



PRINCIPLE

プリンシプル**消化器疾患の臨床**

4

# 膵・胆道疾患診療の 最前線

専門編集 ● **下瀬川 徹** みやぎ県南中核病院/東北大学

総編集 ● **佐々木 裕** 熊本大学

編集委員 ● **木下 芳一** 島根大学

**下瀬川 徹** みやぎ県南中核病院/東北大学

**渡辺 守** 東京医科歯科大学

中山書店

## 序

近年、膵疾患や胆道疾患に罹患する患者が急激に増加している。とくに、膵臓癌や胆道癌などの悪性腫瘍、自己免疫性膵炎や、胆嚢・胆管結石症、胆道炎などの増加は超高齢社会を迎えたわが国に特徴的な疾患スペクトラムである。また、画像診断の進歩により膵嚢胞性腫瘍をはじめとする各種胆膵疾患の発見機会の増加も要因と考えられ、この傾向は今後も続くものと予想される。胆膵疾患は今や稀な病気ではなく、日常臨床で経験する機会の多い消化器疾患であり、専門医のみならず、一般内科医も基本的知識や診断法、治療法を知っておく必要がある。とくに、急性膵炎や膵臓癌、胆道癌や胆道炎などは初期診療の善し悪しが予後に大きな影響を与える临床上、重要な病気である。また、膵臓や胆道はさまざまな臓器と密接に関連する複雑な解剖学的位置にあり、機能面では消化・吸収・栄養代謝において重要な役割を有するため、個々の患者に応じた対応が求められ、専門医にとっても十分な知識、経験と技量が必要とされる領域でもある。

このたび、中山書店の『膵・胆道疾患診療の最前線』が上梓され、《プリンシプル消化器疾患の臨床》シリーズ全4冊が完成した。本書は、消化器病専門医を中心に、一般内科医にも十分活用できるよう、消化器診療を行ううえでわきまえておくべき内容をわかりやすく、具体的に示すことを基本姿勢として作製された。したがって、本書においてもシリーズを通じた原則に則り、各項目の冒頭にポイントを示し、解説は診療ガイドラインに基づいて進め、実地医療に有用なプラスアルファの情報も提供するようにした。診断・検査・治療では、必要に応じてアルゴリズムをフローチャートで示して理解を深めるとともに、図、表、写真、イラストを多用し、視覚的にも活用しやすい仕上がりとなるよう心がけた。先端的知識をミニレクチャーで解説し、実践に役立つ情報やエビデンス、用語解説や臨床上のアドバイス、ピットフォールなどをサイドノートに掲載し、実用的かつ興味をもって読んでいただけるよう工夫をこらしている。

“プリンシプル”とは原理、原則を意味するが、エビデンスに基づいた消化器疾患の最新の情報を伝えるための王道を求めた教科書と自負している。本書が臨床現場で広く活用され、日常診療に役立つことを願っている。

2018年1月

みやぎ県南中核病院  
東北大学名誉教授  
専門編集 下瀬川 徹



# CONTENTS

## I 章 膵・胆道疾患総論

### 膵疾患の疾患概念

急性膵炎とその合併症	真弓俊彦, 大坪広樹, 甲村 稔	2
慢性膵炎とその合併症	下瀬川 徹	8
自己免疫性膵炎	岡崎和一	15
膵癌	村田泰洋, 伊佐地秀司	19
膵嚢胞性腫瘍	中里徹矢, 鈴木 裕, 杉山政則	28
膵神経内分泌腫瘍	植田圭二郎, 伊藤鉄英	36

### 胆道疾患の疾患概念

胆嚢炎, 胆管炎	伊佐山浩通	41
胆石症	大屋敏秀, 田妻 進	46
胆道癌	加藤 厚, 宮崎 勝	51

疫学	清水敦史, 岡田健一, 山上裕機	57
----	------------------	----

### 病態生理

膵炎の発症機序	正宗 淳	63
膵外分泌不全の病態	丹藤雄介	68
膵性糖尿病の病態	河邊 顕, 伊藤鉄英	73
膵・胆道癌の発症・進展機序	古川 徹	76
胆石の形成機序	正田純一	80
胆嚢炎と胆管炎：発症機序, 病態, 臨床像	伊佐山浩通	84

## II 章 検査・診断

鑑別診断の進め方	廣田衛久, 下瀬川 徹	90
----------	-------------	----

### 検体検査

一般検査と血清膵酵素値	成瀬 達	94
消化管ホルモン, 膵ホルモン	清水京子	99
免疫検査	川 茂幸	104

腫瘍マーカー	濱田 晋, 正宗 淳, 下瀬川 徹	107
<b>画像診断</b>		
CT, MRI	米田憲秀, 蒲田敏文	113
超音波検査	山本健治郎, 糸井隆夫	118
超音波内視鏡検査	大野栄三郎, 廣岡芳樹	123
ERCP	宮川宏之	129
POCS, PTCS	露口利夫, 杉山晴俊, 酒井裕司	135
PET	村上康二	139
<b>生理学的検査</b>		
膵外分泌機能検査	丹藤雄介	144
膵内分泌機能検査	菊田和宏	147
<b>病理組織学的検査</b>		
細胞診検査	花田敬士	150
内視鏡下生検	木田光広, 岩井知久, 今泉 弘	154
超音波内視鏡下穿刺針生検 (EUS-FNA)	山部茜子, 入澤篤志	160

### III章 治療法総論

#### 薬物療法

膵炎治療薬	阪上順一	166
膵消化酵素補充療法	石黒 洋	171
膵性糖尿病治療薬	河邊 顕, 伊藤鉄英	175
胆石治療薬	菅野啓司, 田妻 進	178
抗菌薬	菅野 敦, 正宗 淳, 下瀬川 徹	182
抗癌剤	古瀬純司	187
内視鏡的乳頭括約筋切開術 (EST), バルーン拡張術 (EPBD)	真口宏介	194
体外衝撃波結石破碎療法 (ESWL)	乾 和郎, 山本智支, 三好広尚	198
ステント留置術	峯 徹哉	202
外科手術	海野倫明	205
内視鏡手術 (膵嚢胞ドレナージ, ネクロセクトミー)	安田一朗	211

