

図 1. 残存膵の形態的变化

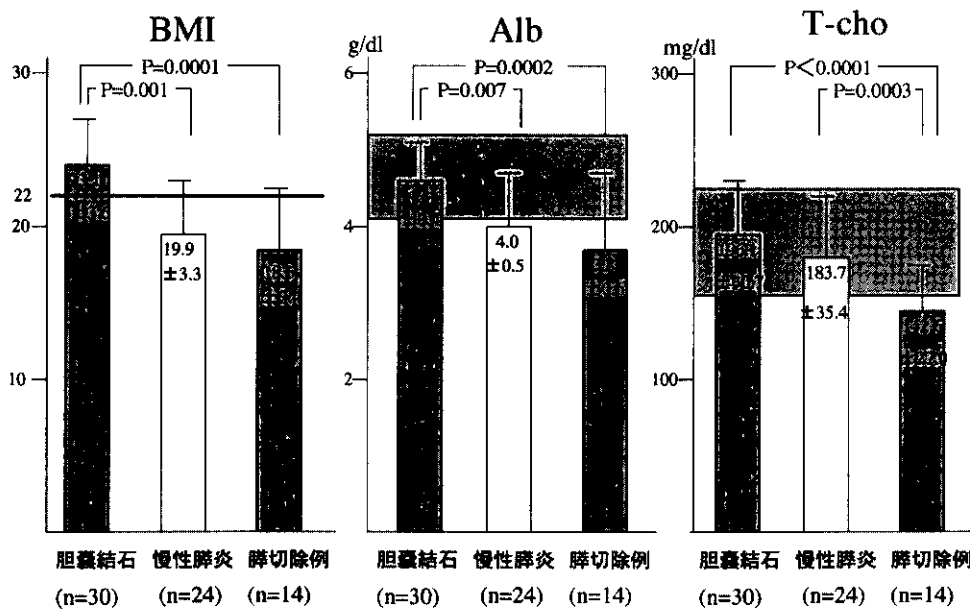


図 2. 栄養評価

BMI : body mass index Alb : 血清アルブミン値 T-cho : 血清総コレステロール値

みると平均摂取総カロリー量は2120.5kcal, 平均脂肪摂取量60.1gで, 一日排泄便重量は47.3~494.8g, 一日脂肪排泄量3.5~31.5gで便重量と脂肪排泄量との間には有意の相関関係を認めた ($r = 0.76$, $p = 0.0043$)。なお高力価の消化酵素剤である Creon 投与の機会が得られた2例について投与前と投与後とを比較すると矢印で示すように明らかに便重量並びに便中脂肪量の減少が認められた (図3-a)。

一方, PFD 値と便中脂肪量との相関関係をみると, 明らかな相関関係は認められなかったが, 便中脂肪量 5 g 以下の正常例では糖尿病発症は 5 例中 2 例 (40%) であったのに対し, 5g 以上の症例では全例がインスリン治療を必要とする糖尿病症例であった (図3-b)。

症 例

症例 1. 68歳男性。十二指腸腺腫にて1974年5月膵頭十二指腸切除術施行され, 術後26年目である。術前の内外分泌機能はいずれも正常であったが, 術後26年目では糖尿病を認め, インスリン治療を行っている。PFDは39%と不良で, 便中脂肪量は31.5g/dayと著しい脂肪便を呈していた。形態的にはCT及びMRCPで膵実質最大径20mm, 主膵管径16mmと尾側膵管は嚢胞状に拡張していた。膵実質の高度の萎縮, 主膵管の拡張といった形態的变化と内外分泌機能障害の程度が良く一致していた (図4)。

症例 2. 72歳女性。Sjögren 症候群を合併した腫瘍形成性慢性膵炎にて1988年膵頭十二指腸切除術を施行。術後12年目での画像による形態的变化では膵実質径10mm, 主膵管径 5 mmと膵実質の著明な萎縮と膵管の拡張を認めるものの内外分泌機能はいずれも正常で, 糖尿病も認めず, PFD110%, 便中脂肪量3.5g/dayといずれの検査でも良好な値を示し, 形態的变化は著しいものの機能的には正常で機能と形態が一致しなかった (図5)。

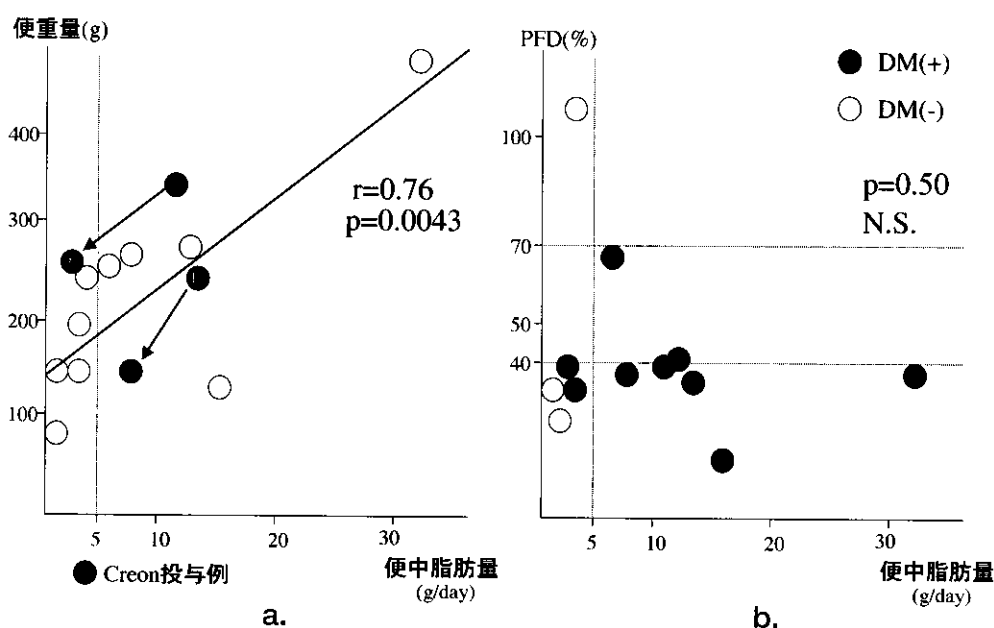


図3. 便中脂肪量

- 3-a. 便中脂肪排泄量ならびに便重量との関係
3-b. PFD 値と便中脂肪量との相関関係

68歳 男性：十二指腸腺腫

1974年5月 膵頭十二指腸切除(Child法)

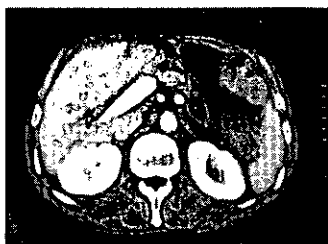
術前

内分泌：正常
外分泌：正常

術後26年目

内分泌：糖尿病型
外分泌：不良
PFD 39%
便中脂肪量：31.5g/day

造影CT



膵管径：16mm
膵実質：20mm

MRCP

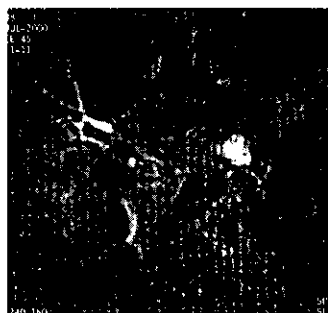


図4. 症例1 (68歳男性。PD 施行26年目。)

72歳 女性：腫瘤形成性慢性膵炎

Sjögren症候群合併

1988年7月 膵頭十二指腸切除(Child法)

術前

内分泌：正常
外分泌：正常

術後12年目

内分泌：正常
外分泌：正常
PFD 110%
便中脂肪量：3.5g/day

造影CT



膵管径：5mm
膵実質：10mm

MRCP



図5. 症例2 (72歳女性。PD 施行後12年目。)

