

—特集「膵疾患診療のトピックス～基礎から臨床まで～(3)」—



早期慢性膵炎の歴史と現状、今後の課題

松本 諒太郎 菊田 和宏 正宗 淳

東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野

1. はじめに

「慢性膵炎臨床診断基準 2009」¹⁾は世界に先駆けて早期慢性膵炎の概念を取り入れた診断基準であったが、その後の知見の蓄積によりその改訂が求められることとなった。現行の診断基準は「慢性膵炎臨床診断基準 2019」²⁾であり、その最大の特徴はmechanistic definitionの概念を取り入れることで、早期慢性膵炎の診断項目を危険因子の観点から改訂したことである。本稿では、本邦における早期慢性膵炎の疾患概念について、診断基準改訂の背景や概要、残された課題点を含めて概説する。

2. 慢性膵炎診断基準の変遷と早期慢性膵炎

慢性膵炎は膵臓の炎症性線維化疾患であり、膵の形態変化、病理組織像を基盤として臨床経過や膵機能などを踏まえて診断される。その臨床過程は潜在期・代償期・移行期・非代償期、もしくは早期・後期に分けられ、潜在期～代償期（初期）は繰り返す腹痛・背部痛や急性膵炎発作（慢性膵炎急性増悪）が症状の中心となる一方で、病態の進行とともに腹痛は軽減し膵外内分泌機能障害が進行していき（移行期）、非代償期（後期）になると脂肪便（消化吸収障害）や糖尿病など膵外内分泌機能障害が主症状となる³⁾。

本邦における慢性膵炎診断基準の歴史は1971年に日本膵臓病研究会が提案した「慢性膵炎の臨床診断基準」⁴⁾まで遡る。本診断基準では①組織学的診断が明瞭である、②X線上、膵に確実な石灰化がある、③膵臓外分泌機能検査で著明な膵外分泌機能低下がある、の3項目中1項目を認めた場合に臨床的に慢性膵炎と診断するとされた。その後、各種画像診断の進歩を踏まえて1983年に日本消化器病学会慢性膵炎検討委員会から「慢性膵炎の臨床診断基準 1983年」⁵⁾が提唱された。その診断項目は①膵組織像に確診所見がある、②膵に確実な石灰化像がある、③膵外分泌に確実な機能障害がある、④膵管像または膵画像に確診所見がある、⑤膵酵素逸脱を伴う上腹部痛・圧痛が6カ月以上持続または継続し、膵機能、膵管像、膵画像あるいは膵組

織像に細則に示す異常所見がある、の5項目からなっていた。さらにその診断基準によって得られた知見を基に1995年に「慢性膵炎臨床診断基準」⁶⁾が、2001年には磁気共鳴胆管膵管撮影（magnetic resonance cholangiopancreatography：MRCP）所見を正確診に加えた「日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準 2001」⁷⁾が、いずれも日本膵臓学会を中心としてまとめられた。しかしこれらの臨床診断基準で診断される慢性膵炎はすでに進行した慢性膵炎の臨床像・病理像であったため、非可逆的な病期まで進行した時点での診断となつてしまい、患者の予後改善につながりにくいことが問題点として挙げられていた。

このような背景の中、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、日本消化器病学会が中心となって「慢性膵炎臨床診断基準 2009」¹⁾が提唱された。本診断基準の最大の特徴は世界で初めて早期慢性膵炎の概念を取り入れたことであり、本診断基準では慢性膵炎確診・正確診所見を満たさない症例のうち、①反復する上腹部痛発作、②血中または尿中膵酵素値の異常、③膵外分泌障害、④1日80 g以上（純エタノール換算）の持続する飲酒歴という4つの臨床徴候のうち2項目以上が陽性で、超音波内視鏡検査（endoscopic ultrasonography：EUS）または内視鏡的逆行性胆管膵管造影検査（endoscopic retrograde cholangiopancreatography：ERCP）で早期慢性膵炎の画像所見がみられる症例を早期慢性膵炎と診断するとされた（表1）。この診断基準改訂の背景には、慢性膵炎の早期診断により早期に治療介入し患者予後を改善するという目的が存在した。

