

膵性糖尿病の全国疫学調査および治療指針の作成

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

池上博司，川畑由美子(近畿大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科)

李 倫學(九州大学大学院病態制御内科学)，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)

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)，正宗 淳(東北大学大学院消化器病態学分野)

竹山宜典(近畿大学医学部外科学肝胆膵部門)

【研究要旨】

膵性糖尿病は膵疾患の進展に伴って膵内分泌機能が低下し糖尿病が出現するもので、原疾患である膵炎や膵癌の進展と密接な関係がある。さらに内分泌学的にみるとインスリンの合成分泌障害のみでなく、グルカゴン分泌も原疾患の影響を受けるので、通常の1型および2型糖尿病と異なった病態や臨床像を呈することが多く治療も異なってくる。2005年に難治性膵疾患調査班において膵性糖尿病の第1回全国疫学実態調査が施行された。今回、10年後である2015年の膵性糖尿病患者を対象に第2回全国疫学実態調査を施行し、疫学の推移を調査する。また、最近ではGLP-1関連治療薬、SGULT2阻害薬などの治療薬が登場してきたが、膵疾患に伴う2型糖尿病患者への効果や影響について詳細な検討はない。そこで、膵疾患に伴う2型糖尿病患者に対するGLP-1関連治療薬、SGULT2阻害薬投与の関与を調査することを計画している。さらに、これらの結果より膵性糖尿病患者に於ける治療指針の作成を行う予定である。

A．研究目的

膵性糖尿病は膵疾患の進展に伴って膵内分泌機能が低下し糖尿病が出現するもので、原疾患である膵炎や膵癌の進展と密接な関係がある¹⁾。本調査班では本邦に於ける膵性糖尿病の発生頻度、病態、臨床像、治療の現況などを把握することを目的に2005年の1年間に受療した膵性糖尿病患者の第1回全国調査を層下無作為抽出法にて実施した。本研究では第1回から10年後の2015年の1年間に受療した膵性糖尿病患者を対象に第2回全国調査を施行し、10年後の疫学の推移を明らかにする。また、近年GLP-1関連治療薬、SGULT2阻害薬などの新規糖尿病治療薬が登場してきたが、膵疾患に伴う2型糖尿病患者への効果や影響について詳細な検討はない。そこで、膵疾患に伴う2型糖尿病患者に対するGLP-1関連治療薬、SGULT2阻害薬投与の関与を調査することを目的とし、後ろ向きおよび前向き調査を計画する。

B．研究方法

2015年1月1日から2015年12月31日までの1年間に受療した膵性糖尿病患者(膵炎、膵外傷、膵摘出術、膵腫瘍、膵ヘモクロマトーシス、自己免疫性膵炎、膵形成不全などに伴う糖尿病)を対象とする。一次調査の調査対象は層化無作為抽出法で施行する。回答を得られた施設に対して二次調査票(症例調査票)を送付する。

また、膵疾患(特に慢性膵炎)に伴う2型糖尿病患者への効果や影響についての詳細な検討がないGLP-1関連治療薬、SGULT2阻害薬投与の膵疾患に伴う2型糖尿病患者に対する効果を調査することを目的とし、後ろ向きおよび前向き調査を計画する。

(倫理面への配慮) 調査は連結可能匿名化された調査票を用いて

行い、事務局では個人情報扱わない。個々の症例の個人情報は、それぞれの施設の個人情報管理者が適切に管理する。近畿大学医学部倫理委員会ならびに九州大学大学院医学系研究科倫

表1 膵性糖尿病の疫学

①本邦における2005年の年間受療者数 約42,100人 2005年の糖尿病総患者数約2,46万9千人 全体の約1.7%を占める	真の膵性糖尿病 約19,500人 (約0.8%)
②有病患者数(人口10万人当たり) 約32.9人	約15.2人
③1年間の新規発症数(人口10万人当たり) 約2.4人	約1.1人

IIO T, et al. *Pancreas*. 2010;39(6):829-35.

理指針」(平成15年7月30日厚生労働省,平成20

年7月31日全部改正)に従って行う予定である。

C. 研究結果

1) 第2回全国膵性糖尿病実態調査

2005年に難治性膵疾患調査班において膵性糖尿病の第1回全国疫学実態調査がなされた(表1)。今回、10年後である2015年の膵性糖尿病患者を対象に第2回全国疫学実態調査を施行し、疫学の推移を調査する。2016年に一次調査を施行することとした。2) 膵疾患(特に慢性膵炎)に伴う2型糖尿病に対する新規糖尿病治療薬の影響

近年、GLP-1関連治療薬、SGULT2阻害薬などの治療薬が登場してきたが、膵疾患に伴う2型糖尿病患者へ効果や影響について詳細な検討はない。そこで、膵疾患に伴う2型糖尿病患者に対するGLP-1関連治療薬、SGULT2阻害薬投与の関与を調査することを目的とし、後ろ向きおよび前向き調査を計画した。現在、調査票を作成中である。

D. 考察

膵性糖尿病は膵疾患の進展に伴って膵内分泌機能が低下し糖尿病が出現するもので、原疾患である膵炎や膵癌の進展と密接な関係がある¹⁾。さらに内分泌学的にみるとインスリンの合成分泌障害のみでなく、グルカゴン分泌も原疾患の影響を受けるので、通常の1型および2型の通常糖尿病と異なった病態や臨床像を呈することが多く治療も異なってくる²⁾

³⁾。本邦では膵性糖尿病に関する研究ならびに診断・治療につ

いてOkunoら⁴⁾が1990年に、Koizumiら⁵⁾が1998

年に報告しているが、その後は包括して討議される機会がほとんど無く、疫学調査も行われていない現況である。本調査班では本邦に於ける膵性糖尿病の発生頻度、病態、臨床像、治療の現況などを把握することを目的に2005年の1年間に受療した膵性糖尿病患者の第1回全国調査を層下無作為抽出法にて実施し報告した⁶⁾。本研究では第1回から10年後の2015年の1年間に受療した膵性糖尿病患者を対象に第2回全国調査を施行する。膵性糖尿病の診断基準は現在まで明確なものはないが、日本糖尿病学会糖尿病診断基準検討委員会「糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告」⁷⁾⁸⁾を用いる。膵性糖尿病は「分類B. 他の疾患、病態に伴う種々の糖尿病の中の(1)膵外分泌疾患(膵炎、膵外傷、膵摘出術、膵腫瘍、膵ヘモクロマトーシス、その他)」と位置づけられており、その他とは先天性膵形成不全、自己免疫性膵炎などが含まれる。厳格には膵疾患に伴って出現した糖尿病のことであり、通常の1型および2型糖尿病が先行していても、明らかに膵疾患に伴って悪化したものは膵性糖尿病とされている。一次調査による受療者患者数、新規発症数の推定には、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⁹⁾を用いる。本疫学調査は10年前に施行された2005年の結果と膵性糖尿病の発生頻度、病態、臨床像、治療の現況など推移を検討でき、臨床に還元出来るものと考えられる。

また、最近ではGLP-1関連治療薬、SGULT2阻害薬などの治療薬が登場してきたが、膵疾患を伴わない2型糖尿病においては膵酵素の上昇、膵炎および膵癌発症のリスクなどが報告されており賛否両論がある。さらには、膵疾患に伴う2型糖尿病患者へ効果や影響については全く検討されていない。そこで、膵疾患に伴う2型糖尿病患者に対するGLP-1関連治療薬、SGULT2阻害薬投与の関与を調査することを目的とし、後ろ向きおよび前向き調査を画策した。この研究にて膵疾患に伴う2型糖尿病における安全性およびその効果が解明されると思われる。

E . 結論

本研究は、疫学調査にて 10 年前に施行された 2005 年の結果と膵性糖尿病の発生頻度、病態、臨床像、治療の現況など推移を検討すること、膵疾患(特に慢性膵炎)に伴う 2 型糖尿病に対する新規糖尿病治療薬の影響を検討することにより、膵疾患で糖尿病合併患者の治療指針の作成に有用であると考えられる。

F . 参考文献

1. Ito T, Otsuki M, Itoi T, Shimosegawa T, Funakoshi A, Shiratori K, Naruse S, Kuroda Y; Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan. J Gastroenterol. 2007
2. 伊藤鉄英，大越恵一郎，河辺 顕，他・膵性糖尿病 - 慢性石灰化膵炎における耐糖能異常 - ・肝胆膵 2002; 44; 177-182.
3. 伊藤鉄英，宜保淳也，加来豊馬，他：慢性膵炎の合併症とその取り扱い糖尿病 - 慢性膵炎における耐糖能異常 - ・消化器の臨床 2004; 17: 528-533.
4. Okuno G, Oki A, Kawakami F, Doi K, Baba S. Prevalence and clinical features of diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis in Japan: A study by questionnaire. Diabetes Res Clin Pract 1990; 10: 65-71
5. Koizumi M, Yoshida Y, Abe N, et al. Pancreatic diabetes in Japan. Pancreas 1998; 16: 385-391.
6. Ito T, Otsuki M, Igarashi H, Kihara Y, Kawabe K, Nakamura T, Fujimori N, Oono T, Takayanagi R, Shimosegawa T Epidemiological study of pancreatic diabetes in Japan in 2005: a nationwide study. Pancreas. 2010 25 ;713-716. 日本糖尿病学会糖尿病診断基準検討委員会 . 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告 . 糖尿病 1999; 42: 385-404. 日本糖尿病学会糖尿病診断基準検討委員

会 . 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告 . 糖尿病 2010; 53: 450-467. 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.

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Ito T, Nakamura T, Fujimori N, Niina Y, Igarashi H, Oono T, Uchida M, Kawabe K, Takayanagi R, Nishimori I, Otsuki M, Shimosegawa T. Characteristics of pancreatic diabetes in patients with autoimmune pancreatitis. J Dig Dis. 2011 Jun;12(3) :210-6
- 2) Ito T, Otsuki M, Igarashi H, Kihara Y, Kawabe K, Nakamura T, Fujimori N, Oono T, Takayanagi R, Shimosegawa T Epidemiological study of pancreatic diabetes in Japan in 2005: a nationwide study. Pancreas. 2010 Aug;39(6) :829-35
- 3) Ito T, Otsuki M, Itoi T, Shimosegawa T, Funakoshi A, Shiratori K, Naruse S, Kuroda Y; Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan. J Gastroenterol. 2007 Apr;42(4) :291-7.

2 . 学会発表

- 1) 伊藤鉄英，大槻眞 . 膵性糖尿病の全国疫学調査 2005 年 . ワークショップ「膵性糖尿病」 . 第 39 回日本膵臓学会，横浜，2008.

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

膵性糖尿病の実態調査と治療指針の作成：膵切除後糖尿病の病態と治療

研究報告者 池上博司 近畿大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科 教授

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)

廣峰義久, 川畑由美子(近畿大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科)

亀井敬子, 松本逸平, 竹山直典(近畿大学医学部外科学肝胆膵部門)

【研究要旨】

膵全摘の代謝・栄養面における病態解明ならびに治療指針の策定を目的として、膵全摘症例における膵内分泌機能ならびに代謝・栄養プロフィールを手術前後で詳細に解析し、膵部分切除ならびに1型糖尿病と比較した。膵全摘例は術後すべてインスリン依存状態となった。膵全摘例は1型糖尿病と比較して、治療に要するインスリン総量、基礎インスリン量、基礎インスリン比率が有意に低値であり、特に基礎インスリンは、1型糖尿病の約1/3と顕著な低値を示した。持続血糖モニターによる解析では血糖変動(SD値)が全摘例で部分摘除例に比し高値であり、血糖コントロールの動揺性が大きいことが示された。

A. 研究目的

近年、診断技術、手術手技などの進歩にともない、膵臓癌、膵管内乳頭粘液性腫瘍

(Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm: IPMN)や慢性膵炎に対する手術例数の増加ならびに予後の改善を認めるようになり、術後の代謝・栄養制御の重症性が増している。特に、膵全摘後には膵の内外分泌機能の完全欠如にともなって代謝、栄養の制御が極めて困難となることから、その病態解明と治療指針の策定は重要な課題である。

本研究では、膵全摘症例における膵内分泌機能ならびに代謝・栄養プロフィールの変化を手術前後で詳細に解析し、量的に欠如が異なる「膵部分切除」ならびに質的に欠如内容が異なる「1型糖尿病」(膵細胞機能のみが完全欠如)を対照として比較することで、膵全摘の代謝・栄養面における病態解明ならびに治療指針の策定を目的としている。

B. 研究方法(倫理面への配慮)

近畿大学医学部附属病院外科にて膵切除された患者(42例)と、近畿大学医学部附属病院内分泌・代謝・糖尿病内科で加療中の1型糖尿病28例を対象に、膵内分泌および糖代謝指標の測定

を行った。

膵切除前後での、糖尿病の発症状況、糖尿病治療薬の使用状況、インスリン内分泌機能(Cペプチド)、持続血糖モニター(CGM)による平均血糖と血糖変動(SD)等の膵内分泌および糖代謝指標の測定を行った。

膵全摘症例におけるインスリン必要量を正確に測定するため、持続皮下インスリン注入療法(CSII)を導入し、代謝制御を最適化した際の基礎インスリン必要量、24時間の注入プロフィール、追加インスリン必要量を算出、対照としての1型糖尿病と比較検討した。なお、現時点においては観察研究である。

C. 研究結果

膵切除された42例中、全摘は10例、部分切除は32例(膵頭切除16例、尾側膵切除16例)であった。全摘10例中、術前に糖尿病であったのは5例(インスリン非依存状態)、術後は10例すべてインスリン依存状態の糖尿病となった。部分切除35例中、術前に糖尿病であったのは15例であり、術後は2例が糖尿病を新規に発症した。術前から糖尿病であった15例では内因性インスリンが有意に低下した(1.85 ± 1.19 vs 0.71 ± 0.62 $p=0.006$)。

全摘例において CSII を導入して評価したインスリン必要量(単位 /kg)は、インスリン総量(追加インスリン + 基礎インスリン)、基礎インスリン、基礎インスリン比率(基礎インスリン/インスリン総量)が1型糖尿病より有意に低値であり(インスリン総量 0.70 ± 0.22 vs 0.47 ± 0.09 , $p=0.02$, 基礎インスリン 0.19 ± 0.08 vs 0.07 ± 0.0 , $p=0.0008$, 基礎インスリン比率 28.4 ± 11.4 vs 14.0 ± 8.5 , $p=0.004$)、特に、基礎インスリンは1型の約1/3と顕著に低値であった。

持続血糖モニターを用いて全摘例と部分切除例を比較したところ、平均血糖には差を認めなかったが、血糖変動の指標であるSDは全摘例において有意に高値であった。部分切除例を糖尿病症例に限定して比較しても、全摘例が有意に高値であった(45.2 ± 14.4 vs 127.0 ± 12.5 , $p=0.02$)。全摘と1型糖尿病の比較では、平均血糖およびSDに差を認めなかった。

D. 考察

膵全摘後では、同じくインスリン分泌が完全欠如する1型糖尿病に比し、コントロールの最適化を達成するために必要なインスリン量が極めて少なく、特に基礎インスリン必要量が顕著に少量であることが明らかとなった。本研究で対照として解析した1型糖尿病の基礎インスリン比率(基礎インスリン量 / 総インスリン量)は28.4%であり、日本人1型糖尿病の標準的基礎インスリン比率とされている27.7%¹⁾と同等であったが、膵全摘例では14.0%と有意に低く、交絡因子である体重で補正した単位数でも約1/3と顕著に低値であった。膵全摘ではインスリン(膵細胞)に加えてグルカゴン(膵細胞)をはじめとする全ての膵内分泌機能が欠如することが原因の一つとが考えられる。今後、他の因子も含めて原因解明を進める必要がある。限られた症例数ではあるが、持続血糖モニターを用いた解析で、血糖変動の指標であるSD値が全摘例では部分摘除に比し大きかった。血糖の動揺性と低血糖のリスク、ならびにそれを考慮した治療の最適化へ向けての指針作成も今後の課題である。

E. 結論

膵全摘例は1型糖尿病に比較し、治療の最適化に要するインスリン量が少なく、特に基礎インスリン必要量が顕著に少ないことが示された。また、血糖変動(SD値)が部分摘除例に比し高値であり、血糖コントロールの動揺性が大きいことが示された。

F. 参考文献

1. Kuroda A, Kaneto H, Yasuda T, Matsuhisa M, Miyashita K, Fujiki N, Fujisawa K, Yamamoto T, Takahara M, Sakamoto F, Matsuoka TA, Shimomura. Basal insulin requirement is 30% of the total daily insulin dose in type 1 diabetic patients who use the insulin pump. *Diabetes Care* 2011; 34: 1089-1090

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) 池上博司. インスリン治療の最適化: 1型糖尿病と膵全摘症例から学ぶ. 平成26年度(第38回)大阪府医師会医学会総会. 大阪. 2014年11月 庭野史丸, 廣峰義久, 能宗伸輔, 馬場谷成, 原田剛史, 伊藤裕進, 村田佳織, 武友保憲, 貫戸幸星, 當間純子, 末吉功治, 吉田左和, 安武紗良, 川畑由美子, 亀井敬子, 中多靖幸, 竹山宜典, 池上博司. 糖尿病治療のテーラーメイド化に関する研究: 膵全摘後糖尿病と1型糖尿病における病態ならびに治療の比較解析. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪. 2014年5月

H. 知的所有権の出願・取得状況(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

慢性膵炎の生活習慣対策指針の作成と患者団体連携支援に関する報告

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

脇岡真之(九州大学大学院医学研究院病態制御内科学), 北野雅之(近畿大学医学部消化器内科学)
正宗 淳(東北大学大学院消化器病態学分野), 大西洋英(秋田大学大学院医学系研究科消化器内科学講座)
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), 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)
竹山宜典(近畿大学医学部外科学肝胆膵部門)

【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・食事など様々な生活習慣がその病態に影響を与える．そのため，慢性膵炎患者に対する生活指導は治療における重要な役割を担っている．前研究班(下瀬川班)の研究事業により，「慢性膵炎診療の断酒・生活指導指針」が作成された．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，的確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多施設共同研究として行った．その結果，断酒の必要性の理解が不十分であること，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，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．さらに，患者の生活指導に対する理解度を高めるため，患者向けのアプリケーションソフトを作成中である．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．

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や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や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⁾．

従来，アルコール性慢性膵炎に対する断酒対策は具体化・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．そこで，前研究班(下瀬川班)の研究事業として，「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

表した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，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⁾．

今後取り組むべき課題として，生活指導を受けた患者が指導内容をどの程度理解し，実践しているかを明らかにすること，指導内容を的確に伝えるためのツールを開発すること，が挙げられる．については，多施設共同研究により，生活指導を受けた慢性膵炎患者を対象にして，指導内容の理解度・実践度調査を行ったので，その調査結果を報告する．については，慢性膵炎の病態に対する患者の理解を助けるアプリケーションソフトの開発に取り組んでおり，その進捗状況について報告する．これらの取り組みを通じて，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) 指導内容の理解度・実践度調査 前研究班

(下瀬川班)で作成した「慢性膵炎の

断酒・生活指導指針」を基にして生活指導を行った慢性膵炎患者を対象に、アンケート法を用いて、指導内容理解度・実践度の調査を行った。共同研究参加施設を表1に示す。各施設で倫理委員会による研究施行の承認を受けた後、対象者から書面による同意を得て調査を行った。調査対象者は161名であった。

(2) アプリケーションソフトの開発(進行中)

「慢性膵炎の断酒・生活指導指針」の作成に携わった執筆者を中心に原稿を作成した。原稿を校正した後、ソフト開発会社に依頼して、デモソフトを作成した。

表1 多施設共同研究参加施設(計12施設)

東北大学大学院消化器病態学分野
栗原市立栗原中央病院内科 福島県立医科大学会津医療センター 消化器内科学講座 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
藤田保健衛生大学 坂文種報徳會病院消化器内科学
関西医科大学内科学 第三講座・消化器内科学 奈良県立五條病院
広島大学病院 総合内科・総合診療科
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

C. 研究結果

(1) 指導内容の理解度・実践度調査 アンケート調査の集計結果を図1～3に示す

(施設A～Eは調査対象数の上位5施設のいずれか)。飲酒に関しては、アルコールが慢性膵炎に悪影響を及ぼすことは周知徹底されていたが、断酒の必要性の周知徹底が不十分であり、その結果、断酒の実践に繋がっていない可能性

が示唆された(図1)。喫煙に関しては、慢性膵炎に対する喫煙自体の悪影響についての理解が不十分であった(図2)。脂質に関しては、多くの対象者が脂質は慢性膵炎に悪いという認識を持っており、逆に過剰な脂質制限に繋がっていない

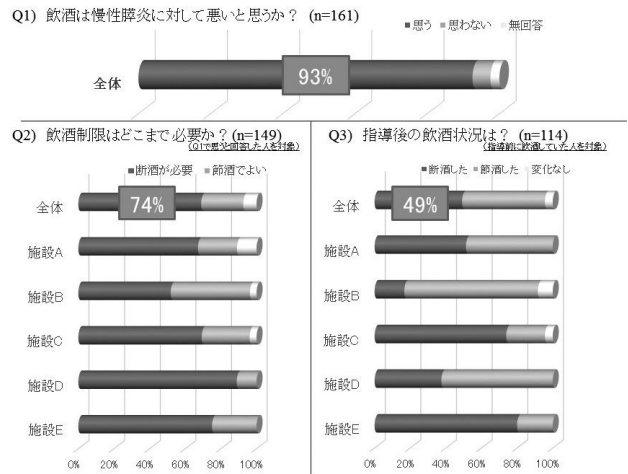


図1 飲酒に関する調査

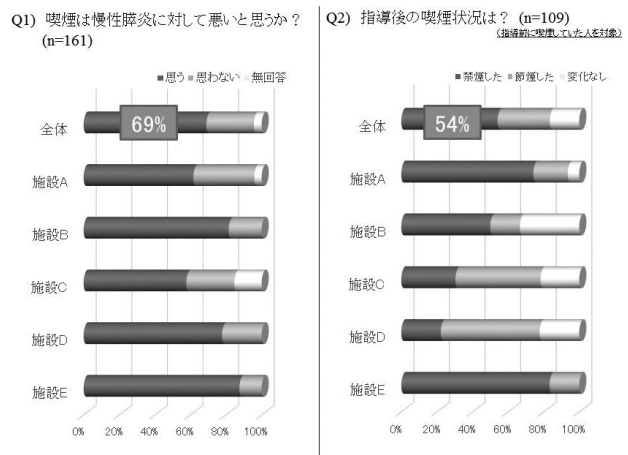


図2 喫煙に関する調査

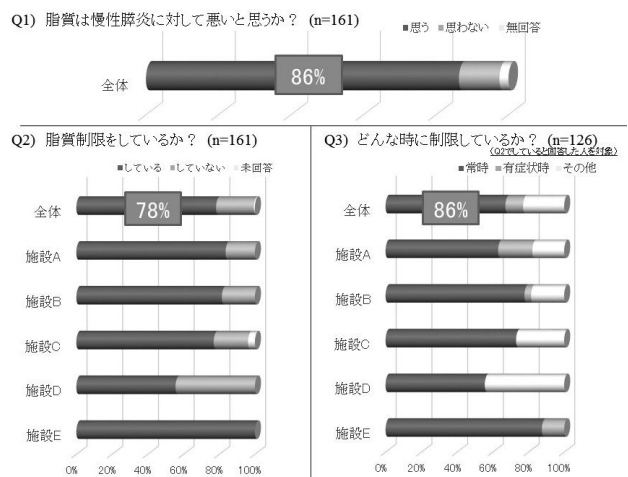


図3 脂質に関する調査

(2) アプリケーションソフトの開発(進行中)

アプリケーションソフトの表紙・コンテンツのデザインを示す(図4)。目次画面からタイトルをクリックすると中画面に移行する。機能としてブックマーク機能、メモ機能、検索機能が



表紙 (ipad版)



コンテンツ (スマートフォン版)

図4 アプリケーションソフト(デモ画面)

ある。現在ソフト作成の最終段階であり、本年度内の使用承認をめざして取り組んでいる。

D. 考察

「慢性膵炎の断酒・生活指導指針」が作成され、指導する側の方向性が示されたが、指導における問題点はまだまだ多く存在するのが現状である。理解度・実践度調査の結果から、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られる。施設ごとに指導方法が異なるため、患者の理解度・実践度にも差異があることが明らかになった。患者に均一な指導を提供することを可能にすべく、患者の理解を助けるツールの開発が必要と考える。現在作成中のアプリケーションがその一助となることを期待する。

E. 結論

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。

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-
2. 94. 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. 1989;34:449-55
5. Miyake H, Harada H, Ochi K, et al. Prognosis and prognostic factors in chronic pancreatitis. Dig Dis Sci

G. 研究発表

- | | |
|---------|------|
| 1. 論文発表 | 該当なし |
| 2. 学会発表 | 該当なし |

H. 知的所有権の出願・取得状況(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 |

第一回 患者情報交換会 報告

近畿大学医学部外科学 肝胆膵部門

亀井敬子，松本逸平，村瀬貴昭，中多靖幸，里井俊平，竹山宜典

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班の研究課題である「慢性膵炎の生活習慣対策指針の作成と患者団体連携支援」の一環として、第一回患者情報交換会「ここが知りたい慢性膵炎～慢性膵炎何でも相談会～」が2014年11月29日、大阪府 近畿大学会館にて開催された。（図1）慢性膵炎の患者団体はなく、今回はじめての試みということもあり、当院で通院加療中の慢性膵炎患者を中心に案内を送付した。参加人数は患者家族も含め29名で、医療従事者その他13名であった。第一部として「どんな病気？」「日常生活は？」「どう治療するの？」「糖尿病になったら？」「食生活は？」といった患者が日頃より抱いている疑問に答えるようなテーマを選び、外科医、消化器内科医、代謝内科医、栄養士の各分野のエキスパートよりわかりやすく講演を行った。

第二部は事前に承諾を得ていた患者代表1名と、第一部で講演した医師に、栄養士、ソーシャルワーカーを加えワークショップを行った。患者代表は手術治療も受けられており、手術までの経緯や治療内容、術後の経過や症状、糖尿病の治療などについて自身の体験を話された。医療従事者でなく同じ病を煩った患者自身の体験談に参加した患者家族は興味深く耳を傾け、多くの本音を交えた質問やコメントがあった。あらかじめ参加者に配布した質問用紙からは率直な意見、質問が多くあり、ワークショップ内ですべて紹介した。それぞれに対し各エキスパートからの的確な回答を受け、活発な討議を行った。参加者からは禁煙や食生活についての質問が多くあり、日常生活において何を注意すれば良いのか、どうしていけばよいのかという点での関心の高さが感じられた。一方で生活指導や食事指導が未だ不十分であることを認識させられた。さらに精神面での苦痛や経済面での

問題等、今まであまり議論されてこなかった課題も浮き彫りとなった。最後にアンケートを実施した。今回、年収や同居家族構成など、社会的背景や生活環境に関する質問も設けた。男性12名、女性6名、の計18名（平均年齢58.2歳）より回答を得た。半数以上が年収400万円以下の低所得者で、独居もしくは配偶者と2人暮らしであった。慢性膵炎治療では禁酒禁煙が不可欠であるが、守られていない現状などが把握できた。さらに食事療法に関しては「以前と変わらない食事」が11名、「変更したいがわからない」が6名と回答されていた。生活指導に加え食事指導も今後より積極的に行っていくことが必要と考えられた。次回参加希望は11名と多く、今回の試みが参加者にとって有意義なものであったと推察された。今後は治療のみならず、生活や精神面などの内容を充実させ、参加者同士のコミュニケーションを深めるようなプログラムを取り入れ、本会を継続していくことが重要である。

「ここが知りたい慢性膵炎」
～慢性膵炎何でも相談会～

13:00- 『開会挨拶』 竹山宜典 近畿大学医学部外科 肝胆膵部門
第一部
13:05- 『どんな病気？』 竹山宜典 近畿大学医学部外科 肝胆膵部門
13:20- 『日常生活は？』 池浦 司 関西医科大学 内科学第三講座
13:35- 『どう治療するの？』 松本逸平 近畿大学医学部外科 肝胆膵部門
13:50- 『糖尿病になったら』 川崎由美子 近畿大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科
14:05- 『食生活は？』 梶原克美 近畿大学附属病院 栄養部
14:20- 休憩
第三部
14:35- 『何が不安？』 患者さま代表より
14:45- 『手術を受けて…』 患者さま代表より
14:55- 『パネルディスカッション』 (みなさまからの質問受け付けます)
15:55- 『閉会挨拶』 竹山宜典 近畿大学医学部外科 肝胆膵部門
16:00 終了

2014年11月29日(土) 13:00～16:00 (開場12:30) 無料
定額100円

近畿大学会館
大阪府中央区日本橋 1-5-17 近畿大学会館5F
tel. 06-6213-0501

最寄駅：地下鉄千日前線・堺筋線/近鉄線「日本橋駅」徒歩3分です。
駐車場はありません。
公共交通機関をご利用ください。

事務局：厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業
(難治性膵疾患に関する調査研究)
近畿大学医学部外科 肝胆膵部門
〒590-8511 大阪府大阪市東区東1-7-7
近畿大学医学部内科学教育科
TEL 072-266-0221 (内線1115)
FAX 072-268-3582