### IV章 治療法各論

#### 膵疾患

##### 炎症

急性膵炎, 重症急性膵炎	竹山宣典	216
--------------	------	-----

慢性膵炎	正宗 淳, 下瀬川 徹	226
自己免疫性膵炎	神澤輝実, 来間佐和子, 千葉和朗	234
<b>腫瘍</b>		
膵癌	村田泰洋, 伊佐地秀司	240
IPMN/MCN	伊達健治朗, 大塚隆生, 中村雅史	247
その他の膵嚢胞性腫瘍	穴澤貴行, 高折恭一, 増井俊彦, 上本伸二	255
膵神経内分泌腫瘍	土井隆一郎	261
<b>胆道疾患</b>		
胆石症	菅野啓司, 田妻 進	267
胆道炎 (胆嚢炎, 胆管炎)	伊佐山浩通	273
<b>過形成性疾患</b>		
胆嚢コレステロールポリープ	糸永昌弘, 北野雅之	279
胆嚢腺筋腫症	宅間健介, 五十嵐良典	281
<b>腫瘍</b>		
胆嚢癌	海野倫明	284
胆管癌	尾上俊介, 江畑智希, 榎野正人	289
十二指腸乳頭部癌	平野 聡, 中西喜嗣, 田中公貴	295
<b>その他</b>		
原発性硬化性胆管炎 (PSC)	滝川 一	299
黄色肉芽腫性胆嚢炎	窪田敬一	301
膵・胆管合流異常	伊藤 啓, 小川貴央, 柁木喜晴	304

## ■ミニレクチャー

遺伝性膵炎	正宗 淳	308
嚢胞性線維症	石黒 洋	311
遺伝性膵癌	高折恭一	314
癌幹細胞	佐藤賢一	317
膵・胆道癌の免疫療法	宮澤基樹, 山上裕機	320
膵島移植	後藤昌史	322
IgG4 関連疾患	神澤輝実, 来間佐和子, 千葉和朗	324
膵・胆道疾患の各種診療ガイドライン	吉田雅博	326

---

## ■付表

付表 1	急性膵炎診断基準	224
付表 2	急性膵炎重症度判定基準	224
付表 3	Pancreatitis Bundles 2015 チェックリスト	225
付表 4	慢性膵炎臨床診断基準	233
付表 5	自己免疫性膵炎臨床診断基準	239
付表 6	急性胆嚢炎診断基準	278
付表 7	急性胆嚢炎重症度判定基準	278
付表 8	急性胆嚢炎の搬送基準	278
付表 9	急性胆嚢炎診断基準	278
付表 10	急性胆管炎重症度判定基準	278
付表 11	原発性硬化性胆管炎診断基準	300
索引		329

## 専門編集

下瀬川 徹

みやぎ県南中核病院/東北大学

## 執筆者一覧 (掲載順)

真弓 俊彦	産業医科大学医学部救急医学	菊田 和宏	東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野
大坪 広樹	産業医科大学病院救急科	花田 敬士	JA 広島厚生連尾道総合病院消化器内科
甲村 稔	産業医科大学病院救急科	木田 光広	北里大学医学部消化器内科学
下瀬川 徹	みやぎ県南中核病院/東北大学	岩井 知久	北里大学医学部消化器内科学
岡崎 和一	関西医科大学内科学第三講座	今泉 弘	北里大学医学部消化器内科学
村田 泰洋	三重大学病院肝胆膵・移植外科	山部 茜子	福島県立医科大学会津医療センター消化器内科
伊佐地秀司	三重大学病院肝胆膵・移植外科	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
中里 徹矢	杏林大学医学部外科 (消化器・一般)	阪上 順一	京都府立医科大学消化器内科
鈴木 裕	杏林大学医学部外科 (消化器・一般)	石黒 洋	名古屋大学総合保健体育科学センター/大学院医学系研究科健康栄養医学分野
杉山 政則	杏林大学医学部外科 (消化器・一般)	菅野 啓司	広島大学病院総合内科・総合診療科
植田圭二郎	北九州市立医療センター消化器内科	菅野 敦	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	福岡山王病院肝臓・胆のう・膵臓・神経内分泌腫瘍センター/国際医療福祉大学	古瀬 純司	杏林大学医学部内科学腫瘍科
伊佐山浩通	順天堂大学医学部消化器内科学講座	真口 宏介	手稲深仁会病院消化器病センター
大屋 敏秀	労働者健康安全機構中国労災病院	乾 和郎	藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科
田妻 進	広島大学病院総合内科・総合診療科	山本 智支	藤田保健衛生大学医学部医学科消化器内科学
加藤 厚	国際医療福祉大学三田病院消化器センター	三好 広尚	藤田保健衛生大学医学部医学科消化器内科学
宮崎 勝	国際医療福祉大学三田病院	峯 徹哉	東海大学医学部消化器内科
清水 敦史	和歌山県立医科大学第2 外科	海野 倫明	東北大学病院消化器外科
岡田 健一	和歌山県立医科大学第2 外科	安田 一郎	帝京大学医学部附属溝口病院消化器内科
山上 裕機	和歌山県立医科大学第2 外科	竹山 宜典	近畿大学医学部外科
正宗 淳	東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野	神澤 輝実	東京都立駒込病院内科
丹藤 雄介	弘前大学大学院保健学研究所生体検査科学領域	来間佐和子	東京都立駒込病院内科
河邊 顕	九州大学大学院医学研究科病態制御内科学	千葉 和朗	東京都立駒込病院内科
古川 徹	東北大学大学院医学系研究科病理形態学分野	伊達健治朗	藤元総合病院外科
正田 純一	筑波大学医学医療系医療科学	大塚 隆生	九州大学病院がんセンター
廣田 衛久	東北医科薬科大学内科学第二 (消化器内科)	中村 雅史	九州大学大学院医学研究院臨床・腫瘍外科
成瀬 達	みよし市民病院	穴澤 貴行	京都大学大学院医学研究科肝胆膵・移植外科
清水 京子	東京女子医科大学消化器内科	高折 恭一	京都大学大学院医学研究科肝胆膵・移植外科
川 茂幸	松本歯科大学歯学部内科学	増井 俊彦	京都大学大学院医学研究科肝胆膵・移植外科
濱田 晋	東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野	上本 伸二	京都大学大学院医学研究科
米田 憲秀	金沢大学附属病院放射線科	土井隆一郎	大津赤十字病院外科
蒲田 敏文	金沢大学附属病院放射線科	糸永 昌弘	和歌山県立医科大学附属病院消化器内科
山本健治郎	東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野	北野 雅之	和歌山県立医科大学附属病院消化器内科
糸井 隆夫	東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野	宅間 健介	東邦大学医療センター大森病院消化器内科
大野栄三郎	名古屋大学医学部附属病院消化器内科	五十嵐良典	東邦大学医療センター大森病院消化器内科
廣岡 芳樹	名古屋大学医学部附属病院光学医療診療部	尾上 俊介	名古屋大学医学部附属病院消化器外科 I
宮川 宏之	JA 北海道厚生連札幌厚生病院消化器内科	江畑 智希	名古屋大学大学院医学系研究科腫瘍外科学
露口 利夫	千葉大学医学部附属病院内視鏡センター	柳野 正人	名古屋大学大学院医学系研究科腫瘍外科学
杉山 晴俊	千葉大学医学部附属病院内視鏡センター	平野 聡	北海道大学大学院医学研究科消化器外科学教室 II
酒井 裕司	千葉大学医学部附属病院消化器内科	中西 喜嗣	北海道大学大学院医学研究科消化器外科学教室 II
村上 康二	順天堂大学大学院医学研究科放射線診断学	田中 公貴	北海道大学大学院医学研究科消化器外科学教室 II

