

図4 組織像

Aの胴体部は小葉間の繊維化が見られ軽度の慢性肺炎像を示す。Bでは分枝の嚢胞状拡張を伴う高度の慢性肺炎像が見られる。

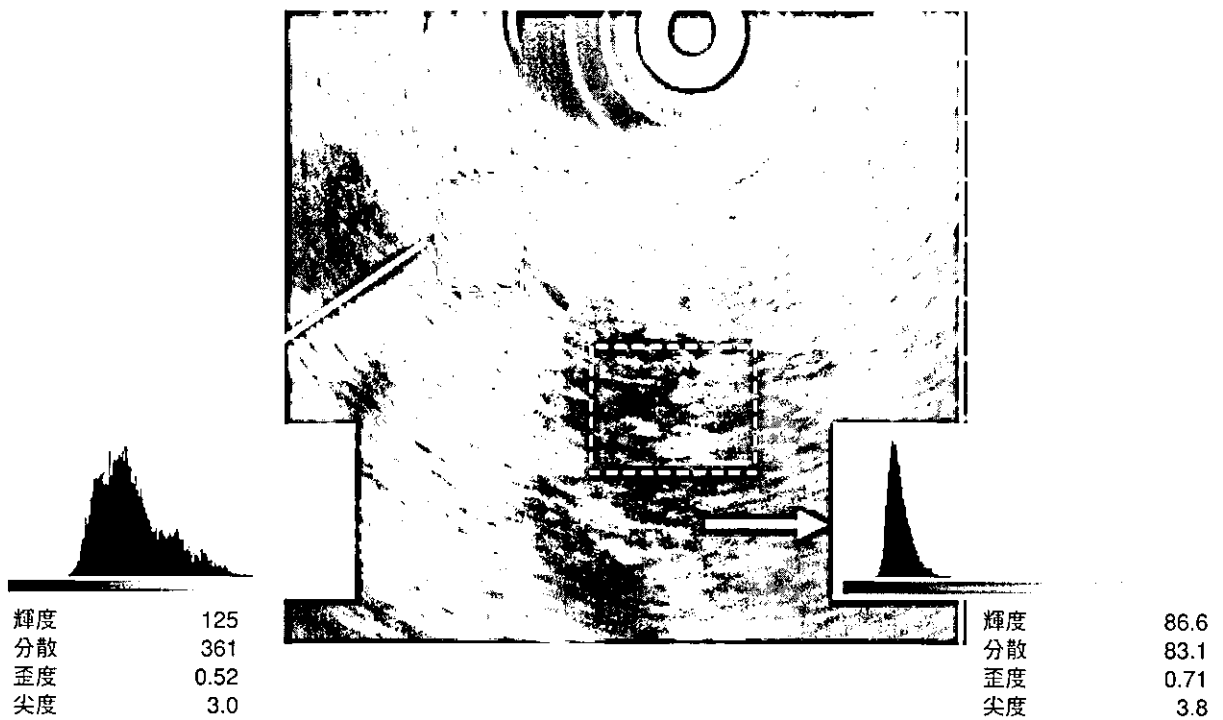


図5 ヒストグラム

軽度の慢性肺炎の変化が見られた体部のヒストグラムでは分散と歪度の上昇が見られた。尾側の高度慢性肺炎の部では分枝の嚢胞状変化のため輝度と分散の低下が見られた。

るが尾部の高度の膵炎部と体部は明らかにエコーパターンは異なっていた(図4)。病理上膵尾部は分枝膵管の嚢胞域拡張が目立つ高度慢性膵炎の変化であった。膵管閉塞より頭部側の体部は hyperechoic foci や strand の所見があり EUS 上慢性膵炎の所見があると考えたが、ERCP や CT では正常の所見であった。組織的には小葉間に繊維化の見られる軽度の慢性膵炎像であった。ヒストグラムからはこの軽症の膵炎と見られた部位では図5のように分散と歪度の上昇が見られた。このように他の検査ではとえられなかった軽微と思われる膵炎の変化を EUS は描出が可能であり、早期の膵炎を他の検査に先んじて診断できる有力な検査法であると考えられた。