考 察

膵切除後長期経過例では外分泌機能の崩壊とそれに伴う内分泌機能障害の合併といったいわゆる慢性膵炎の非代償期と同様の病態が考えられる。従って、膵切除後の患者の治療としては糖尿病の治療は勿論のこと、炭水化物の消化吸収にも影響を与える膵外分泌機能障害を十分認識して膵酵素剤の補充療法を行うことが大切である。膵機能のうち内分泌機能障害に関しては血糖値、HbA1c測定や糖負荷試験などを行うことにより臨床的には把握が容易である。一方、外分泌機能障害の程度を把握するには通常、血中の膵酵素の測定やPFD試験などにより判定されているのが現状である。そこで、今回我々は現状の外分泌機能の評価方法を再検討することを目的とし患者の糞便を実際に観察し、蓄便により便中脂肪排泄量を化学的に測定した。実際にはPFD試験の値との間には一定の傾向は認められなかったが、便中脂肪排泄量が5g以上の脂肪便を呈する症例は全例インスリン治療を必要とする糖尿病を認め、脂肪便が多い症例ほど糖尿病も重症であり、膵外分泌の障害が炭水化物の吸収も障害し、糖尿病の悪化に影響しているものと考えられる。膵切除施行例では術後の栄養障害をきたす症例が多く内分泌、外分泌ともに十分に治療を行っていくことが重要になってくる。膵切除後並びに慢性膵炎症例では一日脂肪摂取量を60g前後に設定することが好ましく、更に脂肪摂取量を増やしても消化吸収できる量は一定であるといわれているので、栄養の改善にはつながらず、臨床的には脂肪排泄量の増加をきたすものと考えられている。従って、栄養状態の改善には便中脂肪量を測定し、脂肪吸収障害の程度を把握して、適切な消化酵素剤の補充療法を行うことが重要となってくる。今回、われわれは高力価の消化酵素剤として注目されているCreonを使用する機会が得られ、その投与により便中脂肪量が著しく減少した経験を得られたことから、膵外分泌機能障害が極めて高頻度に発生する膵切除例や慢性膵炎症例に対して、消化酵素剤補充量の決定に際して便中脂肪量測定はその指標として意義あるものと考えられた。

参 考 文 献

- 1) 中村光男. 臨床医のための膵性脂肪便の知識—栄養障害, 消化吸収不良改善のために—. 東京: 医学図書出版, 1998.
- 2) 中村光男, 丹藤雄介. 慢性膵炎における脂肪便の病態解析. 日消誌 2000; 97: 1347-54.
- 3) van de Kamer JH, Ten Bokkel Huinik H, Weyers HA. Rapid method for the determination of fat in feces. J Biol Chem 1949; 177: 347-55.
- 4) Lemaire E, O'toole D, Sauvanet A, et al. Functional and morphological changes in the pancreatic remnant following pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastric anastomosis. Br J Surg 2000; 87: 434-8.

慢性膵炎の免疫組織学的検討 －膵癌との比較－

研究報告者 佐藤 信 紘

順天堂大学消化器内科

共同研究者 小川 薫 和田 了

要旨：膵管上皮の粘液細胞を免疫組織学的に検討し、慢性膵炎での膵管に認められるいわゆる粘液細胞化生あるいは粘液細胞過形成を、膵癌でのそれと比較し、慢性膵炎の観点からみた膵癌発生への関連性を考察した。対象は慢性膵炎20例、膵癌（通常型膵管癌）20例で、正常膵10例を比較対照に用いた。免疫組織学的手法を用いて粘液染色（抗MUC-1抗体染色、抗MUC-2抗体染色、抗45M1抗体染色）を行い、慢性膵炎での膵管異常部分と膵癌部での染色性の共通点、相違点の検討を行うとともに、これらの染色性が細胞増殖マーカーのKi-67や癌抑制遺伝子のp53抗体染色での染色像との間で何らかの相関性があるかどうかを検索した。結果について、1) 通常型膵管癌巣では、癌細胞は抗MUC-1抗体染色、抗45M1抗体染色、抗Ki-67抗体染色、抗p53抗体染色のいずれにおいてもびまん性に陽性であった。2) 正常膵では、介在部上皮が抗MUC-1抗体染色に陽性であった以外、すべての染色に陰性であった。3) 慢性膵炎組織では、粘液細胞過形成を示す部位が抗45M1抗体染色に陽性で、異型を示す部位は抗MUC-1抗体染色にも陽性となり、かつ同上皮の介在部導管側の一部は抗Ki-67抗体染色に陽性であった。結論として、粘液腺過形成（いわゆる杯細胞化生）がいわば「胃上皮化生ないし過形成」と呼ぶべきものであり、さらに慢性膵炎にみられた「異型を示す粘液腺過形成に連なる介在部上皮」の各種染色性が通常型膵管癌の場合と類似していることが判明した。現時点では、同領域に通常型膵管癌の発生母地を求めるべきであると考えられた。

背 景

慢性膵炎の長期間経過後に膵管癌を合併した症例を経験し、慢性膵炎が膵管癌の発生母地となり得るかどうかを検討することは有意義と考えられる。膵管癌の組織発生は現在解明段階にあるが、遺伝子異常としての*K-ras*（癌遺伝子）や*p53*（癌抑制遺伝子）の異常がみられることや、膵管上皮の粘液産生細胞への分化が高頻度で認められることが指摘されている。これらは免疫組織染色によりその病変の局在が明らかになってきた。

目 的

膵管上皮の粘液細胞を免疫組織学的に注目し、すなわち、粘液細胞がもつ粘液組成を免疫組織学的手法を用いて鑑別して、慢性膵炎での膵管上皮に認められるいわゆる粘液細胞化生あるいは粘液細胞過形成を膵管癌でのそれと比較検討し、慢性膵炎の観点からみた膵癌発生への関連性を考察することを目的

とした。

対象と方法

外科的に切除された慢性膵炎20例，通常型膵管癌20例を対象とした。また，正常膵10例を比較対照に用いた。そして，パラフィンブロックよりこれらの代表組織を含む連続薄切片を作成し，抗 MUC-1 抗体染色，抗 MUC-2 抗体染色，抗45M1 抗体染色などの特殊粘液染色¹⁻³⁾や，細胞増殖マーカーの Ki-67や癌抑制遺伝子の p53を1次抗体とした免疫組織化学的染色を行い，慢性膵炎での膵管異常部分と膵癌部での染色性の共通点，相違点の検討を行うとともに，これらの染色性が抗体染色での染色像との間で何らかの相関性があるかどうかを病理組織学的に検索した。

結 果

通常型膵管癌巣では，癌細胞は抗 MUC-1 抗体染色，抗45M1 抗体染色，抗 Ki-67抗体染色，抗 p53抗体染色のいずれにおいてもびまん性に陽性であった（図1）。一方，正常膵では，介在部上皮が抗 MUC-1 抗体染色に陽性であった以外，抗 MUC-2 抗体染色，抗45M1 抗体染色，抗 Ki-67抗体染色，抗