3. 慢性膵炎臨床診断基準の改訂と
mechanistic definition

慢性膵炎臨床診断基準 2009¹⁾によって早期慢性膵炎の診断が可能となったことにより、慢性膵炎の早期像を臨床的に定義してその経過を前向きに追跡し、その実態を明らかにしようとする研究が行われた。代表的な疫学研究は慢性膵炎ならびに早期慢性膵炎の全国疫

表1 慢性膵炎臨床診断基準 2009（文献1より改変・転載）と慢性膵炎臨床診断基準 2019（文献2より改変・転載）

慢性膵炎臨床診断基準 2009	慢性膵炎臨床診断基準 2019
<u>慢性膵炎の診断項目</u> 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値の異常 ⑤膵外分泌障害 ⑥1日80g以上（純エタノール換算）の持続する飲酒歴 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のうち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。 <u>早期慢性膵炎の画像所見</u> a, bのいずれかが認められる。 a. 以下に示すEUS所見7項目のうち、(1)～(4)のいずれかを含む2項目以上が認められる。 (1) 蜂巣状分葉エコー（Lobularity, honeycombing type） (2) 不連続な分葉エコー（Nonhoneycombing lobularity） (3) 点状高エコー（Hyperechoic foci；non-shadowing） (4) 索状高エコー（Stranding） (5) 嚢胞（Cysts） (6) 分枝膵管拡張（Dilated side branches） (7) 膵管辺縁高エコー（Hyperechoic MPD margin） b. ERCP像で、3本以上の分枝膵管に不規則な拡張が認められる。	<u>慢性膵炎の診断項目</u> ①特徴的な画像所見 ②特徴的な組織所見 ③反復する上腹部痛または背部痛 ④血中または尿中膵酵素値の異常 ⑤膵外分泌障害 ⑥1日60g以上（純エタノール換算）の持続する飲酒歴または膵炎関連遺伝子異常 ⑦急性膵炎の既往 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のうち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：③～⑦のいずれか3項目以上と早期慢性膵炎の画像所見が認められる。 <u>早期慢性膵炎の画像所見</u> a, bのいずれかが認められる。 a. 以下に示すEUS所見4項目のうち、1)または2)を含む2項目以上が認められる。 1) 点状または索状高エコー（Hyperechoic foci [non-shadowing] or Strands） 2) 分葉エコー（Lobularity） 3) 主膵管境界高エコー（Hyperechoic MPD margin） 4) 分枝膵管拡張（Dilated side branches） b. MRCPまたはERCP像で、3本以上の分枝膵管に不規則な拡張が認められる。

学調査⁸⁾や、早期慢性膵炎の前向き予後調査⁹⁾である。全国疫学調査⁸⁾では2011年1年間に全国の医療機関を受療した早期慢性膵炎患者数は5,410人と推定されたが、慢性膵炎確診例と早期慢性膵炎例の臨床像を比較すると、慢性膵炎確診例では男性が81.3%、アルコール性が70.3%を占めるのに対し早期慢性膵炎例では男性が57.0%、アルコール性が45.0%であり、早期慢性膵炎では男性例、アルコール性が少ないという結果であった。また平均発症年齢は慢性膵炎確診例では52.4歳であったのに対し早期慢性膵炎例では55.4歳と、むしろ高齢での発症であった。全国多施設で行われた早期慢性膵炎の前向き観察研究⁹⁾では、2年間経過観察し得た早期慢性膵炎83例のうち4例（4.8%）が慢性膵炎確診に進行し、その4例はいずれも男性で、成因はアルコール性、喫煙および飲酒継続例であった。確診例に進行した4例と非進行79例を比較すると、アルコール性、喫煙歴あり、急性膵炎の既往が確診例への進行に関連していた。このように早期慢性膵炎と慢性膵炎確診例の患者像が異なっていたことから、慢性膵炎臨床診断基準2009で診断された早期慢性膵炎は、確診・準確診に進行する真の早期慢性膵炎症例の一部を拾い

