

## 膵性糖尿病の実態調査と治療指針の作成

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(第三内科) 准教授

共同研究者

李 倫學, 河邊 顕, 五十嵐久人(九州大学大学院医学研究院病態制御内科学(第三内科))

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)

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(東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野), 竹山宜典(近畿大学医学部外科肝胆膵部門)

### 【研究要旨】

膵性糖尿病は一般に膵疾患の進展に伴って膵の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り、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、さらに治療も異なってくる。膵性糖尿病患者の実態は2005年に難治性膵疾患調査班において全国疫学実態調査がなされた。しかし、その後の疫学調査は施行されておらず、今後第2回全国疫学実態調査の施行を画策する。さらに、最近ではGLP-1関連治療薬、SGLT2阻害薬などの治療薬などが登場してきたが、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に検討はない。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、SGLT2阻害薬投与の関与を調査することを画策している。今年は予算の都合より疫学調査など実施できなかったが、当班で作成した慢性膵炎患者のためのアプリに慢性膵炎に伴う糖尿病の治療指針を示した。今後は予算が十分確保できれば疫学調査および新規糖尿病薬の実地臨床での実態の調査を行う予定である。

### 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)3)</sup>。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<sup>4)</sup>が1990年に、Koizumiら<sup>5)</sup>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た<sup>1)</sup>。本研究では第1回から10年後の2016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。また、最近ではGLP-1関連治療薬、SGLT2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に検討はない。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、SGLT2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調査を画策する。

### 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を対象とする。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」<sup>7)8)</sup>を用いた。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、膵へモクロマトーシス、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する。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<sup>9)</sup>を用いる。

また、2015年1月1日から2015年12月31日までの1年間に受療した慢性膵炎に2型糖尿病を合併しており、その中でGLP-1関連治療薬、SGLT2阻害薬投与をされた患者を抽出し、その効果および安全性を調査する。さらには膵炎に対する影響についても検討する。

### C. 研究結果

本年度は疫学調査をする十分な予算を確保できず、施行できなかった。

### D. 考察

膵性糖尿病は、膵β細胞減少によるインスリン分泌不全に起因するため、その治療としてはインスリン療法が基本となる。病態としては、さらに膵α細胞からのグルカゴン分泌不全も伴い、低血糖が起こりやすく遷延しやすいことや、膵外分泌細胞の破壊、減少による膵消化酵素の分泌不全も伴っているため、十分な消化酵素の補充が必要となるなどの特徴がある。これらを考慮したうえでの血糖コントロールが必要となる。慢性膵炎に合併する糖尿病治療においては、75%がインスリン治療、6%が経口血糖降下薬による治療を施行したという報告がある<sup>9)10)</sup>。厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班が行った膵性糖尿病全国疫学調査(2005年)<sup>7)</sup>では66.7%でインスリン治療をされていたと報告されている<sup>1)</sup>。現在のところ、膵性糖尿病を対象とした経口血糖降下薬の効果に関するエビデンスはなく、膵性糖尿病に対する効果は不明確である。しかし、慢性膵炎に合併する糖尿病の全例が、膵疾患に伴って出現した糖尿病(真の膵性糖尿病)とは限らない。上記の膵性糖尿病全国疫学調査<sup>1)</sup>によれば、慢性膵炎が成因である膵性糖尿病のうち、真の膵性糖尿病は46.3%とされ、約半数が慢性膵炎発症前に糖尿病を発症しており、通常型糖尿病が影響してい

る可能性がある。インスリン分泌能が残存していれば、インスリン以外の薬物、たとえばスルホニル尿素薬(SU薬)などの経口血糖降下薬が効果を示すこともある。インスリン非依存状態では、現在使用されている経口血糖降下薬はいずれも血糖改善効果が期待できる。よって、慢性膵炎に合併した膵性糖尿病に対する経口血糖降下薬の有効性に関するエビデンスはないが、インスリン分泌能が保たれている慢性膵炎患者の糖尿病には、経口血糖降下薬を投与することが提案される。

一方、インクレチン関連薬の膵性糖尿病の治療に関する有効については十分なエビデンスはない。消化管から分泌されるホルモンであるインクレチン(GLP-1, GIP)は、グルコース濃度依存性にインスリン分泌を促進するほか、膵β細胞の保護・増殖効果も有することが知られている。近年、このインクレチンをターゲットとしたGLP-1作動薬、およびインクレチン分解酵素であるDPP-4を阻害するDPP-4阻害薬が登場し、2型糖尿病に対する新規治療薬として注目されている。

一方、膵性糖尿病に対するインクレチン関連薬の有用性は、現時点では確立されていない。糖尿病を有する慢性膵炎患者における検討では、GLP-1によりインスリン分泌が促進されるという報告や、インスリンとの併用での有用性を示唆する報告<sup>11)</sup>を認める一方で、インスリン分泌促進効果はほとんど認めないとする報告<sup>12)13)</sup>や、その効果はβ細胞の分泌予備能が保たれている症例に限られるとする報告も存在する。これらはいずれも少数例・短期間での検討であり、膵性糖尿病におけるインクレチン関連薬の長期的な血糖改善効果に関してはさらなるエビデンスの蓄積が必要である。インクレチン関連薬はα細胞からのグルカゴン分泌も抑制するため、膵性糖尿病に対する使用は低血糖の出現が危惧されるが、糖尿病を有する慢性膵炎患者では低血糖は認めず、安全に使用できると考える<sup>14)</sup>。また、インクレチン関連薬と膵炎<sup>15)16)</sup>、および膵癌や甲状腺癌などの悪性腫瘍発症との関連性<sup>15)17)</sup>を示唆する報告が近年相次いでおり、長期的な安全性が確保されるまでインクレ

チン関連薬の使用は控えるべきとする意見もある<sup>18)</sup>。よって、本研究でGLP-1関連治療薬、さらにはSGLT2阻害薬投与をされた患者を抽出し、その効果および安全性を調査することは重要であると考えられる。

## E. 結論

以上より、膵性糖尿病の疫学調査でその治療病態を把握することは重要であり、来年度での予算確保をめざすことは重要である。

## 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 三浦順子. 膵性糖尿病における糖尿病性合併症とインスリン療法. *東京慈恵会医科大学雑誌*1993; 108: 351-365
- 10) 中村光男, 武部和夫. 慢性膵炎の合併症—膵性糖尿病の糖尿病性合併症と代謝的特徴. *膵臓*1992; 7: 93-94
- 11) 丹藤雄介, 柳町 幸, 今 昭人, ほか. 膵性糖尿病治療におけるインクレチン関連薬の位置づけ. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班 平成24 年度研究報告書, 2013: p211-214
- 12) Knop FK, Vilsboll T, Hojberg PV, et al. Reduced incretin effect in type 2 diabetes: cause or consequence of the diabetic state? *Diabetes* 2007; 56: 1951-1959
- 13) Hedetoft C, Sheikh SP, Larsen S, et al. Effect of glucagon-like peptide 1(7-36) amide in insulin-treated patients with diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis. *Pancreas* 2000; 20: 25-31
- 14) Knop FK, Vilsboll T, Larsen S, et al. No hypoglycemia after subcutaneous administration of glucagon-like peptide-1 in lean type 2 diabetic patients and in patients with diabetes secondary to chronic pancreatitis. *Diabetes Care* 2003; 26: 2581-2587
- 15) Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011; 141: 150-156
- 16) Singh S, Chang H-Y, Richards TM, et al. Glucagonlike peptide-1-based therapies and risk of hospitalizations for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 534-539
- 17) Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, et al. Marked expansion of exocrine and

endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. Diabetes 2013; 62: 2595-2604

