

## . 慢性膀胱炎



## 慢性膵炎に対する外科治療の実態調査と普及への課題解析

研究報告者 伊佐地秀司 三重大学大学院肝胆膵・移植外科学 教授

### 共同研究者

安積良紀，飯澤祐介（三重大学大学院肝胆膵・移植外科学）

佐田尚宏，小泉 大（自治医科大学 消化器・一般外科学）

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）

北野雅之，三長孝輔（近畿大学医学部内科学消化器内科部門）

### 【研究要旨】

慢性膵炎診療ガイドライン（2015）では，保存的治療で改善しない難治性疼痛例に対しては内視鏡治療が推奨されており，内視鏡治療でも改善しない場合に外科治療が推奨されている．本邦では慢性膵炎の疼痛に対して外科治療が行われた症例の背景・治療歴を詳細に検討した報告はなく，また外科術式に関する大規模な調査も行われていない．本研究は，慢性膵炎の疼痛に対する外科治療の適応，位置づけを明らかにすることに加え，選択された術式の実態調査を行うことを目的とする．対象は2005年1月から2014年12月に，研究協力施設で慢性膵炎に対して外科治療を行った症例とした．慢性膵炎の疼痛の程度，初期治療，二次治療，手術前の内視鏡処置回数，手術までの期間，手術に至った理由，術後の予後・転帰について後向きに調査する．これに先立ち，2015年12月に，日本肝胆膵外科学会の肝胆膵外科高度技のうち，がんセンターを除く196施設に一次調査票を送付し，能専門医制度認定修練施設（A）および（B）研究協力の可否と各施設の該当症例数についてアンケートを行った．一次調査票を送付した196施設のうち，86施設（43.9%）から回答を得た．86施設のうち，研究協力が得られ，かつ該当症例がある施設は59施設で，一次調査票を送付した196施設の30.1%であった．これら59施設の該当症例の総数は665例で，1施設あたりの症例数の中央値は5例 / 10年（1-121）であった．この59施設のうち，該当症例20例未満の施設は53施設（89.8%）であった．一方，該当症例95例，121例の施設が1施設ずつで，この2施設の症例の合計は216例で，総数665例のうち32.5%を占めていた．一次調査の結果から，二次調査で十分な症例の確保が期待できると判断されたが，その一方で，慢性膵炎に対して外科手術を要した症例は，少数の特定の施設に集中しており，バイアスがかかる可能性がある．従って，一次調査の未回答の施設に，改めて研究参加の依頼をすることで，この問題が解消されるか検討が必要と考えられた．

### 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）をきたす疾患と考えられている．慢性膵炎の主症状は，上腹部痛，背部痛，消化不良，糖尿病等であるが，特に上腹部痛，背部痛が患者の Quality of Life を損なう症状であり，鎮痛薬投与でも改善せず難治性疼痛を有する症例も少なくない．

保存的治療で改善しない難治性疼痛例に対する治療としては，体外衝撃波結石破碎治療（ESWL），内視鏡治療および外科治療が選択肢として挙げられる．慢性膵炎診療ガイドライ

ン（2015）において保存的治療で改善しない慢性膵炎の疼痛には，内視鏡治療が推奨されており，内視鏡治療でも改善しない場合には外科治療が推奨されている．これまでの報告で，内視鏡治療と外科治療を比較した報告は少ないが，欧州の研究では疼痛緩和効果，再治療率において外科治療が優れるという報告が散見される<sup>2,5)</sup>．本邦では，ESWL の研究会において，34施設が参加した慢性膵炎に対する内科的治療の後向き研究が行われた<sup>6,7)</sup>．ESWL，内視鏡治療の症状消失効果はいずれも90%以上と良好であったが，膵石再発については ESWL，内視鏡治療は外科手術に比し有意に高率で，腹痛再発

については、ESWL は内視鏡治療や外科手術よりも有意に高率であった。一方、早期合併症は外科手術で最多であった。膵石治療の中心である ESWL は低侵襲であるが、結石再発や腹痛再発率も高いため、他の補助療法の追加を検討すべきであり、一方、外科手術は早期合併症が多いため、ESWL や内視鏡治療の無効例などを適応とすべきと、結論付けられている。しかし、本邦では慢性膵炎の疼痛に対して外科治療が行われた症例の背景・治療歴を詳細に検討した報告はないのが現状である。

本研究では慢性膵炎の疼痛に対し、これまでに外科治療が行われた症例に関して、疼痛の程度、初期治療、二次治療、手術前の内視鏡処置回数、手術までの期間、手術に至った理由、術後の予後・転帰について後向きに検討し、本邦における慢性膵炎の疼痛に対する外科治療の適応、位置づけを明らかにすることを目的とする。

## B. 研究方法

2005年1月から2014年12月に、研究協力施設で慢性膵炎に対して外科治療を行った症例を対象とした。この研究では、慢性膵炎の疼痛の程度、初期治療、二次治療、手術前の内視鏡処置回数、手術までの期間、手術に至った理由、術後の予後・転帰について後向きに調査する。これに先立ち、2015年12月に、日本肝胆膵外科学会の肝胆膵外科高度技能専門医制度認定修練施設(A)および(B)のうち、がんセンターを除く196施設に一次調査票を送付し、研究協力の可否と各施設の該当症例数についてアンケートを行った。

本研究と並行して、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班"『慢で、性膵炎による難治性疼痛に対する外科治療施行症例の検討』(研究分担者 乾 和郎:藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院 消化器内科、北野雅之:近畿大学医学部消化器内科)が並行して行われている。2つの研究は互いにリンクしており、調査については1つアンケート調査票(共通の Case Report Form: CRF)で行う。一旦、

当施設に収集された匿名化データは、追加の分析を行うために近畿大学(近畿大学医学部消化器内科 北野雅之、近畿大学医学部外科 竹山宜典、松本逸平、亀井敬子)に分譲される。

本研究は、研究主施設である三重大学医学部附属病院の倫理委員会(承認番号1546)で承認を得た。研究対象者に関する情報は連結匿名化され、また後方視的研究であり研究対象者に対する危険や不利益は生じにくいと考えられるため、個別のインフォームドコンセントは行っていない。研究概要については、ホームページ上(<http://www.medic.mie-u.ac.jp/hbpt/>)で研究概要を公開し、研究への参加を希望されない場合は知らせていただくよう告知を行う。

## C. 研究成果

一次調査票を送付した196施設のうち、86施設(43.9%)から回答を得た(図1-a)。86施設のうち、研究協力の承諾が得られた施設は71例であったが、そのうち12施設は該当症例が0例であった。研究協力が得られ、かつ該当症例がある施設は59施設(図1-b)で、一次調査票を送付した196施設の30.1%であった。これら59施設の該当症例の総数は665例で、1施設あたりの症例数の中央値は5例/10年(1-121)であった。

この59施設において、該当症例数で施設を分類してみると、該当症例10例未満の施設は37施設(62.7%)、20例未満の施設は53施設(89.8%)であった(図2)。一方、該当症例95例、121例の施設が1施設ずつで、この2施設の症例の合計は216例で、総数665例のうち32.5%を占めていた。

## D. 考察

1) 慢性膵炎診療ガイドライン(2015)では、保存的治療で改善しない難治性疼痛例に対しては内視鏡治療が推奨されており、内視鏡治療でも改善しない場合に外科治療が推奨されている。内視鏡治療と外科治療を比較した報告は少なく、欧州の研究では疼痛緩和効果、再治療率において外科治療が優れると報告されている<sup>2-5)</sup>。本邦の後向き研究<sup>6,7)</sup>では、外科手術は短期的に膵石消失率、症状消失効果が共に高く、長期

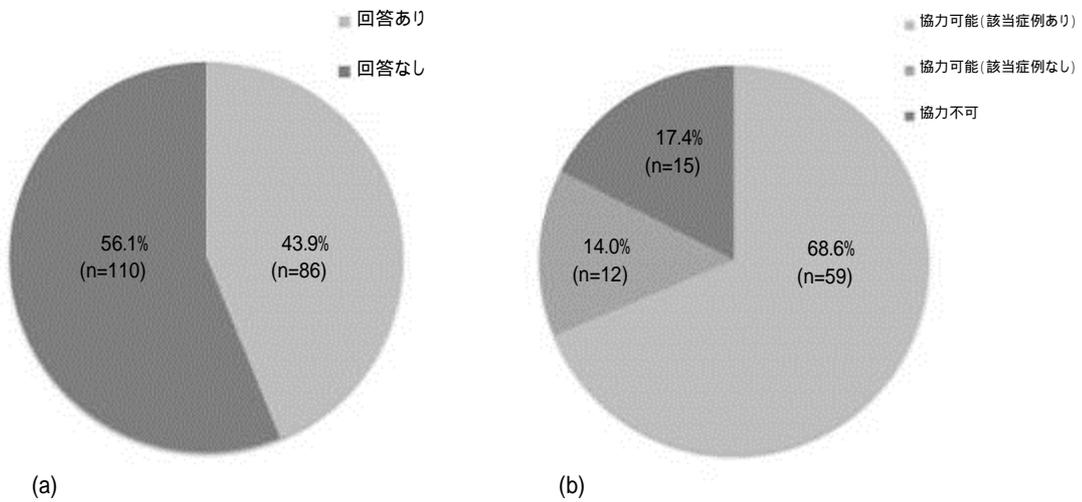


図1 一次調査結果

一次調査票を送付した196施設のうち、86施設（回答率 43.9%）から回答があった（a）。  
 回答があった86施設のうち、該当症例の存在する協力可能施設は59施設であり、一次調査票を送付した196施設の30.1%であった（b）。

図1. 一次調査結果

一次調査票を送付した196施設のうち、86施設（回答率 43.9%）から回答があった(a)。  
 回答があった86施設のうち、該当症例の存在する協力可能施設は59施設であり、  
 一次調査票を送付した196施設の30.1%であった (b)。

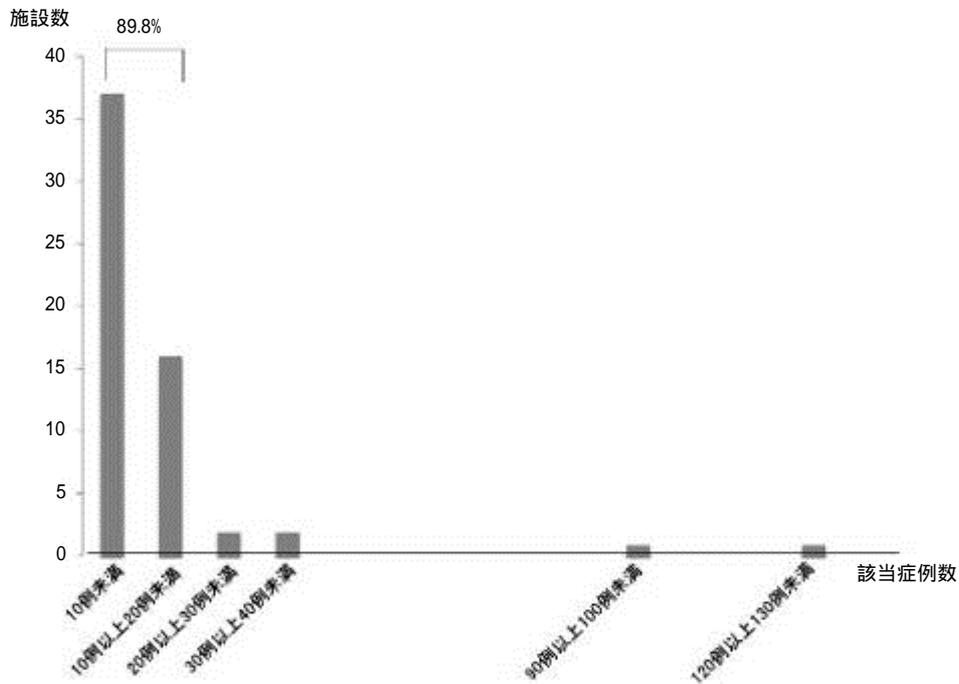


図2 該当症例数からみた施設の種類

図2. 該当症例数からみた施設の種類該当症例が20例未満の施設は53施設（89.8%）であった。

該当症例が20例未満の施設は53施設（89.8%）であった。

的には膵石・腹痛再発率が低かったが、早期合併症の発生頻度が高いため、ESWL や内視鏡治療といった低侵襲治療の無効例に適応すべきとされている。このような治療指針のため、慢性膵炎に対する手術症例数は減少してきているが、内視鏡治療不応例や困難例など外科的治療を行うべき症例は依然存在しており、内視鏡治

療から外科的治療にどの時点で移行すべきか、膵石症に対する初期治療として内視鏡治療と外科的治療のいずれを選択すべきか、などといった問題が発生している。また慢性膵炎に対する外科手術は、(1)膵切除術、(2)膵管減圧術（Puestow 手術、Partington 手術）(3)ハイブリッド手術：膵頭部局所切除 + 尾側膵管減圧

(Beger 手術, Frey 手術) に大別されるが, 本邦ではこれまで術式に関する大規模な調査は行われていない。そのため, 慢性膵炎の疼痛に対する外科治療の適応, 位置づけを明らかにすることに加え, 選択された術式の実態調査を行う意義は大きいと考えられる。

今後は, 研究協力の承諾が得られた施設に二次調査票 (CRF) を送付する予定である。各施設から CRF が回収され次第, 評価項目について解析を行う。

今回の一次調査の問題点として, 少数の特定の施設に該当症例が集中していることが挙げられる。一次調査の未回答の施設に, 改めて研究参加の依頼をすることで, この問題が解消されるか検討を行う必要がある。

#### E. 結論

一次調査の結果から, 二次調査で十分な症例の確保が期待できる。その一方で, 慢性膵炎に対して外科治療を行った症例は, 少数の特定の施設に集中しており, 多くの施設では年間あたり 1 例以下と少ない。そのため, それらの施設によるバイアスがかかる可能性がある。従って, 一次調査の未回答の施設に, 改めて研究参加の依頼をすることで, この問題が解消されるか検討が必要と考えられた。

#### 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2015. 154pp. 南江堂, 東京.
2. Dite P, Ruzicka M, Zboril V, Novotný I. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2003; 35: 553-8.
3. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, Busch OR, Stoker J, Laméris JS, Dijkgraaf MG, Huibregtse K, Bruno MJ. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 2007; 356: 676-84.

4. Cahen DL, Gouma DJ, Laramée P, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, Busch OR, Fockens P, Kuipers EJ, Pereira SP, Wonderling D, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2011; 141:1690-5.
5. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a Cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205-13.
6. 鈴木 裕, 杉山 政則, 乾 和郎, 他. 【長期予後からみた慢性膵炎の治療 内科 vs. 外科】膵石症治療に関する多施設症例調査. *膵臓* 2009; 24: Page25-33.
7. Suzuki Y, Sugiyama M, Inui K, et al. Management for pancreatolithiasis: a Japanese multicenter study. *Pancreas* 2013; 42:584-588.

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Isaji S, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Wada K, Yokoe M, Itoi T, Gabata T. Revised Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: revised concepts and updated points. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015; 22: 433-45.
- 2) Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, Wada K, Itoi T, Sata N, Gabata T, Igarashi H, Kataoka K, Hirota M, Kadoya M, Kitamura N, Kimura Y, Kiriya S, Shirai K, Hattori T, Takeda K, Takeyama Y, Hirota M, Sekimoto M, Shikata S, Arata S, Hirata K. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015; 22: 405-32.
- 3) Ukai T, Shikata S, Inoue M, Noguchi Y,

Igarashi H, Isaji S, Mayumi T, Yoshida M, Takemura YC. Early prophylactic antibiotics administration for acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2015; 22: 316-21.

- 4) 加藤宏之, 伊佐地秀司. カラービジュアルで理解! 消化器疾患ナビ 急性膵炎, 慢性膵炎. 消化器外科 Nursing 2015; 19: 1200-1208.
- 5) 伊佐地秀司. 急性膵炎診療ガイドライン 2015. 臨床栄養 2015; 127: 274-275.
- 6) 田野俊介, 井上宏之, 山田玲子, 作野隆, 原田哲朗, 西川健一郎, 北出卓, 濱田康彦, 葛原正樹, 田中匡介, 堀木紀行, 伊佐地秀司, 竹井謙之. 急性膵炎を契機に診断された膵管癒合不全を合併した膵体部癌の1症例. 肝胆膵治療研究会誌 2015; 13: 104.
- 7) 飯澤祐介, 井上宏之, 中塚豊真, 伊佐地秀司. 【慢性膵炎・急性膵炎に対する外科的アプローチ】急性膵炎 急性膵炎の外科的アプローチ Step-up approach 法. 手術 2015; 69: 1331-1338.

## 2. 学会発表

- 1) 伊佐地秀司. 重症急性膵炎・感染性膵壊死に対する治療戦略 急性膵炎ガイドライン 2015 基本的治療方針, フローチャート, 外科的治療はどう変わったか. 第51回日本腹部救急医学会総会, 京都, 2015年3月5日~6日.
- 2) 飯澤祐介, 奥田善大, 出崎良輔, 藤永和寿, 高橋直樹, 加藤宏之, 種村彰洋, 村田泰洋, 安積良紀, 栗山直久, 岸和田昌之, 水野修吾, 臼井正信, 櫻井洋至, 山田玲子, 井上宏之, 山門亨一郎, 伊佐地秀司. 感染性膵壊死に対する最適な治療戦略 (step-up approach 法) の検討 - 経皮的アプローチと内視鏡的アプローチを比較して -. 第101回日本消化器病学会総会, 宮城, 2015年4月23日~25日.
- 3) 山田玲子, 井上宏之, 伊佐地秀司. 壊死性

膵炎後 walled-off necrosis に対する複合的治療. 第101回日本消化器病学会総会, 宮城, 2015年4月23日~25日.

- 4) 真弓俊彦, 高田忠敬, 吉田雅博, 横江正道, 竹山宜典, 伊佐地秀司, 北村伸哉, 臼井邦博, 和田慶太, 木村康利. 急性膵炎診療ガイドライン2015のポイント. 第30回日本 Shock 学会総会, 東京, 2015年5月22日~23日.
- 5) 飯澤祐介, 加藤宏之, 種村彰洋, 村田泰洋, 安積良紀, 栗山直久, 岸和田昌之, 水野修吾, 臼井正信, 櫻井洋至, 伊佐地秀司. 急性膵炎における予防的抗菌薬投与の実態調査と評価. 第28回日本外科感染症学会総会, 名古屋, 2015年12月2日~2日.

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む.)

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

## 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

研究報告者 北野雅之 近畿大学医学部内科学消化器内科部門 准教授

### 共同研究者

三長孝輔，宮田 剛（近畿大学医学部内科学消化器内科部門）

乾 和郎（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科），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），大原弘隆（名古屋市立大学大学院地域医療教育学）

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），佐田尚宏（自治医科大学消化器・一般外科学）

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】

慢性膵炎の疼痛に対して，内科的インターベンション治療と外科治療を比較する調査研究を計画した．本調査研究では，前向きおよび後ろ向き調査を行い，慢性膵炎の疼痛に対する両治療法の適応・位置づけを明らかにすることを目的とする．前向き調査としては，内科的インターベンション治療と外科治療を行った慢性膵炎症例における1年および5年後の治療成績，特に疼痛スコアを比較する．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，慢性膵炎の疼痛に対する外科治療の適応・位置づけ，治療成績を調査する．

### 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）をきたす疾患と考えられている．慢性膵炎の主症状は，上腹部痛，背部痛，消化不良，糖尿病等があるが，特に上腹部痛，背部痛が患者の Quality of Life を損なう症状である．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，保存的治療で改善しない難治性疼痛例に対する治療としては，ESWL や内視鏡治療（内科的インターベンション治療）および外科治療が選択肢として挙げられる．本臨床研究では，本邦における慢性膵炎の疼痛対策としての内科的インターベンション治療と外科治療の実態調査を前向きおよび後ろ向きに実施し，慢性膵炎に対する両治療法の適応・位置づけを明らかにすることを目的とする．

### B．研究方法（倫理面への配慮）

本調査研究では，前向きおよび後ろ向き調査を行い，慢性膵炎の疼痛に対する内科的イン

ターベンション治療と外科治療の適応・位置づけを明らかにすることを目的とする．

#### 1．前向き調査

- ・対象  
本調査は慢性膵炎臨床診断基準2009で慢性膵炎確診例と診断された患者のうち，この調査への参加に同意した者を対象とする．
- ・設定症例数  
全体で400例程度の症例登録を見込んでいる．
- ・参加施設  
本研究班分担研究者の所属施設，日本肝胆膵外科学会高度技能専門医制度認定修練施設（A）（B），膵石症に対する後ろ向き調査参加施設
- ・調査期間  
症例の登録期間は倫理委員会承認日から2年間とする．経過観察は1年間，および5年間まで行われ，その後1年間でデータを解析する予定．
- ・評価項目  
1) 主要評価項目：内科的インターベンション治療群と外科治療群との間で，治療前お

よび治療1年後の疼痛スコアを比較する。

- 2) 副次評価項目：内科的インターベンション治療および外科治療の治療経過の比較（下記項目につき治療前，6ヶ月後，12ヶ月後，24ヶ月後，36ヶ月後，48ヶ月後，60ヶ月後に評価する）

- ・疼痛：Izbicki スコア
- ・QOL（EQ-5D）
- ・膵外分泌機能（BMI，T-cho，Albumin）
- ・膵内分泌機能（HbA1c）
- ・その他血液検査所見  
血算，生化学（血糖，T-Bil，ALT，AST， $\gamma$ -GTP，ALP，BUN，Cr），凝固（PT%），  
膵酵素（アミラーゼ，P-アミラーゼ）
- ・アルコール継続の有無，およびその量  
下記については12ヶ月後，60ヶ月後に評価する。
- ・偶発症（期間内における最も重篤なもの）
- ・追加治療回数
- ・入院日数，入院回数，通院日数，および医療費（消化器内科および消化器外科にて必要としたもの）  
内科的インターベンション治療から外科治療へ移行した群については移行時から12ヶ月後にも上記10項目を評価する。

- 3) 治療方法

内科的インターベンション治療（下記のうちのいずれかを行う）

- ・経乳頭的ステント留置
- ・経副乳頭的ステント留置
- ・乳頭切開術
- ・膵管口切開術
- ・乳頭バルーン拡張術
- ・膵石除去術（+ESWL）
- ・ESWL
- 外科治療（下記のうちのいずれかを行う）
- ・膵管減圧術（Frey 手術，Partington 手術など）
- ・膵切除術（膵頭十二指腸切除術，尾側膵切除術，Beggart 手術など）
- ・倫理面への配慮  
参加各施設での倫理委員会の承認を得たうえで実施する。

## 2. 後向き調査

### ・対象

過去10年間に慢性膵炎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

対象症例数は200例を目標とする。

### ・参加施設

日本肝胆膵外科学会高度技能専門医制度認定  
修練施設（B）（A）

### ・調査時期

診療録の検索期間は2005年1月1日から2014年12月31日までの10年間とする。

### ・評価項目

1) 主要評価項目：慢性膵炎の疼痛に対する外科治療の短期及び長期の手術成績

2) 副次評価項目：慢性膵炎の疼痛に対し外科手術に至る要因，経緯

#### ・患者情報

年齢，性別，手術施行日，術後追跡期間，  
体重，身長，BMI，疼痛の有無など

#### ・術前評価項目

慢性膵炎診断から手術までの期間（月），  
症状持続期間（月），内視鏡検査施行回数（  
診断目的 / 治療目的），主膵管最大径（  
mm），ESWL 施行の有無，内視鏡的膵管  
ステント留置の有無，胆道ステント留置の有無，  
その他の内視鏡的処置の有無，膵石 / 石灰化の有無，  
強い腹痛の有無，慢性的な腹痛の有無，急性増悪の有無，  
症状反復の有無，画像所見の増悪の有無，  
胆管狭窄の有無，膵管ステント長期留置の有無，  
十二指腸狭窄 / 閉塞の有無，その他の手術適応理由，  
糖尿病の有無，糖尿病の治療内容（インスリン使用の有無等）  
膵外分泌機能低下，（Albumin g / dL）  
T-cho mg/dL），（で代用）HbA1c %），（

#### ・手術記録

術式，追加術式，手術時間（分），術中出血量（  
mL），術中輸血の有無

#### ・術後の経過 / 予後（短期予後）

死亡率，合併症分類（Clavien-Dindo 分類），  
膵液瘻，胃内容物排出遅延，術後出血，  
腹腔内膿瘍，腸閉塞，創部感染の有

無，敗血症，呼吸障害，循環障害，他の術後合併症，他の合併症の分類，再手術の有無，術後の入院期間

- ・術後の経過 / 予後（長期予後）  
体重，身長，BMI，疼痛の有無，再入院回数及びその原因，再手術の有無，糖尿病の有無とその治療内容，膵外分泌機能不全の有無，HbA1c %）（ ，Albumin g / (dL) ，T-cho mg/dL)（
- ・倫理面への配慮  
近畿大学医学部倫理委員会での承認を得たうえで実施する。

### C．研究結果

本研究の開始にあたり，平成27年9月17日に第二回打ち合わせ会を開催し，プロトコル最終確認を行った．前向き調査は，上記内容でプロトコルが確定し，現在藤田保健衛生大学および近畿大学の倫理委員会へ申請中であり，その承認後，各施設の倫理委員会へ申請予定である．後ろ向き調査は，「慢性膵炎に対する外科治療の実態調査と普及への課題解析」（研究分担者 伊佐地秀司（三重大学大学院肝胆膵・移植外科学）と互いにリンクしており，1つのアンケート調査票（共通の Case Report Form: CRF）で調査を行う方針とすることが決定された．2015年11月に近畿大学の倫理委員会で承認（27-131）が得られたため，12月に第一次調査票を参加予定施設に送付した．2016年に第2次調査を行いデータ解析を行う予定である．

### D．考察

1) 慢性膵炎診療ガイドライン（2015）では保存的治療で改善しない慢性膵炎の疼痛では，内科的インターベンション治療が推奨されており，内科的インターベンション治療でも改善しない場合には，外科治療が推奨されている．しかしながら，これまでの報告で，内科的インターベンション治療と外科治療を比較した報告は少なく，欧米における報告では疼痛緩和効果，再治療率において外科治療が優れるという報告が散見されるのみである<sup>2,4)</sup>．本研究により得られた成果により，これまでエビデンスに乏しかった

本邦における慢性膵炎の疼痛対策としての内科的インターベンション治療と外科治療の慢性膵炎に対する適応・位置づけを明らかにすることが期待される．また，本調査研究により，内科的インターベンション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考えられる．

### E．結論

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，内科的インターベンション治療と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，内科的インターベンション治療と外科治療を比較する調査研究を計画した．前向きおよび後ろ向き調査で構成されており，本調査研究により内科的インターベンション治療と外科治療の慢性膵炎に対する適応・位置づけを明らかにすることが期待される．

### 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2015．154pp. 南江堂，東京．
2. Dite P, Ruzicka M, Zboril V, Novotný I. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy*. 2003; 35: 553-8.
3. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, Busch OR, Stoker J, Laméris JS, Dijkgraaf MG, Huibregtse K, Bruno MJ. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 2007; 356: 676-84.
4. Cahen DL, Gouma DJ, Laramée P, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, Busch OR, Fockens P, Kuipers EJ, Pereira SP, Wonderling D, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis.