上げていると考えられた一方で、より特異性の高い診断基準への改訂が求められることとなった。

一方、国際的には、疫学、遺伝学ならびに分子生物学などの様々な学術領域で慢性膵炎の病態に関する新たな知見が蓄積され、慢性膵炎を病態形成メカニズムに着目してとらえ直す動きがあり、早期慢性膵炎の概念を取り入れた mechanistic definition という新たな慢性膵炎の定義・疾患概念が提唱された¹⁰⁾。この mechanistic definition では図1に示す概念モデルのように、慢性膵炎患者は at risk, acute pancreatitis-recurrent acute pancreatitis (AP-RAP), early chronic pancreatitis (CP), established CP, end stage CP のいずれかの状態にあるとされ、従来の定義に基づく慢性膵炎はこの概念モデルにおける established CP と end stage CP に当たるものと考えられた。早期慢性膵炎を正確に診断するためには慢性膵炎を機械論的に理解・定義し、そこに至るまでの病的過程に注目することが重要であると考えられ、その後日本膵臓学会膵炎調査研究委員会慢性膵炎分科会が中心となり、この mechanistic definition の概念を取り入れた新基準である「慢性膵炎臨床診断基準2019」²⁾が提唱された。本診

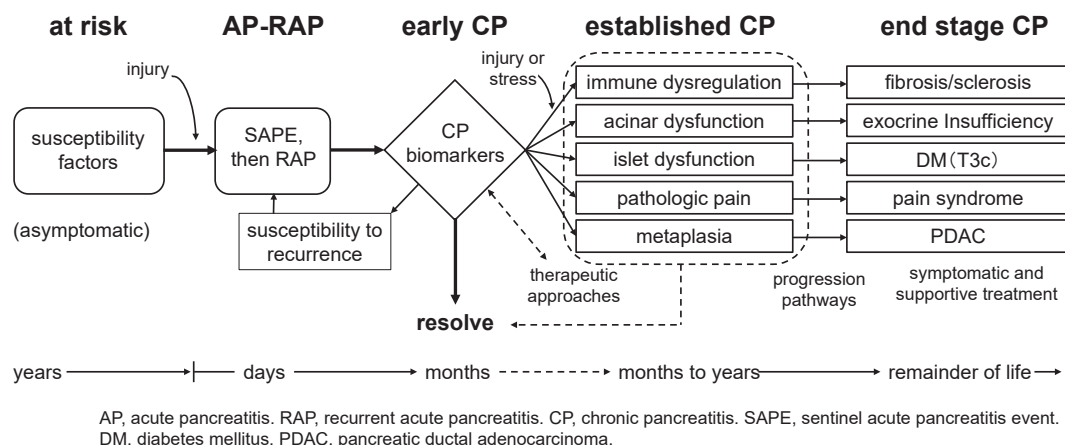


図1 mechanistic definition による慢性膵炎の概念モデル（文献10より改変・転載）

断基準では、慢性膵炎は遺伝的や環境要因、その他の危険因子を有し、実質への障害やストレスに対して持続的な病的反応を生じる個人に起きる、膵臓の病的線維化炎症症候群であると定義された。

4. 慢性膵炎臨床診断基準 2019 の特徴

「慢性膵炎臨床診断基準 2019」²⁾では、診断項目が改訂された。その診断項目は①特徴的な画像所見、②特徴的な組織所見、③反復する上腹部痛または背部痛、④血中または尿中膵酵素値の異常、⑤膵外分泌障害、⑥1日60g以上（純エタノール換算）の持続する飲酒歴または膵炎関連遺伝子異常、⑦急性膵炎の既往の7項目で構成されている。早期慢性膵炎は③～⑦のいずれか3項目以上と早期慢性膵炎の画像所見が認められる場合に診断される。旧基準では早期慢性膵炎の診断のためには診断項目「③～⑥のいずれか2項目以上」を満たすものとされていたところ、新基準では「⑦急性膵炎の既往」が追加され、「③～⑦のいずれか3項目以上」を満たすことが必要となった（表1）。