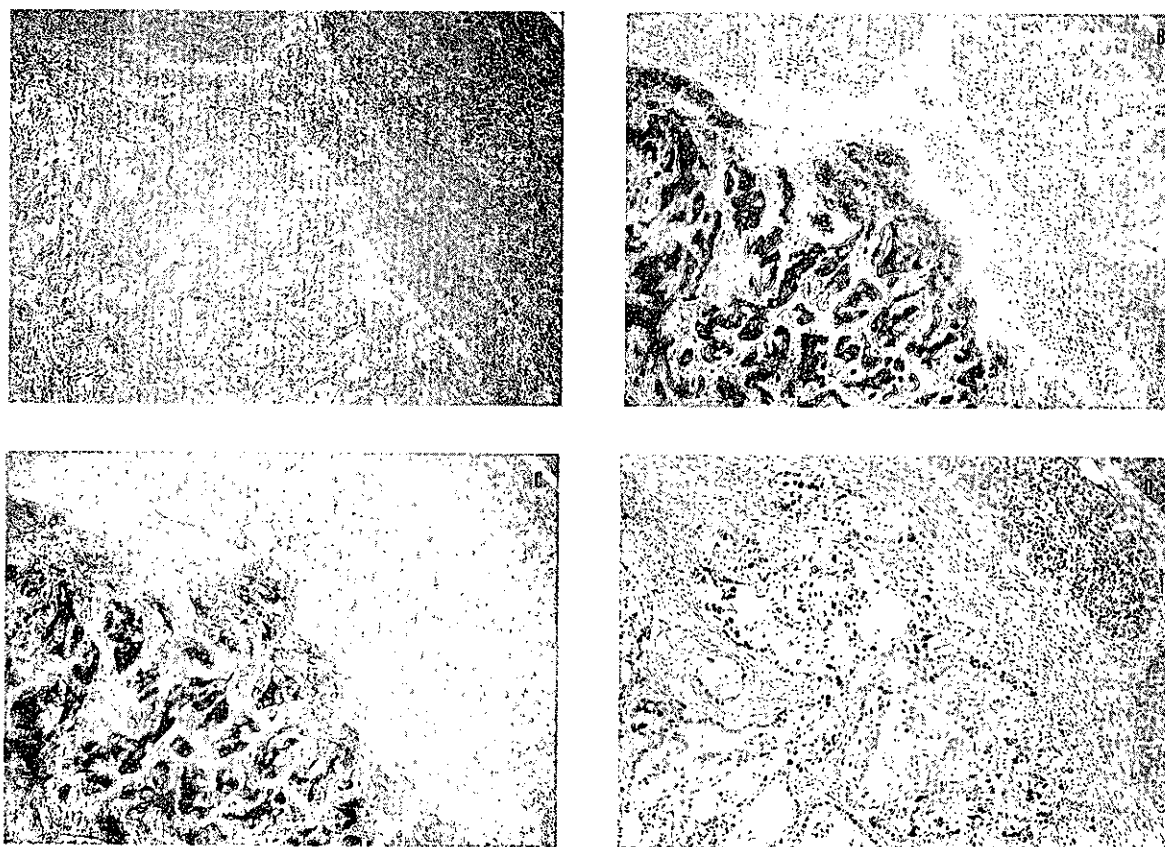


図1. 通常型膵管癌

癌組織は抗 MUC-1 抗体染色および抗45M1 抗体染色でびまん性に陽性を示し，抗 p53抗体染色では細胞核がよく染色された。（A：HE 染色 ×40，B：抗 MUC-1 抗体染色 ×40，C：抗45M1 抗体染色 ×40，D：抗 p53抗体染色 ×40）

p53抗体染色のいずれの染色にも陰性であった(図2)。とくに、慢性膵炎組織では、粘液細胞過形成を示す部位が抗45M1抗体染色に陽性で(図3)、異型を示す部位は抗MUC-1抗体染色にも陽性となり、かつ同上皮の介在部導管側の一部は抗Ki-67抗体染色に陽性であった(図4)。すなわち、慢性膵炎組織にみられた「異型を示す粘液細胞過形成に連なる介在部導管上皮」の各種染色性が通常型膵管癌の特徴と類似していることが判明し(表1)、そこに通常型膵管癌の発生母地を求めるべきと考えられた。また、粘液細胞過形成を含むすべての細胞は腸上皮型粘液マーカーである抗MUC-2抗体染色に陰性であった。

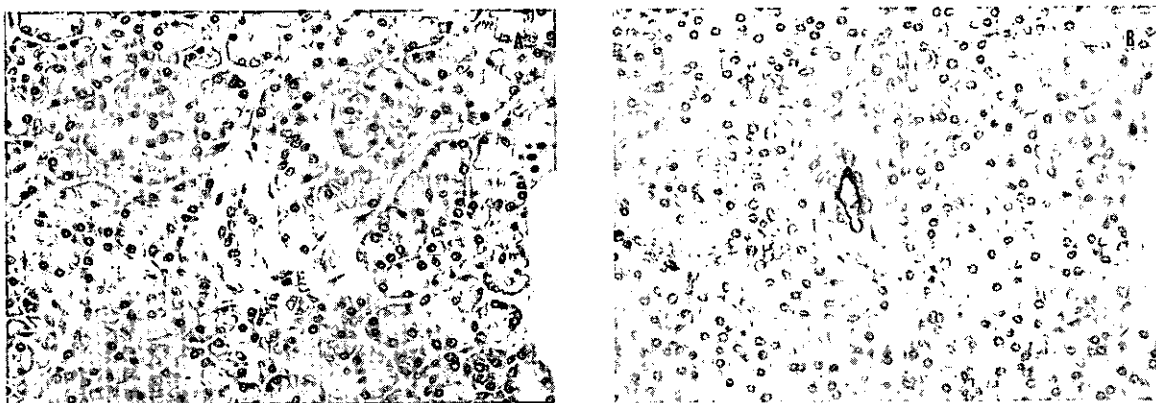


図2. 正常膵

腺房組織の中央に介在部導管がみられ、抗MUC-1抗体染色でその介在部導管が陽性を示した。その他の部分の染色はすべて陰性であった。(A:HE染色 ×400, B:抗MUC-1抗体染色 ×400)

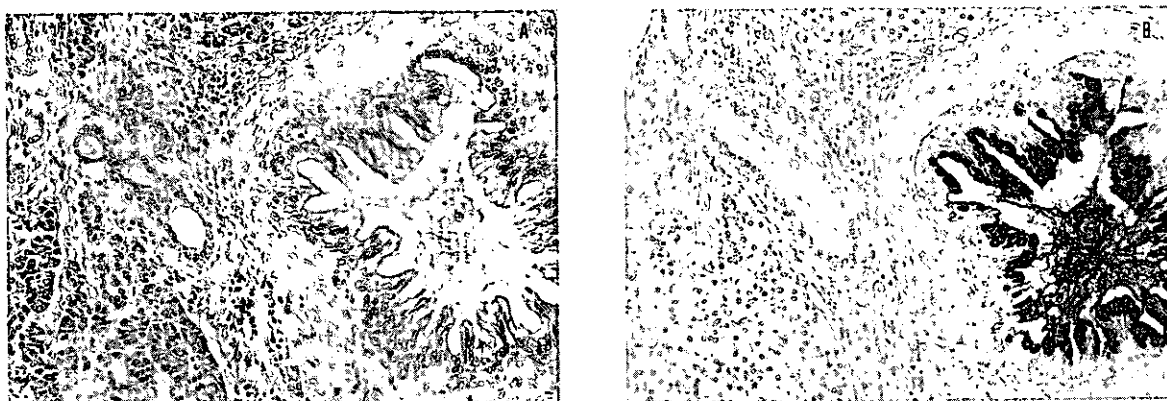


図3. 慢性膵炎

慢性膵炎にみられる粘液細胞過形成では、胃表層上皮型粘液マーカーである抗45M1抗体染色が陽性であった。(A:HE染色 ×200, B:抗45M1抗体染色 ×200)