Gastroenterology. 2011; 141:1690-5.

5. Dindo D, Demartines N, Clavien PA.  
Classification of surgical complications: a  
new proposal with evaluation in a Cohort  
of 6336 patients and results of a survey.  
Ann Surg. 2004; 240: 205-13.

#### G . 研究発表

- 1 . 論文発表 該当なし
- 2 . 学会発表 該当なし

#### H . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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

## 膵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), 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。今年に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<sup>3)</sup>ることが多く治療も異なってくる<sup>2)</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き調査を画策する。

### 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<sup>7)</sup>報告」<sup>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>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)では66.7%でインスリン治療をされており<sup>1)</sup>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効性は、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>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<sup>16)</sup>える<sup>14)</sup>。また、インクレチン関連薬と膵炎<sup>15)</sup>、および膵癌や甲状腺癌などの悪性腫瘍発症と<sup>17)</sup>の関連性<sup>15)</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たときの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，膵全摘と1型糖尿病の対比，全摘と部分切除の対比，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,  $p<0.00005$ ) ペプチド増加量。C( $\Delta$ 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, 膵全摘と1型糖尿病の対比, 全摘と部分切除の対比, 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, Shinzeki 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（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，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

が作成され，日本膵臓学会雑誌「慢性膵炎は非可逆性の進行性膵疾患であり，（指導指針）「膵病態の進行に伴い消化吸收障害や膵性糖尿病を発症する．消化吸收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」

「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，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」『の話をして。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-a タブレット・スマートフォンのイメージ



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を目的として、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(同病院肝胆膵胆道内科:2015年3月8日)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)。

# 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 肝胆膵内科))

### 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 肝胆膵部門
13:05～	慢性膵炎について知ろう	五十嵐久人	九州大学病院 肝胆膵内科
13:25～	内科的治療について知ろう	細田圭二郎	九州大学病院 肝胆膵内科
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 肝胆膵部門
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。最後に順番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 肝胆膵膵胆道内科  
〒812-8582 福岡県福岡市東区唐土3-1-1  
九州大学病院肝胆膵内科 総務研究室  
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 肝胆膵部門  
〒589-8511 大阪府大阪市大野東377-2  
近畿大学医学部外科科学教室内  
TEL: 072-366-0221 (内線3115)  
FAX: 072-368-3382

会場: 北棟9階カンファレンスルーム



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  
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%）であった（表4）。

ESWL 単独治療と内視鏡治療併用を合わせた549例（29.9%）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)(4.3%)13例、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%）であった。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

1) 2009年の「慢性膵炎診療ガイドライン」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、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）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. 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). *臨牀消化器内科* 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 斉藤裕樹：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 舩森直哉，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 安田一郎，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 大畠明彦：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)

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．根本的治療法はなく非可逆性であるため，出来るだけ早期に発見し進行を防ぐことが重要となる．本邦では2009年に改訂された慢性膵炎臨床診断基準<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

期慢性膵炎と診断された症例のうち、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ものが少なからず認められることなど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言い難い。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行う。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（図1）。ERP（内視鏡的膵管造影）は可能な場合のみ追跡調査をおこなうものとする。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）の承認を得たうえで、「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

表1に示す28施設が、すでに参加あるいは参加予定である<sup>3)</sup>。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。各施設の登録症例数を表2に示す。152例の平均年齢は59.1歳、男性81人、女性71人であった。成因別ではアルコール性54例、特発性98例であった。

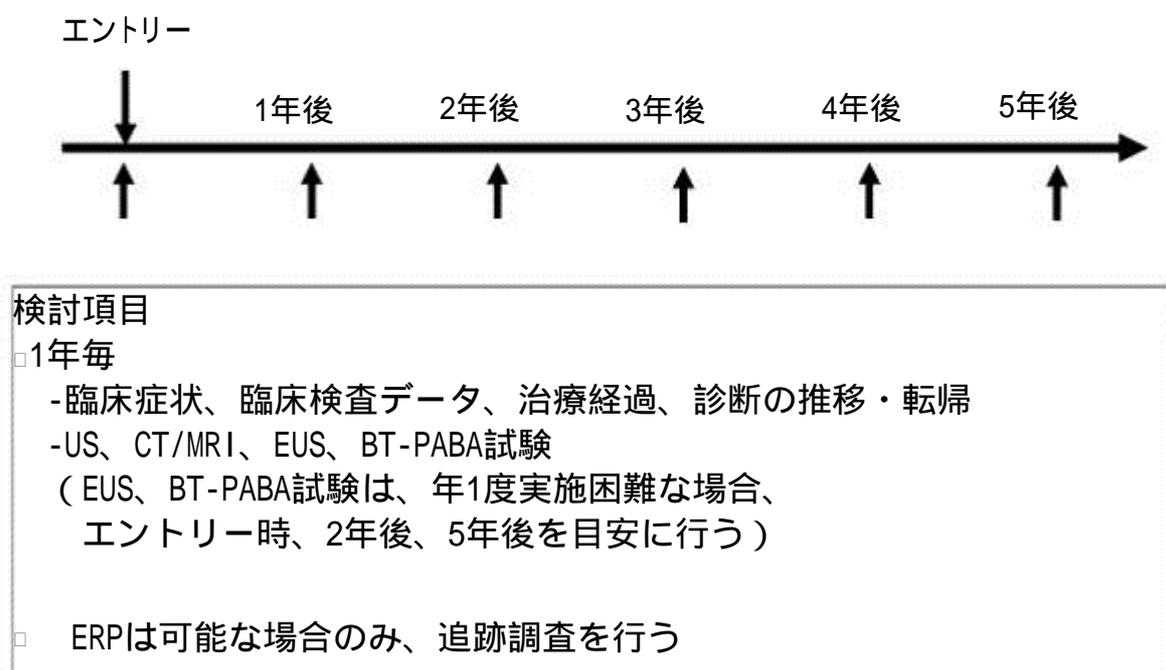


図1 研究の概要

## 表1. 研究参加施設

表1 研究参加施設

近畿大学医学部消化器内科	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	北里大学病院消化器内科
山形大学消化器内科	藤枝市民病院消化器内科

表2. 平成27年末までの登録症例数

表2 平成27年末までの登録症例数

施設名	登録者名	登録症例数
東北大学病院	正宗 淳、濱田 晋、中野絵里子	31
九州大学病院	立花雄二、伊藤鉄英	30
近畿大学	北野雅之、門阪薫平	24
福島県立医科大学会津医療センター	入澤篤志	21
藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院	山本智支、乾 和郎	11
滋賀医科大学病院	稲富 理、安藤 朗	10
東京女子医科大学消化器内科	清水京子	8
JA尾道総合病院	花田敬士	7
藤枝市立総合病院	景岡正信	5
産業医科大学第三内科	田口雅史	4
東京大学病院	伊佐山浩通	1

### D. 考察

2009年に改訂された慢性膵炎臨床診断基準<sup>2009<sub>1)</sub></sup>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。本研究班では早期慢性膵炎の全国調査を行い、2011年1年間の受療患者数が5,410人と慢性膵炎確診・準確診例の8.1%に相当することを初めて明らかとした<sup>4)</sup>。しかし、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。

本研究は、本研究班で既に行われた2年間の前向き研究を発展させたものである。早期慢性膵炎52例を対象とした2年間の研究ではいくつかの興味深い知見が報告されている<sup>2)</sup>。例えば、早期慢性膵炎全体としては2年後に臨床徴候陽性項目数が有意に減少したが、EUS 検査での陽性項目数は有意に増加しており、臨床徴候とEUS 所見の乖離がみられた。特に飲酒を継続し

たアルコール性の例でのみ EUS 所見が増悪していた。慢性膵炎には5例(9.6%)が移行したが全てアルコール性であり、うち4例が飲酒を継続していた。このように2年間であっても、特に飲酒継続例は確診・準確診に進行する例がみられる。一方、主に臨床徴候陽性項目数が減少し、早期慢性膵炎の診断基準を満たさなくなる症例も多くみられる。平成27年4月に改訂された慢性膵炎診療ガイドライン<sup>5)</sup>では、「早期慢性膵炎が疑われる患者の腹痛に対しては蛋白分解酵素阻害薬を使用することを提案する」と言及されるなど、早期慢性膵炎に対する治療介入の標準化も視野に入ってきている。5年にわたる本研究により、進行例や改善例の患者背景、特に断酒や薬物療法をはじめとする治療介入の意義が、より明確になると期待される。

#### E. 結論

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、平成27年末までに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。

#### 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. 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. 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25年度総括・分担研究報告書. 185-188, 2014.
3. 正宗 淳, 菊田和宏, 濱田 晋, 伊藤鉄英, 安藤朗, 五十嵐久人, 池上博司, 伊佐山浩通, 糸井隆夫, 乾 和郎, 入澤篤志, 大原弘隆, 岡崎和一, 神澤輝実, 川 茂幸, 北野雅之, 木原康之, 久津見弘, 児玉裕三, 坂上順一, 清水京子, 田口雅史, 田妻 進, 能登原憲司, 花田敬士, 藤田基和, 峯 徹

哉, 宮川宏之, 吉田 仁, 下瀬川徹, 竹山宜典. 早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査.

厚生労働科学研究費補助金難治性膵疾患に関する調査研究 平成26年度 総括・分担研究報告書 150-152, 2015.

4. 正宗 淳, 菊田和宏, 安藤 朗, 伊佐山浩通, 糸井隆夫, 伊藤鉄英, 乾 和郎, 入澤篤志, 大原弘隆, 岡崎和一, 神澤輝実, 北野雅之, 坂上順一, 清水京子, 花田敬士, 廣田衛久, 宮川宏之, 下瀬川徹, 竹山宜典. 早期慢性膵炎の全国調査. 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26年度 総括・分担研究報告書 127-144, 2015.
5. 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, 東京 (2015)

#### G. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) 正宗 淳, 下瀬川徹. 5年間にわたる早期慢性膵炎の前向き調査. 医学のあゆみ 2016;256:165-166.

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 東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野 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）、伊藤鉄英（九州大学大学院医学研究院病態制御内科学（第二内科））、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）、西医科大学内科学第三講座）、清水京子（東京女子医科大学消化器内科）、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）、宮川宏之（札幌厚生病院第2消化器科）、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）、中野絵里子、濱田 晋、下瀬川徹、糸 潔（東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野）

### 【研究要旨】

全国の施設より検体を収集し、膵消化酵素など約80遺伝子について、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を行った。膵炎関連遺伝子異常であるカルボキシペプチダーゼ A1 (1) 遺伝子のアイソフォームである、2遺伝子に新規1個を含む非同義多型を3個、1遺伝

子に非同義多型を3個、新規のスプライス部位の多型を1個同定した。あわせて、若年発症の特発性膵炎1例について、健常両親とあわせて全エクソーム解析を行った。イオンチャンネルに関わる遺伝子の新規非同義多型を de novo で患者のみに認められた。同多型は、若年発症の特発性膵炎患者にも認める一方、健常者群では認めておらず、新規膵炎関連遺伝子異常の可能性はある。

### A. 研究目的

急性膵炎、慢性膵炎ともにアルコール性が最大の成因であるが、遺伝性膵炎や若年発症の特発性膵炎など、その発症に遺伝的背景の存在が想定される症例も少なくない。1996年にカチオニクトリプシノーゲン (PRSS1) が遺伝性膵炎の原因遺伝子として報告<sup>1)</sup>されて以来、主にトリプシンの活性化と不活性化に関わる遺伝子異常と膵炎の関連が報告されてきた。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高頻度に認められる<sup>2,3)</sup>。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みられる。本研究班により行われた遺伝性膵炎全国調査では、3割の家系において原因遺伝子異常を認めなかった<sup>3)</sup>。本研究では、次世代シーケンサーを用いて膵炎関連遺伝子異常を網羅的に解析するとともに、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

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80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。汎用型の卓上型シーケンサー (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。慢性膵炎患者331例 (うちアルコール性132例、特発性174例、遺伝性 / 家族性25例) について解析した。日本人コントロールの変異頻度は、1208例のエクソーム解析データと、コホート研究で得られた3248名の遺伝子変異のデータが掲載されている Human Genetic Variation Database (HGVD: <http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB/>) 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

若年発症の特発性膵炎 1 例ならびに健常両親について、Illumina 社 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 青木洋子教授，新堀哲也准教授，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，長嶋剛史助教との共同研究として行われた。

(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 2015-1-213）に基づいて行われた。

C. 研究結果

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

慢性膵炎患者331例について約80遺伝子の網羅的解析を行った。本稿では特にカルボキシペプチダーゼ A2 (CPA22) 遺伝子ならびに 1 遺伝子解析の結果について報告する。

331例の 2 遺伝子 シークエンス平均 depth は753倍で，標的領域の99.9%が20倍以上の depth でシークエンスされていた。2 遺伝子に非同義多型を3個，同義多型を3個同定した(表1)非同義多型の c.1162G>A. (p.G388S) 多型は新規多型であった。この多型は2歳発症の特発性慢性膵炎患者に認められ，他に 1 遺伝子や 1, , 1 遺伝子など既知の膵炎関連遺伝子異常は認めなかった。これらの多型について患者全体ならびに成因別にコントロール群 (HGVD) と比較を

表1 同定された 2遺伝子多型

エクソン	塩基置換	アミノ酸置換	遺伝子型	全症例 (%)	アルコール性 (%)	特発性 (%)	遺伝性 / 家族性 (%)
非同義多型							
6	c.504C>G	p.D168E	CG	1/331 (0.3)	0/132 (0)	1/174 (0.6)	0/25 (0)
8	c.709C>T	p.R237W	CT	12/331 (3.6)	3/132 (2.3)	7/174 (4.0)	2/25 (8.0)
11	c.1162G>A	p.G388S	GA	1/331 (0.3)	0/132 (0)	1/174 (0.6)	0/25 (0)
同義多型							
7	c.633T>C	p.D211=	TC	102/331 (30.8)	42/132 (31.8)	52/174 (29.9)	8/25 (32.0)
			CC	214/331 (64.7)	84/132 (63.6)	115/174 (66.1)	15/25 (60.0)
9	c.828C>T	p.H276=	CT	3/331 (0.9)	2/132 (1.5)	1/174 (0.6)	0/25 (0)
11	c.1161C>T	p.Y387=	CT	3/331 (0.9)	2/132 (1.5)	1/174 (0.6)	0/25 (0)

表2 同定された 1遺伝子多型

エクソン	塩基置換	アミノ酸置換	遺伝子型	全症例 (%)	アルコール性 (%)	特発性 (%)	遺伝性 / 家族性 (%)
非同義多型							
7	c.622G>A	p.D208N	GA	108/331 (32.6)	44/132 (33.3)	56/174 (32.2)	8/25 (32.0)
			AA	15/331 (4.5)	3/132 (2.3)	12/174 (6.9)	0/25 (0)
8	c.694T>C	p.F232L	TC	23/331 (6.9)	10/132 (7.6)	13/174 (6.5)	0/25 (0)
			CC	1/331 (0.3)	0/132 (0)	1/174 (0.6)	0/25 (0)
11	c.950C>T	p.A317V	CT	1/331 (0.3)	1/132 (0.8)	0/174 (0)	0/25 (0)
スプライシング多型							
イントロン7	c.687+1G>T			1/331 (0.3)	0/132 (0)	1/174 (0.6)	0/25 (0)
同義多型							
9	c.828C>T	p.A276=	CT	1/331 (0.3)	0/132 (0)	0/174 (0)	1/25 (4.0)
11	c.1182C>T	p.I394=	CT	1/331 (0.3)	0/132 (0)	1/174 (0.6)	0/25 (0)

行ったが、統計学的に有意差は認めなかった（データ提示せず）。

一方、331例の 1遺伝子シーケンス平均 depth は561倍で、標的領域の96.4% が20倍以上の depth でシーケンスされていた。

遺伝子に非同義多型を3個、同義多型を2個認め、新規のスプライス部位の多型 c.687+1G>T を同定した（表2）。このスプライス部位の多型は、若年発症の特発性慢性膵炎患者で同定された。これらの多型について患者全体ならびに成因別にコントロール群（HGVD）と比較を行ったが、統計学的に有意差は認めなかった（データ提示せず）。

## 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

若年発症の特発性膵炎1例について全エクソーム解析を行ったところ、エクソン領域に21,686個の多型を認めた。このうち、非同義多型ならびに挿入・欠失、スプライス部位の多型は10,278個であり、新規または minor allele frequency <0.01の稀な多型は1,172個であった。両親の全エクソーム解析の結果と比較し、患者のみにみられた de novo 多型を6個抽出した。このうち、イオンチャンネルに関する遺伝子の多型について、慢性膵炎多数例での解析を行ったところ、複数の若年発症の特発性慢性膵炎例に同多型を認めた。

## D. 考察

本年度は特に膵炎関連遺伝子異常である

1<sub>4)</sub>のアイソフォームである 2遺伝子ならびに 1遺伝子に注目した。両遺伝子に新規の多型を認めたが、その頻度はコントロールと比べて有意差を認めなかった。今回同定した遺伝子多型について、ボストン大学と国際共同研究として機能解析を行った<sub>5)</sub>。その結果、

2遺伝子 c.709C>T (p.R237W) 多型は、正常の60% まで分泌は低下し活性は完全に消失していた。また、2遺伝子 c.1162G>A (p.G388S) 多型は正常の約30% まで分泌は低下し活性は正常活性の5% まで減弱していた。他の 2、1遺伝子多型に関しては、分泌や活性の低

下は認めなかった。1遺伝子の機能喪失型多型は変異タンパク質の misfolding から膵腺房細胞内に小胞体ストレスを惹起し、膵炎発症に至る機序が想定されている<sub>4)</sub>。1の膵液中含有率は16.8%と、トリプシノーゲンの23.1%に次いで多い蛋白質であるのに対し<sub>39)</sub>、2と 1はそれぞれ8.1%、4.4%と合成量が少ない。このため、分泌不全をおこしても、惹起される小胞体ストレスの程度は低く膵炎発症と関連しないのかもしれない。

若年発症の特発性慢性膵炎患者について、両親を含めたトリオの全エクソーム解析を行い、イオンチャンネルに関わる遺伝子の新規非同義多型を de novo で認めた。独立した特発性慢性膵炎患者においても複数例で同多形を認めており、新規膵炎関連遺伝子異常の可能性がある。現在、同遺伝子について全エクソームの解析を多数例で進めている。

## E. 結論

慢性膵炎患者331例において、HaloPlex ターゲットエンリッチメントシステムを用いて、2ならびに 1遺伝子のプロファイリングを行った。全エクソーム解析により、新規膵炎関連遺伝子候補を抽出した。

## 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.* 14:141-145, 1996.
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.* 25:213-216, 2000.
3. Masamune A. Genetics of pancreatitis – the 2014 update-. *Tohoku J Exp Med*

232:69-77, 2014.

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, Balascek I, Choudhuri G, Nageshwar Reddy D, Rao GV, Thomas V, Kume K, Nakano E, Kakuta Y, Shimosegawa T, Durko L, Szabó A, Schnür 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, Lühr M, Férec C, Sahin-Tóth M. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nat Genet.* 45:1216-1220, 2013.
5. Nakano E, Geisz A, Masamune A, Niihori T, Hamada S, Kume K, Kakuta Y, Aoki Y, Matsubara Y, Ebert K, Ludwig M, Braun M, Groneberg DA, Shimosegawa T, Sahin-Toth M, Witt H. Variants in pancreatic carboxypeptidase genes CPA2 and CPB1 are not associated with chronic pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 309:G688-694, 2015.

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

- 1) Masamune A, Nakano E, Hamada S, Kakuta Y, Kume K, Shimosegawa T. Common variants at PRSS1-PRSS2 and CLDN2-MORC4 loci associate with chronic pancreatitis in Japan. *Gut* 64:1345-1346, 2015.
- 2) Nakano E, Geisz A, Masamune A, Niihori

T, Hamada S, Kume K, Kakuta Y, Aoki Y, Matsubara Y, Ebert K, Ludwig M, Braun M, Groneberg DA, Shimosegawa T, Sahin-Toth M, Witt H. Variants in pancreatic carboxypeptidase genes CPA2 and CPB1 are not associated with chronic pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 309:G688-694, 2015.

- 3) 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* 60:1297-1307, 2015.

