

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（矢頭印）、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べきものと考えられた。（A：抗MUC-1抗体染色×200，B：抗Ki-67抗体染色×200）

表1. Results of immunochemical stainings

|                             |                   |           | MUC-1 | MUC-2 | 45M1 | Ki-67 | p53 |
|-----------------------------|-------------------|-----------|-------|-------|------|-------|-----|
| normal<br>pancreas          | secretory duct    |           | —     | —     | —    | —     | —   |
|                             | intercalated duct |           | +     | —     | —    | —     | —   |
|                             | centroacinar cell |           | —     | —     | —    | —     | —   |
| chronic<br>pancreatitis     | mucous cell       | atypia(-) | —     | —     | +    | +     | —   |
|                             | hyperplasia       | atypia(+) | +     | —     | +    | +     | —   |
| pancreatic ductal carcinoma |                   |           | +     | —     | +    | +     | +   |

表 2. Results of point mutations of K-ras codon12

|  | GTT     | GAT    | AGT    | total    |
|--|---------|--------|--------|----------|
| intercalated duct adjacent to<br>mucous cell hyperplasia with atypia | 10(50%) | 6(30%) | 4(20%) | 20(100%) |
| pancreatic ductal carcinoma  | 12(60%) | 5(25%) | 3(15%) | 20(100%) |

A=adenine; G=guanine; T=thymine

で、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。

## 考 察

通常型膵癌では病理組織学的に細胞質内に粘液を有することや、その非癌部でも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、細胞質内に粘液を有する粘液細胞過形成が認められ、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<sup>6-8)</sup>。また、Kozuka らは膵管上皮の過形成について、非乳頭状、乳頭状、異型の3種に整理し、これらが膵癌で高頻度に認められることを確かめた上で、非乳頭状過形成→乳頭状過形成→異型過形成→膵癌の組織移行があると述べ、さらに、膵管上皮過形成が慢性膵炎の後遺的变化として出現してくることをみて慢性膵炎→膵管過形成→膵癌への連鎖を示唆している<sup>9)</sup>。

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、本研究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。結果については、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関連を強く示唆された。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 45M 1 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 45M 1 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、また、同領域は通常型膵管癌の場合と同等の K-ras 遺伝子 codon12 の点突然変異を有するような遺伝子異常をきたしていることがわかり、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らる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は、粘液組成の変化が通常型膵管癌のそれと類似することに加えて、遺伝子の異常も通常型膵管癌と同様に認められることが判明し、慢性膵炎における膵管上皮の粘液過形成は膵管癌への連鎖に矛盾しない質的量的変換をきたしていることが示唆された。

## 参 考 文 献

- 1) 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.
- 2) 北川元二, 成瀬 達, 石黒 洋, 早川哲夫, 玉腰暁子, 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.
- 3) Chambers JA, Hollingsworth MA, Trezise AE, Harris A. Development expression of mucin genes MUC1 and MUC2. *J Cell Sci* 1994; 107: 413-24.
- 4) 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.
- 5) 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. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2240-5.
- 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.
- 7) 佐藤信紘, 小川 薫, 和田 了. 慢性膵炎における膵管上皮の免疫組織学的検討-膵癌との比較-. 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平成12年度報告書. 2001: 212-7.
- 8) 小川 薫, 和田 了, 佐藤信紘. 慢性膵炎の膵管上皮における粘液細胞過形成の免疫組織学的検討. *医学のあゆみ* 2001; 199: 577-8.
- 9) Kozuka S, Sassa R, Taki T, Masamoto K, Nagasawa S, Saga S, Hasegawa K, Takeuchi M. Relation of pancreatic duct hyperplasia to carcinoma. *Cancer* 1979; 43: 1418-28.

## 慢性膵炎の膵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：**インスリン抵抗性改善薬として糖尿病治療に用いられているチアゾリジン誘導体は peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- $\gamma$  の ligand としても知られている。我々は自然発症慢性膵炎ラット (WBN / Kob rat) に長期間チアゾリジン誘導体を投与することにより慢性膵炎への進展が抑制されたことを報告した。今回は、ラットの膵臓より膵星細胞を分離培養し、膵星細胞における PPAR- $\gamma$  の関与について検討した。まず、膵星細胞の核内に PPAR- $\gamma$  の発現を確認した後、ligand を投与することにより内因性の PPAR- $\gamma$  が核内転写因子として活性化されることを reporter assay により明らかにした。つぎに細胞増殖における PPAR- $\gamma$  の関与を MTT assay と flow cytometry により検討した。Ligand の投与により細胞増殖は抑制され、細胞周期の S 期の細胞数が減少し、G1 arrest を誘導することが認められた。以上の結果から、チアゾリジン誘導体の慢性膵炎の進展抑制には内因性 PPAR- $\gamma$  の活性化を介して膵星細胞の増殖を抑制する機序が関与すると考えられる。

### はじめに

チアゾリジン誘導体はインスリン抵抗性改善薬としてすでに糖尿病治療に用いられている。また、PPAR- $\gamma$  の ligand としての作用があることが報告されている。前回の報告で自然発症慢性膵炎ラット (WBN/Kob rat) に長期間チアゾリジン誘導体を経口投与し、組織学的に膵の細胞浸潤、線維化が減少し、免疫染色でコラーゲン I, III, IV,  $\alpha$ -smooth muscle actin (SMA) の発現が抑制されたことを報告した<sup>1)</sup>。膵星細胞はコラーゲン、ファイブロネクチンなどの細胞外基質を産生し、膵の線維化に関与する細胞であることが知られている<sup>2-4)</sup>。

今回の検討では、チアゾリジン誘導体による慢性膵炎の進展抑制におけるメカニズムについて膵星細胞を中心に検討した。

### 方 法

ラットの膵より Apte<sup>2)</sup>らの方法を用いて膵星細胞を分離培養し、以下の実験を行った。PPAR- $\gamma$  と  $\alpha$ -SMA の特異抗体を用いた免疫組織化学染色により膵星細胞における PPAR- $\gamma$  の発現をみた。また、thymidine kinase promoter の上流に peroxisome proliferator response element (PPRE) を結合させた reporter plasmid を lipofection 法にて transfection し、PPAR- $\gamma$  ligand 投与による luciferase 活性を測定した。また、PPAR- $\gamma$  ligand の細胞増殖抑制効果について、膵星細胞に対して強い細胞増殖刺激作用

のある platelet derived growth factor (PDGF-BB) を medium に添加し、異なる用量の PPAR- $\gamma$  ligand を投与し MTT assay を行った。また、flow cytometry で細胞周期の変化を検討した。

## 結 果

免疫組織染色では腭星細胞の核内に PPAR- $\gamma$  の発現が、細胞質内に  $\alpha$ -SMA の発現が認められた (図 1)。Reporter assay では prostaglandine J<sub>2</sub> (PGJ<sub>2</sub>), troglitazone を投与することにより luciferase 活性は約 5 - 7 倍増加した (図 2)。MTT assay では PDGF 刺激下の腭星細胞の増殖能は troglitazone