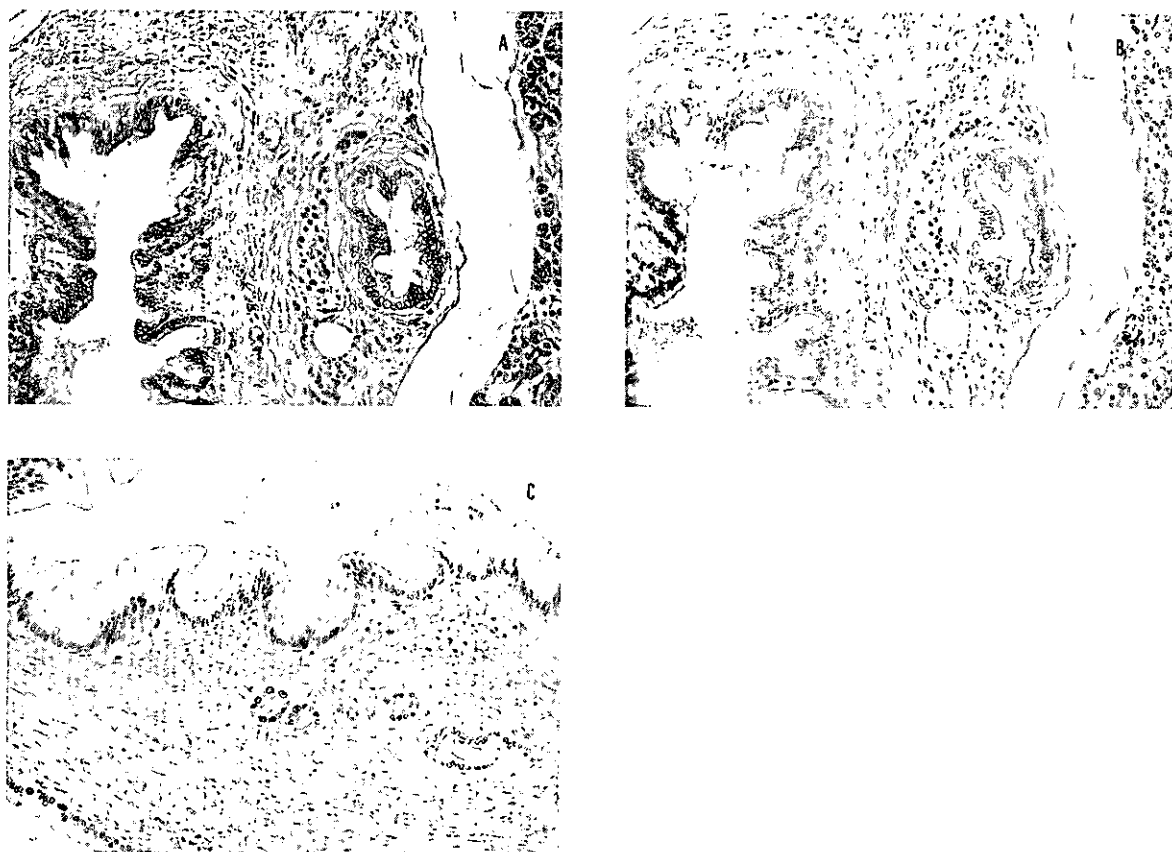


図 4. 慢性膵炎

軽度の異型性を有した粘液細胞過形成では、抗 MUC-1 抗体染色にも陽性となり、さらに、その近傍介在部導管は細胞増殖マーカーである抗 Ki-67 抗体染色に陽性であった（矢印）。これは、膵内の粘液細胞過形成は、異型性を伴った場合には通常型膵管癌と共通の粘液組成を有し、さらにこれに連なる介在部導管上皮は細胞増殖能を示していることが明らかになった。したがって、この部位に通常型膵管癌の発生母地を求めるべきものと考えられた。（A:HE 染色 ×200, B: 抗 MUC-1 抗体染色 ×200, C: 抗 Ki-67 抗体染色 ×200）

表 1. 免疫組織染色性

		MUC-1	MUC-2	45M1	Ki-67	p53
正常膵	導管	—	—	—	—	—
	介在部	+	—	—	—	—
	腺房	—	—	—	—	—
慢性膵炎	粘液細胞過形成、異型(-)	—	—	+	+	—
	粘液細胞過形成、異型(+)	+-	—	+	+	—
膵管癌		+	—	+	+	+

考 察

慢性膵炎の患者では悪性腫瘍および膵癌の合併頻度が高いといわれている。慢性膵炎の悪性腫瘍の罹患率について、Lowenfelsらは平均7.4±6.2年の観察期間中に慢性膵炎2015例中215例（10.7%）に悪性腫瘍の罹患がみられ、そのうち膵癌は56例（全体の2.8%、悪性腫瘍の26.0%）に認められたと述べ、さらに、この膵癌の罹患率を年齢・性・人種により補正した結果、一般標準人口の26.3倍ときわめて高率であったと報告している⁴⁾。日本でも厚生労働省の特定疾患調査研究班難治性膵疾患分科会による慢性膵炎の予後調査によって、4年間の経過観察中に1073例のうち63例（5.9%）に悪性腫瘍の罹患がみられ、その中で膵癌は17例（全体の1.6%、悪性腫瘍の26.9%）と多く認められ、膵癌の罹患率を年齢・性により補正した結果、一般標準人口の15.38倍と高率であったことが判明している⁵⁾。すなわち、慢性膵炎患者では膵癌の罹患率が一般標準人口の20倍前後と高く、慢性膵炎の経過中に膵癌が合併する割合が多いことが明らかになっている。したがって、今回のように慢性膵炎の膵管上皮粘液細胞が膵癌の発生母地になり得るかどうかが検討することは有意義であると考えられた。

膵癌では病理組織学的に膵管上皮の増生性あるいは化生性変化いわゆる膵管上皮過形成が高率にみられ、なかには前癌病変と考えられる異型性増生がしばしば認められている。一方、慢性膵炎でも膵管上皮の増生性あるいは化生性変化の頻度が高く、ときには異型性増生の所見をみることから、慢性膵炎と膵癌の関連を組織学的に有力視する見解がある⁶⁾。

病理学的には癌はその発生母地の性質を少なからず模倣しているとされ、今回は各種状態における上皮内粘液の性状から慢性膵炎が膵癌の発生母地になり得るかどうかが免疫病理組織学的に検討したことになる。今回の検討の結果、粘液組成の変化に加えて、細胞増殖マーカーのKi-67や癌抑制遺伝子のp53の異常すなわち遺伝子本体の異常も免疫組織学的に認められたことより、膵管上皮の粘液細胞過形成は膵癌への連鎖に矛盾しない質的量的変換をきたしていると思われた。さらに、抗MUC-2抗体染色は腸上皮型粘液のマーカーとして、抗45M1抗体染色は胃表層上皮型粘液のマーカーとしてそれぞれ知られている。粘液細胞過形成を示す部分が抗MUC-2抗体染色に陰性となり、一方、その部分が抗45M1抗体染色に陽性となったことより、粘液細胞過形成が、いわば「胃上皮化生ないし過形成」と呼ぶべきものであることが明らかになった。そして、「異型を示す粘液細胞過形成に連なる介在部導管上皮」の各種染色性が通常型膵管癌の場合と類似し、かつ増殖能を有することも判明し、現時点では、慢性膵炎での「異型を示す粘液細胞過形成に連なる介在部導管上皮」領域に通常型膵管癌の発生母地を求めべきであると考えられた。

結 語

慢性膵炎での膵管上皮の細胞粘液組成を免疫組織学的手法を用いて通常型膵管癌でのそれと比較検討した結果、慢性膵炎の観点からみた膵癌発生への関連性が示唆された。

参 考 文 献

- 1) Chambers JA, Hollingsworth MA, Trezise AE, Harris A. Development and expression of mucin genes MUC1 and MUC2. *J Cell Sci* 1994; 107: 413-24.