### 2 . 学会発表

- 1) Masamune A. Application of next generation sequencing to the comprehensive analysis of pancreatitis susceptibility genes. The 10th JSGE-AGA Joint Meeting 2015年 4月25日 - 仙台 -
- 2) Nakano E, Masamune A, Niihori T, Kume K, Hamada S, Aoki Y, Shimosegawa T. Application of the targeted next generation sequencing to the comprehensive analysis of pancreatitis susceptibility genes. Digestive Disease Week 2015年 5月16-20日 -Washington D.C.-
- 3) 中野絵里子, 正宗 淳, 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網羅的解析 . 第46回日本膵臓学会大会 2015年 6月19-20日 - 名古屋

## 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

## 遺伝性膵炎症例登録システムの構築

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

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）

竹山宜典（近畿大学医学部外科肝胆膵部門）

### 【研究要旨】

遺伝性膵炎は平成27年1月から小児の慢性特定疾病に指定され、同年7月から成人例も指定難病となっている。遺伝性膵炎を適切に診断、治療するのみならず、国民への啓発や医療・福祉サービスなどの総合的・包括的な施策を行政上講じるためには、データの精度が高く継続可能な症例登録システムを構築する必要がある。個人情報の取り扱いや各施設における倫理委員会承認作業などの煩雑さを考え、厚生労働省厚生労働行政総合情報システム（WISH）に入力された臨床調査個人票の情報を利用し、症例登録システムを構築することを計画した。難病指定医による患者データの登録管理システムの開発状況を注視しながら、次年度以降、実際の解析を進めていく予定である。

### 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疾病である。我が国では、本研究班の策定した臨床診断基準<sup>1)</sup>に基づき診断される。すなわち再発性急性膵炎ないし慢性膵炎患者のうち、カチオニックトリプシノーゲン（PRSS1）遺伝子の p.R122H ないし p.N29I 変異が認められる、膵炎患者2人以上の家族歴がある少なくとも1人の膵炎患者は、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ない、単一世代の場合、少なくとも1人の患者は40歳以下で発症している、の4項目のうちを満たす、あるいは、のいずれをも満たす場合、遺伝性膵炎と診断される。この診断基準に基づく日本では、2012年の時点で82家系、214症例が遺伝性膵炎と診断されている<sup>2)</sup>。

遺伝性膵炎は平成27年1月から小児の慢性特定疾病に指定され、同年7月から成人例も指定難病となり、医療費補助の対象となっている。遺伝性膵炎を適切に診断、治療するのみならず、国民への啓発や医療・福祉サービスなどの総合的・包括的な施策を行政上講じるためには、データの精度が高く継続可能な症例登録システムを構築する必要がある。医療費の公費負

担を受ける遺伝性膵炎患者は1年に1度、難病指定医により作成された臨床調査個人票を都道府県に提出する。各都道府県は、提出された臨床調査個人票を、厚生労働行政総合情報システム（以下 WISH）を通して登録する。本研究は、遺伝性膵炎患者の医療費受給者証交付申請状況を調査し本制度の運用実態を明らかにするとともに、WISH に入力された臨床調査個人票を集計、解析し、症例登録システムを構築することを目的とする。

### B．研究方法

本研究班の策定した臨床診断基準<sup>1)</sup>に基づき診断された、医療費の公費負担を受ける遺伝性膵炎症例を対象とする。WISH に入力された臨床調査個人票を集計・解析し、あわせて全国47都道府県に対して、医療受給者証の新規および更新受給者数についてアンケートを行う。

（倫理面への配慮）

受給者証申請患者数の調査は患者数のみの報告であり、個々の患者の個人情報は含まれない。臨床調査個人票は全て患者あるいは家族が申請時に個人情報の開示に同意したものであるが、個人情報の保護に努めるため、患者氏名、

生年月日，住所に関する情報を伏せた状態で都道府県から提供を受ける。

### C．研究結果

遺伝性膵炎に対する難病医療費助成制度は平成27年7月から開始されたため，平成27年末の時点では，遺伝性膵炎に関する WISH データの入手は不可能であった。次年度，各都道府県に受給者証交付申請状況についてアンケートを行うとともに，臨床調査個人票の WISH への登録状況を調査し，登録されたデータについて解析を進めていく予定である。

### D．考察

遺伝性膵炎に対する難病医療費助成制度は平成27年7月から開始され，都道府県に提出された臨床調査個人票は WISH を通して登録される。しかしながら，WISH に登録された臨床調査個人票のデータを有効に活用するにはいくつかの課題が挙げられる。

一般的に臨床調査個人票は，公費負担申請としての行政目的と疾患の病態把握という研究目的の2面を有しているが，特に前者に重点が置かれているため，研究への応用において信頼性に欠けるとの指摘がある<sup>3)</sup>。主治医により作成された臨床調査個人票の一部に医学的に不正確な内容が含まれることや，内容に医学的に高度なものが含まれるため都道府県などにより入力率が低いこと，さらに登録内容にも不正確な面があることが指摘されている<sup>4)</sup>。現在厚生労働省により開発中とされる，難病指定医による患者データの登録管理システムが運用されるようになれば，これらの課題は解決されることが期待される。

一方，現行の制度では，難病医療費助成制度の対象になるのは，急性膵炎発作を直近1年に1回以上起こしている場合に限定されている。このため，重篤な膵内外分泌機能不全がある患者や腹痛発作の無い症例は，原則として医療費補助の対象とならないため，この登録システムでは拾い上げが出来ないという大きな問題点がある。この点については認定基準の改訂も検討課題となる。

遺伝性膵炎は急性膵炎発作，膵内外分泌機能不全，発癌といった多彩な臨床像を経時的に呈するため，個々の症例について経時的かつ多角的にデータを蓄積する必要がある。WISH に登録されたデータをもとに経時変化を捉えるためには患者 ID を付与するなどして継続的にデータを蓄積する必要がある。また，現行の臨床調査個人票に記載される内容は難病医療費助成の認定に関する情報が主体であり，<sup>1)</sup>以外の膵炎関連遺伝子異常，既往歴，生活習慣，膵炎発作の詳細，膵内外分泌機能，検査所見，栄養状態，治療内容，発癌などに関するデータに乏しい。今後はこのようなデータを抽出することが可能な臨床調査個人票への改訂が必要となる。もしくは臨床調査個人票と WISH からのデータ抽出のみに依存するのではなく，将来的には臨床調査個人票に記載した主治医と本研究班が直接的に連携し，実態調査を柔軟に実施可能な体制を整えるべきかもしれない。このような連携は本研究班の研究成果を医療現場に直接的に還元することにも寄与すると考えられる。

### E．結論

本邦における遺伝性膵炎の実態を解明するため，臨床調査個人票を利用した症例登録システム構築を計画した。

### F．参考文献

- 1) 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.
- 2) Masamune A. Genetics of pancreatitis – the 2014 update-. Tohoku J Exp Med 2014;232:69-77.
- 3) 金谷泰宏，木村映善，小林慎治，玉置洋，荻野大助，吉原博幸，千葉勉．臨床調査個人票の有効活用及び臨床データベースの構築．保健医療科学 2011;60:100-104.
- 4) 厚生科学審議会疾病対策部会 第26回難病対策委員会 <http://www.mhlw.go.jp/stf/>

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

## 遺伝性膵炎・家族性膵炎の全国調査

研究報告者 正宗 淳 東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野 准教授

### 共同研究者

菊田和宏，中野絵里子，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）

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），乾 和郎）（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科）  
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）

竹山宜典（近畿大学医学部外科肝胆膵部門），北野雅之（近畿大学医学部内科学消化器内科部門）

### 【研究要旨】

わが国における遺伝性膵炎の実態を明らかにするために、「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」（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）と連携をして全国調査を行った。全国の2,375診療科に対して、平成17年から平成26年までの10年間に対象診療科を受療した患者数に関する一次調査と、個々の家系・症例に対する二次調査を行った。一次調査に対しては1,358診療科より回答が得られた（回答率57.2%）。一次調査で症例ありと回答のあった診療科に対して行った二次調査では、平成27年末までに遺伝性膵炎98家系268人（男性145人，女性123人）に関する回答が得られた。次年度，二次調査の回答に関する詳細な解析を予定している。

### A．研究目的

遺伝性膵炎は、1952年に Comfort と Steinberg<sup>1)</sup> が、同じ家系内に3世代にわたって慢性膵炎患者4例と、病歴から慢性膵炎が疑われた2例が存在する1家系を報告したのが最初である。彼らは、家系調査により、この慢性膵炎が常染色体優性遺伝であることを明らかにし、“Hereditary chronic relapsing pancreatitis”として報告した。その後、1962年に Gross ら<sup>2)</sup> は、新たに4家系を加えて、計5家系38症例（慢性膵炎22例，慢性膵炎疑い16例）を報告し、遺伝性膵炎の診断基準として（1）同一家系内に3人以上の膵炎患者がみられ，（2）発症年齢が若く，アルコール過飲，胆石，外傷など明らか（3）な膵炎の成因がなく，（4）連続した世代で発症していること，の4項目を満たすものとした。現在，欧米では，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する European Registry of Hereditary Pancreatitis and Familial Pancreatic Cancer (EUROPAC) の診断基準<sup>3)</sup> も使用されている。

1996 平成8) (年に Whitcomb ら<sup>4)</sup> は、カチオニックトリプシノーゲン (PRSS1 1) を遺伝性膵炎の原因遺伝子であることを同定した。この知見を踏まえて本研究班では、平成11-13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 (図1) を策定した<sup>5,6)</sup>。この診断基準に基づき、2001年の時点で56家系143症例の遺伝子膵炎が報告された<sup>5)</sup>。さらに本研究班が2011年に行った全国調査では、遺伝性膵炎82家系214人が報告されている<sup>7)</sup>。

遺伝性膵炎は平成27年1月から小児の、同年7月から成人の指定難病となり、その実態把握は厚生労働行政上も急務となっている。これらの動向をふまえ、わが国における遺伝性膵炎・家族性膵炎の実態把握のため、改めて全国調査を計画した。

### B．研究方法

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

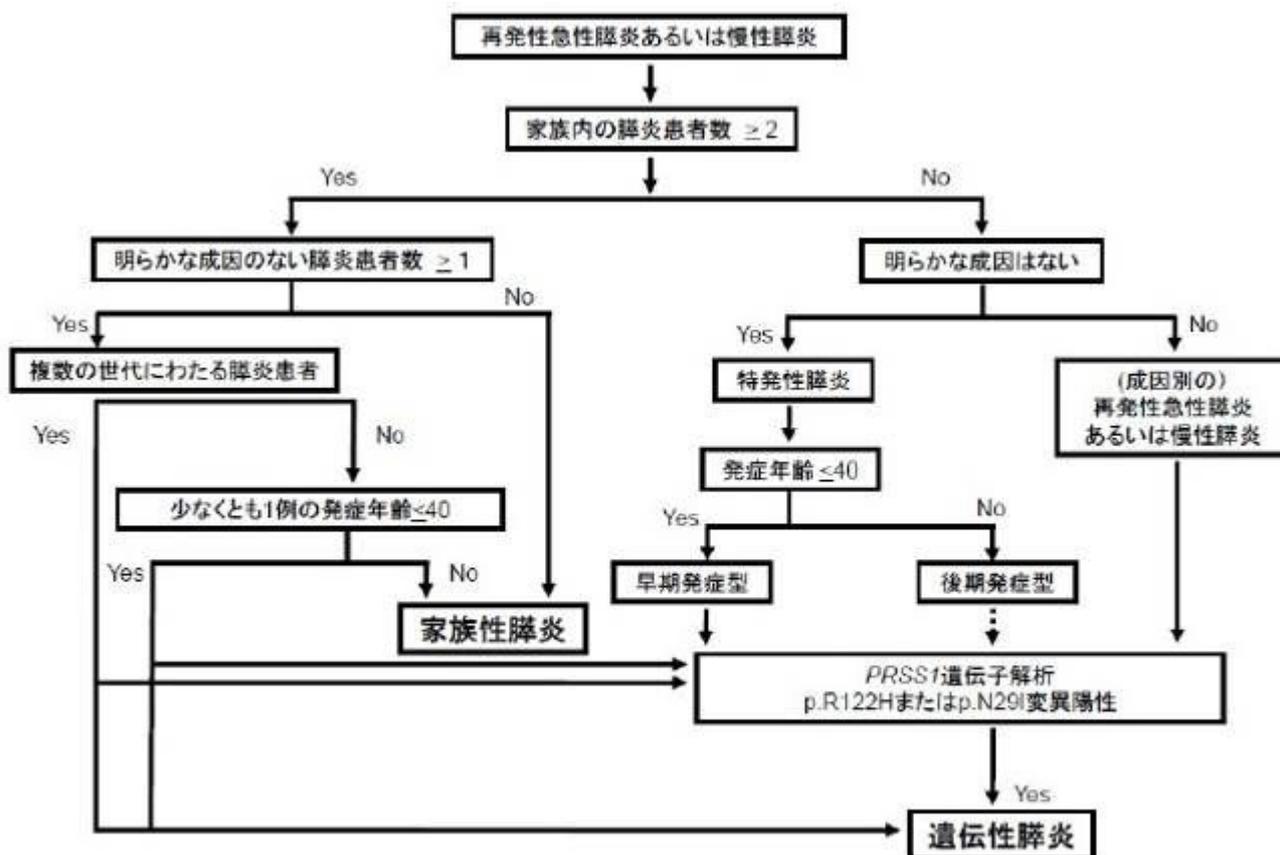


図1 遺伝性膵炎の診断手順

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）が連携をして行う全国調査である．本調査は一次調査，二次調査からなる．いずれも調査票を用いて行った．

#### < 一次調査 >

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ために行った．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があった施設．合計2,375診療科あてに郵送にて一次調査票を送付した．

#### < 二次調査 >

一次調査で遺伝性膵炎または家族性膵炎の症例ありと回答のあった診療科に対して，二次調査票（資料1）を郵送にて送付した．

#### （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は扱わない．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している．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）を得て行っている．

#### C. 研究結果

一次調査に対して，1,358診療科より回答が得られた（回答率 57.2%）．一次調査で，遺伝性膵炎または家族性膵炎の患者ありと回答のあった86診療科に二次調査票を送付した．平成27年末までに66診療科から，我が国の診断基準に基づく遺伝性膵炎98家系268人（男性145人，女性123人）に関する回答が得られた．

## D. 考察

厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班が2011年に行った全国調査では、遺伝性膵炎82家系214人が報告されている。前回調査時より4年が経過し、また平成27年より遺伝性膵炎が指定難病となり、一般医家への疾患概念の広まりも予想されたことから、改めて全国調査を行った。平成27年末までに、遺伝性膵炎98家系268人に関する回答が寄せられた。前回調査に比べて家系数ならびに症例数ともに増加しており、今回の調査により新規の家系、症例が蓄積された。

我が国においては欧米に比べて家族歴を満たすことが困難であるため、独自の診断基準<sup>5,6)</sup>が用いられている。我が国の診断基準で遺伝性膵炎と診断された家系のうち、EUROPACの診断基準<sup>3)</sup>を満たさなかった家系の多くは、単一世代のみで症例である同胞例や  $\Delta$ 1遺伝子 p.R122H 変異または p.N29I 変異陽性の孤発例であった。その一方、膵分泌性トリプシンインヒビター ( $\Delta$ 1) 遺伝子異常を有するとして、遺伝性膵炎と報告された孤発例も少なからずみられた。本研究班では、難病情報センターのホームページ上で遺伝性膵炎に関する疾患情報を作成、提供している (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4323>) が、さらに実地医家への啓蒙の必要性が感じられた。

平成27年より遺伝性膵炎が指定難病となり、その実態把握ならびに的確な診断は臨床のみならず厚生労働行政上も重要な課題となっている。現行の診断基準策定以降、 $\Delta$ 1遺伝子異常のみならず、 $\Delta$ 1遺伝子やキモトリプシン C ( $\Delta$ 1) 遺伝子、カルボキシペプチダーゼ A1 ( $\Delta$ 1) 遺伝子などが膵炎関連遺伝子異常として報告されている。実際、前回の全国調査では、遺伝子解析を行った家系のうち約3割が  $\Delta$ 1遺伝子異常陽性であった。したがって、診断基準における  $\Delta$ 1遺伝子陽性の位置づけは検討の余地がある。今後、二次調査の結果を詳細に解析し、現行の診断基準の妥当性を含めた検討を予定している。

## E. 結論

遺伝性膵炎の全国調査を行い、平成27年末までに遺伝性膵炎98家系268人（男性145人、女性123人）に関する回答が得られた。次年度、二次調査の詳細解析を行い、我が国における遺伝性膵炎の実態をさらに明らかにする予定である。

## F. 参考文献

1. Comfort MW, Steinberg AG. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology* 1952;21:54-63.
2. Gross JB, Gambill EE, Ulrich JA. Hereditary pancreatitis. Description of a fifth kindred and summary of clinical features. *Am J Med* 1962;33:358-364.
3. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, et al: Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:252-261.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Masamune A. Genetics of pancreatitis – the 2014 update-. *Tohoku J Exp Med*

2014;232:69-77.

8. 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.
9. 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, Pfützner 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.

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

- 1) Masamune A, Nakano E, Hamada S, Kakuta Y, Kume K, Shimosegawa T. Common variants at PRSS1-PRSS2 and CLDN2-MORC4 loci associate with chronic pancreatitis in Japan. *Gut* 64:1345-1346, 2015.
- 2) Nakano E, Geisz A, Masamune A, Niihori T, Hamada S, Kume K, Kakuta Y, Aoki Y, Matsubara Y, Ebert K, Ludwig M, Braun M, Groneberg DA, Shimosegawa

T, Sahin-Toth M, Witt H. Variants in pancreatic carboxypeptidase genes CPA2 and CPB1 are not associated with chronic pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 309:G688-694, 2015.

- 3) 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* 60:1297-1307, 2015.

### 2 . 学会発表

- 1) Masamune A. Application of next generation sequencing to the comprehensive analysis of pancreatitis susceptibility genes. The 10th JSGE-AGA Joint Meeting 2015年4月25日 - 仙台 -
- 2) Nakano E, Masamune A, Niihori T, Kume K, Hamada S, Aoki Y, Shimosegawa T. Application of the targeted next generation sequencing to the comprehensive analysis of pancreatitis susceptibility genes. *Digestive Disease Week* 2015年5月16-20日 - Washington D.C.-
- 3) 中野絵里子, 正宗 淳, 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網羅的解析 . 第46回日本膵臓学会大会 2015年6月19-20日 - 名古屋

## H . 知的財産権の出願・登録状況 ( 予定を含む )

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

## 謝辞

ご多忙にもかかわらず本調査にご協力いただいた先生方に御礼申し上げます . 1次調査票のご回答をいただいた診療科は以下のとおりです . 近畿大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科 ,

三重大学大学院肝胆膵・移植外科学，九州大学大学院医学研究院病態制御内科学（第三内科），藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科，大津市民病院，東京都立駒込病院内科，自治医科大学消化器一般外科学，東京女子医科大学消化器内科，独立行政法人国立病院機構仙台医療センター外科，みよし市民病院，東北大学病院消化器内科，産業医科大学救急医学講座，滋賀医科大学消化器内科，東邦大学医療センター大森病院消化器内科，東京大学大学院医学系研究科消化器内科学，東京医科大学消化器内科，関西医科大学内科学第三講座消化器肝臓内科，秋田大学大学院医学系研究科消化器内科学講座，北海道厚生連札幌厚生病院第二消化器JA内科，信州大学総合健康安全センター，東海大学医学部消化器内科，名古屋第二赤十字病院小児科，国立病院機構仙台医療センター消化器内科，古河赤十字病院外科，杏林大学医学部外科，産業医科大学第三内科，滋賀医科大学外科学講座消化器外科 乳腺・一般外科，倉敷中央病院消化器内科，名古屋大学大学院健康栄養医学，東海大学医学部消化器外科肝胆膵部門，近畿大学医学部外科肝胆膵部門，西森病院，尾道総合JA病院，豊橋市民病院消化器内科，秋田赤十字病院総合診療科，奈良県立五條病院内科，帝京大学医学部附属溝口病院消化器内科，京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学，千葉県がんセンター，東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野，名古屋西病院，聖マリアンナ医科大学外科学・小児外科，宮城県立こども病院総合診療科・小児科学・小児肝臓消化器病学，山梨大学医学部外科学講座第一教室，横浜市立大学消化器・腫瘍外科学，関西医科大学小児外科，新潟大学医歯学総合研究科・小児外科学分野，藤田保健衛生大学小児外科，静岡県立こども病院小児外科，筑波大学医学医療系小児科，九州大学大学院医学研究院小児外科学分野，神戸大学大学院医学研究科小児外科学，堺市立病院機構市立堺病院診療局小児科，九州大学病院総合周産期母子医療センター，順天堂大学医学部小児科，聖路加国際大学聖路加国際病院小児外科，大阪医科大学小児科，久留米大学医学部外科学講座小児外科部門，慶應義塾大学医学部

外科学（小児），名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学分野，杏林大学医学部小児外科学，東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野，近畿大学医学部奈良病院小児外科，久留米大学病院病理部，金沢大学医薬保健研究域医学系，熊本大学大学院小児外科学・移植外科学分野，大阪府立母子保健総合医療センター消化器・内分泌科，独立行政法人国立病院機構福山医療センター小児科，熊本赤十字病院小児科，伊奈中央病院小児科，自治医科大学附属病院小児科，日本医科大学多摩永山病院小児科，鹿児島大学小児外科，四国こどもとおとなの医療センター小児科，奈良県立医科大学附属病院小児科，船橋二和病院附属ふたわ診療所，大阪府立急性期・総合医療センター小児科，豊橋市民病院小児科，泉大津市立病院小児科，岩手医科大学小児科，鳥取大学医学部小児科，埼玉県立小児医療センター外科，済生会横浜市東部病院こどもセンター小児肝臓消化器科，群馬大学大学院医学系研究科小児科，久留米大学小児科，東京慈恵医科大学小児科，砂川市立病院小児科，横浜市立大学小児総合医療センター，大津赤十字病院小児科，新潟県立新発田病院小児科，京都第一赤十字病院小児科，沖縄県立中部病院小児科，日本医科大学小児科，奈良県立総合医療センター小児科，東京慈恵医科大学附属柏病院小児科，弘前市立病院小児科，鹿児島大学消化器内科，市立ひらかた病院小児科，近畿大学医学部奈良病院小児科，藤枝市立病院小児科，旭川医科大学病院消化器外科，旭川医科大学病院小児科，北海道大学病院消化器外科，北海道大学病院小児科，北海道医療大学病院消化器外科，北海道医療大学病院小児科，国立大学法人弘前大学医学部附属病院消化器内科，国立大学法人弘前大学医学部附属病院小児科，岩手医科大学附属病院消化器外科，岩手医科大学附属病院消化器内科，岩手医科大学附属花巻温泉病院消化器外科，岩手医科大学附属花巻温泉病院消化器内科，東北大学病院消化器外科，秋田大学医学部附属病院消化器外科，秋田大学医学部附属病院小児科，山形大学医学部附属病院消化器外科，山形大学医学部附属病院消化器内科，筑波大学

附属病院消化器外科，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，東京医科大学茨城医療センター小児科，自治医科大学附属病院消化器内科，獨協医科大学病院消化器外科，獨協医科大学病院小児科，国際医療福祉大学病院消化器外科，国際医療福祉大学病院消化器内科，国際医療福祉大学病院小児科，獨協医科大学日光医療センター消化器内科，群馬大学医学部附属病院消化器外科，北里大学北里研究所メディカルセンター病院消化器外科，埼玉医科大学総合医療センター消化器外科，埼玉医科大学総合医療センター小児科，埼玉医科大学病院消化器内科，埼玉医科大学病院小児科，自治医科大学附属さいたま医療センター消化器外科，自治医科大学附属さいたま医療センター消化器内科，自治医科大学附属さいたま医療センター小児科，獨協医科大学越谷病院消化器内科，獨協医科大学越谷病院小児科，埼玉医科大学国際医療センター消化器外科，埼玉医科大学国際医療センター消化器内科，埼玉医科大学国際医療センター小児科，千葉大学医学部附属病院消化器外科，千葉大学医学部附属病院小児科，順天堂大学医学部附属浦安病院消化器外科，順天堂大学医学部附属浦安病院消化器内科，帝京大学ちば総合医療センター消化器外科，帝京大学ちば総合医療センター小児科，東京歯科大学市川総合病院消化器外科，東京歯科大学市川総合病院消化器内科，東京歯科大学市川総合病院小児科，東京慈恵会医科大学附属柏病院消化器外科，東京慈恵会医科大学附属柏病院消化器内科，東京慈恵会医科大学附属柏病院小児科，東邦大学医療センター佐倉病院消化器外科，東邦大学医療センター佐倉病院小児科，日本医科大学千葉北総病院消化器外科，日本医科大学千葉北総病院小児科，東京女子医科大学八千代医療センター消化器外科，東京女子医科大学八千代医療センター消化器内科，東京女子医科大学八千代医療センター小児科，東京医科歯科大学医学部附属病院消化器外科，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小児科，東京大学医科学研究所附属病院小児科，東京大学医学部

附属病院消化器外科，北里大学北里研究所病院消化器外科，北里大学北里研究所病院小児科，杏林大学医学部附属病院消化器内科，杏林大学医学部附属病院小児科，慶應義塾大学病院消化器外科，慶應義塾大学病院消化器内科，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外科，昭和大学附属豊洲病院小児科，駿河台日本大学病院消化器外科，駿河台日本大学病院小児科，帝京大学医学部附属病院消化器内科，帝京大学医学部附属病院小児科，東海大学医学部附属東京病院消化器外科，東海大学医学部附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，東京医科大学八王子医療センター消化器内科，東京医科大学八王子医療センター小児科，東京医科大学病院小児科，東京慈恵会医科大学附属第三病院消化器外科，東京慈恵会医科大学附属病院消化器外科，東京慈恵会医科大学附属病院消化器内科，東京慈恵会医科大学葛飾医療センター消化器外科，東京慈恵会医科大学葛飾医療センター小児科，東京女子医科大学病院消化器外科，東京女子医科大学東医療センター消化器内科，東邦大学医療センター大橋病院消化器外科，東邦大学医療センター大橋病院消化器内科，東邦大学医療センター大橋病院小児科，東邦大学医療センター大森病院消化器外科，東邦大学医療センター大森病院小児科，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内科，日本医科大学付属病院小児科，日本大学医学部附属板橋病院消化器内科，日本大学医学部附属板橋病院小児科，順天堂東京江東高齢者医療センター消化器外科，東海大学八王子病院消化器内科，順天堂大学医学部附属練馬病院消化器外科，北里大学東病院消化器外科，北里大学東病院消化器内科，北里大学病院消化器外科，北里大学病院消化器内科，昭和大学藤が丘病院消化器外科，昭和大学藤が丘病院消化器内科，昭和大学藤が丘病院小児科，聖マリアンナ医科大学病院小児科，聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院消化器内科，帝京大学医学部附属溝口病院小児科，東海大学医学部附属病院消化器外科，東海大学医学部附属病院小児科，東海大学医学部附属大磯病院小児科，日本医科大学武蔵