図1

年収

200万以下	3
200～400万	9
400～600万	2
600～800万	1
800～1000万	0
1000万以上	2
記入なし	1

同居家族構成

独居	4
配偶者と2人	7
配偶者と子	5
他人と同居	2

* 腎疾患の家族歴

あり	3(膵癌 1,慢性膵炎 2)
なし	15

* 喫煙

現在吸っている	6
禁煙中・喫煙歴なし	12

* 禁煙外来

興味あり	4
興味なし	8
未記入	6

* 飲酒

あり	7
なし	11

* 断酒会

興味あり	1
興味なし	11
未記入	6

* 食事

以前とかわらない食事	11
慢性膵炎用に変更	1
変更したいがわからない	6

罹患年数

5年未満	6
5～10年	4
10年以上	4
不明	4

治療

手術	7
経過観察	4
内服加療	4
不明	3

*DM

あり	7(インスリン治療6,内服治療1)
なし	9
未記入	2

* 消化剤内服

あり	9
なし	7
未記入	2

* 現在の痛み

あり	4
なし	11
未記入	3

* 鎮痛薬

あり	6
なし	1
未記入	1

* 次回参加したいと思うか

思う	11
思わない	1
未記入	5

遺伝性膵炎・家族性膵炎の全国調査

研究報告者 正宗 淳 東北大学大学院消化器病態学分野 准教授

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)

菊田和宏, 濱田 晋(東北大学大学院消化器病態学分野)

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), 北野雅之(近畿大学医学部消化器内科学)

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), 田妻 進(広島大学病院総合内科・総合診療科)

下瀬川徹(東北大学病院), 竹山宜典(近畿大学医学部外科学肝胆膵部門)

【研究要旨】

わが国における遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎症例の臨床像を明らかにするために全国調査を計画した。「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究」(研究代表者:東北大学小児外科 仁尾正記教授, 研究分担者:順天堂大学小児科 清水俊明教授)と連携をして行う体制を構築した。すでに東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得ており, 速やかに一次調査を開始する予定である。

A. 研究目的

遺伝性膵炎とは, 遺伝により慢性膵炎が多発する稀な家系を指す。遺伝性膵炎の定義として Gross は, 血縁者に3人以上の膵炎症例を認め, 若年発症, 大量飲酒など慢性膵炎の成因と考えられるものが認められず, 2世代以上で患者が発生していることを挙げている¹⁾。European Registry of Hereditary Pancreatitis and Familial Pancreatic Cancer (EUROPAC) においても, 2世代以上にわたり1親等2人以上あるいは2親等3人以上の, 明らかな成因をもたない慢性膵炎・反復性膵炎患者を遺伝性膵炎としている²⁾。しかし, わが国では少子化や核家族化の影響により, この Gross の診断基準¹⁾を満たすことは稀である。

1996年に Whitcomb ら³⁾により, カチオニックトリプシノーゲン(PRSS1)遺伝子変異が遺伝性膵炎の原因として同定された。わが国の遺伝性膵炎においても PRSS1 遺伝子の p.R122H 変異や p.N29I 変異が存在することが明らかとなった⁴⁾ことをふまえ, 本研究班では当時の大槻眞班長のもと, 平成 11-13(1999-2001)年度に家族性膵炎・若年性膵炎の全国疫学調査を行うとともに, 新しい遺伝性膵炎の診断基準("大槻

班診断基準"と称す)を策定した^{5,6)}。この診断基準に基づき, 2001年の時点で遺伝性膵炎は56家系143症例, 家族性膵炎6家系12症例(いずれもアルコール性)と報告された⁵⁾。さらに本研究班では2011年にも全国調査を行い, 大槻班診断基準で82家系, 214症例, より厳密な EUROPAC 診断基準で, 59家系171症例を報告した⁷⁾。一方, PRSS1 遺伝子に加えて, 家族性膵炎や特発性膵炎で膵分泌性トリプシンインヒビター(SPINK1)遺伝子の p.N34S 多型や IVS3+2T>C 多型が高頻度であることや, キモトリプシンC やカルボキシペプチダーゼ A1 遺伝子異常が, 特発性や遺伝性膵炎と関連することが日本人においても明らかとなった^{8,9)}。これらの動向をふまえ, わが国における遺伝性膵炎・家族性膵炎の実態解明のため, 改めて全国実態調査を計画した。

B. 研究方法(倫理面への配慮)

本研究は, 当研究班と「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究」(研究代表者:東北大学小児外科 仁尾正記教授, 研究分担者:

て行う全国調査である。まず患者数把握のために、一次調査を行う。

一次調査 一次調査では、平成 17 年 1 月 1 日から平成 26 年 11 月 30 日までの 10 年間に受療した 遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎症例数を把握する。対象施設は以下の通りである。1) 全国の病床数 200 以上の総合病院の小児科，消化器内科，消化器外科，2) 小児専門病院，3) 前回 2011 年の全国調査で症例の回答のあった医療施設，4) 「難治性膵疾患に関する調査研究」班および「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究」班の研究分担者，研究協力者所属医療施設，5) 東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野ならびに順天堂大学病院小児科に遺伝子解析の依頼

(倫理面への配慮)

調査は連結可能匿名化された調査票を用いて行い，事務局では個人情報扱わない。個々の症例の個人情報は，それぞれの施設の個人情報管理者が適切に管理する。本研究は，東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認(2014-1-548)のもと，「疫学研究に関する倫理指針」(平成 14 年 6 月 17 日文部科学省・厚生労働省，平成 19 年 8 月 16 日全部改正)に従って行う。

C. 研究結果

わが国における遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎症例の臨床像を明らかにするために全国調査を計画した。「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究」(研究代表者：東北大学小児外科教授 仁尾正記先生，研究分担者：順天堂大学小児科教授 清水俊明先生)と連携をして行う体制を構築した。一次調査のための調査票ならびに送付文書(資料 1)を作成した。すでに東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得ており，速やかに一次調査を開始する予定である。

D. 考察

1996 年に Whitcomb ら³⁾が，遺伝性膵炎の原

因遺伝子としてカチオニックトリプシノーゲン (PRSS1) 遺伝子を報告して以来，世界中から遺伝性膵炎家系が報告され，遺伝的素因を背景とした膵炎の存在が広く知られるようになってきた。遺伝性膵炎は稀な疾患であるが，急性膵炎症状を繰り返しながら慢性膵炎へと移行し，また膵癌の合併頻度が高いことが知られており，膵炎，膵癌の病態を解明するためのモデル疾患としても注目されている。わが国においては，信頼できる家族歴の聴取が難しいことに加え，近年の少子化の進行と核家族化から，Gross による遺伝性膵炎の定義²⁾を満たすことが困難である場合も少なくない。そこで，本研究班では日本の実態に即した遺伝性膵炎の診断基準を作成している⁵⁾。一方，明らかな家族歴がないにもかかわらず，若年期より膵炎を繰り返す，若年性膵炎の症例も少なからず存在する。これら膵炎の病態，臨床像を明らかにすることは，遺伝性膵炎のみならず，その他の原因による膵炎の早期診断・治療体系を確立する上で，極めて大きな役割を担うと考えられる。

本研究班では，2000 年ならびに 2011 年に今回同様の全国調査を行っている。前回調査時より 4 年が経過し，一般医家への疾患概念の広まりもあり新規の症例が蓄積している可能性がある。また，前回，前々回調査時の症例を追跡調査することにより，長期経過観察症例の臨床像が，より明らかになると考えられる。

E. 結論

わが国における遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎症例の臨床像を明らかにするために全国調査を計画した。今後，速やかに一次調査を開始する予定である。

F. 参考文献

1. Gross, J. Hereditary pancreatitis. In: The exocrine pancreas biology, pathology and disease. (Go VLW, et al. eds). Pp829-839. Raven Press, New York, 1986.
2. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, Truninger K, Ammann R, Cavallini G, Charnley RM,

- Uomo G, Delhaye M, Spicak J, Drumm B, Jansen J, Mountford R, Whitcomb DC, Neoptolemos JP; European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer (EUROPAC). *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:252-261.
3. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, Martin SP, Gates LK Jr, Amann ST, Toskes PP, Liddle R, McGrath K, Uomo G, Post JC, Ehrlich GD. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996;14:141-145.
 4. Nishimori I, Kamakura M, Fujikawa-Adachi K, Morita M, Onishi S, Yokoyama K, Makino I, Ishida H, Yamamoto M, Watanabe S, Ogawa M. Mutations in exons 2 and 3 of the cationic trypsinogen gene in Japanese families with hereditary pancreatitis. *Gut* 1999;44:259-263. 大槻眞,早川哲夫,西森功,下瀬川徹,小川道雄. 家族性膵炎,若年性膵炎の疫学調査および原因遺伝子の解析. 厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班平成13年度研究報告書 2002;87-99.
 5. Otsuki M, Nishimori I, Hayakawa T, Hirota M, Ogawa M, Shimosegawa T; Research Committee on Intractable Disease of the Pancreas. Hereditary pancreatitis: clinical characteristics and diagnostic criteria in Japan. *Pancreas* 2004;28:200-206.
 6. 下瀬川徹,正宗淳,西森功,糸潔. 遺伝性膵炎・家族性膵炎全国調査. 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;145-152.
 7. Masamune A. Genetics of pancreatitis: the 2014 update. *Tohoku J Exp Med* 2014;232:69-77.
 8. Witt H, Beer S, Rosendahl J, Chen JM, Szmola R, Oracz G, Macek M Jr, Bhatia E, Steigenberger S, Lasher D, Bühler F, Delaporte C, Tebbing J, Ludwig M, Pilsak C, Saum K, Bugert P, Masson E, Paliwal S, Bhaskar S, Sobczynska-Tomaszewska A, Bak D, Balascak I, Choudhuri G, Nageshwar Reddy D, Rao GV, Thomas V, Kume K, Nakano E, Kakuta Y, Shimosegawa T, Durko L, Szabó A, Schnúr A, Hegyi P, Rakonczay Z Jr, Pfützer R, Schneider A, Groneberg DA, Braun M, Schmidt H, Witt U, Friess H, Algül H, Landt O, Schuelke M, Krüger R, Wiedenmann B, Schmidt F, Zimmer KP, Kovacs P, Stumvoll M, Blüher M, Müller T, Janecke A, Teich N, Grützmann R, Schulz HU, Mössner J, Keim V, Löhner M, Férec C, Sahin-Tóth M. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2013;45:1216-1220.
- G. 研究発表
1. 論文発表 該当なし
 2. 学会発表 該当なし
- H. 知的所有権の出願・取得状況(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

資料 1

遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎の全国調査ご協力をお願い

拝啓

大寒の候、先生方におかれましては益々ご健勝のこととお慶び申し上げます。

さて、このたび私ども厚生労働省「難治性膵疾患に関する調査研究」班ならびに「小児 期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究」班では、調査研究の一環として遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎の全国調査を行うこととなりました。難治性膵疾患に関する調査研究」班が、2011 年に行いました前回調査では、82 家系 214 症例(男性 118 例、女性 96 例)の遺伝性膵炎症例が報告されています。我が国における実態を正確に把握することは、遺伝性膵炎の特定疾患指定という観点から も大変重要となります。

つきましては、本調査研究の意図をお汲み頂き、何卒ご協力のほど宜しくお願い申し上げます。なお本調査に関しまして、ご不明の点などがございましたら、下記までお問い合わせ頂ければ幸いです。

先生ならびに貴施設の益々のご活躍・ご発展をお祈り申し上げます。

敬具

平成 27 年 1 月吉日

難治性膵疾患に関する調査研究班

研究代表者：竹山宜典（近畿大学医学部外科 肝胆膵部門） 分担研究者

（本調査の担当）：正宗 淳（東北大学大学院消化器病態学分野）

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

Tel: 022-717-7171 Fax: 022-717-7177

e-mail: amasamune@med.tohoku.ac.jp

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究班

研究代表者：仁尾正記（東北大学小児外科）

分担研究者：清水俊明（順天堂大学医学部小児科・思春期科学教室）

Fax: 022-717-7177 東北大学消化器内科 正宗あて

「遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎に関する全国調査」

一次調査票

御所属： _____ 病院 _____ 科

貴施設電話番号： _____

御氏名： _____

2005年1月から2014年11月まで、貴科受診歴のある遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎の症例数についてお答え下さい。

遺伝性膵炎	なし	あり(男性	人,女性	人)
家族性膵炎	なし	あり(男性	人,女性	人)
若年性膵炎	なし	あり(男性	人,女性	人)

ご記入上の注意事項

1. 遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎の診断については別紙をご参照下さい。
2. 後日、各症例について二次調査を行う予定です。ご協力をお願いいたします。
3. 2015年2月28日までにご返送いただけますようお願いいたします。

遺伝性膵炎は、

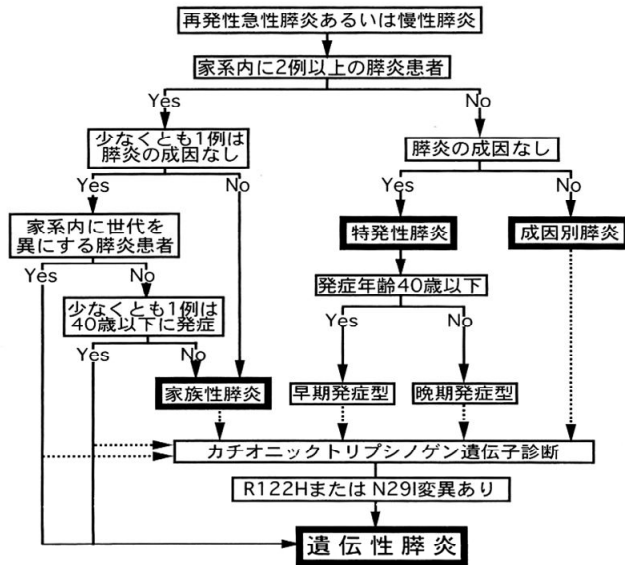


図1. 遺伝性膵炎・家族性膵炎・特発性膵炎の診断手順
破線は診断確定後もさらに行うことが望ましい検査

1. 同一家系内に膵炎患者が3名以上、2世代以上にわたって認める
2. 若年発症（30歳以前）
3. 少なくとも1名の膵炎患者は、膵炎の明らかな原因（飲酒、胆石、外傷など）を認めないこと

1~3の全てを満たす、あるいは

4. カチオニクトリプシノーゲン遺伝子のp. R122H変異あるいはp. N29I変異を有する膵炎症例

家族性膵炎は、

1. 遺伝性膵炎の診断基準を満たさないが、家系内に、本人を除いて1人以上の患者がみられる膵炎患者

若年性膵炎は、

1. 若年発症（30歳以前）の膵炎
2. 家族歴を認めない

慢性膵炎疼痛対策としての内視鏡治療と外科治療の比較解析(多施設共同研究)

研究報告者 北野雅之 近畿大学医学部消化器内科 准教授

共同研究者

伊佐地秀司(三重大学大学院肝胆膵・移植外科学), 糸井隆夫(東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野)

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), 大原弘隆(名古屋市立大学大学院地域医療教育学)

菅野 敦(東北大学大学院消化器病態学分野), 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)

佐田尚宏(自治医科大学消化器・一般外科)

竹山宜典, 亀井敬子, 松本逸平(近畿大学医学部外科学肝胆膵部門)

【研究要旨】

慢性膵炎の疼痛に対して、内視鏡治療と外科治療を比較する調査研究を計画した。本調査では、前向きおよび後ろ向き調査を行い、外科治療を必要とする症例の背景・因子を同定することを目的とする。前向き調査としては、慢性膵炎の疼痛に対して内視鏡治療を行った症例における治療成績、特に外科治療移行率を検討する。後ろ向き調査としては、慢性膵炎の疼痛に対して外科治療が行われた症例を対象として、手術までの臨床経過、手術理由、予後等を調査する。

A. 研究目的

日本における慢性膵炎の疼痛に対する治療は、保存的治療が無効な場合には、内視鏡治療および外科治療が行われているが、施設間の適応の相違・治療成績等は明らかにされていない。本調査研究では、内視鏡治療および外科治療を必要とする症例の背景・因子を同定することを目的とする。

B. 研究方法

本調査では、前向きおよび後ろ向き調査を行い、外科治療を必要とする症例の背景・因子を同定する。

1. 前向き調査

・対象

慢性膵炎による疼痛症例で、膵管拡張や膵石などの膵管内圧の減圧が必要な症例を対象とする。

・設定症例数

100-200例の症例数を目標とする。

・参加施設

慢性膵炎に対する内視鏡治療を行っている20～30施設に参加を依頼する。

・登録期間

平成27年7月頃より、12ヶ月間を登録期間とする。

・観察期間

最終症例登録より24ヶ月を観察期間とする。

・評価項目

疼痛スコア(Izbickiスコア)、QOL(EQ-5D)、膵内分泌機能、膵外分泌機能を6ヶ月間隔で評価する。また、観察期間における慢性膵炎の疼痛に対する治療費、外科治療への移行の有無を検討する。

2. 後ろ向き調査

・対象

過去10年間で、膵管内圧上昇・膵局所合併症に対して外科治療を行った症例を対象とする。

・設定症例数

200例以上の症例数を目標とする。

・参加施設

日本肝胆膵外科学会高度技能専門医修練施設へ参加を依頼し、30-40施設を目標とする。

・調査時期

平成 27 年 4 月に第 1 次調査，平成 27 年 8 -10 月に第 2 次調査を行う。

・評価項目

疼痛の有無，初期治療，二次治療，手術までの内視鏡処置回数，手術までの期間，手術理由，内視鏡および外科治療の治療費，予後を評価する。

C. 研究結果

平成 26 年は前向き調査および後向き調査のプロトコールを作成した。両調査は，平成 27 年より開始する。後向き調査は近畿大学医学部倫理委員会承認後に実施する。前向き調査は各参加施設の倫理委員会承認・UMIN 登録後に実施する。前向き調査としては，慢性膵炎の疼痛に対して内視鏡治療を行った症例における治療成績，特に外科治療移行率を検討する。後向き調査としては，慢性膵炎の疼痛に対して外科治療が行われた症例を対象として，手術までの臨床経過，手術理由，予後等を調査する。

D. 考察

慢性膵炎に対する疼痛対策として，鎮痛薬，蛋白分解酵素阻害薬，消化酵素薬等の保存的治療が行われるが，保存的治療に抵抗性の疼痛に対しては，内視鏡および外科治療が行われている。慢性膵炎に対する治療として，内視鏡治療と外科治療を比較した報告は少なく，前向き無作為化比較試験は，ヨーロッパからの 3 報¹⁻³⁾のみであり，2 報^{2,3)}は同じ研究グループからの報告である。この 3 報では，1 - 5 年間の経過観察で，外科治療の方が有意に疼痛緩和率が高く，再治療率が低いという結果が得られている¹⁻³⁾。一方，本邦では，内視鏡治療が第一選択とされており，多施設共同で行われた後ろ向き研究では，外科治療移行率は，4.1%であった。本調査研究により，内視鏡治療から外科治療へ移行する症例の背景・因子を同定することができると思われる。

E. 結論

日本における慢性膵炎の疼痛に対する治療

は，保存的治療が無効な場合には，内視鏡治療および外科治療が行われているが，施設間の適応の相違・治療成績等は明らかにされていないため，慢性膵炎の疼痛に対して，内視鏡治療と外科治療を比較する調査研究を計画した。本調査研究により，内視鏡治療から外科治療へ移行する症例の背景・因子を同定することができると思われる。

F. 参考文献

1. Díte P, Ruzicka M, Zboril V, Novotný I. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy*. 2003; 35: 553-8.
2. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 2007; 356: 676-84.
3. Cahen DL, Gouma DJ, Laramée P et al. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2011; 141: 1690-5.

G. 研究発表

- | | |
|---------|------|
| 1. 論文発表 | 該当なし |
| 2. 学会発表 | 該当なし |

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

- | | |
|-----------|------|
| 1. 特許取得 | 該当なし |
| 2. 実用新案登録 | 該当なし |
| 3. その他 | 該当なし |

慢性膵炎疼痛対策としての経腸栄養療法の検証と標準化

研究報告者 片岡慶正 大津市民病院 院長
京都府立医科大学消化器内科学 特任教授

共同研究者

阪上順一，保田宏明，十亀義生，加藤隆介，土井俊文(京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学)

伊藤鉄英(九州大学大学院医学研究院病態制御内科学)，岡崎和一(関西医科大学内科学第三講座)

正宗 淳(東北大学大学院消化器病態学分野)，清水京子(東京女子医科大学消化器内科) 竹山宜典(近畿大学医学部外科学肝胆膵部門)

【研究要旨】

本プロジェクトは，2009～2012年に全国266施設で実施した「成分栄養剤による慢性膵炎患者の疼痛への影響」の特定使用成績調査によって得られた，慢性膵炎疼痛に対する成分栄養剤の有効性を検証し標準化を計るものである．

上記調査にご協力頂いた医師のうち，二次調査をご承諾頂いた医師・該当機関所属医と本研究班メンバーの医師に二次調査を実施した．

慢性膵炎の腹痛に成分栄養剤を毎回使用する(4%)，時々使用する(39%)で，大変有用である(7%)，まあ有用である(52%)，有用と思わない(5%)との回答であった．腹痛時の投与量・投与期間は1包80g～2包160g(77%)・1ヶ月未満(71%)となっていた．腹痛軽減後の投与量は1包80g～2包160g(61%)であったが，その投与期間にはばらつきがみられた．

A．研究目的

難治性膵疾患調査研究班(平成19年度報告)において，成分栄養剤投与による慢性膵炎患者の疼痛への影響を調査した成績で，少数例ではあるが疼痛軽減効果とBMI上昇効果が確認された．この結果をうけて全国266施設で実施したエレンタール®の「成分栄養剤による慢性膵炎患者の疼痛への影響」の特定使用成績調査(2009年1月～2012年1月)で，慢性膵炎の痛み/腹部不快感に対して有意な軽減効果が指摘された．この除痛効果は併用薬の有無によらず期待できることが示唆された．また，継続服用率は，アルコール性：157/244=64.3%，非アルコール性では123/204=60.2%と，むしろアルコール性の方が長く服用できていた(図1～3)¹⁾．

これらの成績から現在改定作業中の日本消化器病学会・慢性膵炎診療ガイドライン(案)における食事療法の項目では「成分栄養剤による食事療法を考慮してもよい」との解説を付記する

これらの背景を踏まえて，本共同研究プロジェクトは，わが国における慢性膵炎疼痛対策としての経腸栄養療法の検証と標準化を研究目的としている．

B．研究方法と対象

2009～2012年に全国266施設で実施した「成分栄養剤による慢性膵炎患者の疼痛への影響」の特定使用成績調査にご協力頂いた医師のうち，二次調査をご承諾頂いた医師・該当機関所属医と本研究班メンバーの医師，計250人に二次調査を実施した．二次調査はアンケート形式で郵送発信/FAX返信とし，平成26年12月8日発信/同12月17日返信締め切りとした．

アンケート内容は，下記の如く質問形式とした(添付資料1)．

質問1．慢性膵炎の腹痛に成分栄養剤「エレンタール」はご使用されていますか？

質問2．慢性膵炎の腹痛に成分栄養剤「エレ

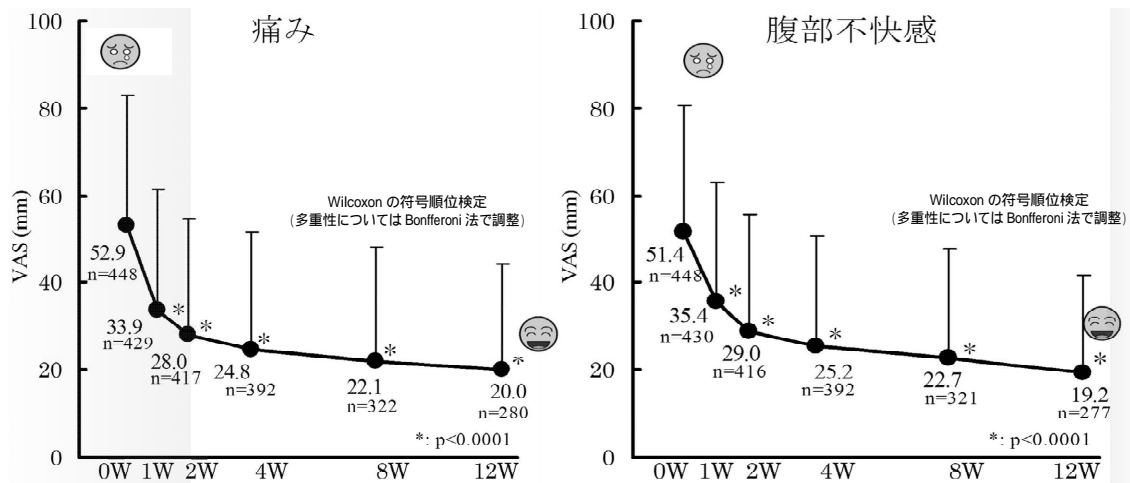


図1 慢性膵炎の痛み／腹部不快感に対するエレンタールの効果

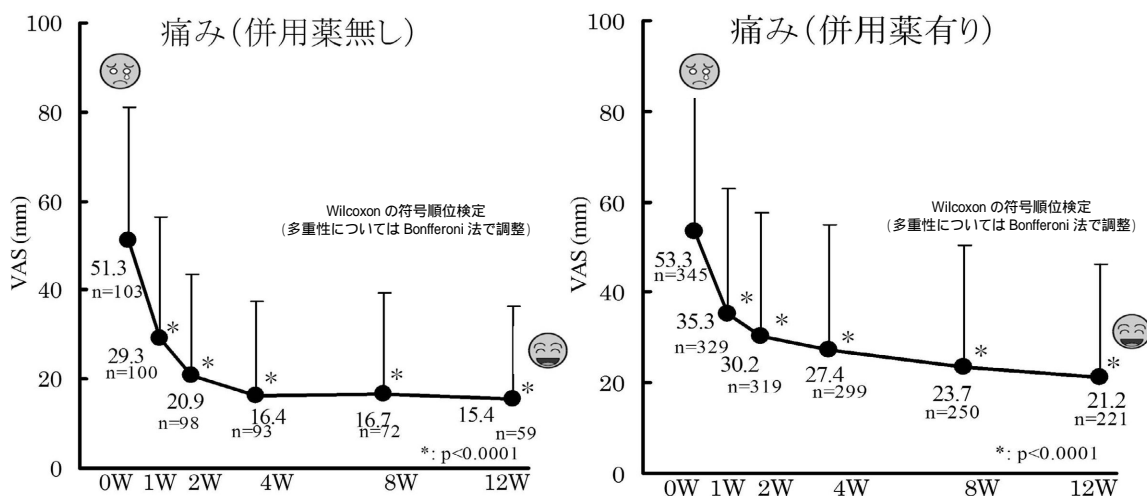


図2 併用薬の有無でみた慢性膵炎の痛みに対するエレンタールの効果

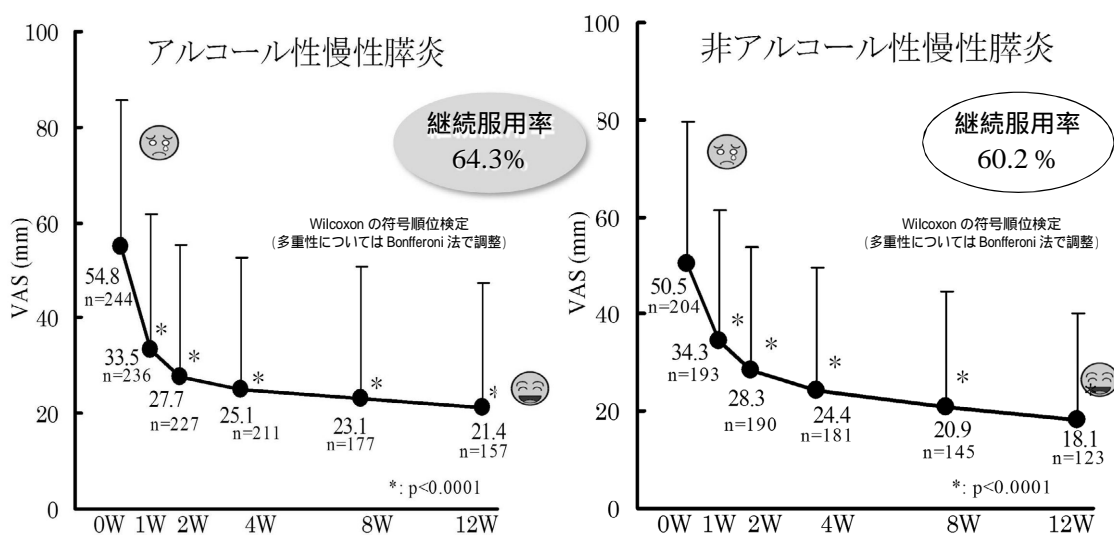


図3 成因別でみた慢性膵炎の痛みに対するエレンタールの効果

御芳名・アンケートのお願い

御施設名		御所在県名	
御所属名			
御芳名			

質問1. 慢性膵炎の腹痛に成分栄養剤「エレンタール」はご使用されていますか？
 a. 毎回使用する b. 時々使用する c. 使用したことがある d. 使用したことがない