滝川 一 帝京大学医学部内科  
窪田 敬一 獨協医科大学第二外科  
伊藤 啓 仙台市医療センター仙台オープン病院消化管・肝胆膵  
内科  
小川 貴央 仙台市医療センター仙台オープン病院消化管・肝胆膵  
内科  
榎木 喜晴 札幌医科大学医学部消化器内科学講座

佐藤 賢一 東北医科薬科大学医学部内科学第二 (消化器内科)  
宮澤 基樹 和歌山県立医科大学第2外科  
後藤 昌史 東北大学大学院医学系研究科創生応用医学研究センター  
移植再生医学分野  
吉田 雅博 国際医療福祉大学市川病院人工透析・一般消化器外科



## ▶ 膵疾患の疾患概念

## 急性膵炎とその合併症

## Point

- ① 急性膵炎では、Pancreatitis Bundles や急性膵炎診療ガイドラインを参考に診療する。
- ② 急性膵炎を疑ったら、診断基準を用いて診断を行う。
- ③ 診断時、診断から24時間以内、24～48時間のおのおのの時間帯で、重症度判定基準の予後因子スコアを用いて重症度を繰り返し評価する。
- ④ 診断後3時間以内に、病歴、血液検査、画像検査などにより膵炎の成因を鑑別する。
- ⑤ 重症急性膵炎の治療を行う施設では、造影可能な重症膵炎症例は初療後3時間以内に造影CTを行い、CT Gradeによる重症度判定を行う。

## 疾患概念

- 急性膵炎とは膵臓の急性炎症と定義される<sup>1)</sup>。炎症は膵臓に隣接する臓器だけではなく、肺などの遠隔臓器にも影響を及ぼしうる。画像所見に基づいて、病態生理学的には間質性浮腫性膵炎と壊死性膵炎に大別される。また、慢性膵炎の急性増悪も、急性膵炎として取り扱う。

## 発生機序

- 急性膵炎は、過剰な膵外分泌刺激、エンテロキナーゼを含む十二指腸液の逆流、膵管閉塞・炎症などにより膵内でトリプシノーゲンがトリプシンに活性化され、連鎖的にほかの消化酵素前駆体が活性化されて膵の自己消化が生じる病態である。

## 病態

- 軽症膵炎の多くは自然に軽快することが多いが、重症症例では、サイトカインをはじめとする種々のメディエーターが過剰に産生され、膵臓だけではなく、隣接する他臓器や遠隔臓器にも炎症とその影響が波及し、循環不全、呼吸不全、腎不全、播種性血管内凝固（DIC）などを生じうる。
- 壊死に陥った膵ならびに膵周囲組織に感染をきたすと感染性膵壊死から敗血症、臓器不全から死に至ることも少なくない。

## 成因と特徴

- 日本ではアルコールと胆石が急性膵炎の2大成因である<sup>★1</sup>。男性ではアルコール性が多く、女性では胆石性が多い。

## アルコール性

- 北欧での調査では、アルコール消費量と膵炎による死亡率との関連を認めている<sup>2)</sup>。

## ★1 急性膵炎の成因

アルコール、胆石以外に、内視鏡的逆行性胆管膵管造影検査（endoscopic retrograde cholangiopancreatography：ERCP）など内視鏡や手術などの手技や処置後、薬剤性、脂質異常症、HIV、腫瘍性病変、遺伝性（遺伝子多型）などもある。

- 日本における調査では、女性は男性に比べてアルコール性膵炎の発症年齢は若く（男性平均 50.5 歳，女性平均 43.0 歳），飲酒期間は短く，累積飲酒量は少ない傾向にあった<sup>3)</sup>。
- アルコール性膵炎に関する 6 論文を対象としたシステマティックレビューでは，1 日 4 ドリンク（エタノール 48 g）以上では発症リスクは 2.5 倍になると報告され，発症リスクは飲酒量に依存しているといえる<sup>4)</sup>。