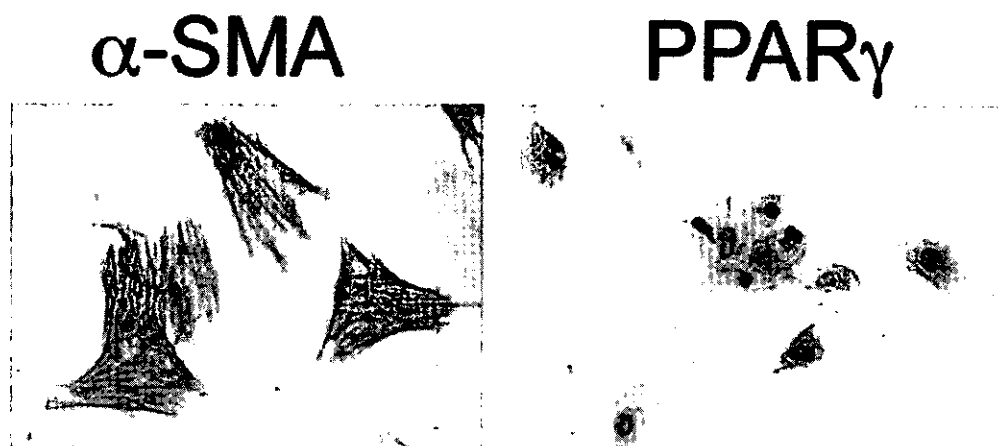


図 1. 腭星細胞における PPAR- $\gamma$  および  $\alpha$ -SMA 特異抗体による免疫組織染色

PPAR- $\gamma$  は腭星細胞の核内に、 $\alpha$ -SMA は細胞質に陽性に発現する。

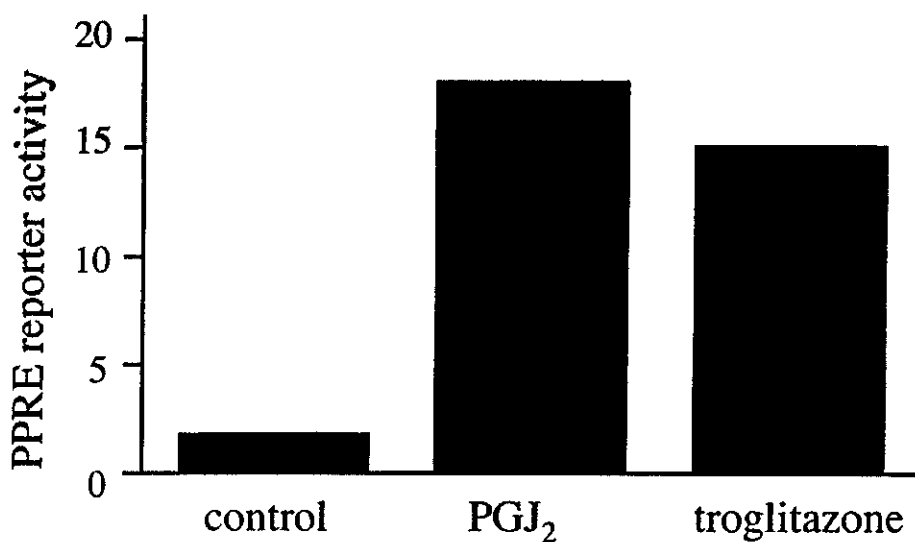


図 2. Reporter assay による luciferase activity

腭星細胞に PPRE-3tk-luciferase plasmid を transfection し、PGJ<sub>2</sub>, troglitazone 投与における luciferase activity を比較した。

投与により用量依存性に抑制された。細胞周期は PDGF 投与により G 1 期が減少し, S 期が増加したが, troglitazone 投与により G 1 期, S 期の割合は PDGF 非刺激時とほぼ同程度となり, S 期への進行が抑制された。

## 考 察

自然発症慢性膵炎ラットに troglitazone を投与することにより血清中の IL-8 濃度や膵組織中の TNF- $\alpha$  レベルの上昇が抑制され, 組織学的にも膵の線維化と細胞浸潤が減少し, 膵酵素含量の低下も改善したことを前回報告した<sup>1)</sup>。その機序として, troglitazone が PPAR- $\gamma$  の ligand として膵星細胞の内因性 PPAR- $\gamma$  を活性化し, G1 arrest を誘導することにより細胞増殖能を抑制することが確認された。膵星細胞はコラーゲンなどの細胞外基質や, MCP-1 などのケモカインを産生し<sup>3)</sup>, 膵の線維化や炎症の増悪に関与する細胞であることから, 膵星細胞の増殖を抑制することが慢性膵炎の進展の抑制の重要な役割に担っていると思われる。膵臓と同様に肝星細胞も肝の線維化の促進に関与し, PPAR- $\gamma$  ligand により細胞増殖能が抑制されることが報告されている<sup>6,7)</sup>。PPAR- $\gamma$  ligand に対する反応も膵星細胞と類似点が多いが, 肝星細胞では活性化した細胞では内因性 PPAR- $\gamma$  の発現が減少することが膵星細胞とは異なる点である。膵星細胞では活性化された状態でも内因性 PPAR- $\gamma$  の発現が継続しているため, 慢性膵炎発症後の PPAR- $\gamma$  ligand の投与にも治療的意義が期待できる。また, チアゾリジン誘導体は膵癌細胞株でも P21 発現の upregulation を介して G1 arrest を誘導し, 増殖抑制を示すことから<sup>8)</sup>, desmoplastic な膵癌の治療法としても期待できる。

## 参 考 文 献

- 1) Shimizu K, Shiratori K, Hayashi N, Kobayashi M, Fujiwara T, Horikoshi H. Thiazolidinedione derivatives as a novel therapeutic agents to prevent the development of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2002; 24: 184-190.
- 2) Apte MV, Haber PS, Applegate TL, Norton ID, McCaughan GW, Korsten MA, Pirola RC, Wilson JS. Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation, and culture. *Gut* 1998; 43: 128-33.
- 3) Apte MV, Haber PS, Darby SJ, Rodgers SC, McCaughan GW, Korsten MA, Pirola RC, Wilson JS. Pancreatic stellate cells are activated by proinflammatory cytokines: implication for pancreatic fibrogenesis. *Gut* 1999; 44: 534-41.
- 4) Saotome T, Inoue H, Fujimiya M, Fujiyama Y, Bamba T. Morphological and immunocytochemical identification of periacinar fibroblast-like cells derived from human pancreatic acini. *Pancreas* 1997; 14: 373-82.
- 5) Andoh A, Takaya H, Saotome T, Shimada M, Hata K, Araki Y, Nakamura F, Shintani Y, Fujiyama Y, Bamba T. Cytokine regulation of chemokine (IL-8, MCP-1, and RANTES) gene expression in human pancreatic periacinar myofibroblasts. *Gastroenterology* 200; 119: 211-9.
- 6) Marra F, Laffi G, Pinzani M, Gentilini P. Ligands of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  modulate profibrogenic and proinflammatory actions in hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000; 119: 466-78.
- 7) Miyahara T, Schrum L, Rippe R, Xiong S, Yee HF Jr, Motomura K, Anania FA, Willson TM, Tsukamoto H. Peroxisome proliferator-activated receptors and hepatic stellate cell activation. *J Biol Chem* 2000; 275: 3571-22.
- 8) Kawa S, Nikaido T, Unno H, Usuda N, Nakayama K, Kiyosawa K. Growth inhibition and differentiation of pancreatic cancer cell lines by PPAR  $\gamma$  ligand troglitazone. *Pancreas* 2002; 24: 1-7.

## 間接カロリーメーターを用いた慢性膵炎患者の栄養評価

研究報告者 中村 光 男

弘前大学保健学科

共同研究者 丹 藤 雄 介 柳 町 幸 松 橋 有 紀

弘前大学第三内科

弘前大学第三内科

弘前大学第三内科

**要約：**慢性膵炎患者の栄養状態を動的に評価し治療に反映させるために、慢性膵炎患者の安静時エネルギー消費量（REE）を間接カロリーメーターで測定し、その栄養指標としての有用性と治療への応用を検討した。慢性膵炎患者の実測による安静時エネルギー消費量はHarris-Benedict式から算出した予測値より平均15%増加しており、慢性膵炎患者のエネルギー代謝バランスは異化亢進状態にあると考えられた。消化酵素補充療法、インスリン療法により実測安静時エネルギー消費量が減少することより、慢性膵炎患者に対するこれらの治療がエネルギー代謝に影響を与えていることが示唆された。慢性膵炎患者の予後やQOLの改善のため、患者のエネルギー代謝異常を明らかにし是正する方法として、安静時エネルギー消費量の測定は有用であると考えられた。

### 目 的

慢性膵炎における栄養障害の成因は、慢性膵炎の臨床経過（病期）によって異なる。特に非代償期には、膵内外分泌機能の荒廃が顕性化し、代償期から引き続いての食事摂取量低下に加え、各栄養素の便中への喪失（膵外分泌機能不全、消化吸収障害）、糖の尿中への喪失（膵性糖尿病）が栄養障害の原因となる。これらの栄養障害は、患者のQOLを低下させるのみならず、感染症などの危険因子となり、予後に影響を与える。したがって、患者の栄養状態を把握し、治療に反映させていくことが重要であると考えられる<sup>1)</sup>。今回われわれは、間接カロリーメーターによる慢性膵炎患者の安静時エネルギー消費量を測定し、その栄養指標としての有用性と治療への応用を検討したので報告する。

### 対 象 ・ 方 法

非代償期慢性膵炎患者6名、糖尿病患者6名、健常者10名の計22名に対し、早朝空腹時15分の安静臥床後、安静時エネルギー消費量（REE）を間接カロリーメーターMETABINE-N（Vine Bio-Dynamic System社）で3回測定し、平均値を求めた。REE測定後に生化学的栄養指標（総蛋白、アルブミン、レチノール結合蛋白、ヘモグロビン）を採血測定および除脂肪体重（FFM）をTANITA health-meter model TBF（TANITA co. ltd）で測定した。また前日より24時間蓄尿し、尿糖、尿蛋白、尿中尿素窒素を測定した。