#### D. 考察

最近超音波による組織性状診断のひとつとしてテクスチャ解析が行われている<sup>1-3)</sup>。これにより内部組織の繊維化などの特異的变化を捉える指標として有用であることが示めされている。肝疾患や顎下腺における超音波による組織診断の検討から<sup>1,2)</sup>、画像のヒストグラム解析が繊維化の指標になることが示唆されている。特に組織学的に膵と類似しているとされる顎下腺で加齢の変化や唾石症における変化<sup>2)</sup>が今回の結果と類似したものであったことから、EUS で捉えた画像のヒストグラムを用いた解析により膵の繊維化や脂肪置換などの変化が術者の主観な診断以外に客観的に評価できる可能性が考えられた。今回組織学的検討ができた例で CT や ERCP で異常がなく EUS では慢性膵炎と判定した部位でなおかつ組織学的に軽症膵炎が証明された部位での検討でヒストグラムにより解析すると分散と歪度の上昇が得られ、EUS の異常が定量的に客観的に証明できた。CT や ERCP で異常がなく組織学的に軽症膵炎を EUS で診断できるということは、従来画像で診断できなかった早期慢性膵炎を診断できる可能性を示唆していると思われる。EUS の診断は術者の熟練度により膵の描出能力から差が出るが、得られた画像の判断も主観が入り膵炎の診断を一定とするのが難しい。ヒストグラムによる解析は得られた画像に

客観的な評価を加えることができるため、主観的な診断の補助となりえるし、経過観察から画像を定量的に比較することで組織の変化を推定し慢性膵炎の進行度や急性膵炎の回復の指標にもなりうるのではないかと考えられた。

#### E. 結語

膵の EUS 画像から輝度ヒストグラムを作成した。慢性膵炎軽症例で歪度、尖度が上昇し早期膵炎の診断に有用と思われた。

#### F. 参考文献

1. 藤井康友, 谷口信行, 王怡, 他. 肝の超音波組織性状診断に関する研究—ROI の分割化による RF 信号の包絡振幅のヒストグラム解析法を用いた肝硬変の評価—. J Med Ultrasonic 2001; 28 (1) : 25-33.
2. 三輪邦弘, 神田重信, 湯浅賢治: 輝度ヒストグラム解析法を用いた顎下腺超音波増の定量的分析. 歯科放射線 2002; 42 (2) : 110-120.
3. Morita Y, Takiguchi M, Yasuda J, Eom K, Hashimoto A. Endoscopic ultrasonographic findings of the pancreas after pancreatic duct ligating in the dog. Veterinary Radiology & Ultrasound 1998; 39 (6) : 557-562.

#### G. 健康危険情報

該当なし

#### H. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

#### I. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

## 慢性膵炎診断基準における画像診断と便中エラスターゼ1の対比

研究報告者 白鳥敬子 東京女子医科大学消化器内科学 教授

共同研究者

高山敬子，清水京子，田原純子，前出幸子，久田生子（東京女子医科大学消化器内科学）

### 【研究要旨】

便中エラスターゼ1測定、膵外分泌機能検査としての臨床的有用性について、画像所見と比較検討した。健常者での検討から、cut off値を200  $\mu$ g/gとし、慢性膵炎確診例において、日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準にあげられた、US・CT・ERCPの慢性膵炎確診所見と比較検討した。確診所見が陽性の場合には、陰性の場合に比べ便中エラスターゼ1は低下している傾向が認められ、また陽性例における便中エラスターゼ1の低下は、感度、特異度、効率とも比較的良好であった。便中エラスターゼ1測定は再現性が良く、消化酵素薬の影響も受けず、画像検査の慢性膵炎確診所見陽性をよく反映し、他の膵外分泌機能検査と比べ感度、特異度、効率で優れており、またセクレチン試験による膵機能の低下もよく反映することから、信頼性の高い簡便な膵機能検査として、慢性膵炎や膵機能不全の診断に有用な検査法と考えられた。

### A. 研究目的

日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準では、確診・準確診とも、セクレチン試験またはBT-PABA試験、便中キモトリプシン活性のいずれかによる膵外分泌機能の低下を診断基準としてあげており、膵外分泌機能の評価は、補充療法の面からも重要である。しかしながら、最も信頼性が高いとされるセクレチン試験と、簡便で患者の負担が少なく、繰り返し測定の可能な便中キモトリプシン活性は、ともにセクレチンの製造中止、便中キモトリプシン活性測定の検査の中止などから施行不能となり、現在施行可能な検査はBT-PABA試験のみというのが現状である。以前われわれは、便中エラスターゼ1測定について、セクレチン試験との比較でBT-PABA試験や便中キモトリプシン検査と比べて良い相関性を示すことや、膵外分泌機能検査の慢性膵炎の診断における感度・特異度・効率においても、優れていることを報告した。今回は、画像診断との相関の点から慢性膵炎の膵機能診断に有用性について検討した。