質問2. 慢性膵炎の腹痛に成分栄養剤「エレンタール」は有効と思われますか？
 a. 大変有用である b. まあまあ有用である c. どちらとも言えない d. 有用と思わない

*以下の質問3.4.は、質問2で a.、b.、c. とお答えの先生にお伺いします。

質問3. 腹痛時の投与方法につき、ご教示ください。

- 1) 腹痛時のinitial doseとして使用されている内服量は？
 a. 3包(240g)以上/日 b. 2包(160g)/日 c. 1包(80g)/日 d. わからない
- 2) 腹痛時のinitial doseとして使用されている内服の投与方法は？
 a. 食事に併せて服用 b. 一日数回に分けて服用 c. 患者に任せている d. わからない
- 3) 腹痛時の投与期間はどれくらいですか？
 a. 1週間程度 b. 2週間～4週間 c. 1か月以上 d. 3か月以上
 e. その他()

質問4. 腹痛が軽減したあと成分栄養剤「エレンタール」の継続服用は必要と思われますか？
 a. 必要 b. 必要と思わない c. わからない
 d. その他()

質問5. 質問4で腹痛軽減後の継続服用がa. 必要とお考えの先生にお伺いします。

- 1) 腹痛軽減時の成分栄養剤「エレンタール」の維持内服量はどれくらいとお考えですか？
 a. 3包(240g)以上/日 b. 2包(160g)/日 c. 1包(80g)/日 d. わからない
- 2) 腹痛軽減後の成分栄養剤「エレンタール」の維持内服期間はどれくらいとお考えですか？
 a. 1か月程度 b. 2か月程度 c. 3か月以上 d. 6か月以上 e. わからない
 f. その他()

アンケートは以上です。ご協力誠に有難うございました。

本アンケート調査に関する医療機関、医療関係者の名称等の情報は適切に管理を行い、目的以外には利用いたしません。

厚生労働科学研究費補助金
 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
 難治性膵疾患に関する調査研究班

添付資料 1

■質問3. 腹痛時の投与方法につき、ご教示ください。

- 1) 腹痛時の initial dose として使用されている内服量は？
- 2) 腹痛時の initial dose として使用されている内服の投与方法は？
- 3) 腹痛時の投与期間はどれくらいですか？

■質問4. 腹痛が軽減したあと成分栄養剤「エレンタール」の継続服用は必要と思われますか？

■質問5. 質問4で腹痛軽減後の継続服用が必

要とお考えの先生にお伺いします。

- 1) 腹痛軽減時の成分栄養剤「エレンタール」の維持内服量はどれくらいとお考えですか？
- 2) 腹痛軽減後の成分栄養剤「エレンタール」の維持内服期間はどれくらいとお考えですか？

C. 研究結果

215人の医師から有効回答があり集計した結果、慢性膵炎の腹痛に成分栄養剤を毎回使用する(4%)、時々使用する(39%)、使用したことが

ある(35%)であり、使用したことがない医師は(22%)であった(図4)。慢性膵炎の腹痛に成分栄養剤「エレンタール」

は有効かとの質問に対して、大変有用である(7%)、まあまあ有用である(52%)、どちらとも言えない(37%)、有用と思わない(5%)となっていた(図5)。

腹痛時の投与量は1包80g(39%)、2包160g(38%)であり、3包240g以上は(10%)であり(図6)、腹痛時の投与方法は食事に併せて(18%)、1日数回に分けて(41%)、患者に任せている(28%)であった(図7)。腹痛時の投与期間は1週間程度(29%)、2週間～4週間(42%)、1ヶ月以上(15%)、3か月以上(6%)となっていた(図8)。

腹痛が軽減したあとの継続服用については、必要(29%)、必要と思わない(24%)、わからない(36%)であり(図9)、必要な場合の投与量は1包80g(34%)、2包160g(27%)であり、3包240g以上は(11%)であり(図10)、その維持内服期間は1ヶ月程度(13%)、2ヵ月程度(8%)、3ヵ月以上(20%)、6ヵ月以上(20%)、わからない(30%)、その他(8%)となっていた(図11)。

D. 考察
慢性膵炎における腹痛に対して脂肪制限が有効であるかどうかについて、エビデンスレベルの高い報告はない。しかし、脂肪は膵外分泌刺激作用が最も強い栄養素であり、実地診療の場での高脂肪食後の膵炎発作誘発の事象から、慢性膵炎急性再燃対策や代償期にある慢性膵炎患者の腹痛軽減対策として、食事の脂肪制限が患者指導の上で基本とされている。近年では脂肪をほとんど含まない成分栄養剤の投与により腹痛の改善がみられたとの報告もあり²⁾、慢性膵炎患者の腹痛に対する治療手段の一つとなりうる。

本年度の検討は、2009～2012年に全国266施設で実施した「成分栄養剤による慢性膵炎患者の疼痛への影響」の特定使用成績調査にご協力頂いた医師のうち、二次調査をご承諾頂いた医師・該当機関所属医と本研究班メンバーの医師、計250人を対象としたものであり、いわば、

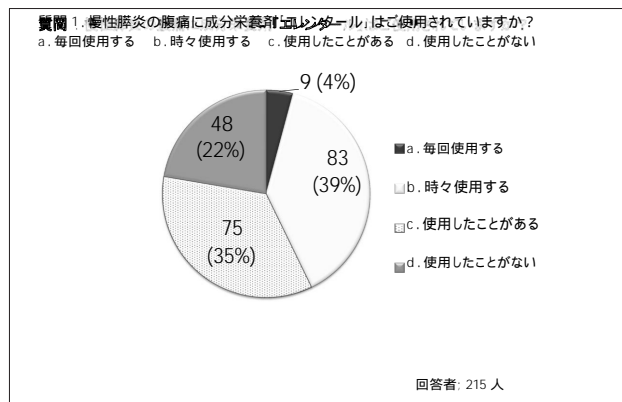


図4 慢性膵炎の腹痛に対する成分栄養剤「エレンタール」の使用状況

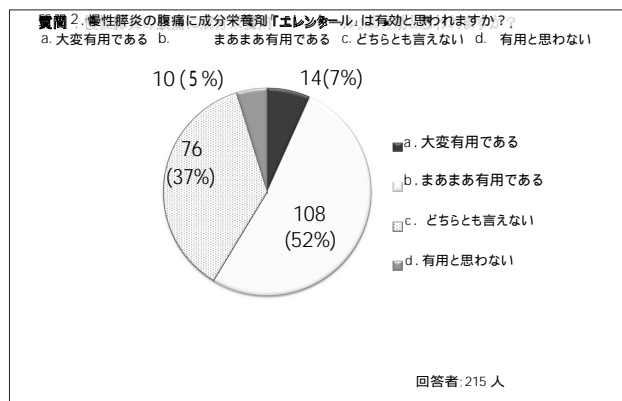


図5 慢性膵炎の腹痛に対する成分栄養剤「エレンタール」の有効性

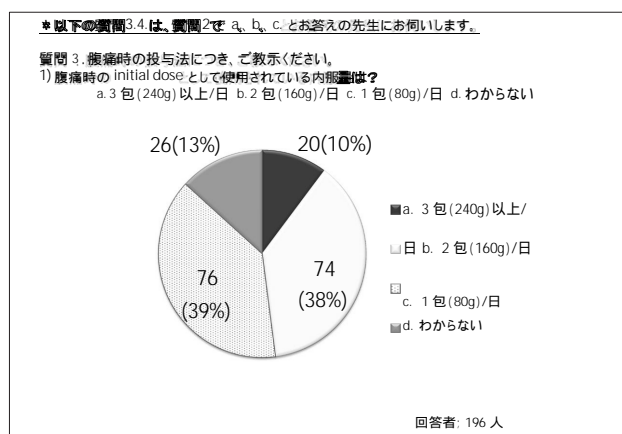


図6 慢性膵炎の腹痛に対する成分栄養剤「エレンタール」の投与量

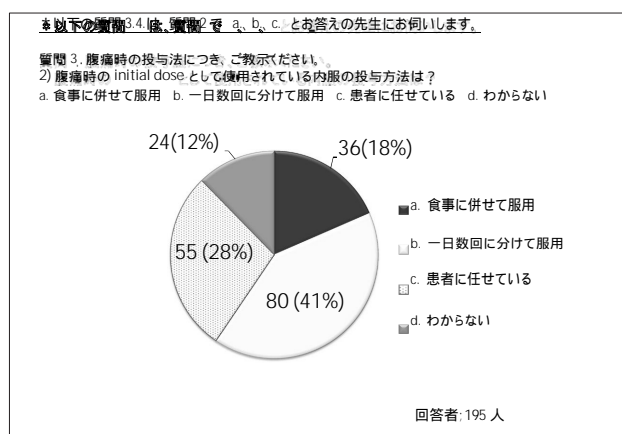


図7 慢性膵炎の腹痛に対する成分栄養剤「エレンタール」の投与方法

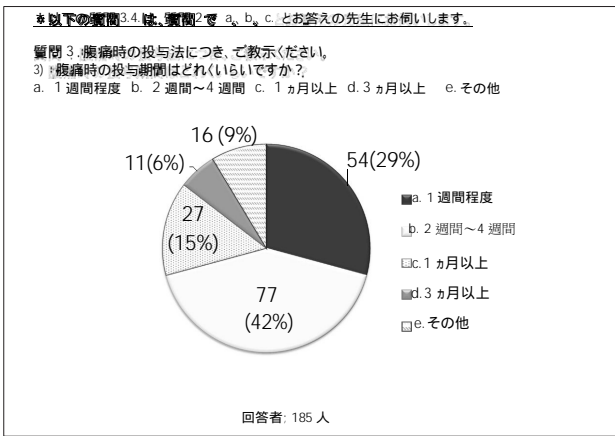


図8 慢性膵炎の腹痛に対する成分栄養剤「エレンタール」の投与期間

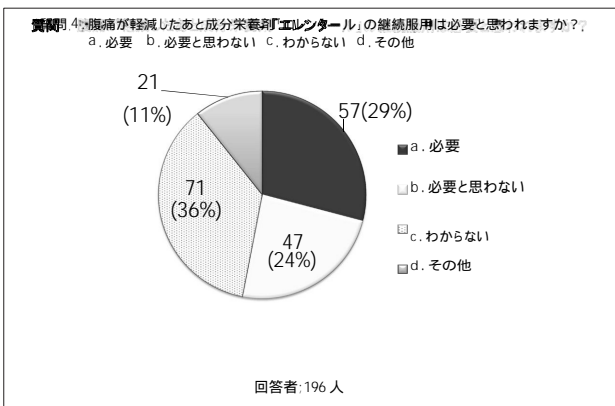


図9 慢性膵炎の腹痛軽減後の成分栄養剤「エレンタール」の必要性

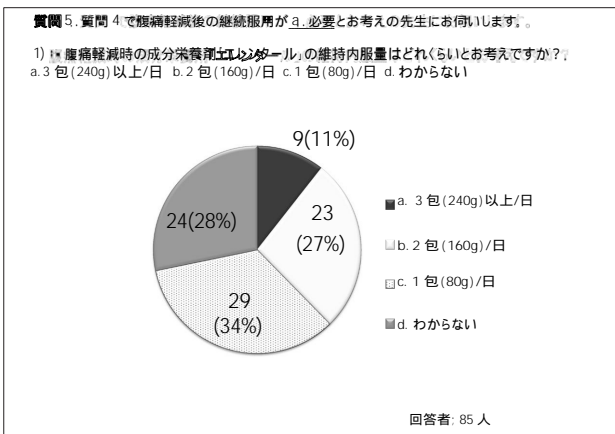


図10 慢性膵炎の腹痛軽減後の成分栄養剤「エレンタール」の投与量

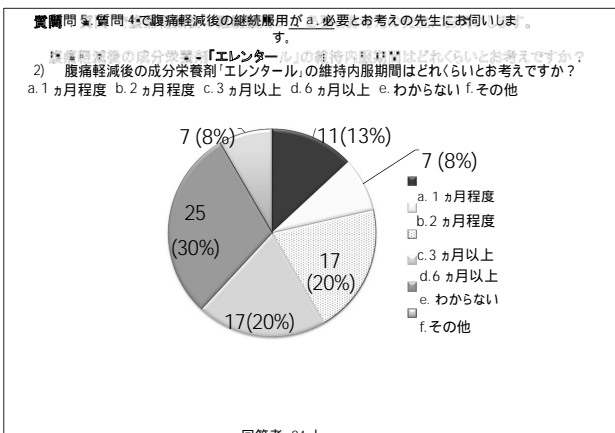


図11 慢性膵炎の腹痛軽減後の成分栄養剤「エレンタール」の投与期間

慢性膵炎治療のエキスパートによる意見を集積したものと考えられる。慢性膵炎の腹痛に成分栄養剤を毎回使用する

(4%), 時々使用する(39%)であり, 使用したことがない(22%)の2倍程度となっていた。腹痛時の有用性については, 大変有用である(7%), まあまあ有用である(52%)と半数以上の医師が有用性を評価していた。

腹痛時の投与量・投与期間は1包80g～2包160g(77%)・1ヶ月未満(71%)となっており, 分服あるいは患者に任ず服用方法が69%を占めていた。

腹痛軽減後の投与量は1包80g～2包160g(61%)であったが, その投与期間にはばらつきがみられた。

E. 結論

慢性膵炎治療を担当する医師への成分栄養剤(エレンタール)の二次調査を行った。腹痛時の投与量・投与期間は1包80g～2包160g・1ヶ月未満処方が多く, 分服あるいは患者に任ず服用方法を選択していることが示唆された。一方, 腹痛が軽減した後の間欠期における成分栄養剤の投与量も1包80g～2包160gが多かったが, その必要性や投与期間には定まった傾向は得られなかった。

次年度以降は, 一般臨床医の意見や患者アンケートを加えて検討を加え, 慢性膵炎疼痛対策としての経腸栄養療法の検証と標準化を進めたい。

F. 参考文献

1. Kataoka K, Sakagami J, Hirota M, et al. Effects of Oral Ingestion of the Elemental Diet in Patients with Painful Chronic Pancreatitis in the Real-Life Setting in Japan. *Pancreas* 43: 451-457, 2014.
2. Ito T, Igarashi H, Niina Y, et al. Management of pain in chronic pancreatitis with home elemental diet ingestion. *JOP*. 11:648-649, 2010.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 片岡 慶正, 保田 宏明, 十亀 義生, 加藤 隆 介, 阪上 順一. 膵炎の治療 慢性膵炎の病 態に応じた薬物治療と臨床的位置づけ. 胆 と膵 35: 1077-1084, 2014.
- 2) 片岡 慶正, 横屋 史彦, 永濱 忍, 下 瀬川 徹. 疼痛を有する慢性膵炎に対する成分栄 養剤(エレンタール配合内用剤)に臨床的有 用性に関する研究 全国多施設 調査症例 における成因別解析. 栄養 - 評価と治療 31: 245-252, 2014.
- 3) 阪上 順一, 保田 宏明, 十亀 義生, 加 藤 隆介, 土井 俊文, 片岡 慶正, 伊藤 義人. Acoustical structure quantification(ASQ) を用いた早期慢性膵炎 EUS 所見の予測. 胆膵の病態生理 30: 5-10, 2014.
- 4) 片岡 慶正, 下瀬川 徹. 慢性膵炎疼痛管理 のための成分栄養療法. 胆と膵 35: 473-479, 2014.
- 5) 阪上 順一, 片岡 慶正, 保田 宏明, 十亀 義 生, 加藤 隆介, 伊藤 義人. 慢性膵炎の食 事療法と薬物療法. 臨床消化器内 科. 29: 577-582, 2014.

2. 学会発表 該当なし

H. 知的所有権の出願・取得状況(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

慢性膵炎各病期における栄養指針の作成

研究報告者 清水京子 東京女子医科大学消化器内科 准教授

共同研究者

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), 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)
安藤 朗(滋賀医科大学消化器内科), 五十嵐久人(九州大学病院臨床教育研修センター)
竹山宜典(近畿大学医学部外科学肝胆膵部門)

【研究要旨】

慢性膵炎は代償期、非代償期の時期によって食事療法が異なり、栄養状態を良好に維持するために栄養管理が重要である。各病期の必要カロリー、脂質、蛋白質量についての栄養指針は下瀬川班で作成されたものがある。本研究では慢性膵炎の栄養療法についてアンケート調査を行い、栄養指針が入院中の食事箋にどのように反映されているかを把握することから始めた。アンケート結果では代償期、非代償期の膵炎特別食が設けられている施設が50%であった。慢性膵炎の栄養指導は栄養士によって行われる場合が多く、大部分の施設で栄養指導、禁酒指導が行われていた。アンケート結果を踏まえて、具体的な栄養指針の作成を行う予定である。

A. 研究目的

慢性膵炎は病期によって病態や徴候が異なり、各病期に適した栄養管理が必要となる。代償期は膵実質が保たれ膵外分泌・内分泌機能は良好であるが、腹痛や急性膵炎を繰り返し、主に急性膵炎としての治療が行われる。一方、膵実質が荒廃した非代償期では膵外分泌機能低下、膵性糖尿病が病態の中心となる。非代償期の栄養療法は、必要量の脂質、蛋白質を摂取させるとともに十分量の消化酵素薬を補充することが基本である。下瀬川班で作成された慢性膵炎の断酒・生活指導指針において、代償期で腹痛がある場合は脂肪制限 30-35g/日、腹痛がない場合の脂肪量は 40-60g/日である。非代償期の適切なエネルギー量は標準体重(kg)あたり 30-35kcal が推奨されている。脂肪摂取量は 40-60g/日あるいは全カロリーの 30-40%が目安となる¹⁾。本研究では、慢性膵炎の食事療法の実態を知るために、研究分担者、研究協力者の各施設での慢性膵炎の入院患者における食事内容、栄養指導に関するアンケート調査を行った。

B. 研究方法

各施設にアンケートを送り、14施設から回答が得られた。アンケートは病院食の公開されている食事箋についての調査である。患者のデータ、人権を扱う内容ではなく、不利益、危険性には該当しない。

C. 研究結果(表1)

慢性膵炎の特別食ありは12施設、そのうち代償期と非代償期別の特別食があるのは6施設、なしが6施設であった。成分表示で指示する施設が1施設あった。栄養指導は栄養士が行うが12施設、断酒指導は13施設で行われていた。糖尿病を合併している場合に食事内容が同じという施設が4施設、異なるのが10施設であった。慢性膵炎の入院特別食があると回答のあった12施設の入院特別食の内容として、エネルギー量は代償期 25-35kcal/kg·BW/day、非代償期は 30-35 kcal/kg·BW/day、炭水化物は代償期 4.7-5.8g/kg·BW/day、非代償期 5.2-5.5g/kg·BW/day、脂肪量は代償期 0.2-0.5g/kg·BW/day、非代償期 0.6-1.0g/kg·BW/day、蛋白質は代償期、非代償期ともに 1.2-1.3 g/kg·BW/day の回答であった。

表 1 慢性膵炎各病期における栄養療法に関するアンケート結果

- 1・慢性膵炎を対象とした入院特別食がありますか？(回答 14 施設)
 ある 12 施設 ない 2 施設
- 2・特別食があると答えた施設で代償期と非代償期に分けていますか？
 分けている 4 施設 分けていない 8 施設
- 3・特別食を急性増悪期と安定期にわけていますか？
 分けている 6 施設 分けていない 6 施設
- 4・特別食がない施設で成分表示で食事指示箋が出るようにしていますか？
 出る 1 施設 出ない 1 施設

- 5・体重 kg あたりのエネルギー量の設定についてご回答ください・

● 代償期・非代償期を分けている施設

代償期	非代償期
1800kcal・1900kcal, 25~33kcal/kg・bw/day	1700kcal/day, 30~33kcal/kg・bw/day

● 代償期・非代償期を分けていない施設

代償期・非代償期の区別なし
1500kcal/day, 1800kcal/day, 25~30kcal/kg・bw/day

● 脂肪制限食の脂肪量で分けている施設

脂肪 15g 食	脂肪 30g 食
平均	平均

- 6・体重 kg あたりの炭水化物量の設定についてご回答ください・

● 代償期・非代償期を分けている施設

代償期	非代償期
340g/day, 4.7~5, 5.5~5.8g/kg・bw/day	340g/day, 5.2~5.5g/kg・bw/day

● 代償期・非代償期を分けていない施設

代償期・非代償期の区別なし
272g/day, 320g/day, 4.5g/kg・bw/day, 5g/kg・bw/day

● 脂肪制限食の脂肪量で分けている施設

脂肪 15g 食	脂肪 30g 食
260g/day	270g/day

- 7・体重 kg あたりの脂肪量の設定についてご回答ください・

● 代償期・非代償期を分けている施設

代償期	非代償期
15g 20g 30g/day, 0.2~0.5g/kg・bw/day	10g/day, ~30g/day, 0.6~1.0g/kg・bw/day

● 代償期・非代償期を分けていない施設

代償期・非代償期の区別なし
15g/day, 25g/day, 0.3~0.4g/kg・bw/day, 5kcal(1g)/kg・bw/day
有痛期 30g/day(10g/1 回食), 代償期:40~50g/day 非代償期:10~30g/day

8・体重 kg あたりのタンパク質量の設定についてご回答ください・

●代償期・非代償期を分けている施設

代償期	非代償期
70g・75g/day, 1.2~1.3g/kg・bw/day	55g/day, ~70g/day, 1.2~1.3g/kg・bw/day

●代償期・非代償期を分けていない施設

代償期・非代償期の区別なし
55g/day, 70g/day, 4kcal(0.5g)/kg・bw/day, 0.8~1.2g/kg・bw/day

●脂肪制限食の脂肪量で分けている施設

脂肪 15g 食	脂肪 30g 食
60g/day	60g/day

9・その他の栄養素について特別に設定があればご回答ください・

水分 1300ml・塩分 7g アミノ酸、ペプチドなど

10・慢性膵炎特別食が処方されてから退院までに食事変更はありますか？

ある 5施設 ない 7施設(外来時で行う)

11・食事変更がある場合、それは何の変更ですか？

変更内容
急性期から回復期に応じて変更，膵炎の改善状態など，脂肪制限の緩和

12・入院中あるいは外来で栄養士による慢性膵炎の栄養指導・食事指導を行っていますか？

する 12施設 しない 1施設

13・断酒の指導はありますか？

ある 13施設 ない 1施設

14・慢性膵炎で糖尿病の合併の有無で食事内容が異なりますか？

同じ 4施設 異なる 10施設

15・退院後の脂肪摂取の制限は指導しますか？

する 12施設 しない 1施設

16・脂肪摂取制限を指導する場合、具体的にはどのように行っていますか？

指導内容・方法
栄養士による栄養指導，脂肪制限，断酒，禁煙，調理法，脂肪含有量，食品の選び方，外食内容 蛋白質性食品の選択，分食

17・特別にサプリメントの使用をすすめていますか？

いる 1施設 いない 3施設

D. 考察

慢性膵炎の栄養療法には施設間でバラツキがあり、各病期別の特別食は半数の施設でのみ設定されていた。栄養指針が実際の食事箋や栄養指導に充分浸透していない可能性がある。次年度は具体的な栄養指針，食事箋を作成し，適切な食事療法の周知を目指す。

E. 結論

慢性膵炎の各病期における栄養療法の具体的な指針の作成が必要である。

F. 参考文献

- 1) 厚生労働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班 . 慢性膵炎の断酒・生活指導指針 . 膵臓

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

早期慢性膵炎の全国調査

研究報告者 正宗 淳 東北大学大学院消化器病態学分野 准教授

共同研究者

安藤 昶(滋賀医科大学消化器内科), 伊佐山浩通(東京大学大学院医学系研究科消化器内科学)

糸井隆夫(東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野), 伊藤鉄英(九州大学大学院医学研究院病態制御内科学)

乾 和郎(藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科学), 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)

大原弘隆(名古屋市立大学大学院地域医療教育学), 岡崎和一(関西医科大学内科学第三講座)

神澤輝実(東京都立駒込病院消化器内科), 菊田和宏(東北大学大学院消化器病態学分野)

北野雅之(近畿大学医学部消化器内科学), 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)

清水京子(東京女子医科大学消化器内科), 花田敬士(JA尾道総合病院消化器内科)

廣田衛久(東北大学病院消化器内科), 宮川宏之(札幌厚生病院第2消化器内科)

下瀬川徹(東北大学病院), 竹山宜典(近畿大学医学部外科学肝胆膵部門)

【研究要旨】

わが国における早期慢性膵炎の実態把握のために全国疫学調査を行った。全国の内科(消化器内科を含む), 外科(消化器外科を含む)を標榜する 16,814 診療科より層化無作為抽出法により抽出した 4,175 科を対象とした。2011(平成 23)年 1 月 1 日から 12 月 31 日まで受療した早期慢性膵炎患者数を新規, 継続, 男女別に記載する一次調査票を郵送で送付し, 調査を行った。平成 26 年 12 月末日までに 1,439 診療科より回答が得られ, 年間受療患者数は 5,410 人(95% 信頼区間: 3,675 人- 6,945 人), うち新規患者数は 1,330 人(95% 信頼区間: 1,058 人-1,602 人), 継続患者数は 4,080 人(95% 信頼区間: 2,681 人- 5,479 人)と推計された。また男女比は 1.88:1 であった。

A. 研究目的

慢性膵炎臨床診断基準 2009¹⁾において早期慢性膵炎の診断基準が作成された。慢性膵炎確診・準確診と診断し得ない症例で, 臨床所見 4 項目(「反復する上腹部痛発作」「血中または尿中膵酵素値の異常」「膵外分泌障害」「1 日 80g 以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴)」のうち 2 項目以上陽性の症例を慢性膵炎疑診とし, EUS, ERCP による精査で早期慢性膵炎の画像所見が認められる症例を早期慢性膵炎と診断するものである。早期慢性膵炎診断基準は, 従来の診断基準が完成された非可逆性の慢性膵炎しか診断できないという問題点を克服し, 早期診断・早期治療介入へ道を開くものである。しかしながら, その診断基準の妥当性や我が国における実態については不明な点が多い。

本研究班では 2011 年受療患者を対象とした全国疫学調査を行い, 慢性膵炎の年間受療患者数

が 66,980 人(人口 10 万人あたり 52.4 人), うち新規受療患者数は 17,830 人(人口 10 万人あたり 14.0 人)であることを報告した²⁾。しかし, 本調査の対象とした慢性膵炎患者は, 確診, 準確診症例であった。そこで, 我が国における早期慢性膵炎の実態を明らかにするため, 早期慢性膵炎に特化した全国調査を行った。

B. 研究方法(倫理面への配慮)

調査対象となる診療科は, 慢性膵炎全国調査と同様に, 全国の内科(消化器内科を含む), 外科(消化器外科を含む)を標榜する 16,814 診療科より層化無作為抽出法により抽出した 4,175 科とした。抽出層は大学病院, 一般病院 500 床以上, 400-499 床, 300-399 床, 200-299 床, 100-199 床, 99 床以下で, 抽出率はそれぞれ 100%, 100%, 80%, 40%, 20%, 10%, 5% である。また, 特に膵疾患患者の集中する施設(本研究班の班

員所属の施設ならびに救急救命センター)は特別階層とし全施設を調査対象(抽出率 100%)とした。救命救急センターを受療した早期慢性膵炎患者は少ないことが想定されたため、本研究班の班員所属施設を特別階層 1, 救命救急センターを特別階層 2 と、区別して解析した。抽出された 4,175 診療科に平成 23(2011)年 1 月 1 日から 12 月 31 日まで受療した早期慢性膵炎患者数を新規, 継続, 男女別に記載する一次調査票(資料 1)を郵送で送付し, 調査を行った。一次調査による受療患者数の推計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³⁾を用いて行った。

(倫理面への配慮)

本研究は東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認(承認番号 2012-1-429, 2014-1-218)のもと、「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 19 年

C. 研究結果

平成 26 年 12 月末日までに 1,439 診療科より回答が得られた(回答率: 34.5%)(表 1)。新規症例 195 例, 継続受療症例 359 例が報告された。階層別の, 1 診療科あたりの報告患者数は表 2 ならびに図 1 に示すとおり, 本研究班の班員施設が最も多かった。一方, 病床数の比較的少ない診療科においても, 報告患者がみられた。各階層ごとの抽出率と報告患者数をもとに, 早期慢性膵炎の年間受療患者数は 5,410 人(95% 信頼区間: 3,675 人- 6,945 人), うち新規患者数は 1,330 人(95% 信頼区間: 1,058 人- 1,602 人), 継続患者数は 4,080 人(95% 信頼区間: 2,681 人- 5,479 人)と推計された。また男女比は 1.88:1 であった。

D. 考察

本研究は全国疫学調査により, わが国における早期慢性膵炎の実態を明らかにしようとするものである。本調査により, 平成 23(2011)年における早期慢性膵炎の年間受療患者数が初めて推計された。同年の慢性膵炎受療患者数の 8.1%

厚生労働省難治性疾患等克服研究事業(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
膵炎全国調査: 調査票

御所属: _____ 病院 _____ 科
御氏名: _____ 先生
記載年月日: 平成 26 年 _____ 月 _____ 日

■平成 23 年 1 月 1 日～平成 23 年 12 月 31 日に貴科を受診された早期慢性膵炎の症例数(新規症例、継続療養症例)についてお答えください。

①早期慢性膵炎
新規症例 なし あり (男性 _____ 人、女性 _____ 人)
継続療養症例 なし あり (男性 _____ 人、女性 _____ 人)