- 2) Terada T, Ohta T, Sasaki M, Nakanuma Y, Kim YS. Expression of MUC apomucins in normal pancreas and pancreatic tumors. *J Pathol* 1996 ; 180 : 160-5.
- 3) Masaki Y, Oka M, Ogura Y, Ueno T, Nishihara K, Tangoku A, Takahashi M, Yamamoto M, Irimura T. Sialylated MUC1 mucin expression in normal pancreas, benign pancreatic lesions, and pancreatic ductal adenocarcinoma. *Hepato-Gastroenterology* 1999 ; 46 : 2240-5.
- 4) Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, Dimagno EP, Andren-Sandberg A, Domelloef L. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1433-7.
- 5) 北川元二, 成瀬 達, 石黒 洋, 早川哲夫, 玉腰曉子, 大野良之, 武田和憲, 松野正紀, 広田昌彦, 小川道雄, 渡辺伸一郎, 跡見 裕, 大槻 眞, 加嶋 敬, 小泉 勝, 原田英雄, 山本正博, 西森 功. 慢性膵炎の予後. *膵臓* 1999 ; 14 : 74-9.
- 6) 加嶋 敬, 片岡慶正, 佐々木敏之. 慢性膵炎(膵石症)と膵癌との関連. *肝胆膵* 1991 ; 22 : 415-25.

慢性膵炎の膵内外分泌不全に対する新しい治療法の可能性

研究報告者 白鳥敬子

東京女子医科大学消化器内科

共同研究者 清水京子 神津知永 久田生子
林直諒

要旨：チアゾリジン誘導体は末梢組織のインスリンレセプターにおけるインスリン抵抗性を改善し、インスリン非依存性糖尿病の高血糖、高インスリン血症を正常化する糖尿病治療薬である。今回の研究は、慢性膵炎の組織変化に対するチアゾリジン誘導体の効果を検討した。自然発症慢性膵炎モデルである WBN/Kob ラットの生後1ヶ月目から0.2%トログリタゾン含有飼料を連日投与し、生後4ヶ月目と7ヶ月目の組織学的検討を行った。HE染色では、4ヶ月齢で小葉内から小葉間へ広がる炎症細胞浸潤と線維増生を認め、これらの変化は7ヶ月齢では減少した。トログリタゾン投与により、炎症細胞浸潤および線維化の進展が抑制された。Alpha smooth muscle actin (以下 α SMA) 特異抗体を用いた免疫組織化学的検討では、血管壁の他に4ヶ月齢では炎症および線維化の部位に存在する紡錘状の細胞に強く発現し、7ヶ月齢ではその範囲は減少した。トログリタゾン投与により4ヶ月齢での発現が抑制された。III型 collagen では4ヶ月齢で炎症および線維化の部位に広範に発現し、7ヶ月ではさらにその発現範囲は進展したが、トログリタゾン投与により発現範囲は抑制された。以上より、チアゾリジン誘導体は慢性膵炎の膵線維化を抑制したことから、慢性膵炎の新しい治療薬としての可能性が期待できる。

はじめに

膵内分泌ホルモンや血糖値は膵外分泌能を調節する因子のひとつである。インスリン依存型糖尿病患者における膵外分泌能の低下が、インスリン投与により改善することから、血中インスリン濃度を正常に保つことが膵外分泌機能の温存に重要であると考えられている¹⁻³⁾。最近、末梢組織のインスリン受容体におけるインスリン抵抗性を改善する糖尿病治療薬、チアゾリジン誘導体が開発され、インスリン非依存型糖尿病に対し使用されている。我々はストレプトゾシン誘発糖尿病ラットにおける膵外分泌能の低下がチアゾリジン誘導体の投与によって改善したこと⁴⁾、また自然発症慢性膵炎糖尿病モデルである WBN/Kob ラットにおいても、チアゾリジン誘導体の投与により膵外分泌能が改善することをすでに報告した⁵⁾。今回の研究では、その機序として慢性膵炎における膵線維化抑制との関連について検討した。

方 法

チアゾリジン誘導体的一种であるトログリタゾンを用いて実験を行った。0.2%トログリタゾン含有飼料を WBN/Kob ラットの生後1ヶ月齢より投与開始し、生後4ヶ月齢、7ヶ月齢まで連日投与した。

4ヶ月齢，7ヶ月齢の脾組織について，HE染色および α SMA，III型 collagen 特異抗体を用いた免疫組織化学的検討を行った。

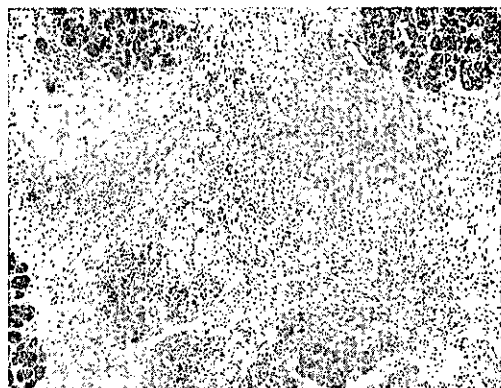
結 果

1. HE染色 (図1)

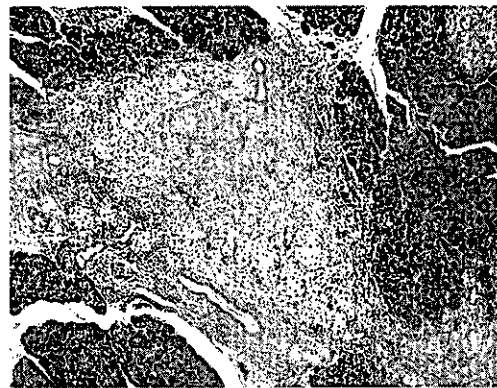
WBN/Kob ラット4ヶ月齢では小葉内から小葉間へ広がる炎症細胞浸潤と線維増生が認められ，これらの変化は4ヶ月齢を最大として7ヶ月齢では減少した。トログリタゾン投与群では，4ヶ月齢，7ヶ月齢ともに変化は小葉内に局限していた。

2. 免疫組織化学的染色

WBN/Kob ラット4ヶ月齢で α SMAは，血管壁の他に，炎症および線維化の部位に存在する紡錘状の細胞に強い発現を認め，7ヶ月齢ではその発現は減少した。トログリタゾン群では，4ヶ月齢での紡錘状の細胞への発現は抑制された (図2)。

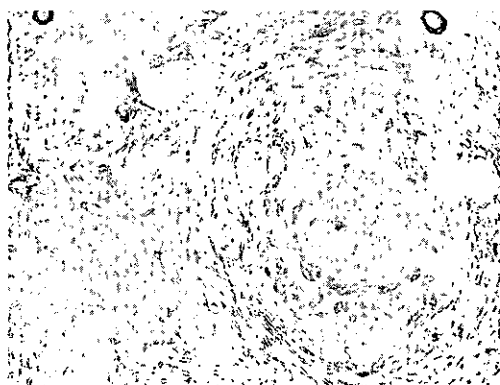


コントロール群

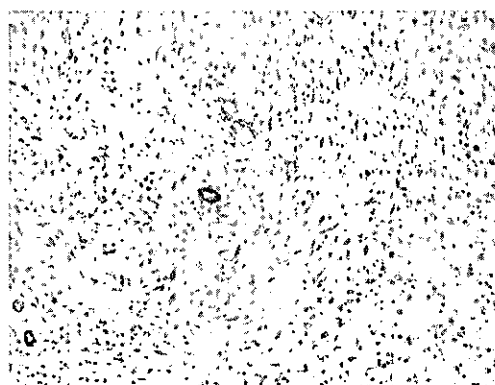


トログリタゾン投与群

図1 HE染色 (生後4ヶ月齢)



