
解 説

慢性膵炎治療の最近のトピック

乾 和郎*

慢性膵炎は急性増悪を繰り返すうちに消化吸収障害や糖尿病が出現する難治性疾患である。根本的な治療はないが、近年、膵石、仮性嚢胞、膵管狭窄などの合併症に対する内視鏡治療が進歩している。とくに、体外式衝撃波結石破碎療法(Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy : ESWL)と内視鏡治療の併用により、膵石破碎効果92.4%、有症状例における症状緩和率は91.1%と比較的良好な成績が報告されている。全国調査でもESWL単独5.6%、ESWL + 内視鏡24.3%、内視鏡単独14.2%、外科治療9.2%と非手術的治療が第一選択として行われている現状である。一方、臨床的に完成された慢性膵炎になる前に早期の段階で診断し、治療介入して進行を抑えようという試みがある。それが2009年改訂の慢性膵炎臨床診断基準で提唱された「早期慢性膵炎」である。早期慢性膵炎は超音波内視鏡 (Endoscopic Ultrasonography : EUS) による診断基準が示されており、今後、慢性膵炎の病態解明に大きな役割を果たすものと期待されている。

Recent topic of treatment for chronic pancreatitis

Kazuo Inui

Department of Gastroenterology, Bantane Hospital, Fujita Health University

Chronic pancreatitis is characterized by repeated episodes of acute inflammation, leading to digestive disorders by destruction of the exocrine pancreas and to diabetes mellitus by destruction of the endocrine pancreas. Although there is no essential treatment, endoscopic treatment for pancreatolithiasis, pseudocysts, and strictures of the main pancreatic duct have progressed recently. Especially, the results of combined treatment with ESWL and endoscopic lithotripsy were reported the rate of lithotripsy effectiveness was 92.4% and alleviation of symptoms, 91.1%. In a Japanese nationwide survey, ESWL plus an endoscopic procedure in 24.3%; endoscopic treatment alone in 14.2%; and surgery in 9.1%. Non-surgical treatment was chosen as the first choice in patients with pancreatolithiasis. On the other hand, there is some trials to hold progress of chronic pancreatitis. In 2009, a concept of early chronic pancreatitis was proposed as a new strategy to address chronic pancreatitis at the initial phase and prevent it from progressing to definite chronic pancreatitis. Diagnostic criteria of early chronic pancreatitis are performed by endoscopic ultrasonography, and it will pay a great role to clarify the pathogenesis of chronic pancreatitis.

* 藤田医科大学ばんだね病院消化器内科教授

(いぬい かずお)

キーワード：膵石症、内視鏡的膵管口切開術、内視鏡的膵石除去術、膵外分泌機能低下、膵消化酵素補充療法

はじめに

慢性膵炎はいろいろな病因により、膵臓に不規則な線維化、細胞浸潤、実質の脱落、肉芽組織などの慢性変化が生じ、外分泌、内分泌機能が徐々に低下していく疾患である。慢性膵炎は進行性で非可逆性であり、長い経過中に外分泌機能の低下から消化吸収障害が、内分泌機能の低下から糖尿病が出現するようになってしまう。また、膵石、仮性嚢胞、膵管狭窄などの合併症が出現するとさらに病態が悪化してしまう。慢性膵炎患者の寿命は一般平均寿命より10年以上短いとされており、適切な診断と治療が重要であるが治療は困難な場合が多い。難治性である慢性膵炎の診断と治療に関する最近の話題を解説する。

1. 慢性膵炎の疫学と病態

2009年に改定された慢性膵炎臨床診断基準¹⁾によると慢性膵炎は成因によってアルコール性慢性膵炎と非アルコール性慢性膵炎に分類される(表1)。慢性膵炎患者の男女比は4.5:1と圧倒的に男性に多い。危険因子として飲酒と喫煙が重要である。成因別にはアルコール性が70%、特発性が20%、その他が10%とされているが、アルコール性ではアルコール摂取開始後5-20年で発症する。