小杉病院消化器外科，日本医科大学武蔵小杉病院小児科，昭和大学横浜市北部病院消化器外科，昭和大学横浜市北部病院小児科，新潟大学医歯学総合病院消化器外科，新潟大学医歯学総合病院消化器内科，新潟大学医歯学総合病院小児科，日本歯科大学医科病院消化器外科，日本歯科大学医科病院消化器内科，富山大学附属病院消化器外科，富山大学附属病院小児科，金沢医科大学氷見市民病院小児科，金沢大学附属病院消化器外科，金沢大学附属病院消化器内科，金沢大学附属病院小児科，金沢医科大学病院消化器外科，金沢医科大学病院小児科，福井大学医学部附属病院消化器外科，福井大学医学部附属病院小児科，山梨大学医学部附属病院消化器内科，信州大学医学部附属病院小児科，岐阜大学医学部附属病院消化器外科，岐阜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小児科，浜松医科大学医学部附属病院消化器外科，浜松医科大学医学部附属病院消化器内科，浜松医科大学医学部附属病院小児科，順天堂大学医学部附属静岡病院消化器外科，順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科，順天堂大学医学部附属静岡病院小児科，名古屋大学医学部附属病院消化器外科，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小児科外科，愛知医科大学病院消化器外科，愛知医科大学病院消化器内科，愛知医科大学病院小児科，藤田保健衛生大学坂文種報徳曾病院小児科，藤田保健衛生大学病院消化器外科，藤田保健衛生大学病院小児科，三重大学医学部附属病院消化器内科，三重大学医学部附属病院小児科，藤田保健衛生大学七栗サナトリウム消化器内科，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消化器内科，京都大学医学部附属病院小児科，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，大阪大学医学部附属病院小児科，大阪医科大学附属病院消化器外科，関西医科大学附属滝井病院消化器外科，関西医科大学附属滝井病院消化器内科，関西医科大学附属滝井病院小児科，関西医科大学香里病院消化器内科，関西医科大学香里病院小児科，近畿大学医学部附属病院小児科，近畿大学医学部堺病院消化器外

科，近畿大学医学部堺病院小児科，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小児科，神戸大学医学部附属病院消化器外科，神戸大学医学部附属病院消化器内科（外科），神戸大学医学部附属病院小児科，兵庫医科大学病院消化器外科，兵庫医科大学病院消化器内科，兵庫医科大学病院小児科，近畿大学医学部奈良病院消化器内科，岡山大学病院三朝医療センター消化器内科，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消化器内科，鳥取大学医学部附属病院小児科，島根大学医学部附属病院消化器外科，島根大学医学部附属病院小児科，岡山大学病院消化器内科，岡山大学病院小児科，学校法人川崎学園川崎医科大学附属川崎病院消化器内科，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消化器内科，学校法人川崎学園川崎医科大学附属病院小児科，広島大学病院消化器外科，広島大学病院消化器内科，山口大学医学部附属病院消化器内科，山口大学医学部附属病院小児科，徳島大学病院小児科，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内科，香川大学医学部附属病院小児科，愛媛大学医学部附属病院消化器外科，愛媛大学医学部附属病院消化器内科，高知大学医学部附属病院消化器外科，高知大学医学部附属病院消化器内科，高知大学医学部附属病院小児科，九州大学病院消化器外科，九州大学病院小児科，久留米大学病院消化器内科，久留米大学病院小児科，久留米大学医療センター消化器内科，久留米大学医療センター小児科，産業医科大学病院消化器外科，福岡大学病院消化器内科，福岡大学病院小児科，福岡大学筑紫病院消化器外科，福岡大学筑紫病院消化器内科，福岡大学筑紫病院小児科，学校法人産業医科大学若松病院消化器外科，学校法人産業医科大学若松病院消化器内科，学校法人産業医科大学若松病院小児科，佐賀大学医学部附属病院消化器外科，佐賀大学医学部附属病院消化器内科，佐賀大学医学部附属病院小児科，長崎大学病院消化器外科，長崎大学病院消化器内科，長崎大学病院小児科，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，熊本大学医学部附属病院小児科，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，大分大学医学部附属病院小児科，九州大学病院別府病院消化器外科，九州大学病院別府病院消化器内科，宮崎大学医学部附属病院消化器外科，宮崎大学医学部附属病院小児科，鹿児島大学病院消化器外科，鹿児島大学病院消化器内科，琉球大学医学部附属病院消化器内科，琉球大学医学部附属病院小児科，独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター消化器外科，独立行政法人国立病院機構旭川医療センター消化器外科，独立行政法人国立病院機構函館病院消化器外科，市立旭川病院消化器外科，市立札幌病院消化器外科，市立函館病院消化器外科，国家公務員共済組合連合会KKR札幌医療センター消化器外科，財団法人北海道医療団帯広第一病院消化器外科，社団法人北海道勤労者医療協会勤医協中央病院消化器外科，社会医療法人恵佑会札幌病院消化器外科，医療法人彰和会北海道消化器科病院消化器外科，財団法人双仁会青森厚生病院消化器外科，岩手県立中央病院消化器外科，国家公務員共済組合連合会東北公済病院消化器外科，財団法人厚生会仙台厚生病院消化器外科，社会医療法人明和会中通総合病院消化器外科，米沢市立病院消化器外科，福島県立医科大学附属病院消化器外科，財団法人脳神経疾患研究所附属総合南東北病院消化器外科，社会医療法人福島厚生会福島第一病院消化器外科，茨城県立中央病院消化器外科，古河赤十字病院消化器外科，社会福祉法人恩賜財団済生会水戸済生会総合病院消化器外科，財団法人筑波麓仁会筑波学園病院消化器外科，医療法人社団筑波記念会筑波記念病院消化器外科，社会医療法人博愛会菅間記念病院消化器外科，群馬県立がんセンター消化器外科，前橋赤十字病院消化器外科，社団法人社会保険協会連合会群馬中央総合病院消化器外科，医療法人社団日高会日高病院消化器外科，利根保健生活協同組合利根中央病院消化器外科，防衛医科大学校病院消化器外科，医療法人秀和会秀和総合病院消化器外科，医療法人財団健和会みさと健和病院消化器外科，埼玉医療生活協同組合羽生総

合病院消化器外科，千葉県がんセンター消化器外科，医療法人沖繩徳洲会千葉徳洲会病院消化器外科，国立国際医療研究センター病院消化器外科，社団法人東京都教職員互助会三楽病院消化器外科，社会医療法人河北医療財団河北総合病院消化器外科，社会医療法人社団健生会立川相互病院消化器外科，宗教法人立正佼成会附属佼成病院消化器外科，独立行政法人労働者健康福祉機構関東労災病院消化器外科，神奈川県立汐見台病院消化器外科，神奈川県立がんセンター消化器外科，茅ヶ崎市立病院消化器外科，横須賀市立市民病院消化器外科，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外科，財団法人船員保険会横浜船員保険病院消化器外科，国家公務員共済組合連合会虎の門病院分院消化器外科，医療法人同愛会小澤病院消化器外科，社会医療法人財団石心会川崎幸病院消化器外科，社会福祉法人聖隷福祉事業団 聖隷横浜病院消化器外科，新潟市民病院消化器外科，社会医療法人桑名恵風会桑名病院消化器外科，新潟医療生活協同組合木戸病院消化器外科，医療法人社団勝木会やわたメディカルセンター消化器外科，財団法人新田塚医療福祉センター福井総合病院消化器外科，社団法人山梨勤労者医療協会甲府共立病院消化器外科，飯田市立病院消化器外科，長野市民病院消化器外科，松本市立波田総合病院消化器外科，長野赤十字病院消化器外科，社会医療法人財団慈泉会相澤病院消化器外科，岐阜県立多治見病院消化器外科，羽島市民病院消化器外科，社会医療法人蘇西厚生会松波総合病院消化器外科，社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院聖隷浜松病院消化器外科，愛知県がんセンター愛知病院消化器外科，名古屋市立西部医療センター消化器外科，豊川市民病院消化器外科，名古屋市立大学病院消化器外科，名古屋第一赤十字病院消化器内科，社会医療法人宏潤会大同病院消化器外科，トヨタ記念病院消化器外科，愛知県厚生農業協同組合連合会江南厚生病院消化器外科，公立甲賀病院消化器外科，社会医療法人誠光会草津総合病院消化器外科，財団法人綾部市立病院消化器外科，医療法人同仁会京都九条病院消化器外科，社会福祉法人京都社会事業財団西陣病院消

化器外科，独立行政法人国立病院機構大阪医療センター消化器外科，泉大津市立病院消化器外科，市立柏原病院消化器外科，社会福祉法人恩賜財団済生会中津病院消化器外科，財団法人厚生年金事業振興団大阪厚生年金病院消化器外科，公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院消化器外科，社会福祉法人恩賜財団済生会千里病院消化器外科，財団法人日本生命済生会附属日生病院消化器外科，社会医療法人きつこう会多根総合病院消化器外科，社会医療法人景岳会南大阪病院消化器外科，N T T西日本大阪病院消化器外科，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 関西労災病院消化器外科，兵庫県立西宮病院消化器外科，西宮市立中央病院消化器外科，医療法人光寿会城陽江尻病院消化器外科，医療法人明仁会明舞中央病院消化器外科，医療法人明和病院消化器外科，社会医療法人製鉄記念広畑病院消化器外科，奈良県立医科大学附属病院消化器外科，奈良県立奈良病院消化器外科，鳥取県立厚生病院消化器外科，医療法人同愛会博愛病院消化器外科，財団法人津山慈風会津山中央病院消化器外科，社会福祉法人恩賜財団済生会広島病院消化器外科，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，国家公務員共済組合連合会呉共済病院消化器外科，国家公務員共済組合連合会 吉島病院消化器外科，社団法人全国社会保険協会連合会下関厚生病院消化器外科，医療法人医誠会都志見病院消化器外科，徳島市民病院消化器外科，社団法人阿南医師会中央病院消化器外科，高松赤十字病院消化器外科，宇和島市立宇和島病院消化器外科，社会医療法人近森会近森病院消化器外科，医療法人防治会いずみの病院消化器外科，高知県・高知市病院企業団立高知医療センター消化器外科，地方独立行政法人大牟田市立病院消化器外科，社会福祉法人恩賜財団済生会福岡総合病院消化器外科，社会福祉法人恩賜財団済生会八幡総合病院消化器外科，財団法人厚生年金事業振興団九州厚生年金病院消化器外科，国家公務員共済組合連合会新小倉病院消化器外科，国家公務員共済組合連合会浜の町病院消化器外科，特定医療法人北九州病院北九州総合病

院消化器外科，社会医療法人大成会福岡記念病院消化器外科，社会医療法人青洲会福岡青洲会病院消化器外科，医療法人徳洲会福岡徳洲会病院消化器外科，社会医療法人財団池友会新行橋病院消化器外科，伊万里有田共立病院消化器外科，唐津赤十字病院消化器外科，独立行政法人国立病院機構長崎医療センター消化器外科，長崎市立市民病院消化器外科，社会福祉法人恩賜財団済生会熊本病院消化器外科，医療法人朝日野会朝日野総合病院消化器外科，医療法人創起会N T T西日本九州病院消化器外科，独立行政法人国立病院機構別府医療センター消化器外科，社会福祉法人恩賜財団済生会日田病院消化器外科，社団法人鹿児島市医師会病院消化器外科，社団法人肝属郡医師会立病院消化器外科，公益社団法人鹿児島共済会南風病院消化器外科，沖縄県立 中部病院消化器外科，社会医療法人敬愛会中頭病院消化器外科，医療法人徳洲会札幌東徳洲会病院消化器内科，独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター消化器内科，独立行政法人国立病院機構旭川医療センター消化器内科，名寄市立総合病院消化器内科，旭川赤十字病院消化器内科，国家公務員共済組合K K R札幌医療センター斗南病院消化器内科，財団法人北海道医療団帯広第一病院消化器内科，J R札幌病院消化器内科，医療法人溪仁会手稲溪仁会病院消化器内科，社会医療法人北斗 北斗病院消化器内科，独立行政法人労働者健康福祉機構青森労災病院消化器内科，岩手県立中部病院消化器内科，仙台市立病院消化器内科，仙台赤十字病院消化器内科，医療法人徳洲会仙台徳洲会病院消化器内科，大館市立総合病院消化器内科，市立角館総合病院消化器内科，市立横手病院消化器内科，秋田県厚生農業協同組合連合会由利組合総合病院消化器内科，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内科，社会医療法人明和会中通総合病院消化器内科，独立行政法人国立病院機構福島病院消化器内科，福島県立医科大学附属病院消化器内科，茨城県立中央病院消化器内科，水戸赤十字病院消化器内科，(株)日立製作所ひたちなか総合病院消化器内科，医療法人社団善仁会小山記念病院消化器内科，大田原赤十字病院消化器内科，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，前橋赤十字病院消化器内科，社会福祉法人恩賜財団済生会前橋病院消化器内科，防衛医科大学校病院消化器内科，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，医療法人財団明理会イムス富士見総合病院消化器内科，独立行政法人国立病院機構千葉医療センター消化器内科，千葉県がんセンター消化器内科，国保直営総合病院君津中央病院消化器内科，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内科，医療法人社団翠明会山王病院消化器内科，医療法人社団誠馨会セコメディック病院消化器内科，国立国際医療研究センター病院消化器内科，東京通信病院消化器内科，地方独立法人東京都健康長寿医療センター消化器内科，大森赤十字病院消化器内科，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，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，ライフ・エクステンション研究所附属永寿総合病院消化器内科，財団法人聖路加国際病院消化器内科，医療法人財団荻窪病院消化器内科，社会医療法人河北医療財団河北総合病院消化器内科，医療法人社団苑田会苑田第一病院消化器内科，医療法人社団恵仁会府中恵仁会病院消化器内科，宗教法人立正佼成会附属佼成病院消化器内科，N T T 東日本関東病院消化器内科，J R 東京総合病院消化器内科，東芝病院消化器内科，医療法人財団明理会明理会中央総合病院消化器内科，独立行政法人国立病院機構横浜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関東労災病院消化器内科，神奈川県立がんセンター消化器内科，茅ヶ崎市立病院消化器内科，平塚市民病院消化器内科，国家公務員共済組合連合会 虎の門病院分院消化器内科，国家公務員共済組合連合会横須賀共済病院消化器内科，国家公務員共済組合連合会横浜南共済病院消化器内科，社会医療法人財団石心会川崎幸病院消化器内科，新潟市民病院消化器内科，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，新潟県厚生農業協同組合連合会佐渡総合病院消化器内科，医療法人社

団新潟勤労者医療協会下越病院消化器内科，社会医療法人桑名恵風会桑名病院消化器内科，医療法人立川メディカルセンター立川総合病院消化器内科，富山赤十字病院消化器内科，医療法人社団勝木会やわたメディカルセンター消化器内科，財団法人新田塚医療福祉センター 福井総合病院消化器内科，社団法人山梨勤労者医療協会甲府共立病院消化器内科，飯田市立病院消化器内科，伊那中央行政組合伊那中央病院消化器内科，社会医療法人財団慈泉会 相澤病院消化器内科，岐阜市民病院消化器内科，岐阜県厚生農業協同組合連合会岐北厚生病院消化器内科，地方独立行政法人静岡県立病院機構静岡県立総合病院消化器内科，磐田市立総合病院消化器内科，市立湖西病院消化器内科，浜松赤十字病院消化器内科，社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院聖隷浜松病院消化器内科，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，独立行政法人国立病院機構東名古屋病院消化器内科，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，一宮市立市民病院消化器内科，岡崎市民病院消化器内科，名古屋市立西部医療センター消化器内科，西知多医療厚生組合 知多市民病院消化器内科，半田市立半田病院消化器内科，名古屋市立東部医療センター消化器内科，名古屋市立緑市民病院消化器内科，愛知県厚生農業協同組合連合会知多厚生病院消化器内科，医療法人大雄会総合大雄会病院消化器内科，社会医療法人名古屋記念財団名古屋記念病院消化器内科，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内科，市立四日市病院消化器内科，伊勢赤十字病院消化器内科，三重県厚生農業協同組合連合会 鈴鹿中央総合病院消化器内科，公立甲賀病院消化器内科，長浜赤十字病院消化器内科，財団法人豊郷病院消化器内科，社団法人全国社会保険協会連合会京都病院消化器内科，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，医療法人同仁会京都九条病院消化器内科，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，社会医療法人西陣健康会 堀川病院消化器内科，社会福祉法人京都社会事業財団西陣病院消化器内科，医療法人財団康生会武田病院消化器

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内科，泉大津市立病院消化器内科，地方独立行政法人りんくう総合医療センター消化器内科，市立堺病院消化器内科，八尾市立病院消化器内科，大阪赤十字病院消化器内科，社会福祉法人恩賜財団済生会中津病院消化器内科，公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院消化器内科，財団法人日本生命済生会附属日生病院消化器内科，医療法人医誠会医誠会病院消化器内科，社会医療法人協和会加納総合病院消化器内科，医療法人河内友紘会河内総合病院消化器内科，医療法人宝生会P L病院消化器内科，医療法人橘会東住吉森本病院消化器内科，社会医療法人生長会府中病院消化器内科，独立行政法人国立病院機構兵庫中央病院消化器内科，兵庫県立がんセンター消化器内科，地方独立行政法人明石市立市民病院消化器内科，市立伊丹病院消化器内科，市立加西病院消化器内科，神戸市立医療センター中央市民病院消化器内科，神戸市立医療センター西市民病院消化器内科，西宮市立中央病院消化器内科，神戸赤十字病院消化器内科，財団法人神戸市地域医療振興財団西神戸医療センター消化器内科，医療法人川崎病院消化器内科，医療法人明仁会明舞中央病院消化器内科，奈良県立医科大学附属病院消化器内科，奈良県立奈良病院消化器内科，奈良県立三室病院消化器内科，市立奈良病院消化器内科，社会福祉法人恩賜財団済生会和歌山病院消化器内科，医療法人南労会紀和病院消化器内科，独立行政法人労働者健康福祉機構山陰労災病院消化器内科，医療法人同愛会博愛病院消化器内科，松江保健生活協同組合総合病院松江生協病院消化器内科，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，財団法人津山慈風会津山中央病院消化器内科，医療法人あかね会土谷総合病院消化器内科，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，社団法人全国社会保険協会連合会下関厚生病院消化器内科，社団法人全国社会保険協会連合会徳山中央病院消化器内科，社団法人岩国市医師会岩国市医療センター医師会

病院消化器内科，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，医療法人医誠会都志見病院消化器内科，独立行政法人国立病院機構東徳島医療センター消化器内科，独立行政法人国立病院機構高松医療センター消化器内科，香川県立中央病院消化器内科，高松市民病院消化器内科，香川県厚生農業協同組合連合会滝宮総合病院消化器内科，社会医療法人財団エム・アイ・ユー麻田総合病院消化器内科，愛媛県立中央病院消化器内科，宇和島市立宇和島病院消化器内科，市立八幡浜総合病院消化器内科，医療法人住友別子病院消化器内科，高知県立安芸病院消化器内科，社会医療法人近森会近森病院消化器内科，筑後市立病院消化器内科，福岡赤十字病院消化器内科，医療法人聖峰会田主丸中央病院消化器内科，医療法人西福岡病院消化器内科，社会医療法人大成会福岡記念病院消化器内科，社会医療法人財団池友会新行橋病院消化器内科，社団法人朝倉医師会病院消化器内科，伊万里有田共立病院消化器内科，独立行政法人国立病院機構長崎川棚医療センター消化器内科，長崎県病院企業団長崎県島原病院消化器内科，国家公務員共済組合連合会佐世保共済病院消化器内科，荒尾市民病院消化器内科，社会福祉法人恩賜財団済生会熊本病院消化器内科，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，医療法人同心会古賀総合病院消化器内科，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，社団法人鹿児島市医師会病院消化器内科，医療法人天陽会中央病院消化器内科，沖縄県立南部医療センター・こども医療センター消化器内科，沖縄県立北部病院消化器内科，社団法人北部地区医師会病院消化器内科，独立行政法人国立病院機構旭川医療センター小児科，自衛隊札幌病院小児科，札幌医科大学附属病院小児科，市立旭川病院小児科，岩見沢市立総合病院小児科，江別市立病院小児科，市立小樽病院小児科，市立札幌病院小児科，滝川市立病院小児科，苫小牧市立病院小児科，市立函館病院小児科，深川市立病院小児科，留萌市立病院小児科，旭川赤十字病院小児科，総合病院浦河赤十字病院小児科，総合病院北見赤十字病院小児科，総合病院釧路赤十字病

院小児科，北海道厚生農業協同組合連合会旭川厚生病院小児科，北海道厚生農業協同組合連合会網走厚生病院小児科，北海道厚生農業協同組合連合会遠軽厚生病院小児科，北海道厚生農業協同組合連合会帯広厚生病院小児科，北海道厚生農業協同組合連合会札幌厚生病院小児科，国家公務員共済組合連合会 K K R 札幌医療センター小児科，社団法人全国社会保険協会連合会札幌社会保険総合病院小児科，N T T 東日本札幌病院小児科，J R 札幌病院小児科，特定医療法人北楡会札幌北楡病院小児科，社会医療法人母恋日鋼記念病院小児科，医療法人北晨会恵み野病院小児科，社会福祉法人北海道社会事業協会帯広病院小児科，社会医療法人母恋天使病院小児科，社会福祉法人函館厚生院函館五稜郭病院小児科，社会福祉法人函館厚生院函館中央病院小児科，社会福祉法人北海道社会事業協会富良野病院小児科，北海道立子ども総合医療・療育センター小児科，独立行政法人国立病院機構弘前病院小児科，青森市民病院小児科，黒石市国民健康保険黒石病院小児科，国民健康保険五所川原市立西北中央病院小児科，十和田市立中央病院小児科，津軽保健生活協同組合健生病院小児科，独立行政法人国立病院機構盛岡病院小児科，岩手県立胆沢病院小児科，岩手県立大船渡病院小児科，岩手県立釜石病院小児科，岩手県立久慈病院小児科，岩手県立二戸病院小児科，財団法人総合花巻病院小児科，医療法人友愛会盛岡友愛病院小児科，独立行政法人国立病院機構仙台医療センター小児科，独立行政法人国立病院機構西多賀病院小児科，独立行政法人国立病院機構宮城病院小児科，独立行政法人労働者健康福祉機構東北労災病院小児科，公立刈田総合病院小児科，気仙沼市立病院小児科，登米市立登米市民病院小児科，仙台市立病院小児科，大崎市民病院小児科，石巻赤十字病院小児科，仙台赤十字病院小児科，国家公務員共済組合連合会東北公済病院小児科，社団法人全国社会保険協会連合会仙台社会保険病院小児科，社団法人全国社会保険協会連合会宮城社会保険病院消化器内科，みやぎ県南中核病院小児科，独立行政法人国立病院機構あきた病院小児科，市立秋田総合病院小児科，大館市立総合病院小児

科，市立角館総合病院小児科，市立横手病院小児科，秋田赤十字病院小児科，秋田県厚生農業協同組合連合会秋田組合総合病院小児科，秋田県厚生農業協同組合連合会雄勝中央病院小児科，秋田県厚生農業協同組合連合会かつの厚生病院小児科，秋田県厚生農業協同組合連合会平鹿総合病院小児科，秋田県厚生農業協同組合連合会由利組合総合病院小児科，社団法人能代市山本郡医師会能代山本医師会病院小児科，社会医療法人明和会中通総合病院小児科，北秋田市民病院小児科，独立行政法人国立病院機構山形病院小児科，山形県立河北病院小児科，山形県立新庄病院小児科，山形県・酒田市病院機構日本海総合病院小児科，山形県立中央病院小児科，鶴岡市立荘内病院小児科，山形市立病院済生館小児科，米沢市立病院小児科，社会福祉法人恩賜財団済生会山形済生病院小児科，庄内医療生活協同組合 鶴岡協立病院小児科，公立置賜総合病院小児科，独立行政法人国立病院機構福島病院小児科，いわき市立総合磐城共立病院小児科，公立岩瀬病院小児科，公立相馬総合病院小児科，公立藤田総合病院小児科，総合病院福島赤十字病院小児科，福島県厚生農業協同組合連合会白河厚生総合病院小児科，福島県厚生農業協同組合連合会塙厚生病院小児科，財団法人温知会会津中央病院小児科，財団法人大原総合病院小児科，財団法人湯浅報恩会寿泉堂総合病院小児科，財団法人竹田総合病院小児科，財団法人星総合病院小児科，独立行政法人国立病院機構霞ヶ浦医療センター小児科，独立行政法人国立病院機構茨城東病院小児科，県西総合病院小児科，社会福祉法人恩賜財団済生会水戸済生会総合病院小児科，茨城県厚生連茨城西南医療センター病院小児科，財団法人筑波薺仁会筑波学園病院小児科，財団法人筑波メディカルセンター病院小児科，医療法人社団常仁会牛久愛和総合病院小児科，医療法人愛宣会秦病院小児科，茨城県民生活協同組合友愛記念病院小児科，(株)日立製作所日立総合病院小児科，(株)日立製作所ひたちなか総合病院小児科，茨城県厚生農業協同組合連合会なめがた地域総合病院小児科，社会福祉法人恩賜財団済生会龍ヶ崎済生会病院小児科，独立行政法人国立病院機構栃木病