コントロール群



トログリタゾン投与群

図2 免疫組織化学的染色， α SMA (生後4ヶ月齢)

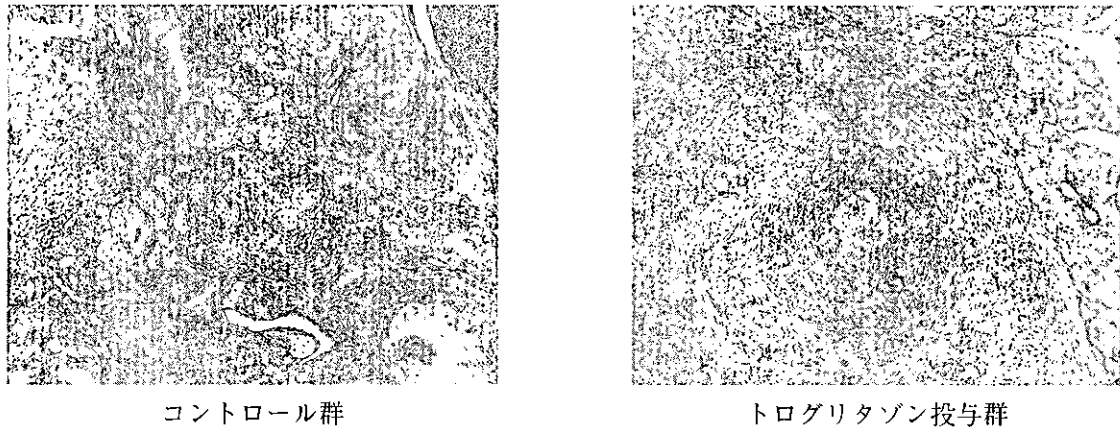


図3 免疫組織化学的染色，Ⅲ型 collagen（生後4ヶ月齢）

またⅢ型 collagen は，4ヶ月齢で炎症および線維化の部位に広範な発現を認め，7ヶ月齢ではさらに発現範囲は広がった。トログリタゾン投与により，4ヶ月齢，7ヶ月齢ともに発現の範囲は減少した（図3）。

考 察

チアゾリジン誘導体はインスリン受容体におけるインスリンキナーゼ活性を正常化し，インスリン抵抗性を改善する新しい糖尿病治療薬である。本研究では，自然発症慢性膵炎モデルラットにおいて，トログリタゾン投与により組織学的に膵の炎症および線維化が抑制された。免疫組織化学的検討では，トログリタゾン投与により，本モデルにおける線維増生が最大となる4ヶ月齢⁶⁾での α SMAの発現を抑制し，本モデルでの主な線維成分であるⅢ型 collagen⁶⁾の発現を，4ヶ月齢，7ヶ月齢ともに抑制することが確認された。最近，tumor necrosis factor (TNF)- α がインスリン受容体のシグナル伝達を阻害することがインスリン抵抗性を引き起こす原因のひとつと考えられ⁷⁾，チアゾリジン誘導体はこのTNF α の作用を抑制することが知られている⁸⁾。またチアゾリジン誘導体は，nuclear receptor hormone superfamilyである peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ)のligandとして，脂肪細胞の分化促進作用以外にも，抗炎症作用があることが報告され⁹⁾，我々はすでにトログリタゾンの macrophage におけるTNF α 産生抑制について報告した⁵⁾。チアゾリジン誘導体の慢性膵炎の進展抑制の機序については明らかではないが，ひとつにはTNF α の抑制やPPAR γ を介する抗炎症作用などが関与している可能性が考えられる。また最近，腺房周囲に存在する pancreatic stellate cell (PSC)の活性化が細胞質内に α SMAの発現をする myofibroblast 様の性質を有し¹⁰⁾，細胞外基質を産生し線維化の進展に関与していることが報告された¹¹⁾。今回の研究では線維化の範囲に一致して α SMA発現細胞が認められ，トログリタゾン投与により明らかにその範囲が縮小したことから，線維化抑制の機序として，チアゾリジン誘導体がPSCに直接作用し，活性化，増殖，細胞外基質産生の抑制に関与している可能性も考えられ，今後さらに検討を続ける予定である。

参 考 文 献

- 1) Chey WY, Shay H, Shuman CR. External pancreatic secretion in diabetes melitus. *Ann Internal Med* 1963 ; 59 : 812-21.
- 2) Lee KY, Xhou L, Ren XS, Chang TM, Chey WY. An important role of endogenous insulin on exocrine pancreatic secretion in rats. *Am J Physiol* 1990 ; 21 : G268-74.
- 3) Lee KY, Lee YL, Kim CD, Chang TM, Chey WY. Mechanism of the action of insulin on pancreatic exocrine secretion in perfused rats pancreas. *Am J Pysiol* 1994 ; 267 : G207-12.
- 4) Shimizu K, Shiratori K, Hayashi N, Fujiwara T, Horikoshi H. Effect of troglitazone on exocrine pancreas in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Pancreas* 2000 ; 21 : 421-6.
- 5) Shimizu K, Shiratori K, Hayashi N, Kobayashi M, Fujiwara T, Horikoshi H. Possibility of thiazolidione derivatives as a novel therapeutic agent for preventing the development of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2001 (in press).
- 6) Kakinuma C, Suda K, Yasunori S. Histopathological and biochemical studies on pancreatic fibrosis in WBN/Kob rats. *Virchows Arch* 1999 ; 434 : 83-9.
- 7) Kroder G, Bossenmaier B, Kellerer M, et. al. Tumor necrosis factor- α and hyperglycemia-induced insulin resistance. evidence for different mechanisms and different effects on insulin signaling. *J Clin Invest* 1996 ; 97 : 1471-7.
- 8) Szalkowski D, White-Carrington S, Berger J, Zhang B. Antidiabetic thiazolidinediones block the inhibitory effect of tumor necrosis factor- α on differentiation, insulin-stimulated glucose uptake, and gene expression in 3T-L1 cells. *Endocrinology* 1995 ; 136 : 1474-81.
- 9) Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR- γ agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 1998 ; 391 : 82-6.
- 10) Saotome T, Inoue H, Fujimiya M, Fujiyama Y, Banba T. Morphological and immunocytochemical identification of periacinar fibroblast-like cells derived from human pancreatic acini. *Pancreas* 1997 ; 14 : 373-82.
- 11) Bachem MG, Schneider E, Gro β H, Weidenbach H, Schmid RM, Menke A, Siech M, Berger H, Grunert A, Adler G. Identification, culture and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. *Gastroenterology* 1998 ; 115 : 421-32.