予測安静時エネルギー消費量（PEE）はHarris-Benedict式  $[PEE = 66.5 + 13.75 \times \text{体重}(\text{kg}) + 5.0 \times \text{身長}(\text{cm}) - 6.78 \times \text{年齢}(\text{歳})]$  より算出した。

## 結 果

### 1. エネルギー代謝測定結果 (表1)

慢性膵炎患者では健常者、糖尿病患者に比べ総蛋白、アルブミン、レチノール結合タンパクが有意に低下していた。ヘモグロビン濃度は有意ではないものの低値傾向であった。慢性膵炎患者の Harris-Benedict 式による予測安静時エネルギー消費量 ( $1185.3 \pm 186.4$ ) は糖尿病患者 ( $1392.6 \pm 112.1$ )、健常者 ( $1364.2 \pm 113.4$ ) に比べ有意に低下していた。一方、間接カロリーメーターによる実測安静時エネルギー消費量は慢性膵炎患者 ( $1390 \pm 206.0$ ) で糖尿病患者 ( $1273 \pm 148.0$ )、健常者 ( $1380 \pm 106.6$ ) と有意差は認めなかった。除脂肪体重で補正した実測安静時エネルギー消費量は、慢性膵炎患者 ( $28.2 \pm 3.1$ )、糖尿病患者 ( $23.9 \pm 5.4$ )、健常者 ( $26.4 \pm 3.7$ ) と慢性膵炎患者で有意に上昇していた。

### 2. 安静時エネルギー消費量と除脂肪体重の相関 (表2)

健常者では安静時エネルギー消費量と除脂肪体重に正相関 ( $y = 12.9x + 649.5$ ) を認めた。慢性膵炎患者にも同様の正相関 ( $y = 20.4x + 402.5$ ) を認めたが、健常者に比べ除脂肪体重あたりの安静時エネルギー消費量は高い傾向であった。糖尿病患者においては、一定の相関関係を認めなかった。

**表1. 安静時エネルギー消費量の予測値と実測値**

| 対象<br>(y / sex) | 体重<br>(kg)      | FFM<br>(kg)       | BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | PEE<br>(kcal/24h)     | REE<br>(kcal/24h)   | REE/FFM<br>(kcal/kg/24h) |
|-----------------|-----------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------|---------------------|--------------------------|
| CP (n=6)        |                 |                   |                             |                       |                     |                          |
| 74 / 男          | 51              | 46.5              | 19.7                        | 1073.3                | 1262                | 27.1                     |
| 79 / 男          | 55              | 49.5              | 19.4                        | 1065.5                | 1300                | 26.3                     |
| 63 / 男          | 70              | 60.9              | 26.7                        | 1411.0                | 1473                | 24.1                     |
| 55 / 男          | 65              | 57.2              | 24.0                        | 1412.0                | 1774                | 31.0                     |
| 68 / 男          | 44              | 37.9              | 18.8                        | 974.4                 | 1236                | 32.6                     |
| 58 / 男          | 52              | 46.3              | 18.8                        | 1175.3                | 1292                | 27.9                     |
| <b>66 ± 9.3</b> | <b>56 ± 9.6</b> | <b>49.7 ± 8.3</b> | <b>21.2 ± 3.3</b>           | <b>1185.3 ± 186.4</b> | <b>1390 ± 206.0</b> | <b>28.2 ± 3.1</b>        |
| DM (n=6)        |                 |                   |                             |                       |                     |                          |
| <b>64 ± 6.4</b> | <b>68 ± 8.2</b> | <b>54.4 ± 7.9</b> | <b>25.2 ± 3.9</b>           | <b>1392.6 ± 112.1</b> | <b>1273 ± 148.0</b> | <b>23.9 ± 5.4</b>        |
| control (n=10)  |                 |                   |                             |                       |                     |                          |
| <b>58 ± 8.6</b> | <b>62 ± 6.1</b> | <b>52.7 ± 5.3</b> | <b>22.4 ± 2.8</b>           | <b>1364.2 ± 113.4</b> | <b>1380 ± 106.6</b> | <b>26.4 ± 3.7</b>        |

## 考 察

慢性膵炎では栄養障害の成因が病期によって異なるため、栄養評価の方法や栄養指標も病期に応じて選択されるべきである。一般的には、血中栄養指標で評価するのが簡便である。非代償期には、代償期から見られる総コレステロール値 (T-chol) やレチノール結合タンパク (RBP)、プレアルブミン (pre-Alb) の低下に加えて脂溶性ビタミンの低下が生じる<sup>2)</sup>。症例によっては、潜在性の水溶性ビタミン欠乏、微量元素欠乏も生じる<sup>3)</sup>。一方、体重、Body Mass Index [BMI = 体重(kg) / 身長(m)<sup>2</sup>]、上腕三頭筋部肥厚 (triceps skinfold thickness) などの身体計測によって得られる情報は血中栄養指標とも相関し、患者の栄養状態把握には有用である。さらに、糞便中脂肪排泄量の測定や尿糖としての、カロリー喪失の定量化は、消化酵素による治療や摂取カロリーの是正のためのよい指標となる<sup>4)</sup>。



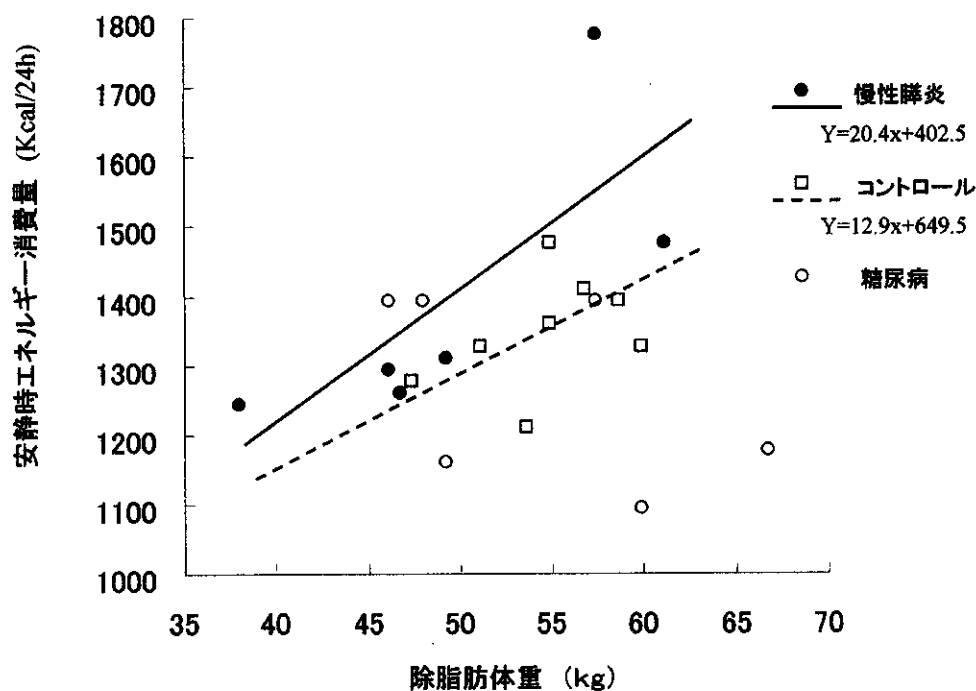


図 1. 安静時エネルギー消費量と除脂肪体重の相関

今回検討した安静時エネルギー消費量は、生体のエネルギー代謝状態を動的に評価する方法として有用であると考えられている<sup>5)</sup>。

慢性膵炎患者において、実測による安静時エネルギー消費量は増加しており、代謝亢進状態にあると考えられた。すなわち、慢性膵炎の臨床像の特徴である体重低下は、①食事摂取不足、②消化吸収不良や膵性糖尿病による体外への栄養喪失、③代謝亢進の少なくとも3つの要素によるものと考えられる。代謝亢進の原因は、一元的なものではなく、さまざまな刺激に対する生体の侵襲応答系の結果と考えられるが、今後、基礎、臨床両面からその原因を検討する必要がある。

一方、間接カロリーメーターで安静時エネルギー消費量を定期的に測定し、食事摂取量、消化酵素補充療法、インスリン療法を調節しながら治療した症例では、体重が増加すると同時に、安静時エネルギー消費量が低下した。安静時エネルギー消費量の低下が直接代謝亢進状態の改善を示すものかどうかは不明であるが、今後臨床的意義を検討する必要があると思われる。

## 参 考 文 献

- 1) Nakamura T, Takeuchi T. Pancreatic steatorrhea, malabsorption and nutrition biochemistry : a comparison of Japanese, European and American patients with chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997 ; 14 : 323-33.
- 2) 丹藤雄介, 他. 慢性膵炎患者の栄養アセスメント. *消化と吸収* 1997 ; 20 : 136-9.
- 3) 丹藤雄介, 他. 膵外分泌障害患者における潜在的微量金属欠乏の臨床的検討. *消化と吸収* 1997 ; 20 : 97-100.
- 4) 中村光男. 膵酵素補充療法. (竹内正監修, 加嶋敬編集). *臨床医のための膵性脂肪便の知識*. 東京 : 医学図書出版, 1998 : 56-59.
- 5) Owen OE. Resting metabolic requirements of men and women. *Mayo Clin Proc* 1988 ; 63 : 503-10.