### B. 研究方法

対象は1997～2001年の5年間に、当院で日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準にもとづいて慢性膵炎と診断された50症例である。被験者に消化酵素の服薬を3日間中止させ、約100 mgの糞便を採取し、ELISA-Pancreatic Elastase-1: stool test kit (Sche-Bo社)にて便中エラスターゼ1を測定した。便中エラスターゼ1のcut off値を200  $\mu$ g/gと設定し<sup>1,2)</sup>、ほぼ同時期に行ったUS・CT・ERCPの画像所見と比較検討した。検討項目は、日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準でUS・CT・ERCPのいずれか1つ以上の検査で確診例と診断されたものに対して、US・CT・ERCPのそれぞれの所見と便中エラスターゼ1値を比較した。なお、本研究は東京女子医科大学倫理委員会の承諾を得て行われたものである。

### C. 研究結果

慢性膵炎確診例における各画像検査と便中エラスターゼ1の測定値を図1に示す。便中エラスターゼ1の測定値は、US・CT・ERCPの各検査とも、確診所見があった場合には、ない場合に

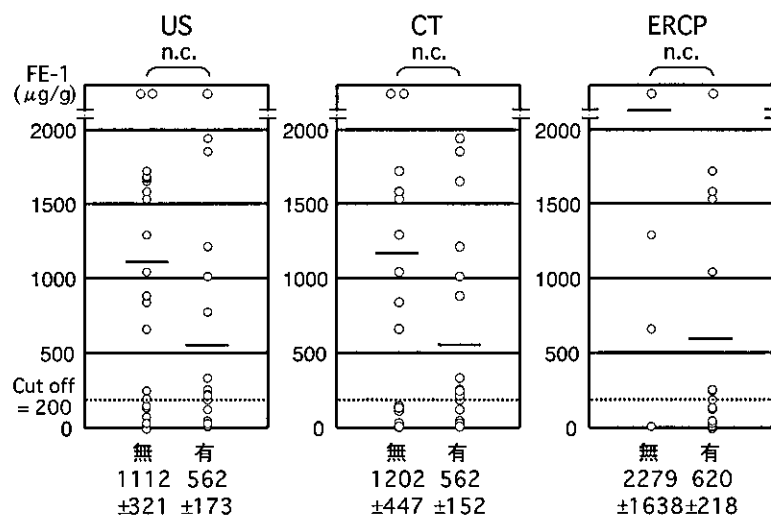


図1 各画像検査における確診所見の有無と便中エラスターゼ1

表1 慢性膵炎確診例における各画像所見と便中エラスターゼ1

US: 膵石エコー			CT: 膵内石灰化		
FE-1	+	-	FE-1	+	-
<200	27.7 %	17.0 %	<200	26.3 %	18.4 %
200 ≤	23.4 %	31.9 %	200 ≤	31.6 %	23.7 %

ERCP: 分枝膵管の不規則拡張		
FE-1	+	-
<200	45.0 %	5.0 %
200 ≤	35.0 %	15.0 %

比べ、有意差は認められなかったが、低下している傾向が認められた。

慢性膵炎確診例における、各画像検査の確診所見と便中エラスターゼ1の測定値を比較したものを表1に示す。cut off値を200 μg/gとした場合、慢性膵炎の確診所見陽性例における便中エラスターゼ1の低下に対するUS確診所見の感度・特異度・効率<sup>1)</sup>は54.2%・65.2%・59.6%、CT確診所見では45.5%・56.3%・50.0%、ERCP確診所見では56.3%・75.0%・60.0%であった。便中エラスターゼ1の結果は画像所見のうちERCPを最もよく反映した。

#### D. 考察

慢性膵炎は形態的变化とともに膵内分泌機能障害を伴う疾患である。日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準でもUS・CT・ERCPの画像検査