慢性膵炎の成因別主要症候に関する EBMからのアプローチ：オッズ比による検討

研究報告者 野田 愛司

愛知医科大学第三内科

共同研究者 村山 英生 泉 順子 来海 円

要旨：慢性膵炎の成因別臨床症候の意義について、EBMの手法を用いて分析した。1986年の厚生省（当時）研究班による全国集計で報告された慢性膵炎経過中に認められた臨床症候のうち、出現頻度の多い11項目13症候について成因別にオッズ比を算出した。1. アルコール性 VS 非アルコール性全体（胆石性と特発性）およびアルコール性 VS 特発性では、全項目がアルコール性に、2. アルコール性 VS 胆石性では黄疸のみが胆石性に（すなわち、他の10項目は前者に）、3. 胆石性 VS 特発性では黄疸と腹部の抵抗が胆石性に、下痢が特発性に多く認められた。以上のごとく、殆どスポットが当てられなかった臨床症候にも、成因によってその出現頻度や内容に明らかな差があることが判明した。今後、このようなEBMに立脚した客観的、定量的分析は、慢性膵炎の効率の良い診療に必須と思われる。

はじめに

慢性膵炎の成因は多数あるが、一般にはアルコール性、胆道原性（以下、胆石性）、特発性およびその他に分類されている。その成因によって膵炎の発生機序、治療法や予後が異なり、現在も多方面からの研究がなされている。慢性膵炎の病態の解明は、基礎研究では病理学、生理・生化学、最近では遺伝子レベルからのアプローチがなされ、臨床研究では、主として機能評価、画像解析および合併症の面からなされている。しかし、本疾患の診断の端緒となる臨床症候については諸家の関心を引くことがなく、長年放置されたままである。

今回、慢性膵炎の臨床症候の意義について evidence-based medicine (EBM) の手法を用いて検討した。

方 法

1. Data source: 臨床症候のあり、なし、不明が成因別に明示されている、1986年に発表された厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班による全国調査報告を用いた¹⁾。
2. 臨床症候として、頻度の高い11項目13症候を選択した（表1）。この臨床症候は膵炎経過中に認められたものであった。
3. 成因は、アルコール性、胆石性、特発性および「その他」の4種類であるが（表1）、対比は以下のごとく行った。すなわち、1) アルコール性と非アルコール性（後3者の総合）、2) アルコール性と胆石性、3) アルコール性と特発性、および4) 胆石性と特発性。

表1. 症候¹⁾

症候	アルコール性 2541 例中		胆石性 362 例中		特発性 1180 例中		その他 636 例中		合計 4719 例中	
	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無
腹痛	2061	426	257	86	804	344	510	110	3632	966
背部痛	1365	964	126	197	458	629	331	249	2280	2039
食欲不振	1200	1078	100	220	367	709	283	303	1950	2310
悪心・嘔吐	1076	1212	125	200	397	696	289	299	1887	2407
腹部膨満感	938	1236	101	211	323	723	235	326	1597	2496
腹部重圧感	978	1171	99	207	335	705	257	306	1669	2389
口渴・多尿	570	1612	32	276	113	921	97	459	812	3268
下痢	516	1706	37	286	184	877	121	458	858	3327
黄疸	345	1994	77	250	104	986	64	530	590	3760
腹部圧痛	1451	852	167	160	498	581	377	217	2493	1810
腹部抵抗	751	1499	76	248	191	859	200	389	1218	2995

4. 項目と成因との2×2表を作成し、オッズ比および95%信頼区間 (confidence interval, CI) を算出した²⁻⁴⁾。結果は図示したが、95%CIはhorizontal barで示し、これがnull valueの1をまたぐか否かによって判定を行った。なお、報告書には、成因別症候いずれにも不明例数が記載されているので、これを除いた例数を用いて計算を行った。

結 果

1. アルコール性 VS 非アルコール性 (図1)

11項目すべてにおいて、オッズ比はアルコール性において高かった。すなわち、11項目すべて、アル

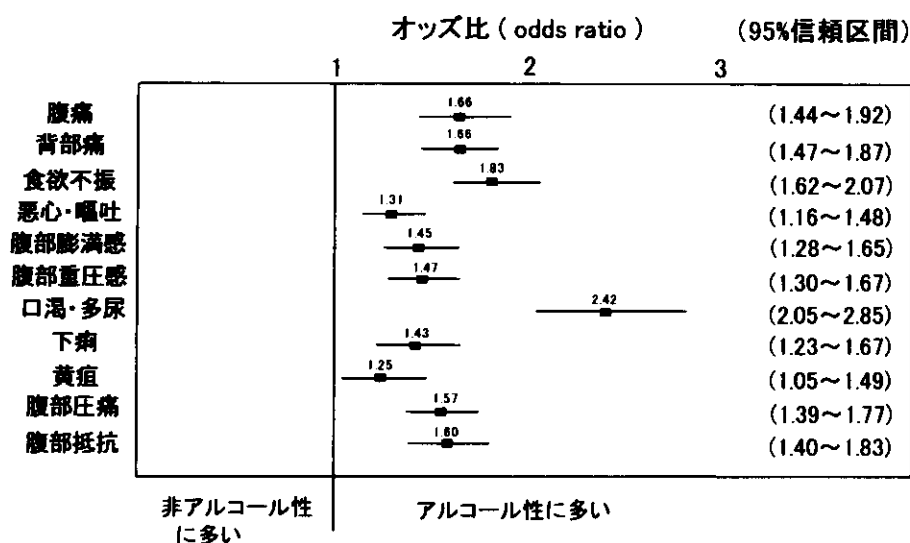


図1. 11項目13症候のアルコール性 VS 非アルコール性全体 (胆石性および特発性) のオッズ比 (以下の図で horizontal bar は95%信頼区間を示す) すべての症候はアルコール性に多い。

アルコール性に多く認められた。特に口渴・多尿のオッズ比は高く、次に食欲不振、次いで疼痛（腹痛，背部痛）のオッズ比と続き，かつ，95%CIの幅も狭かった。

2. アルコール性 VS 胆石性 (図2)

黄疸のオッズ比は低く，かつ95% CIの幅も狭かった。すなわち，黄疸の出現は明らかに胆石性に多かった。他の10項目はアルコール性に多く，特に口渴・多尿のオッズ比は高く，次に食欲不振，背部痛および下痢のオッズ比が高かった。

3. アルコール性 VS 特発性 (図3)

11項目すべてのオッズ比はアルコール性の方が高かった。すなわち，アルコール性での出現が高かった。特に口渴・多尿のオッズ比は高く，次に食欲不振，疼痛（腹痛，背部痛），さらに腹部の圧痛や抵抗といった触診所見のオッズ比が高く，またこれらの95%CIの幅も狭かった。

4. 胆石性 VS 特発性 (図4)

11項目のうち，黄疸と腹部の抵抗は胆石性に，下痢は特発性での出現が多かった。他の8項目には両成因間に有意差がなかった。

5. まとめ (図5)

以上の結果を成因別でまとめると図5のごとくである。図では，横と縦の成因の配列順序を一致させ，横の成因の方が縦の成因より有意に多い（逆にいえば，縦の項目が横の項目より有意に少ない）項目数とその内容（症候）が示されている。