- 18) Butler PC, Elashoff M, Elahoff R, et al. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: are the GLP-1 therapies safe? Diabetes Care 2013; 36: 2118-2125

## 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

川畑由美子，廣峰義久（近畿大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科）

伊藤鉄英（九州大学大学院医学研究院病態制御内科学（第三内科））

亀井敬子，松本逸平，竹山宜典（近畿大学医学部外科肝胆膵部門）

### 【研究要旨】

膵切除後糖尿病の病態解明と長期予後を見据えた治療の最適化を目的として，prospective に手術前後およびその後の膵内外分泌，および糖代謝指標を測定することでの病態解析をすすめた。現時点で得られたデータから，膵切除により内因性インスリン分泌は低下するが，術直後には血糖値の悪化だけでなく改善を認める症例を確認した。糖代謝指標に個人差を生じる因子として，切除部位の違いが一因として認められたが，膵切除後糖尿病の病態解明のためには，症例を重ね，体質・遺伝子に関する解析も行う必要があると考えられる。

### A. 研究目的

膵性糖尿病は1型糖尿病，2型糖尿病とは異なる「その他のタイプ」に分類されるが，その実態は必ずしも明らかでない。膵性糖尿病の代表である膵切除後糖尿病では，膵内分泌機能低下のみならず，膵外分泌機能の低下にともなう消化・吸収障害も加わる。特に膵全摘後には膵臓の内分泌および外分泌機能が完全に失われることから，栄養・代謝に及ぼす影響は甚大である。膵手術後患者の予後が著しく改善している現状<sup>1)</sup>を鑑みて，膵切除後糖尿病の病態解明と長期予後を見据えた治療の最適化が強く望まれている。

本研究では，膵切除後糖尿病と同じく内因性インスリンが低下する1型糖尿病と対比した研究を行う。膵手術後の糖尿病発症を始めとする糖代謝指標の継時的変化に，内因性インスリン分泌能や膵酵素等の変化をあわせて解析していくことで，膵手術前後の内分泌機能，外分泌機能，糖代謝指標の関連を明らかにする。また，1型糖尿病と膵切除後糖尿病を比較検討することで，膵内分泌・外分泌の栄養・代謝に関わるメカニズムを解明し，膵切除後糖尿病ならびに1型糖尿病治療の最適化，テーラーメイド化に資する基盤情報を得ることを目的とする。

### B. 研究方法(倫理面への配慮)

膵切除後糖尿病については，prospective に手術前後およびその後の膵内外分泌機能，および糖代謝指標を測定することでの病態解析をすすめる。具体的には，近畿大学医学部附属病院外科にて膵手術を行う患者を対象として，200例を目標に，膵手術前後および術後3年間にわたり解析を行う。造影CT検査により膵切除割合を計算し<sup>2)</sup>，内分泌機能では，インスリン・グルカゴン・Cペプチド等を測定，外分泌機能では，膵外分泌機能検査(PFD試験)等を行い，糖代謝指標では，一般的な指標であるHbA1c・グリコアルブミン・1.5-AGをはじめとして，経口ブドウ糖負荷試験(75gOGTT)や持続血糖モニターをふくめた，詳細な糖代謝データの集積を行う。本研究は，ヘルシンキ宣言，及び人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従って実施する。なお，本研究は，研究計画を近畿大学医学部倫理委員会に申請し，承認(受付番号26-259)を受けており，大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)への登録をも完了している(UMIN試験ID: UMIN000018113)。

1型糖尿病と膵切除後糖尿病の比較検討については，①膵全摘と1型糖尿病の対比，②全摘と部分切除の対比，③部位別の対比の3項目の

アプローチにより膵内分泌・外分泌の糖代謝に関わるメカニズムの解明を進める。上記で得られる膵切除後糖尿病のデータとともに1型糖尿病患者データが必要であるが、すでに蓄積されている約30例の1型糖尿病患者のデータ(庭野史丸, 廣峰義久, 川畑由美子, 亀井敬子, 竹山宣典, 池上博司 ほか. 糖尿病 2014; 57: S-393)をもとに, 比較解析を行う。1型糖尿病患者のデータに関しては, 観察研究であるため, 倫理委員会の承認を要しない。

### C. 研究結果

臨床試験 UMIN000018113については, 2015年6月より登録が開始され, 現在66名の登録を完了し, 現時点で術直後31例のデータが得られた。

膵手術患者31例中, 術式は全摘2例, 頭部切除16例, 体尾部切除10例, その他3例であった。耐糖能について, 術前は糖尿病型10例, 境界型8例, 正常型13例であったが術後は糖尿病型10例, 境界型16例, 正常型5例であり, 改善6例, 不変13例, 悪化12例であった。膵内分泌機能について, 全摘2例を除いた検討にて, Cペプチドは基礎値, グルカゴン負荷後ともに術後有意に低下(基礎値 [mean] 1.5 vs. 1.0 ng/ml,  $p < 0.005$ , グルカゴン負荷後3.9 vs. 2.2 ng/ml,  $p < 0.00005$ )。Cペプチド増加量( $\Delta$ Cペプチド)も有意に低下した(2.4 vs. 1.2 ng/ml,  $p < 0.0005$ )。

膵切除部位別での検討では, 耐糖能について, 頭部切除は術前後で差を認めなかったが, 体尾部切除は負荷前, 30分, 120分後の血糖値が術後に有意に上昇し, 血糖曲線下面積(AUC)も有意に上昇した( $p < 0.05$ )。

膵内分泌機能について, 頭部切除ではCペプチドが基礎値, グルカゴン負荷後ともに術後有意に低下(基礎値  $p < 0.005$ , グルカゴン負荷後  $p < 0.005$ )。 $\Delta$ Cペプチドも有意に低下した( $p < 0.005$ )。体尾部切除では, CPRの基礎値には変化を認めなかったが, 負荷後CPRが術後有意に低下( $p < 0.05$ ),  $\Delta$ CPRも有意に低下した( $p < 0.05$ )。