と並び、セクレチン試験、BT-PABA試験、便中キモトリプシン活性が診断項目として用いられていたが、現在ではセクレチン試験、便中キモトリプシン活性は施行不能となったことから、新たな膵外分泌検査の導入が必要と考えられている。われわれは以前セクレチン試験、BT-PABA試験、便中キモトリプシン活性と便中エラスターゼ1を比較検討し、高い相関性を示すことを報告した<sup>1,2)</sup>。今回の画像所見との比較では、慢性膵炎確診例で便中エラスターゼ1は、いずれの画像検査でも確診所見を呈するもので低下している傾向が認められた。また便中エラスターゼ1の低下は、各画像検査の確診例との比較での感度・特異度・効率とも、比較的良好であった。Loserら<sup>3)</sup>、Dominguez-Munozら<sup>4)</sup>は、ERCPやCT所見から慢性膵炎を軽症・中等症・重症の3段階に分類し、便中エラスターゼ1と便中キモトリプシン活性を比較したが、便中エラスターゼ1の低下が慢性膵炎の重症度と最も良く相関したと報告している。信頼性の高い簡便な膵機能検査が求められている現状で、便中エラスターゼ1測定は再現性が良く、消化酵素薬の影響を受けず、かつ慢性膵炎の形態学的変化を反映する膵外分泌機能検査として慢性膵炎の診断に有用な検査法と考えられた。

#### E. 結語

便中エラスターゼ1測定は画像検査の慢性膵炎確診所見と相関する傾向を示した。他の膵外分泌機能検査と比べると、便中キモトリプシン活

性やBT-PABA試験に比べ、感度、特異度、効率で優れており、また、セクレチン試験による膵機能の低下度も良く反映することは既に報告されている。便中エラスターゼ1測定は、慢性膵炎や膵機能不全の診断に有用と考えられた。

#### F. 参考文献

1. 竹田昌弘, 白鳥敬子, 他. 便中エラスターゼ1測定を中心とした膵外分泌機能検査の評価. 臨床病理 2002; 50: 893-898.
2. 白鳥敬子. 慢性膵炎診断のための便中エラスターゼ1測定. 厚生労働省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班 平成14年度研究報告書 2003; 140-144.
3. Loser C, Mollgaard A, Folsch UR. Fecal elastase-1: A novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. Gut 1996; 39: 580-586.
4. Dominguez-Munoz JE, Hieronymus C, Sauerbruch T, Malfertheiner P. Fecal elastase test: Evaluation of a new noninvasive pancreatic function test. Am J Gastroenterol 1995; 90: 1834-1837.

#### G. 健康危険情報

該当なし

#### H. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

#### I. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

## 非代償期慢性膵炎患者に対する消化酵素および インスリン補充療法前後における安静時エネルギー消費量の変動

研究報告者 中村光男 弘前大学医学部病因・病態検査学 教授

共同研究者

柳町 幸，丹藤雄介，松橋有紀（弘前大学医学部第三内科学）

### 【研究要旨】

非代償期慢性膵炎患者に対し消化酵素およびインスリン補充療法を行ない，安静時エネルギー代謝の変動について検討した。また膵外分泌機能低下がなく，インスリン分泌能のみが低下している糖尿病患者のインスリン治療前後での安静時エネルギー代謝の変動と比較検討した。インスリン分泌能が低下している糖尿病患者，非代償期慢性膵炎患者ともに治療前の安静時エネルギー消費量（REE）は，健常者のREEおよび予測エネルギー消費量（PEE）よりも高値であった。インスリン分泌能低下糖尿病患者群ではインスリン治療開始2カ月後，速やかにREEは低下しPEEとほぼ一致した。REE上昇はインスリン不足による糖質利用障害が原因であると考えられた。一方，非代償期慢性膵炎患者では消化酵素およびインスリン補充療法後REEが増加する症例と低下する症例が存在した。非代償期慢性膵炎患者のうち比較的栄養状態が保たれている患者群（ALB>3.5 g/dl群）では糖尿病患者と同様，消化酵素およびインスリン補充療法後比較的速やかにREEは低下し，PEEとほぼ一致した。しかし長期間低栄養患者群（ALB≤3.5 g/dl群）では治療開始前REEは低値傾向があり，消化酵素およびインスリン補充療法後のREEの変動は一定ではなかった。糖尿病を有する患者ではREE上昇の最も大きな要因はインスリン作用不足による糖質利用障害であるが，低栄養を合併する非代償期慢性膵炎患者では栄養改善による代謝の変動も関与するため短期間の治療ではREEの変動は一定ではないと考えられた。