早期慢性膵炎の診断基準(以下の③～⑥のいずれか 2 項目以上と早期慢性膵炎の画像所見が認められる)を満たす例が対象となります。

※慢性膵炎臨床診断基準 2009 に基づき、
③反復する上腹部痛発作
④血中または尿中膵酵素値の異常
⑤膵外分泌障害
⑥1 日 80g 以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴

ご記入上の注意事項
1. 該当する患者がない場合も、全国の患者数推計に必要ですので、調査票の「なし」に印をつけ、ご返送くださいますようお願いいたします。
2. 平成 26 年 9 月 20 日までに同封の着払い封筒をお使いになり、ご返信くださいますようお願いいたします。

御協力有難うございました

図 1 1 次調査票

表 1 回答率

階層	対象診療科	抽出率 (%)	調査診療科	回答数	回答率 (%)
特別階層 1	57	100	57	45	78.9
特別階層 2	430	100	430	121	28.1
大学病院	391	100	391	174	44.5
500 床以上	865	100	865	279	32.3
400-499 床	799	80	640	213	33.3
300-399 床	1,506	40	603	172	28.5
200-299 床	1,903	20	381	134	35.2
100-199 床	5,291	10	529	200	37.8
99 床以下	5,572	5	279	101	36.2
合計	16,814	-	4,175	1,439	34.5

特別階層 1: 本研究班班員の施設
特別階層 2: 救命救急センター

表 2 報告患者数

階層	回答診療科数	新規患者数 (1 診療科あたり)	継続患者数 (1 診療科あたり)	総患者数 (1 診療科あたり)
特別階層 1	45	32 (0.71)	56 (1.24)	88 (1.96)
特別階層 2	121	14 (0.11)	3 (0.02)	17 (0.14)
大学病院	174	18 (0.10)	24 (0.14)	42 (0.24)
500 床以上	279	54 (0.19)	79 (0.28)	133 (0.48)
400-499 床	213	20 (0.09)	31 (0.15)	51 (0.24)
300-399 床	172	33 (0.19)	72 (0.42)	105 (0.61)
200-299 床	134	8 (0.06)	28 (0.21)	36 (0.27)
100-199 床	200	13 (0.07)	41 (0.21)	54 (0.27)
99 床以下	101	3 (0.03)	25 (0.25)	28 (0.28)
合計	1,439	195 (0.14)	359 (0.25)	554 (0.38)

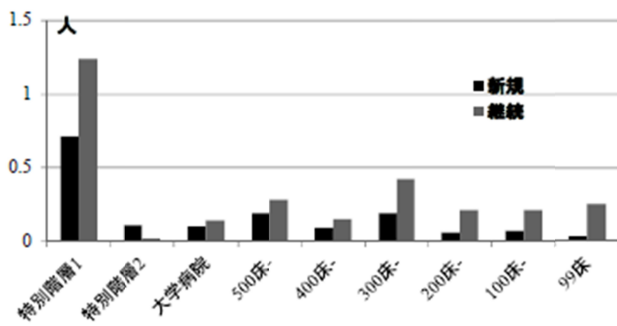


図2 階層別の1診療科あたり報告患者数

に相当していたが、男女比は1.88:1と、慢性膵炎の4.6:1に比べて女性の比率が高いなどの特徴がみられた。

階層別の1診療科あたりの報告患者数は、本研究班の班員施設が最も多かった。一方、病床数の比較的少ない診療科においても、報告患者がみられた。膵臓を専門としEUSを積極的に行う施設では、病床数にかかわらず早期慢性膵炎と診断される症例が少なからず存在することが想定された。今後予定されている二次調査により、早期慢性膵炎症例ならびに診療の実態が明らかになることが期待される。

E. 結論

平成23(2011)年における早期慢性膵炎の年間受療患者数は5,410人(95%信頼区間: 3,675人-6,945人),うち新規患者数は1,330人(95%信頼区間: 1,058人-1,602人),継続患者数は4,080人(95%信頼区間: 2,681人-5,479人)と推計された。

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24: 645-646, 2009.
2. 下瀬川徹,廣田衛久,正宗淳,他. 慢性膵炎の実態に関する全国調査. 厚生労働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25年度総括・分担研究報告書167-172, 2014. 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

アル.名古屋.厚生省特定疾患難病の疫学調査班 12-24, 1994.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的所有権の出願・取得状況(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

全国調査にご回答いただきました先生方に御礼申し上げます。以下にご回答いただいた診療科名を列記させていただきます。

三重大学大学院医学系研究科肝胆膵・移植外科学,名古屋大学総合保健体育科学センター,東京医科大学病院消化器内科,九州大学大学院医学研究院病態制御内科膵臓研究室,藤田保健衛生大学坂文種報徳曾病院消化器内科学,秋田大学大学院医学系研究科消化器内科学・神経内科学講座,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,関西医科大学医学部内科学第三講座消化器内科学,東京都立駒込病院消化器内科,信州大学総合健康安全センター消化器内科,特定医療法人北九州病院北九州総合病院内科,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,京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学,自治医科大学消化器・一般外科,杏林大学外科(消化器・一般),独立行政法人国立病院機構仙台医療センター外科,九州大学大学院医学研究院臨床・腫瘍外科,国立大学法人弘前大学医学部附属病院内分泌代謝内科学,みよし市民病院消化器科,東京大学消化器内科,名古屋大学医学部附属病院光学医療診療部,東海大学医学部付属病院消化器内科,滋賀医科大学大学院感染応答・免疫調節部門消化器免疫分野,消化器内科,東邦大学医学部内科学講座消化器内科,福島県立医科大学会津医療センター消化器内科学講座,奈良県立医科大学第3内科,東北

大学大学院医学系研究科消化器外科学分野，東北大学病院消化器内科，袋井市立袋井市民病院消化器科，独立行政法人国立病院機構仙台医療センター消化器内科，横浜市立大学附属病院内視鏡センター，京都大学医学系研究科消化器内科学講座，栗原市立栗原中央病院内科，産業医科大学病院第3内科，広島大学病院総合内科・総合診療科，西森医院内科(消化器内科)，東京女子医科大学消化器外科，慶應義塾大学医学部消化器内科，公益財団法人仙台市医療センター仙台オープン病院消化器内科，藤田保健衛生大学胆膵・総合外科，神戸大学大学院消化器内科学分野，北海道厚生農業協同組合連合会札幌厚生病院第2消化器科，岐阜大学大学院医学系研究科第一内科，千葉県がんセンター消化器内科，東北大学病院救急科，藤田保健衛生大学病院救命救急センター，学校法人川崎学園川崎医科大学附属病院救急科，愛知医科大学病院救命救急センター，兵庫医科大学病院救命科，奈良県立医科大学附属病院救急科，東邦大学医療センター大森病院救命センター，大阪医科大学附属病院救急医療科，昭和大学病院救命救急センター，東海大学医学部附属病院救命救急センター，市立札幌病院救急科，大阪府立急性期・総合医療センター救急診療科，広島大学病院救急科，関西医科大学附属枚方病院救急医学科，信州大学医学部附属病院救急科，神戸市立医療センター中央市民病院救急科，鳥取大学医学部附属病院救急科，独立行政法人国立病院機構大阪医療センター救命救急科，地方独立行政法人山梨県立病院機構山梨県立中央病院救急科，社団法人日本海員掖済会名古屋掖済会病院救急科，独立行政法人国立病院機構長崎医療センター外科，市立豊中病院救急科，富山大学附属病院災害・救命センター，佐賀大学医学部附属病院救急科，医療法人社団洛和会音羽病院総合診療科，財団法人厚生年金事業振興団九州厚生年金病院総合診療部，さいたま市立病院救命救急センター，社会福祉法人恩賜財団済生会横浜市東部病院救急科，医療法人溪仁会手稻溪仁会病院救急科，砂川市立病院救急科，財団法人聖路加国際病院救命救急センター，社会医療法人財団慈泉会相澤病院救急科，独立行政法人国立

病院機構水戸医療センター救急科，社会福祉法人恩賜財団済生会水戸済生会総合病院救命救急センター，公立豊岡病院組合立豊岡病院救命救急センター，東京女子医科大学東医療センター救急医療科，独立行政法人国立病院機構高崎総合医療センター消化器科，神奈川県立こども医療センター救命救急センター，日本医科大学多摩永山病院救命救急センター，順天堂大学医学部附属練馬病院救命救急センター，長野市民病院救命救急センター，福山市民病院救急科，独立行政法人国立病院機構関門医療センター救急科，伊那中央行政組合伊那中央病院救命救急センター，社会福祉法人恩賜財団済生会滋賀県病院救命救急センター，社会医療法人生長会府中病院消化器内科，医療法人河内友紘会河内総合病院救命救急センター，医療法人財団姫路聖マリア会総合病院姫路聖マリア病院救急科，兵庫県立姫路循環器病センター救命救急センター，医療法人明和病院内科，社会福祉法人恩賜財団済生会千里病院救命救急センター，医療法人橘会東住吉森本病院消化器内科，岐阜県立下呂温泉病院内科，社会医療法人財団池友会福岡和白病院救急搬送システム部，独立行政法人国立病院機構南和歌山医療センター救命救急科，鹿児島医療生活協同組合総合病院鹿児島生協病院内科，社会医療法人きつこう会多根総合病院消化器センター，社会福祉法人聖隷福祉事業団聖隷横浜病院消化器内科，京都府立与謝の海病院消化器内科，社団法人山梨勤労者医療協会甲府共立病院消化器内科，津軽保健生活協同組合健生病院内科，荒尾市民病院救急科，医療法人将道会総合南東北病院救急科，社会医療法人財団池友会新行橋病院救急科，社会医療法人大成会福岡記念病院救急科，医療法人おもと会大浜第一病院内科，社会福祉法人恩賜財団済生会長崎病院内科，特別医療法人社団時正会佐々総合病院外科，社会医療法人三愛会大分三愛メディカルセンター救急科，社会医療法人鴻仁会岡山中央病院消化器内科，特別医療法人社団愛有会久米川病院外科，医療法人社団桐光会調布病院外科，社団法人薩摩郡医師会病院救急科，社団法人巨樹の会新武雄病院消化器内科，隠岐広域連合立隠岐病院内科，秋田県立病院機構秋田県立

脳血管研究センター循環器内科，社会医療法人社団至誠会木村病院外科，医療法人社団創生会町田病院救急科，医療法人三佼会宮崎病院外科・救急科，医療法人社団赤石会赤石病院外科，医療法人マックシール巽病院消化器内科，医療法人わかば会俵町浜野病院外科，城南病院整形外科，医療法人笠置記念胸部外科松山笠置記念心臓血管病院外科，大阪府立泉州救命救急センター，大阪府立中河内救命救急センター救急科，日本医科大学武蔵小杉病院救命救急センター，札幌医科大学附属病院高度救命救急センター，岩手医科大学附属病院救命救急センター，独立行政法人国立病院機構仙台医療センター救命救急センター，秋田赤十字病院救命救急センター，埼玉医科大学総合医療センター救命救急科，防衛医科大学校病院救急科，川口市立医療センター救命救急センター，獨協医科大学越谷病院救命救急センター，千葉県救急医療センター外科，国保松戸市立病院救急科，日本医科大学千葉北総病院救命救急センター，日本大学医学部附属板橋病院救命救急センター，北里大学病院救命救急センター，福井県立病院救命救急科，長野県厚生農業協同組合連合会佐久総合病院救命救急センター，諏訪赤十字病院救急科，岐阜県厚生農業協同組合連合会中濃厚生病院救命救急科，岐阜大学医学部附属病院高度救命救急センター，半田市立半田病院救命救急科，一宮市立市民病院救命救急センター，名古屋市立大学病院救命救急センター，伊勢赤十字病院救急部，独立行政法人国立病院機構京都医療センター外科，大阪市立総合医療センター救命救急センター，兵庫県立加古川医療センター救命救急センター，独立行政法人国立病院機構呉医療センター救命救急センター，山口県立総合医療センター外科，山口大学医学部附属病院救急科，香川大学医学部附属病院救命救急センター，愛媛県立新居浜病院救命救急センター，久留米大学病院高度救急救命センター，福岡大学病院救命救急センター，九州大学病院救命救急センター，社会医療法人仁愛会浦添総合病院消化器科，岩手医科大学附属花巻温泉病院外科，岩手医科大学附属花巻温泉病院内科，東北福祉大学せんだんホスピタル内科，山形大学医

学部附属病院第二内科，山形大学医学部附属病院第一内科，福島県立医科大学附属病院肝胆膵・移植外科，福島県立医科大学附属病院器官制御外科，福島県立医科大学附属病院消化器内科，奥羽大学歯学部附属病院外科，筑波大学附属病院消化器内科，東京医科大学茨城医療センター消化器外科，東京医科大学茨城医療センター消化器内科，茨城県立医療大学付属病院内科，自治医科大学附属病院外科，自治医科大学附属病院消化器内科，自治医科大学附属病院内科，獨協医科大学病院第二外科，獨協医科大学病院消化器科，国際医療福祉大学病院消化器内科，獨協医科大学日光医療センター消化器科，国際医療福祉大学塩谷病院消化器外科，群馬大学医学部附属病院病態総合外科，防衛医科大学校病院消化器外科，防衛医科大学校病院消化器内科，北里大学北里研究所メディカルセンター病院外科，埼玉医科大学総合医療センター消化管・一般外科，埼玉医科大学総合医療センター肝胆膵外科，埼玉医科大学総合医療センター消化器内科，埼玉医科大学病院消化器外科，埼玉医科大学病院消化器内科，肝臓内科，埼玉医科大学病院総合診療内科，自治医科大学附属さいたま医療センター外科，順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科，明海大学歯学部付属明海大学病院内科，埼玉医科大学国際医療センター消化器外科，順天堂大学医学部附属浦安病院外科，帝京大学ちば総合医療センター外科，東京歯科大学市川総合病院外科，東京歯科大学市川総合病院消化器内科，東京歯科大学千葉病院内科，東京慈恵会医科大学附属柏病院外科，日本大学松戸歯学部付属病院内科，東京女子医科大学八千代医療センター消化器内科，東京医科歯科大学医学部附属病院消化器内科，東京医科歯科大学医学部附属病院内科，東京大学医科学研究所附属病院外科，東京大学医学部附属病院肝胆膵外科，東京大学医学部附属病院消化器内科，東京大学医学部附属病院内科，北里大学北里研究所病院消化器内科，杏林大学医学部付属病院消化器内科，慶應義塾大学病院一般・消化器外科，順天堂大学医学部附属順天堂医院消化器内科，昭和大学病院消化器・一般外科，昭和大学附属豊洲病院外科，駿河台日本大学病院外

科，帝京大学医学部附属病院外科，東海大学医学部付属東京病院消化器内科，東京医科大学八王子医療センター消化器外科，東京歯科大学水道橋病院内科，東京慈恵会医科大学附属第三病院外科，東京慈恵会医科大学附属病院肝胆膵外科，東京女子医科大学病院第二外科，東京女子医科大学病院消化器内科，東京女子医科大学附属青山病院消化器内科，東邦大学医療センター大橋病院外科，東邦大学医療センター大森病院一般・消化器外科，日本医科大学多摩永山病院消化器外科，日本医科大学多摩永山病院内科・循環器内科，日本医科大学付属病院消化器外科，日本医科大学付属病院消化器・肝臓内科，日本歯科大学附属病院外科，順天堂東京江東高齢者医療センター外科・消化器外科，東海大学八王子病院消化器内科，北里大学東病院消化器外科，北里大学東病院消化器内科，北里大学病院外科，聖マリアンナ医科大学病院消化器・一般外科，聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院消化器内科，鶴見大学歯学部附属病院内科・循環器科，帝京大学医学部附属溝口病院外科，帝京大学医学部附属溝口病院第四内科，東海大学医学部付属病院消化器内科，東海大学医学部付属病院内科，富山大学附属病院 ICU，金沢医科大学氷見市民病院消化器内科，金沢大学附属病院消化器内科，金沢医科大学病院消化器内科，福井大学医学部附属病院消化器内科，山梨大学医学部附属病院消化器外科，信州大学医学部附属病院消化器内科，岐阜大学医学部附属病院消化器外科，順天堂大学医学部附属静岡病院外科，常葉学園常葉リハビリテーション病院内科，国際医療福祉大学熱海病院消化器外科，名古屋大学医学部附属病院消化器外科2科，名古屋大学医学部附属病院消化器内科，名古屋大学医学部附属病院内科，愛知医科大学病院消化器内科，愛知学院大学歯学部附属病院外科，愛知学院大学歯学部附属病院内科，藤田保健衛生大学坂文種報徳曾病院外科，藤田保健衛生大学病院総合診療内科，藤田保健衛生大学七栗サナトリウム外科・緩和医療学，藤田保健衛生大学七栗サナトリウム内科，滋賀医科大学医学部附属病院消化器外科，京都大学医学部附属病院肝胆膵・移

植外科，明治国際医療大学附属病院内科，大阪大学医学部附属病院消化器外科，大阪大学医学部附属病院消化器内科，大阪市立大学医学部附属病院肝胆膵内科，大阪医科大学附属病院一般・消化器外科，大阪歯科大学附属病院内科，関西医科大学附属滝井病院外科，関西医科大学附属滝井病院消化器肝臓内科，関西医科大学附属滝井病院内科，関西医科大学香里病院内科，近畿大学医学部附属病院消化器内科，近畿大学医学部堺病院血液内科，関西医科大学附属枚方病院消化器外科，関西医科大学附属枚方病院消化器内科，兵庫医科大学病院外科・肝胆膵外科，奈良県立医科大学附属病院消化器・総合外科，近畿大学医学部奈良病院外科，和歌山県立医科大学附属病院第二内科，鳥取大学医学部附属病院消化器外科，鳥取大学医学部附属病院第二内科，島根大学医学部附属病院消化器・総合外科，岡山大学病院肝・胆・膵外科，岡山大学病院消化器内科，学校法人川崎学園川崎医科大学附属川崎病院外科，学校法人川崎学園川崎医科大学附属病院外科，学校法人川崎学園川崎医科大学附属病院消化器外科，学校法人川崎学園川崎医科大学附属病院糖尿病・代謝・内分泌内科，広島大学病院消化器・代謝内科，広島大学病院消化器外科・移植外科，山口大学医学部附属病院第二外科，山口大学医学部附属病院消化器・腫瘍外科，山口大学医学部附属病院消化器病態内科(第一内科)，山口大学医学部附属病院第二内科，徳島大学病院消化器・移植外科，徳島大学病院内分泌代謝内科，香川大学医学部附属病院消化器外科，香川大学医学部附属病院消化器・神経内科，愛媛大学医学部附属病院第三内科，高知大学医学部附属病院消化器内科，九州大学病院消化器・総合科，九州大学病院血液・腫瘍内科 / 免疫・膠原病・感染症内科，九州歯科大学附属病院外科，九州歯科大学附属病院内科，久留米大学病院外科，久留米大学病院消化器内科，久留米大学医療センター外科，産業医科大学病院第一外科，福岡歯科大学医科歯科総合病院外科，福岡大学筑紫病院外科，福岡大学筑紫病院消化器内科，学校法人産業医科大学若松病院消化器内科，佐賀大学医学部附属病院消化器内科，長崎大学病院移植・消化器外科，長崎大

学病院第一内科，熊本大学医学部附属病院消化器外科，熊本大学医学部附属病院消化器内科，大分大学医学部附属病院消化器外科，大分大学医学部附属病院消化器内科，九州大学病院別府病院外科，九州大学病院別府病院免疫内科，宮崎大学医学部附属病院第一外科，宮崎大学医学部附属病院第二内科，宮崎大学医学部附属病院第一内科，鹿児島大学病院霧島リハビリテーションセンターリハビリテーション科・内科，鹿児島大学病院消化器・乳腺甲状腺外科，鹿児島大学病院消化器内科，独立行政法人労働者健康福祉機構釧路労災病院外科，市立札幌病院外科，砂川市立病院外科，市立函館病院消化器外科，市立室蘭総合病院外科，市立室蘭総合病院消化器内科，旭川赤十字病院外科，総合病院北見赤十字病院外科，北海道厚生農業協同組合連合会帯広厚生病院外科，医療法人愛全会愛全病院内科，医療法人湊仁会手稲湊仁会病院消化器科，医療法人医仁会中村記念病院外科，医療法人医仁会中村記念病院外科，医療法人医仁会中村記念病院内科，社会医療法人函館渡辺病院外科，社会福祉法人函館厚生院函館中央病院外科，青森県立中央病院外科，八戸市立市民病院外科，八戸市立市民病院消化器内科，岩手県立中央病院消化器科，独立行政法人国立病院機構仙台医療センター外科，独立行政法人国立病院機構仙台医療センター消化器科，独立行政法人労働者健康福祉機構東北労災病院外科，仙台市立病院消化器内科，医療法人財団明理会西仙台病院内科，秋田県厚生農業協同組合連合会仙北組合総合病院外科，秋田県厚生農業協同組合連合会平鹿総合病院外科，秋田県厚生農業協同組合連合会由利組合総合病院外科，社会医療法人明和会中通総合病院内科，山形県立中央病院外科，山形県立中央病院内科，鶴岡市立荘内病院外科，山形市立病院済生館外科，いわき市立総合磐城共立病院外科，財団法人太田総合病院附属太田西ノ内病院外科，財団法人竹田総合病院消化器科，財団法人星総合病院附属星ヶ丘病院内科，茨城県立中央病院外科，茨城県立中央病院消化器外科，茨城県立中央病院消化器内科，茨城県立中央病院内科，茨城県厚生農業協同組合連合会総合病院土浦協同病院外科，大田原赤

十字病院消化器内科，社会福祉法人恩賜財団済生会宇都宮病院外科，佐野厚生農業協同組合連合会佐野厚生総合病院消化器内科，伊勢崎市民病院内科，医療法人山崎会サンピエール病院内科，独立行政法人国立病院機構東埼玉病院外科，独立行政法人国立病院機構東埼玉病院内科，さいたま市立病院外科，さいたま赤十字病院消化器科，深谷赤十字病院消化器科，医療法人社団愛友会上尾中央総合病院外科，医療法人社団愛友会上尾中央総合病院消化器内科，社会医療法人壮幸会行田総合病院内科，成田赤十字病院外科，医療法人鉄蕉会亀田総合病院消化器内科，医療法人鳳生会成田病院外科，医療法人鳳生会成田病院内科，国立国際医療研究センター病院消化器内科，国立療養所多磨全生園内科，独立行政法人国立病院機構東京医療センター消化器内科，独立行政法人国立病院機構東京病院消化器科，自衛隊中央病院内科，東京都立駒込病院肝胆膵外科，東京都立駒込病院消化器内科，東京都立駒込病院内科，地方独立法人東京都健康長寿医療センター外科，地方独立法人東京都健康長寿医療センター消化器内科，東京都立多摩総合医療センター外科，東京都立墨東病院外科，東京都立松沢病院内科，公立昭和病院外科・消化器科，武蔵野赤十字病院外科，武蔵野赤十字病院消化器科，社会福祉法人恩賜財団済生会東京都済生会中央病院外科，社会福祉法人恩賜財団済生会東京都済生会中央病院消化器内科，財団法人厚生年金事業振興団東京厚生年金病院消化器内科，国家公務員共済組合連合会虎の門病院消化器内科，公益財団法人がん研究会有明病院消化器科，公益財団法人がん研究会有明病院消化器内科，財団法人聖路加国際病院消化器・一般外科，財団法人聖路加国際病院消化器内科，財団法人精神医学研究所附属東京武蔵野病院外科，財団法人精神医学研究所附属東京武蔵野病院消化器科，財団法人精神医学研究所附属東京武蔵野病院内科，医療法人社団慶成会青梅慶友病院内科，医療法人財団明理会鶴川サナトリウム病院内科，医療法人社団翠会成増厚生病院内科，N T T 東日本関東病院外科，N T T 東日本関東病院消化器内科，東京都立小児総合医療センター外科，独立行政法人国

立病院機構横浜医療センター外科，独立行政法人労働者健康福祉機構関東労災病院外科，独立行政法人労働者健康福祉機構関東労災病院消化器内科，川崎市立川崎病院外科，川崎市立川崎病院消化器科，藤沢市民病院外科，藤沢市民病院消化器内科，横浜市立市民病院消化器外科，社会福祉法人恩賜財団済生会横浜市南部病院外科，国家公務員共済組合連合会横須賀共済病院外科，国家公務員共済組合連合会横須賀共済病院消化器内科，医療法人社団三喜会鶴巻温泉病院内科，医療法人積愛会横浜舞岡病院内科，横浜市立みなと赤十字病院肝胆膵内科，横浜市立みなと赤十字病院内科，社会福祉法人恩賜財団済生会横浜市東部病院外科，社会福祉法人恩賜財団済生会横浜市東部病院消化器内科，新潟県立がんセンター新潟病院外科，新潟市民病院消化器外科，新潟市民病院消化器内科，長岡赤十字病院外科，新潟県厚生農業協同組合連合会長岡中央総合病院外科，富山県立中央病院外科，富山県厚生農業協同組合連合会高岡病院消化器科，独立行政法人国立病院機構金沢医療センター外科，独立行政法人国立病院機構金沢医療センター消化器科，石川県立中央病院消化器内科，福井県立病院消化器内科，福井赤十字病院内科，地方独立行政法人山梨県立病院機構山梨県立中央病院外科，長野赤十字病院消化器内科，長野県厚生農業協同組合連合会佐久総合病院外科，岐阜県立多治見病院外科，岐阜市民病院外科，岐阜市民病院消化器内科，地方独立行政法人静岡県立病院機構静岡県立総合病院外科，磐田市立総合病院消化器外科，浜松医療センター外科，静岡市立清水病院外科，沼津市立病院外科，藤枝市立総合病院総合内科，静岡赤十字病院消化器科，社会福祉法人恩賜財団済生会静岡済生会総合病院外科，社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院聖隷浜松病院外科，社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院聖隷浜松病院内科，社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院聖隷三方原病院消化器内科，社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院聖隷三方原病院消化器内科，静岡県立静岡がんセンター内視鏡科，医療法人沖縄徳洲会静岡徳洲会病院内科，独立行政法人国立病院機構東名古屋病院外科，独立行政法人労働者健康福祉機構中部労災病院消化器内科，愛知県がんセンター中央病院消化器外科，一宮市立市民病院外科，一宮市立市民病院消化器内科，一宮市立市民病院内科，春日井市民病院消化器科，小牧市民病院外科，名古屋市立西部医療センター一般外科，名古屋市立西部医療センター消化器内科，公立陶生病院外科，豊橋市民病院消化器内科，名古屋第二赤十字病院外科，愛知県厚生農業協同組合連合会豊田厚生病院消化器科，愛知県厚生農業協同組合連合会安城更生病院外科，愛知県厚生農業協同組合連合会安城更生病院消化器内科，社団法人全国社会保険協会連合会中京病院外科，医療法人義興会可知病院内科，医療法人豊田会刈谷豊田総合病院外科，医療法人和合会和合病院内科，トヨタ記念病院消化器外科，トヨタ記念病院消化器科，愛知県厚生農業協同組合連合会江南厚生病院外科，愛知県厚生農業協同組合連合会江南厚生病院外科，独立行政法人国立病院機構三重中央医療センター外科，独立行政法人国立病院機構三重中央医療センター消化器科，独立行政法人国立病院機構三重中央医療センター消化器科，市立四日市病院外科，市立四日市病院消化器内科，市立四日市病院総合内科，大津市民病院外科，市立長浜病院外科，市立長浜病院消化器科，大津赤十字病院消化器科，独立行政法人国立病院機構京都医療センター外科，京都市立病院消化器科，京都第二赤十字病院消化器科，医療法人稲門会いわくら病院精神科，医療法人栄仁会宇治おうばく病院内科，医療法人新生十全会京都双岡病院精神神経科，独立行政法人国立病院機構大阪医療センター外科，独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター外科，独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター消化器科，独立行政法人国立病院機構刀根山病院内科，独立行政法人労働者健康福祉機構大阪労災病院消化器内科，大阪府立病院機構大阪府立成人病センター消化器外科，大阪府立病院機構大阪府立成人病センター消化器科，大阪府立病院機構大阪府立成人病センター肝胆膵内科，消化器検診科，大阪府立急性期・総合医療センター消化器内科，大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター消化器・乳腺外科，大阪府立呼吸器・アレ