日本における慢性膵炎患者数は、2007年の全国集計で47,710人と報告されている²⁾。慢性膵炎のうち膵石を有する患者は35,655人(75.7%)で、新規発症患者数は15,200人と報告されており、近年増加している。

慢性膵炎は腹痛、背部痛、食欲不振、悪心・嘔吐といった臨床症状を繰り返す時期(代償期)と、脂肪便、下痢、体重減少といった消化吸収障害と2次性糖尿病といった外分泌機能不全や内分泌機能不全が前面に出てくる時期(非代償期)に分けら

れる。また、代償期は急性再燃時と間欠期に分けられ、急性再燃時には急性膵炎と全く同様の病態を呈し、膵の浮腫、出血、壊死が出現し、仮性嚢胞が形成されることもある。間欠期には膵の外分泌機能と内分泌機能は保たれている。一方、非代償期になるとむしろ疼痛は減弱または消失するようになる。

このように、慢性膵炎は長い経過の中で、膵石、主膵管狭窄、仮性嚢胞、十二指腸狭窄、胆道狭窄といった合併症が出現してくるが、これらの合併症が出現すると、膵管内圧が上昇することにより、さらに疼痛が強くなったり、別の合併症が出現したり、病態が悪化することになる(図1)。

2. 慢性膵炎に対する内視鏡治療

慢性膵炎の内視鏡治療には、膵石に対する内視鏡治療として内視鏡的膵管口切開術・膵石除去術などが、膵管狭窄に対する治療として膵管ステント・膵管拡張術が、膵仮性嚢胞に対する治療として超音波内視鏡(Endoscopic Ultrasonography: EUS)下嚢胞ドレナージ・経鼻膵管ドレナージなどがあり、その治療成績は良好であると報告されている³⁾。

膵石治療に関する重要なガイドラインがいくつか報告されている。1つは日本消化器衝撃波療法研究会から2003年に公表された「体外式衝撃波結石破砕療法による膵石治療ガイドライン」である⁴⁾。また、慢性膵炎に対する内視鏡治療に関する診療ガイドラインとして、2010年に、厚生労働省

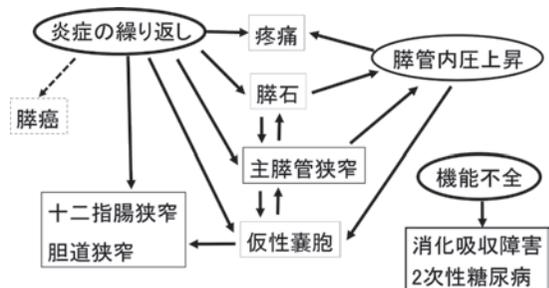


図1 慢性膵炎の合併症と病態。炎症が繰り返し、膵石、膵管狭窄などが出現すると、さらに膵管内圧が上昇して病態が悪化する。

表1 慢性膵炎臨床診断基準分類(文献¹⁾から引用)

分類:
 ・アルコール性慢性膵炎
 ・非アルコール性慢性膵炎(特発性、遺伝性、家族性など)

注1. 自己免疫性膵炎および閉塞性膵炎は、現時点では膵の慢性炎症として別個に扱う。

難治性膵疾患に関する調査研究班（研究代表者：下瀬川徹）と日本膵臓学会が合同で、慢性膵炎の合併症に対する内視鏡治療ガイドラインの一環として「膵石症の内視鏡治療ガイドライン」が報告され⁵⁾、2014年には改訂版「膵石症の内視鏡治療ガイドライン2014」が報告されている⁶⁾。

これらの診療ガイドラインでは、主膵管や副膵管内の膵石や膵管狭窄が原因となり腹痛を繰り返している症例に対しては体外式衝撃波結石破砕療法（Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy：ESWL）を含む非手術的治療が推奨されている⁷⁾。