### D. 考察

膵手術で内因性インスリン分泌は低下するが血糖は必ずしも悪化するばかりではないことから, その原因の検索が必要と考えられた。血糖の違いが切除部位により異なる症例を認めたため, 切除部位別での検討を行った。頭部切除では, 負荷前Cペプチドおよび $\Delta$ Cペプチドともに低下するにもかかわらず, 血糖には変化がみられない一方で, 体尾部切除では, 負荷前Cペプチドは変化せず,  $\Delta$ Cペプチドは低下傾向にすぎなかったが, 血糖に上昇がみられるなど, 切除部位による差を認めた。

今後, 症例数の増加を予定している。糖代謝指標に大きな個人差を生じる因子として, 切除部位ばかりではなく, 体質・遺伝子に関する解析も進める必要があると。また, 1型糖尿病と膵切除後糖尿病を比較検討し, ①膵全摘と1型糖尿病の対比, ②全摘と部分切除の対比, ③部位別の対比の3項目のアプローチにより膵内分泌・外分泌の糖代謝に関わるメカニズムの解明を進めることも今後の課題である。

### E. 結論

膵切除により内因性インスリン分泌は低下するが, 術直後には血糖値の悪化だけでなく改善を認める症例を確認した。特に, 頭部切除では術後に内因性インスリンは低下するが血糖は変化しなかったのに対して, 体尾部切除では内因性インスリン低下と血糖上昇を認め, 手術部位により差を認めた。

### F. 参考文献

1. 日本膵臓学会: 膵癌登録報告2007. 膵臓 2007; 22: e1-429.
2. Shirakawa S, Matsumoto I, Toyama H, Shinzaki M, Ajiki T, Fukumoto T, Ku Y. Pancreatic volumetric assessment as a predictor of new-onset diabetes following distal pancreatectomy. J Gastrointest Surg 2012; 16: 2212-2219.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 池上博司, 廣峰義久, 能宗伸輔, 川畑由美子  
インスリン依存という体質：1型糖尿病と  
膵全摘の対比  
日本体質医学会雑誌 2016; 78: 7-12

### 2. 学会発表

- 1) 庭野史丸, 廣峰義久, 能宗伸輔, 馬場谷成,  
伊藤裕進, 武友保憲, 川畑由美子, 亀井敬子,  
松本逸平, 竹山宜典, 池上博司. 膵切  
除後糖尿病の病態と治療：膵切除術前後で  
の比較検討.  
第52回日本糖尿病学会近畿地方会. 京都.  
2015年11月
- 2) 松本逸平, 亀井敬子, 村瀬貴昭, 中多靖幸,  
里井俊平, 石川原, 廣峰義久, 庭野史丸, 川  
畑由美子, 中居卓也, 池上博司, 竹山宜典.  
尾側膵切除後の膵内分泌機能の評価. 第32  
回日本胆膵病態・生理研究会. 東京. 2015  
年6月

## M. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む.)

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

## 慢性膵炎の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(第三内科) 准教授

共同研究者

植田圭二郎, 脇岡真之, 河邊 顕, 藤山 隆, 五十嵐久人

(九州大学大学院医学研究院病態制御内科学(第三内科))

北野雅之(近畿大学医学部内科学消化器内科部門), 正宗 淳(東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野)

大西洋英(秋田大学医学部第一外科), 丹藤雄介(弘前大学大学院保健学研究科医療生命科学領域)

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う。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、医師のみならず慢性膵炎診療に携わるすべての職種が標準化された断酒・生活指導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、①断酒の必要性の理解が不十分であること、②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、③過剰に脂質を制限している可能性があることが指摘された。患者の生活指導に対する理解度をさらに高める必要があることが明らかとなり、その手段として患者向けのアプリケーションソフト・パンフレットの開発を行なった。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、患者・家族が利用可能な簡便なツールを開発し、その利用を促すことが非常に重要である。

### 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ることで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る<sup>1)</sup>。つまり、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では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<sup>1)</sup>。

従来、アルコール性慢性膵炎患者に対する断酒・生活指導は具体化・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が、前研究班(下瀬川班)

により、「慢性膵炎診療の断酒・生活指導指針」(指導指針)が作成され、日本膵臓学会雑誌「膵臓」において公表された<sup>2)</sup>。これによって医療スタッフ(医師・薬剤師・看護師・栄養士)による生活指導の標準化が初めて行なわれた。

その後、「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、指導指針や臨床現場での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<sup>3)</sup>。また、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べく、指導指針を基に生活指導を行った慢性膵炎患者(161名)を対象に、指導内容の理解度・実践度に関する多施設共同研究を行なった。その結果、①断酒の必要性の理解が不十分であること、②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、③過剰に脂質を制限している可能性があることが指摘された。今後は患者が指導指針の内容を正確に理解し、容易に実践できるような環境を整える必要がある。われわれはこの課題を解決する手段として、患者向けのアプリケーションソフト、パンフレットの開発と市民公開講座の開催を行なったので報告する。これらの取り組みを通じて、より良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) アプリケーションソフト・パンフレットの開発

慢性膵炎患者とその家族が正確に指導指針の内容を理解し、その実践を容易とするために昨年よりスマートフォンやタブレットで利用可能なアプリケーションソフトを開発しており、2015年3月5日に『「慢性膵炎」の話しよう。生活習慣の改善と断酒の手引き』がiOS版・Android版で無料ダウンロード開始となった。コンテンツのデザインを示す(図1-a)。内容は指導指針をベースに表現を容易にして作成し、各項目の始めにポイントを配置した(図1-b)。目次画面からタイトルをクリックすると各項目に移行する。機能としてしおり機能・メモ機能・検索機能があり、日常生活での疑問や医療スタッフからの指導内容をアプリケーション内に記録できる(図1-c)。現在、アプリケーションの利用促進のため学術集会や市民公開講座、テレビ放送等にて医療スタッフや患者・患者家族に対して周知活動を継続している。また、紙媒体のパンフ



図1-b 目次とポイント



図1-c しおり・メモ機能・検索機能

レットも作成し、さらに多くの患者・家族が正確に病態を理解し適切な生活習慣改善が行なえるような環境の整備を進めている。

### (2) 市民公開講座の開催

慢性膵炎患者や患者家族と直接触れ合い、慢性膵炎の治療や生活習慣改善について指導し、また疑問点や問題点を拾い上げることが目的として、市民公開講座を計画した。これまでに近畿大学医部附属病院(同病院外科肝胆膵部門：2014年11月29日)、東北大学病院(同病院消化器病態学分野：2015年2月14日)、九州大学病院(同病院肝膵胆道内科：2015年3月8日)が主催となって開催された。九州大学病院の市民公開講座ではまず、医療スタッフが講義をした後に(図2-a)、医師、看護師、薬剤師と患者・患者家族の混合グループを作成し、ディスカッションを行なった。その場では、活発な意見交換がなされ、患者と医療スタッフが同じ問題を共有することが可能となり、生活習慣改善に対する意識改善に非常に有用であったと考えられた(図2-b)。