#### 胆石性

- 胆石がない患者と比較した，胆石患者での急性膵炎を発症する相対リスクは，男性で 14～35 倍，女性で 12～25 倍と著明に高く，胆嚢摘出術により，急性膵炎を発症するリスクは著減することが報告されている<sup>5)</sup>。
- 胆石が小さい場合に，胆嚢管を経て総胆管に迷入し，膵炎の原因となるため，最小の胆石が 5 mm 以下の場合には，急性膵炎の発症率が 4 倍以上になるという報告がある<sup>6)</sup>。
- 胆石性膵炎では，急性胆管炎が併存すると重症化する場合があります，注意を要する。

#### 特発性

- 成因を検索しても明確な成因が見つからない場合に特発性と分類されるが，極力原因を検索し，成因を特定する必要がある。特発性膵炎と思われた症例でも，その後の腹部超音波検査や胆汁検査で胆砂を認めた症例では膵炎の再発率が高いと報告されており，とくに胆石が小さい場合に胆石性膵炎を生じやすいので，膵炎後の経過観察が重要である。

### 臨床症状・所見

- 大多数の急性膵炎は突然発症し，多くは上腹部痛を（時に背部痛も）伴い，種々の腹部所見（軽度の圧痛から反跳痛まで）を示す。急性膵炎は多くの場合，嘔吐，熱発，頻脈，白血球増加，血中または尿中の膵酵素の上昇を伴う。

### 診断，成因検索

- 急性膵炎の診断には以前から，厚生労働省の診断基準が使用されてきた。診断基準では，膵酵素の上昇，腹痛，膵炎の画像所見のうちの 2 つ以上を満たすこととされており，海外でも同様な基準で診断を行っている。膵酵素は，血中・尿中のリパーゼなどの膵酵素の上昇がその判定項目となっており，上昇と判定する閾値は正常値上限の 3 倍以上とすることが多い。また，診断には他疾患を除外することが必要である。
- 胆石性膵炎の場合には治療方針が異なるため，問診，身体所見，血液・画像検査から成因を検索することが大切である。

### 急性膵炎の重症度判定

- 日本では厚生労働省の急性重症度判定基準が従来から用いられており，世界的

急性膵炎診断基準

▶p.224 付表 1

急性膵炎重症度判定基準

▶p.224 付表 2

		4 週	
		膵炎発症後 4 週以内	▶ 膵炎発症後 4 週以降
壊死 (-)	↑	APFC (感染なし)	PPC (感染なし)
		APFC (感染あり)	PPC (感染あり)
壊死 (+)	↓	ANC (感染なし)	WON (感染なし)
		ANC (感染あり)	WON (感染あり)

① 改訂 Atlanta 分類 (2012) での急性膵炎局所合併症の定義  
4 週以前か以降かで、また壊死を伴うか否かで 4 種類に分類される。さらに感染を伴うか否かで計 8 種類となる。APFC : acute peripancreatic fluid collection (急性膵周囲液体貯留), ANC : acute necrotic collection (急性壊死性貯留), PPC : pancreatic pseudocyst (膵仮性嚢胞), WON : walled-off necrosis (被包化壊死)  
(急性膵炎診療ガイドライン 2015 改訂出版委員会編. 急性膵炎診療ガイドライン 2015. 第 4 版. 金原出版 : 2015<sup>1)</sup>; Banks PA, et al. Classification of acute pancreatitis—2012 : revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013 ; 62 : 102-11<sup>9)</sup>より作成)

にもその妥当性が示されている<sup>7,8)</sup>。予後因子スコアと造影 CT Grade から成り、予後因子スコアは 3 点以上、造影 CT Grade は 2 以上が重症である。

- 発症当初は軽症でも急激に増悪し重症化することがあるため、発症 72 時間後までは繰り返し重症度を評価する。

## 合併症

### 臓器不全

- 急性期の合併症としては、種々の臓器不全を生じ、死に至ることがある。サイトカインストーム、血管透過性亢進などからの循環血液量減少に伴うショック、腸管虚血、腸管麻痺 (イレウス)、腎不全、意識障害、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、呼吸不全、循環血液量減少や過凝固に伴う微小血栓による DIC などの臓器不全を生じることがある。

### 膵局所合併症

- 2012 年、Atlanta 分類での急性膵炎局所合併症の定義が変更された<sup>9)</sup>。4 週以前か以降かで、また壊死を伴うか否かで 4 種類に分類される (①)。さらに感染を伴うか否かで計 8 種類となる。壊死を伴った ANC (急性壊死性貯留) や WON (被包化壊死) は死亡率が高く、これらに感染を伴うとさらに死亡率が上昇する。

ANC : acute necrotic collection

WON : walled-off necrosis

## ▶ 胆道疾患の疾患概念

## 胆石症

## Point

- ① 胆石症とは、胆道系に胆汁中の成分が析出・凝固した状態の総称である。
- ② 結石の存在部位により、胆嚢結石症、総胆管結石症、肝内結石症と呼称される。
- ③ 胆石症は、日常診療の場でしばしば遭遇する common disease の一つであり、わが国の成人における胆石保有率は 10%前後とされている。
- ④ 胆石の種類は、コレステロール石、色素石、まれな胆石に分類される。
- ⑤ 胆石形成の危険因子のなかで肥満、メタボリックシンドロームが注目されている。

## 疾患概念

- 胆石症とは、胆汁中の成分が析出・凝集した結果、固形物となった疾患の総称である。
- 胆石症は、全人口の約 10%が罹患している common disease である。
- 胆石は、形成される部位により、胆嚢結石、総胆管結石、肝内結石に分類される<sup>★1</sup>。
- 胆石成分は、純粋に単一成分から成ることはなく、形成される部位によりそれぞれ特徴を有する。
- 胆石症は良性疾患であるが、胆嚢結石では、胆石発作、肝機能障害、急性胆嚢炎の原因となることがあり、総胆管結石・肝内結石では、閉塞性黄疸、胆管炎を併発し、敗血症、DIC に移行し重篤化する症例も少なくない。長期合併症では、保存的な対処をした場合の発癌リスク、切除後の胆摘後症候群など、治療方法による予後に相違があることを理解するべきである<sup>★2</sup>。