### A. 研究目的

非代償期慢性膵炎では膵内外分泌能不全により摂取した栄養素がエネルギーとして十分に利用できずその一部は尿糖や脂肪便として体外へ排泄される。この場合，代謝可能なエネルギーは摂取カロリーから喪失カロリーを除いたものとなる。一方，消費エネルギーは安静時エネルギーと活動エネルギーの総和であり，代謝可能なエネルギーよりも消費エネルギーが上回ると体重が減少する。非代償期慢性膵炎患者での体重減少の一因として，消費エネルギーのなかでも安静時エネルギー消費量の亢進がある<sup>1,2)</sup>。

今回，糖質の利用障害が非代償期慢性膵炎患者の安静時エネルギー代謝亢進にどの程度関与しているかにつき，膵外分泌機能低下がなく，インスリン分泌能低下のみの糖尿病と膵性糖尿病との相違に注目して検討した。また非代償期

慢性膵炎における低栄養状態が安静時エネルギー代謝に与える影響について，さらに消化酵素およびインスリン補充療法後の安静時エネルギー消費量の変動についても検討した。

### B. 研究方法

対象は，当科外来通院中もしくは当科入院中の非代償期慢性膵炎患者11例，インスリン分泌能低下の糖尿病患者（ペットボトル症候群3例，緩徐進行型1型糖尿病患者2例，1型糖尿病患者2例，その他2例）9例，健常者9例である。対象各群に対して安静時エネルギー消費量（resting energy expenditure: REE），体重，体脂肪を測定し，体格指数（body mass index: BMI）および除脂肪体重（fat free mass: FFM）を算出した。REE測定にはVine-Biodynamic system社製METAVINE-Nを用いた。またHarris-Benedict式

表1 治療前の測定結果

	健常者 (9例)	糖尿病 (9例)	非代償期慢性膵炎 (11例)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.1 ± 4.2	19.2 ± 3.0	19.2 ± 3.0
FFM (kg)	44.2 ± 10.3	41.1 ± 5.9	41.8 ± 7.1
REE (kcal)	1271.5 ± 246	1409.1 ± 126	1237.8 ± 230
REE/FFM (kcal/kg)	29.6 ± 5.5	34.6 ± 3.7**	30.3 ± 5.4*
REE/PEE (%)	100 ± 10	120 ± 20**	110 ± 20

BMI: Body mass index FFM: Fat free mass

健常者と比較 \*: p<0.05 \*\*: p<0.01

表2 糖尿病患者に対するインスリン治療前後での栄養アセスメント

	インスリン治療前	インスリン治療2カ月後
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	19.2 ± 3.0	19.3 ± 2.6
Albumin (g/dl)	4.1 ± 0.5	4.1 ± 0.5
Total cholesterol (mg/dl)	168 ± 45	155 ± 29.1
Hemoglobin (g/dl)	13.9 ± 2.2	14.2 ± 1.4
Hemoglobin A1c (%)	12.3 ± 1.6	9.6 ± 1.0*

\*: p<0.05

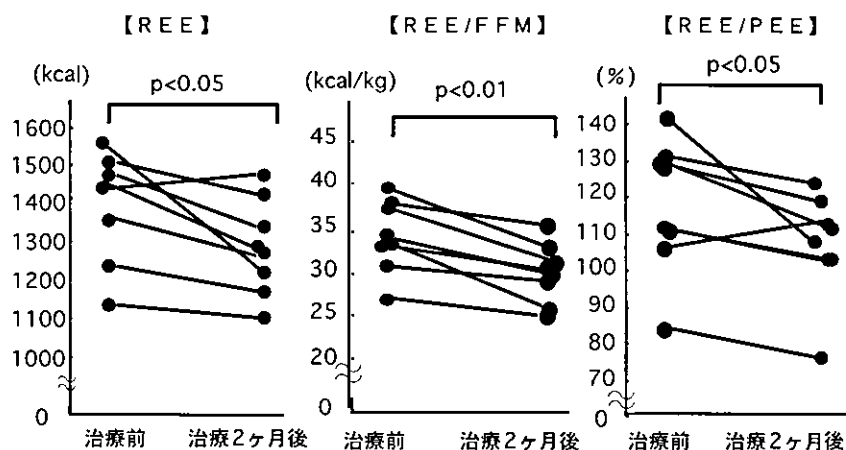


図1 糖尿病患者に対するインスリン治療前後でのREEの変動

を用いて予測エネルギー消費量 (predicted energy expenditure: PEE) も算出した (男性:  $66.47 + 13.75 \times \text{体重} + 5.0 \times \text{身長} - 6.75 \times \text{年齢}$ , 女性:  $655.1 + 9.56 \times \text{体重} + 1.85 \times \text{身長} - 4.68 \times \text{年齢}$ )。糖尿病患者群, 非代償期慢性膵炎患者群においては血中栄養指標としてヘモグロビン, 血清アルブミン, 総コレステロールをまた血糖コントロール状態を評価するためにHbA1cを測定した。