また危険因子の一つとして膵炎関連遺伝子異常が診断基準⑥に盛り込まれた。ここでいう膵炎関連遺伝子異常とは、カチオニクトリプシノーゲン（PRSS1）遺伝子のp.R122H変異やp.N29I変異、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変異など、膵炎との関連が確立されているものを指す。PRSS1遺伝子変異は1996年に同定された膵炎関連遺伝子異常であり¹¹⁾、その後2000年にはSPINK1遺伝子変異が特発性慢性膵炎患者において高頻度で認められることが報告された¹²⁾。膵炎発症機序としてトリプシンの活性化・不活性化のアンバランスが重要であることはすでに確立されている。本邦

における遺伝性膵炎診断基準¹³⁾ではPRSS1遺伝子のp.R122H変異とp.N29I変異が組み入れられ、これらの遺伝子異常が認められる再発性膵炎あるいは慢性膵炎の患者は家族歴の有無に関わらず、遺伝性膵炎の診断となる。わが国における遺伝性膵炎の全国調査¹⁴⁾ではPRSS1遺伝子変異が41%の家系に認められたのに対しSPINK1遺伝子変異も36%の家系と高頻度に認められている。またメタ解析によってもSPINK1遺伝子のp.N34S変異による慢性膵炎リスクは全体で11.0倍、特発性慢性膵炎では15.0倍であることが報告された¹⁵⁾ほか、c.194+2T>C変異についても東アジア人における慢性膵炎リスクは73.2倍と非常に強い危険因子であることが明らかとなっている¹⁶⁾。現在、膵炎関連遺伝子異常は保険収載されている。

慢性膵炎臨床診断基準 2019²⁾では飲酒歴における純エタノール換算量にも変更が加えられている。旧基準で1日80g以上（純エタノール換算）の持続する飲酒歴が基準とされていたものが、1日60g以上（純エタノール換算）となった。2011年に日本アルコール医学生物学会から提案されたアルコール性肝障害の診断基準¹⁷⁾で過剰の飲酒を1日平均エタノール60g以上の飲酒（常習飲酒家）と定義されている。肝臓と膵臓でアルコール量の整合性を図ることや、本邦における症例対照研究¹⁸⁾でも1日あたりの飲酒量が60g以上で慢性膵炎発症リスクが急上昇すると報告されたことが背景の一つとなっている。

先述のmechanistic definitionの概念モデルでは早期慢性膵炎の前段階として急性膵炎・再発性膵炎（AP-RAP）が位置付けられている（図1）。全国疫学調査⁸⁾でみられていた早期慢性膵炎と慢性膵炎確診例の患者像の不一致や平均発症年齢の逆転現象は急性膵