## ★1

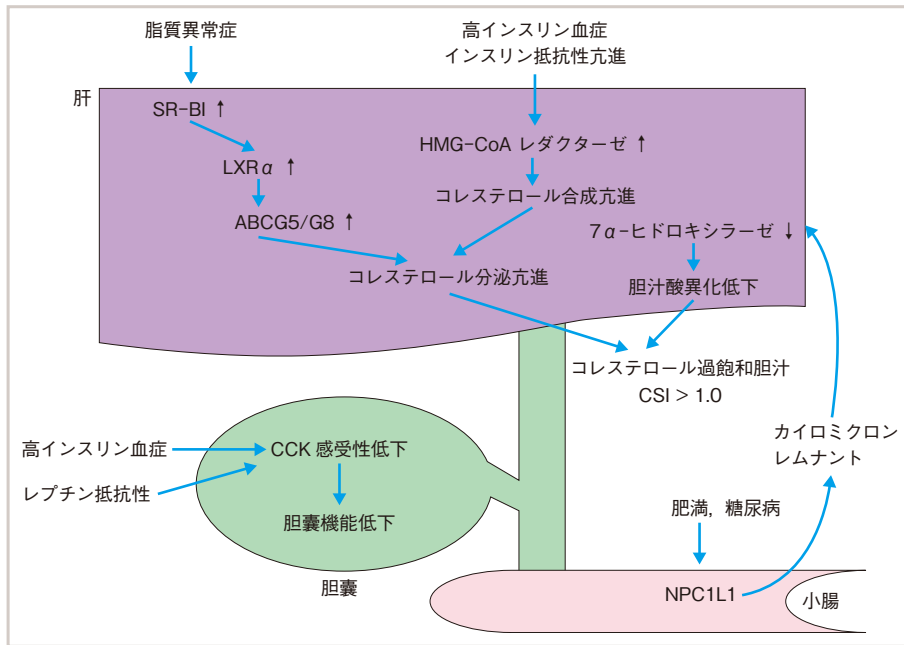
2013年に行われた日本胆道学会「胆石症全国調査」のアンケート結果では、それぞれの結石の割合は、胆嚢結石が約72%、総胆管結石が約11%、肝内結石が約3.6%で、胆嚢結石と総胆管結石の合併例が14%であったと報告されている<sup>1)</sup>。

## ★2 胆嚢結石の自然史

無症状胆嚢結石症例の顕症化は、5年間の観察で約20%（年率2~4%）とされる。ウルソデオキシコール酸（UDCA）の投与で10%に低下すると報告されている。

## 胆石の疫学

- わが国の胆石症に関する本格的疫学調査は、過去3回（1990、1996、1997年）行われている<sup>1,2)</sup>。
- 近年、胆石症診療に関するガイドライン<sup>3)</sup>が刊行され、現状を把握する必要性から、2013年に日本胆道学会においてアンケート調査が行われた。指定された1か月に治療を行った胆石症を前向きに調査した結果、612例の集積があり、前回調査に比較し、男性例の増加、年齢の高齢化、また、1年間（2012年）の胆石症例の検討（後ろ向き）では、4,975例の登録があり、胆石の種類において、コレステロール石の増加と色素石の減少傾向が認められた（①、②）。



③ コレステロール代謝に影響を及ぼす因子

ムなどが含有される混合石、内層がコレステロール石・混合石で外層に色素成分を含む混成石が含まれる。

- ②色素石はビリルビンを主な成分とする結石であり、グルクロン酸の脱抱合を受けた不溶性のビリルビンにカルシウムの結合したビリルビンカルシウム石と、胆汁中の抱合型ビリルビンが無菌的に脱抱合され重合して形成される黒色石が含まれる。
  - ③まれな結石として、炭酸カルシウム石、脂肪酸カルシウム石などがあげられる。
- 胆石の存在部位と種類の関係は、胆嚢結石ではコレステロール胆石が多く、総胆管結石・肝内結石では色素石が多くを占める。2013年に行われた全国調査では胆嚢結石で混成石の占める割合が増加傾向を示し、総胆管結石では純コレステロール石の頻度が著しく増加していた。

### ★3 ABC トランスポーター

ATP binding cassette (ABC) transporter は、ATP をエネルギーとする蛋白で、濃度勾配に逆らって輸送を行うポンプの役割がある。毛細胆管膜には、胆汁酸-BSEP、ビリルビン-MRP2、リン脂質-MDR3、コレステロール-ABCG5/G8 のように ATP トランスポーターの存在が知られており、また、これらの蛋白は、種々の核内レセプターの制御を受けていることも知られている。

## 胆石形成の背景

- 胆道は、肝からの排泄経路であり、肝での各成分の排泄調整やそれと連動する毛細胆管膜での排泄調整の影響を受ける。ヒトの細胞膜の構成成分であるコレステロールは、肝での合成と食物からの吸収で維持されているが、肝で調整を受け胆道に排泄される。
- 胆石患者においては、毛細胆管膜に存在しコレステロールを胆管に移送するトランスポーターである ABCG5/G8 の mRNA レベルが増加し、この反応の上流に位置する核内受容体である liver X receptor α (LXRα) も増加していたと報告されている<sup>4,5)</sup>★3 (③)。

## ▶ 画像診断

## ERCP

## Point

- ① 造影剤の注入による胆管，膵管の描出による診断法である。
- ② 手技には後方斜視鏡である十二指腸内視鏡の熟練を要する。
- ③ 造影検査後に種々の処置が行われることが多い。
- ④ 他の内視鏡検査などと比べ重篤な偶発症が起こることがある。
- ⑤ ERCP 術後膵炎（PEP）の対処を熟知していることが必要である。

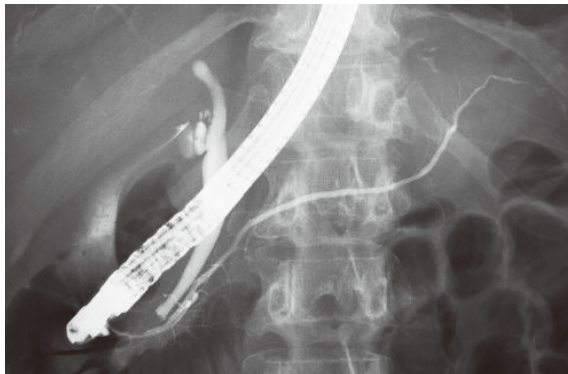
ERCP : endoscopic retrograde cholangio-pancreatography