膵管狭窄に対する膵管ステントなどの内視鏡治療については、「膵石症の内視鏡治療ガイドライン2014」⁶⁾に詳細に記載されている。

膵仮性嚢胞に対する内視鏡治療ガイドライン⁸⁾は2009年に報告されている。さらに新しい嚢胞の分類としてアトランタ分類をもとにしたガイドラインが、2014年、厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班と日本膵臓学会から「膵炎局所合併症（膵仮性嚢胞、感染性被包化壊死等）に対する診断・治療コンセンサス」⁹⁾として報告されている。

3. 慢性膵炎に対する内視鏡治療の保険適応

内視鏡的膵管口切開術や膵石除去術については、同様の手技として保険適応が認められている内視鏡的乳頭括約筋切開術や内視鏡的結石除去術で診療報酬請求を行うことができていた。その他の慢性膵炎に対する内視鏡治療手技の保険適応は、最近になって承認された。膵管ステントは2012年に保険収載され、また、EUS下に行う経消化管的膵仮性嚢胞ドレナージは、2012年、超音波内視鏡下瘻孔形成術として保険収載されている。膵石症に対するESWLは、日本膵臓学会と日本消化器病学会から毎年、要望書を提出していたが、2014年、10数年越しにようやく保険適応が内視鏡加算付きで認められた。これで慢性膵炎に対する内視鏡治療のほとんどの手技が、保険診療として行えるようになった³⁾。

4. 慢性膵炎治療の成績と予後

従来、膵石に対する治療は外科的手術を中心に行われてきたが、1987年、Sauerbruchら¹⁰⁾によりESWLによる膵石治療が報告され、その後本邦においても行われその有用性が認められている。

一方、膵石に対する内視鏡治療は、1982年に二村ら¹¹⁾、筆者ら¹²⁾により内視鏡的膵管口切開術（Endoscopic Pancreatic Sphincterotomy：EPST）として初めて報告された。その後、追試が行われたが、膵石の砕石が困難なことから内視鏡的に治療できる症例に限られていることから、広くは普及しなかった。しかしながら、前述のESWLが膵石に対する非手術的治療の中心となってくると、ESWL後の結石除去を促進するために内視鏡治療が補助療法として行われるようになってきた。

2005年に行ったESWLと内視鏡治療による膵石治療の多施設集計報告¹³⁾によると555例におけるESWLの膵石破砕効果は92.4%で、有症状例470例における症状緩和率は91.1%であったとされている。その他にもESWLによる結石破砕効果は80～100%といった高率な成績が報告されている。また、ESWLと内視鏡を併用した治療の総合的な結石完全消失率をみると、消失率72.6%という好成績であった¹⁴⁾。

ESWL治療後の結石再発が問題になっている。再発率は20～45%と比較的高く報告されている¹⁵⁾。とくに長期間でみると、奥村ら¹⁶⁾報告では、平均観察期間4.9年で膵石の再発または増大は27%（消失例の再発24%、ほぼ消失例の増大は47%）と高い。結石再発の予防としてアルコール膵炎症例においては禁酒が最も重要であるが、主膵管狭窄も再発の一因と考えられている。中村ら¹⁷⁾は、非狭窄例の再発率が13%（23例中3例）であるのに対して、狭窄例では50%（6例中3例）であり、比較的早期に再発する傾向がみられたと報告している。一方、主膵管狭窄は再発には関係ないという報告もみられる。慢性膵炎の進行は不可逆性であり、膵石を除去したとしても慢性膵炎そのものの進行を抑えることはできないのが現状であ

る。ただ、膵石を除去することで進行速度を抑えることができる症例があることは事実であり、適応症例を慎重に選択する必要がある。

前述したように、膵石症は比較的若い年齢で死亡する。厚生労働省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による8年の追跡調査によると、慢性膵炎患者の死亡時年齢は男女とも66歳であり、人口動態統計からみた日本人の平均寿命に比べ、男性で11歳、女性で17歳短かったとされている¹⁸⁾。死因別にみると悪性新生物による標準化死亡率比(Standardized Mortality Ratio: SMR)が高く、なかでも膵癌のSMRは7.84と著しく高かったと報告されている。