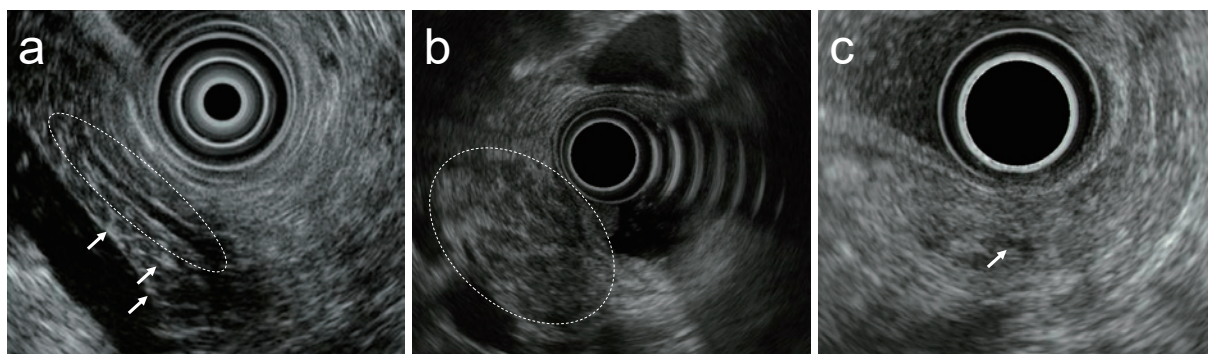


図2 早期慢性膵炎のEUS所見（慢性膵炎臨床診断基準 2019 準拠）（筆者作成）

- a：点状・索状高エコーの混在（矢印）と主膵管境界高エコー（点線枠内）
 b：分葉エコー（点線枠内）
 c：分枝膵管拡張（矢印）

炎の既往がある早期慢性膵炎症例に限ると消失する。早期慢性膵炎の前向き観察研究⁹⁾においても急性膵炎の既往が有意に確診群への進行と関連しており、これらの知見を踏まえて「急性膵炎の既往」が新たな臨床徴候として採用された。このように、慢性膵炎臨床診断基準 2019 は慢性膵炎を病態形成メカニズムに着目した新たな疾患概念を元に診断項目を見直し、さらに診断に必要な臨床徴候を2項目から3項目に増やすことで診断特異性の向上を意図したものとなっている。

一方、画像診断においてMRCP所見が取り入れられ、EUS所見も整理された（表1）。これまで早期を含む慢性膵炎診断における膵管像の評価にはERCP像が重視されてきたが、急性膵炎などの偶発症の頻度が高く、診断（特に早期慢性膵炎の画像所見の評価のために分枝膵管まで造影すること）を目的としたERCPは減少傾向にあった。一方、近年のMRI装置の進歩により画質が向上しており、その精度を鑑みてMRCP像が診断基準に加えられた。2001年の診断基準⁷⁾では慢性膵炎の準確診所見にMRCP像が追加されていたが、2019年の改訂では慢性膵炎確診と早期慢性膵炎の画像所見の双方にMRCP像が追加されている。早期慢性膵炎の形態診断には小葉間の線維化や分枝膵管の拡張など軽微な形態変化をとらえる必要があるため、感度の高い診断技術が必要と考えられ、慢性膵炎臨床診断基準 2009 でEUSが採用された。本診断基準では①蜂巢状分葉エコー（Lobularity, honeycombing type）、②不連続な分葉エコー（Nonhoneycombing lobularity）、③点状高エコー（Hyperechoic foci; non-shadowing）、④索状高エコー（Stranding）、⑤嚢胞（Cysts）、⑥分枝膵管拡張（Dilated side branches）、⑦膵管辺縁高エコー（Hyperechoic MPD margin）の7項目のうち①～④のいずれかを含む2項目以上が認

められることが早期慢性膵炎の画像診断に必要とされたが、EUS所見の解釈が難しいことやEUS所見の術者間解釈不一致の問題が指摘された¹⁹⁾。そのため慢性膵炎臨床診断基準 2019 では観察者間における解釈の差異をできるだけ省き、より簡便に診断できるようにすることが重要視された。具体的には、近似した所見をまとめ、①分葉エコー（従来の蜂巢状エコーまたは不連続な分葉エコー）、②点状または索状高エコー、③主膵管境界高エコー（従来の膵管辺縁高エコー）、④分枝膵管拡張の4項目に整理され、これら4項目のうち①または②を含む2項目以上を認めるものが早期慢性膵炎とされた（表1）（図2）。

5. 今後の課題

慢性膵炎が進行すると膵外内分泌機能不全による栄養障害や糖尿病、膵癌をはじめとする悪性腫瘍の合併が患者の生命予後を規定するため²⁰⁾、予後改善のためには早期診断と早期治療介入により病態の進行を抑えることが重要となる。特にアルコール性と考えられる早期慢性膵炎患者には断酒指導を行うことが重要であるほか、喫煙も慢性膵炎の発症・進行の独立した危険因子であるとされることがから、禁煙指導も重要である。早期慢性膵炎の概念や診断基準が日常診療の現場に浸透していった一方で、その現場においては患者が早期慢性膵炎と診断されたことで医療保険加入を断られるケースも生じるなど、より特異性の高い診断が行われる必要性は高い。慢性膵炎臨床診断基準 2019 は早期慢性膵炎の診断特異性の向上を一つの目的として改訂されたものだが、この診断基準によって診断された患者像はまだ十分に明らかとなっていない。現在ではこの診断基準の妥当性を明らかにする試みとして日本膵臓学会により慢性膵炎および早期慢性膵炎の全国調査