PEP : post-ERCP pan-creatitis

近年，膵・胆道領域疾患の診断・治療には著しい進展があった。画像診断の分野ではCTやMRIの精密な撮像が可能となってきた。内視鏡検査でもERCP(内視鏡的逆行性胆道膵管造影)からさらにEUSが広く使用されるようになった。画像診断におけるERCPはCTやMRIの横断画像とは異なり，胆管や膵管に造影剤を注入することにより，充盈像から診断するものである(①)。この検査の特徴は，引き続いて治療に用いられることが多いため，治療を兼ねた内視鏡的アプローチ法であることにある。ERCPではERCP術後膵炎(PEP)が偶発症として一定の割合での発生は避けられず，重症度に応じた対処法を心得ておく必要がある。

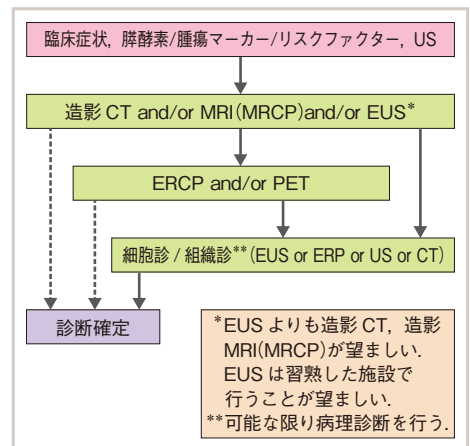
## 主な膵・胆道疾患の診断

- 各種疾患のガイドラインからERCPが診断のフローチャートやアルゴリズムに取り上げられている代表的なものを提示する。



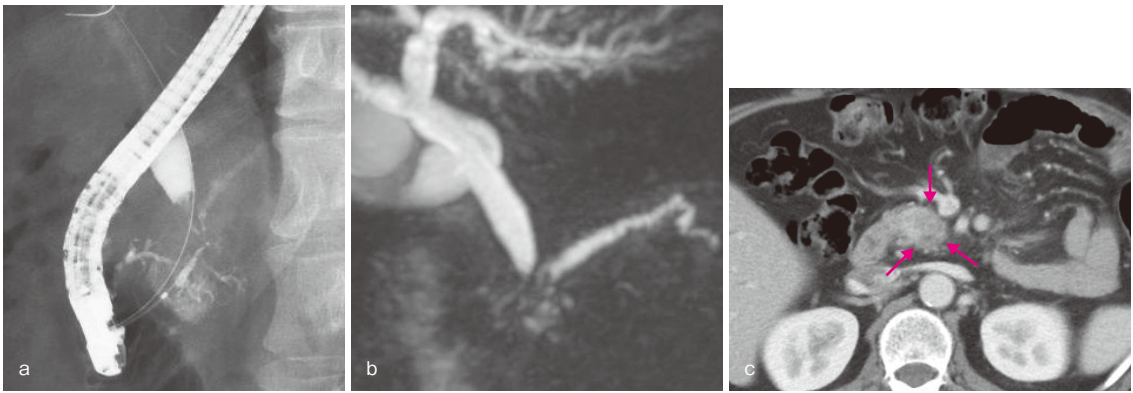
### ① ERCP

十二指腸鏡から経乳頭的に造影剤を注入する。診断には膵管，胆管や胆嚢まで描出されることが必要である。



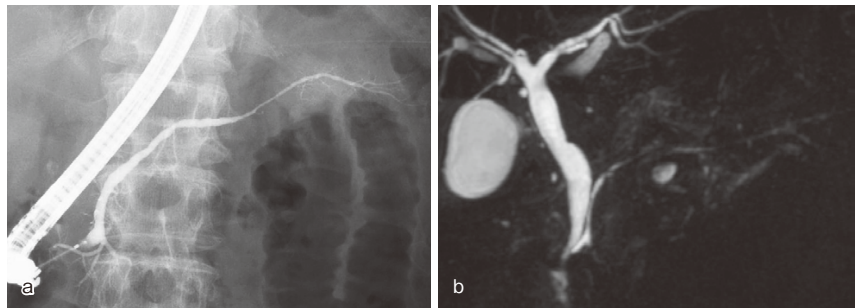
### ② 膵癌診断のアルゴリズム

(日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会編。膵癌診療ガイドライン。2016年版。金原出版；2016<sup>1)</sup>より引用)



3 浸潤性膵管癌症例

- a: ERCP. 膵頭部膵管は約 10 mm の高度不整狭窄がみられ、分枝不整や Santrini 管の狭窄、下部胆管も狭窄がみられる。尾側の主膵管は十分造影されない。
- b: MRCP で主膵管の詳細な変化や分枝の微細な不整の描出は不十分である。しかしながら尾側の膵管は頭部の閉塞にかかわらず描出される。
- c: 同症例の CT では頭部に約 18 mm の造影不良腫瘍 (→) を認める。



4 膵上皮内癌症例

- a: ERCP では尾部膵管は細く分枝もほとんど造影されなかった。膵液細胞診にて膵癌と診断し切除にて確認された。CT で腫瘍は描出されなかった。
- b: MRCP では膵管の描出は不十分で診断は困難である。

膵癌 (2~4)

- 膵癌の診断では臨床検査や血液検査、US などの検査により CT, MRI が行われる。
- 上記検査で確定診断が困難な場合に ERP (内視鏡的逆行性膵管造影) が用いられるが、膵管像のみで診断できる例は比較的少数である。
- ERCP は生検や細胞診の組織学的診断や関連手技のために行われることが多い。
- ERP は CT, MRI, US などのほかの低侵襲な検査において診断できない場合に施行されるべき検査である。膵管上皮内癌などのように、膵液や膵管上皮からの細胞診や生検による診断が不可欠な場合 ERP が必要となる。