## 慢性膵炎の臨床症候25項目の EBM に立脚した分析

研究報告者 野田 愛司

愛知医科大学総合診療内科

共同研究者 太田 美樹子 来海 円

**要旨：**慢性膵炎の成因別臨床症候について、1986年の厚生省全国調査報告をもとにして、EBMの手法の一つであるオッズ比を用いて検討した。臨床症候25項目：1) アルコール性では他の成因に比して21～24項目が有意に多く認められ、飲酒に関連すると思われる症候が主体であった。2) 胆石性では他の成因に比して胆石、胆嚢炎に起因する3ないし4症候が、3) 特発性では胆石性に比して下痢、体重減少や膵腫大を含む4症候が有意に多く認められた。

### はじめに

慢性膵炎には種々の成因があり、一般にアルコール性、胆石性、特発性およびその他に分類されている。成因によって膵炎の発生機序、治療法や予後が異なるが、現在遺伝子レベルから臨床レベルまで多方面にわたって研究が行われ、興味ある結果が報告されている<sup>1-2)</sup>。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ひくことが殆どなく、分析的研究は現在までなされなかった。今回、慢性膵炎の臨床症候に関して成因別に量的、質的な差があるか否かを evidence-based medicine (EBM) の手法を用いて検討した。

### 方 法

1. Data source: 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<sup>3)</sup>。
2. 臨床症候として慢性膵炎経過中に認められた25項目、28症候を対象とした。
3. 成因はアルコール性、胆石性、および特発性の3種類とした。すなわち、研究報告書中の“その他”には種々の疾患や病態が含まれるので、今回の検討から除外した。
4. 対比は以下の4種類で行った。すなわち、①アルコール性 vs 非アルコール性 (胆石性+特発性)、②アルコール性 vs 胆石性、③アルコール性 vs 特発性、および④胆石性 vs 特発性であった。
5. 臨床症候と成因との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<sup>4-6)</sup>。今回の検討ではオッズ比および95%CIを図で表示し、95%CIに null value, すなわちオッズ比1.0を含まない (図の表示では95% CIが1.0をよぎらない) 場合を有意差あり (p < 0.05) とした<sup>4-6)</sup>。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ないので、今回の研究ではこの点を考慮して新たに表を作成した (表1)。オッズ比の計算は報告書中の「有」と「無」の実例数を用いて行った。

表 1. 臨床症候\*

| 症候     | アルコール性 |       |       |      | 胆石性 |     |     |      | 特発性 |       |       |      | 合計    |       |       |      |
|--------|--------|-------|-------|------|-----|-----|-----|------|-----|-------|-------|------|-------|-------|-------|------|
|        | 有      | 無     | 小計    | (%)  | 有   | 無   | 小計  | (%)  | 有   | 無     | 小計    | (%)  | 有     | 無     | 小計    | (%)  |
| 腹痛     | 2,061  | 426   | 2,487 | 82.9 | 257 | 86  | 343 | 74.9 | 804 | 344   | 1,148 | 70.0 | 3,122 | 856   | 3,978 | 78.5 |
| 背部痛    | 1,365  | 964   | 2,329 | 58.6 | 126 | 197 | 323 | 39.0 | 458 | 629   | 1,087 | 42.1 | 1,949 | 1,790 | 3,739 | 52.1 |
| 食欲不振   | 1,200  | 1,078 | 2,278 | 52.7 | 100 | 220 | 320 | 31.3 | 367 | 709   | 1,076 | 34.1 | 1,677 | 2,007 | 3,674 | 45.6 |
| 悪心・嘔吐  | 1,076  | 1,212 | 2,288 | 47.0 | 125 | 200 | 325 | 38.5 | 397 | 696   | 1,093 | 36.3 | 1,598 | 2,108 | 3,706 | 43.1 |
| 腹部膨満感  | 938    | 1,236 | 2,174 | 43.1 | 101 | 211 | 312 | 32.4 | 323 | 696   | 1,046 | 30.9 | 1,362 | 2,170 | 3,532 | 38.6 |
| 腹部重圧感  | 978    | 1,171 | 2,149 | 45.5 | 99  | 207 | 306 | 32.4 | 335 | 696   | 1,040 | 32.2 | 1,412 | 2,083 | 3,495 | 40.4 |
| 口渇・多尿  | 570    | 1,612 | 2,182 | 26.1 | 32  | 276 | 308 | 10.4 | 113 | 696   | 1,034 | 10.9 | 715   | 2,809 | 3,524 | 20.3 |
| 下痢     | 516    | 1,706 | 2,222 | 23.2 | 37  | 286 | 323 | 11.5 | 184 | 696   | 1,061 | 17.3 | 737   | 2,869 | 3,606 | 20.4 |
| 黄疸     | 345    | 1,994 | 2,339 | 14.7 | 77  | 250 | 327 | 23.5 | 104 | 696   | 1,090 | 9.5  | 526   | 3,230 | 3,756 | 14.0 |
| 腹部圧痛   | 1,451  | 852   | 2,303 | 63.0 | 167 | 160 | 327 | 51.1 | 498 | 696   | 1,079 | 46.2 | 2,116 | 1,593 | 3,709 | 57.1 |
| 腹部抵抗   | 751    | 1,499 | 2,250 | 33.4 | 76  | 248 | 324 | 23.5 | 191 | 859   | 1,050 | 18.2 | 1,018 | 2,806 | 3,824 | 28.1 |
| 全身倦怠感  | 1,118  | 1,078 | 2,196 | 50.9 | 101 | 214 | 315 | 32.1 | 338 | 709   | 1,047 | 32.3 | 1,557 | 2,001 | 3,558 | 43.8 |
| 体重減少   | 1,105  | 1,117 | 2,222 | 49.7 | 65  | 238 | 303 | 21.5 | 302 | 742   | 1,044 | 28.9 | 1,472 | 2,097 | 3,569 | 41.2 |
| 便秘     | 196    | 2,017 | 2,213 | 8.9  | 37  | 284 | 321 | 11.5 | 127 | 930   | 1,057 | 12.0 | 360   | 3,231 | 3,591 | 10.0 |
| 吐・下血   | 139    | 2,157 | 2,296 | 6.1  | 2   | 325 | 327 | 0.6  | 27  | 1,038 | 1,065 | 2.5  | 168   | 3,520 | 3,688 | 4.6  |
| やせ     | 875    | 1,366 | 2,241 | 39.0 | 47  | 264 | 311 | 15.1 | 220 | 834   | 1,054 | 20.9 | 1,142 | 2,464 | 3,606 | 31.7 |
| 発熱     | 533    | 1,785 | 2,318 | 23.0 | 107 | 224 | 331 | 32.3 | 172 | 914   | 1,086 | 15.8 | 812   | 2,923 | 3,735 | 21.7 |
| 腹膜刺激症状 | 223    | 2,029 | 2,252 | 9.9  | 13  | 308 | 321 | 4.0  | 42  | 1,017 | 1,059 | 4.0  | 278   | 3,354 | 3,632 | 7.7  |
| 胸水     | 101    | 2,192 | 2,293 | 4.4  | 4   | 322 | 326 | 1.2  | 15  | 1,053 | 1,068 | 1.4  | 120   | 3,567 | 3,687 | 3.3  |
| 腹水     | 140    | 2,155 | 2,295 | 6.1  | 8   | 319 | 327 | 2.4  | 22  | 1,052 | 1,074 | 2.0  | 170   | 3,526 | 3,696 | 4.6  |
| イレウス   | 137    | 2,165 | 2,302 | 6.0  | 7   | 319 | 326 | 2.1  | 25  | 1,056 | 1,081 | 2.3  | 169   | 3,540 | 3,709 | 4.6  |
| 膵腫大    | 402    | 1,776 | 2,178 | 18.5 | 24  | 286 | 310 | 7.7  | 126 | 908   | 1,034 | 12.2 | 552   | 2,970 | 3,522 | 15.7 |
| 胆嚢腫大   | 138    | 2,071 | 2,209 | 6.2  | 40  | 278 | 318 | 12.6 | 45  | 1,004 | 1,049 | 4.3  | 223   | 3,353 | 3,576 | 6.2  |
| 脾腫     | 109    | 2,111 | 2,220 | 4.9  | 6   | 307 | 313 | 1.9  | 25  | 1,023 | 1,048 | 2.4  | 140   | 3,441 | 3,581 | 3.9  |
| 肝腫大    | 451    | 1,787 | 2,238 | 20.2 | 29  | 285 | 314 | 9.2  | 85  | 971   | 1,056 | 8.0  | 565   | 3,043 | 3,608 | 15.7 |