タブレット版

スマートフォン版

図1-a タブレット・スマートフォンのイメージ

# 慢性膵炎 何でも相談会

～慢性膵炎なんて怖くない!!～

無料  
定員50名

開催日時: 2015年**3月8日(日)**13:00～16:00 (開場12:30)

場所: **九州大学病院** 北棟9階カンファレンスルーム

参加費: **無料** 御家族の皆さまも是非ご参加下さい。

総合司会: 伊藤鉄英  
(九州大学病院 肝臓胆道内科)

## プログラム

### 第1部

13:00～	はじめに	竹山宜典	近畿大学医学部外科 肝臓膵部門
13:05～	慢性膵炎について知ろう	五十嵐久人	九州大学病院 肝臓胆道内科
13:25～	内科的治療について知ろう	植田圭二郎	九州大学病院 肝臓胆道内科
13:40～	外科的治療について知ろう	竹山宜典	近畿大学医学部外科 肝臓膵部門
13:55～	食事について知ろう	山口貞子	九州大学病院 栄養管理室
14:10～	看護師さんの立場から	看護師代表	九州大学病院 看護部
14:25～	患者さまのお話①	患者さま代表	
14:35～	患者さまのお話②	患者さま代表	
14:45～	休憩		

### 第2部

15:00～	グループディスカッション	患者さま・看護師・医師の混合グループに分かれて話し合います。最後に簡単に発表して頂きます。
15:40～	発表	
16:00	終了	

#### ◀ 問い合わせ先 ▶

九州大学病院 肝臓膵臓胆道内科  
〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1  
九州大学病態制御内科 膵臓研究室  
TEL: 092-642-5285  
FAX: 092-642-5287

#### ◀ 事務局 ▶

厚生労働科学研究  
難治性疾患等政策研究事業  
(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 肝臓膵部門  
〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東377-2  
近畿大学医学部外科学教室内  
TEL: 072-366-0221 (内線3115)  
FAX: 072-368-3382

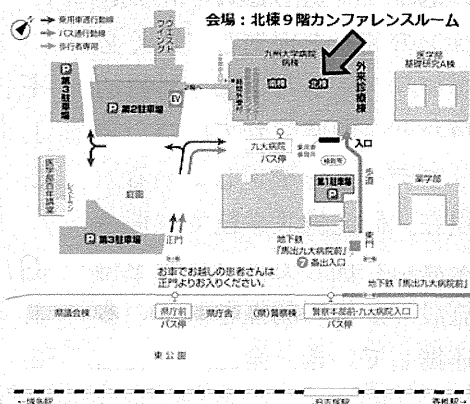


図2-a パンフレット



図2-b 患者会の風景

## C. 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、臨床の現場では指導内容と患者の認識には解離があった。慢性膵炎では断酒による疼痛の消失割合が高いこと<sup>4)</sup>や、非断酒例は断酒例に比べて予後が悪いこと<sup>5)</sup>が報告され、また、内服加療を継続することで膵性糖尿病の出現が減少することや<sup>6)</sup>、早期慢性膵炎においては膵内外分泌機能が改善すること<sup>7)</sup>が報告されている。慢性膵炎は生活習慣や断酒、適切な治療継続により症状や予後が改善する疾患であることを患者・家族に強調することが重要である。指導指針を患者向けに改編したアプリケーションは患者が慢性膵炎の病態と指導指針の理解・実践する上で、有用であると考えられる。現在、医療スタッフや患者・家族に対してアプリケーションの周知活動をおこなっているが、十分とは言えず、さらにアプリケーションの利用を促進していく必要がある。また、アプリケーションには外科的治療や内視鏡的治療など、記載されていない項目もあり、今後アップデートを予定している。

市民公開講座は現在、研究施設単位で主催され、多くの患者・家族に参加して頂き好評を得ている。現在は各施設で別個に開催されているが、今後は国内で連携していき、全国での開催を画策していきたい。

## D. 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、患者の理解度・実践度を高めることが重要である。アプリケーションと市民公開講座がその一助となることを期待する。

## E. 参考文献

1. 三宅啓文. 慢性膵炎の経過と予後に関する研究. 岡山医学会雑誌 1991;103:483-94.
2. 下瀬川徹, 伊藤鉄英, 中村太一, 他. 【慢性膵炎の断酒・生活指導指針】. 膵臓 2010;25:617-81.
3. 中村太一, 伊藤鉄英, 下瀬川徹, 他. 【慢性膵炎診療における断酒・生活指導の問題点と今後の展望】. 膵臓2012;27:113~120.
4. Hayakawa T, Kondo T, Shibata T *et al.* Chronic alcoholism and evolution of pain and prognosis in chronic pahncreatitis. Dig Dis Sci 1989;34:33-8.
5. Miyake H, Harada H, Ochi K, et al. Prognosis and prognostic factors in chronic pancreatitis. Dig Dis Sci 1989;34:449-55.
6. Ito T, Otsuki M, Itoi T, et al. Pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan. J Gastroenterol 2007;42:291-297.
7. 伊藤鉄英, 片岡慶正, 入澤篤志, ほか. 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~平成25年度総合研究報告書. 2014;239-244.

## F. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む.)

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

## 膵石症に対する 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(東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野)

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)

竹山宜典(近畿大学医学部外科肝胆膵部門)

### 【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砕装置(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による実態調査を行った。対象は平成21年から平成25年の5年間に膵石症と診断された患者とし、昨年度は症例数の把握を目的に1次調査を行ったところ、566施設(33.6%)から回答があり、4653例の膵石症が期間内に受診していることがわかった。今年度は、症例ありと回答のあった282施設(49.8%)の医療機関に対し、対象患者の平均年齢、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、2次調査を行った。

### A. 研究目的

慢性膵炎は進行性で非可逆性であり、急性炎症を繰り返すうちに内・外分泌機能が低下してしまう。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5-6mm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砕療法(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態を把握することを目的とした。

### 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」は第1次調査と第2次調査からなる。第1次調査は平成26年度、大学病院

の消化器内科、消化器外科、病床数200床以上の内科、外科、消化器内科、消化器外科を対象に、1次調査票を郵送で送りFAXまたはメールによる回答を依頼した。今年度は第2次調査として、第1次調査で患者ありと回答のあった施設を対象に、郵送またはメールで2次調査票を送付し、ESWL、内視鏡治療、外科治療などの治療内容とその成績に関する第2次調査を行った。

(倫理面への配慮)

主治医は対象者あるいは対象者の家族に口頭で疫学調査の内容について説明し、同意を得るように努めることとした。また、インフォームド・コンセントを受けない代わりに、研究に関する文書をホームページ上で情報公開した。

### C. 研究結果

1次調査票で回答のあった566施設のうち、症例ありと回答した282施設に対して、郵送またはメールで2次調査票を送付したところ、141施設(50%)から回答が得られた。再検討の結果、症例が確認できなかったと回答した16施設