慢性膵炎 (5, 6)

- 慢性膵炎は、確診や準確診例は US, CT, MRCP にて診断は可能であり、ERCP

ERP: endoscopic retrograde pancreatography

## ▶ 膵疾患—腫瘍

## 膵癌

## Point

- ① 膵原発の癌腫の約 90%は膵管上皮から発生する浸潤性膵管癌であり、一般的に膵癌といえば浸潤性膵管癌をさす。
- ② 膵癌の検出ならびに正確な進展度には multidetector-row CT (MDCT) を用いた造影ダイナミック CT が必須である。超音波内視鏡下穿刺吸引生検法 (EUS-FNAB) による腫瘍の質的診断は、手術適応の決定や治療法の選択において重要である。
- ③ 膵癌の治療は、正確な切除可能性の評価を行い、切除可能 (resectable : R), 切除可能境界 (borderline resectable : BR), 切除不能 (unresectable : UR) 膵癌に分類し、それぞれの治療方針を立てることが重要である。
- ④ 手術が唯一の根治的治療であり、切除可能膵癌には癌遺残のない R0 切除を達成することが重要である。
- ⑤ 術後補助化学療法は切除単独に比べ良好な治療成績を示しており、実施することが勧められる。本邦では、ゲムシタビン (GEM) と S-1 療法の第Ⅲ相比較試験 (JASPAC-01) の結果、全生存期間、無再発生存期間において、S-1 の優越性が示された結果、術後補助化学療法としては S-1 単独療法が標準治療として推奨されている。
- ⑥ 局所因子により R0 切除が困難である切除可能境界 (BR) 膵癌、局所進行切除不能 (UR-LA) 膵癌に対しては全身化学療法、化学放射線治療から成る術前補助療法を施行する。治療後の再評価により、切除可能例に対しては治癒をめざした膵切除術を行うことにより予後が改善される可能性が示唆されている。

## 治療の現状と動向

- 本邦における膵癌の年間死亡数は、厚生労働省平成 26 年 (2014) 人口動態統計では 31,692 人、部位別死亡原因の第 4 位であり、膵癌は年間の罹患数と死亡数がほぼ同数といわれるきわめて予後不良な消化器癌である<sup>1)</sup>。2016 年がん統計予測でも、罹患数が 40,000 人、死亡数が 33,700 人と、年間の罹患数と死亡数がほぼ同数となっている<sup>2)</sup>。
- 膵癌は診断時に切除可能な症例は全体の 15~20%にすぎない<sup>3)</sup>。膵癌が切除の対象となる頻度が低いのは、上腸間膜静脈 (SMV) や門脈 (PV) への浸潤、上腸間膜動脈 (SMA) や腹腔動脈 (CA)、総肝動脈 (CHA) への浸潤をきたしやすいこと、肝転移などの遠隔転移をきたしやすいことがあげられる。したがって、膵癌の治療成績の向上のためには、MDCT を用いた造影ダイナミック CT 所見に基づいた正確な切除可能性分類を行い、治療戦略を立てることの重要性が指摘されている。
- これまで本邦では、切除可能性に関する分類はなかったが、日本膵臓学会膵癌取扱い規約委員会により第 7 版『膵癌取扱い規約』が発刊され、本規約では、



#### 4 進行度分類

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I A	T1 (T1a, T1b, T1c)	N0	M0
Stage I B	T2	N0	M0
Stage II A	T3	N0	M0
Stage II B	T1 (T1a, T1b, T1c), T2, T3	N1 (N1a, N1b)	M0
Stage III	T4	Any N	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

(日本膵臓学会編. 膵癌取扱い規約. 第7版. 金原出版; 2016<sup>7)</sup>より引用)

UICC : Unio Internationalis Contra Cancrum

##### ★1

本改訂より進行度分類は、おおむね膵癌の切除可能性と関連することから、手術治療、化学放射線治療、化学療法などの治療方針の決定、患者への説明などがより簡便で理解しやすくなることが期待される。

##### ★2

『膵癌診療ガイドライン2016年版』においても「拡大リンパ節郭清・神経叢郭清が生存率向上に寄与することはなく、画一的に行わないことを推奨する（推奨の強さ：1）」とされている<sup>12)</sup>。

なり、内科医、画像診断医、病理医との協議を重ねることで、客観的で受け入れやすい切除可能性分類が作成された<sup>(1)</sup>。BR膵癌は、周囲血管への浸潤の程度によって規定されるが、門脈浸潤のみを有するPV-related BR膵癌 (BR-PV) と動脈浸潤を有するartery-related BR膵癌 (BR-A) に分類される。これは、BR-A膵癌は、BR-PV膵癌よりも

R0切除が困難であり、切除例の予後も有意に不良である根拠に基づいている<sup>5)</sup>。

- NCCNガイドライン2015では、SMV/PVへの接触・浸潤あるいは閉塞があり静脈の再建が不能のものを切除不能と定義しているが、具体的にどのような症例が再建不能であるか客観的には記載されていない<sup>6)</sup>。通常、切除可能かどうかの判断は外科医の判断に委ねられており、内科医、放射線科医にはその判定は困難であることから、なんらかの一定の基準を設ける必要がある。そこで、『膵癌取扱い規約』第7版では、門脈系静脈浸潤の範囲を、SMV/PVへの接触・浸潤あるいは閉塞が、十二指腸下縁以遠に進展している場合を切除不能と定義している。これは、SMV/PVへの接触・浸潤あるいは閉塞が、十二指腸下縁以遠に進展している場合は、通常、合併切除再建はきわめて困難だからである。
- 『膵癌取扱い規約』第7版<sup>7)</sup>における進行度分類(4)は、UICC第7版との整合性が図られ、予後の層別化よりも治療方針に重点をおいたものとなった。すなわち、Stage IIまでは、切除可能(R)膵癌であり、Stage IIIは切除可能境界(BR)膵癌あるいは局所進行切除不能(UR-LA)膵癌、Stage IVは遠隔転移(UR-M)膵癌に相当する★1。