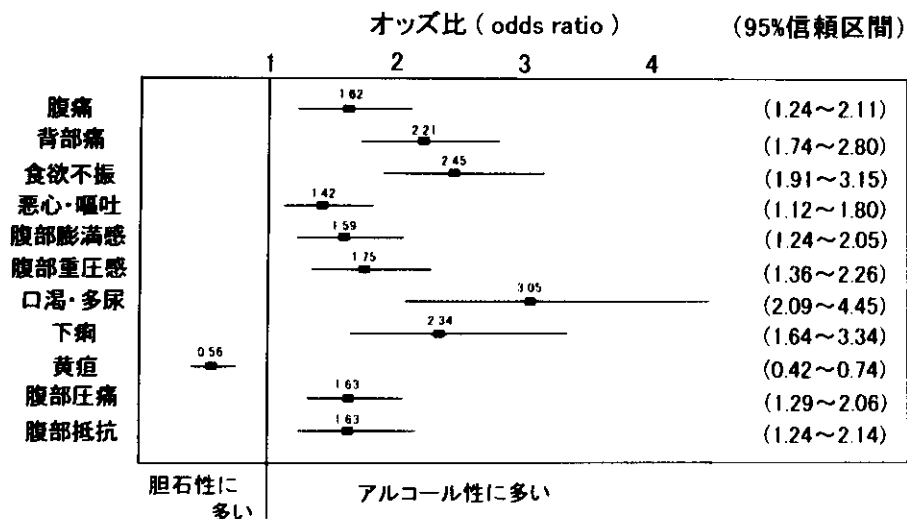


図2. 11項目13症候のアルコール性 VS 胆石性のオッズ比
 黄疸は胆石性に多く，他の症候はアルコール性に多い。

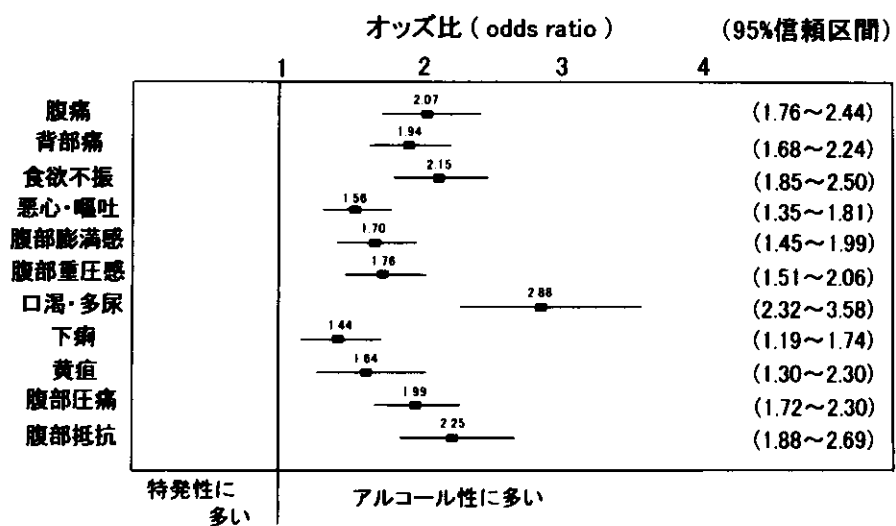


図 3. 11項目13症候のアルコール性 VS 特発性のオッズ比
すべての症候はアルコール性に多い。

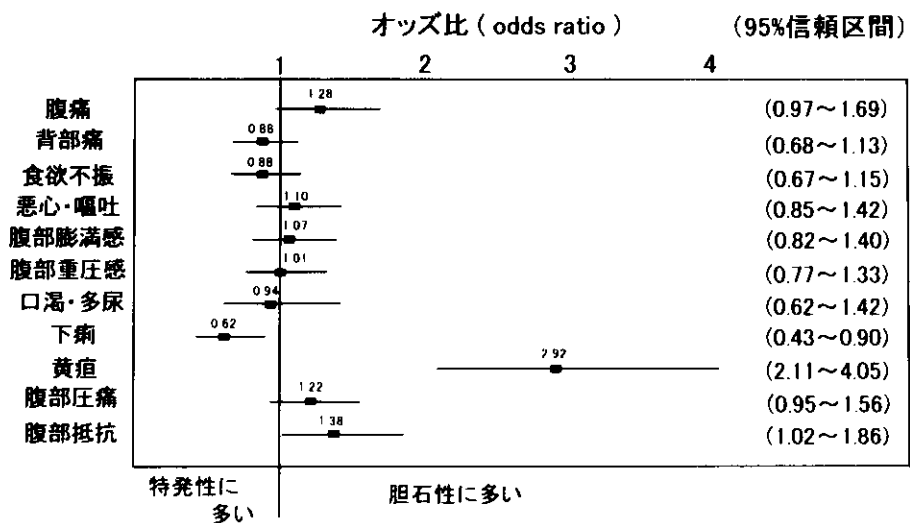


図 4. 11項目13症候の胆石性 VS 特発性のオッズ比
下痢は特発性に多く、黄疸と腹部の抵抗所見は胆石性に多い。
その他の症候には両成因間に差はない。

Summary

Etiology		AL	N-AL		
			E	B	I
AL			0	1 (jaundice)	0
N-AL	E	11 (all)			
	B	10			1 (diarrhea)
	I	11 (all)		2 [jaundice resistance]	

Less →

More ↓

AL : alcoholic , N-AL : non alcoholic , E : entire ,
 B : biliary , I : idiopathic
 number : significantly dominant number of symptoms or signs

図5. 11項目13症候の成因別オッズ比の結果のまとめ

考 察

前述したごとく、厚生省研究班による慢性膵炎の全国調査報告書¹⁾中にデータがあるにもかかわらず、臨床症候には長年スポットが当てられなかった。すなわち、臨床症候のあり、なし、不明の症例数が成因別に明示されているが、私どもの知る限り、その意義を詳細に検討した報告はない。今回の研究目的はまさにこの点にある。

慢性膵炎の成因はアルコール性、胆石性あるいは特発性などに分類されているが、その発症メカニズムに関しては未だ不明な点が多い。さらに最近、自己免疫性膵炎や膵管狭細型膵炎の概念が提唱され、また家族性ないし遺伝性膵炎の報告もなされ、免疫学的研究や遺伝子解析が行われるようになって慢性膵炎の本態はますます混沌としてきた。従来の特発性膵炎の中には、何らかの遺伝子異常によるものがあるかもしれない。

しかし種々の問題点はあるが一般临床上では、従来慢性膵炎の成因別分類は便利であり、これに沿って治療方針の決定がなされている。1986年報告の全国調査によれば¹⁾、慢性膵炎全体ではアルコール性が58.7% (男性では72.0%)、胆石性が8.4% (女性では22.5%)、特発性が27.3% (女性では58.9%)であり、アルコール性と非アルコール性とでは膵炎の発生頻度に違いや性差があることが指摘されている。それでは成因によって臨床症候に違いがあるであろうか？

オッズは、ある状況下においてあることが起こる確率 (p) と起こらない確率 (1 - p) の比 (p / (1 - p)) である。オッズ比はその比を、違う状況下での比 (p' / (1 - p')) で除したものであり²⁻⁴⁾、2 × 2 表では交差積比で簡単に計算される。オッズ比は症例・対象研究によく用いられる手法であるが、

今回の分析にもこれを用いた。

今回の検討では主たる臨床症候に関して、1. アルコール性と非アルコール性とは明らかな差があり、前者において臨床症候はより多く発現する、2. 胆石性とアルコール性とは、前者において黄疸がより多く出現し、3. 胆石性と特発性では、前者において黄疸と腹部抵抗所見がより多く出現し、後者において下痢の出現が多いことが明らかになった。アルコール性に口渇・多尿が多いのは、膵炎の進行に伴う糖尿病の発現が主因と考えられる。またアルコール性に食欲不振も多いが、これは腹痛や背部痛などの疼痛のオッズ比が高いことから、疼痛が深く関与していると推測される。

効率の良い診療のためには、医療面接と身体診察を十分行って検査前確率を推定し、次いで必要最小限の検査を行って、検査後確率、すなわち診断をつけることが大切である。これはEBMの重要な目的の一つであり、慢性膵炎の診療にも当てはまる。客観的、定量的判断をするという意味で、今回のような分析は今後も必要であるし、重要であると考えられる。

結 語

慢性膵炎経過中に認められた主要な臨床症候について、成因別にオッズ比を算出して検討した。アルコール性と非アルコール性、また非アルコール性の中でも胆石と特発性では臨床症候の出現に明らかな差が認められた。

参 考 文 献

- 1) 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班(竹内 正班長):慢性膵炎全国集計調査報告,昭和60年度研究業績集,1986:5-69.
- 2) Greenberg RS, Daniels SR, Flanders D, Eley JW, Boring JR III. Medical epidemiology. Norwalk: Appleton & Lange. 1993.
- 3) Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine. How to practice & teach EBM. New York: Churchill Livingstone. 1998.
- 4) Geyman JP, Deyo R, Ramsey SC. Evidence-based clinical practice: concepts and approaches. Boston: Butterworth-Heinemann, 2000.