院小児科，独立行政法人国立病院機構宇都宮病院小児科，足利赤十字病院小児科，芳賀赤十字病院小児科，佐野厚生農業協同組合連合会佐野厚生総合病院小児科，社団法人社会保険協会連合会宇都宮社会保険病院小児科，社会医療法人博愛会菅間記念病院小児科，独立行政法人国立病院機構高崎総合医療センター小児科，伊勢崎市民病院小児科，桐生厚生総合病院小児科，公立富岡総合病院小児科，公立藤岡総合病院小児科，原町赤十字病院小児科，前橋赤十字病院小児科，社会福祉法人恩賜財団済生会前橋病院小児科，社団法人社会保険協会連合会群馬中央総合病院小児科，富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科，社団法人伊勢崎佐波医師会病院小児科，医療法人島門会本島総合病院小児科，利根保健生活協同組合利根中央病院小児科，独立行政法人国立病院機構西埼玉中央病院小児科，春日部市立病院小児科，川口市立医療センター小児科，越谷市立病院小児科，草加市立病院小児科，さいたま赤十字病院小児科，社会福祉法人恩賜財団済生会川口総合病院小児科，社団法人社会保険協会連合会埼玉社会保険病院小児科，医療法人社団愛友会上尾中央総合病院小児科，医療法人社団武蔵野会朝霞中央総合病院小児科，医療法人社団ヘブロン会大宮中央総合病院小児科，医療法人誠壽会上福岡総合病院小児科，社会医療法人財団石心会狭山病院小児科，医療法人社団東光会戸田中央総合病院小児科，埼玉医療生活協同組合羽生総合病院小児科，社会医療法人さいたま市民医療センター小児科，独立行政法人国立病院機構下志津病院小児科，独立行政法人国立病院機構千葉東病院小児科，独立行政法人国立病院機構千葉医療センター小児科，千葉県立佐原病院小児科，千葉県こども病院小児科・代謝科，総合病院国保旭中央病院小児科，千葉市立海浜病院小児科，船橋市立医療センター小児科，国保松戸市立病院小児科，成田赤十字病院小児科，医療法人社団協友会柏厚生総合病院小児科，医療法人鉄蕉会亀田総合病院小児科，医療法人社団圭春会小張総合病院小児科，医療法人社団翠明会山王病院小児科，医療法人SHIODA塩田病院小児科，医療法人財団明理会新松戸中央総合病

院小児科，医療法人社団愛友会千葉愛友会記念病院小児科，医療法人社団保健会谷津保健病院小児科，社会医療法人社団木下会千葉西総合病院小児科，社会福祉法人恩賜財団済生会習志野病院小児科，社会福祉法人聖隷福祉事業団聖隷佐倉市民病院小児科，千葉市立青葉病院小児科，地域医療振興協会東京ベイ・浦安市川医療センター小児科，医療法人社団誠馨会千葉メディカルセンター小児科，国立成育医療研究センター病院外科，国立がん研究センター中央病院小児科，国立国際医療研究センター病院小児科，独立行政法人国立病院機構災害医療センター小児科，独立行政法人国立病院機構東京医療センター小児科，東京通信病院小児科，独立行政法人労働者健康福祉機構東京労災病院小児科，財団法人東京都保健医療公社荏原病院小児科，東京都立大塚病院小児科，財団法人東京都保健医療公社多摩北部医療センター小児科，東京都立墨東病院小児科，稲城市立病院小児科，公立昭和病院小児科，日野市立病院小児科，大森赤十字病院小児科，日本赤十字社医療センター小児科，武蔵野赤十字病院小児科，社団法人社会保険協会連合会蒲田総合病院小児科，公立福生病院小児科，ライフ・エクステンション研究所附属永寿総合病院小児科，社団法人東京都教職員互助会三楽病院小児科，一般社団法人至誠会至誠会第二病院小児科，財団法人聖路加国際病院小児科・遺伝診療部，財団法人東京都保健医療公社多摩南部地域病院小児科，医療法人社団松和会池上総合病院小児科，医療法人財団荻窪病院小児科，医療法人社団順江会江東病院小児科，社会医療法人社団健生会立川相互病院小児科，社会福祉法人仁生社江戸川病院小児科，社会福祉法人賛育会賛育会病院小児科，社会福祉法人三井記念病院小児科，東京医療生活協同組合中野総合病院小児科，宗教法人立正佼成会附属佼成病院小児科，N T T東日本関東病院小児科，J R東京総合病院小児科，東芝病院小児科，財団法人東京都保健医療公社豊島病院小児科，日本私立学校振興・共済事業団東京臨海病院小児科，公益社団法人地域医療振興協会東京北社会保険病院小児科，独立行政法人国立病院機構神奈川病院小児科，独立行政法人国立

病院機構相模原病院小児科，独立行政法人国立病院機構横浜医療センター小児科，厚木市立病院小児科，神奈川県立こども医療センター小児科，小田原市立病院小児科，川崎市立川崎病院小児科，茅ヶ崎市立病院小児科，平塚市民病院小児科，横浜市立市民病院小児科，横浜市立大学附属病院小児科，秦野赤十字病院小児科，社会福祉法人恩賜財団済生会横浜市南部病院小児科，神奈川県厚生農業協同組阿連合会伊勢原協同病院小児科，財団法人船員保険会横浜船員保険病院小児科，国家公務員共済組合連合会平塚共済病院小児科，国家公務員共済組合連合会横浜南共済病院小児科，ジャパンメディカルアライアンス海老名総合病院小児科，医療法人愛仁会太田総合病院小児科，医療法人社団亮正会総合高津中央病院小児科，医療法人社団緑成会横浜総合病院小児科，社会福祉法人日本医療伝道会総合病院衣笠病院小児科，社会福祉法人湘南福祉協会総合病院湘南病院小児科，医療法人社団こうかん会日本鋼管病院小児科，社会福祉法人聖隷福祉事業団聖隷横浜病院小児科，横浜市立みなと赤十字病院小児科，川崎市立多摩病院小児科，独立行政法人国立病院機構西新潟中央病院小児科，新潟県立小出病院小児科，社会福祉法人恩賜財団済生会 済生会新潟第二病院小児科，新潟県厚生農業協同組合連合会糸魚川総合病院小児科，新潟県厚生農業協同組合連合会佐渡総合病院小児科，新潟県厚生農業協同組合連合会上越総合病院小児科，新潟県厚生農業協同組合連合会长岡中央総合病院小児科，新潟県厚生農業協同組合連合会村上総合病院小児科，財団法人小千谷総合病院小児科，医療法人立川メディカルセンター立川総合病院小児科，新潟医療生活協同組合木戸病院小児科，新潟県厚生農業協同組合連合会新潟医療センター小児科，独立行政法人国立病院機構富山病院小児科かみいち総合病院小児科，黒部市民病院小児科，高岡市民病院小児科，富山市立富山市民病院小児科，社会福祉法人恩賜財団済生会高岡病院小児科，社会福祉法人恩賜財団済生会富山病院小児科，富山県厚生農業協同組合連合会高岡病院小児科，独立行政法人国立病院機構医王病院小児科，独立行政法人国立病院機構金沢医療セン

ター小児科，独立行政法人国立病院機構七尾病院小児科，金沢市立病院小児科，国民健康保険小松市民病院小児科，公立能登総合病院小児科，公立松任石川中央病院小児科，金沢赤十字病院小児科，社団法人石川勤労者医療協会城北病院小児科，独立行政法人国立病院機構福井病院小児科，公立小浜病院組合杉田玄白記念公立小浜病院小児科，市立敦賀病院小児科，財団法人新田塚医療福祉センター福井総合病院小児科，地方独立行政法人山梨県立病院機構山梨県立中央病院小児科，大月市立中央病院小児科，甲府市立甲府病院小児科，山梨赤十字病院小児科，社団法人山梨勤労者医療協会甲府共立病院小児科，財団法人山梨厚生会山梨厚生病院小児科，地方独立行政法人長野県立病院機構長野県立木曾病院小児科，飯田市立病院小児科，大町市立大町総合病院小児科，市立岡谷病院小児科，伊南行政組合昭和伊南総合病院小児科，飯山赤十字病院小児科，諏訪赤十字病院小児科，安曇野赤十字病院小児科，長野赤十字病院小児科，長野県厚生農業協同組合連合会安曇総合病院小児科，長野県厚生農業協同組合連合会佐久総合病院小児科，長野県厚生農業協同組合連合会长野松代総合病院小児科，長野県厚生農業協同組合連合会北信総合病院小児科，社会医療法人財団慈泉会相澤病院小児科，長野医療生活協同組合長野中央病院小児科，独立行政法人国立病院機構長良医療センター小児科，岐阜県総合医療センター小児科，岐阜県立下呂温泉病院小児科，岐阜県立多治見病院小児科，大垣市民病院小児科，岐阜市民病院小児科，土岐市立総合病院小児科，総合病院中津川市民病院小児科，羽島市民病院小児科，総合病院高山赤十字病院小児科，岐阜県厚生農業協同組合連合会揖斐厚生病院小児科，岐阜県厚生農業協同組合連合会久美愛厚生病院小児科，岐阜県厚生農業協同組合連合会東濃厚生病院小児科，岐阜県厚生農業協同組合連合会中濃厚生病院小児科，社団法人全国社会保険協会連合会岐阜社会保険病院小児科，公立学校共済組合東海中央病院小児科，社会医療法人厚生会木沢記念病院小児科，社会医療法人蘇西厚生会松波総合病院小児科，国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児

科，独立行政法人国立病院機構天竜病院小児科，地方独立行政法人静岡県立病院機構静岡県立総合病院小児科，磐田市立総合病院小児科，共立蒲原総合病院小児科，菊川市立総合病院小児科，浜松医療センター小児科，市立湖西病院小児科，静岡市立清水病院小児科，沼津市立病院小児科，市立御前崎総合病院小児科，富士宮市立病院小児科，静岡赤十字病院小児科，浜松赤十字病院小児科，社会福祉法人恩賜財団済生会静岡済生会総合病院小児科，静岡県厚生農業協同組合連合会遠州病院小児科，静岡県厚生農業協同組合連合会静岡厚生病院小児科，財団法人芙蓉協会聖隷沼津病院小児科，社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院聖隷浜松病院小児科，市立伊東市民病院小児科，静岡県立静岡がんセンター小児科，独立行政法人国立病院機構東名古屋病院小児科，独立行政法人労働者健康福祉機構旭労災病院小児科，独立行政法人労働者健康福祉機構中部労災病院小児科，一宮市立市民病院小児科，岡崎市民病院小児科，春日井市民病院小児科，蒲郡市民病院小児科，小牧市民病院小児科，名古屋市立西部医療センター小児科，新城市市民病院小児科，津島市民病院小児科，公立陶生病院小児科，常滑市民病院小児科，豊川市民病院小児科，名古屋市立大学病院小児科，西尾市民病院小児科，半田市立半田病院小児科，碧南市民病院小児科，愛知県厚生農業協同組合連合会海南病院小児科，愛知県厚生農業協同組合連合会豊田厚生病院小児科，愛知県厚生農業協同組合連合会安城更生病院小児科，愛知県厚生農業協同組合連合会尾西病院小児科，社団法人全国社会保険協会連合会中京病院小児科，名古屋鉄道健康保険組合名鉄病院小児科，社団法人日本海員掖済会名古屋掖済会病院小児科，医療法人社団志聖会犬山中央病院小児科，医療法人豊田会刈谷豊田総合病院小児科，医療法人大雄会総合大雄会病院小児科，社会福祉法人聖霊会聖霊病院小児科，トヨタ記念病院小児科，小嶋病院小児科，社会医療法人杏嶺会一宮西病院小児科，愛知県厚生農業協同組合連合会江南厚生病院小児科，独立行政法人国立病院機構鈴鹿病院小児科，独立行政法人国立病院機構三重中央医療センター小児科，独立行政法人国

立病院機構三重病院小児科，三重県立総合医療センター小児科，名張市立病院小児科，市立伊勢総合病院小児科，伊賀市立上野総合市民病院小児科，紀南病院組合紀南病院小児科，桑名市総合医療センター桑名西医療センター小児科，市立四日市病院小児科，伊勢赤十字病院小児科，三重県厚生農業協同組合連合会鈴鹿中央総合病院小児科，三重県厚生農業協同組合連合会松阪中央総合病院小児科，医療法人社団岡波総合病院小児科，医療法人山本総合病院小児科，大津市民病院小児科，公立高島総合病院小児科，市立長浜病院小児科，彦根市立病院小児科，長浜赤十字病院小児科，社会福祉法人恩賜財団済生会滋賀県病院小児科，社団法人全国社会保険協会連合会滋賀病院小児科，財団法人豊郷病院小児科，社会医療法人誠光会草津総合病院小児科，独立行政法人国立病院機構滋賀病院小児科，独立行政法人国立病院機構舞鶴医療センター小児科，独立行政法人国立病院機構南京都病院小児科，京都府立与謝の海病院小児科，財団法人綾部市立病院小児科，京都市立病院小児科，公立南丹病院小児科，福知山市民病院小児科，京丹後市立弥栄病院小児科，公立山城病院小児科，社会福祉法人恩賜財団済生会京都府病院小児科，社団法人全国社会保険協会連合会京都病院小児科，社団法人愛生会山科病院小児科，医療法人啓信会 京都きづ川病院小児科，特定医療法人健康会総合病院京都南病院小児科，社会医療法人西陣健康会堀川病院小児科，医療法人和松会六地藏総合病院小児科，社会福祉法人宇治病院小児科，社会福祉法人京都社会事業財団京都桂病院小児科，独立行政法人国立病院機構大阪医療センター小児科，独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター小児科，独立行政法人労働者健康福祉機構大阪労災病院小児科，大阪府立母子保健総合医療センター小児科，大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科，市立池田病院小児科，地方独立行政法人りんくう総合医療センター小児科，和泉市立病院小児科，大阪市立総合医療センター小児科，大阪市立大学医学部附属病院小児科，市立柏原病院小児科，岸和田市民病院小児科，市立

堺病院小児科，大阪市立十三市民病院小児科，市立吹田市民病院小児科，市立豊中病院小児科，東大阪市立総合病院小児科，市立枚方市民病院小児科，箕面市立病院小児科，八尾市立病院小児科，高槻赤十字病院小児科，社会福祉法人恩賜財団済生会泉尾病院小児科，社会福祉法人恩賜財団済生会中津病院小児科，社会福祉法人恩賜財団済生会野江病院小児科，財団法人厚生年金事業振興団大阪厚生年金病院小児科，社団法人全国社会保険協会連合会星ヶ丘厚生年金病院小児科，財団法人船員保険会 大阪船員保険病院小児科，国家公務員共済組合連合会枚方公済病院小児科，パナソニック健康保険組合松下記念病院小児科，財団法人大阪府警察協会大阪警察病院小児科，公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院小児科，社会福祉法人恩賜財団済生会千里病院小児科，財団法人住友病院小児科，財団法人淀川勤労者厚生協会西淀病院小児科，財団法人日本生命済生会附属日生病院小児科，社会医療法人財団阪南医療福祉センター阪南中央病院小児科，社会医療法人大道会森之宮病院小児科，社会医療法人協和会加納総合病院小児科，医療法人河内友紘会河内総合病院小児科，医療法人徳洲会岸和田徳洲会病院小児科，医療法人協仁会小松病院小児科，医療法人清恵会清恵会病院小児科，医療法人孟仁会摂南総合病院小児科，社会医療法人愛仁会高槻病院小児科，社会医療法人きつこう会多根総合病院小児科，社会医療法人愛仁会千船病院小児科，医療法人東和会第一東和会病院小児科，医療法人宝生会 P L 病院小児科，社会医療法人生長会府中病院小児科，社会医療法人生長会 ベルランド総合病院小児科，社会医療法人同仁会耳原総合病院小児科，医療法人徳洲会八尾徳洲会総合病院小児科，社会医療法人若弘会若草第一病院小児科，淀川キリスト教病院小児科，独立行政法人国立病院機構兵庫青野原病院小児科，独立行政法人国立病院機構神戸医療センター小児科，独立行政法人労働者健康福祉機構関西労災病院小児科，兵庫県立 淡路病院小児科，兵庫県立塚口病院小児科，兵庫県立西宮病院小児科，地方独立行政法人明石市立市民病院小児科，赤穂市民病院小児科，市立伊丹病院小児科，

加古川西市民病院小児科，市立川西病院小児科，神戸市立医療センター中央市民病院小児科，三田市民病院小児科，公立豊岡病院組合立豊岡病院小児科，神戸市立医療センター西市民病院小児科，西宮市立中央病院小児科，神戸赤十字病院小児科，社団法人全国社会保険協会連合会神戸中央病院小児科，公立学校共済組合近畿中央病院小児科，財団法人神戸市地域医療振興財団西神戸医療センター小児科，一般財団法人甲南会六甲アイランド病院小児科，医療法人伯鳳会赤穂中央病院小児科，医療法人尚和会宝塚第一病院小児科，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小児科，医療法人明和病院小児科，医療法人社団明石医療センター小児科，独立行政法人国立病院機構奈良医療センター小児科，奈良県立奈良病院小児科，奈良県立三室病院小児科，大淀町立大淀病院小児科，国保中央病院小児科，大和高田市立病院小児科，社会福祉法人恩賜財団済生会中和病院小児科，社会福祉法人恩賜財団済生会奈良病院小児科，社団法人全国社会保険協会連合会奈良社会保険病院小児科，公益財団法人天理よろづ相談所病院小児科，独立行政法人国立病院機構和歌山病院小児科，独立行政法人労働者健康福祉機構和歌山ろうさい病院小児科，和歌山県立医科大学附属病院小児科，社会保険紀南病院小児科，新宮市立医療センター小児科，公立那賀病院小児科，橋本市民病院小児科，国民健康保険日高総合病院小児科，日本赤十字社和歌山医療センター小児科，独立行政法人国立病院機構鳥取医療センター小児科，独立行政法人国立病院機構米子医療センター小児科，鳥取県立中央病院小児科，鳥取赤十字病院小児科，鳥取医療生活協同組合鳥取生協病院小児科，大田市立病院小児科，独立行政法人国立病院機構浜田医療センター小児科，鳥根県立中央病院小児科，松江市立病院小児科，総合病院益田赤十字病院小児科，松江赤十字病院小児科，独立行政法人国立病院機構南岡山医療センター小児科，独立行政法人労働者健康福祉機構岡山労災病院小児科，総合病院岡山市立市民病院小児科，総合病院岡山赤十字病院小児科，財団法人仁厚医学研究所児島中央病院小児科，岡山医療生活協同組

合総合病院岡山協立病院小児科，独立行政法人国立病院機構広島西医療センター小児科，独立行政法人国立病院機構呉医療センター小児科，独立行政法人国立病院機構東広島医療センター小児科，県立広島病院小児科，広島市立安佐市民病院小児科，福山市民病院小児科，市立三次中央病院小児科，総合病院庄原赤十字病院小児科，広島赤十字・原爆病院小児科，総合病院三原赤十字病院小児科，広島県厚生農業協同組合連合会尾道総合病院小児科，広島県厚生農業協同組合連合会広島総合病院小児科，国家公務員共済組合連合会広島記念病院小児科，社団法人呉市医師会病院小児科，社会医療法人里仁会興生総合病院小児科，医療法人あかね会土谷総合病院小児科，中国電力(株)中電病院小児科，広島鉄道病院小児科，マツダ(株)マツダ病院小児科，独立行政法人国立病院機構関門医療センター小児科，独立行政法人労働者健康福祉機構山口労災病院小児科，山口県立総合医療センター小児科，下関市立中央病院小児科，社会福祉法人恩賜財団済生会山口総合病院小児科，山口県厚生農業協同組合連合会周東総合病院小児科，山口県厚生農業協同組合連合会長門総合病院小児科，社団法人全国社会保険協会連合会徳山中央病院小児科，社会医療法人同仁会周南記念病院小児科，独立行政法人国立病院機構徳島病院小児科，徳島市民病院小児科，徳島赤十字病院小児科，徳島県厚生農業協同組合連合会麻植協同病院小児科，社団法人全国社会保険協会連合会健康保険鳴門病院小児科，香川県立中央病院小児科，総合病院坂出市立病院小児科，三豊総合病院小児科，高松赤十字病院小児科，香川県厚生農業協同組合連合会滝宮総合病院小児科，香川県厚生農業協同組合連合会屋島総合病院小児科，社団法人全国社会保険協会連合会栗林病院小児科，社会医療法人財団大樹会総合病院回生病院小児科，愛媛県立今治病院小児科，愛媛県立中央病院小児科，宇和島市立宇和島病院小児科，市立八幡浜総合病院小児科，松山赤十字病院小児科，公立学校共済組合四国中央病院小児科，財団法人積善会十全総合病院小児科，財団法人永頼会松山市民病院小児科，社会医療法人同心会西条中央病院小児科，医療

法人住友別子病院小児科，独立行政法人国立病院機構高知病院小児科，高知県立安芸病院小児科，高知県立幡多けんみん病院小児科，高知赤十字病院小児科，高知県・高知市病院企業団立高知医療センター小児科，独立行政法人国立病院機構九州医療センター小児科，独立行政法人国立病院機構福岡東医療センター小児科，独立行政法人国立病院機構福岡病院小児科，自衛隊福岡病院小児科，独立行政法人労働者健康福祉機構九州労災病院小児科，地方独立行政法人大牟田市立病院小児科，田川市立病院小児科，筑後市立病院小児科，福岡市立こども病院・感染症センター小児科，公立八女総合病院小児科，福岡赤十字病院小児科，社会福祉法人恩賜財団済生会福岡総合病院小児科，財団法人厚生年金事業振興団九州厚生年金病院小児科，国家公務員共済組合連合会浜の町病院小児科，財団法人健和会大手町病院小児科，特定医療法人北九州病院北九州総合病院小児科，医療法人親仁会米の山病院小児科，社会医療法人大成会福岡記念病院小児科，医療法人徳洲会福岡徳洲会病院小児科，医療法人社団水光会宗像水光会総合病院小児科，(株)麻生飯塚病院小児科，社会医療法人財団池友会福岡新水巻病院小児科，社団法人朝倉医師会病院小児科，公益社団法人地域医療振興協会飯塚市立病院小児科，独立行政法人国立病院機構嬉野医療センター小児科，独立行政法人国立病院機構東佐賀病院小児科，地方独立行政法人佐賀県立病院好生館小児科，独立行政法人国立病院機構長崎医療センター小児科，長崎県病院企業団長崎県島原病院小児科，壱岐市立壱岐市民病院小児科，長崎県病院企業団長崎県五島中央病院小児科，社会福祉法人恩賜財団済生会長崎病院小児科，社団法人全国社会保険協会連合会諫早総合病院小児科，国家公務員共済組合連合会佐世保共済病院小児科，医療法人伴帥会愛野記念病院小児科，社会医療法人財団白十字会佐世保中央病院小児科，独立行政法人労働者健康福祉機構熊本労災病院小児科，荒尾市民病院小児科，熊本市立熊本市市民病院小児科，国民健康保険水俣市立総合医療センター小児科，国家公務員共済組合連合会熊本中央病院小児科，社団法人天草郡市医師会立天草地域医

療センター小児科，医療法人朝日野会朝日野総合病院小児科，独立行政法人国立病院機構西別府病院小児科，独立行政法人国立病院機構別府医療センター小児科，大分県立病院小児科，大分県厚生農業協同組合連合会鶴見病院小児科，社団法人大分市医師会立アルメイダ病院小児科，宮崎県立日南病院小児科，宮崎県立延岡病院小児科，宮崎県立宮崎病院小児科，社会福祉法人恩賜財団済生会日向病院小児科，独立行政法人国立病院機構指宿病院小児科，独立行政法人国立病院機構南九州病院小児科，独立行政法人国立病院機構鹿児島医療センター小児科，鹿児島県立大島病院小児科，出水総合医療センター小児科，鹿児島市立病院小児科，社会福祉法人恩賜財団済生会川内病院小児科，公益財団法人昭和会今給黎総合病院小児科，医療法人徳洲会鹿児島徳洲会病院小児科，医療法人徳洲会名瀬徳洲会病院小児科，沖縄県立南部医療センター・こども医療センター小児科，沖縄県立北部病院小児科，沖縄赤十字病院小児科，社会医療法人友愛会豊見城中央病院小児科，沖縄医療生活協同組合沖縄協同病院小児科