2021 が行われているほか、早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査でも引き続き症例の集積が行われている。今後の解析が待たれる。

おわりに

わが国における早期慢性膵炎に関する歴史的背景と現状、今後の課題について概説した。慢性膵炎の早期診断は予後改善を目的とした重要な試みである一方で、その診断精度を中心に課題が多く残されている。今後さらなる知見の集積が求められる。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

- 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.
- 日本膵臓学会膵炎調査研究委員会慢性膵炎分科会: 慢性膵炎臨床診断基準 2019. 膵臓 2019; 34: 279-281.
- 日本消化器病学会編: 慢性膵炎診療ガイドライン 2021 改定第 3 版. 2021; 南江堂 東京.
- 日本膵臓病研究会: 慢性膵炎の臨床診断基準 (試案). 日消誌 1971; 68: i-ii.
- 日本消化器病学会 慢性膵炎検討委員会: 慢性膵炎の臨床診断基準 1983 年. 1984; 医学図書出版 東京.
- 日本膵臓学会慢性膵炎臨床検討委員会: 慢性膵炎臨床診断基準 (日本膵臓学会, 1995). 膵臓 1995; 10: xxiii-xxvi.
- 日本膵臓学会: 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準 2001. 膵臓 2001; 16: 560-561.
- Masamune A, Kikuta K, Nabeshima T, et al.: Nationwide epidemiological survey of early chronic pancreatitis in Japan. J Gastroenterol 2017; 52: 992-1000.
- Masamune A, Nabeshima T, Kikuta K, et al.: Prospective study of early chronic pancreatitis diagnosed based on the Japanese diagnostic criteria. J Gastroenterol 2019; 54: 928-935.
- Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, et al.: Chronic pancreatitis: an international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. Pancreatolgy 2016; 16: 218-224.
- Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al.: Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. Nat Genet 1996; 14: 141-145.
- Witt H, Luck W, Hennies HC, et al.: Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. Nat Genet 2000; 25: 213-216.
- Otsuki M, Nishimori I, Hayakawa T, et al.: Hereditary pancreatitis: clinical characteristics and diagnostic criteria in Japan. Pancreas 2004; 28: 200-206.
- Masamune A, Kikuta K, Hamada S, et al.: Nationwide survey of hereditary pancreatitis in Japan. J Gastroenterol 2018; 53: 152-160.
- Aoun E, Chang CC, Greer JB, Papachristou GI, Barmada MM, Whitcomb DC: Pathways to injury in chronic pancreatitis: decoding the role of the high-risk SPINK 1 N 34 S haplotype using meta-analysis. PLoS One 2008; 3: e2003.
- Tang XY, Zou WB, Yu FF, et al.: Meta-analysis of the impact of the SPINK 1 c. 194+2 T>C variant in chronic pancreatitis. Dig Liver Dis 2020; 52: 143-148.
- 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 年度版). 2012; アルコール医学生物学研究会 旭川.
- Kume K, Masamune A, Ariga H, Shimosegawa T: Alcohol consumption and the risk for developing pancreatitis: a case-control study in Japan. Pancreas 2015; 44: 53-58.
- Stevens T, Lopez R, Adler DG, et al.: Multicenter comparison of the interobserver agreement of standard EUS scoring and Rosemont classification scoring for diagnosis of chronic pancreatitis. Gastrointest Endosc 2010; 71: 519-526.
- 大槻 眞, 藤野善久: 慢性膵炎登録患者の予後および死因に関する検討. 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 19 年度 総括・分担研究報告書. 2008; pp98-102. 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 北九州.

(受付: 2024 年 3 月 2 日)

(受理: 2024 年 3 月 14 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。