ルギー医療センター消化器内科，大阪市立総合医療センター肝胆膵外科，市立豊中病院外科，市立豊中病院消化器内科，大阪赤十字病院外科，社会福祉法人恩賜財団済生会吹田病院消化器・乳腺外科，社会福祉法人恩賜財団済生会中津病院外科，社会福祉法人恩賜財団済生会中津病院消化器内科，財団法人厚生年金事業振興団大阪厚生年金病院外科，財団法人厚生年金事業振興団大阪厚生年金病院外科，財団法人浅香山病院内科，公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院消化器センター外科，医療法人恒昭会藍野病院消化器外科，医療法人恒昭会青葉丘病院内科，医療法人聖和錦秀会阪本病院精神科，医療法人杏和会阪南病院内科，医療法人錦秀会阪和第二泉北病院外科，医療法人河崎会水間病院精神科・内科，若弘会わかかさ竜間リハビリテーション病院内科，医療法人錦秀会阪和第一泉北病院内科，独立行政法人国立病院機構兵庫中央病院消化器外科，独立行政法人労働者健康福祉機構関西労災病院外科，独立行政法人労働者健康福祉機構関西労災病院消化器外科，兵庫県立尼崎病院外科，神戸市立医療センター中央市民病院外科，神戸市立医療センター中央市民病院消化器内科，財団法人神戸市地域医療振興財団西神戸医療センター外科，財団法人信貴山病院ハートランドしぎさん内科，日本赤十字社和歌山医療センター外科，島根県立中央病院外科，国立療養所長島愛生園外科，独立行政法人国立病院機構南岡山医療センター外科，独立行政法人国立病院機構南岡山医療センター消化器内科，社会福祉法人恩賜財団済生会岡山済生会総合病院外科，財団法人津山慈風会津山中央病院消化器外科，財団法人津山慈風会津山中央病院内科，県立広島病院消化器外科，広島市立安佐市民病院外科，広島市立広島市民病院外科，広島赤十字・原爆病院消化器内科，広島県厚生農業協同組合連合会広島総合病院消化器外科，医療法人社団八千代会八千代病院内科，独立行政法人国立病院機構岩国医療センター外科，医療法人光輝会光輝病院外科，医療法人光輝会光輝病院内科，徳島県立中央病院内科，独立行政法人国立病院機構香川小児病院外科，独立行政法人国立病院機構四国こどもとおとなの医療セ

ンター小児科，香川県立中央病院消化器外科，三豊総合病院外科，三豊総合病院内科，高松赤十字病院消化器外科，高松赤十字病院消化器内科，愛媛県立中央病院消化器外科，松山赤十字病院外科，松山赤十字病院肝胆膵内科，財団法人創精会松山記念病院内科，高知県・高知市病院企業団立高知医療センター消化器外科，高知県・高知市病院企業団立高知医療センター消化器内科，独立行政法人国立病院機構福岡東医療センター外科，独立行政法人国立病院機構福岡東医療センター消化器肝臓科，北九州市立医療センター外科，北九州市立医療センター消化器内科，福岡赤十字病院外科，福岡赤十字病院肝臓内科，福岡赤十字病院肝臓内科，財団法人厚生年金事業振興団九州厚生年金病院消化器内科，財団法人厚生年金事業振興団九州厚生年金病院内科，特定医療法人北九州病院北九州古賀病院内科，医療法人徳洲会福岡徳洲会病院外科，医療法人恵愛会福岡病院内科，財団法人平成紫川会小倉記念病院外科，株式会社麻生飯塚病院外科，独立行政法人国立病院機構肥前精神医療センター内科，医療法人財団友朋会嬉野温泉病院内科，独立行政法人国立病院機構長崎医療センター外科，医療法人厚生会道ノ尾病院内科，国立療養所菊池恵楓園外科，独立行政法人国立病院機構熊本医療センター外科，熊本市立熊本市市民病院外科，熊本市立熊本市市民病院消化器科，独立行政法人国立病院機構別府医療センター消化器内科，宮崎県立宮崎病院外科，国立療養所星塚敬愛園消化器内科，鹿児島市立病院外科，鹿児島市立病院消化器科，社団法人鹿児島精神衛生協会横山病院内科，沖縄県立中部病院消化器外科，医療法人南嶺会勝連病院内科，名寄市立総合病院外科，名寄市立総合病院消化器内科，北海道厚生農業協同組合連合会札幌厚生病院外科，国家公務員共済組合連合会KKR札幌医療センター外科，社団法人北海道勤労者医療協会勤医協中央病院内科，医療法人王子総合病院外科，医療法人王子総合病院消化器内科，独立行政法人労働者健康福祉機構青森労災病院外科，独立行政法人労働者健康福祉機構青森労災病院消化器内科，一部事務組合下北医療センターむつ総合病院外科，一部事務組合下北

医療センターむつ総合病院消化器内科，岩手県立大船渡病院外科，岩手県立大船渡病院消化器科，岩手県立中部病院消化器内科，岩手県立中部病院総合診療科，大崎市民病院外科，石巻赤十字病院外科，仙台赤十字病院消化器内科，社団法人全国社会保険協会連合会仙台社会保険病院消化器科，東北薬科大学病院外科，東北薬科大学病院消化器内科，市立秋田総合病院外科，大館市立総合病院消化器内科，秋田赤十字病院外科，秋田県厚生農業協同組合連合会秋田組合総合病院外科，社会医療法人二本松会上山病院精神科，独立行政法人労働者健康福祉機構福島労災病院消化器科，福島県厚生農業協同組合連合会白河厚生総合病院外科，福島県厚生農業協同組合連合会白河厚生総合病院第一内科，福島県厚生農業協同組合連合会白河厚生総合病院第一内科，財団法人脳神経疾患研究所附属総合南東北病院外科，財団法人金森和心会針生ヶ丘病院内科，医療法人明精会会津西病院外科，医療法人明精会会津西病院消化器科，独立行政法人国立病院機構茨城東病院外科，JAとりで総合医療センター外科，JAとりで総合医療センター消化器科，JAとりで総合医療センター消化器内科，財団法人筑波メディカルセンター病院消化器外科，医療法人社団筑波記念会筑波記念病院外科，医療法人盡誠会宮本病院消化器内科，独立行政法人国立病院機構栃木病院内科，上都賀厚生農業協同組合連合会上都賀総合病院内科，栃木県厚生農業協同組合連合会下都賀総合病院消化器内科，国立療養所栗生楽泉園皮膚科，国立療養所栗生楽泉園内科，独立行政法人国立病院機構高崎総合医療センター外科，独立行政法人国立病院機構高崎総合医療センター消化器内科，医療法人社団三思会東邦病院消化器内科，埼玉県立がんセンター消化器外科，埼玉県立がんセンター消化器内科，社会福祉法人恩賜財団済生会川口総合病院消化器内科，医療法人財団新生会大宮共立病院内科，医療法人社団東光会戸田中央総合病院消化器内科，医療法人緑光会東松山病院精神科，医療法人財団明理会春日部中央総合病院消化器科・外科，医療生協さいたま生活協同組合埼玉協同病院消化器科，国立がん研究センター東病院消化管内科，国立

がん研究センター東病院肝胆膵内科，独立行政法人国立病院機構千葉医療センター外科，船橋市立医療センター外科，医療法人社団葵会千葉・柏リハビリテーション病院人口透析内科，社会医療法人社団木下会千葉西総合病院消化器内科，社会医療法人社団木下会千葉西総合病院消化器科，社会福祉法人恩賜財団済生会習志野病院外科，社会福祉法人聖隷福祉事業団聖隷佐倉市民病院外科，社会福祉法人聖隷福祉事業団聖隷佐倉市民病院消化器内科，国立成育医療研究センター病院消化器科，独立行政法人国立病院機構災害医療センター消化器科，独立行政法人国立病院機構災害医療センター消化器内科，東京都立広尾病院外科，東京都立広尾病院消化器内科，町田市民病院外科，社団法人社会保険協会連合会中央総合病院内科，公立学校共済組合関東中央病院外科，ライフ・エクステンション研究所付属永寿総合病院外科，医療法人社団研精会稲城台病院内科，医療法人財団岩尾会東京青梅病院精神科，医療法人社団碧水会長谷川病院精神科，社会福祉法人同愛記念病院財団同愛記念病院外科，日本私立学校振興・共済事業団東京臨海病院外科，独立行政法人国立病院機構相模原病院消化器内科，神奈川県立がんセンター消化器外科，神奈川県立がんセンター消化器内科，川崎市立井田病院外科，茅ヶ崎市立病院外科，茅ヶ崎市立病院消化器内科，大和市立病院消化器科，横須賀市立市民病院外科，神奈川県厚生農業協同組阿連合会伊勢原協同病院外科，神奈川県厚生農業協同組阿連合会相模原協同病院消化器病センター，国家公務員共済組合連合会平塚共済病院外科，財団法人神奈川県警友会けいゆう病院外科，ジャパンメディカルアライアンス海老名総合病院外科，社会福祉法人恩賜財団済生会済生会新潟第二病院外科，社会福祉法人恩賜財団済生会済生会新潟第二病院消化器内科，柏崎総合医療センター外科，医療法人崇徳会田宮病院内科，社会福祉法人恩賜財団済生会福井県済生会病院外科，社会福祉法人恩賜財団済生会福井県済生会病院内科，甲府市立甲府病院消化器科，甲府市立甲府病院消化器内科，飯田市立病院外科，長野市民病院消化器外科，諏訪赤十字病院内科，鹿教湯三才山リハビリ

リテーションセンター鹿教湯病院内科，医療法人栗山会飯田病院外科，医療法人栗山会飯田病院内科，社会医療法人厚生会木沢記念病院外科，榛原総合病院組合榛原総合病院消化器内科，袋井市立袋井市民病院外科，独立行政法人国立病院機構豊橋医療センター内科・消化器科，豊川市民病院消化器外科，名古屋市立東部医療センター外科，名古屋市立東部医療センター消化器内科，名古屋鉄道健康保険組合名鉄病院消化器科，医療法人桜桂会犬山病院内科，医療法人桜桂会犬山病院内科，社会医療法人宏潤会大同病院消化器科，社会医療法人名古屋記念財団名古屋記念病院消化器内科，みなと医療生活協同組合協立総合病院内科，社会医療法人杏嶺会一宮西病院消化器内科，三重県立総合医療センター消化器内科，三重県厚生農業協同組合連合会鈴鹿中央総合病院外科，三重県厚生農業協同組合連合会鈴鹿中央総合病院消化器内科，公立甲賀病院外科，公立甲賀病院消化器内科，公立甲賀病院内科，社団法人水口病院内科，医療法人医誠会神崎中央病院外科，独立行政法人国立病院機構舞鶴医療センター外科，独立行政法人国立病院機構舞鶴医療センター消化器内科，公立南丹病院外科，公益社団法人京都保健会京都民医連中央病院消化器内科，医療法人徳洲会宇治徳洲会病院消化器内科，社会医療法人岡本病院財団第二岡本総合病院消化器内科，岸和田市民病院外科，市立堺病院外科，市立堺病院消化器内科，高槻赤十字病院外科，高槻赤十字病院消化器科，財団法人住友病院外科，財団法人住友病院消化器外科，社会福祉法人枚方療育園精神科，社会福祉法人枚方療育園内科，淀川キリスト教病院外科，淀川キリスト教病院消化器科，独立行政法人国立病院機構姫路医療センター消化器科，独立行政法人国立病院機構姫路医療センター内科，兵庫県立淡路病院外科，兵庫県立塚口病院外科，兵庫県立がんセンター消化器外科，兵庫県立がんセンター消化器内科，赤穂市民病院消化器科，市立伊丹病院消化器内科，加古川西市民病院消化器科，加古川西市民病院消化器内科，宝塚市立病院外科，公立八鹿病院外科，公立学校共済組合近畿中央病院外科，一般財団法人甲南会甲南病院外科，医療

法人寿栄会有馬高原病院内科，奈良県立奈良病院外科，鳥取県立中央病院外科，鳥取赤十字病院外科，松江市立病院消化器外科，松江市立病院内科，国立療養所邑久光明園外科，独立行政法人国立病院機構広島西医療センター消化器科，独立行政法人国立病院機構福山医療センター外科，独立行政法人労働者健康福祉機構中国労災病院外科，国家公務員共済組合連合会呉共済病院外科，国家公務員共済組合連合会呉共済病院消化器内科，医療法人大慈会三原病院内科・精神科，独立行政法人国立病院機構関門医療センター外科，独立行政法人国立病院機構関門医療センター消化器内科，独立行政法人国立病院機構関門医療センター消化器内科，下関市立中央病院外科，独立行政法人国立病院機構山口宇部医療センター乳腺消化管外科，宇部興産株式会社中央病院外科，高松市民病院外科，医療法人社団玉藻会馬場病院精神科，独立行政法人国立病院機構愛媛病院外科，独立行政法人国立病院機構四国がんセンター消化器外科，独立行政法人国立病院機構四国がんセンター肝胆膵内科，宇和島市立宇和島病院内科，医療法人住友別子病院消化器内科，独立行政法人国立病院機構高知病院消化器科，医療法人精華園海辺の杜ホスピタル精神科，独立行政法人国立病院機構大牟田病院内科，独立行政法人国立病院機構九州がんセンター消化器肝胆膵科，独立行政法人国立病院機構小倉医療センター外科，独立行政法人国立病院機構小倉医療センター消化器内科，独立行政法人労働者健康福祉機構九州労災病院外科，北九州市立八幡病院外科，社会福祉法人恩賜財団済生会八幡総合病院外科，社会医療法人財団白十字会白十字病院外科，社会医療法人財団白十字会白十字病院肝臓内科，医療法人社団翠会八幡厚生病院内科，地方独立行政法人佐賀県立病院好生館消化器外科，国家公務員共済組合連合会佐世保共済病院外科，独立行政法人労働者健康福祉機構熊本労災病院外科，国民健康保険水俣市立総合医療センター消化器内科，社会福祉法人恩賜財団済生会熊本病院外科，医療法人社団寿量会熊本機能病院救急科，独立行政法人国立病院機構西別府病院消化器・外科，宮崎県立延岡病院外科，潤和リハビリ

ーション振興財団潤和会記念病院外科，医療法人十善会県南病院内科，独立行政法人国立病院機構南九州病院呼吸器科，鹿児島県立大島病院消化器科，公益財団法人昭和会今給黎総合病院消化器科，国立療養所沖縄愛楽園外科，独立行政法人国立病院機構旭川医療センター外科，自衛隊札幌病院内科，江別市立病院総合内科，北海道厚生農業協同組合連合会網走厚生病院外科，財団法人北海道医療団帯広第一病院消化器内科，医療法人回生会大西病院内科，医療法人回生会大西病院内科，医療法人徳洲会札幌徳洲会病院外科，医療法人社団恵和会宮の森病院内科，社会福祉法人函館共愛会共愛会病院外科，社会福祉法人函館共愛会共愛会病院内科，社団法人慈恵会青森慈恵会病院消化器科，岩手県立胆沢病院外科，岩手県立宮古病院外科，医療法人友愛会盛岡友愛病院消化器外科，独立行政法人国立病院機構宮城病院消化器科，公立刈田総合病院外科，財団法人厚生会仙台厚生病院消化器外科，医療法人徳洲会仙台徳洲会病院消化器内科，みやぎ県南中核病院外科，みやぎ県南中核病院消化器内科，みやぎ県南中核病院内科，独立行政法人国立病院機構山形病院内科，公立岩瀬病院内科，公立藤田総合病院消化器科，福島県厚生農業協同組合連合会塙厚生病院内科，茨城県厚生連茨城西南医療センター病院外科，医療法人つくばセントラル病院内科，茨城県民生活協同組合友愛記念病院消化器科，独立行政法人国立病院機構西群馬病院消化器科，公立藤岡総合病院外科，社会福祉法人恩賜財団済生会前橋病院外科，医療法人中沢会上毛病院外科，医療法人鶴谷会鶴谷病院外科，医療法人原会原病院内科，利根保健生活協同組合利根中央病院消化器科，医療法人社団武蔵野会新座志木中央総合病院外科，医療法人社団武蔵野会新座志木中央総合病院消化器内科，医療法人社団協友会東大宮総合病院消化器科，医療法人社団協友会八潮中央総合病院内科，医療法人山口病院内科，千葉県がんセンター消化器外科，千葉県がんセンター消化器内科，医療法人財団銚子市立病院再生機構銚子市立病院内科，医療法人社団愛友会千葉愛友会記念病院消化器内科，医療法人社団愛友会千葉愛友会記念病院内科，全国土

木建築国民健康保険総合病院厚生中央病院消化器内科，財団法人日産厚生会玉川病院外科，社会医療法人河北医療財団河北総合病院外科，医療法人財団緑雲会多摩病院精神科，秦野赤十字病院外科，国家公務員共済組合連合会虎の門病院分院分院外科，国家公務員共済組合連合会虎の門病院分院消化器内科，医療法人興生会相模台病院消化器外科，医療法人社団聖ルカ会パシフィックホスピタル内科，横浜田園都市病院内科，社会福祉法人聖隷福祉事業団聖隷横浜病院外科・消化器外科，独立行政法人労働者健康福祉機構新潟労災病院外科，新潟県厚生農業協同組合連合会佐渡総合病院内科，新潟県厚生農業協同組合連合会上越総合病院外科，医療法人楽山会三島病院内科，独立行政法人労働者健康福祉機構富山労災病院外科，医療法人社団和楽仁芳珠記念病院外科，財団法人新田塚医療福祉センター福井総合病院内科，国民健康保険富士吉田市立病院外科，岐阜県立下呂温泉病院内科，岐阜赤十字病院外科，独立行政法人国立病院機構天竜病院内分泌代謝科，独立行政法人労働者健康福祉機構浜松労災病院外科，稲沢市民病院外科，常滑市民病院消化器内科，愛知県厚生農業協同組合連合会尾西病院内科，医療法人大雄会総合大雄会病院消化器内科，社会医療法人明陽会成田記念病院消化器科，社会医療法人財団新和会八千代病院消化器内科，三重県立志摩病院外科，医療法人山本総合病院外科，社会福祉法人恩賜財団済生会滋賀県病院外科，社会福祉法人恩賜財団済生会滋賀県病院消化器科，財団法人豊郷病院外科，医療法人藤樹会滋賀里病院内科，医療法人明和会琵琶湖病院精神科，社団法人愛生会山科病院内科，社会福祉法人京都社会事業財団西陣病院消化器内科，社会福祉法人京都社会事業財団西陣病院内科，独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター内科，市立枚方市民病院外科，八尾市立病院外科，社会福祉法人恩賜財団済生会茨木病院内科，国家公務員共済組合連合会枚方公済病院消化器内科，パナソニック健康保険組合松下記念病院外科，社会福祉法人恩賜財団済生会千里病院外科，財団法人日本生命済生会附属日生病院消化器内科，医療法人河内友絃会河内総合病院外

科，医療法人協和会協和会病院内科，社会医療法人ペガサス馬場記念病院消化器科，医療法人橘会東住吉森本病院内科，医療法人誠人会与田病院内科，社会医療法人医真会八尾総合病院消化器科，兵庫県立リハビリテーション中央病院内科，三田市民病院外科，三木市立三木市民病院消化器内科，神戸赤十字病院消化器内科，神戸赤十字病院消化器内科，医療法人協和会協立病院外科，社会福祉法人枚方療育園医療福祉センターさくら小児科，医療法人社団神鋼会神鋼病院外科，医療法人社団向陽会向陽病院精神科，医療法人社団敬命会吉川病院外科，社会福祉法人恩賜財団済生会中和病院外科，医療法人弘生会関屋病院内科，医療法人平成記念病院外科，医療法人平成記念病院内科，市立奈良病院外科，独立行政法人労働者健康福祉機構和歌山ろうさい病院消化器内科，社会保険紀南病院内科，鳥取県立厚生病院消化器外科，明和会医療福祉センターウェルフェア北園渡辺病院内科，独立行政法人国立病院機構浜田医療センター外科，独立行政法人国立病院機構松江医療センター内科，財団法人厚生年金事業振興団玉造厚生年金病院消化器科，医療法人青葉会松江青葉病院内科，独立行政法人労働者健康福祉機構岡山労災病院内科，市立三次中央病院外科，社会福祉法人恩賜財団済生会広島病院外科，広島県厚生農業協同組合連合会尾道総合病院消化器内科，広島県厚生農業協同組合連合会尾道総合病院内科，社会医療法人里仁会興生総合病院外科，社会医療法人里仁会興生総合病院内科，医療法人緑風会ほうゆう病院精神科，医療法人大林会福山こころの病院内科，独立行政法人労働者健康福祉機構山口労災病院消化器内科，社会福祉法人恩賜財団済生会下関総合病院外科，社団法人徳山医師会オープンシステム徳山医師会病院外科，社団法人徳山医師会オープンシステム徳山医師会病院消化器内科，特定医療法人茜会昭和病院内科，独立行政法人国立病院機構徳島病院内科，医療法人睦み会城西病院内科，医療法人第一病院精神科・内科，愛媛県立新居浜病院内科，市立八幡浜総合病院内科，医療法人財団慈強会松山リハビリテーション病院内科，医療法人天真会南高井病院内科，社会医療法人

近森会近森病院消化器内科，社会福祉法人恩賜財団済生会福岡総合病院外科，社会福祉法人恩賜財団済生会福岡総合病院内科，国家公務員共済組合連合会新小倉病院外科，社団法人福岡医療団千鳥橋病院内科，特定医療法人北九州病院北九州総合病院消化器内科，医療法人聖峰会田主丸中央病院消化器内科，医療法人社団天臣会松尾病院内科，財団法人福岡県社会保険医療協会大牟田天領病院外科，消化器科，社会医療法人財団池友会福岡和白病院外科，唐津赤十字病院外科，社会医療法人財団白十字会佐世保中央病院消化器内視鏡科，社会医療法人財団白十字会耀光リハビリテーション病院内科，医療法人財団聖十字会西日本病院外科，大分赤十字病院外科，医療法人同仁会大分下郡病院内科，独立行政法人国立病院機構宮崎東病院外科・呼吸器外科，独立行政法人国立病院機構宮崎東病院内科，医療法人同心会古賀総合病院肝臓内科，医療法人社団晴緑会宮崎医療センター病院消化器外科，独立行政法人国立病院機構鹿児島医療センター消化器内科，医療法人尚人会阿多病院消化器内科，医療法人徳洲会鹿児島徳洲会病院消化器内科，独立行政法人国立病院機構沖縄病院総合診療内科，沖縄県立八重山病院外科，社会医療法人仁愛会浦添総合病院消化器内科，医療法人沖縄徳洲会中部徳洲会病院外科，社会医療法人敬愛会中頭病院外科，医療法人沖縄徳洲会南部徳洲会病院消化器外科，医療法人沖縄徳洲会南部徳洲会病院内科，社会福祉法人恩賜財団済生会小樽病院内科，国家公務員共済組合KKR札幌医療センター斗南病院消化器科，財団法人厚生年金事業振興団登別厚生年金病院消化器内科，社会医療法人友愛会恵愛病院内科，医療法人札幌山の上病院消化器内科，医療法人社団北樹会病院内科，社会福祉法人北海道社会事業協会洞爺病院外科，社会福祉法人北海道社会事業協会富良野病院外科，三沢市立三沢病院外科，財団法人双仁会厚生病院外科，青森保健生活協同組合あおもり協立病院内科，独立行政法人国立病院機構花巻病院精神科，財団法人総合花巻病院外科，社団法人啓愛会美山病院内科，登米市立登米市民病院内科，医療法人吉田報恩会春日療養園内科，市立横手病院消化器内

科，社団法人能代市山本郡医師会能代山本医師会病院消化器外科，山形県立河北病院外科，社会医療法人福島厚生会福島第一病院，財団法人鹿島病院内科，医療法人社団光仁会総合守谷第一病院消化器内科，医療法人社団善仁会小山記念病院内科，医療法人杏林会今井病院，財団法人資生会研究所大島病院内科，国立障害者リハビリテーションセンター病院内科，医療法人社団ヘブロン会大宮中央総合病院内科，医療法人啓仁会平成の森・川島病院内科，医療法人福寿会埼玉回生病院内科，医療法人財団ヘリオス会ヘリオス会病院外科，医療法人慈正会丸山記念総合病院消化器科，医療法人社団桐和会川口さくら病院精神科，財団法人化学療法研究会化学療法研究所附属病院消化器科，医療法人社団心和会新八千代病院消化器内科，財団法人船員保険会せんぼ東京高輪病院外科，国家公務員共済組合連合会三宿病院消化器科，財団法人佐々木研究所附属杏雲堂病院消化器肝臓科，社団法人東京都教職員互助会三楽病院外科，医療法人社団青葉会小平中央リハビリテーション病院内科，医療法人社団青雲会北野台病院内科，医療法人社団苑田会苑田第一病院内科，社会医療法人財団大和会東大和病院消化器科，医療法人社団恵仁会府中恵仁会病院消化器内科，社会福祉法人日本心身障害児協会島田療育センター内科，社会福祉法人緑風会緑風荘病院消化器外科，医療法人社団慶成会よみうりランド慶友病院内科，財団法人横浜勤労者福祉協会汐田総合病院内科，医療法人社団康心会茅ヶ崎新北陵病院内科，医療法人社団湘南健友会長岡病院内科，社会福祉法人親善福祉協会国際親善総合病院外科，財団法人小千谷総合病院消化器科，医療法人社団新潟勤労者医療協会下越病院消化器科，社会医療法人桑名恵風会桑名病院内科，医療法人社団白美会白根大通病院内科，かみいち総合病院外科，社会福祉法人恩賜財団済生会富山病院内科，独立行政法人国立病院機構七尾病院消化器内科，医療法人社団勝木会やわたメディカルセンター外科，医療法人社団浅ノ川金沢脳神経外科病院脳神経外科，独立行政法人国立病院機構福井病院外科，医療法人慶友会城東病院内科，国立病院機構まつもと医療センター

松本病院消化器科，鹿教湯三才山リハビリテーションセンター三才山病院内科，岐阜県厚生農業協同組合連合会東濃厚生病院外科，菊川市立総合病院内科，医療法人弘遠会天竜すずかけ病院，静岡富沢病院内科，医療法人尾張健友会千秋病院外科，医療法人生生会富田病院内科，独立行政法人国立病院機構鈴鹿病院内科，医療法人和松会六地蔵総合病院内科，社会福祉法人宇治病院外科，市立柏原病院消化器内科，大阪市立十三市民病院内科，医療法人康生会泉佐野優人会病院内科，医療法人貴島会貴島病院本院外科，社会医療法人愛仁会千船病院消化器科，医療法人長尾会ねや川サナトリウム循環器科，医療法人以和貴会北条病院消化器科，社会医療法人若弘会若草第一病院外科，医療法人友紘会友紘会総合病院内科，医療法人友紘会彩都友紘会病院内科，医療法人光寿会城陽江尻病院外科，医療法人尚和会宝塚第一病院外科，医療法人社団衿生会生駒病院消化器内科，国保中央病院外科，医療法人気象会東朋香芝病院外科，医療法人康仁会西の京病院外科，医療法人宝山会白浜小南病院内科，松江保健生活協同組合松江生協リハビリテーション病院内科，社会医療法人社団十全会心臓病センター榊原病院消化器内科，倉敷医療生活協同組合・総合病院水島協同病院外科，社団法人三原市医師会病院外科，医療法人社団葵会八本松病院内科，医療法人社団日本鋼管福山病院外科，下関市立豊浦病院消化器内科，社会医療法人同仁会周南記念病院消化器内科，医療法人医誠会都志見病院消化器外科，医療法人かわせみ八多病院内科，医療法人財団尚温会伊予病院内科，医療法人佑心会堀江病院神経科内科，医療法人社団晴緑会高知総合リハビリテーション病院内科，地方独立行政法人福岡市立病院機構福岡市民病院内科，財団法人福岡県社会保険医療協会筑豊病院内科，医療法人上野病院内科，医療法人清友会植田病院内科，医療法人社団慶仁会川崎病院内科，社会医療法人共愛会戸畑共立病院消化器内科，医療法人義翔会小嶺江藤病院内科，社会医療法人大成会福岡記念病院内科，医療法人社団豊泉会丸山病院内科，医療法人相生会宮田病院消化器内科，医療法人財団つばさ行橋厚生病院内科・循環器内

科，医療法人みなみ粕屋南病院消化器内科，社会医療法人財団池友会福岡新水巻病院消化器内科，医療法人至慈会高島病院外科，医療法人社団佐世保同仁会サンレモ・リハビリ病院内科，宗教法人聖フランシスコ病院会聖フランシスコ病院内科，独立行政法人国立病院機構菊池病院精神科，荒尾市民病院外科，山鹿市民医療センター消化器内科，社団法人全国社会保険協会連合会人吉総合病院消化器内科，社団法人熊本市医師会熊本地域医療センター内科，医療法人むすびの森あきた病院消化器科，医療法人金澤会青磁野リハビリテーション病院代謝内科，医療法人山田会八代更正病院精神科，社会福祉法人恩賜財団済生会日田病院外科，国家公務員共済組合連合会新別府病院外科，医療法人長門莫記念会長門記念病院内科，社団法人宮崎市郡医師会病院外科，社会福祉法人恩賜財団済生会川内病院内科，社団法人肝属郡医師会立病院外科，医療法人全隆会指宿竹元病院内科，医療法人真徳会沖縄メディカル病院内科，労働者健康福祉機構北海道中央労災病院せき損センター外科，広域紋別病院消化器内科，市立千歳市民病院外科，函館赤十字病院消化器内科，財団法人北海道医療団帯広西病院内科，医療法人ひまわり会札幌病院内科，医療法人秀友会札幌秀友会病院なし，医療法人尚仁会真栄病院内科，医療法人社団札幌道都病院内科，医療法人同樹会苦小牧病院外科，医療法人清仁会北海道内科リウマチ科病院リウマチ内科，医療法人聖愛会癸寒中央病院内科，医療法人東北海道病院内科，医療法人社団北海道恵愛会札幌南一条病院循環器・腎臓内科，社会医療法人禎心会稚内禎心会病院脳神経外科，医療法人社団朗愛会こが病院内科，社会福祉法人北海道療育園美幌療育病院内科，医療法人社団豊仁会八戸城北病院内科，医療法人北桜会弘前メディカルセンター内科，岩手県立江刺病院消化器科，岩手県立大東病院内科，医療法人共生会松園第一病院内科，涌谷町国民健康保険病院内科，財団法人安田博愛会安田病院外科，医療法人翠十字社都中央病院内科，社団法人日本海員掖済会宮城利府掖済会病院外科，羽後町立羽後病院外科，医療法人青嵐会本荘第一病院消化器科，医療法人社団小白川至誠