\* (%)は症状有の百分率.文献6)より計算

## 結 果

### 1. アルコール性 vs 非アルコール性 (図 1)

25項目中便秘のみが非アルコール性に多く、残り24項目中、黄疸と胆嚢腫大を除く22項目はアルコール性に多かった。

### 2. アルコール性 vs 胆石性 (図 2)

黄疸、発熱および胆嚢腫大は胆石性に多く、残り22項目中便秘を除く21項目はアルコール性に多かった。

### 3. アルコール性 vs 特発性 (図 3)

便秘のみが特発性に多く、残りの24項目すべてはアルコール性に多かった。

### 4. 胆石性 vs 特発性 (図 4)

黄疸、腹部抵抗、発熱および胆嚢腫大の4項目は胆石性に多く、下痢、体重減少、「やせ」および膵腫大は特発性に多かった。

### 5. まとめ (図 5)

以上の結果をまとめると図5のごとくである。図では、横枠と縦枠に同一の成因をとり、横枠の成因が縦枠の成因に比して有意に多い項目数と内容を示した。アルコール性と他の成因との比較において25項目中21～24項目はアルコール性に多く認められ、非共通項目は黄疸、便秘、発熱、および胆嚢腫大の4項目のみであった。

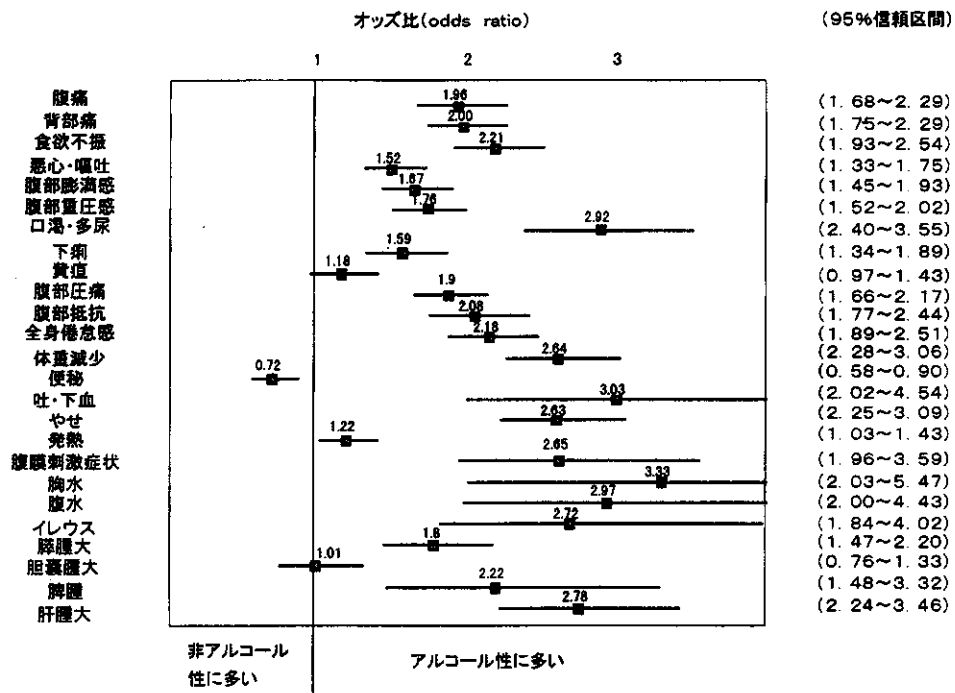


図1. アルコール性 vs 非アルコール性全体 (胆石性および特発性) における臨床症候25項目28症候のオッズ比と95%信頼区間 (以下の図では■はオッズ比, 横線は95%信頼区間を示す)