を除き、125施設から有効な症例1835例を集計することができた。

各施設が診療した膵石症症例数は1～120例(中央値8例)であった。このうち、5年間で診療した膵石症が5例以下であった施設は51施設(40.8%)、6例から24例であった施設は48施設(38.4%)、25例以上であった施設は26施設(20.8%)であった(表1)。なお、25例以上経験した施設のうち、50例以上を経験した施設は5施設で、いずれも大学病院であった。

病院の階層別にみた膵石症の症例数は、大学病院57施設で1152例(62.8%)、500床以上の病院27施設で364例(19.8%)、400～499床の病院15施設で95例(5.2%)、300～399床の病院13施設で175例(9.5%)、200～299床の病院で49例(2.7%)であった(表2)。

今回の調査で集計できた1835例を対象に、年齢、性別、慢性膵炎の成因、膵石症に対する治療内容を集計し、治療内容別の成績、偶発症、治療後の経過について検討した。なお、統計学的検討は $\chi^2$ 乗検定を用い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

表1 5年間に診療した膵石症の症例数と施設規模の関連性

膵石症例数	施設数	大学病院 (%)	500床以上 (%)	400-399床 (%)	300-399床 (%)	200-299床 (%)
1～5	51	20 (39.2)	6 (11.8)	9 (17.6)	5 (9.8)	11 (21.6)
6～24	48	19 (39.6)	16 (33.3)	6 (12.5)	5 (10.4)	2 (4.2)
25～49	21	13 (61.9)	5 (23.8)	0	3 (14.3)	0
50以上	5	5 (100)	0	0	0	0
合計	125	57 (45.6)	27 (21.6)	15 (12.0)	13 (10.4)	13 (10.4)

表2 病院の階層別にみた膵石症の症例数

対象病院	施設数	膵石症例数 (%)
大学病院	57	1152 (62.8)
500床以上	27	364 (19.8)
400～499床	15	95 (5.2)
300～399床	13	175 (9.5)
200～299床	13	49 (2.7)
合計	125	1835

#### a. 年齢と性別

性別は男性1477例、女性358例で、男性が80.5%と圧倒的に多数を占めた(表3)。平均年齢は59.9歳で、最年少は9歳、最高齢は99歳であった。

表3 第2次調査で集計された膵石症の成因と性別

成因	男性	女性	合計 (%)
アルコール性	1083	117	1200 (65.4)
特発性	199	124	323 (17.6)
胆石性	11	6	17 (0.9)
自己免疫性膵炎	14	2	16 (0.9)
膵頭十二指腸切除術後	5	7	12 (0.7)
遺伝性・家族性膵炎	6	5	11 (0.6)
膵管非癒合	4	4	8 (0.4)
その他	10	13	23 (1.3)
不明	145	80	225 (12.3)
合計	1477	358	1835

#### b. 慢性膵炎の成因

アルコール性が1200例(65.4%)、特発性が323例(17.6%)、胆石性が17例(0.9%)、自己免疫性膵炎16例(0.9%)、膵頭十二指腸切除術後12例(0.7%)、遺伝性・家族性膵炎11例(0.6%)、膵管非癒合8例(0.4%)、その他23例(1.3%)とアルコール性が最も多かった(表3)。性別にみると男性は1477例中1083例(73.3%)とアルコール性が大部分を占めており、女性では358例中特発性が124例(34.6%)と、特発性が最も多くみられた。その他としては、自己免疫性膵炎では男性14例、女性2例と男性に多かったが、膵頭十二指腸切除術後、遺伝性・家族性膵炎、膵管非癒合ではほぼ同数であった(表3)。

#### c. 膵石に対する治療内容

ESWL単独治療が103例(5.6%)、ESWLと内視鏡治療併用が446例(24.3%)、内視鏡治療単独が261例(14.2%)、外科治療は168例(9.2%)であり、その他358例(19.5%)、無治療499例(27.2%)あった(表4)。

ESWL単独治療と内視鏡治療併用を合わせた549例(29.9%)でESWLによる治療が行われていた。(以下、ESWL単独治療と内視鏡

治療併用を合わせた治療を ESWL 治療とする。) ESWL に使用した装置は、水中スパーク方式が160例(29.0%)、電磁誘導方式が334例(60.6%)、ピエゾ方式が45例(8.2%)、その他12例(2.2%)と、電磁誘導方式が最も多かった。

内視鏡治療の内訳は、内視鏡的膵管口切開術119例(39.8%)、膵管ステント留置術64例(21.4%)、内視鏡的乳頭括約筋切開術55例(18.4%)、副乳頭切開術14例(4.7%)、内視鏡的乳頭バルーン拡張術(膵管拡張術、副乳頭拡張術を含む)13例(4.3%)、その他34例であった。

ESWL 治療を行った施設は50施設(40%)であり、診断のみで治療を行わなかった施設は19施設(15.2%)であった(表5)。また、内視鏡治療を行った施設は56施設(44.8%)で、このうち ESWL を併用しないで内視鏡治療単独のみを行った施設は20施設であった。外科治療を行った施設は45施設(36%)で、このうち外科治療だけを行った施設は17施設であった。

結石数と治療法選択に関しては、単発結石248例では ESWL 治療が174例、内視鏡治療単独が60例、外科治療が14例で、多発結石703例では、ESWL 治療が386例、内視鏡治療単独が169例、外科治療が148例であった(表6)。

結石径と治療法選択に関しては、結石径が10mm 未満の512例では、ESWL 治療が239例、内視鏡治療単独が176例、外科治療が97例、10mm 以上20mm 未満の365例では、ESWL 治療が265例、内視鏡治療単独が47例、外科治療が53例、20mm 以上の55例では、ESWL 治療が36例、内視鏡治療単独が6例、外科治療が13例であった(表7)。

表4 膵石症に対する治療内容と性別

治療内容	男性	女性	合計(%)
ESWL単独	85	18	103 ( 5.6)
ESWL+内視鏡治療	374	72	446 (24.3)
内視鏡治療単独	212	49	261 (14.2)
外科治療	142	26	168 ( 9.2)
その他*	292	66	358 (19.5)
無治療**	366	133	499 (27.2)

\*: 蛋白分解酵素阻害薬、消化酵素、胃酸分泌抑制薬、ESWL+経口溶解薬などを含む

\*\* : 治療後の経過観察を含む

表5 病院の階層別にみた膵石症に対する治療内容

対象病院	施設数	ESWL治療	内視鏡治療	外科治療	その他	無治療
大学病院	57	28	25	31	23	4
500床以上	27	13	16	7	13	2
400~499床	15	6	9	4	4	3
300~399床	13	3	3	3	8	2
200~299床	13	0	3	0	3	8
合計	125	50	56*	45*	51*	19

(\*:重複あり)

表6 結石数からみた治療法の選択

結石数	ESWL治療	内視鏡治療単独	外科治療	合計
単発	174	60	14	248
多発	386	169	148	703
不明	21	47	17	85
合計	581	276	179	1036