堂病院外科，財団法人大原綜合病院附属大原医療センター腎内科，医療法人回生堂しのぶ病院内科，社団法人容雅会中村病院内科，郡山市医療介護病院内科，社会福祉法人恩賜財団済生会神栖済生会病院内科，医療法人芳医会瀧病院内科，医療法人鳳香会東前病院内科，医療法人社団福田会福田記念病院外科，医療法人敬愛会南栃木病院内科，公立碓氷病院外科，財団法人脳血管研究所附属美原記念病院神経内科，医療法人松沢会希望館病院内科，医療法人一羊会上武呼吸器科内科病院内科，医療法人宏愛会宏愛会第一病院外科，東松山市立市民病院外科，財団法人国際博愛協会附属狭山博愛病院内科，医療法人壽鶴会菅野病院内科，医療法人康正会康正会病院消化器外科，医療法人敬愛会リハビリテーション天草病院内科，医療法人社団江陽会江陽台病院内科，医療法人社団聖仁会白井聖仁会病院外科，医療法人社団優仁会鈴木神経科病院内科，社会福祉法人ロザリオの聖母会海上寮療養所内科，東京都立北療育医療センター外科，社団法人社会保険協会連合会城東社会保険病院外科，医療法人社団回心会回心堂病院内科，特定医療法人社団愛有会三愛病院内科，医療法人社団すずき病院内科，医療法人社団瑞心会杉並リハビリテーション病院内科，医療法人社団徳成会八王子山王病院内科，医療法人財団紘友会三鷹病院内科，社会福祉法人上宮会清瀬リハビリテーション病院内科，社会福祉法人勝楽堂病院外科，社会福祉法人白十字会東京白十字病院外科，東京急行電鉄株式会社東急病院外科，医療法人社団愛語会要町病院消化器外科，医療法人社団悦伝会目白病院外科，医療法人社団森山医会森山記念病院消化器内科，医療法人社団苑田会苑田第三病院消化器外科，医療法人社団三医会鶴川記念病院内科，社団法人日本海員掖済会横浜掖済会病院内科，医療法人社団柏綾会綾瀬厚生病院外科，医療法人社団鴨居病院消化器内科，医療法人大樹会社団ふれあい鎌倉ホスピタル外科，医療法人仁厚会仁厚会病院内科，医療法人社団晃進会たま日吉台病院消化器外科，医療法人社団芳洋会横浜いずみ台病院内科，医療法人沖縄徳洲会葉山ハートセンター内科，医療法人社団健齡会ふれあい東戸塚ホスピ

タル内科，医療法人山北会肴町病院内科，医療法人社団真仁会南部郷総合病院内科，公立学校共済組合北陸中央病院外科，医療法人社団東方会おおやま病院内科，医療法人社団藤聖会八尾総合病院内科，医療法人社団博友会金沢西病院外科，社会福祉法人聖霊病院金沢聖霊総合病院内科，社団法人全国社会保険協会連合会福井社会保険病院内科，医療法人博俊会春江病院内科，医療法人穂仁会大滝病院消化器内科，下伊那赤十字病院外科，医療法人暁会仁愛病院外科，医療法人社団健和会健和会病院内科，自衛隊岐阜病院内科，社団法人全国社会保険協会連合会桜ヶ丘総合病院内科，医療法人社団親和会西島病院消化器内科，医療法人勝又病院内科，医療法人偕行会偕行会リハビリテーション病院内科・リハビリ科，医療法人尚豊会みたき総合病院内科，財団法人近江兄弟社ヴォーリズ記念病院外科，医療法人弘英会琵琶湖大橋病院外科，社会福祉法人びわこ学園医療福祉センター野洲内科，医療法人社団昂会湖東記念病院内科，財団法人京都地域医療学際研究所附属病院消化器内科，医療法人愛友会明石病院内科，医療法人社団育生会久野病院内科，社会医療法人岡本病院財団第一岡本病院外科，医療法人社団医聖会八幡中央病院消化器内科，宇治武田病院外科，社会医療法人生長会阪南市民病院消化器内科，医療法人蒼龍会井上病院外科，医療法人寿山会喜馬病院外科，医療法人社団有恵会香里ヶ丘有恵会病院内科，医療法人新仁会新仁会病院外科，医療法人医仁会藤本病院消化器外科，北大阪医療生活協同組合十三病院内科，医療法人ラポール会青山第二病院消化器内科，医療法人大鵬会千本病院内科，医療法人生登会寺元記念病院内科，医療法人正正会分野病院精神科，医療法人錦秀会阪和第二病院内科，医療法人社団生和会彩都リハビリテーション病院内科，社会医療法人弘道会萱島生野病院内科，神戸在宅ケア研究所神戸リハビリテーション病院整形外科，医療法人社団豊明会常岡病院消化器内科，医療法人社団甲友会西宮協立脳神経外科病院外科，医療法人一高会野村海浜病院内科，医療法人松浦会姫路第一病院内科，医療法人晋真会ベリタス病院消化器科，医療法人芳恵会三

好病院内科，神戸アドベンチスト病院外科，地方独立行政法人加古川市民病院機構加古川東市民病院消化器内科，医療法人社団仁和会神野病院内科，とくなが病院外科，医療法人社団倫生会みどり病院消化器内科，医療法人社団甲友会西宮協立リハビリテーション病院内科，財団法人神戸マリナーズ厚生会病院内科，社会福祉法人恩賜財団済生会御所病院内科，医療法人青心会郡山青藍病院外科，医療法人松本快生会西奈良中央病院内科，有田市立病院内科，和歌山中央医療生活協同組合和歌山生協病院外科，医療法人良友会西和歌山病院内科，岩美町国民健康保険岩美病院外科，医療法人里仁会北岡病院消化器外科，安来市立病院外科，出雲医療生活協同組合出雲市民リハビリテーション病院内科，総合病院玉野市立玉野市民病院内科，社団法人赤磐医師会病院外科，財団法人弘仁会玉島病院内科，医療法人社団新風会玉島中央病院外科，医療法人天和会松田病院外科，医療法人社団井野口病院外科，医療法人社団玄同会小畠病院消化器内科，医療法人たかまさ会山崎病院内科，広島中央保健生活協同組合総合病院福島生協病院内科，呉芸南病院外科，医療法人メディカルパーク野村病院内科，医療法人社団向陽会阿知須同仁病院消化器科，医療法人明和会たまき青空病院内科，さぬき市民病院内科，医療法人社団和風会橋本病院外科，医療法人社団聖心会阪本病院外科，財団法人新居浜精神衛生研究所附属豊岡台病院内科，医療法人鶯友会牧病院内科・精神科，医療法人明生会長谷川病院内科，全国社会保険協会連合会高知リハビリテーション病院外科，医療法人川村会くぼかわ病院内科，医療法人慈恵会中村病院内科，独立行政法人労働者健康福祉機構総合せき損センター整形外科，川崎町立病院外科，医療法人済世会河野名島病院内科，医療法人小西第一病院外科，社会医療法人栄光会栄光病院外科，医療法人和仁会福岡和仁会病院内科，医療法人柳育会柳病院消化器外科，医療法人貝塚病院外科，小倉セントラル病院内・外・消化器・肛門・麻酔科，医療法人社団扶洋会秦病院内科，医療法人森和会行橋中央病院消化器内科，特定医療法人北九州病院北九州安部山公園病院内科，医療法人錦会

上曾根病院外科，社団法人全国社会保険協会連
合会佐賀社会保険病院外科，医療法人順天堂順
天堂病院外科・内科，国民健康保険平戸市民病
院外科，医療法人社団大塚会唐比病院内科，医
療法人萌愛会長崎セント・ノーヴァ病院内科，
杏林病院内科，医療法人社団稲穂会天草慈恵病
院内科，医療法人丸田会丸田病院内科，医療法
人永田会東熊本第二病院内科，社団法人宇佐市
医師会宇佐高田医師会病院消化器内科，社会医
療法人三愛会大分三愛メディカルセンター外
科，医療法人杏林会村上記念病院内科，医療法
人聡明会児玉病院内科，医療法人誠和会和田病
院外科，国立療養所奄美和光園外科，社団法人
薩摩郡医師会病院内科，医療法人碩済会吉田温
泉病院内科，医療法人美崎会国分中央病院，鹿
児島県厚生農業協同組合連合会鹿児島厚生連病
院内科，医療法人互舎会荘記念病院内科，医療
法人和の会与那原中央病院内科，八雲町熊石国
民健康保険病院外科，浜頓別町国民健康保険病
院外科，医療法人社団いとう整形外科病院内
科，特定医療法人北楡会開成病院外科，医療法
人社団恵愛会佐々木病院胃・腸内科，医療法人
社団静和会静和記念病院内科，医療法人社団三
愛会名寄三愛病院消化器科，医療法人社団信洋
会石山病院精神科・内科，つがる西北五広域連
合つがる成人病センター内科，内科種市病院消
化器科，八幡平市国民健康保険西根病院内科，
医療法人安達同済会同済病院内科，医療法人社
団常仁会東泉堂病院内科，医療法人和光会秋田
共立病院胃腸科，医療法人宮原病院内科，医療
法人創流会朝日病院内科，医療法人社団茶畑会
相馬中央病院内科，医療法人西秀会西間木病院
消化器内科，医療法人和光会光病院外科，国民
健康保険町立小鹿野中央病院総合診療，医療法
人誠昇会北本共済病院外科，医療法人刀水会齋
藤記念病院内科，医療法人社団嬉泉会大島記念
嬉泉病院内科，医療法人社団聖和会天王台消化
器病院内科，医療法人社団有仁会鞆谷病院内
科，医療法人社団はなぶさ会島村記念病院内
科，山村病院内科，医療法人社団浩央会国立さ
くら病院外科，湘南第一病院消化器科，医療法
人社団守成会広瀬病院外科，医療法人財団公仁
会柏崎中央病院消化器外科，日本郵政富山通信

病院内科，医療法人財団博仁会横田病院内科，
志賀町立富来病院内科，医療法人高村病院内
科，新田胃腸科放射線科病院内科，健康保険岡
谷塩嶺病院内科，医療法人録三会太田病院内
科，医療法人秀幸会横山病院内科，自衛隊富士
病院内科，医療法人社団秀峰会川村病院内科，
医療法人社団同仁会中島病院内科，財団法人春
日会足立病院内科，特定医療法人米田病院整形
外科，小淵病院消化器内科，医療法人社団頌徳
会比叡病院外科，地方独立行政法人りんくう総
合医療センター救命診療科，医療法人東和会第
二東和会病院内科，医療法人淀井病院外科，医
療法人恵登久会越川病院内科，医療法人中屋覚
志会津田病院内科，相生市民病院内科，医療法
人社団中正会中林病院外科，社会福祉法人養徳
会医療福祉センターきずな小児科，国民健康保
険智頭病院内科，邑智郡公立病院組合公立邑智
病院内科，津和野共存病院内科，医療法人国泰
会丹羽病院内科，医療法人社団大仁会大石病院
内科，医療法人新でしお病院内科・胃腸科・麻
酔科・放射線科，医療法人社団翠仁会三上病院
内科，医療法人社団杏佑会笠井病院消化器科，
井上病院消化器外科，医療法人光風会岩国中央
病院外科，医療法人社団陽光会光中央病院消化
器内科，医療法人豊愛会豊北病院外科，谷病院
内科，医療法人社団新進会おさか脳神経外科病
院内科，医療法人社団清風会中山病院整形外
科・内科，医療法人社団光風会永井病院外科，
医療法人三省会村上病院消化器内科，医療法人
一朋会増田病院外科・胃腸科，医療法人大博悠
会大杉中央病院内科，医療法人木村会木村病院
内科，医療法人互光会長浜病院外科，医療法人
前田会前田病院内科，医療法人山秀会山崎外科
整形外科病院外科・消化器科，松本病院内科，
医療法人羅寿久会浅木病院内科，医療法人壽徳
会木下病院外科，医療法人明星会三宅病院内
科，医療法人上野外科胃腸科病院外科，医療法
人洗心会児嶋病院内科，宗像久能病院外科，医
療法人武岡病院内科，医療法人是心会久保内科
病院消化器科，医療法人社団昌徳会田中病院内
科，医療法人琴生会大石共立病院内科，社会福
祉法人福医会さいかい病院外科，医療法人祐基
会帯山中央病院消化器科，医療法人潤幸会伴病

院外科，医療法人社団芳仁会山口病院外科，医療法人美里みどり会間部病院内科，医療法人岡仁会大分共立病院内科，大分県勤労者医療生活協同組合大分協和病院内科，医療法人同仁会山口病院内科，社会医療法人関愛会佐賀関病院内科，医療法人健寿会黒木病院外科，枕崎市立病院内科，医療法人秀和会清風病院内科，医療法人大誠会若松記念病院内科

早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査(下瀬川班 最終報告)

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

片岡慶正(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), 廣田衛久(東北大学病院消化器内科)

宮川宏之(札幌厚生病院第2消化器内科), 岡崎和一(関西医科大学内科学第三講座)

吉田 仁(昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門), 乾 和郎(藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科)

木原康之(北九州総合病院内科, 消化器内科), 増田充弘(神戸大学大学院内科学講座消化器内科学)

稲富 理滋(賀医科大学消化器内科), 植村正人(奈良県立医科大学第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)

脇岡真之(九州大学大学院医学研究院病態制御内科学), 正宗 淳(東北大学大学院消化器病態学分野)

下瀬川徹(東北大学病院), 竹山宜典(近畿大学医学部外科学肝胆膵部門)

【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で、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84例であり、26例が脱落、未提出3例であった。2年後の集計では、84例のうち2年間の調査が完遂した症例は67例であり、11例が脱落、未提出6例であった。67例中52例が早期慢性膵炎であり、最終報告はこの52例の早期慢性膵炎について解析した。早期慢性膵炎全体では臨床徴候4項目で登録時 2.50 ± 0.58 が2年後には有意差をもって 1.44 ± 1.06 と改善したが($p < 0.01$)、EUS所見7項目では登録時 2.67 ± 1.02 が2年後には有意差をもって 2.97 ± 1.27 と増悪していた($p < 0.01$)。成因別に見ると非アルコール性では臨床徴候は改善し、EUS項目は変化を認めなかった。しかし、アルコール性では断酒群ではEUS所見は変化は無かったが、飲酒継続群ではEUS所見は登録時 2.90 ± 0.87 が2年後には有意差をもって 3.40 ± 1.55 と増悪していた。つまり、アルコール性で飲酒継続群のみがEUS所見の増悪を示していた。2年後の診断の推移は早期慢性膵炎から慢性膵炎に5例の9.6%が移行した。また、15例(28.8%)が早期慢性膵炎のまま変化なかった。一方、早期慢性膵炎疑いへ15例(11.5%)、慢性膵炎診断基準では異常なしへ26例(50.0%)移行し、両者を合わせると32例(61.5%)が改善していた。慢性膵炎に移行した5例はすべてアルコール性で確診が2例、準確診が3例存在し、4例が飲酒を継続していた。結論として、早期慢性膵炎は慢性膵炎へ約10%移行する。しかし、アルコールの関与が示唆され、アルコール性慢性膵炎では断酒の必要性が再確認された。また、早期慢性膵炎の半数以上が改善を認めた。以上より、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る。今後は、長期にわたる観察研究が必要である。

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の背景、生活歴、症状、血液・尿検査データ、画像所見、治療内容および診断の推移・転帰である。調査対象者の年齢、性別、身長体重の推移、成因、糖尿病の有無、飲酒歴、喫煙歴、上腹部痛・背部痛の有無、便通、血中・尿中の膵酵素、膵外分泌機能試験である(BT-PABA 試験)、HbA1c、これらの推移を記載する。ただし、BT-PABA 試験は本調査では1年毎の施行とする。これらの項目は、慢性膵炎患者の診療において、通常 画像検査では、腹部超音波検査(US)、CT 検査 または MRI 検査、超音波内視鏡(EUS)または膵管造影(ERP)の推移を記載する。US 検査は侵襲がなく通常の慢性膵炎の診療では半年おきに 行われている。また、CT および MR 検査は通常の慢性膵炎の診療では1年おきに行われているので、本調査でも1年毎の施行とした。EUS 検査は1年毎の施行、ERP 検査は侵襲のある検査であるため、可能であれば施行すれば良いとした。さらに、治療内容の経過の調査および診断の推移・転帰を記載する。症例の登録可能期間は各施設における倫理委員会での承認日より平成22年12月末とした。また、予定登録者数は100名とした。

早期慢性膵炎の疫学調査の解析は、厚生省特定疾患の疫学調査班による全国疫学調査マニュアル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日文科省・厚生労働省平成14年7月1日施行)に従い施行した。

C. 対象者基準

1. 早期慢性膵炎症例 早期慢性膵炎とは慢性膵炎臨床診断基準

2009²⁾の確診および準確診にはあてはまらないが、反復する上腹部痛発作、血中/尿中膵酵素値の異常、膵外分泌機能障害、1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、またはの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、~ 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

本調査には13施設が参加し(表1)、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

(図1)。1年後の集計では解析可能症例84例であり、26例が脱落、未提出3例であった。2年後の集計では、84例のうち2年間の調査が完遂した症例は67例であり、11例が脱落、未提出6例であった。67例中早期慢性膵炎52例、早期慢性膵炎疑診7例、慢性膵炎疑診8例であった。最終報告はこの52例の早期慢性膵炎に

表1 早期慢性膵炎の前向き予後調査参加施設

施設名	登録例	完遂例
九州大 病態制御内科	37	28
福島県立医科大 第2内	34	20
札幌厚生病院第2 消化器内科	7	5
東北大 消化器内科	7	5
奈良県立医科大 第3内科	6	0
関西医科大 消化器内科	5	3
昭和大 消化器内科	5	2
神戸大 消化器内科	3	1
藤田保健衛生大 消化器内科	2	0
滋賀医科大 消化器内科	2	1
京都府立医科大 消化器内科	2	2
都立駒込病院 消化器内科	2	0
産業医科大 第3内科	1	0
合計	113	67

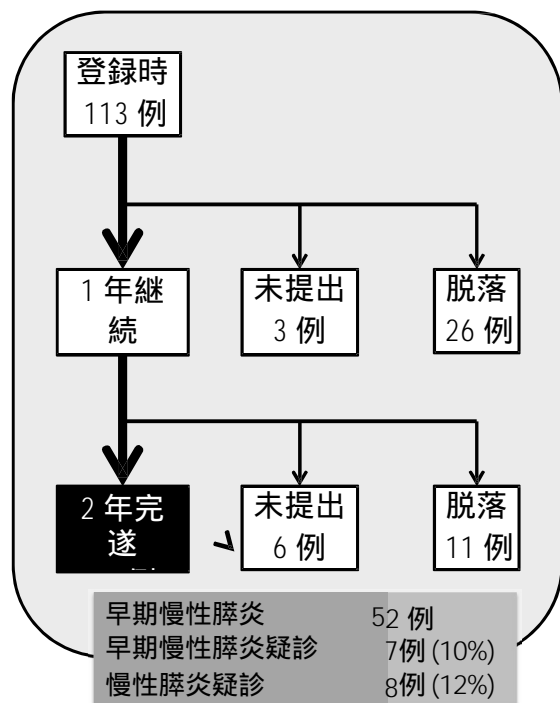


図1 早期慢性膵炎の向き予後調査登録状況

4. 早期慢性膵炎 52 例の 2 年後の推移

早期慢性膵炎全体では臨床徴候 4 項目で登録時 2.50 ± 0.58 が 2 年後には有意差をもって 1.44 ± 1.06 と改善したが ($p < 0.01$), EUS 所見 7 項目では登録時 2.67 ± 1.02 が 2 年後には有意差をもって 2.97 ± 1.27 と増悪していた ($p < 0.01$) (表 2). 成因別に見ると非アルコール性では臨床徴候は優位に改善したが, EUS 項目では変化を認めなかった. しかし, アルコール性では断酒群では EUS 所見に変化は無かったが, 飲酒継続群では EUS 所見は登録時 2.90 ± 0.87 が 2 年後には有意差をもって 3.40 ± 1.55 と増悪していた. つまり, アルコール性で飲酒継続群のみが EUS 所見の増悪を示していた (表 3). 5. 早期慢性膵炎 52 例の診断の推移 (表 4)

2 年後の診断の推移は早期慢性膵炎から慢性膵炎に 5 例の 9.6% が移行した. また, 15 例 (28.8%) が早期慢性膵炎のままで変化なかった. 一方, 早期慢性膵炎疑いへ 15 例 (11.5%), 慢性膵炎診断基準では異常なしへ 26 例 (50.0%) 移行し, 両者を合わせると 32 例 (61.5%) が改善していた. 慢性膵炎に移行した 5 例はすべてアルコール性で確診が 2 例, 準確診が 3 例存在し, 4 例が飲酒を継続していた. 結論として, 早期慢性膵炎は慢性膵炎へ約 10% 移行した. し

表 2 早期慢性膵炎 52 例の 2 年後の診断の推

	登録時	2 年	
A. 臨床徴候陽性項目	2.50 ± 0.58	1.44 ± 1.06	$p < 0.01$
③ 反復する上腹部痛発作	98.1% (51/52)	21.2% (11/52)	$p < 0.01$
④ 血中/尿中膵酵素値異常	53.8% (28/52)	32.7% (17/52)	n.s.
⑤ 膵外分泌障害	41.0% (16/39)	23.1% (9/39)	$p < 0.01$
⑥ 大量飲酒歴	63.5% (33/52)	-	n.a.
B. EUS 陽性項	2.67 ± 1.02	2.96 ± 1.27	$p < 0.01$

表 3 早期慢性膵炎 52 例成因別の 2 年後の推

	登録時	2 年	
アルコール性			
A. 臨床徴候陽性項目	2.58 ± 0.61	1.76 ± 1.03	$p < 0.01$
断酒	2.69 ± 0.48	1.62 ± 0.65	$p < 0.01$
飲酒継続	2.55 ± 0.69	1.85 ± 1.55	$p < 0.01$
B. EUS 陽性項	2.76 ± 0.94	3.03 ± 1.49	$p < 0.01$
断酒	2.53 ± 0.88	2.54 ± 0.66	n.s.
飲酒継続	2.90 ± 0.87	3.40 ± 1.55	$p < 0.01$
非アルコール性			
A. 臨床徴候陽性項目	2.32 ± 0.84	0.84 ± 0.76	$p < 0.01$
B. EUS 陽性項目	2.53 ± 1.17	2.63 ± 0.68	n.s.

表 4 早期慢性膵炎 52 例の 2 年後の診断の推

	C P	早期 C P	早期 C P 疑	正常化
全体 (n=52)	9.6% (5/52)	28.8% (15/52)	11.5% (6/52)	50.0% (26/52)
アルコール性 (n=33)	15.2% (5/33)	33.3% (11/33)	0% (0/33)	51.5% (17/33)
断酒 (n=13)	7.7% (1/13)	46.2% (6/13)	0% (0/33)	46.2% (6/13)
飲酒継続 (n=20)	20.0% (4/20)	25.0% (5/20)	0% (0/33)	55.0% (11/20)
非アルコール性 (n=19)	0% (0/19)	21.1% (4/19)	31.6% (6/19)	47.4% (9/19)

しかし, アルコールの関与が示唆され, アルコール性慢性膵炎では断酒の必要性が再確認された. また, 早期慢性膵炎の半数以上が改善を認めた. 以上より, 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る. 今後は, 長期にわたる観察研究が必要である.

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事が報告されている¹⁾⁶⁾。また、慢性膵炎長期予後調査では蛋白分解酵素投与にて慢性膵炎の進展を抑え膵性糖尿病の発症を抑えた報告もある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。以前、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例の検討では上腹部痛・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なかった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た。

今回は多施設共同で2年間調査継続できた52例を検討した。2年後の診断の推移は早期慢性膵炎から慢性膵炎に5例の9.6%が移行することが判明した。一方、施設により生活指導および薬物療法は異なるものの、早期慢性膵炎から改善する症例も多く存在し、慢性膵炎を早期に診断し、早期に生活指導および治療介入することは、非可逆性と定義されている慢性膵炎を可逆性に治療出来る可能性を示唆させた結果だった。また、慢性膵炎に移行し増悪した症例の5例中4例がアルコール性で飲酒継続していたこ

とより、アルコールの関与が大きく示唆され、アルコール性慢性膵炎では断酒の必要性が再確認された。

一方、診断基準で改善を示した症例でもEUS所見は2年後には改善を認めておらず、今回の研究での2年後の評価というのが短かったと考えられ、5年程度後に評価すれば、画像所見も改善を認める可能性が考えられる。

今回、早期慢性膵炎が改善した例の中には、臨床徴候が0項目に改善しているがEUS所見が未だ2項目以上あるものでも正常と臨床診断基準ではなっており、今後早期慢性膵炎の診断基準の見直しも必要と考えられた。

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52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なった。早期慢性膵炎は慢性膵炎に約10%が移行し、アルコールの関与が大きかった。また、早期慢性膵炎から改善する症例も多く存在し、慢性膵炎を早期に診断し、早期に生活指導および治療介入することは、非可逆性と定義されている慢性膵炎を可逆性に治療出来る可能性を示唆させた。また、今後早期慢性

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ユ

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. Antimonocyte 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-
- 9) 171. 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;

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．*臨牀と研究* 2010; 87:1137-1142.
- 3) 伊藤鉄英，肱岡真之，李倫學，立花雄一，植田圭二郎，藤山隆，橋本理沙，高松悠，安永公平，五十嵐久人，高柳涼一 早期慢性膵炎は慢性膵炎に進行するか *肝胆膵* 69(6): 1131-1136, 2014.
- 4) 伊藤鉄英，五十嵐久人，肱岡真之，中村太一，成瀬達，大槻真，下瀬川徹 慢性膵炎の予後 *肝胆膵* 69(3):

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1(膵炎の診断と治療：最近の話 題)，2009年10月，福岡．伊藤鉄英，五十嵐久人，大野隆真．早期慢性膵炎は可逆性か？- 早期慢性膵炎症例一年後の病態変化 - *日本消化器病学会雑誌* 108(suppl-1.1): 85-85, 2011.
- 2) 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* 26(3): 303-303, 2011.
- 3) 下瀬川徹，伊藤鉄英，廣田衛久 慢性膵炎診療ガイドラインの改訂作業状況 *日本消化器病学会雑誌* 111(suppl-1): 41-41, 2014.
- 4) 肱岡真之，五十嵐久人，伊藤鉄英 ワークショップ1(KL) 早期慢性膵炎の現状～前向き予後調査の結果をふまえて 第44回日本膵臓学会大会 2014.7.11-12 北九州
- 5) 伊藤鉄英，五十嵐久人，肱岡真之 ワークショップ14(慢性膵炎とその進展予防) 早期慢性膵炎の前向き予後調査 第22回JDDW(第56回消化器病学会大会) 2014.10.22-23 神戸

H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

- | | |
|-----------|------|
| 1. 特許取得 | 該当なし |
| 2. 実用新案登録 | 該当なし |
| 3. その他 | 該当なし |

早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査

研究報告者 正宗 淳 東北大学大学院消化器病態学分野 准教授
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

安藤 朗(滋賀医科大学消化器内科),五十嵐久人(九州大学病院臨床教育研修センター)
池上博司(近畿大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科),伊佐山浩通(東京大学大学院医学系研究科消化器内科学)
系井隆夫(東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野),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)
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)
岡崎和一(関西医科大学内科学第三講座),神澤輝実(東京都立駒込病院消化器内科)川 茂幸(信州大学総合健康安全センター)
菊田和宏,濱田 晋(東北大学大学院消化器病態学分野)
北野雅之(近畿大学医学部消化器内科学),木原康之(北九州総合病院内科,消化器内科)久津見弘(神戸大学大学院消化器内科),児玉裕三(京都大学医学研究科消化器内科学)
田口雅史(産業医科大学第三内科),田妻 進(広島大学病院総合内科・総合診療科)
能登原憲司(倉敷中央病院病理診断科),花田敬士(J A 尾道総合病院消化器内科)
藤田基和(豊橋市民病院消化器内科),峯 徹哉(東海大学医学部内科学系消化器内科学)
宮川宏之(札幌厚生病院第2消化器内科),吉田 仁(昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門)
下瀬川徹(東北大学病院),竹山宜典(近畿大学医学部外科学肝胆膵部門)

【研究要旨】

本研究は早期慢性膵炎(早期慢性膵炎疑診例,慢性膵炎疑診例も含む)と診断された症例に対し,一年毎に画像所見や臨床症候などについて,5年間前向き予後調査を行うものである。すでに東北大学医学部倫理委員会の承認を得て,東北大学病院を皮切りに各施設での倫理委員会申請作業ならびに症例登録を開始している(UMIN000015992)。平成27年1月15日現在,17例と未だ少数の登録であるが,今後症例を蓄積していく予定である。