症例調査票

症例調査票 \_\_\_\_\_ 記載日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

症例仮番号： \_\_\_\_\_ (症例を特定できないように連結可能匿名化し、作成をお願いします)

(A) 御施設名： \_\_\_\_\_ 記載者御氏名 \_\_\_\_\_

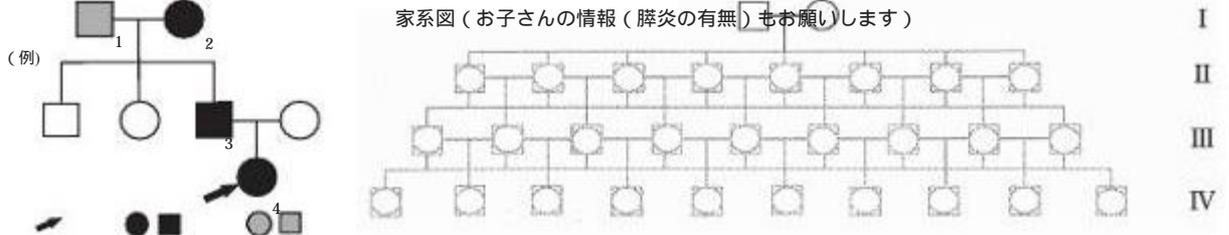
(B) 飲酒歴 なし あり(ありの場合、期間と種類、量： \_\_\_\_\_)

喫煙歴 なし あり(ありの場合、期間と種類、量： \_\_\_\_\_)

性別：男 女 生年月 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 身長 \_\_\_\_\_ cm 体重 \_\_\_\_\_ kg ( \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月現在)

出生県 \_\_\_\_\_ これまでにかかっていた病院、診療所名 \_\_\_\_\_

家族歴 ( \_\_\_\_\_ 人/ \_\_\_\_\_ 人) ( 膝疾患の患者数/家族全体の人数)



患児	膝炎	膝癌
番号	生まれ年	膝炎の成因、初発年齢、膝癌の有無

診断：遺伝性膝炎

- 家系内に膝炎患者が 2 名以上
  - 若年発症(単一世代の場合少なくとも 1 名は 40 歳以前に発症)
  - 少なくとも 1 名は膝炎の明らかな原因(アルコール、胆石、外傷等)を認めない
- 上記 3 つのすべてを満たす、あるいは
- カチオニックトリプシノーゲン(PRSS1)遺伝子変異 p.R122H または p.N29I を有する

家族性膝炎

- 遺伝性膝炎の診断基準を満たさないが、家系内に 2 人以上の患者がみられる

初診年月 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 最終通院年月 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月

発症年齢：推定 \_\_\_\_\_ 歳 確診：急性膝炎 \_\_\_\_\_ 歳 慢性膝炎 \_\_\_\_\_ 歳

発作時症状：腹痛(部位： \_\_\_\_\_ ) 嘔気 嘔吐 発熱 下痢・軟便 脂肪便  
背部痛 体重減少 糖尿病 その他( \_\_\_\_\_ )

発作の誘因：過食 ストレス 飲酒 特になし その他( \_\_\_\_\_ )

(C) 膝炎発作の既往歴

今までの入院回数： \_\_\_\_\_ 回 最終発作年月 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月

(D) 疼痛の程度

- 0：ほとんどなし(鎮痛剤不要) 1：軽度(内服・坐薬 1 日 1 回以下)
- 2：中等度(内服・坐薬 1 日数回) 3：高度(内服・坐薬および注射薬使用)

(E) 膝外分泌機能障害

なし あり 発症年齢( ) 歳  
 脂肪便の有無なし あり下痢の有無 なし あり 回数など  
 BT-PABA 試験(PFD) 未施行 施行( \_\_\_\_\_ 年月)(結果： \_\_\_\_\_ % 正常 異常)

(F) 糖尿病

なし あり 発症年齢( ) 歳 HbA1c( \_\_\_\_\_ )% ( \_\_\_\_\_ 年月)  
 糖尿病性網膜症 なし あり 糖尿病性腎症 なし あり 糖尿病性神経症 なし あり

(G) 膵癌

□なし □あり 発症年齢( )歳 膵癌の家族歴 □なし □あり 関係(例:父 )  
膵癌診断契機( ) 診断時 Stage( ) 治療 □切除 □非切除  
その他の臓器の癌 □なし □あり 臓器と発症年齢( )歳

(H) 画像所見

CT 施行 □なし □あり 施行年/年齢( / )歳  
所見

MRI 施行 □なし □あり 施行年/年齢( / )歳  
所見

EUS 施行 □なし □あり 施行年/年齢( / )歳  
所見

(I) 現在の治療

□薬物療法

消化酵素剤	□なし □あり □不明 □なし □あり □不明 商品名 商品名	一日量 一日量 一日量 一日量	
制酸薬	□なし □あり □不明 商品名	一日量	
経口血降下薬	□なし □あり □不明 商品名 商品名 商品名	一日量 一日量 一日量	
インスリン	□なし □あり 商品名( )朝 商品名( )朝 商品名( )朝	昼 昼 昼	夕眠前 夕眠前 夕眠前 単位 単位 単位
鎮痛剤(腹痛に対して)	□なし □常用 □頓用 □不明 商品名 □なし □常用 □頓用 □不明 商品名 □なし □あり □不明 (使用量や方法など)	一日量 一日量 一日量	
オピオイド その他 エレンタール			)

□外科的 手術回数: 回 手術年 年齢、手術術式など

□内視鏡治療 □なし □あり □なし □あり  
処置年 年齢、回数、処置内容など

(J) 就労、通学など

□就労可能 □就労困難 □通学可能 □通学困難

(K) 予後

□生存 (最終確認 年 月) □死亡 ( 歳): 死因( )

(L) 遺伝子異常

□カチオニックトリプシノーゲン (PRSS1)	□未検 異常□なし/□あり	( p.R122Hp.N29I )
□SPINK1 (PST1)	□未検 異常□なし/□あり	( p.N34S IVS3+2T>C )
□その他の膵炎関連遺伝子異常 ( )		)

□未検 異常□なし/□あり

(M) 臨床上的問題点などをご自由に御記載ください

( )

記入欄が足りない場合、別紙にご記載をお願いします。御協力有難うございました

## 早期慢性膵炎の全国調査

研究報告者 正宗 淳 東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野 准教授

### 共同研究者

菊田和宏，廣田衛久，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）

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）

系井隆夫（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（第

乾内科））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））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））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））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））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））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））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

### 【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、2011年1年間に受療した患者を対象に全国疫学調査の二次調査を行った。35診療科から160症例の回答が得られた。男女比は1.4:1、平均年齢は61.9歳、成因はアルコール性と特発性が44%ずつであった。アルコール性の35.2%、特発性の2.8%に急性膵炎の既往を認めた。慢性膵炎確診・準確診例と比べて、女性や特発性が多いなど患者像が異なることが示唆された。さらに平均発症年齢は56.7歳と、確診・準確診例に比べて高齢であり、確診・準確診例に進行する"真の"早期慢性膵炎が十分拾い上げられていない可能性も考えられた。全国調査の結果が、早期慢性膵炎の診断基準の妥当性を検証するためのデータとなることが期待される。

### A. 研究目的

慢性膵炎臨床診断基準<sup>2009<sub>1)</sub></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。

本研究班では昨年度、2011年受療患者を対象とした全国疫学調査を行い、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）と推計されることを報告した<sup>2)</sup>。本年度は、二次調査を行った。

### B. 研究方法

一次調査に対して早期慢性膵炎患者ありと報告のあった88診療科に、ファイルメーカー形式で作成した二次調査票（資料1）を郵送し回答を依頼した。

（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2014-1-218, 2015-1-519）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）に従って行った。

## C. 研究結果

平成27年12月末日までに35診療科から、160症例に関する回答が得られた。以下に結果の概要を報告する。

### 1) 男女比

160例のうち、男性92例、女性68例であり男女比は 1.4:1 であった。慢性膵炎全国調査<sup>3)</sup>における確診・準確診例の男女比 4.6:1 に比べて女性の比率が高かった。

### 2) 成因

早期慢性膵炎全体の成因はアルコール性44%、特発性44%、その他11%であった(表1)。男女別では男性の67%がアルコール性であり次いで特発性23%に対して、女性では特発性が74%を占めアルコール性は13%に過ぎなかった(図1)。確診・準確診例では男性の78%がアルコール性、女性では特発性54%、アルコール性30%であることに比べて、女性の早期慢性膵炎症例における特発性の多さが際立っていた。

### 3) 症状

主な症状は疼痛であり、全体の78.8%の症例に認められた。糖尿病(10.7%)、消化不良(13.8%)、脂肪便(6.3%)の頻度は、疼痛に比べ少なかった。

### 4) 急性膵炎の既往

全体の21.9%に急性膵炎の既往を認めた。頻度には性差が認められ、男性例では31.5%であったのに対し、女性例では8.8%にとどまった。成因別では、特発性でアルコール性に比べ少なかった(特発性2.8%、アルコール性35.2%)。

### 5) 臨床徴候の陽性項目数

早期慢性膵炎診断項目のうち、上腹部痛発作は80.6%に、膵酵素値の異常は67.5%に、純エタノール換算80g以上の持続する飲酒歴は31.3%に認められたが、膵外分泌障害を診断された症例は10.0%に過ぎなかった。また飲酒歴には性差が認められ、男性例では48.9%であったが、女性例は7.4%であった。

早期慢性膵炎の診断における臨床徴候4項目のうち、陽性項目数をアルコール性と特発性に

表1 男女別の患者背景

	男性 n=92	女性 n=68	全体 n=160
年齢(歳±SD)	62.8±13.4	60.7±12.9	61.9±13.2
発症年齢(歳±SD)	54.2±18.5	56.6±14.3	55.2±16.8
成因 n(%)			
アルコール性	62 (67.4%)	9 (13.2%)	71 (44.4%)
特発性	21 (22.8%)	50 (73.5%)	71 (44.4%)
胆石性	2 (2.2%)	3 (4.4%)	5 (3.1%)
急性膵炎	2 (2.2%)	0 (0%)	2 (1.3%)
遺伝性	1 (1.1%)	0 (0%)	1 (0.6%)
家族性	0 (0%)	1 (1.5%)	1 (0.6%)
高脂血症	1 (1.1%)	0 (0%)	1 (0.6%)
自己免疫性膵炎	1 (1.1%)	0 (0%)	1 (0.6%)
慢性腎不全	0 (0%)	1 (1.5%)	1 (0.6%)
その他	1 (1.1%)	3 (4.4%)	4 (2.5%)
記載なし	1 (1.1%)	1 (1.5%)	2 (1.3%)
疼痛 n(%)	68 (73.9%)	58 (85.3%)	126 (78.8%)
糖尿病 n(%)	14 (15.2%)	3 (4.4%)	17 (10.7%)
消化不良 n(%)	11 (12.0%)	11 (16.2%)	22 (13.8%)
脂肪便 n(%)	5 (5.4%)	5 (7.4%)	10 (6.3%)
急性膵炎の既往 n(%)	29 (31.5%)	6 (8.8%)	35 (21.9%)

図1. 慢性膵炎と早期慢性膵炎-男女別成因の比較-

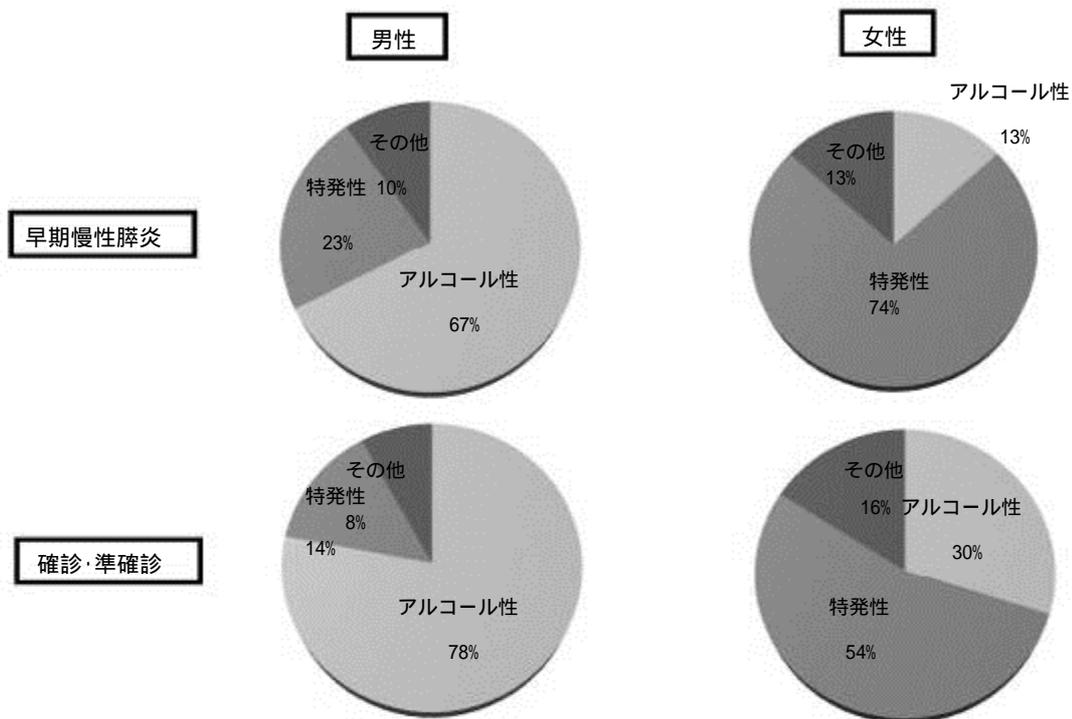


図1 慢性膵炎と早期慢性膵炎 - 男女別成因の比較 -

図2. 臨床所見の陽性項目数

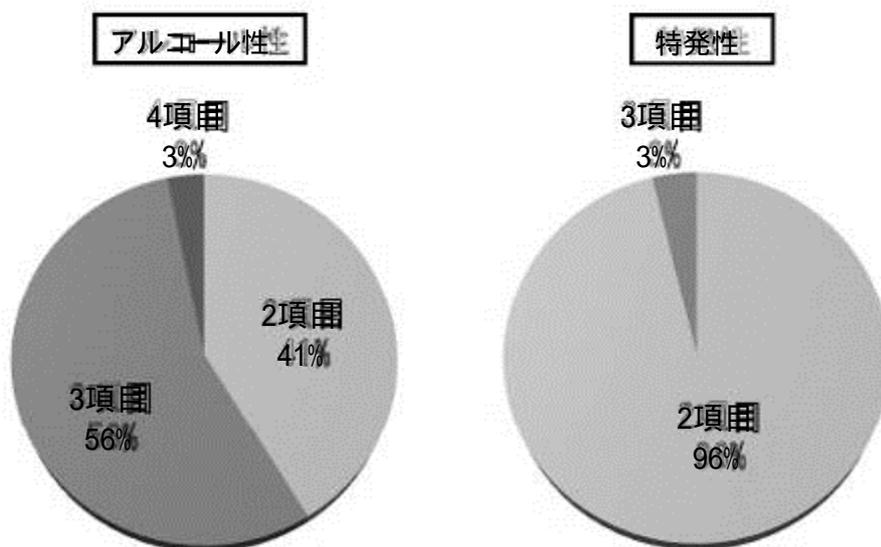


図2 臨床所見の陽性項目数

表2 EUS 所見

	男性 n=92		女性 n=68		全体 n=160	
蜂巣状分葉エコー	16	(17.4%)	3	(4.4%)	19	(11.9%)
不連続な分葉エコー	9	(9.8%)	5	(7.4%)	14	(8.8%)
点状高エコー	61	(66.3%)	52	(76.5%)	113	(70.6%)
索状高エコー	48	(52.2%)	38	(55.9%)	86	(53.8%)
嚢胞	11	(12.0%)	5	(7.4%)	16	(10.0%)
分枝膵管拡張	10	(10.9%)	17	(25.0%)	27	(16.9%)
膵管辺縁高エコー	36	(39.1%)	23	(33.8%)	59	(36.9%)

表3 平均発症年齢

	早期慢性膵炎	確診・準確診例
全体	56.7	53.1
男性	56.7	52.7
女性	56.6	55.0

わけて検討した。アルコール性では飲酒歴を含めた3項目陽性の症例が過半数を占めていた(図2)。一方、特発性ではほぼ全例が臨床徴候2項目のみの陽性であった。日常診療において、膵外分泌機能検査であるBT-PABA試験(PFD試験)を外来で施行可能な施設は限られる。このため、特発性では大部分の症例で「反復する上腹部痛発作」ならびに「血中または尿中膵酵素値の異常」の2項目陽性と画像所見をもって早期慢性膵炎と診断していた。

#### 6) 画像所見

ERCPで早期慢性膵炎の画像所見を診断された症例は11.3%であった。EUSによる主な画像所見は、点状高エコー(70.6%)、索状高エコー(53.8%)であった(表2)。

#### 7) 平均発症年齢

平均発症年齢は56.7歳と、確診・準確診例の平均発症年齢53.1歳に比べてむしろ高齢であるという結果であった(表3)。

#### 8) 診断の変化

経過中に慢性膵炎の診断に変化があった症例は160例中10例(6.3%)あり、5例が疑診から早期に、3例が早期から準確診に、2例が早期か

ら確診に進行した。

#### D. 考察

本研究は全国調査により、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。二次調査で報告された160例の解析では、女性の比率が高い、特発性が多いなど慢性膵炎確診・準確診例と患者像が異なることが明らかとなった。さらに平均発症年齢が、確診・準確診例よりも高齢であった。これらの結果は、確診・準確診に進行するという意味での、“真の”早期慢性膵炎を十分な感度と特異度を持って拾い上げられていない可能性を示唆する。

感度が低い可能性として、純エタノール換算で1日あたり80グラムという診断基準が厳格なため、アルコール性の早期慢性膵炎が十分に拾い上げられていない可能性が考えられる。最近、Kumeら<sup>4)</sup>は症例対照研究により、日本人における1日あたりの飲酒量と慢性膵炎リスクの関係を報告している。1日あたりの飲酒量が純エタノール換算で60~80グラムの群において、慢性膵炎リスクは9.3倍と急上昇していた。すなわち、1日あたりの飲酒量が60グラムから80グラム未満の症例は、早期慢性膵炎の診断基準のうち飲酒歴に関する項目を満たさないが、

高い慢性膵炎リスクを有することになる。2011年にアルコール性肝障害の診断基準がアルコール医学生物学研究会により改訂され、1日あたり純エタノール換算60g以上の飲酒が過剰な飲酒と定義されている<sup>5)</sup>ことにも留意が必要であろう。

一方、機能性胃腸症（functional dyspepsia；FD）などの非膵疾患や確診・準確診に進行しない症例、早期というよりは軽症と呼ぶべき症例が混入している可能性もある。膵傷害の特異性という点では、急性膵炎の既往がヒントになるのかもしれない。今後の解析により、これらの点が明らかとなることが期待される。

#### E．結論

早期慢性膵炎の患者集団のプロファイルは慢性膵炎確診・準確診例と異なっていた。現行の診断基準が十分な感度・特異度を持って、"真の"早期慢性膵炎を拾い上げていない可能性があると考えられた。

#### 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. 正宗 淳，菊田和宏，安藤 朗，他．早期慢性膵炎の全国調査．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26年度 総括・分担研究報告書 127-144, 2015
3. 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.
4. Kume K, Masamune A, Ariga H, et al. Alcohol consumption and the risk for developing pancreatitis: a case-control study in Japan. *Pancreas*. 2015;44:53-58.
5. アルコール医学生物学研究会：JASBRA アルコール性肝障害診断基準（2011年版），アルコール医学生物学研究会，旭川，2012

#### G．研究発表

##### 1．論文発表

- 1) 正宗 淳，下瀬川徹．全国調査からみた早期慢性膵炎の実態．*医学のあゆみ* 2016;256:147-151.

##### 2．学会発表

- 1) 正宗 淳，竹山宜典，下瀬川徹．早期慢性膵炎の全国疫学調査．第101回日本消化器病学会総会 2015年4月23-25日 - 仙台 -

#### 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

No :  施設 :  受付通し番号 :  (4ケタで入力)

## 早期慢性膵炎症例調査票

2011年1月1日から12月31日までの間に入院あるいは外来受診した早期慢性膵炎患者を対象にしています

(日付は西暦から、区切りはピリオドかスラッシュで入力して下さい)

施設名  診療科名

記入医師氏名  記載データ取得日

患者認識番号(カルテ番号とは異なる任意の番号にして下さい)

貴科施設初診日

性別  男  女  不明 年齢  歳 (2013年現在)

身長  m (身長はmです。ご注意下さい) 体重  kg BMI (自動計算)

初めて腹痛などの症状を発症した年齢  歳

### I. 診断 (日付は西暦から、区切りはピリオドかスラッシュで入力して下さい)

1. 早期慢性膵炎診断確定日  (早期慢性膵炎の診断基準を満たした日を慢性膵炎診断日とする)

早期例の診断根拠  
(複数選択可)

臨床・検査所見

腹痛  血中尿中膵酵素の異常  アルコール歴(≥80g/日)  BT-PABA試験 (PFD試験)

画像所見

EUS  蜂巣状分葉エコー  不連続な分葉エコー  点状高エコー  索状高エコー

嚢胞  分枝膵管拡張  膵管辺縁高エコー

ERCP  3本以上の分枝膵管の不整拡張

慢性膵炎臨床診断基準2001を用いて診断した場合の診断

確診  準確診  臨床疑診  その他(  )

初診時から病期の進行はありますか？(診断基準2009を用いてお答えください)

進行した  進行していない  不明

進行した場合、診断はどのように変わりましたか？

早期から確診  早期から準確診  
 臨床疑診から早期  その他(  )

早期から準確診または確診へと進行した場合、どれ位の時間で診断が変わりましたか？

期間  年  不明

2. 主治医が推定する成因

アルコール

高脂血症

急性膵炎

特発性

副甲状腺機能亢進症

自己免疫性膵炎

遺伝性(  )

慢性腎不全

薬物(  )

家族性

胆石

その他(  )

II. 生活歴、既往歴 (日付は西暦から、区切りはピリオドかスラッシュで入力して下さい)

エタノール80gの目安：日本酒4合、ビール1.8L、赤ワイン670ml、焼酎25度2合

1. 飲酒歴
- 毎日飲酒(エタノール80g以上)  週3回から6回  飲酒歴あるが現在飲酒していない  不明  
 毎日飲酒(エタノール80g未満)  週2回以下  飲酒歴なし  その他( )

最終飲酒日

主たるアルコールの種類(複数選択可)

- 日本酒  ビール・発泡酒  ワイン  ウイスキー  焼酎  不明  その他( )

(注)アルコール量換算目安：日本酒1合 20.2g、ビール(5.5%) 350ml 15.4g、赤ワイン(グラス1杯60ml) 7.2g、ウイスキー(40%) (30ml) 9.6g、焼酎40度1合 57.6g、焼酎25度1合 36g

摂取量  g(アルコール換算)/週 × (  歳 ~  歳 )    
 g(アルコール換算)/週 × (  歳 ~  歳 )    
 g(アルコール換算)/週 × (  歳 ~  歳 )    
 合計

断酒指導  有  無  不明

断酒指導の内容  外来での節酒指導  専門施設へ受診  その他( )  
 外来での断酒指導  専門施設へ入院

断酒指導の効果  断酒継続  節酒継続  一時的に断酒  一時的に節酒  なし  不明

2. 喫煙歴
- 現在喫煙している  喫煙の既往(現在は喫煙していない)  喫煙歴なし  不明

喫煙量  本/日 (  歳 ~  歳 )   
 本/日 (  歳 ~  歳 )   
 本/日 (  歳 ~  歳 )   
 喫煙B. I.

