

症状のない膵石を伴う慢性膵炎患者への 内視鏡治療^{*1}のメリットとデメリットを解明 今後の治療指針改訂に寄与する多施設研究

【本件のポイント】

- 効果を期待しにくい内視鏡治療を回避し患者さんの負担減に
- 膵石の完全除去に成功すれば膵萎縮^{*2}のリスクが低下
- 膵石を完全に除去できなければ糖尿病や疼痛のリスクが上昇

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・木梨達雄）医学部内科学第三講座（教授・長沼誠）の池浦司らは、一般社団法人日本膵臓学会が中心となった慢性膵炎の研究グループ（Japan Pancreatitis Study Group of CP）において、無症状の膵石を伴う慢性膵炎の患者さんに対して内視鏡的治療の現状を調査し、内視鏡による治療介入のメリット、デメリットを明らかにしました。

これまで専門医にとっても、無症状膵石を内視鏡治療で除去すべきかどうかは意見が分かれていました。この研究により、無症状膵石に対する内視鏡治療のメリット、デメリットが明らかになり、内視鏡治療の適応を決める上での着目すべき臨床的因子が初めて解明されました。また、この研究結果に基づく治療対象患者の選択は、内視鏡治療を行ってもその恩恵が期待されない症例への治療介入の回避にもつながると思われます。本研究は、今後のガイドラインや治療指針改訂に寄与する研究であると考えています。詳しい研究概要は次ページ以降の別添資料をご参照ください。

なお、本研究をまとめた論文が『Digestive Endoscopy』（インパクトファクター：5.0）に2月27日（木）付で掲載されました。

■ 書誌情報

掲 載 誌	『Digestive Endoscopy』 https://doi.org/10.1111/den.14998
論文タイトル	Complete clearance of painless pancreatic stones with endotherapy prevents the progression of pancreatic parenchyma atrophy in patients with chronic pancreatitis: a multicenter cohort study
筆 者	Tsukasa Ikeura, Ayaka Takaori, Kazuhiro Kikuta, Ken Ito, Tetsuya Takikawa, Takaaki Eguchi, Tadahisa Inoue, Yasuki Hori, Kenji Nakamura, Mamoru Takenaka, Yoshio Sogame,

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

Tadayuki Takagi, Nao Fujimori, Satoshi Yamamoto, Akira Nakamura, Toshitaka Sakai, Arata Sakai, Takashi Tamura, Tomotaka Saito, Koichi Fujita, Atsushi Kanno, Kunihiro Hosono, Keisuke Iwata, Atsushi Irisawa, Kazuhisa Okamoto, Masaki Kuwatani, Makoto Naganuma, Atsushi Masamune, Yoshifumi Takeyama

別添資料

<本研究の背景>

膵臓には腺房細胞と内分泌細胞が存在し、前者では膵酵素（アミラーゼ、トリプシン、リパーゼなど）、後者ではホルモン（インスリンなど）を産生します。膵酵素は膵臓内を走る膵管を介して十二指腸に流出し、食物を消化します（膵外分泌機能）。一方、ホルモン、特にインスリンは血中に放出され血糖値をコントロールしています（膵内分泌機能）。つまり、膵臓は内分泌機能と外分泌機能の2つを併せ持った臓器です。

慢性膵炎は、習慣的な過剰飲酒などにより膵臓内で膵酵素の活性化が起こり、自らの膵臓が持続的に消化される膵臓の慢性炎症性疾患です。病態が進行すると膵内の線維化が顕著となり、膵臓の機能は荒廃し、外分泌機能不全（脂肪便や栄養不良）や内分泌機能不全（糖尿病の発症・悪化）が生じます。また、慢性膵炎では、膵内の石灰化（膵石）や膵萎縮が起こり、特に膵石は膵液の流出障害の原因となり、腹痛や背部痛などの疼痛症状や慢性膵炎の病態進行につながるとされています（図1）。そのため、疼痛症状を伴う膵石は、内視鏡を使った膵石除去（内視鏡治療）や体外衝撃波結石破碎治療^{*3}の適応となります。これらの処置により膵石を完全に除去できた場合は、疼痛症状が消失するのみならず、膵液の流出障害も改善することから、膵臓の外分泌・内分泌機能の低下も予防できると考えられてきました。