A. 研究目的

慢性膵炎は進行性の難治性慢性疾患であり,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)をきたす疾患である。根本的治療はなく非可逆性であるため,出来るだけ早期に発見し進行を防ぐことが重要となる。本邦では2009年に改訂された慢性膵炎臨床診断基準2009¹⁾において,早期慢性膵炎の診断基準が作成された。慢性膵炎確診・準確診と診断し得ない症例で,臨床所見4項目(「反復する上腹部痛発作」「血中または尿中膵酵素値の異常」「膵外分泌障害」「1日80g以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴」)のうち

2項目以上陽性の症例のうち,EUS,ERCP による精査で早期慢性膵炎の画像所見が認められる症例を早期慢性膵炎と診断するものである。早期慢性膵炎診断基準は,従来の診断基準が完成された非可逆性の慢性膵炎しか診断できないという問題点を克服し,早期診断・早期治療介入へ道を開くものである。しかしながら,その診断基準の妥当性や我が国における実態については不明な点が多い。どのような症例が慢性膵炎に進行するのか,進行を促進する因子はなにか,治療介入により進行は阻止しうるかなどを明らかにするためには,長期予後を追跡する必要がある。

本研究班では、これまでに2年間にわたる早期慢性膵炎の前向き予後調査を行った²⁾。2年間の経過観察中に上腹部痛、背部痛や血清リパーゼ値、PFD 試験値が有意に改善する症例が少なからず認められることが明らかになりつつある。しかし、慢性膵炎への進行などの長期予後を検討するには、2年間の経過観察期間は十分とはいえない。本研究では、5年間の経過観察期間を設定し、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明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

早期慢性膵炎(早期慢性膵炎疑診例、慢性膵炎疑診例も含む)と診断された症例に対し、1年毎に5年間前向きに予後調査を計画した。エントリー時ならびに1年毎に、臨床症状、臨床検査データ、腹部超音波検査、治療経過、診断の推移・転帰、CT または MRI 検査、超音波内視鏡検査、BT-PABA 試験(膵外分泌機能検査)を行う。ERP(内視鏡的膵管造影)は可能な場合のみ追跡調査を行うものとする。症例登録施設で記載された調査票を統計学的に解析し、臨床像を明らかにする。

(倫理面への配慮)

本調査の開始にあたっては、対象となる患者に対し文書を用いて、本試験への参加について、自由意思による同意を文書で得る。対象者

の署名入りの同意書は症例登録施設で適切に管理する。調査は連結可能匿名化された調査票を用いて行い、事務局では個人情報扱わない。個々の症例の個人情報は、それぞれの施設の個人情報管理者が適切に管理する。近畿大学医学部倫理委員会(26-134)ならびに東北大学大学院医学系研究科倫理委員会(2014-1-265)の承認のもと、

「臨床研究に関する倫理指針」((平成15年7月30日厚生労働省、平成20年7月31日全部改正)に従って行っている。

C. 研究結果

本年度は、研究計画書を作成するとともに、研究統括施設である近畿大学医学部倫理委員会ならびに東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得た。表1に示す25施設が参加予定である。すでに東北大学病院を皮切りに各施設での倫理委員会申請作業ならびに症例登録を開始している(UMIN000015992)。症例登録時に各施設から東北大学の事務局あてにfaxでエントリーフォーム(図1)を送付していただく。2015年1月15日現在、17例と未だ少数の登録であるが、今後症例を蓄積していく予定である。

D. 考察

2009年に改訂された慢性膵炎臨床診断基準2009¹⁾において、早期慢性膵炎の診断基準が作成された。従来の診断基準が完成された非可逆

表1 参加施設(25施設)

参加施設名	
近畿大学医学部外科**	信州大学医学部附属病院内視鏡センター
東北大学大学院消化器病態学分野	北九州総合病院内科
九州大学大学院医学研究院病態制御内科学	神戸大学大学院消化器内科
藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科	京都大学病院消化器内科
関西医科大学内科学第三講座消化器肝臓内科	京都府立医科大学消化器内科学
東京都立駒込病院内科	産業医科大学第三内科
東京女子医科大学消化器内科	広島大学病院総合内科・総合診療科
東海大学医学部内科学系消化器内科学	倉敷中央病院病理診断科
滋賀医科大学消化器内科	JA尾道総合病院
東京大学大学院医学系研究科消化器内科学	豊橋市民病院消化器内科
東京医科大学消化器内科	JA北海道厚生連札幌厚生病院第2消化器内科
福島県立医科大学会津医療センター消化器内科学	昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門
名古屋市立大学大学院地域医療教育学	

**：外科肝胆膵部門、内分泌・代謝・糖尿病内科を含む

性の慢性膵炎しか診断できないという問題点を克服し、早期診断・早期治療介入へ道を開くものである。しかし、早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の予後および治療の有用性や、管理・治療方針については不明な点が多い。本研究により、これらの点が明らかとなることにより、早期慢性膵炎診断基準の妥当性や有用性が明らかになることが期待される。

E. 結論

研究計画を作成し、各施設での倫理委員会申請作業ならびに症例登録を開始している (UMIN000015992)。今後症例を蓄積していく予定である。

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 24: 645-

2. 伊藤鉄英, 片岡慶正, 入澤篤志, 宮川宏之, 岡崎和一, 吉田仁, 乾和郎, 木原康之, 増田充弘, 稲富理, 森岡千恵, 神澤輝実, 阪上順一, 五十嵐久人, 下瀬川徹. 早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査. 難治性膵疾患に関する調査研究 平成 25 年度総括・分担研究報告書. 185-188, 2014.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的所有権の出願・取得状況(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

FAX 送信		西暦____年__月__日送付	
To. 東北大学消化器内科 正宗あて (Fax: 022-717-7177)			
「早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査」 症例登録票 (該当する項目の○に印を付けて下さい)			
患者仮 ID	_____	性別	_____ 年齢 _____ 歳
診断名:	○早期慢性膵炎 ○早期慢性膵炎疑診 ○慢性膵炎疑診		
成因:	○アルコール性 ○特発性 ○その他 (_____)		
参加についての	○同意を得た ○同意を得られず		
診断時の所見 (診断基準より)			
反復する上腹部痛発作	○なし	○あり	○不明
血中または尿中膵酵素値の異常	○なし	○あり	○不明
膵外分泌障害	○なし	○あり	○不明
1日 80g 以上の持続する飲酒歴	○なし	○あり	○不明
EUS	○実施	○未実施	○不明
早期慢性膵炎の陽性項目数	_____	項目	
CT	○実施	○未実施	○不明
MRCP	○実施	○未実施	○不明
採血	○実施	○未実施	○不明
エラストラーゼ 1 採血	○実施	○未実施	○不明
施設名	_____	病院	_____ 科
御名前	_____		
FAX 番号	_____		
(事務局 受付番号 _____)(事務局で記載します)			

図 1 エントリー用紙

慢性膵炎発症の遺伝的背景に関する解析

研究報告者 正宗 淳 東北大学大学院消化器病態学分野 准教授

共同研究者

伊佐山浩通(東京大学大学院医学系研究科消化器内科学), 乾 和郎(藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科学)
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), 糸 潔(東北大学病院消化器内科)
清水京子(東京女子医科大学消化器内科)
中野絵里子, 濱田 晋(東北大学大学院消化器病態学分野)
能登原憲司(倉敷中央病院病理診断科), 下瀬川徹(東北大学病院)

【研究要旨】

全国より遺伝子解析用検体を収集し, 約 80 遺伝子を網羅した HaloPlex プラットホームを用いた解析とあわせて, 特発性膵炎 1 家系ならびに家族性膵炎 1 家系につき全エクソーム解析を行った. HaloPlex を用いた CFTR 遺伝子の網羅的解析では, 193 例の慢性膵炎症例を解析し, c.A1231G (p.K411E), c.1753G>T (p.E585X), c.2869delC (p.L957fs) の 3 個の新規変異を同定した. また, c.4056G>C (p.Q1352H) および c.3468G>T (p.L1156F) 変異の頻度は健常者に比べて, 慢性膵炎患者において有意に高頻度であることを見出した. 2 家系の全エクソーム解析を終了し, 現在データ解析中である.

A. 研究目的

急性膵炎は重症化すると致命率が 10% となる難治性の疾患である. 一方, 慢性膵炎は腹痛発作を繰り返したのち, 進行すると膵外内分泌障害により消化吸収障害や糖尿病を発症する. 急性膵炎, 慢性膵炎のいずれもアルコール性が最多の成因であるが, 原因不明の特発性膵炎の症例も少なくない. 若年発症の特発性症例や家族集積性のある症例など, 膵炎発症に至る遺伝的背景の存在が示唆される症例もみられる.

膵炎発症に関連する遺伝子異常としては, 1996 年に遺伝性膵炎の原因遺伝子としてカチオニックトリプシノーゲン (PRSS1) 遺伝子異常が報告¹⁾されて以来, トリプシンの活性化と不活性化に関わる遺伝子異常が報告されてきた^{2,3)}. 例えば, 膵腺房細胞で生成され, トリプシン活性を阻害する膵分泌性トリプシンインヒビター (SPINK1) 遺伝子の p.N34S 変異や c.194+2T>C 変異は, 遺伝性膵炎, 家族性膵炎や特発性膵炎, 特に若年発症の症例に少なからず認められる²⁾. 一方, 2013 年に我々を含む国際共同研究によりカルボキシペプチダーゼ A1 (CPA1) 遺伝子が膵炎と関連することが明らか

となった⁴⁾. CPA1 遺伝子異常はトリプシンの活性化や不活性化には影響を与えず, 変性タンパク質が膵腺房細胞内に蓄積した結果, 小胞体ストレスを引き起こし膵炎発症に至ると考えられている. しかし濃厚な家族歴を有するにもかかわらず, 原因遺伝子の明らかではない家系も少なからずみられる³⁾. 本研究では, 次世代シーケンサーを用いて新たな膵炎関連遺伝子異常を同定することを目的とした.

B. 研究方法(倫理面への配慮)

研究 1: HaloPlex ターゲットエンリッチメントシステムを用いた網羅的解析

膵消化酵素や膵発現蛋白, 細胞内 Ca 関連, 小胞体ストレス関連など, 膵炎との関連が想定される約 70 遺伝子をカバーする HaloPlex™ ターゲットエンリッチメントシステム (Agilent Technologies 社) を作成した. 汎用型のデスクトップシーケンサー (MiSeq) を用いて, 日常的に網羅的解析を行う実験系を立ち上げた. 慢性膵炎 193 例 (特発性 121 例, アルコール性 46 例, 遺伝性 17 例, 家族性 9 例) を解析した. 日本人健常者のデータとして Human

Browser (www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB/)のデータを用いた。

研究2：次世代シーケンサーを用いた膵炎家系の全エクソーム解析 既知の膵炎関連遺伝子

異常を認めない，特発

性膵炎1家系(患者ならびに両親の3検体)および家族性膵炎1家系(若年で膵炎を発症した兄弟3人と，膵炎の既往を有さない両親の計5検体)につき，Illumina社製 HiSeq2000 を用いて全エクソーム解析を行った。

なお本研究は東北大学遺伝病学分野青木洋子准教授，新堀哲也助教，細胞増殖制御分野 中山啓子教授，舟山 亮助教，西田有一郎助教，

(倫理面への配慮)

検体採取，遺伝子解析にあたっては，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, 2011-260, 2014-1-

C. 研究結果

研究1：約70遺伝子に非同義変異・同義変異含め713個の遺伝子異常・多型を同定した。以下にCFTR(Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)遺伝子解析の結果について報告する⁵⁾。CFTR 遺伝子は嚢胞性線維症

(cystic fibrosis: CF)の原因遺伝子である。しかしながら27エクソンと多数のエクソンを有するため，Sanger法を用いた従来の方法では解析が困難であった。今回の次世代シーケンサーを用いた解析では，CFTR 遺伝子の coding region の91.6%を20リード以上

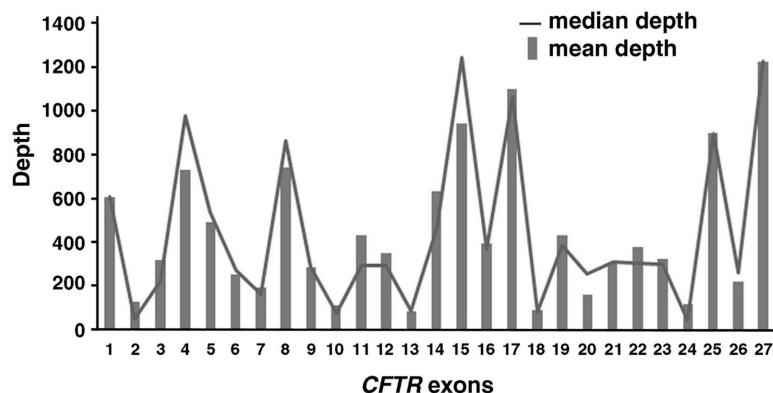


図1 CFTR遺伝子エクソンごとのリード数

表1 慢性膵炎患者におけるCFTR遺伝子多型

エクソン	塩基置換	アミノ酸置換	慢性膵炎 (%)	Control (HGVB) (%)	P 値
2	c.91C>T	p.R31C	3/193 (1.6)	12/1102 (1.1)	0.48
2	c.92G>A	p.R31H	1/193 (0.5)	0	-
4	c.374T>C	p.I125T	3/193 (1.6)	5/1102 (0.5)	0.11
10	c.1231A>G	p.K411E	1/193 (0.5)	0	-
11	c.1408G>A	p.V470M	122/193 (63.3)	758/1199 (63.2)	>0.99
12	c.1666A>G	p.I556V	10/193 (5.2)	81/1150 (7.1)	0.7
13	c.1753G>T	p.E585X	1/193 (0.5)	0	-
17	c.2869delC	p.L957fs	1/193 (0.5)	0	-
21	c.3468G>T	p.L156F	15/193 (7.8)	46/1136 (4.1)	0.04
25	c.4045G>A	p.G1349S	1/193 (0.5)	0	-
25	c.4056G>C	p.Q1352H	20/193 (10.4)	57/1153 (4.9)	<0.01
27	c.4357C>T	p.R1453W	10/193 (5.2)	42/1144 (3.7)	0.32

型を 12 個，同義多型を 7 個同定した(表 1)。非同義多型に c.1231A>G (p.K411E), c.1753G>T (p.E585X) と c.2869delC (p.957fs) の新規 3 多型を認め，また，同義多型にも c.372C>T (p.G124=), c.3975A>G (p.R132=), c.4254G>A (p.E1418=) の新規 3 多型を認めた。非同義多型において，c.4056G>C (p.Q1352H) 多型の頻度は慢性膵炎患者 193 人中 20 人 (10.4%) に認められ，HGVB のデータ (4.9%) と比較し有意に高頻度であった (P=0.009)。c.3468G>T (p.L1156F) 多型は慢性膵炎患者 193 人中 15 人 (7.8%) に認められ，HGVB (4.0%) と比較し有意に高頻度であった (P=0.04)。他の非同義多型に関しては，HGVB と比較して頻度に有意差を認めなかった。

研究 2：遺伝形式に基づきエクソン，スプライスサイトに含まれる多型を抽出し，現在解析中である。

D. 考察

本研究は次世代シーケンサーを用いた網羅的解析により，新たな膵炎関連遺伝子異常を同定しようとするものである。HaloPlex は新規遺伝子異常の同定のみならず，cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) 遺伝子のような 20 以上のエクソンを有する遺伝子の解析にも大きな威力を発揮すると考えられる。実際に，新規 3 多型を含む非同義多型を 12 個同定可能であり，CFTR 遺伝子の網羅的解析が効率的に可能であることが示された。さらに本解析系は，一度に多数の遺伝子解析が可能であるため，SPINK1 遺伝子と CFTR 遺伝子のように，複数の膵炎関連遺伝子異常を trans-heterozygous に有する症例においても威力を発揮すると考えられる。現在，研究 2 で抽出された遺伝子異常について，膵炎患者における頻度や機能解析の結果をもとに，膵炎との関連を検討中である。

E. 結論

HaloPlex ターゲットエンリッチメントシステムにより，CFTR 遺伝子の新規膵炎遺

常を同定した。次世代シーケンサーを用いたアプローチは膵炎関連遺伝子異常の同定に有用な可能性が示された。

F. 参考文献

1. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, Martin SP, Gates LK Jr, Amann ST, Toskes PP, Liddle R, McGrath K, Uomo G, Post JC, Ehrlich GD. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996;14:141-145.
2. Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U, Landt O, Becker M. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2000;25:213-216.
3. Masamune A. Genetics of pancreatitis: the 2014 update. *Tohoku J Exp Med* 2014;232:69-77.
4. Witt H, Beer S, Rosendahl J, Chen JM, Chandak GR, Masamune A, Bence M, Szmola R, Oracz G, Macek M Jr, Bhatia E, Steigenberger S, Lasher D, Bühler F, Delaporte C, Tebbing J, Ludwig M, Pilsak C, Saum K, Bugert P, Masson E, Paliwal S, Bhaskar S, Sobczynska-Tomaszewska A, Bak D, Balascak I, Choudhuri G, Nageshwar Reddy D, Rao GV, Thomas V, Kume K, Nakano E, Kakuta Y, Shimosegawa T, Durko L, Szabó A, Schnúr A, Hegyi P, Rakonczay Z Jr, Pfützer R, Schneider A, Groneberg DA, Braun M, Schmidt H, Witt U, Friess H, Algül H, Landt O, Schuelke M, Krüger R, Wiedenmann B, Schmidt F, Zimmer KP, Kovacs P, Stumvoll M, Blüher M, Müller T, Janecke A, Teich N, Grützmann R, Schulz HU, Mössner J, Keim V, Löhr M, Férec C, Sahin-Tóth M. Variants in CPA1 are strongly associated with early

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

5. Nakano E, Masamune A, Niihori T, Kume K, Hamada S, Aoki Y, Matsubara Y, Shimosegawa T. Targeted next-Generation sequencing effectively analyzed the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in pancreatitis. Dig Dis Sci. 2014 Dec 10. [Epub ahead of print]

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakano E, Masamune A, Niihori T, Kume K, Hamada S, Aoki Y, Matsubara Y, Shimosegawa T. Targeted next-Generation sequencing effectively analyzed the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in pancreatitis. Dig Dis Sci. 2014 Dec 10. [Epub ahead of print]
- 2) Nakano E, Masamune A, Kume K, Kakuta Y, Shimosegawa T. Variants in the interferon regulatory factor-2 gene are not associated with pancreatitis in Japan. Pancreas. 2014;43:1125-1126.
- 3) 正宗 淳, 中野絵里子, 糸 潔, 新堀哲也, 青木洋子, 下瀬川徹. 膵炎の原因遺伝子探索. 膵臓 2014;29:51-58.
- 4) 正宗 淳, 中野絵里子, 糸 潔, 新堀哲也, 青木洋子, 下瀬川徹. 膵炎の原因遺伝子はどこまで解ったか. 肝胆膵 2014;69:1115-1121.
- 5) 正宗 淳, 下瀬川徹. 遺伝性膵炎・家族性膵炎. 胆と膵 2014;25:1137-1141

2. 学会発表

- 1) 中野絵里子, 正宗 淳, 糸 潔, 下瀬川徹. 次世代シーケンサーを用いた膵炎関連遺伝子の解析. 第 100 回日本消化器病学会総会. 東京. 2014 年 4 月 26 日 .
- 2) 中野絵里子, 正宗 淳, 糸 潔, 下瀬川徹. 次世代シーケンサーを用いた膵炎患者に

おけるカルシウム感知受容体遺伝子変異の解析. 第 45 回日本膵臓学会大会. 小倉. 2014 年 7 月 12 日 .

H. 知的所有権の出願・取得状況(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 |

慢性膵炎に関する全国疫学調査(2011)の結果解析

研究報告者 正宗 淳 東北大学大学院消化器病態学分野 准教授

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)、大西洋英(秋田大学大学院医学系研究科消化器内科学講座)
岡崎和一(関西医科大学内科学第三講座)、菊田和宏(東北大学大学院消化器病態学分野)
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)、廣田衛久(東北大学病院消化器内科)
下瀬川徹(東北大学病院)、竹山宜典(近畿大学医学部外科学肝胆膵部門)

【研究要旨】

2011年の1年間に受療した患者を対象に行われた慢性膵炎の実態に関する全国調査2次調査で集積された1,953例を対象として、慢性膵炎における消化酵素薬の使用状況、膵石治療の現況、慢性膵炎に合併した糖尿病の現況について検討した。疼痛、消化不良、体重減少に対して慢性膵炎患者のそれぞれ7.8%、14.6%、3.4%が消化酵素薬を使用しており、本邦でも高力価パンクレアチン製剤が普及しつつある。ESWLは膵石症例の31.5%に、内視鏡的膵管切石術は29.6%に施行されていた。慢性膵炎男性例の37.0%、女性例の19.8%が糖尿病を合併していた。インスリンは糖尿病合併例の40.0%に使用されており、インスリン使用患者の34.4%が超速効型インスリンと持効型インスリンを併用していた。糖尿病合併例の30.1%はインスリンを使用せず、経口糖尿病治療薬で治療されており、その50.8%が単剤のみ、33.0%が2剤、11.7%が3剤、4.6%が4剤を使用していた。本邦で新たに使用可能となったDPP-4阻害薬は慢性膵炎に合併した糖尿病の14.4%に使用されていた。新薬の登場や新たな治療の保険収載は、慢性膵炎の治療に様々な選択肢を与えつつある。今後、慢性膵炎患者の予後や生活の質の更なる改善のため、適切な治療法を確立していく必要がある。

A. 研究目的

近年、慢性膵炎診療を取り巻く環境は大きく変化している。2011年には高力価パンクレアチン製剤(リパクレオン[®])が本邦でも保険収載され、膵外分泌機能不全の治療に使用され始めた。更に2012年には内視鏡的膵管ステント留置術が、2013年には体外衝撃波膵石破碎療法

(ESWL)が保険適応となり、慢性膵炎治療の選択肢は拡がりを見せている。糖尿病は慢性膵炎の代表的な合併症のひとつである。新薬の登場などにより糖尿病治療は変化しており慢性膵炎においても治療成績の向上が望まれる。

本研究班では、2011年に受療した慢性膵炎患者を対象とした全国疫学調査を行い、慢性膵炎の年間推計受療患者数は66,980人、新規推計発症患者数は17,830人であることを報告した¹⁾。本研究では、全国疫学調査にもとづき、消化酵素薬の使用状況、膵石治療(内視鏡的膵

術、ESWL)の現況、慢性膵炎における糖尿病の現況を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

調査対象は2011年1月1日から2011年12月31日までに慢性膵炎で調査対象診療科を受診した患者である。調査対象の診療科は全国の内科(消化器内科を含む)、外科(消化器外科を含む)を標榜する16,814診療科より層化無作為抽出法により抽出した4,175科である。抽出層は大学病院、一般病院500床以上、400-499床、300-399床、200-299床、100-199床、99床以下で、抽出率はそれぞれ100%、80%、40%、20%、10%、5%である。特に膵疾患患者の集中する施設は特別階層とし全病院を調査対象とした。調査は1次調査と2次調査からなり、両調査とも郵送法である。1次調査にて患者ありと返答のあった708診療科に対し2013年2月28日に2次調査票を発

送し、9月30日を最終締め切りとした。計308診療科より2,032名分の調査票が集められたが、データの不備や重複等により79名を除外し、最終的に1,953名分のデータを解析した¹⁾。

(倫理面への配慮)

本研究は東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認(承認番号2012-1-429, 2014-1-218)のもと、「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19年8月16日全部改正)に従って行った。

2次調査にあたっては、患者の個人情報に留意し、対象施設にて連結可能匿名化され、患者個人名、生年月日、施設IDなど患者個人を特定できる可能性のある情報は調査票に記載

C. 研究結果

1. 消化酵素薬の使用状況 使用目的別に消化酵素薬の使用状況を検討した。疼痛、消化不良、体重減少に対して慢性膵炎患者のそれぞれ7.8%、14.6%、3.4%が消化酵素薬を使用していた。これらのいずれかの理由で消化酵素薬を使用していたのは慢性膵炎患者の21.4%であった(図1)。

使用薬剤について検討した。表1に示す通り、疼痛、消化不良、体重減少に対して消化

酵素薬を使用している患者のそれぞれ28.9%、29.8%、31.3%にペリチーム[®]が使用されていた。ついでリパクレオン[®]がそれぞれ21.7%、28.1%、28.4%に、エクセラゼ[®]が8.6%、17.5%、16.4%に使用されていた。前回の全国調査²⁾の時点では、ペリチーム[®]、エクセラゼ[®]の他、セブニー・P[®]などの消化酵素薬が主に使用されていた。

2. 膵石治療の現況

慢性膵炎確定例における膵管内結石について検討した。慢性膵炎確定例の18.6%には膵管内膵石が認められず、7.7%、12.2%、32.9%がそれぞれ1個、2-3個、4個以上の膵管内膵石を有していた。28.6%については膵石の数が不明であった。膵石の存在部位は、びまん性35.0%、頭部43.8%、体部12.0%、尾部6.1%、不明3.1%であった。

ESWLは膵石症例の31.5%に施行されていた(図2A)。膵管内膵石の数別に検討すると、1個、2-3個、4個以上の症例のそれぞれ36.8%、33.3%、29.6%にESWLが施行されていた。膵石の存在部位別に検討すると、びまん性、頭部、体部、尾部の症例のそれぞれ27.1%、37.1%、33.0%、20.8%にESWLが施行されていた。ESWL施行例の22.8%で膵石の完全消失が得られ、不完全消失、無効、不明はそれぞれ

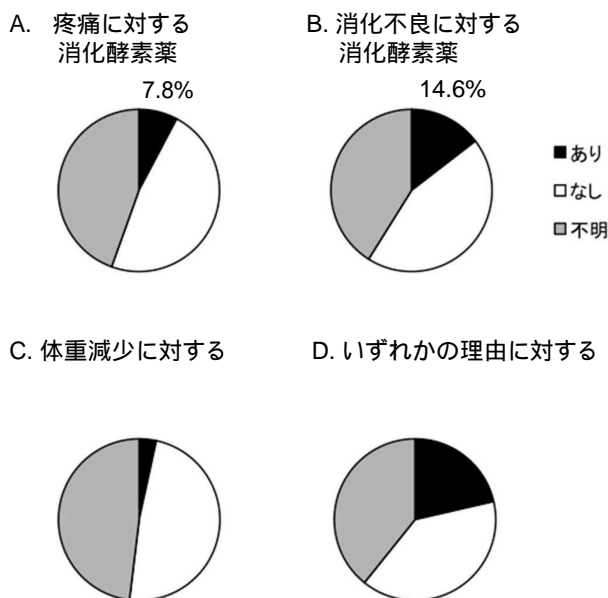
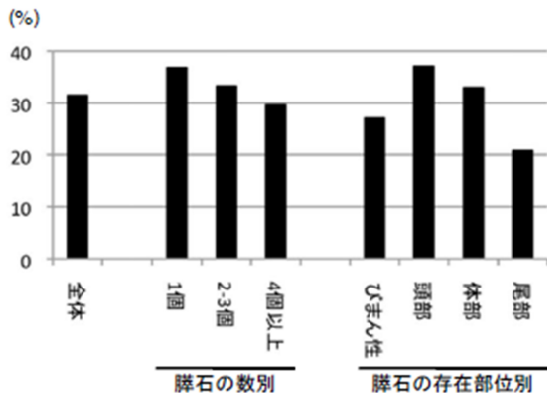


図1 消化酵素薬の使用状況

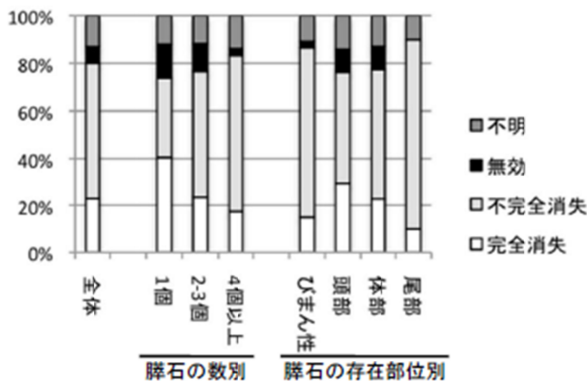
表1 使用された消化酵素薬の内訳(上位3位)

A・疼痛に対する消化酵素薬			
2007年調査	144例中	2011年調査	152例中
ペリチーム [®]	69例(47.9%)	ペリチーム [®]	44例(28.9%)
セブニー・P [®]	14例(9.7%)	リパクレオン [®]	33例(21.7%)
エクセラゼ [®]	6例(4.2%)	クセラゼ [®]	13例(8.6%)
B・消化不良に対する消化酵素薬			
2007年調	244例	2011年調	285例
ペリチーム [®] セ	86例(35.2%)	ペリチーム [®]	85例(29.8%)
ブンイー・P [®]	36例(14.8%)	リパクレオン	80例(28.1%)
エクセラゼ [®]	22例	エクセラゼ [®]	22例(7.7%)
C・体重減少に対する消化酵素薬			
2007年調査	52例中	2011年調査	67例中
ペリチーム [®]	4例(7.7%)	ペリチーム [®]	21例(31.3%)
セブニー・P [®]	4例(7.7%)	リパクレオン [®]	19例(28.4%)
SA001(治験薬)	2例	エクセラゼ [®]	11例