3. 併存疾患 (複数選択可)

- |  |                                   |                                  |                                 |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> アルコール性肝障害 ( <input type="checkbox"/> 脂肪肝 <input type="checkbox"/> 肝炎 <input type="checkbox"/> 肝硬変 ) | <input type="checkbox"/> 膵癌       | <input type="checkbox"/> 総合失調症   | <input type="checkbox"/> 潰瘍性大腸炎 |
| <input type="checkbox"/> 胆嚢結石症   | <input type="checkbox"/> 胃癌       | <input type="checkbox"/> 薬物依存症   | <input type="checkbox"/> クローン病  |
| <input type="checkbox"/> 総胆管結石症  | <input type="checkbox"/> 食道癌      | <input type="checkbox"/> 不眠症     | <input type="checkbox"/> 胃潰瘍    |
| <input type="checkbox"/> 急性膵炎  | <input type="checkbox"/> 大腸癌      | <input type="checkbox"/> ウイルス性肝炎 | <input type="checkbox"/> 十二指腸潰瘍 |
| <input type="checkbox"/> 自己免疫性膵炎   | <input type="checkbox"/> 肺癌       | <input type="checkbox"/> 脳血管障害   | <input type="checkbox"/> その他( ) |
| <input type="checkbox"/> IgG4関連硬化性胆管炎  | <input type="checkbox"/> 肝細胞癌     | <input type="checkbox"/> 心筋梗塞    |                                 |
| <input type="checkbox"/> ミクリッツ病  | <input type="checkbox"/> 胆嚢癌      | <input type="checkbox"/> 狭心症     |                                 |
| <input type="checkbox"/> 後腹膜線維症  | <input type="checkbox"/> 胆管癌      | <input type="checkbox"/> 高血圧症    |                                 |
| <input type="checkbox"/> その他のIgG4関連疾患( )   | <input type="checkbox"/> アルコール依存症 | <input type="checkbox"/> COPD    |                                 |

4. 急性膵炎の既往  有  無  不明

歳 重症度  軽症  中等症  重症  不明  
 歳 重症度  軽症  中等症  重症  不明  
 歳 重症度  軽症  中等症  重症  不明  
 歳 重症度  軽症  中等症  重症  不明  
 歳 重症度  軽症  中等症  重症  不明

5. 家族歴
- 急性膵炎あり  親  兄弟  子  その他( )
- 慢性膵炎あり  親  兄弟  子  その他( )
- 膵癌あり  親  兄弟  子  その他( )
- 糖尿病あり  親  兄弟  子  その他( )

### Ⅲ. 症状

#### 1. 疼痛

有 無 不明

疼痛発症年齢  歳 疼痛が無くなった年齢  歳

疼痛の間隔 間歇性 持続性 不明

疼痛の部位 心窩部 右季肋部 下腹部 その他( )  
左季肋部 臍周囲部 背部

鎮痛薬使用状況 鎮痛薬不要 頓用で使用 常時内服 頻回に注射が必要 その他( )

#### 2. 糖尿病

有 無 不明 診断日

糖尿病の病型 糖尿病 1型糖尿病 2型糖尿病 その他( )

糖尿病合併症 なし 神経症 心筋梗塞 壊疽 その他( )  
網膜症 腎症 脳梗塞 不明

#### 3. 消化不良

有 無 不明 脂肪便 有 無 不明 排便回数 回/日

**IV. 検査結果** (日付は西暦から、区切りはピリオドかスラッシュで入力して下さい)

**A) 画像所見(もっとも新しい所見を記載して下さい)**

最終画像検査日   US  CT  ERCP  MRCP, MRI  EUS  その他(  )

1回前の画像検査日   US  CT  ERCP  MRCP, MRI  EUS  その他(  )

1. US検査  有  無  不明 施行日

- |   |                                   |  |
|---|-----------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> 音響効果を伴う膵内高エコー(膵石エコー) | <input type="checkbox"/> 膵嚢胞      | <input type="checkbox"/> 異常所見なし                      |
| <input type="checkbox"/> 点状高エコー               | <input type="checkbox"/> 主膵管拡張    | <input type="checkbox"/> その他( <input type="text"/> ) |
| <input type="checkbox"/> 索状高エコー               | <input type="checkbox"/> 分枝膵管拡張   |  |
| <input type="checkbox"/> 蜂巣状分葉エコー             | <input type="checkbox"/> 膵管辺縁高エコー |  |
| <input type="checkbox"/> 不連続な分葉エコー            | <input type="checkbox"/> 膵腫瘍      |  |

2. CT検査  有  無  不明 施行日

- |                                     |                                     |  |
|-------------------------------------|-------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> 膵実質石灰化(単発) | <input type="checkbox"/> 膵辺縁の不規則な凹凸 | <input type="checkbox"/> 膵腫瘍                         |
| <input type="checkbox"/> 膵実質石灰化(複数) | <input type="checkbox"/> 主膵管拡張      | <input type="checkbox"/> 異常所見なし                      |
| <input type="checkbox"/> 膵管内結石(膵石)  | <input type="checkbox"/> 膵嚢胞        | <input type="checkbox"/> その他( <input type="text"/> ) |

3. ERCP検査  有  無  不明 施行日

- びまん性主膵管不整拡張  有  無 有の場合  頭部  体部  尾部
- びまん性分枝膵管不整拡張  高度  中等度  軽度  なし
- 膵石・非陽性膵石・蛋白栓  有  無 有の場合  膵石  非陽性膵石  蛋白栓
- 狭窄(途絶)部より乳頭側の限局性主膵管不整拡張  有  無 有の場合  頭部  体部  尾部
- 狭窄(途絶)部より乳頭側の限局性分枝膵管不整拡張  有  無 有の場合  頭部  体部  尾部
- 主膵管単純拡張  有  無
- 主膵管狭窄  びまん性  限局性(  )%  なし
- 主膵管途絶  頭部  体部  尾部  なし
- 胆管狭窄  有  無
- 胆管拡張  有  無
- 嚢胞  有  無 有の場合  頭部  体部  尾部

4. MRCP検査  有  無  不明 施行日

- 磁場強度テスラ(T)  1未満  1  1.5  3  不明  その他(  )
- |  |
|--|
| <input type="checkbox"/> 主膵管の不整な拡張と共に膵全体に不均一に分布する分枝膵管の不規則な拡張 |
| <input type="checkbox"/> 主膵管の狭窄より十二指腸乳頭側の主膵管および分枝膵管の拡張       |
| <input type="checkbox"/> その他( <input type="text"/> )         |

5. EUS検査  有  無  不明 施行日

(最も古いもの)

- |   |                                   |  |
|---|-----------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> 音響効果を伴う膵内高エコー(膵石エコー) | <input type="checkbox"/> 膵嚢胞      | <input type="checkbox"/> その他( <input type="text"/> ) |
| <input type="checkbox"/> 点状高エコー               | <input type="checkbox"/> 主膵管拡張    |  |
| <input type="checkbox"/> 索状高エコー               | <input type="checkbox"/> 分枝膵管拡張   |  |
| <input type="checkbox"/> 蜂巣状分葉エコー             | <input type="checkbox"/> 膵管辺縁高エコー |  |
| <input type="checkbox"/> 不連続な分葉エコー            | <input type="checkbox"/> 異常所見なし   |  |

EUS検査

(最新のもの)

- |   |                                   |  |
|---|-----------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> 音響効果を伴う膵内高エコー(膵石エコー) | <input type="checkbox"/> 膵嚢胞      | <input type="checkbox"/> その他( <input type="text"/> ) |
| <input type="checkbox"/> 点状高エコー               | <input type="checkbox"/> 主膵管拡張    |  |
| <input type="checkbox"/> 索状高エコー               | <input type="checkbox"/> 分枝膵管拡張   |  |
| <input type="checkbox"/> 蜂巣状分葉エコー             | <input type="checkbox"/> 膵管辺縁高エコー |  |
| <input type="checkbox"/> 不連続な分葉エコー            | <input type="checkbox"/> 異常所見なし   |  |

※EUS検査を複数回施行している場合、最も古い所見と最新の所見を御記入下さい

**V. 治療** (日付は西暦から、区切りはピリオドかスラッシュで入力して下さい)

前医での慢性膵炎治療の有無  有  無  不明

1. 現在行っている慢性膵炎に対する治療

脂肪制限食  有  無  不明 有の場合、脂肪制限量  g/日

消化酵素薬	使用目的	消化酵素薬名	使用量 (1日あたり)		
疼痛	<input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無	<input type="text"/>	<input type="text"/> g	<input type="radio"/> 有効 <input type="radio"/> 無効 <input type="radio"/> 不明	
消化不良	<input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無	<input type="text"/>	<input type="text"/> g	<input type="radio"/> 有効 <input type="radio"/> 無効 <input type="radio"/> 不明	
体重減少	<input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無	<input type="text"/>	<input type="text"/> g	<input type="radio"/> 有効 <input type="radio"/> 無効 <input type="radio"/> 不明	使用后増加した体重 <input type="text"/> Kg

**経口蛋白分解酵素阻害薬**  現在使用中  過去に使用時期あり  使用した時期なし  不明

メシル酸カモスタット  有効  無効  不明 種類  先発品(フオイバン)  後発品

蛋白分解酵素阻害薬使用中の例: 開始日

蛋白分解酵素阻害薬使用開始時の疼痛の有無  有  無  不明

蛋白分解酵素阻害薬使用の目的  除痛  急性増悪の予防  不明  急性増悪に対する治療  病気進行の阻害  その他( )

**注射用蛋白分解酵素阻害薬**  現在使用中  過去に使用時期あり  使用した時期なし  不明

蛋白分解酵素阻害薬名   有効  無効  不明

蛋白分解酵素阻害薬使用中の例: 開始日

蛋白分解酵素阻害薬使用開始時の疼痛の有無  有  無  不明

蛋白分解酵素阻害薬使用の目的  除痛  急性増悪の予防  不明  急性増悪に対する治療  病気進行の阻害  その他( )

鎮痛剤  有  無  不明

NSAID( )	<input type="radio"/> 有効 <input type="radio"/> 無効 <input type="radio"/> 有効性不明 <input type="radio"/> 使用していない	
ペンタゾシン	<input type="radio"/> 有効 <input type="radio"/> 無効 <input type="radio"/> 有効性不明 <input type="radio"/> 使用していない	ペンタゾシン中毒 <input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 不明
麻薬( )	<input type="radio"/> 有効 <input type="radio"/> 無効 <input type="radio"/> 有効性不明 <input type="radio"/> 使用していない	
その他( )	<input type="radio"/> 有効 <input type="radio"/> 無効 <input type="radio"/> 有効性不明 <input type="radio"/> 使用していない	

胃酸分泌抑制薬  有  無  不明

H <sub>2</sub> ブロッカー	<input type="radio"/> 有効 <input type="radio"/> 無効 <input type="radio"/> 有効性不明 <input type="radio"/> 使用していない
PPI	<input type="radio"/> 有効 <input type="radio"/> 無効 <input type="radio"/> 有効性不明 <input type="radio"/> 使用していない
その他( )	<input type="radio"/> 有効 <input type="radio"/> 無効 <input type="radio"/> 有効性不明 <input type="radio"/> 使用していない

抗コリン薬  有  無  不明  有効  無効  不明

その他薬剤1   有効  無効  不明

その他薬剤2   有効  無効  不明

2. 糖尿病治療  有  無  不明

食事療法  有  無  不明 食事療法有りの場合、総カロリー量  Kcal/日

	使用薬名	1日使用量
α-グルコシダーゼ阻害薬	<input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 不明 <input type="text"/>	<input type="text"/> mg
スルホニル尿素薬	<input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 不明 <input type="text"/>	<input type="text"/> mg
ビグアナイド薬	<input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 不明 <input type="text"/>	<input type="text"/> mg
チアゾリジン誘導体	<input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 不明 <input type="text"/>	<input type="text"/> mg
DPP4阻害薬	<input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 不明 <input type="text"/>	<input type="text"/> mg
インスリン治療	<input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 不明	
	インスリン1 <input type="text"/>	<input type="text"/> 単位
	インスリン2 <input type="text"/>	<input type="text"/> 単位
	インスリン3 <input type="text"/>	<input type="text"/> 単位
その他の薬剤	<input type="text"/>	<input type="text"/>

IV. 検査結果(続き) (日付は西暦から、区切りはピリオドかスラッシュで入力して下さい)

B) 膵外分泌機能検査 (BT-PABA試験はもっとも新しい結果を2回分、それ以外は記録があれば記載して下さい)

1. BP-PABA試験 (PFD試験)  有  無

1回目  % 施行日

2回目  % 施行日

C) 糖尿病関連検査(もっとも新しい結果を記載して下さい)

75gOGTT  糖尿病型  境界型  正常型 施行日

HbA1c (JDS)  % 施行日

空腹時血糖  mg/dl 随時血糖  mg/dl (食後  時間)

D) 一般血液検査(もっとも新しい結果を記載して下さい)

1. 一般血液検査 施行日

赤血球数   $10^6/\mu\text{l}$

ヘモグロビン  g/dl HCT  %

血小板数   $10^3/\mu\text{l}$  総蛋白  g/dl

白血球数   $/\mu\text{l}$

白血球分類 好中球  % リンパ球  % 単球  %

好塩基球  % 好酸球  % その他  %

CRP  mg/dl 血沈  mm (1時間値)

AST  IU/l ALT  IU/l 総ビリルビン  mg/dl

ALP  IU/l  $\gamma$ -GTP  IU/l アルブミン  g/dl

総コレステロール  mg/dl LDLコレステロール  mg/dl

HDLコレステロール  mg/dl

中性脂肪  mg/dl IgG4  mg/dl

2. 酵素 施行日

	単位	正常下限値	正常上限値	
アミラーゼ	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> ~ <input type="text"/>	<input type="radio"/> 高値 <input type="radio"/> 正常 <input type="radio"/> 低値
膵型アミラーゼ	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> ~ <input type="text"/>	<input type="radio"/> 高値 <input type="radio"/> 正常 <input type="radio"/> 低値
リパーゼ	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> ~ <input type="text"/>	<input type="radio"/> 高値 <input type="radio"/> 正常 <input type="radio"/> 低値

No : 0

施設 :

## VI. 転帰

(日付は西暦から、区切りはピリオドかスラッシュで入力して下さい)

1. 予後  生存  死亡  不明 確認日

### 2. 生存例の転帰

社会的復帰度  
(記入時点)

- 日常生活に支障なし
- 職業を軽労作のものに変更した
- 仕事はできないが身の回りのことはできる
- 身の回りのことに時々介護が必要になる
- ほとんどのことに介護が必要になる
- 入院が必要( )
- 不明

ご協力ありがとうございました

東北大学消化器内科

〒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/suizo@gastroente.med.tohoku.ac.jp

## 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 臨床教授

### 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）  
安藤学朗（滋賀医科大学医学部消化器内科），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））

### 【研究要旨】

慢性膵炎では膵の実質細胞の減少と線維化の進行の程度により膵内外分泌機能低下の程度は異なる。急性膵炎様の腹痛と血中膵酵素上昇を示す代償期、膵の荒廃により膵内外分泌機能が低下する非代償期の各病期に対して、膵外分泌能を考慮した適切な栄養療法を行うことが重要である。しかし、一般的に膵疾患では低脂肪食という概念が固定化され、慢性膵炎の各病期によって必要熱量、脂質、蛋白質量が異なることはあまり知られていない。昨年度は本研究班の参加施設とその関連施設に対して、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。本年度は各施設の慢性膵炎の食事箋をもとに、具体的な食材毎の脂肪含量、食事のメニューを作成し、慢性膵炎患者の日々の献立に役立つ情報を提供する。

### 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。慢性膵炎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30-35 kcalが推奨されている。脂肪摂取量は40-60 g/日あるいは全カロリーの30-40%が目安となる<sup>1)</sup>。本年度は慢性膵炎患者用に実際の栄養療法に役立つ情報提供の資料を作成する。

### B. 研究方法

代償期、非代償期の総熱量、炭水化物、脂肪、蛋白質の量を算定し、具体的なメニューを作成

する。本研究は患者のデータ、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

総カロリーは代償期30-35kcal/kg BW/day、非代償期は30-35kcal/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1.2-1.3g/kg BW/dayを目安として、メニューを作成中である。食材に含まれる脂肪量については食品常用量（g）に含まれるカロリー（kcal）脂肪量、（g）を写真で具体的に提示する。

### D. 考察

慢性膵炎患者の栄養療法について、医師、看護師、栄養士のみならず、患者とその家族が実地で行える栄養療法を啓発することで、非代償期の低栄養状態を回避し、慢性膵炎の予後の向上に役立つことが期待できる。

E . 結論

慢性膵炎の各病期における適切な栄養療法の周知は予後の改善に役立つと思われる。

G . 研究発表

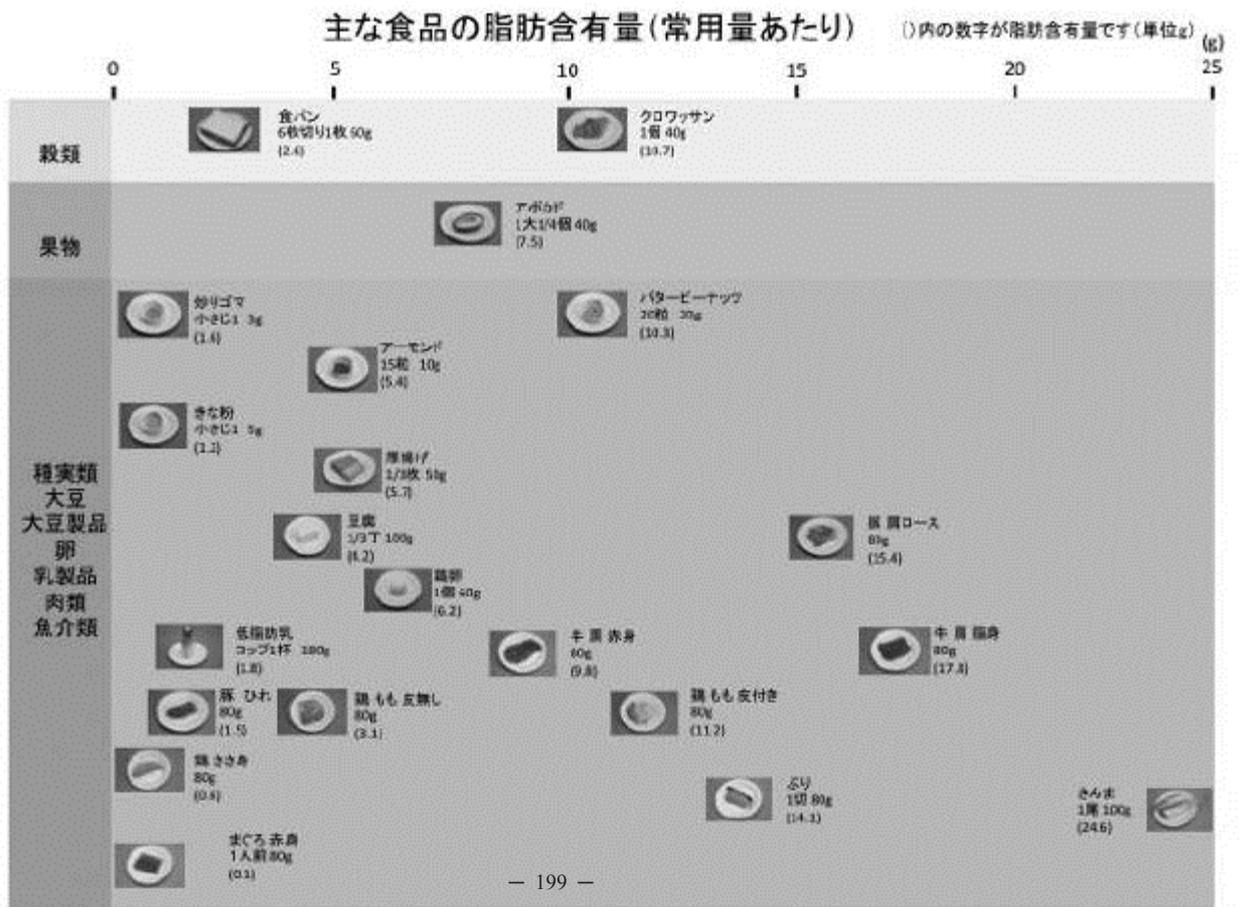
- 1. 論文発表 該当なし
- 2. 学会発表 該当なし

F . 参考文献

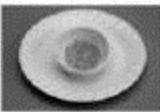
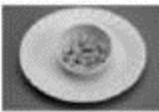
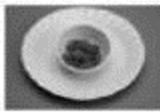
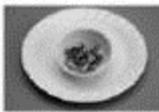
- 1. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 . 慢性膵炎の断酒・生活指導指針 . 膵臓 2010; 25: 617-681

H . 知的財産権の出願・登録状況 ( 予定を含む )

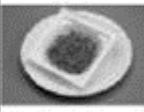
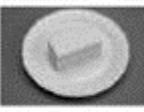
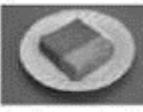
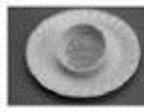
- 1. 特許取得 該当なし .
- 2. 実用新案登録 該当なし .
- 3. その他 該当なし .



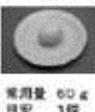
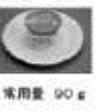
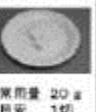
種実類

食品名	炒りゴマ	バターピーナッツ	アーモンド	くるみ
常用量 目安	 常用量 3g 目安 小さじ1	 常用量 20g 目安 20粒	 常用量 10g 目安 10粒	 常用量 10g 目安 5-6粒
脂質(g)	1.6	10.3	5.4	6.9
熱量(kcal)	18	118	61	67
蛋白質(g)	0.6	5.1	1.9	1.5
炭水化物(g)	0.6	3.6	2.2	1.2

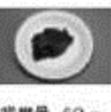
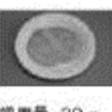
大豆・大豆製品

食品名	納豆	木綿豆腐	厚揚げ	きな粉	高野豆腐
常用量 目安	 常用量 40g 目安 1パック	 常用量 100g 目安 1/3丁	 常用量 50g 目安 1/3枚	 常用量 5g 目安 小さじ1	 常用量 10g 目安 1/2~1/3枚
脂質(g)	4.0	4.2	5.7	1.2	3.3
熱量(kcal)	80	72	75	22	53
蛋白質(g)	6.6	6.6	5.4	1.8	4.9
炭水化物(g)	4.8	1.6	0.5	1.6	0.6

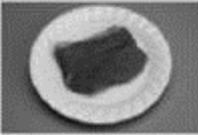
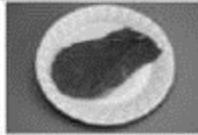
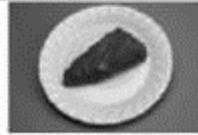
卵・乳製品・マヨネーズ

食品名	鶏卵 (全卵)	牛乳	低脂肪乳	調整豆乳	ヨーグルト (原糖加糖)	ヨーグルト (高糖)	チーズ	マヨネーズ (全卵型)
常用量 目安	 常用量 60g 目安 1個	 常用量 180g 目安 コップ1杯	 常用量 180g 目安 コップ1杯	 常用量 180g 目安 コップ1杯	 常用量 90g	 常用量 90g	 常用量 20g 目安 1枚	 常用量 10g
脂質(g)	6.2	6.8	1.8	6.5	0.2	2.7	5.2	7.5
熱量(kcal)	91	121	83	115	60	56	68	70
蛋白質(g)	7.4	5.9	6.8	5.8	3.9	3.2	4.5	0.2
炭水化物 (g)	0.2	8.6	9.9	8.6	10.7	4.4	0.3	0.5

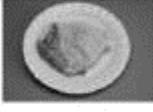
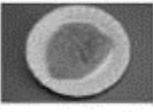
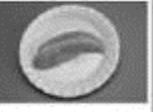
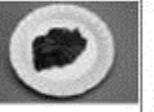
豚肉

食品名	豚肩赤身	豚肩ロース	豚ひれ	鶏レバー	豚 プレスハム	豚 ベーコン	豚 ウインナー
常用量 目安	 常用量 80g 目安 1人前	 常用量 80g 目安 1人前	 常用量 80g 目安 1人前	 常用量 60g 目安 1人前	 常用量 30g 目安 2枚	 常用量 15g 目安 1枚	 常用量 30g 目安 2本
脂質(g)	3.0	15.4	1.5	2	4.2	5.9	8.6
熱量(kcal)	100	202	92	77	59	61	96
蛋白質(g)	16.7	13.7	18.2	12.2	5	1.9	4
炭水化物 (g)	3.0	0.1	0.2	1.5	0.4	0.0	0.9

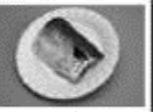
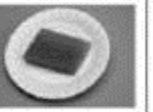
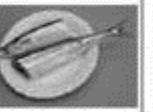
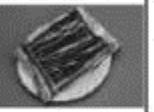
### 牛肉

食品名	牛肩 脂身	牛肩 赤身	牛 ひれ
常用量 目安	 常用量 80g	 常用量 80g	 常用量 80g
脂質(g)	17.8	9.8	12
熱量(kcal)	229	161	178
蛋白質(g)	14.2	16.2	15.3
炭水化物(g)	0.2	0.2	0.2

### 鶏肉

食品名	鶏 もも 皮付き	鶏 もも 皮無し	鶏 むね 皮無し	鶏 ささ身	鶏 レバー
常用量 目安	 常用量 80g	 常用量 80g	 常用量 80g	 常用量 80g	 常用量 80g
脂質(g)	11.2	3.1	1.2	0.6	1.9
熱量(kcal)	160	93	86	84	67
蛋白質(g)	13	15	17.8	18.4	11.3
炭水化物(g)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4