2

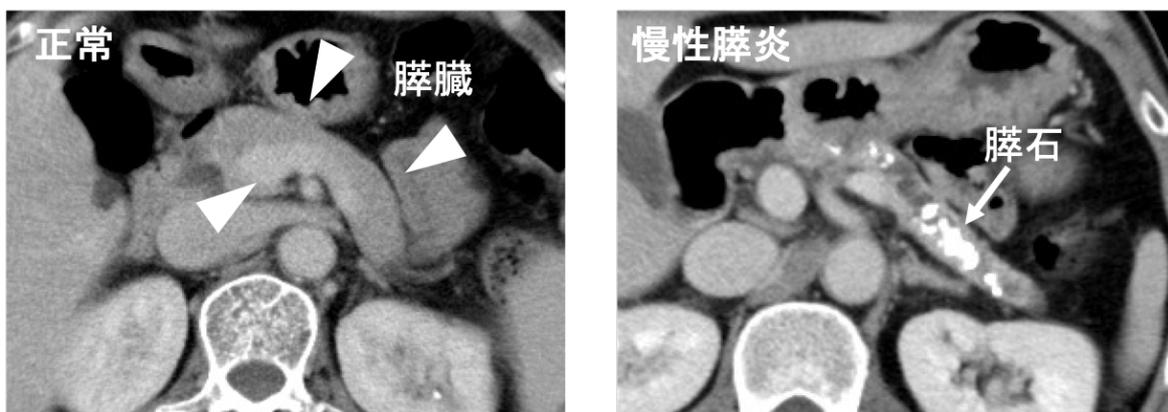


図1 正常の膵臓と慢性膵炎

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

膵石に対する内視鏡治療は、まず内視鏡を十二指腸に進め、主乳頭にある膵液が流出する膵管の出口（膵管口）にカテーテルを挿入し（図 2a）、膵石の存在場所・大きさ・個数などを確認します。膵石を除去するために膵管口に電気メスで切開を加え（図 2b）、膵管口を大きくしたのち、バスケットと呼ばれる金属の網で膵石を把持し、そのまま十二指腸へと膵石を引き出します（図 2c）。一方、膵石は非常に硬く、また慢性膵炎により膵管には狭窄を伴うケースもあるため、内視鏡治療が難渋することも珍しくなく、思うように膵石が除去できないケースもあります。また、出血、穿孔、膵炎、膵管損傷などの合併症についても注意する必要があります。したがって、膵石を認めるものの疼痛症状のない無症状の患者さんにおいては、苦痛やリスクを伴うかもしれない内視鏡治療を行うかどうかはしっかりと吟味する必要があります。



図2 膵石に対する内視鏡治療

以上のように、無症状の膵石に対して内視鏡治療を行うべきかどうかはわかっておらず、その治療適応の判断は個々の医師の判断や患者さんの希望により行われてきました。そこで、本研究では無症状の膵石に対して内視鏡治療を行うことの功罪を明らかにするため臨床研究を行いました。

<本研究の概要>

研究の方法

無症状の膵石に対する内視鏡治療を明らかにするため、一般社団法人日本膵臓学会を中心とした慢性膵炎の研究グループ（Japan Pancreatitis Study Group of CP）において多施設共同研究を実施しました。本研究では、国内の24施設から無症状の膵石を持つ慢性膵炎患者268例のデータを収集し、このうち6カ月以上の経過が判明している227例を対象に予後^{*4}の調査を行いました。予後の調査では、内視鏡治療で標的膵石をすべて除去できた群（完全除去群、36例）、内視鏡治療を実施したがすべて標的膵石を除去できなかった群（不完全除去群、80例）、内視鏡治療を実施せず保存的に経過観察した群（内視鏡治療なし群、111例）の3群に分け（図3）、慢性膵炎の病態悪化を示唆する以下の3つのイベントの発生について統計解析しています。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