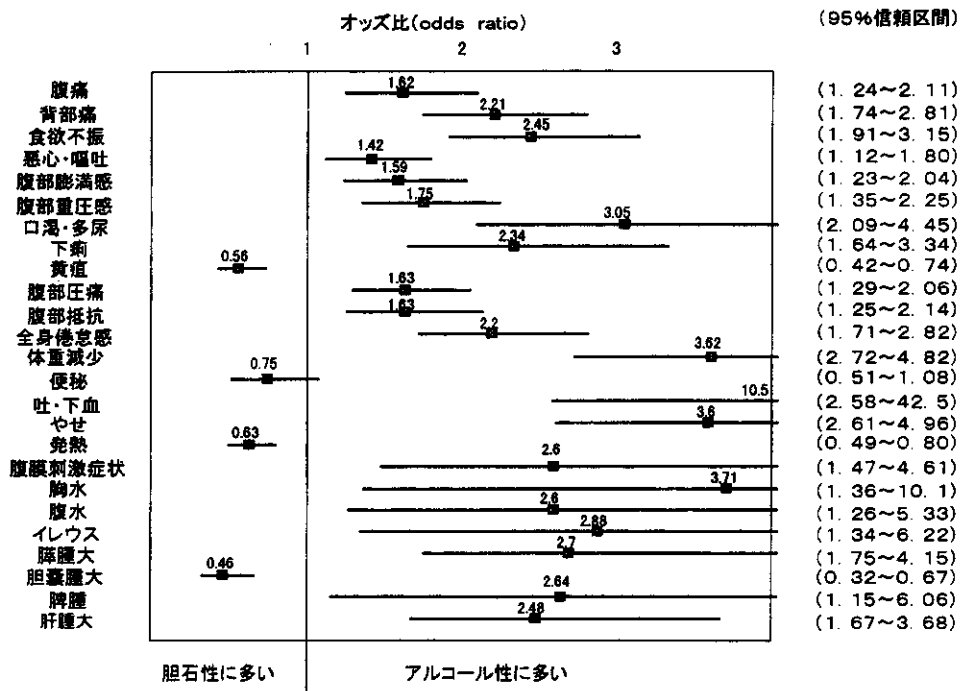


図2. アルコール性 vs 胆石性における臨床症候25項目28症候のオッズ比と95%信頼区間

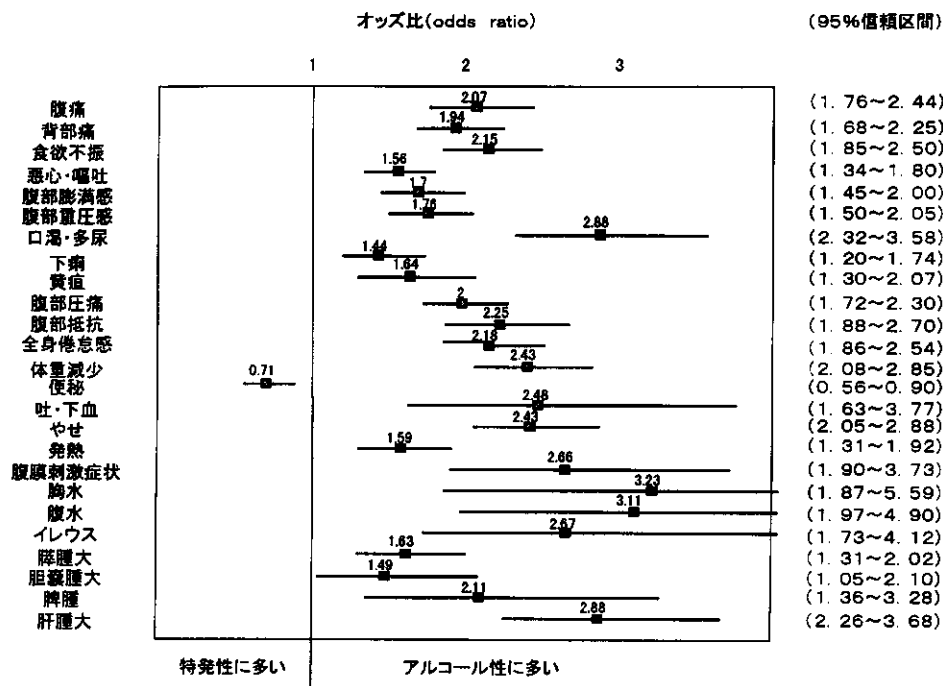


図 3. アルコール性 vs 特発性における臨床症候25項目28症候のオッズ比と95%信頼区間

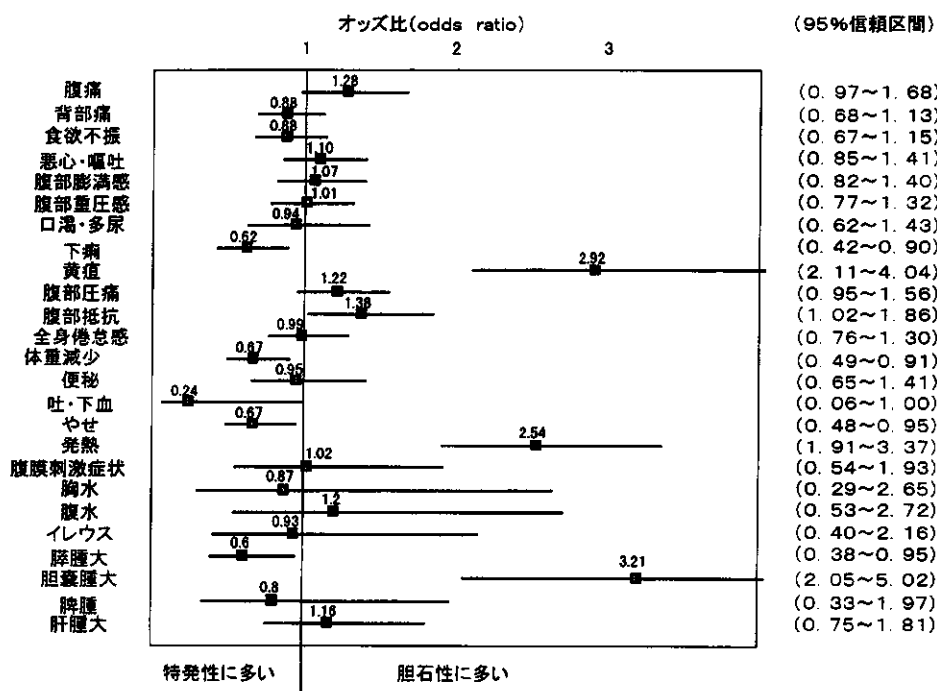


図 4. 胆石性 vs 特発性における臨床症候25項目28症候のオッズ比と95%信頼区間

| 成因   |   | AL | N・AL      |     |           |
|------|---|----|-----------|-----|-----------|
|      |   |    | E         | B   | I         |
| AL   |   |    | 1<br>(便秘) | 3 * | 1<br>(便秘) |
| N・AL | E | 22 |           |     |           |
|      | B | 21 |           |     | 4 ※       |
|      | I | 24 |           | 4 # |           |

AL:アルコール性、N・AL:非アルコール性、E:全体、  
 B:胆石性 I:特発性  
 数値:横枠の成因と縦枠の成因との比較において、前者の方が後者より有意に多く認められた項目数  
 \*:黄疸、発熱、胆嚢腫大 #:黄疸、腹部抵抗、発熱、胆嚢腫大  
 ※:下痢、体重減少、やせ、脾腫大

図5. 臨床症候25項目28症候のオッズ比による成因別分析結果のまとめ

## 考 案

1983年に厚生省研究班によって慢性膵炎の診断基準<sup>7)</sup>が提唱されたが、種々の問題点の指摘により、1995年膵炎の分類と慢性膵炎の臨床診断基準<sup>8,9)</sup>が公表された。同一の診断基準を用いることによって、本疾患の全国レベルでの調査が可能になり、その実態が次第に明らかになりつつある。

本研究に用いたデータソースは1986年の全国調査報告であるが、この報告では慢性膵炎経過中に認められた臨床症候の例数が成因別に明示されているので、定量的分析に適している。実地臨床上、他の疾患の場合と同様に慢性膵炎においても、何らかの自覚症状や臨床症候が端緒となって診断されることが多い。全国調査<sup>3)</sup>によって臨床症候の頻度や内容が成因別に明らかにされたが、著者らの知る限りこれらに対する詳細な分析的研究はなされていない。本研究ではEBMの手法の一つであるオッズ比を用いて、慢性膵炎の経過中に認められた臨床症候を解析した。オッズ比とその95% CIを算出することによって、多項目の結果を一見して理解できる図表示が可能である。

1986年報告の全国調査によれば、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27.5%)、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は膵炎の発生頻度に違いや性差があることが指摘された。

今回の検討から、本疾患の臨床症候が成因によって質的にも量的にも違いがあることが明らかになった。すなわち、アルコール性では非アルコール性に比して、臨床症候いずれにおいても、多種類の症状や症候が有意に多く出現するという結果であった。アルコール性と胆石性の比較では黄疸、発熱および胆嚢腫大の3項目のみが後者により多く認められたが、これらは胆石や胆嚢炎に起因する症候として理

解できる。胆石性と特発性の比較では、黄疸、腹部抵抗、発熱および胆嚢腫大の4項目が前者により多く認められたが、これも同様の理由によると考えられる。一方、下痢、体重減少、「やせ」および脾腫大の4項目は特発性により多く認められたが、前3項目は一連の症候として捉えることができる。脾腫大が特発性により多く認めた原因は不明であるが、従来の特発性脾炎の中に、自己免疫性脾炎や膵管狭細型脾炎が含まれている可能性があり、これらの疾患では一過性に脾腫大が認められることがあるので、これが一因となっている可能性は否定できない。アルコール性でも他の成因に比して脾腫大がより多く認められたが、この場合の脾腫大は代償期ないし、移行期における脾炎発作に起因することも推測される。

今回の結果は、実地臨床において慢性脾炎の検査前確率については検査後確率を推定するための手がかりを与えられると思われる。

## 結 語

慢性脾炎の全経過中に認められた臨床症候25項目について、成因別に差があるか否かをオッズ比を算出して検討した。臨床症候は成因によって発現頻度やその内容に差があることが明らかになった。特に、アルコール性ではアルコール多飲に起因する直接的、あるいは間接的症候がより多く出現した。

## 参 考 文 献

- 1) 早川哲夫, 成瀬 達, 北川元二, 他. 慢性脾炎の経過と予後. 現代医療 1997; 29: 2100-6.
- 2) 玉腰暁子, 早川哲夫, 林 櫻松, 他. 症例対照研究による慢性脾炎発生要因の検討. 厚生省特定疾患消化器系疾患調査研究班, 難治性脾疾患分科会平成10年度研究報告書. 1999: 48-55.
- 3) 厚生省特定疾患難治性脾疾患調査研究班(竹内正班長) 竹内正, 佐藤寿雄, 本間達二, 他. 慢性脾炎全国集計調査報告. 胆と脾 1987; 8: 359-87.
- 4) Greenberg RS, Daniels SR, Flanders D, et al. Medical epidemiology. Nortwalk: Appleton & Lange, 1993.
- 5) Geyman JP, Deyo R, Ramsey SC. Evidence-based clinical practice: concepts and approaches. Boston: Butterworth-Heinemann, 2000.
- 6) Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, et al. Evidence-based medicine. how to practice & teach EBM. New York: Churchill Livingstone, 1998.
- 7) 日本消化器病学会慢性脾炎検討委員会. 慢性脾炎の臨床診断基準. 日消誌 1983; 80: 1863-6.
- 8) 日本脾臓学会慢性脾炎臨床検討委員会. 慢性脾炎臨床診断基準(日本脾臓学会, 1995). 脾臓 1995; 10: xxiii-xxvi.
- 9) 林 櫻松, 玉腰暁子, 大野良之, 他. 慢性脾炎の全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班平成7年度研究業績, 1996: 81-5.