治療としては糖尿病患者群はインスリン治療を, 非代償期慢性膵炎患者ではインスリン治療および消化酵素補充療法を開始し, 治療前と治療開始2カ月後に以上の項目を測定し, BMI,

FFM, REE, REE/FFM, REE/PEE, 血中指標を比較検討した。

### C. 研究結果

BMIは健常者  $22.1 \pm 4.2 \text{ kg/m}^2$  に比し, 糖尿病患者群, 非代償期慢性膵炎群  $19.2 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$  と低下していた。FFMも健常者  $44.2 \pm 10.3 \text{ kg}$  に対し糖尿病患者群  $41.1 \pm 5.9 \text{ kg}$ , 非代償期慢性膵炎群  $41.8 \pm 7.1 \text{ kg}$  と低下していた。REE, (REE/FFM) は健常者  $1271.5 \pm 246 \text{ kcal}$  ( $29.6 \pm 5.5 \text{ kcal/kg}$ ) に対し, 糖尿病患者群  $1409.1 \pm 126 \text{ kcal}$  ( $34.6 \pm 3.7 \text{ kcal/kg}$ ), 非代償期慢性膵炎群  $1237.8 \pm 230 \text{ kcal}$  ( $30.3 \pm 5.4 \text{ kcal/kg}$ ) と高値であった。またPEE

表3 慢性膵炎患者に対する消化酵素補充前後での栄養アセスメント

	補充療法前	補充療法2カ月後
Albumin (g/dl)	3.4 ± 0.9	3.9 ± 0.6
Pre albumin (mg/dl)	16.5 ± 6.0	18.7 ± 6.1
Total cholesterol (mg/dl)	140 ± 30.7	150 ± 22.8
Hemoglobin (g/dl)	12.3 ± 1.7	12.5 ± 1.7
Hemoglobin A1c (%)	9.8 ± 4.3	7.6 ± 1.8