1. 膵萎縮（CT や MRI での膵臓の大きさの減少）
2. 糖尿病の発症または悪化
3. 腹痛や背部痛の出現

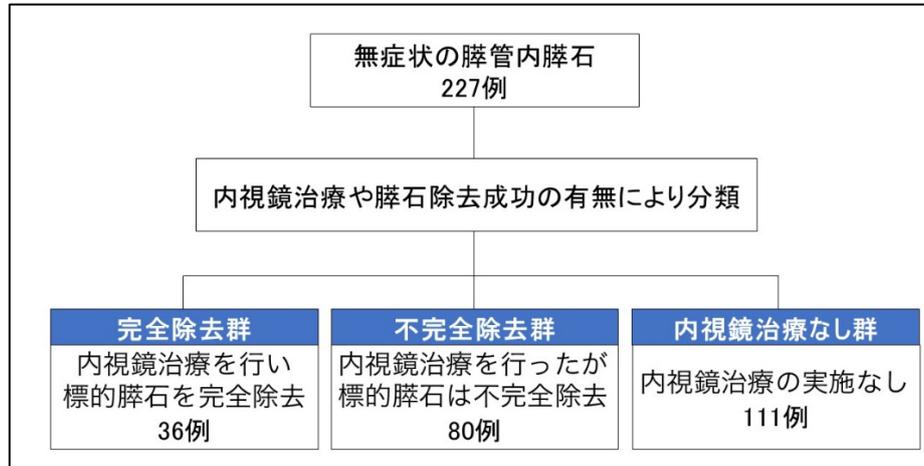


図3 症例フロー

研究結果

227例のうち内視鏡治療は116例に行われていました。内視鏡治療の実施回数の中央値は4回であり、67%の症例で体外衝撃波結石破碎治療が併用されていました。内視鏡治療により標的膵石をすべて除去できたのは36例（31%）でした。内視鏡治療の合併症は8%にみられ、処置による膵炎（いずれも中等症または軽症）がもっとも多い合併症でした。

膵石と診断されてから5年経過した時点での、膵萎縮の累積発生率^{*5}は、完全除去群で38%、不完全除去群で57.2%、内視鏡治療なし群で70.8%であり、完全除去群で最も低いことがわかりました。また、標的膵石の完全除去に成功すると、内視鏡治療を行わなかった場合に比べ膵萎縮のリスクが低下することが明らかになりました。

次に、糖尿病の発症または悪化の累積発生率は、完全除去群で22.4%、不完全除去群で36.1%、内視鏡治療なし群で21.2%であり、不完全除去群で最も高くなっていました。また、標的膵石の不完全除去は、内視鏡治療を行わなかった場合に比べ糖尿病の発症または悪化のリスクが約2倍上昇することがわかりました。

最後に、疼痛症状の累積発生率は、完全除去群で7.6%、不完全除去群で20.2%、内視鏡治療なし群で4.4%であり、糖尿病と同じく不完全除去群で最も高くなっていました。また、標的膵石の不完全除去は、内視鏡治療を行わなかった場合に比べ疼痛症状の発生リスクが約4倍上昇することがわかりました。

長期経過観察での栄養状態の変化も調査しましたが、完全除去群、不完全除去群、内視鏡治療の3群に差はありませんでした。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

<本研究の成果>

- ・ 無症状の膵石に対して内視鏡治療を開始し標的膵石の完全除去に成功すると、内視鏡治療を行わなかったケースに比べ膵萎縮のリスクは低下しますが、糖尿病の悪化は抑制できませんでした。
- ・ 内視鏡治療を行ったにもかかわらず、標的膵石の完全除去に至らなかった場合は、内視鏡治療を行わなかったケースに比べ糖尿病の悪化や疼痛症状の出現のリスク上昇が確認されました。

以上の結果から、無症状の膵石に対して内視鏡治療を検討する際は、治療開始時に膵萎縮がなく、内視鏡治療により膵石を完全除去できる見込みのある症例に限定すべきであると考えられました。一方で、内視鏡治療では糖尿病の悪化や疼痛症状の出現のリスクを低下させることができないことや内視鏡治療には合併症のリスクがあることも十分留意する必要があると考えられました。

用語解説

*1 内視鏡治療：膵石に対する内視鏡治療は、内視鏡的逆行性膵管造影法（ERP）と呼ばれる内視鏡手技を介して行われます。

*2 膵萎縮：膵臓が萎縮すると膵臓の働きが低下すると考えられています。

*3 体外衝撃波結石破碎治療（ESWL）：体外から衝撃波を当てて膵石を小さく粉碎する治療のことです。

*4 予後：病気や手術などにおける将来の経過の見通しのことを言います。

*5 累積発生率：あるイベントが発生するおおよその確率を言います。

<本件研究に関するお問合せ先>

学校法人関西医科大学

医学部内科学第三講座 准教授

池浦 司

大阪府枚方市新町 2-5-1

TEL：072-804-0101（代表）

E-mail：ikeurat@hirakata.kmu.ac.jp

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp