化させることになる。

CQ-I-2) 臨床症状は？

●膵石症では、激しい上腹部痛や腹部の圧痛などの臨床症状を呈するが、明らかな症状を示さないものもある。

<解説>

慢性膵炎は、腹痛、背部痛、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、体重減少といった臨床症状を繰り返す“代償期”と、腹痛は軽くなって脂肪便、下痢といった消化吸収障害（外分泌機能低下）と糖尿病（内分泌機能低下）が前面に出てくる“非代償期”に分けられる（レベル V⁵⁾、（レベル VI¹²⁾。さらに進行すれば機能不全に陥ることになる。膵石症は、末期に出現すると考えられていたが、最近の画像診断の進歩に伴い、代償期や移行期に発見されることも多くなっている。

慢性膵炎では腹痛が約 80%にみられるが、腹痛のない症例（無痛性）が約 5%に認められる（レベル IVb^{13,14)}。また成因によって初発症状や臨床症候に違いがある（レベル IVb¹⁵⁾。膵石症でも、激しい上腹部痛や腹部の圧痛などの臨床症状を呈するが、明らかな症状を示さないものもある。膵石症は、非膵石性慢性膵炎に比べて疼痛や膵の内・外分泌機能低下が高度で治療に難渋することが多い。

CQ-I-3) どんな合併症があるか？

●膵石症の合併症には、急性膵炎、膵仮性嚢胞、膵液瘻、消化管狭窄、門脈圧亢進症、閉塞性黄疸、消化吸収障害、膵性糖尿病、hemorrhage pancreaticus、膵癌などがあげられる。

<解説>

膵石症の合併症についての報告は限られているが、本来、膵石そのものが慢性膵炎の合併症であり、慢性膵炎の合併症とオーバーラップする。慢性膵炎の合併症としては、急性膵炎、膵仮性嚢胞、膵液瘻

(膵性胸腹水を含む)、消化管狭窄、門脈圧亢進症(門脈血栓症を含む)、閉塞性黄疸、消化吸収障害、膵性糖尿病、hemorrhage pancreaticus などがあり(レベル VI)^{9,16)}、(レベル IVb)¹⁷⁾、これらは全て膵石症患者においても認められる。しかし、これらの合併症と膵石の存在を比較した検討は、ほとんど報告されておらず、唯一、膵内・外分泌機能低下に関連性を認めている(レベル IVb)¹⁰⁾、(レベル IVb)^{17,18)}、(レベル IVa)¹⁹⁾。本邦の報告では、高度の膵外分泌機能低下を伴うものを膵石症患者の50%、非石灰化膵炎患者の21.8%に認め、糖尿病を合併するものが膵石症患者の77.5%、非石灰化膵炎患者の22.4%に認められている(レベル IVb)¹⁸⁾。そのため、膵石症患者の多くはより進行した慢性膵炎の状態にあると判断できる。一般に膵外分泌機能低下により、脂質、糖質、蛋白質、微量元素および脂溶性ビタミンの消化・吸収不良を来し、低栄養状態、脂肪便が出現する(レベル VI)²⁰⁾、(レベル IVb)^{21,22)}。膵内分泌機能低下による膵性糖尿病は、グルカゴン分泌の低下を伴う低血糖を来しやすく(レベル VI)²⁰⁾、その管理に注意が必要である。

また、慢性膵炎は膵癌をはじめ、悪性新生物を合併する頻度が高い(レベル IVb)²³⁾、(レベル IVa)²⁴⁾。慢性膵炎の中でも膵石症は、膵癌の危険度が健常人に比べ約27倍と膵癌の高危険群であり(レベル VI)²⁵⁾、特に大結石型のもは比較的若年層でも膵癌の発生がみられるとする報告もある(レベル IVb)^{15,26)}。膵癌症例における膵石の合併頻度は4.5%との報告があり、その特徴として、急性増悪歴のない無症状膵石症が比較的多いことと、発癌部位が膵石に近接していることがあげられる(レベル VI)²⁵⁾。

II. 診 断

CQ-II-1) 血液検査は有用か？

●疾患特異性は低いですが、診断の契機となることがある（推奨度 B）。

<解説>

慢性膵炎では膵石による膵液うっ滞や急性膵炎が原因で、膵酵素の異常高値がみられることがある（レベル IVb）²⁷⁾。しかし、膵の状態が安定していれば、必ずしも膵酵素の異常高値を認めず、膵仮性嚢胞の合併により持続的高値を示すことや、他疾患（膵腫瘍性疾患など）の存在により高値を示すこともある（レベル IVb）²⁷⁾。retrospective な検討においても、血清アミラーゼ値の異常高値を認めたのは5例（5.7%）のみであったと報告されており（レベル IVb）²⁸⁾、膵石症に対する膵酵素の異常高値は診断に必ずしも有用とはいえない（レベル IVb）²⁸⁾、（レベル VI）²⁹⁾。