我々は1990年からESWLによる膵石治療を行ってきたが、膵石症98例の段階で5例(5.1%)に膵癌が発生した。このように、膵石症は膵癌のハイリスクとして対処する必要がある。とくに、大結石型(特発性慢性膵炎、女性、多発結石)症例に注意が必要と考えられる。

5. 日本における膵石治療の実態

実際に我が国で膵石に対してどのような治療が行われているのかについて、筆者ら¹⁹⁾は2014年から2015年にかけて行った膵石症治療に関する全国調査を行った。まず、1次調査として、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、消化器外科に、2009年から2013年までの5年間に治療した膵石症に関する1次調査票を郵送し、FAXまたはメールによる回答を依頼した。回答のあった282施設に2次調査票を送付したところ、141施設(50%)から回答があり、125施設から有効な症例が1,834例集計された。その内訳は、男性1,479例、女性355例で、成因別ではアルコール性1,199例(65.4%)、特発性322例(17.6%)、胆石性16例(0.9%)、自己免疫性膵炎16例(0.9%)などであった。

1,834例に行われていた治療はESWL単独103例(5.6%)、ESWL + 内視鏡446例(24.3%)、内視鏡単独261例(14.2%)、外科治療168例(9.2%)な

どであり、非手術的治療が第一選択として行われていた(表2)。

ESWLと内視鏡治療との併用で最終的な結石消失率は50.2%であった。結石消失率はESWL治療と内視鏡治療単独で有意差を認めなかった。ESWLと内視鏡治療併用治療を行った症例のうち有症状は446例であったが、その症状消失率は86.2%であった。外科治療168例では92.8%であり、外科治療で有意に症状消失率が高かった(表3)。

しかしながら、早期偶発症はESWLと内視鏡治療併用で8.0%、内視鏡単独で4.5%、外科治療で27.1%、後期偶発症はESWLと内視鏡治療併用で1.7%、内視鏡単独で2.5%、外科治療で8.2%と外科治療が多かった。また、外科治療への移行率はESWLと内視鏡治療の併用で14.6%、内視鏡単独で16.0%、外科治療例における再手術率は6.7%と外科治療で少なかった。

以上からこの調査の結論としては、ESWLと内視鏡を用いた非手術的治療は成績良好で安全に行うことができ、膵石治療の第一選択としてよいと

表2 膵石症に対する治療内容と性別(文献19)から引用)

治療内容	男性	女性	合計 (%)
ESWL単独	84	17	101 (5.6)
ESWL+内視鏡治療	369	70	439 (24.2)
内視鏡治療単独	208	48	256 (14.1)
外科治療	142	26	168 (9.3)
その他*	292	66	358 (19.8)
無治療**	358	131	489 (27.0)

*: 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3 治療法別にみた治療成績(文献19)から引用)

治療効果	ESWL/内視鏡治療併用	内視鏡治療単独	外科治療
症例数	540	256	168
結石破砕例 (%)	446(82.6)	NA	NA
結石消失例 (%)	271(50.2)	124(48.4)	NA
有症状例数	407	214	168
症状消失例 (%)	351(86.2)	175(81.8)	156(92.9)

表4 慢性膵炎の診断項目(文献¹⁾から引用引用)

慢性膵炎の診断項目	
①特徴的な画像所見	③反復する上腹部痛発作
②特徴的な組織所見	④血中または尿中膵酵素の異常
	⑤膵外分泌異常
	⑥1日80g以上(純エタノール換算の持続する飲酒歴)

慢性膵炎確診： a. bのいずれかが認められる。
a. ①または②の確診所見。
b. ①または②の準確診所見と、③④⑤のいずれか2項目以上。

慢性膵炎準確診：
①または②の準確診所見が認められる。

早期慢性膵炎：
③～⑥のいずれか2項目以上と早期慢性膵炎の画像所見が認められる。

注2. ①、②のいずれも認めず、③～⑥のいずれかのみ2項目以上有する症例のうち、他の疾患が否定されるものを慢性膵炎疑診例とする。疑診例には3カ月以内にEUSを含む画像診断を行うことが望ましい。