# ヒト膵腺房周囲線維芽様細胞 (hPFCs) における protease-activated receptors (PARs) の存在と 細胞増殖調節機構への関与

研究報告者 馬場 忠雄

滋賀医科大学第二内科

**要旨：**ヒト膵腺房周囲線維芽様細胞 (hPFCs) における PARs の存在とその細胞増殖調節機構への関与について検討した。hPFCs に PAR 1, 2 の存在が確認された。trypsin および PAR-2 agonistic peptide により細胞増殖は亢進し、これらは MAPK, PKC, PTK の各 inhibitor により抑制された。thrombin および PAR-1 agonistic peptide によっても同様に細胞増殖が亢進した。これらのことから、プロテアーゼは、それ自身の活性化により生じた膵障害において、線維化またはその remodeling のため、間葉系細胞増殖を増強する機構を有していることが示唆され、慢性膵炎の病態との関連も考えられた。

## はじめに

hPFC は膵の線維化に重要な役割を果たす間質系細胞である。hPFC は種々の刺激により活性化を受け、コラーゲン産生や細胞増殖が亢進する。我々はこれまで pro-inflammatory cytokines や phospholipase A2 が hPFC の細胞増殖に関与していることを報告してきた。近年、哺乳動物の生体内に広く分布し、受容体の細胞外 N 末ペプチド鎖がアゴニストプロテアーゼにより切断されると活性化されるプロテアーゼ受容体 (PARs) の存在が報告されている<sup>1)</sup>。特に PAR-2 は膵での発現が多いと報告されているが、まだその生理的役割はよく分かっていない。本研究においては、hPFC における PARs の存在とその細胞増殖調節機構への関与の解明を目的としている。

## 方 法

hPFC をヒト遊離膵腺房より既報に基づき単離し、継代培養を行った<sup>2)</sup>。継代 3 代目の hPFC より RNA を抽出し、RT-PCR 法にて mRNA レベルでの PARs の発現を検討した。また、24 well culture plate に  $5 \times 10^4$  / well で播種した hPFC を無血清培養し、種々の濃度の trypsin, thrombin 刺激による細胞増殖を <sup>3</sup>H-thymidine incorporation により検討した。また、PAR-1, 2 の agonistic peptide (SFLLRN-NH<sub>2</sub>, SLIGKV-NH<sub>2</sub>) を用いて同様に検討した。さらに、trypsin 刺激による細胞増殖について、MAPK, PI3-K, PKC, PTK の各 inhibitor (apigenin, wortmannin, bis-indolylmaleimide, herbimycin A) を用いて、その細胞内シグナル伝達についても検討を加えた。



## 結 果

### 1) PARs の存在

hPFC および膵実質細胞をコントロールとして用いた, ヒト膵癌細胞株 Panc-1, MiaPaCa-2, BxPC-3 いずれにおいても, PAR-1, 2 の mRNA 発現が確認された (図 1)。

### 2) PARs の細胞増殖における役割

trypsin および PAR-2 agonistic peptide により細胞増殖は用量依存性に亢進した (図 2)。同様に thrombin および PAR-1 agonistic peptide にても亢進した (図 3)。