A. ESWLの施行頻度



B. ESWLの碎石消失効果



C. ESWLの疼痛改善効果

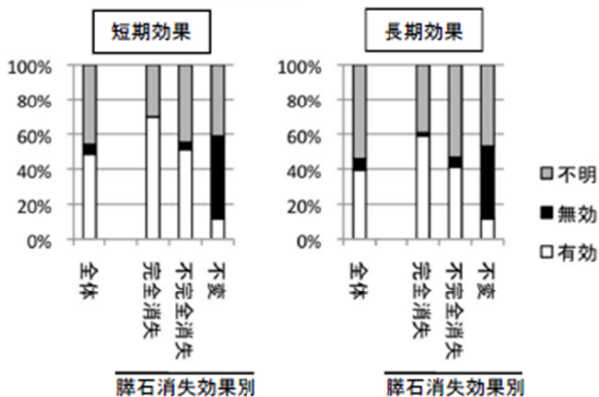
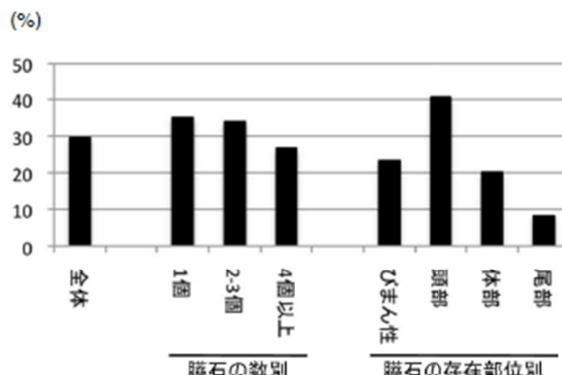


図2 ESWLの施行状況

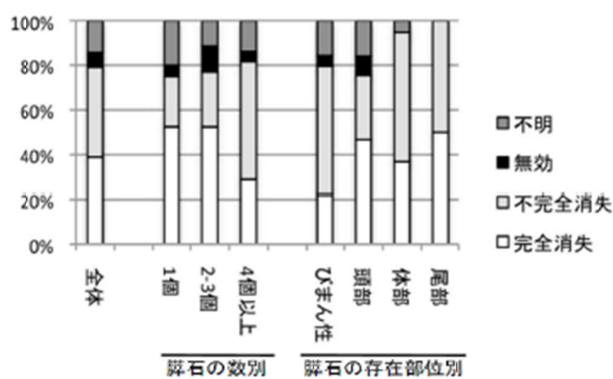
6.9%、13.0%であった(図2B)。ESWLによる疼痛改善効果は不明例が多く評価は十分でないが、1年以内の短期効果は最低でも ESWL 施行例の 48.4% に認められ、1年以降の長期効果も最低でも 39.4% に認められた(図2C)。碎石が不完全消失にとどまった症例においても短期的および長期的な疼痛改善効果がそれぞれ少なくとも 51.1%、41.1% に認められた。

内視鏡的膀胱切石術は膀胱症例の 29.6% に施行されていた(図3A)。膀胱内膀胱石の数別に検

A. 内視鏡的膀胱切石術の施行頻度



B. 内視鏡的膀胱切石術の碎石消失効果



C. 内視鏡的膀胱切石術の疼痛改善効果

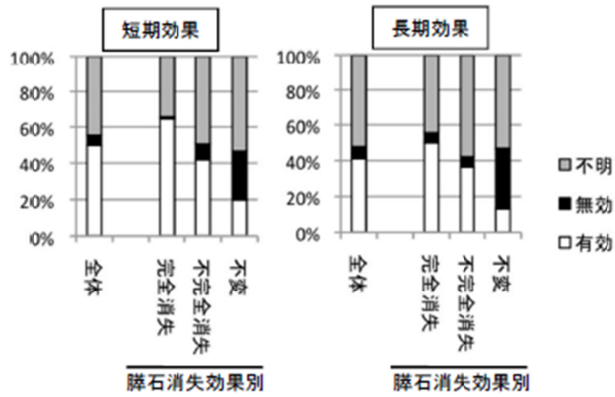


図3 内視鏡的膀胱切石術の施行状況

討すると、1個、2-3個、4個以上の症例のそれぞれ 35.1%、33.9%、26.7% に施行されていた。膀胱石の存在部位別に検討すると、びまん性、頭部、体部、尾部の症例のそれぞれ 23.4%、40.6%、20.2%、8.3% に施行されていた。内視鏡的膀胱切石術施行例の 39.0% で膀胱石の完全消失が得られ、不完全消失、無効、不明はそれぞれ 40.3%、6.5%、14.3% であった(図3B)。内視鏡的膀胱切石術による疼痛改善効果についても不明例が多く評価は十分でないが、1年以内の短期効果は

最低でも施行例の 49.8% に認められ、1 年以降の長期効果も最低でも 41.1% に認められた (図 3 C)。膵石が不完全消失にとどまった症例においても短期的および長期的な疼痛改善効果がそれぞれ少なくとも 41.9%、36.6% に認められた。

3. 慢性膵炎における糖尿病の現況 厚生労働省の平成 23 年国民健康・栄養調査に

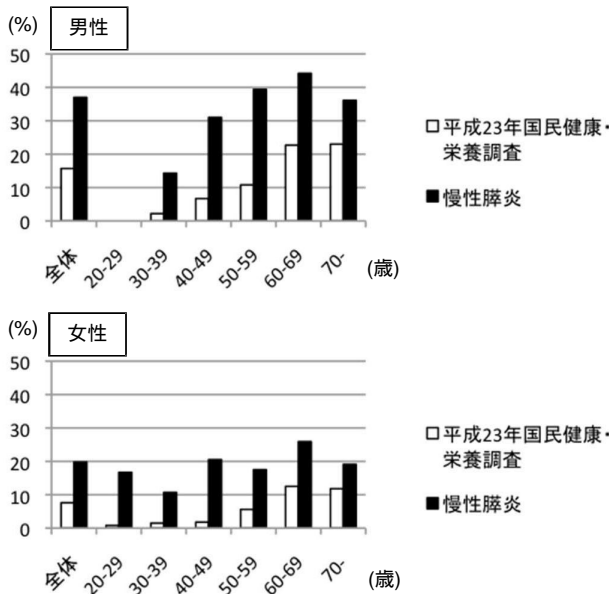


図 4 慢性膵炎における糖尿病合併頻度

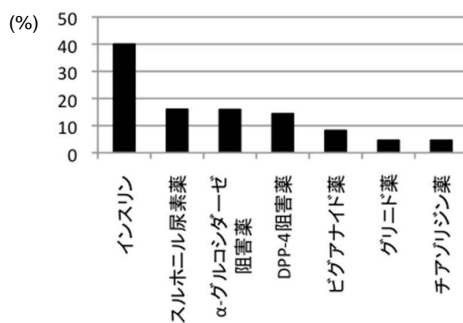
よれば成人男性の 15.7%、成人女性の 7.6% が糖尿病と報告されているが、慢性膵炎においては男性の 37.0%、女性の 19.8% が糖尿病を合併していた (図 4)。糖尿病の病型は 1 型 0.8%、2 型 51.8%、膵性 35.1%、その他 1.2%、不明 11.1% であった。

インスリンは糖尿病合併例の 40.0% (インスリンのみ 30.7%+ 経口糖尿病薬との併用 9.3%) に使用されていた (図 5 A, B)。インスリン使用患者の 34.4% が超速効型インスリンと持効型インスリンを併用していた (図 5 C)。糖尿病合併例の 30.1% はインスリンを使用せず、経口糖尿病治療薬で治療されており、その 50.8% が単剤のみ、33.0% が 2 剤、11.7% が 3 剤、4.6% が 4 剤を使用していた (図 5 D)。併用薬剤の使用頻度は表 2 に示す通りである。

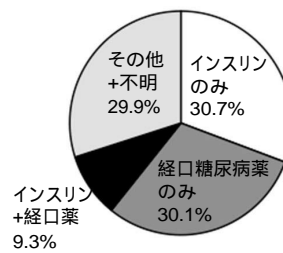
D. 考察

従来、膵外分泌機能不全による消化器症状の改善を期待するには常用量の 2 ~ 3 倍量 (ときには 12 倍量) の消化酵素剤が必要とされたが^{3, 4)}、2011 年 7 月に高力価パンクレアチン製剤であるパンクレリパーゼ[®] (リパクレオン[®]) が薬

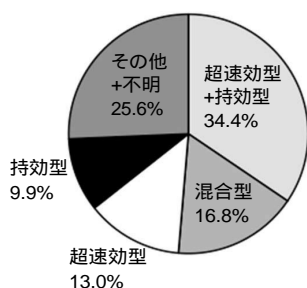
A. 糖尿病治療薬の使用頻度



B. 治療内容



C. 使用インスリンの内訳



D. インスリン非使用患者における経口薬の併用状況

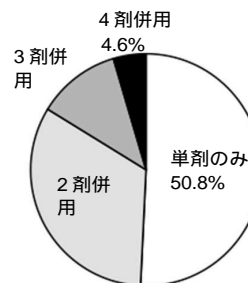


図 5 慢性膵炎における糖尿病治療薬の使用状況

表2 インスリン非使用糖尿病患者における経口糖尿病治療薬の使用頻度

	単剤 n=100	2剤併用 n=65	3剤併用 n=23	4剤併用 n=9
スルホニル尿素薬	28 (28.0%)	38 (58.5%)	17 (73.9%)	8 (88.9%)
DPP-4 阻害薬	28 (28.0%)	23 (35.4%)	14 (60.9%)	7 (77.8%)
α -グルコシダーゼ阻害薬	20 (20.0%)	37 (56.9%)	14 (60.9%)	7 (77.8%)
グリニド薬 ビグアナイド薬	15 (15.0%)	9 (13.8%)	1 (4.3%)	0 (0%)
チアゾリジン薬	6 (6.0%)	14 (21.5%)	13 (56.5%)	9 (100%)
	3 (3.0%)	9 (13.8%)	10 (43.5%)	5 (55.6%)

価収載され、膵外分泌機能不全により脂肪便等の症状を呈する非代償期の慢性膵炎患者に使用されるようになった。今回の検討では消化不良および体重減少に対して消化酵素薬を使用している患者のそれぞれ 28.1%、28.4% が既にリパクレオン® を使用していることが明らかになった。今後は、本邦の膵外分泌機能不全に対するこの高力価消化酵素薬の有用性について更なる評価を行い、適正な使用法を明らかにしていく必要がある。

今回の検討では、慢性膵炎の 7.8% が疼痛に対し消化酵素薬を使用していた。慢性膵炎代償期における消化酵素薬の疼痛緩和効果には議論がある³⁾。アメリカ消化器病学会は、慢性膵炎の疼痛に対し内視鏡治療を考慮する前に大量の消化酵素薬を胃酸分泌抑制薬と併用して試みることを推奨している⁵⁾。一方、本邦では、従来使用されてきた製剤の多くは酵素活性が高くないなどの理由で慢性膵炎の腹痛に対する効果は十分に検討されていなかった。慢性膵炎診療ガイドラインでも腹痛に対する消化酵素剤の投与は推奨グレード C1 にとどまっている³⁾。高力価パンクレアチン製剤の登場は、腹痛緩和における消化酵素剤の有用性を明らかにする可能性があり、更なる検討が望まれる。膵石に対する治療は、原則として疼痛が持続する場合や急性発作を繰り返す場合に行われる⁶⁾。今回の検討では治療適応の有無は評価できなかったが、膵管内結石を有する慢性膵炎確診例の 31.5% に ESWL が、29.6% に内視鏡的膵管切石術が施行されていた。ESWL は 2013 年に保険収載されたが、今回の調査で集積された全ての症例は保険収載以前に ESWL を施行されていた。今後、ESWL により膵石治療が行われ

る症例が今回の調査よりも増加する可能性がある。

今回の膵石治療に関する調査結果から浮かび上がった問題点として、ESWL および内視鏡的膵管切石術による疼痛改善効果が不明である症例が多かったことが挙げられる。短期および長期効果は、ESWL 施行例のそれぞれ 45.9%、54.1%、内視鏡的膵管切石術施行例のそれぞれ 52.4%、44.6% で不明であった。一方で、膵石消失効果の不明例は、ESWL 施行例の 13.0%、内視鏡的膵管切石術施行例の 14.3% にとどまっており、膵石消失効果に比べ疼痛改善効果の評価が十分に行われていない現状を反映している可能性がある。膵石治療は原則として疼痛に対して行われるものであり、また今回の調査では膵石の完全消失が得られない場合でも疼痛改善を認めていることから、膵石治療後には膵石消失効果のみならず疼痛改善効果を評価することが重要と考えられる。

慢性膵炎では膵内分泌障害によりインスリン分泌が低下するため、糖尿病の合併が多い。今回の調査では男性の 37.0%、女性の 19.8% が糖尿病を合併していた。慢性膵炎に伴う糖尿病ではランゲルハンス島の荒廃によりインスリンの基礎分泌および追加分泌が障害されていることが多く、また一方でグルカゴン分泌低下により治療を行う際に低血糖をおこしやすい。基礎分泌を模倣するために持効型インスリンを使用し、食後過血糖を抑制するために超速効型インスリンを併用することで、良好な血糖コントロールが得られ低血糖の頻度も減少する⁷⁾。今回の検討では、糖尿病合併例の 40.0% がインスリンを使用しており、インスリン使用患者の 34.4% が超速効型インスリンと持効型インスリンを併用

していた。

一方で慢性膵炎に合併する糖尿病でも経口糖尿病治療薬が効果を示すことがある³⁾。今回の検討では、慢性膵炎に合併した糖尿病の30.1%がインスリンを使用せず経口糖尿病薬で治療されていた。近年、様々な経口薬が糖尿病の治療に使用可能となり、良好な血糖コントロールを目指しそれらが併用されるようになってきている⁸⁾。今回、慢性膵炎に合併した糖尿病における経口糖尿病薬の併用状況を調べたところ、インスリンを使用せず経口薬で治療されている患者の50.8%が単剤のみ、33.0%が2剤、11.7%が3剤、4.6%が4剤を使用していた。

本邦でも2009年にDPP-4阻害薬が新たに使用可能となり、今回の検討では慢性膵炎に合併した糖尿病の14.4%が使用していた。DPP-4阻害薬を始めとするインクレチン関連薬は急性膵炎発症との因果関係について議論がある一方で⁹⁾、膵細胞の保護作用も期待されており¹⁰⁾、今後、慢性膵炎に合併した糖尿病における適切な使用方法について更なる検討が必要と考えられる。

なお、今回の調査では検討できなかったが、GLP-1作動薬やSGLT2阻害薬のような新たな糖尿病治療薬が慢性膵炎に合併した糖尿病の治療に果たす役割についても今後検討していく必要がある。予後や生活の質の更なる改善のため適切な糖尿病治療を確立していく必要があると

E. 結論

慢性膵炎全国疫学調査のデータをもとに、慢性膵炎における消化酵素薬の使用状況、膵石治療の現況、慢性膵炎に合併した糖尿病の現況について検討した。新薬の登場や新たな治療の保険収載は、慢性膵炎の治療に様々な選択肢を与えつつある。今後、慢性膵炎患者の予後や生活の質の更なる改善のため、適切な治療法を確立していく必要がある。

F. 参考文献

1. 下瀬川徹, 廣田衛久, 正宗淳, 菊田和宏, 木村憲治, 辻一郎, 栗山進一. 慢性膵炎の実

態に関する全国調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性膵疾患に関する調査研究 平成23年度~25年度総合研究報告書. 2014; 219-225.

2. 下瀬川徹, 廣田衛久, 正宗淳, 濱田晋, 木原康之, 佐藤晃彦, 木村憲治, 辻一郎, 栗山進一. 厚生労働科学研究費補助金難治性膵疾患に関する調査研究 平成20年度~22年度総合研究報告書. 2011; 185-189. 日本消化器病学会編集: 慢性膵炎診療ガイドライン. 南江堂, 2009. 片岡慶正, 安田宏明. 慢性膵炎の断酒・生活指導指針. 19. 慢性膵炎における薬物療法(ア)消化酵素薬. 膵臓 2010; 25: 667.
3. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998; 115: 763-764. 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会・膵石症の内視鏡治療ガイドライン 2014. 膵臓 2014; 29: 121-148.
4. 中村光男, 丹藤雄介, 柳町幸, 田中光, 志津野江里, 野木正之. 膵内外分泌不全に対する膵消化酵素及びインスリン補充療法. 膵臓 2007; 22: 454-461.
5. Oishi M, Yamazaki K, Okuguchi F, Sugimoto H, Kanatsuka A, Kashiwagi A. Changes in oral antidiabetic prescriptions and improved glycemic control during the years 2002-2011 in Japan (JDDM32). *J Diabet Invest* 2014; 5: 581-587.
6. Giorda CB, Nada E, Tartaglino B, Marafetti L, Gnani R. A systemic review of acute pancreatitis as an adverse event of type 2 diabetes drugs: from hard facts to a balanced position. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 1041-1047.
7. Farilla L, Bullotta A, Hirshberg B, Li Calzi S, Khoury N, Noushmehr H, Bertolotto C, Di Mario U, Harlan DM, Perfetti R. GLP-1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology* 2003; 144:

5149-5158.

G . 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H . 知的所有権の出願・取得状況(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

膵石症に対する ESWL の適応と治療法に関する実態調査

研究報告者 乾 和郎 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科 教授

共同研究者

杉山政則・鈴木 裕(杏林大学医学部外科)，

田妻 進(広島大学病院総合内科・総合診療科)，五十嵐良典(東邦大学医療センター大森病院消化器内科)

大原弘隆(名古屋市立大学大学院地域医療教育学)，正宗 淳(東北大学大学院消化器病態学分野)

三好広尚，山本智支(藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科学) 竹山宜典(近

畿大学医学部外科学肝胆膵部門)

【研究要旨】

平成 26 年 4 月，膵石症に対する体外式衝撃波結石破碎装置(ESWL)が保険収載され，内視鏡治療の加算も認められた．そこで，本邦における膵石症治療の実態を把握するため，全国の主な病院にアンケート調査を行った．対象は平成 21 年から平成 25 年の間に膵石症と診断された患者で，対象期間 5 年間に治療した患者の平均年齢，性別，膵石の数と大きさ，ESWL や手術などの治療内容と成績に関する調査票を送付して 1 次調査を行った．今後，協力の得られた医療機関に 2 次調査を送付してアンケート調査を行う予定である．

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しまう．経過中に膵石が形成されると膵液うっ滞から膵管内圧が上昇し，疼痛や仮性嚢胞の原因になる．膵石に対する治療は従来，手術療法が主であり，内視鏡治療の適応となるのは 5 - 6 mm 大の小結石で，全体のわずか 1 割以下しかない．一方，膵石に対する体外式結石破碎療法(ESWL)はその有用性が報告されてきたが，胆石や腎結石と違い，保険による診療が認められていなかった．平成 26 年 4 月，膵石症に対する ESWL が保険収載された．今後，膵石症に対する ESWL が適切に，かつ安全に行われるためには適切な診療指針を作成する必要がある．本研究は，本邦における膵石症に対する治療の実

B．研究方法

「膵石症に対する ESWL の適応と治療法に関する全国実態調査」は郵送法で第 1 次調査，第 2 次調査からなる．第 1 次調査は下記の階層で分

類された施設に郵送で 1 次調査票を送付して，膵石を伴う慢性膵炎患者の全体像を調査した．

- 1．特別階層：結石治療研究会員の所属施設
- 2．大学病院の消化器内科，消化器外科
- 3．病床数 200 床以上の内科，消化器内科 これらの病院数は，現時点での約 1,600 施設となる．第 1 次調査は患者数のみを問う調査であり，個人情報を取り扱わなかった．第 1 次調査で患者ありと報告した施設に対して，臨床調査票(第 2 次調査票)を送付し，ESWL，内視鏡治療，外科治療などの治療を受けた慢性膵炎患者を対象に第 2 次調査を行う予定である．

(倫理面への配慮)

特になし．

C．研究結果

病院リスト 2012 年版から，200 床以上の病院で，内科，消化器内科(胃腸科)，外科の標榜科があるという条件で絞り込んだ 1,666 病院に送付した．

第 1 次調査票の回答は 303 施設(回答率 18.2%)

から得られた(平成27年1月22日現在)。このうち、膵石症例有と回答した施設は115施設で、症例数は計1,905例、男性1,472例、女性433例であった。

病院の階層別にみた回答率は、大学病院からの129施設中23施設(17.8%)、500床以上の病院276施設から51施設(18.5%)、400床以上499床の病院248施設から41施設(16.5%)、300床以上399床の病院467施設から79施設(16.9%)、200床以上299床の病院546施設から109施設(20.0%)であった(表1)。

病院の階層別にみた膵石症の症例数は、大学病院では男性128例、女性28例、500床以上の病院では男性683例、女性234例、400床以上499床の病院では男性92例、女性35例、300床以上399床の病院では男性78例、女性24例、200床以上299床の病院では男性345例、女性67例であった(表2)。

D. 考察

2009年の「慢性膵炎診療ガイドライン」¹⁾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として2010年にガイドライン²⁾を作成した。さらに、2014年

表1 1次調査票の階層別にみた回答数と回収率

対象病院	抽出件数	回答数	回収率(%)
大学病院	129	23	17.8
500床以上	276	51	18.5
400～499床	248	41	16.5
300～399床	467	79	16.9
200～299床	546	109	20.0
合計	1666	303	18.2

表2 病院の階層別にみた膵石症の症例数

対象病院	男性	女性	合計
大学病院	128	28	156
500床以上	683	234	917
400～499床	92	35	127
300～399床	189	46	235
200～299床	380	90	470
合計	1472	433	1905

には、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)を採用して改訂版³⁾を作成した。新しいガイドラインに掲載した膵石に対する治療のフローチャート(図1)を示す。

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

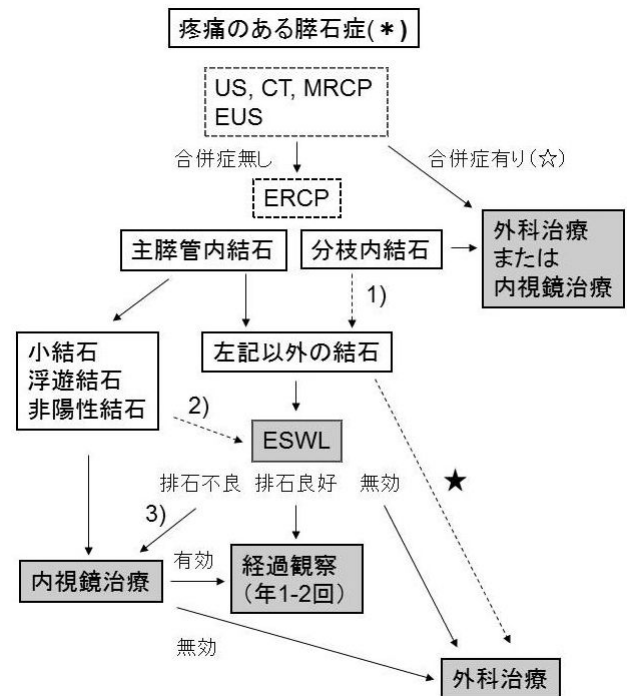


図1 膵石治療のフローチャート

※：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。

主膵管または副膵管に存在する膵石症例である^{4)~7)}。わが国の多施設症例調査によると、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⁸⁾。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、砕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,膵管ステントニング,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^{9),10)}。一方,鈴木ら⁸⁾による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をみると,899例で実際に行われている治療は,ESWL単独202例(22.5%),ESWL+内視鏡治療250例(27.8%),内視鏡治療単独73例(8.1%),外科治療133例(14.8%),その他105例(11.7%)であり,無治療が146例(16.2%)含まれていた。今後,膵石症に対するESWLなどの治療が適切に,かつ安全に行われるためには適切な診療指針を作成する必要がある。本研究により,全国的に多数例の実態を把握することができ,膵石症の病態,予後が明らかにされることが期待され,指針作成の基礎になることが期待される。ひいては本症の予後改善に寄与するものと考えられる。

E. 結論

平成26年4月からESWLによる膵石治療が保険適用となった。また,同時期に「膵石症の内視鏡治療ガイドライン」の改訂を行った。今回,膵石症に対する治療の実態調査を行うことで,さらに踏み込んだ治療指針を作成することができると考えられ,膵石症の治療成績の向上を改善することが期待できると考えられる。

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. 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 2014。膵臓 2014; 29: 123-148.
 4. Sauerbruch T, Holl J, et al. Extracorporeal lithotripsy of pancreatic stones in patients with chronic pancreatitis and pain: a prospective follow up study. Gut 1992; 33: 969-72.
 5. Delhaye M, Vandermeeren A, Baize M, et al. Extracorporeal shock-wave lithotripsy of pancreatic calculi. Gastroenterology 1992; 102: 610-20.
 6. 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.
 7. 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
 8. 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-
 9. 33. 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.
 10. 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-

G . 研究発表

1・論文発表

- 1) Kazuichi Okazaki, Shigeyuki Kawa, Terumi Kamisawa, Tetsuhide Ito, Kazuo Inui, Hiroyuki Irie, Takayoshi Nishio, Kenji Notohara, Isao Nishimori, Shigeki Tanaka, Toshimasa Nishiyama, Koichi Suda, Keiko Shiratori, Masao Tanaka, Tooru Shimosegawa, The working committee for the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 2014;49: 567-588.
 - 2) Shigeyuki Kawa, Kazuichi Okazaki, Terumi Kamisawa, Tetsuhide Ito, Kazuo Inui, Hiroyuki Irie, Takayoshi Nishio, Kenji Notohara, Isao Nishimori, Shigeki Tanaka, Toshimasa Nishiyama, Koichi Suda, Keiko Shiratori, Masao Tanaka, Tooru Shimosegawa, The working committee for the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis 2013 II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. J Gastroenterol 2014; 49: 765-784.
 - 3) Terumi Kamisawa, Kazuichi Okazaki, Shigeyuki Kawa, Tetsuhide Ito, Kazuo Inui, Hiroyuki Irie, Takayoshi Nishio, Kenji Notohara, Isao Nishimori, Shigeki Tanaka, Toshimasa Nishiyama, Koichi Suda, Keiko Shiratori, Masao Tanaka, Tooru Shimosegawa, The working committee for the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 2014; 49: 961-970. 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, 田中雅夫, 白鳥敬子, 杉山政則. 膵石症の内視鏡治療ガイドライン 2014. 膵臓 2014; 29: 123-148.
 - 4) 下瀬川徹, 糸井隆夫, 佐田尚宏, 乾和郎, 白鳥敬子, 廣岡芳樹, 入澤篤志, 五十嵐良典, 北野雅之, 伊佐地秀司, 武田和憲, 竹山宜典, 真弓俊彦, 木原康之, 桐山勢生, 安田一朗. 膵炎局所合併症(膵仮性嚢胞, 感染性被包化壊死等)に対する診断・治療コンセンサス. 膵臓 2014; 29: 775-818.
 - 5) 山本智支, 乾和郎, 芳野純治, 三好広尚. 内視鏡的膵石除去術. Gastroenterol Endosc 2014; 56: 2416-2423.
 - 6) 乾和郎, 芳野純治, 三好広尚, 山本智支, 森智子, 黒川雄太, 細川千佳生, 大屋尊裕. 特集 肝胆膵診療の New Horizon 保険収載された膵石に対する ESWL 治療の適応と問題点. 肝胆膵 2014; 69: 1137-1141
 - 7) 乾和郎, 山本智支, 三好広尚. 体外式衝撃波結石破碎術(ESWL). 日本消化器病学会監修, 「消化器病診療(第2版)」編集委員会編集. 消化器病診療第2版. 東京. 医学書院. 2014; 361-363.
- ### 2・学会発表
- 1) Satoshi Yamamoto, Kazuo Inui, Junji Yoshino, Hironao Miyoshi. Problems related to steroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. The 2nd International Symposium of IgG4-Related Diseases & Associated Conditions. Honolulu. 2014.2.16. 山本智支, 乾和郎, 三好広尚. 膵石症に対する内視鏡治療の有用性と限界. 第87回日

- 本消化器内視鏡学会総会．福岡．
2014.5.15.
- 3) 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．第45回日本膵
臓学会．小倉．2014.7.11．山本智支，乾和
4) 郎，三好広尚．非手術的膵石除去による慢
性膵炎の進展予防．第56回日本消化器病
学会大会．神戸．2014.10.25.
- 5) K Inui, J Yoshino, S Yamamoto, H
Miyoshi, T Kobayashi, Y Katano. Factors
associated with failure in endoscopic
treatment of pancreatolithiasis. Big Island.
2014.11.6.
- 6) Yutaka Suzuki, Masanori Sugiyama,
Kazuo Inui, Yoshinori Igarashi, Hirotaka
Ohara, Susumu Tazuma, Tadao Tsuji,
Hiroyuki Miyakawa, Yutaka Atomi.
Management for pancreatolithiasis: A
Japanese multicenter study. Big Island.

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 |