一方、進行した非代償期の慢性膵炎では、膵酵素はむしろ異常低値を示すことが多く（レベル IVb）^{27,30)}、その診断能は非特異的アミラーゼで感度16%、特異度100%、膵型アミラーゼで感度83%、特異度100%、リパーゼで感度92%、特異度100%、トリプシンで感度92%、特異度100%と報告されている（レベル IVb）³⁰⁾。また別の報告では、膵酵素の中でもより高感度に測定されるトリプシンの膵外分泌機能低下に対する有用性が報告されている（レベル IVb）²⁷⁾。以上より、腹痛発作のない時期に血中トリプシンの異常低値が観察されれば、高度の膵外分泌機能低下があると推定できる。しかしながら、他疾患（膵術後や膵腫瘍性疾患等）で膵外分泌機能低下を来す症例も多く、膵石症でも膵外分泌機能低下を来さない症例も少なからず認めるため（レベル IVb）¹⁸⁾、膵石症に対する膵酵素の異常低値も診断に必ずしも特異的とはいえない。しかし、これら血液検査は非侵襲的で、簡便に行うことができ、膵酵素値の異常高値や異常低値が慢性膵炎を診断する契機となりうるため、慢性膵炎臨床診断基準2009では診断項目の一つに加えている。

糖尿病や1型高脂血症、肝機能異常の存在を契機に膵石症が診断されることもあるが（レベル VI）⁹⁾、膵疾患に非特異的な所見であり、これらの血液検査異常の疾患に対する検査も十分な診断能を有してはいない。

CQ-II-2) 腹部単純 X 線検査は有用か？

●腹部単純 X 線検査は石灰化膵石の診断に有用である（推奨度 B）。

<解説>

腹部単純 X 線検査は石灰化膵石の分布を含めた全体像を簡便に診断でき、また結石治療の効果を判定するのにも用いられる。第12胸椎から第2腰椎の高さで、多数の場合は横斜め方向にならぶ石灰化像として認められる（図2）。粗大結節状から微細顆粒状、また孤立性、びまん性などの形態が大まかに判断できる。正面のみの腹部単純 X 線検査では膵石と特定するのが難しい場合もあり、正面と左右斜位の3方向の撮影が有用である（レベル IVa）³¹⁾。しかしながら、石灰化像が膵内か膵外のものか判断することが難しい症例がある。慢性膵炎における石灰化率は17%~60.8%とされるが（レベル IVb）³²⁾、（レベル IVb）³³⁾、最も石灰化に診断能の高い X 線 CT で確認できる膵石のうち68%が腹部単純 X 線検査で指摘可能とされ（レベル IVb）³⁴⁾、石灰化膵石の診断には低コストで有用な検査と位置づけられる。

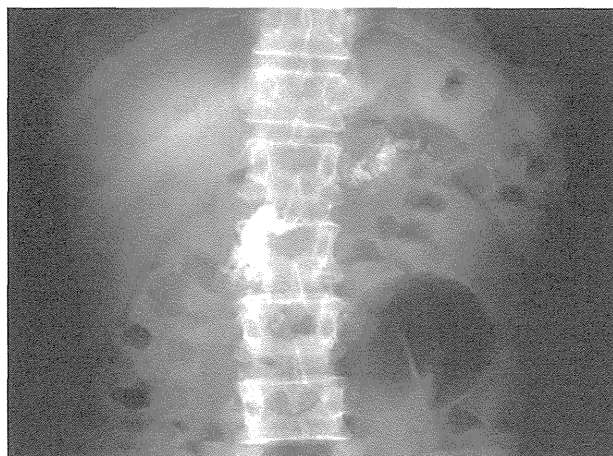


図2 膵石の腹部単純 X 線検査. 第1腰椎から第2腰椎にかけて不整形の石灰化像を認める.

CQ-II-3) 超音波検査は有用か？

●超音波検査は膵石の診断に有用である（推奨度 A）.

<解説>

腹部超音波検査（US）は、血液生化学検査や腹部 X 線検査と同様に簡便で患者への苦痛や侵襲が少なく、腹部の病態診断に幅広く活用される検査法である。日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準 2009 で、慢性膵炎の確診所見として「膵管内の結石や膵全体に分布する複数ないしびまん性の石灰化（図3）」とされ、膵内の結石と思われる高エコー像は慢性膵炎の確診所見とされている。US でこれらの結石が観察できれば慢性膵炎と診断できる。結石は高エコー像で点状または弧状の種々の大きさを呈し、孤立または集簇して存在し、明らかな音響陰影（acoustic shadow：AS）を伴う。膵実質内の高エコーは診断基準の確診所見であるが、AS を伴わない粗大高エコーは結石とは限らず、線維化や脂肪浸潤によることもあり注意を要する（レベル I）³⁵⁾。US では腹部の脂肪やガスなどに影響され、膵全体の描出が十分できるわけではない。膵石の描出は部位別では体部が良好であり尾部は膵自体の描出が低率なため最も不良である（レベル IVb）³⁴⁾。膵疾患を疑われた症例の前向き検討では膵石の描出は 45%にとどまり CT 92%，EUS 100%に比べ明らかに劣る（レベル IVa）³⁶⁾。したがって膵石の診断に非侵襲的で有用ではあるが限界もある。

CQ-II-4) CT 検査は有用か？

●膵石の存在および分布の診断として最も感度に優れている。MDCTにより膵石と主膵管の関連が観察でき、内視鏡治療の可否についても有用な情報が得られる。ただし、X 線透過性膵石の診断は困難である（推奨度 A）.

<解説>

以前から膵石症の存在・局在診断に CT が最も有用であるとされている（レベル V）^{37,38)}。膵石の主成分は炭酸カルシウムであり、X 線 CT の診断感度は極めて高い。1980～90 年代の報告では CT による膵石の診断能は感度 74～80%，特異度 84～100%とされていたが（レベル VI）^{39,40)}、近年では時間分解能と