表7 結石径からみた治療法の選択

結石径	ESWL治療	内視鏡治療単独	外科治療	合計
<10mm	239	176	97	512
10mm≧、20mm<	265	47	53	365
20mm≧	36	6	13	55
不明	30	49	18	97
合計	570	278	181	1029

#### d. 治療成績

ESWL により結石が破砕されたのは、549例中447例(81.4%)で、内視鏡治療との併用で最終的に結石が消失したのは274例(49.9%)であった。内視鏡治療単独での結石消失率は261例中126例(48.3%)であった(表8)。症状消失率は、ESWL 治療では有症状であった414例中355例(85.7%)であった。同様に、内視鏡治療単独では219例中177例(80.8%)、外科治療では168例中156例(92.9%)であった(表8)。

ESWL の機種別、すなわち、水中スパーク方式、電磁誘導方式、ピエゾ方式のそれぞれで治療成績みると、結石破砕効果は、150例中122例(81.3%)、337例中272例(81.4%)、45例中39例(86.7%)、とほぼ同じであった(表9)。自然消失率は12%、17.7%、4.4%とピエゾ方式で低かったが、完全消失率は49.3%、47.3%、66.7%とピエゾ方式で高かった。

治療法別にみた早期偶発症の頻度は、ESWL 治療が556例中44例(7.9%)、内視鏡治療単独が278例中12例(4.3%)、外科治療が

140例中36例(25.7%)と有意に外科治療で頻度が高かった(表10)。また、後期偶発症は、ESWLまたはESWLと内視鏡治療併用が483例中8例(1.7%)、内視鏡治療単独が259例中6例(2.3%)、外科治療が168例中13例(7.7%)で有意に外科治療において頻度が高かった(図11)。

表8 治療法別にみた治療成績

治療効果	ESWL治療	内視鏡治療単独	外科治療
症例数	549	261	168
結石破砕例(%)	447(81.4)	NA	NA
結石消失例(%)	274(49.9)	126(48.3)	NA
有症状例数	414	219	168
症状消失例(%)	355(85.7)	177(80.8)	156(92.9)

表9 ESWLの機種別にみた治療成績

治療効果	水中スパーク方式	電磁誘導方式	ピエゾ方式
症例数	150	337	45
結石破砕効果例(%)	122(81.3)	272(81.4)	39(86.7)
自然消失例(%)	18(12)	59(17.7)	2(4.4)
完全結石消失例(%)	74(49.3)	158(47.3)	30(66.7)

表10 治療法別にみた早期偶発症の頻度

早期偶発症の有無	ESWL治療	内視鏡治療単独	外科治療
あり(%)	44(7.9)	12(4.3)	36(25.7)
なし(%)	506(91.0)	252(90.6)	98(70)
不明	6	14	6

表11 治療法別にみた後期偶発症の頻度

後期偶発症の有無	ESWL治療	内視鏡治療単独	外科治療
あり(%)	8(1.7)	6(2.3)	13(7.7)
なし(%)	458(94.8)	235(90.7)	145(86.3)
不明	17	18	10

#### e. 外科治療移行例の頻度

ESWL治療で経過観察した417例のうち、外科治療に移行したのは61例(14.6%)、内視鏡治療後の経過観察200例のうち、外科治療に移行した症例は32例(16%)であった(表12)。一方、外科治療を行った165例のうち、再手術した症例は11例(6.7%)と、他の治療と比較して外科治療で有意に頻度が低かった(表12)。

表12 治療法別にみた外科治療移行例(再手術)の頻度

	ESWL治療	内視鏡治療単独	外科治療
経過観察症例数	417	200	165
外科治療移行例数	61	32	NA
再手術例数	NA	NA	11
頻度(%)	14.6	16	6.7

#### D. 考察

2009年の「慢性膵炎診療ガイドライン」<sup>1)</sup>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点が見られた。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<sup>2)</sup>を作成した。さらに、2014年には、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<sup>3)</sup>を作成した。また、2015年に「慢性膵炎の診療ガイドライン」の改訂版<sup>4)</sup>が出されたが、この治療方針は変わっていない。

膵石症に対するESWLはまだ保険収載されただけであるが、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。本邦における膵石症に対する治療の実態を把握することを目的に本研究を行った。

昨年度行った1次調査では、回答のあった566施設から膵石症の経験がないと回答した施設は284施設(50.2%)であった。さらに、1次調査で症例ありと回答した282施設の中には、2次調査では16施設が再検討の結果、症例がなかったとの回答があった。このように、膵石症を治療したことがない施設が、調査に回答した施設の半数以上にみられたという結果であった。

膵石症の診療を行ったことがあると回答した各施設における経験症例数は1~120例(中央値8例)であった。このうち、5年間で経験した膵石症が5例以下(年間1例以下)であった施設は、51施設(40.8%)であった。一方、5年間で経験した膵石症が25例以上(年間5例以上)であった施設は、26施設(20.8%)にすぎなかった。

以上のことから、膵臓専門医のいない施設では、ESWLの装置を有している施設あるいは胆膵内視鏡を専門とする内視鏡医のいる施設、膵臓外科専門医のいる施設など、より専門性の高い施設に依頼しているのではないかと考えられた。

本邦における膵石症に対する治療についての多施設症例調査は、2005年(Inuiら<sup>5)</sup>)と2009年(鈴木ら<sup>6)</sup>)により報告されている。Inuiら<sup>5)</sup>が行った多施設症例調査(11施設)はESWL治療を行った施設に行われており、1990～2002年までの12年間で555例に対して行われた治療は、ESWL単独318例(57.3%)、ESWL+内視鏡治療237例(42.7%)であった。また、鈴木ら<sup>6)</sup>が行った多施設症例調査(34施設)は膵石治療を積極的に行っている施設に行われており、2001～2005年までの5年間で899例に対して実際に行われた治療は、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%)、無治療146例(16.2%)であった。これらの各種膵石症治療による症状消失効果はESWL90.9%、内視鏡治療98.4%、外科治療98.5%と極めて高かったと報告されている<sup>6)</sup>。早期偶発症に関しては、外科治療では13.5%と内視鏡治療6.1%、ESWLと内視鏡治療併用9.6%よりも高率であったと報告されている<sup>6)</sup>。

今回の検討は、2009～2013年を対象期間とし、鈴木ら<sup>6)</sup>の多施設症例調査(2001～2005年)から8年が経過していた。対象とした病院を全国の病床数200以上の施設に広げた結果、施設数は34施設が125施設と約4倍に、症例数は899例が1835例と約2倍を集計することができた。鈴木ら<sup>6)</sup>の調査は膵石治療を積極的に行っている施設を対象としたものであったが、今回の調査は幅広い施設を対象としており、より実態に近い内容であると考えられた。

1835例の膵石症例に対して実際に行われた治療は、ESWL単独103例(5.6%)、ESWL+内視鏡治療446例(24.3%)、内視鏡治療単独261例(14.2%)、外科治療168例(9.2%)、その他358例(19.5%)、無治療が499例(27.2%)であった。鈴木ら<sup>6)</sup>の調査と比較して、ESWL単独治療が