## 切除可能性分類に基づいた治療法

### 切除可能(R)膵癌に対する治療

- R膵癌に対しては、根治をめざした外科的切除を行うことが推奨される。膵切除術においては、癌遺残のないR0切除を達成することが重要であり、門脈合併切除は、切除断端および剥離面における癌浸潤を陰性にできる場合、適応となる。
- 膵癌に対する唯一の根治的治療法は外科切除であることから、歴史的に膵癌に対する拡大リンパ節郭清が積極的に行われてきた。しかし、Jones Hospkins, Mayo Clinic, イタリアのグループらによる膵癌に対する標準郭清vs. 拡大郭清を比較するランダム化比較試験<sup>8-10)</sup>の結果、拡大リンパ節郭清の優位性は否定された。同様に、二村班による日本人を対象とした標準郭清vs. 拡大郭清の予後を比較検討した多施設共同無作為比較試験でも、拡大リンパ節郭清の有効性は見いだされなかった<sup>11)</sup>★2。

- 術後補助化学療法は切除単独に比べ良好な治療成績を示しており、実施することが勧められる CONKO-001 試験, JSAP-02 試験の結果, ゲムシタビン (GEM) による術後補助化学療法が、切除単独よりも予後を延長させることが証明されている。本邦では GEM と S-1 療法の第Ⅲ相比較試験 (JASPAC-01) の結果<sup>13)</sup>、全生存期間、無再発生存期間において、S-1 の優越性が示された結果、術後補助化学療法としては S-1 単独療法が標準治療として推奨されている。一方で、術後下痢や経口摂取が不十分などによる S-1 に対する忍容性が低い症例などに対しては GEM が推奨される。
- 胃癌術後は、経口摂取不良、PS の低下、術後早期再発などの理由で補助化学療法の開始時期や完遂が困難となる場合がある。とくに高齢者や併存疾患、術後合併症により PS が低下した症例では、その実施率が低くなるのが現状である<sup>★3</sup>。したがって、術後補助化学療法においては、早期に導入が可能であり、かつ高い完遂率を達成できる治療法が確立されることが今後の課題と考える。

## ★3

Murakami ら<sup>14)</sup>は、GS 療法による術後補助化学療法を施行した 104 例のうち、補助療法を、術後 20 日以内に開始した群と術後 20 日以降に開始した群の予後を比較検討した結果、術後 20 日以内に開始した群は無再発、全生存期間ともに有意に良好であったことを報告している。

### 切除可能境界 (BR) 肺癌に対する治療

- 現時点で、BR 肺癌に対するエビデンスに裏づけられた標準治療は確立されていない。しかし、BR 肺癌に対して手術を先行した場合、高率に切除断端が陽性 (R1 切除) となるほか、癌細胞が術中に撒布する可能性が危惧され、このような症例の再発率は高く予後が不良であることや、BR 肺癌のなかには局所因子のみならず不顕性の遠隔転移がすでに存在していることがあることから、最近の動向として、BR 肺癌に対しては neoadjuvant therapy として化学放射線療法 (CRT) あるいは CT をまず施行し、治療後の再評価により遠隔転移が出現せず、切除可能例に対しては治癒をめざした臍切除術 (curative-intent surgery) を施行すべきであるとする考えが急速に普及してきている<sup>4,5)</sup>。
- Festa ら<sup>15)</sup>は、BR 肺癌に対する術前治療の prospective study のうち、2001～2012 年までの 10 論文 (術前化学療法 3 編、術前化学放射線治療 7 編) の 182 症例を統合解析した。治療後に切除可能性の再評価を行った 180 例のうち、外科手術施行例は 128 例であり、切除率は 80%、R0 切除率は 83%であったと報告している。切除例、非切除例の生存期間中央値の平均値は 22 か月、9.7 か月であり、切除例で良好であったと報告している。

### 切除不能 (UR) 肺癌に対する治療

- Stage IVa, IVb における UR 肺癌は局所進行切除不能肺癌 (UR-LA 肺癌) と遠隔転移を有する転移切除不能肺癌 (UR-M 肺癌) に分類される。大動脈周囲リンパ節転移を認める場合も、一般的には UR-M と判断される。
- UR-LA に対する一次治療としては、CRT または化学療法単独による治療が推奨される。UR-LA 肺癌に対する CRT には、GEM または S-1 をはじめとするフッ化ピリミジン系抗癌剤を併用し、放射線治療は三次元治療計画を行い、腫瘍への正確な照射と正常臓器への線量の低減を図る。UR-LA 肺癌に対する化学療法としては、GEM、S-1 が推奨される。



中山書店の出版物に関する情報は、小社サポートページを御覧ください。  
<https://www.nakayamashoten.jp/support.html>

---

しょうかきしっかん りんしょう  
プリンシプル消化器疾患の臨床 4  
すい たんどうしっかんしんりょう さいぜんせん  
膵・胆道疾患診療の最前線

2018年3月15日 初版第1刷発行© [検印省略]

---

総編集 ———— さ さ き ゆたか  
佐々木 裕

専門編集 ———— しも せ がわ とおる  
下瀬川 徹

発行者 ———— 平田 直

発行所 ———— 株式会社 中山書店  
〒112-0006 東京都文京区小日向4-2-6  
TEL 03-3813-1100 (代表) 振替 00130-5-196565  
<https://www.nakayamashoten.jp/>

装丁 ———— 白井弘志 (公和図書デザイン室)

印刷・製本 ———— 三報社印刷株式会社

---

Published by Nakayama Shoten Co.,Ltd. Printed in Japan

ISBN 978-4-521-74445-2

落丁・乱丁の場合はお取り替え致します

---

本書の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権 (送信可能化権を含む) は株式会社中山書店が保有します。

 < (株) 出版者著作権管理機構 委託出版物 >

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつと事前に、(株) 出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

---

本書をスキャン・デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」など) を除き著作権法違反となります。なお、大学・病院・企業などにおいて、内部的に業務上使用する目的で上記の行為を行うことは、私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して使用する本人以外の者が上記の行為を行うことは違法です。

---