注3. ③または④の1項目のみ有し早期慢性膵炎の画像所見を示す症例のうち、他の疾患が否定されるものは早期慢性膵炎の疑いがあり、注意深い経過観察が必要である。

付記. 早期慢性膵炎の実態については、長期予後を追跡する必要がある。

考えられる。ただし、外科治療移行例があり、膵臓専門の外科との連携が必要である、と言えるのではないと思われる。

6. 早期慢性膵炎の概念

前述のように、慢性膵炎の合併症に対する治療法は進歩しているが、慢性膵炎そのものは非可逆性であり、いずれ膵機能は外分泌、内分泌とも廃絶してしまうだけでなく、膵癌などの発生を予防することは、現状の治療法ではどうすることもできない。

しかしながら、いきなり進行した慢性膵炎になるわけではなく、画像所見に何らかの異常を示す時期があるはずである。以前は、画像上の異常は少ないが血清アマラーゼなど膵酵素の上昇を認め、腹痛(背部痛を伴う)を繰り返す症例を慢性膵炎疑診例として取り扱ってきた。ただ、この疑診

例を客観的に定義することは困難であり、また、疑診例から準確診例、確診例に進行するかどうか不明であった。2009年に改訂された慢性膵炎臨床診断基準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)では目玉の一つとして「早期慢性膵炎」が提唱された(表4)。

早期慢性膵炎の定義は、慢性膵炎の診断項目①特徴的な画像所見、②特徴的な組織所見、③反復する上腹部痛発作、④血中または尿中膵酵素の異常、⑤膵外分泌異常、⑥1日80g以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴、の6項目のうち、③～⑥のいずれか2項目以上と早期慢性膵炎の画像所見が認められる、となっている。

早期慢性膵炎の画像所見とは、EUSまたはERCP(Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography)所見を指す。慢性膵

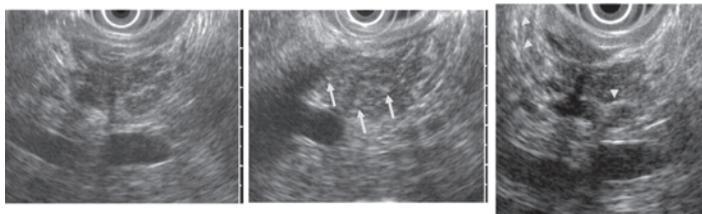


図2 慢性膵炎のEUS所見。左から、(2)不規則な分葉状高エコー、(3)点状高エコー(矢印)、(4)索状高エコー(矢頭)を示す。

炎のEUS所見(図2)としては、(1) 蜂巢状分葉エコー、(2) 不連続な分葉エコー、(3) 点状高エコー、(4) 索状高エコー、(5) 嚢胞、(6) 分枝膵管拡張、(7) 膵管辺縁高エコーの7項目がある。(1)～(4)のいずれかを含む2項目以上で早期慢性膵炎とすることになっている。EUSを行える施設は限られているが、何とか客観的な数値として定義しようというのがこの改訂の狙いである。

この概念はまだ完成されたものではなく、標準化についても今後の検討が必要である。しかしながら、胃カメラや超音波検査・CTを行っても異常所見が認められず、主に食後に発生する腹痛の原因がはっきりしない症例で、少しでも慢性膵炎を疑った場合、EUSを行うことで早期慢性膵炎の診断される症例があると考えられる。

「早期慢性膵炎」を診断することの意義で最も大きいのは、早期治療による治癒あるいは病状進展阻止にある。一定の基準で診断された早期慢性膵炎例が確診例になるのか、治療(断酒、経口蛋白分解阻害薬、膵酵素補充療法など)によって可逆性に異常所見が消失するのか、など未解決の問題に関する研究を進めることが期待されている。

おわりに

膵石に対する非手術的治療を中心に、最近のトピックを紹介した。慢性膵炎に対する内視鏡治療も、今後、さらに普及していくものと期待される。内視鏡治療は安全に行えることから、第一選択となりうる治療法であるが、再発や偶発症を認めるため、慎重な適応選択が重要であり、外科治療への移行の時機を逃さないように心がけるべきである。