少なく、内視鏡治療単独、その他治療が多かった。このことから胆膵内視鏡の専門医がいる施設では内視鏡治療が広く行われていると考えられ、一方、外科治療が14.8%であったことと比較して9.2%と少なかったのは、全国的にみると膵臓を取り扱う外科施設が内視鏡専門医のいる施設よりも少ないということと外科治療を選択する症例が少ないということがその理由ではないかと思われる。また、無治療が27.2%と多くみられたのは、まだ膵石症に対する治療指針が定まっていないことが理由のひとつであることも考えられる。

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治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たが、今後、膵石症に対する各治療法の成績、予後を明らかにし、新しい指針作成の基礎になる検討が必要である。

## E. 結論

平成26年4月、ESWLによる膵石治療が保険適用となり、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、わが国における膵石症治療の実態を把握することができた。

## 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.
- 1) 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.
- 2) 日本消化器病学会編. 慢性膵炎診療ガイドライン2015(改訂第2版). 南江堂, 2015, 東京
- 3) Inui K, Tazuma S, Yamaguchi T, et al:



Treatment of pancreatic stones with extracorporeal shock wave lithotripsy, *Pancreas* 2005; 30: 26-30.

- 4) 鈴木裕, 杉山政則, 乾和郎, 他. 膵石症治療に関する多施設症例調査. *膵臓*2009; 24:25-33.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Inui K, Igarashi Y, Irisawa A, Ohara H, Tazuma S, Hirooka Y, Fujita N, Miyakawa H, Sata N, Shimosegawa T, Tanaka M, Shiratori K, Sugiyama M, Takeyama Y, Japanese clinical guidelines for endoscopic treatment of pancreatolithiasis. *Pancreas* 2015; 44: 1053-64.

- 2) 山本智支, 乾和郎, 芳野純治, 三好広尚, 特集 早わかり消化器内視鏡関連ガイドラインのすべて VII. 胆膵 慢性膵炎の合併症に対する内視鏡治療ガイドライン. *消化器内視鏡* 2015; 27; 530-534.

- 3) 山本智支, 乾和郎, 片野義明, 三好広尚, 小林隆, 講座 膵石の ESWL(extracorporeal shock wave lithotripsy). *臨床消化器内科* 2015; 30; 1569-1571.

- 4) 三好広尚, 乾和郎, 片野義明, 小林隆, 山本智支, 松浦弘尚, 細川千佳生, 黒川雄太, 安江祐二, 溝口明範, 大屋貴裕. 特集 ERCP マスターへのロードマップ 基本編 膵石除去・膵管ドレナージ. *胆と膵* 2015; 36: 955-961.

- 5) Kazuo Inui, Junji Yoshino, Hironao Miyoshi and Satoshi Yamamoto. Abdominal ultrasonography. Autoimmune Pancreatitis. Terumi Kamisawa, Jae Bock Chung ed. P69-72. Springer, 2015, Heiderberg Ne York Dorderechet London

### 2. 学会発表

- 1) Inui K, Yoshino J, Yamamoto S, Miyoshi H, Kobayashi T and Katano Y. Endoscopic treatment for patients with pancreatic cysts caused by pancreatolithiasis.

The 5th Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreatobiliary Association. Singapore. 2015.3.19.

- 2) 山本智支, 乾和郎, 三好広尚. パネルディスカッション「早期慢性膵炎の病態と予後」治療介入による早期慢性膵炎の EUS 所見と臨床像の変化. 第101回日本消化器病学会総会. 仙台. 2015.4.23.

- 3) 三好広尚, 乾和郎, 山本智支. ビデオワークショップ3「胆道・膵疾患の内視鏡診断・治療における進歩」ナイチノールバスケットカテーテルを用いた内視鏡的膵石治療. 第89回日本消化器内視鏡学会総会. 名古屋. 2015.5.29.

- 4) 山本智支, 乾和郎, 芳野純治, 若林貴夫, 片野義明, 三好広尚, 小林隆, 小坂俊仁, 友松雄一郎, 松浦弘尚, 成田賢生, 鳥井淑敬, 森智子, 黒川雄太, 細川千佳生, 安江祐二, 大屋尊裕. 仮性嚢胞を併発した膵石症の非手術的治療. 第89回日本消化器内視鏡学会総会. 名古屋. 2015.5.29.

- 5) 細川千佳生, 乾和郎, 芳野純治, 三好広尚, 小林隆, 山本智支, 松浦弘尚, 森智子. 治療に難渋した仮性嚢胞合併膵石症の1例. 第46回日本膵臓学会大会. 名古屋. 2015.6.19.

- 6) 鈴木裕, 中里徹矢, 横山政明, 小暮正晴, 松木亮太, 乾和郎, 五十嵐良典, 大原弘隆, 田妻進, 辻忠男, 宮川宏之, 杉山政則. 膵石症治療のアルゴリズムー全国多施設調査の解析. 第46回日本膵臓学会大会. 名古屋. 2015.6.19.

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む.)

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

謝辞：全国調査にご協力頂きありがとうございました。2次調査にご協力頂きました施設名と代表者ならびに記入者の名前を以下に列記します。(五十音順、敬称略)

愛知県がんセンター中央病院消化器内科 原和生，吉田司：愛知県心身障害者コロニー小児外科 飯尾賢治，加藤純爾：旭川医科大学第2内科 北野陽平：旭川医療センター 齊藤裕樹：足利赤十字病院 藤崎洋人：伊那中央病院 中山中：茨城県立中央病院 阿部秀樹：岩手医科大学消化器内科消化管分野 松本主之，小穴修平：岩手県立釜石病院 川上幹夫，高木篤実：岩手県立中央病院 池端敦，渡邊崇：愛媛大学第三内科 日浅陽一，小泉光仁：大分大学消化器内科 村上和成，水上一弘：大分大学消化器外科 猪股雅史，矢田一宏：大阪大学医学部附属病院 竹原徹郎，阪森亮太郎：岡山医療センター 山下晴弘，松下公紀：岡山大学消化器肝臓内科 加藤博也，関博之：化学療法研究所附属病院 税所宏光：香川県立中央病院 和唐正樹：鹿児島県立大島病院 眞田純一，福森光：鹿児島生協病院 北島義久：金沢大学附属病院消化器内科 金子周一，北村和哉：かみいち総合病院 佐藤幸浩：関西医科大学香里病院内科 廣原淳子：関西医大枚方病院消化器内科 岡崎和一，高岡亮：北里研究所病院 鈴木慶一：北野病院消化器センター内科 八隅秀二郎，工藤寧：岐阜市民病院消化器内科 向井強：岐阜大学第一内科 岩下拓司：君津中央病院消化器内科 吉田有：九州大学第一外科 大塚隆生，森泰寿：京都鞍馬口医療センター 菅沼泰：京都第一赤十字病院消化器内科 佐藤秀樹：京都大学肝胆膵・移植外科 上本伸二，増井俊彦：京都府立医科大学消化器内科 阪上順一：杏林大学消化器内科 高橋信一，西川かおり：杏林大学外科 杉山政則，鈴木裕：桐生厚生総合病院 丸田栄，小畑力：近畿大学医学部堺病院外科 船井貞住：近畿大学外科 竹山宜典，亀井敬子：熊本大学消化器内科 佐々木裕，階子俊平：くまもと森都総合病院 山中剛：慶應義塾大学消化器内科 金井隆典，岩崎栄典：江南厚生病院 佐々木洋治，中村陽介：神戸大学肝胆膵外科 外山博近，後藤直大：公立藤田総合病