### 3) 細胞内シグナル伝達の検討

PAR-2 を介して亢進した細胞増殖は, MAPK, PKC, PTK の各 inhibitor により抑制された (図 4)。

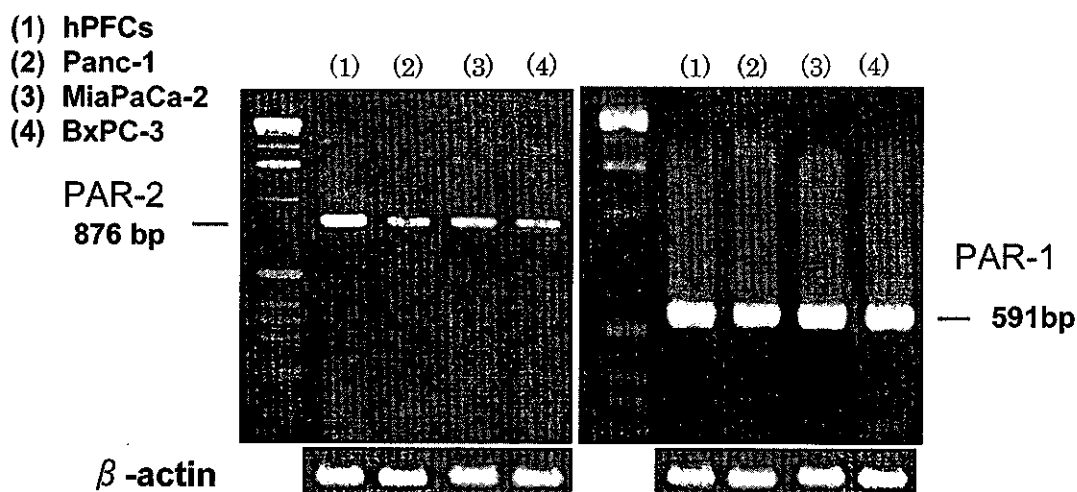


図 1

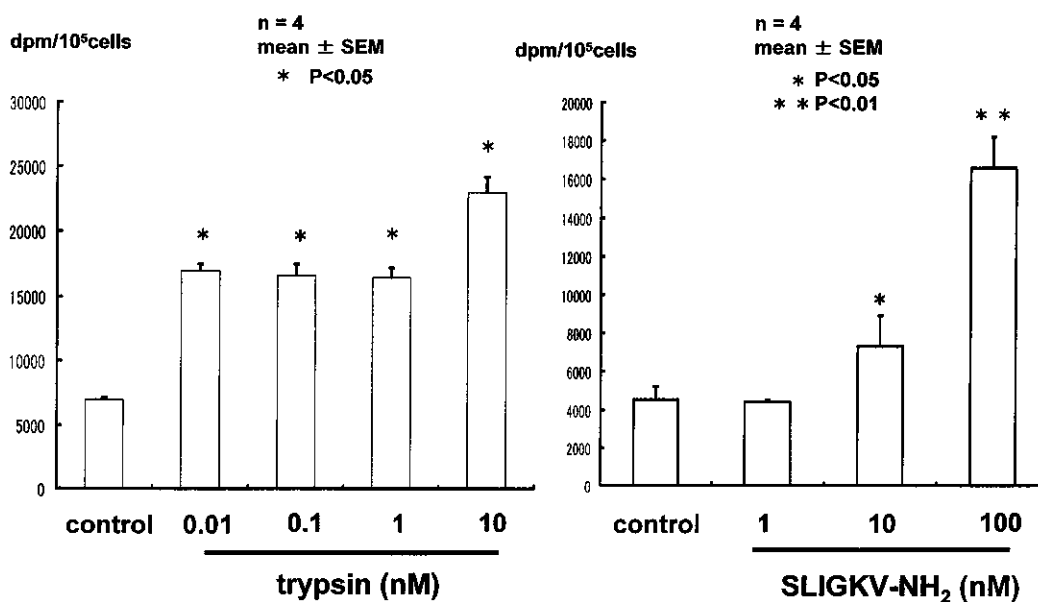


図 2

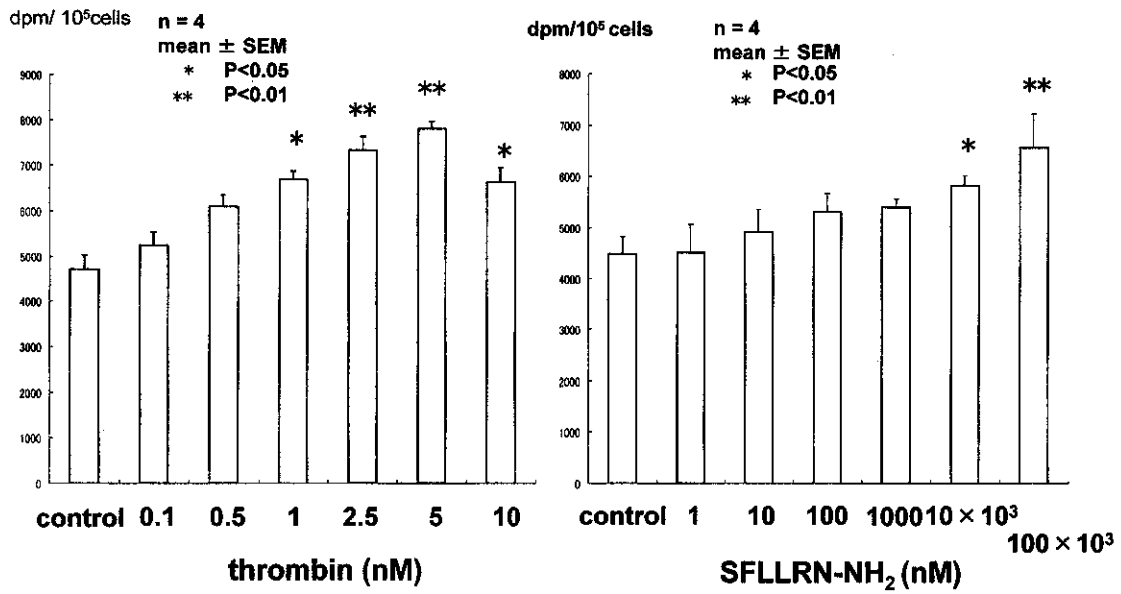


図 3

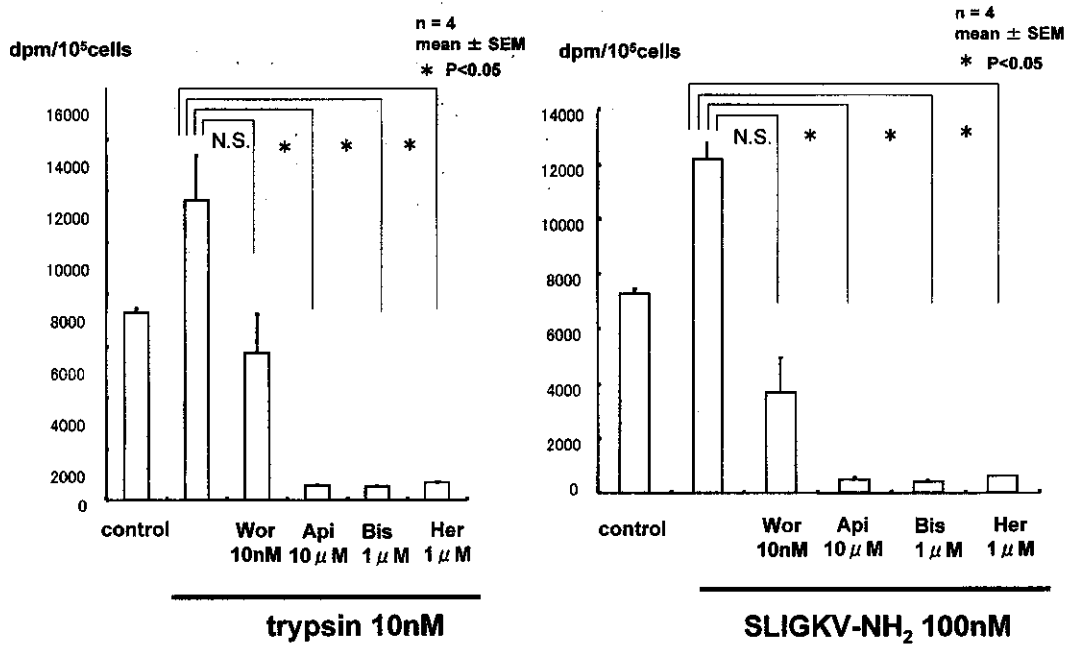


図 4

結 論

- 1) ヒト臍には PARs が発現していた。
- 2) プロテアーゼは PARs を介して、間葉系細胞を増殖させる作用が認められた。
- 3) プロテアーゼの PARs を介した細胞内シグナル伝達経路には、MAPK, PKC, PTK などが関与している可能性が示唆された。

## 考 察

膵の線維化は、膵実質の脱落と共に慢性膵炎の特徴的な病理組織所見であるが、これは、コラーゲンの合成と分解の不均衡によるものである。今までの研究でプロテアーゼは、matrix metalloproteinase (MMP) や tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) など主にコラーゲン分解系に対して役割を演じていると考えられていた<sup>3)</sup>。しかし、本研究のようにプロテアーゼに線維芽細胞を増殖させる働きが認められ、コラーゲン合成系にも関与している可能性が示唆された。すなわち、プロテアーゼはそれ自身の活性化により生じた膵障害において、線維化またはその remodeling のため間葉系細胞増殖を増強する機構も同時に有している可能性がある。今後は、プロテアーゼによる線維芽細胞からのコラーゲン合成量の変化についての検討、線維化に深く関与しているとされている TGF- $\beta$  のプロテアーゼによる変化などについてさらなる検討が必要である<sup>4)</sup>。

## 参 考 文 献

- 1) 川畑篤志, 黒田良太郎. プロテアーゼ受容体 (PAR) の生理的役割: 特に消化器系機能への関与について. 日薬理誌 1999; 114: 173-9.
- 2) Saotome T, Inoue H, Fujimiya M, Fujiyama Y, Bamba T. Morphological and immunocytochemical identification of fibroblast-like cells derived from human pancreatic acini. Pancreas 1997; 14: 373-82.
- 3) 村脇義和, 川崎寛中. 合成系と分解系—その制御機構—. 細胞外マトリックス. 東京: メディカルレビュー社, 1996: 53-62.
- 4) Nakamura F, Shintani Y, Saotome T, Fujiyama Y, Bamba T. Effect of synthetic serine protease inhibitors on proliferation and collagen synthesis of human pancreatic fibroblast-like cells. Pancreas 2001; 22: 317-25.

## CCK-A 受容体遺伝子, ALDH2 遺伝子多型と慢性膵炎発症

研究報告者 船越 顕博

国立病院九州がんセンター消化器内科

共同研究者 澄井 俊彦 宮坂 京子

国立病院九州がんセンター消化器内科 東京都老人研臨床生理

**要旨:** CCK およびその受容体 (CCK-A 受容体) は胆膵機能と密接な関係があることはよく知られている。これまで我々は CCK-A 受容体遺伝子多型を有すると、慢性膵炎発症率の増加を認めることを報告した。そこで本研究では、CCK-A 受容体遺伝子プロモーター領域の多型と転写活性との関係の検討、CCK-A 受容体遺伝子多型とアルコール中毒患者との関係、さらにアルコール代謝に重要な ALDH 2 遺伝子多型と慢性膵炎との関係を観察した。その結果、(1) CCK-A 受容体遺伝子多型は有意に転写活性に影響を及ぼさず、(2) アルコール性慢性膵炎患者は ALDH 2 変異型 (非活性型) の頻度は少なく、CCK-A 受容体遺伝子多型の頻度が高いことが示された。今後、CCK-A 受容体遺伝子のプロモーター領域の多型と ALDH 2 遺伝子多型の解析はアルコール性膵疾患の早期発見、予防の一助になると期待される。

### はじめに

我々は、1994年、肥満、高脂血症、糖尿病を自然発症するラット (OLETF rat)<sup>1)</sup> が、遺伝子異常によりコレシストキニン (CCK-A) 受容体を全く発現しないことを発見した<sup>2-5)</sup>。さらに、ヒト胆石症の胆嚢では、CCK-A 受容体遺伝子発現が低下していることを認め<sup>6)</sup>、また、ヒト CCK-A 受容体遺伝子のプロモーター領域をクローニングによるシーケンス法で検討したところ、人種差は見られないが、2箇所塩基 (-128番目の塩基 G が T に、-81番目の塩基 A が G に変化) の point mutation、即ち遺伝子多型 (polymorphisms) を認められた (SNPs)<sup>7-9)</sup>。この領域にはメチル化感受性部位が多く存在し、mutation により CCK-A 受容体遺伝子の発現が変化する可能性がある。ラットでは、胎児期の膵臓には CCK-B 受容体遺伝子発現があり、生後 B 受容体が消滅して A 受容体が発現する<sup>2)</sup>。この CCK-A 受容体遺伝子発現には脱メチル化が重要であることを確認した<sup>10)</sup>。つまり脱メチル化と mRNA 発現量とが相関しており、脱メチル化のない肝臓では発現がない。一方、慢性膵炎軽症、有痛群では高 CCK 血症を認め、CCK または CCK-A 受容体異常は膵炎増悪因子の可能性が考えられる<sup>11)</sup>。そこで、本研究ではまず今後上記の遺伝子プロモーター領域の塩基置換部位を含むように種々のサイズの DNA 断片を作製し、転写活性を測定する系をつくり、塩基置換の有無による発現の差を比較する。さらに慢性膵炎の成因で最も多い、アルコール性膵炎と CCK-A 受容体遺伝子多型との関係を調べるためにアルコール代謝と関連の深いアルデヒド脱水素酵素型 (ALDH 2) の遺伝子型を慢性膵炎患者で調べた。