利益相反

本論文に関する利益相反はない。

〔文献〕

- 1) 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班、日本膵臓学会、日本消化器病学会：慢性膵炎臨床診断基準2009. 膵臓. 2009, 24 : 645-646.
- 2) Hirota M, Shimosegawa T, Masamune A, et al: Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases. The seventh nationwide epidemiological survey for chronic pancreatitis in Japan: clinical significance of smoking habit in Japanese patients. *Pancreatology*. 2014, 14 : 490-496.
- 3) 乾 和郎：特集 慢性膵炎内視鏡治療の現状と展望 序文：慢性膵炎内視鏡治療の現状、胆と膵、2017, 38 : 113-115.
- 4) 乾 和郎, 田妻 進, 山口武人ほか：胆膵疾患診療のガイドライン2004年. ESWLによる膵石治療指針.胆と膵. 2004, 25 : 97-102.
- 5) 乾 和郎, 五十嵐良典, 入澤篤志ほか：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.
- 6) 乾 和郎, 五十嵐良典, 入澤篤志ほか：膵石症の内視鏡治療ガイドライン2014. 膵臓. 2014, 29 : 121-148.
- 7) 大原弘隆, 林 香月, 内藤 格ほか：[特集]膵炎診療ガイドラインの改訂 II. ガイドラインの主な改訂点(慢性膵炎診療ガイドライン2015) II-2. ESWLを含む内視鏡的治療と効果. 膵臓. 2015, 30 : 767-772.
- 8) 乾 和郎, 入澤篤志, 五十嵐良典ほか：膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン2009. 膵臓. 2009, 24 : 571-593.
- 9) 厚生労働省科学研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：膵炎局所合併症(膵仮性嚢胞, 感染性被包化 壊死等)に対する診断・治療コンセンサス. 膵臓. 2014, 29 : 777-781.
- 10) Sauerbruch T, Holl J, Sackmann M, et al: Disintegration of a pancreatic duct stone with extracorporeal shock waves in a patient with chronic pancreatitis. *Endoscopy*. 1987, 19 : 207-208.
- 11) 二村雄次, 乾 和郎, 弥政洋太郎ほか：内視鏡的膵管口切開術. *Gastroenterol Endosc*. 1982, 24 : 1312.
- 12) 乾 和郎, 中江良之, 中村二郎ほか：内視鏡的膵管口切開術にて摘除した非陽性膵石症の1例. *Gastroenterol Endosc*. 1983, 25 : 1246-1253.
- 13) 乾 和郎, 田妻 進, 山口武人, ほか：ESWLによる膵石治療指針.胆と膵 2004, 25 : 97-102.
- 14) Inui K, Tazuma S, Yamaguchi T, et al: Treatment of pancreatic stones with extracorporeal shock wave lithotripsy. *Pancreas*. 2005, 30 : 26-30.
- 15) 乾 和郎, 芳野純治, 若林貴夫ほか：膵石を伴う慢性膵炎に対するESWLの有用性と限界. 胆と膵. 2009, 30 : 1373-1376.
- 16) 奥村文浩, 大原弘隆, 中沢貴宏ほか：膵石症に対するESWL

と内視鏡治療の適応と限界. 膵臓 2009, 24 : 56-61.

- 17) 中村雄太, 乾 和郎, 中澤三郎 ほか : 体外衝撃波結石破碎療法(ESWL)を中心とした膵石治療とその有効性 膵石の体外衝撃波結石破碎療法 特に, 膵管狭窄例の処置と有効性. 胆と膵 1997, 18 : 1175-1179.
- 18) 西森 功, 大槻 眞, 正宗 淳ほか : 疫学調査に基づいたわが国の慢性膵炎の実態. 胆と膵 2009, 30 : 1339-1342.
- 19) 乾 和郎, 正宗 淳, 五十嵐良典ほか : 膵石症治療に関する全国実態調査. 膵臓. 2017, 32 : 714-726.