### 魚介類

食品名	ぶり	さば	まぐろ 赤身	さんま	うなぎ(蒲焼き)
常用量 目安	 常用量 80g 目安 1切	 常用量 80g 目安 1切	 常用量 80g 目安 1人前	 常用量 100g 目安 1尾	 常用量 80g 目安 1串
脂質(g)	14.1	9.7	0.1	24.6	12.6
熱量(kcal)	206	162	74	310	176
蛋白質(g)	17.1	16.6	17.3	18.5	13.8
炭水化物(g)	0.2	0.2	0.1	0.1	1.9

## 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

京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学 特任教授

共同研究者

阪上順一，保田宏明，加藤隆介，土井俊文，三宅隼人

（京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学）

十亀義生（京都府立医科大学大学院医学研究科総合医療・医学教育学），伊藤鉄英（九州大学大学院医学研究院病態制御科学（第三内科）大学内科学第三講座），正宗 淳（東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野）

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えられた、慢性膵炎疼痛に対する成分栄養剤の有効性の検証と標準化を目指し、同剤による慢性膵炎疼痛治療の啓発を計るものである。

2014年度は、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。

2015年度は、京滋地区（京都府、滋賀県）の歯科・形成を除くすべての医療機関（3266医療機関）に対して成分栄養剤による慢性膵炎患者の疼痛対策の認知度を把握するために調査を実施した。慢性膵炎の疼痛対策において、一般臨床医の66%が食事療法（脂肪制限）を指導すると回答しているにもかかわらず、脂肪含有量がきわめて少ない成分栄養剤が膵疾患に保険適応を持つことを知っている医師は28%と低率であった。慢性膵炎の腹痛に成分栄養剤を毎回使用する（0%）、時々使用する（4%）で、大変有用である（2%）、まあまあ有用である（18%）、有用と思わない（3%）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 32%（・1ヶ月未満（37%））となっていた。

慢性膵炎疼痛対策としての成分栄養剤の使用を慢性膵炎診療のエキスパート（2014年度）と一般臨床医（2015年度）を対象に調査した。一般臨床医に対する成分栄養剤による慢性膵炎疼痛治療の認識は十分進んでいないことが推定されたが、投与量・投与期間については、エキスパート、一般臨床医とも1包80g～2包160g 1ヶ月未満の回答が多かった。

### 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1)ほうが長く服用できていた（図1～3）。

これらの検討成績から日本消化器病学会慢性膵炎診療ガイドライン（2015）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」との解説を付記された。

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、ならびに本治療法の啓発を目的としている。

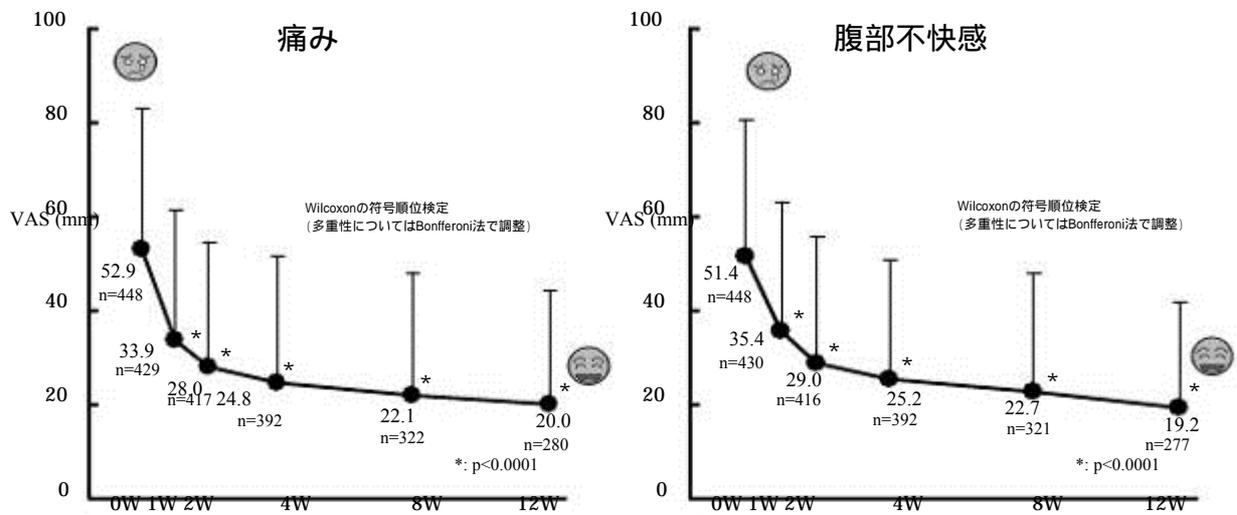


図1 慢性膵炎の痛み / 腹部不快感に対するエレンタールの効果

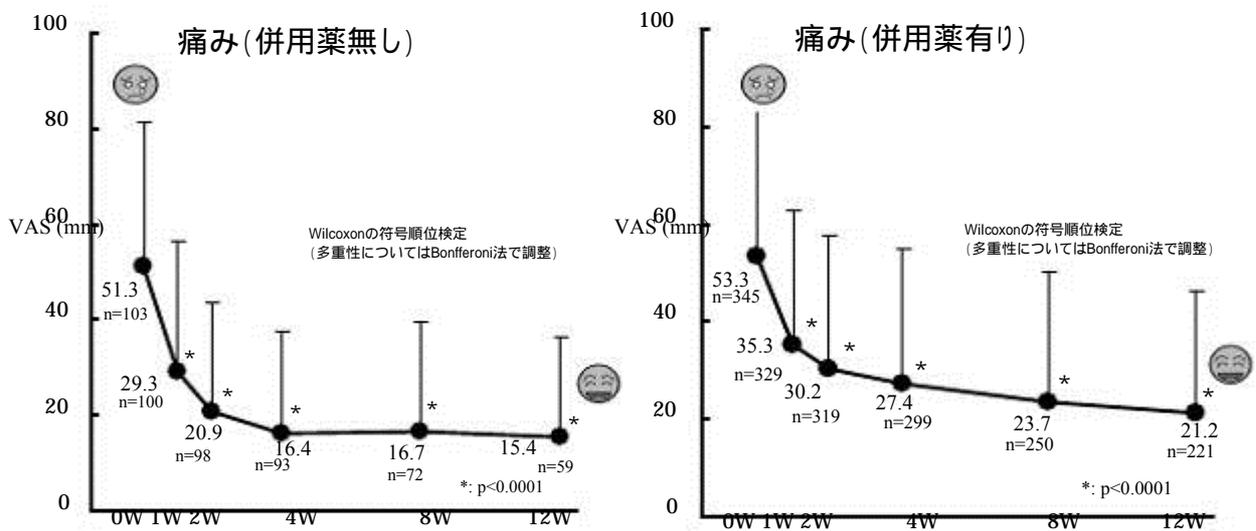


図2 併用薬の有無でみた慢性膵炎の痛みに対するエレンタールの効果

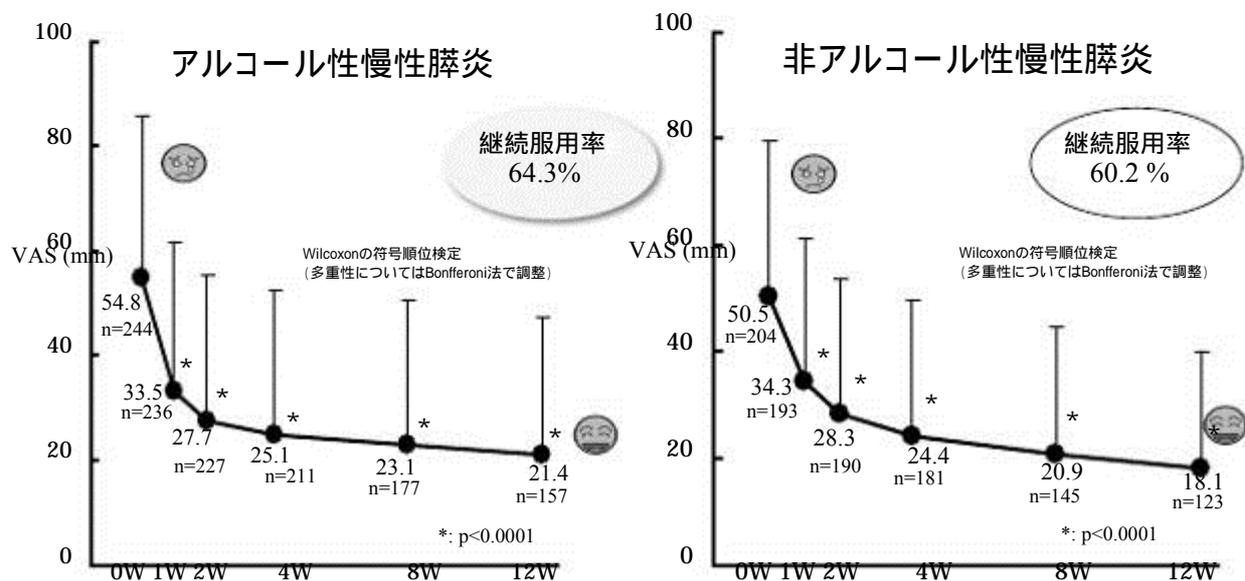


図3 成因別でみた慢性膵炎の痛みに対するエレンタールの効果

## B．研究方法と対象

京滋地区の歯科・形成を除く3266医療機関（京都府2420医療機関，滋賀県846医療機関）に対する慢性膵炎疼痛対策としての経腸栄養の調査を実施した．

調査はアンケート形式で郵送発信 / FAX 返信とし，平成27年12月4～9日発信 / 同12月20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．先生の勤務先は，いずれですか？
- 質問2．先生のご専門分野は何ですか？
- 質問3．「慢性膵炎診断基準2009」はご存知ですか？
- 質問4．慢性膵炎を疑われる症状をお持ちの方にどのような検査を実施されていますか？
- 質問5．慢性膵炎と診断された症例のうち，確診例，準確診例，早期慢性膵炎例，疑診例は年間どれくらいおられますか？
- 質問6．慢性膵炎の代償期で腹痛を有する症例の治療についてお伺いします．  
禁酒を中心とした生活指導に併せ，食事療法（脂肪制限）についても指導されていますか？

- 質問7．食事療法（脂肪制限）の指導を行う際，栄養剤は使用されていますか？
- 質問8．問7で栄養剤を使用しているとお答えされた方にお伺いします．  
栄養剤は主にどのようなものを使用されていますか？
- 質問9．成分栄養剤「エレンタール」には，膵疾患の適応があることをご存知ですか？
- 質問10．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11．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？
- 質問12．腹痛時の initial dose として使用されている内服量は？
- 質問13．腹痛時の initial dose として使用されている内服の投与方法は？
- 質問14．また「エレンタール」の投与期間はどれくらいですか？
- 質問15．腹痛が軽減したあと「エレンタール」の継続服用は必要と思われますか？

アンケートにご協力をお願いします

1. 先生の勤務先は、いずれですか？  にチェックしてください  
 開業医 病院勤務医 大学勤務医 その他

2. 先生のご専門分野は何ですか？  にチェックしてください（複数回答可）

内科系	内科 呼吸器科 消化器科 胃腸科 循環器科 神経内科 気管食道科
外科系	外科 整形外科 形成外科 美容外科 脳神経外科 呼吸器外科 心臓血管外科 肛門科
小児科系	小児科 小児外科
眼科系	眼科
耳鼻咽喉科系	耳鼻咽喉科
皮膚・泌尿器科系	性病科 皮膚科 泌尿器科 皮膚泌尿器科
産婦人科系	産婦人科 産科 婦人科
精神科系	精神科 神経科 心療内科
歯科系	歯科 矯正歯科 小児歯科 歯科口腔外科
その他	アレルギー科 リウマチ科 リハビリテーション科 放射線科 麻酔科

3. 「慢性膵炎診断基準 2009」はご存知ですか？  にチェックしてください

A. よく理解している B. まあまあ理解している C. あまり理解していない D. 知らない

4. 慢性膵炎を疑われる症状をお持ちの方にどのような検査を実施されていますか？  にチェックしてください  
 （複数回答可）

A. 問診（病歴聴取・身体診察） B. 血液検査（血中・尿中膵酵素） C. 胸・腹部単純X線撮影  
 D. 画像検査（US、CT、MRI、EUS、ERCP） E. 外分泌機能検査（BT-PABA） F. 内分泌機能検査（血糖値）  
 G. 血糖自己測定

5. 慢性膵炎と診断された症例のうち、確診例、準確診例、早期慢性膵炎例、疑診例は年間どれくらいおられますか？

A. 確診（ ）人 B. 準確診（ ）人 C. 早期慢性膵炎（ ）人 D. 疑診（ ）人  
 E. 合計（ ）人/年

6. 慢性膵炎の代償期で腹痛を有する症例の治療についてお伺いします。  
 禁酒を中心とした生活指導に併せ、食事療法（脂肪制限）についても指導されていますか？  にチェックしてください

A. しっかりしている B. まあまあしている C. 患者にまかせている D. していない

7. 食事療法（脂肪制限）の指導を行う際、栄養剤は使用されていますか？  にチェックしてください

A. 使用している B. 時々使用している C. 使用したことがある D. 使用していない

整理番号：

8. 問7で栄養剤を使用しているとお答えされた方にお伺いします。  
栄養剤は主にどのようなものを使用されていますか？ に  してください

経腸栄養剤（医薬品）

A. 成分栄養剤（エレンタール） B. 消化態栄養剤（ツインライン） C. 半消化栄養剤（エンシュア/ラコール）

総合栄養食品及び主要濃厚栄養流動食（食品）

A. 消化態流動食（ペプチーノ） B. 半消化態流動食（メイバランス、アイソカル、メディエフ、テルミール、CZH  
iなど） C. 免疫調整栄養剤（インパクト、アノム、オキシバなど） D. 糖尿病用栄養剤（ディムス、インスロー、  
グルセルナなど） E. オンコロジ 用栄養剤（プロシュア） F. 腎不全用栄養剤（リーナレン、レナジー、アキュア、  
レナウェルなど） G. 呼吸不全用栄養剤（ブルモケア、ライフロン） H. 肝不全用栄養剤（ヘパス）  
I. その他（ ）

9. 成分栄養剤「エレンタール」には、膵疾患の適応があることをご存知ですか？ に  してください

A. 知っている B. 知らなかった

10. 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？ に  してください

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

11. 慢性膵炎の腹痛に成分栄養剤「エレンタール」は有効と思われませんか？ に  してください

A. 大変有用である B. まあまあ有用である C. 有用と思わない D. どちらとも言えない

問11で有用（AまたはB）とお考えの先生にお伺いします。（問12～15）

12. 腹痛時のinitial doseとして使用されている内服量は？ に  してください

A. 3包（240g）以上/日 B. 2包（160g）/日 C. 1包（80g）/日 D. わからない

13. 腹痛時のinitial doseとして使用されている内服の投与方法は？ に  してください

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

14. また「エレンタール」の投与期間はどれくらいですか？ に  してください

A. 1週間程度 B. 2週間～4週間 C. 1ヵ月以上 D. 3ヵ月以上 E. その他（ ）

15. 腹痛が軽減したあと「エレンタール」の継続服用は必要と思われませんか？ に  してください

A. 必要 B. 必要と思わない C. わからない D. その他（ ）

ご協力ありがとうございました。  
主任研究者 竹山宜典， 分担研究者 片岡慶正

整理番号：

## C. 研究結果

396医療機関からの有効回答を頂いた医師の勤務先（質問1）は、88%が開業医で、専門分野（質問2）は、内科系54%、外科系16%、小児科5%の順であった。

今回の調査対象では、「慢性膵炎診断基準2009」の認知度（質問3）は、知らないと返答した医師が35%で最多であった（図4）。

慢性膵炎を疑われる症状をお持ちの方にどのような検査をするかとの質問（質問4）に対しては、問診29%、血液検査29%、画像検査21%、内分泌検査13%だったが、外分泌検査は1%であった。

年間患者数は確診27%、準確診23%、早期慢性膵炎13%、疑診33%との回答であった（質問5）。

慢性膵炎の代償期で腹痛を有する症例の治療について、禁酒を中心とした生活指導に併せ、食事療法（脂肪制限）についても指導しているか（質問6）との質問に対して、しっかりしている13%、まあまあしている53%となっていた（図5）。その際の栄養剤の使用に関しては、80%が使用していなかった（質問7）（図6）。栄養剤を使用する医師に対する質問では、成分栄養剤（エレンタール）44%で半消化態栄養剤（エンシュア/ラコール）が56%となっており、消化態栄養剤（ツインライン）を使用する医師はみられなかった（質問8）。

成分栄養剤「エレンタール」に膵疾患の適応があることを知っている医師は28%であった（質問9）。慢性膵炎の腹痛に成分栄養剤「エレンタール」を使用したことがない医師が84%であった（質問10）（図7）。慢性膵炎の腹痛に成分栄養剤「エレンタール」は有効か、との質問に対しては、大変有用である2%、まあまあ有用である18%、有用と思わない3%の結果を得た（質問11）（図8）。

エレンタールの initial dose は1包（80g）/日あるいは2包（160g）/日が多く、分割投与が多い回答であった（質問12、（図9）13）（図10）。投与期間としては2～4週間が最多（23%）であった（質問14）（図11）。腹痛が軽減したあと「エレンタール」の継続服用については、15%が必要、

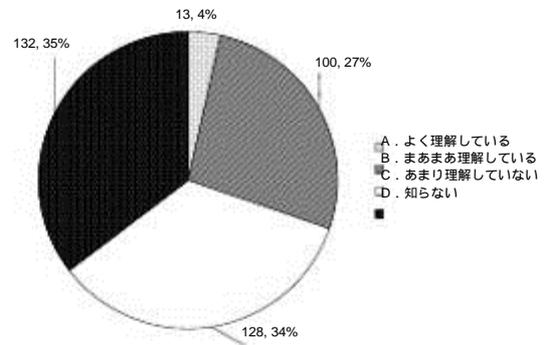


図4 質問3. 「慢性膵炎診断基準2009」はご存知ですか？

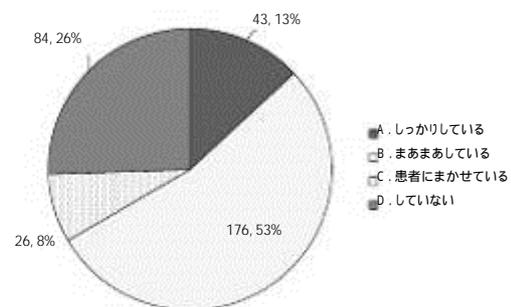


図5 質問6. 慢性膵炎の代償期で腹痛を有する症例の治療についてお伺いします。禁酒を中心とした生活指導に併せ、食事療法（脂肪制限）についても指導されていますか？

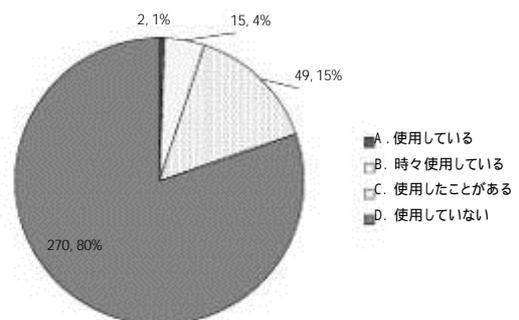


図6 質問7. 食事療法（脂肪制限）の指導を行う際、栄養剤は使用されていますか？

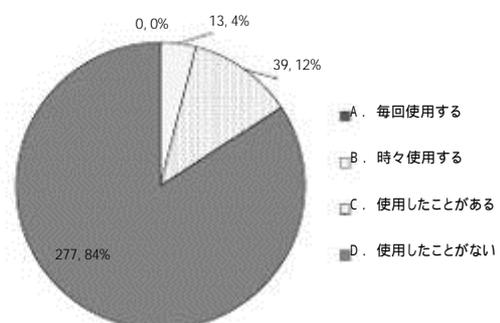


図7 質問10. 慢性膵炎の腹痛に成分栄養剤「エレンタール」はご使用されていますか？

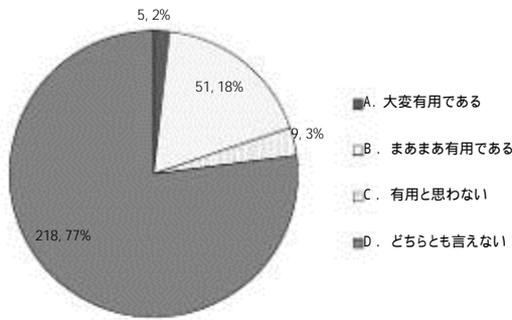


図8 質問11. 慢性膵炎の腹痛に成分栄養剤「エレンタール」は有効と思われますか？

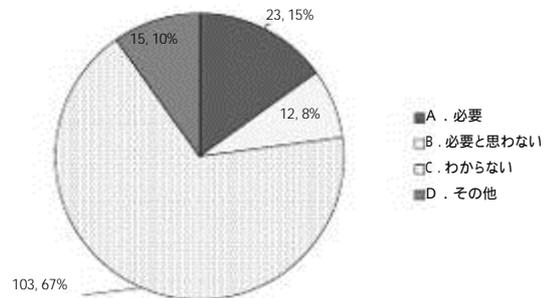


図12 質問15. 腹痛が軽減したあと「エレンタール」の継続服用は必要と思われますか？

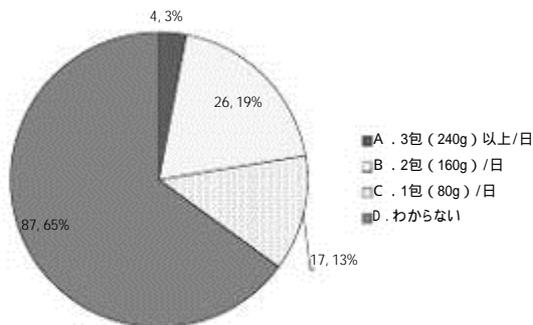


図9 質問12. 腹痛時の initial dose として使用されている内服量は？

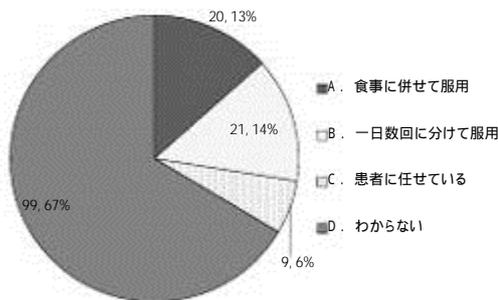


図10 質問13. 腹痛時の initial dose として使用されている内服の投与方法は？

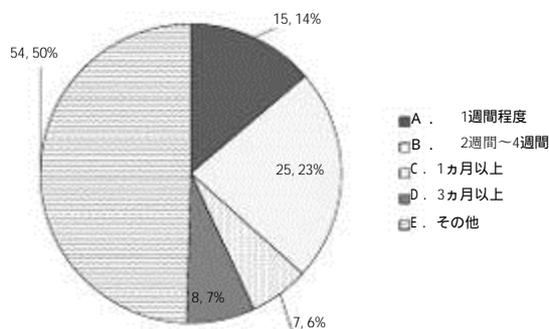


図11 質問14. 「エレンタール」の投与期間はどれくらいですか？

8%が不要と考えていた(質問15)(図12)。

#### 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<sup>2)</sup>、慢性膵炎患者の腹痛に対する治療手段の一つとなる。

2014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、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88%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。

2015年度は、一般臨床医の意見を加えるため検討を実施した。

一般臨床医は、慢性膵炎の代償期で腹痛を有する症例に食事療法(脂肪制限)について66%の医師が指導すると回答しているが、エレンタールが膵疾患に対して保険適応をもつことを知っている医師は28%にとどまり、慢性膵炎の腹痛に成分栄養剤エレンタールを毎回使用する(0%)、時々使用する(4%)、使用したことがある(12%)であり、使用したことがない(84%)が大半を占めていた。腹痛時の有用性については、大変有用である(2%)、まあまあ有用である(18%)と有用性を評価していた医師は20%にすぎなかった。

回答率は少ないものの、腹痛時の投与量・投与期間は1包80g～2包160g(32%)(・1ヶ月未満(37%))の回答が多いことは2014年度のエキスパートに対する調査と類似していた。

#### E. 結論

京滋地区の一般臨床医に対する慢性膵炎疼痛対策としての成分栄養剤(エレンタール)の調査を行った。

一般臨床医では、エレンタールが膵疾患に対して保険適応をもつことを知っている医師は28%にとどまり、慢性膵炎疼痛対策としてエレンタールを使用したことがある医師は16%と少数であった。腹痛時の投与量・投与期間は1包80g～2包160g・1ヶ月未満処方が多いことは2015年度(エキスパートに対する調査)と類似していた。

次年度は、エキスパートと一般臨床医の調査を踏まえ、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 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