院消化器科 近藤祐一郎，木暮敦子：国際医療福祉大学 田邊裕貴：埼玉医科大学消化器内科 持田智，稲生実枝：埼玉協同病院 増田剛：佐賀大学医学部附属病院 能城浩和，井手貴雄 札幌医科大学消化器・免疫・リウマチ内科 篠村恭久，本谷雅代：札幌医科大学消化器外科 舂森直哉，木村康利：JAとりで総合医療センター 河村貴広：JCHO札幌北辰病院 佐々木文章：JCHO北海道病院 古家乾，馬場英：滋賀医科大学外科 谷眞至：静岡県立総合病院 菊山正隆：静岡赤十字病院 磯部潔，佐藤一弘：自治医科大学消化器内科 山本博徳，畑中恒：島根大学医学部附属病院腫瘍センター 森山一郎：社会医療法人母恋 日鋼記念病院 柳谷晶仁，古川真紀子：順天堂大学消化器内科 崔仁煥，石井重登：城陽江尻病院 坂本一夫：昭和大学藤が丘病院消化器内科 長浜正亞，高野祐一：市立宇和島病院 梶原伸介，渡邊常太：市立加西病院 山邊裕：市立岸和田市民病院外科 小切匡史：新小倉病院 渋谷恒文：信州大学内科 新倉則和，伊藤哲也：鈴鹿中央病院消化器内科 松崎晋平：聖路加国際病院消化器内科 藤田善幸，中村健二：大同病院消化器内科 野々垣浩二：高槻赤十字病院 神田直樹：地域医療機能推進機構玉造病院 芦沢信雄：筑後市立病院 梶原雅彦：中国労災病院消化器内科 大屋敏秀：津山中央病院内科 柘野浩史：帝京大学内科 田中篤，三浦幸太郎：帝京大学ちば総合医療センター外科 田中邦哉，松尾憲一：帝京大学溝口病院 安田一朗，土井晋平：東京医科大学消化器・小児外科 土田明彦，永川裕一：東京歯科大学市川総合病院 松井淳一，瀧川穰：東京大学消化器内科 伊佐山浩通，石垣和祥：東邦大学医療センター大橋病院消化器内科 前谷容，大牟田繁文：東邦大学医療センター大森病院消化器内科 五十嵐良典，宅間健介：東邦大学佐倉病院外科 加藤良二，大城充：東北大学消化器内科 正宗 淳，中野絵里子：登米市民病院内科 伊妻壮晃：富山市民病院消化器内科 泉良平，水野秀樹：豊田厚生病院消化器内科 都築智之：長崎原爆病院 鶴田正太郎：長崎大学移植・消化器外科 江口晋，北里周：名古屋記念病院消化器内

科 村上賢治，河辺健太郎：名古屋市立大学消化器内科 林香月：名古屋大学消化器内科 廣岡芳樹，川嶋啓揮：名寄市立総合病院 杉山祥晃：奈良県立五條病院 森岡千恵：奈良県立医大第三内科 吉治仁志，沢井正佳：新潟県立中央病院消化器内科 有賀諭生：新潟大学医歯学総合病院消化器内科 寺井崇二，山本幹：日本医科大学武蔵小杉病院 水谷聡：函館五稜郭病院消化器内科 老松寛，岡俊州：八戸赤十字病院消化器科 瀬尾喜久雄，牛尾晶：浜松医療センター 影山富士人：浜松大学第一外科 和田英俊：兵庫医科大学肝胆膵科 岩田恵典，岸野恭平：兵庫医科大学肝胆膵外科 藤元治朗，鈴木村和大：弘前大学消化器外科 袴田健一，豊木嘉一：広島大学病院消化器・代謝内科 芹川正浩，清水晃典：福井大学医学部附属病院第二内科 中本安城，大谷昌弘：福岡記念病院 大塚量：福岡市民病院外科 竹中賢治，森田和豊：福岡大学筑紫病院消化器内科 植木敏晴，丸尾達：福岡徳洲会病院 海江田令次，福田容久：福岡東医療センター消化器・肝臓内科 大越恵一郎：福島県立医科大学肝胆膵・移植外科 後藤満一，見城明：福山医療センター 豊川達也：藤枝市立総合病院 大島明彦：藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科 乾和郎，山本智支：北海道大学消化器内科 河上洋，桑谷将城：前橋赤十字病院消化器内科 山田俊哉：松下記念病院消化器内科 小山田裕一：三重大学肝胆膵外科 伊佐地秀司，飯沢祐介：三重中央医療センター 渡邊典子：耳原総合病院 奥村伸二：宮崎大学肝胆膵外科 七島篤志，今村直哉：武蔵野赤十字病院外科 高松督：焼津市立総合病院 小平誠：山形大学第二内科 牧野直彦，柿崎泰明：六甲アイランド甲南病院内科 西岡千晴

## 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 東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野 准教授

### 共同研究者

伊藤鉄英, 五十嵐久人(九州大学大学院医学研究院病態制御内科学(第三内科))

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

乾 和郎(藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科), 入澤篤志(福島県立医科大学会津医療センター消化器内科学講座)

糸井隆夫(東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野), 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), 景岡正信(藤枝市立総合病院)

神澤輝実(東京都立駒込病院内科)

菊田和宏, 濱田 晋, 下瀬川徹(東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野)

北野雅之(近畿大学医学部内科学消化器内科部門), 木田光広(北里大学医学部消化器内科)

木原康之(北九州総合病院消化器内科), 児玉裕三(京都大学大学院医学研究科消化器内科学)

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)

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)

新倉則和(信州大学医学部附属病院内視鏡センター), 能登原憲司(倉敷中央病院病理診断科)

花田敬士(JA 広島厚生連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), 宮川宏之(札幌厚生病院第2消化器科)

吉田 仁(昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門), 竹山宜典(近畿大学医学部外科肝胆膵部門)

### 【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。本年度は各施設での倫理委員会申請作業を進めるとともに, 倫理委員会承認を得られた施設から症例登録を開始した(UMIN000015992)。平成27年末までに, 早期慢性膵炎104例, 早期慢性膵炎疑診34例, 慢性膵炎疑診14例, 合計152例が登録された。今後さらに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2009<sup>1)</sup>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が行われた<sup>2)</sup>。早