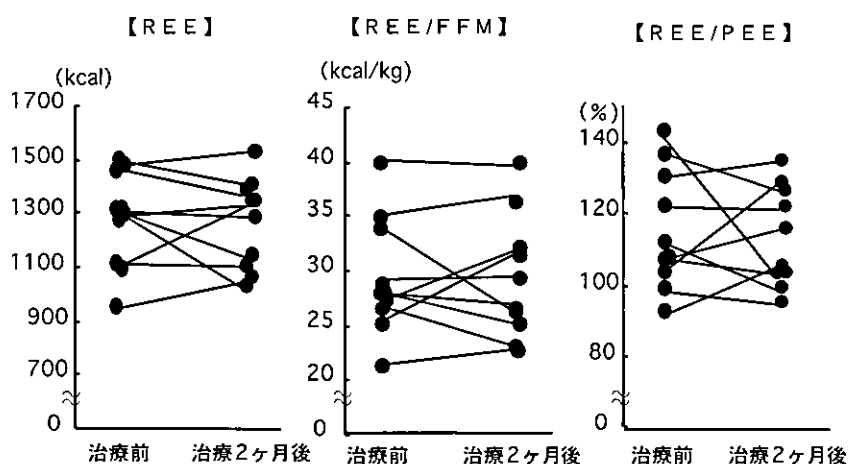


図2 慢性膵炎患者に対する消化酵素補充前後でのREEの変動

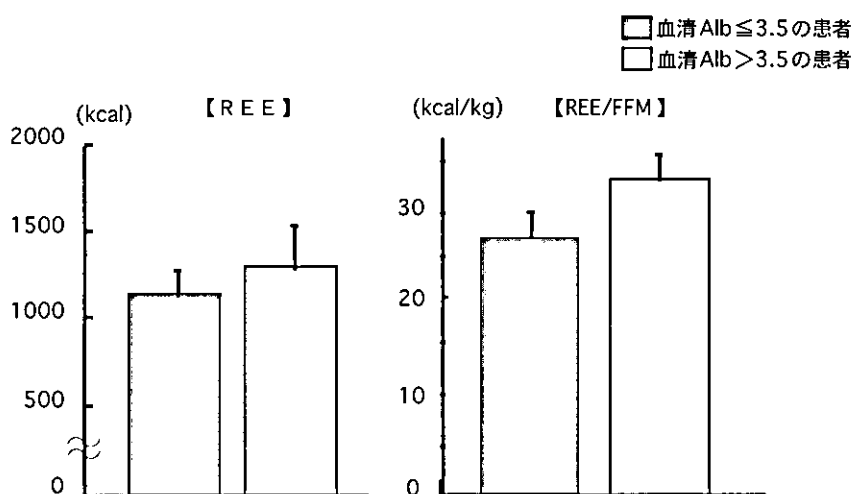


図3 治療前の栄養状態での相違

と比較すると健常者  $100 \pm 10\%$  に対し、糖尿病群  $120 \pm 20\%$ 、非代償期慢性膵炎群  $110 \pm 20\%$  と糖尿病群、非代償期慢性膵炎群において REE が上昇していた。とくに糖尿病群において上昇傾向が強かった (表1)。

糖尿病群においてインスリン治療開始前と2カ月後の各測定項目を比較すると、血中栄養指標は治療前後での変動はないが、HbA1cが  $12.3 \pm 1.6\%$  から  $9.6 \pm 1.0\%$  へと有意に低下した (表2)。

また REE も有意に低下し、治療後は REE/PEE は  $100 \pm 16\%$  と PEE とほぼ一致した (図1)。インスリン分泌能のみが低下している糖尿病患者では、インスリン治療により比較的速やかに安静時エネルギー代謝が改善することが示された。

一方、非代償期慢性膵炎群では治療前後での有意な変動はなかった。しかし治療前には血中栄養指標の低下、HbA1c  $9.8 \pm 4.3\%$  と血糖コントロールが不良であったが、インスリン治療と



消化酵素補充療法開始後は血中栄養指標が上昇しHbA1cも $7.6 \pm 1.8\%$ まで低下した(表3)。REEについては治療後低下しPEEとほぼ一致する症例と更に上昇する症例が見られた(図2)。そこで糖尿病群では認めなかった低栄養状態が安静時エネルギー代謝に与えている影響を検討するため、非代償期慢性膵炎群を治療前の血清アルブミン値(ALB) $>3.5$  g/dl群(比較的栄養状態が保たれている群)とALB $\leq 3.5$  g/dl群(栄養不良が進行した群)とに分けて各測定結果を比較した。

治療前のREEはALB $<3.5$  g/dl群がALB $>3.5$  g/dl群よりも低値だった。体構成ではALB $\leq 3.5$  g/dl群がALB $>3.5$  g/dl群と比べて体脂肪が少なく、FFMは両群間で相違がなかった。REEをPEEと比較すると両群とも約10%の高値を示していた。REE/FFMにおいて、ALB $>3.5$  g/dl群( $32 \pm 5.1$  kcal/kg)は糖尿病群( $34.6 \pm 3.7$  kcal/kg)と同程度の亢進が見られ、ALB $\leq 3.5$  g/dl群( $27.8 \pm 4.5$  kcal/kg)は健常者( $29.6 \pm 5.5$  kcal/kg)より低下傾向していた(図3)。

また治療前後でのREEの変動はALB $>3.5$  g/dl群ではREEは低下しPEEと一致する傾向であり、ALB $\leq 3.5$  g/dl群では治療後REEは上昇する傾向であった。

#### D. 考察

体重減少をきたしている慢性膵炎では安静時エネルギー消費量は増加する傾向にあることはHebuterneらが報告している<sup>3)</sup>。われわれは特に非代償期慢性膵炎患者ではREEが亢進する傾向にある事を報告してきた<sup>12)</sup>。また非代償期慢性膵炎患者では膵性糖尿病に対するインスリン治療と消化吸収障害に対する消化酵素補充療法を行なうことでREEが変動することも報告してきた<sup>1)</sup>。

インスリン分泌能低下がある1型糖尿病患者では高血糖時REEが亢進する傾向にあることが報告されている<sup>4)</sup>。そこで今回われわれは1型糖尿病と同程度のインスリン分泌能低下を呈し、膵外分泌能低下のない糖尿病患者と膵内外分泌能低下をきたしている非代償期慢性膵炎患者との安静時エネルギー代謝の変動の相違について検

討した。

今回対象とした糖尿病患者は高血糖により体重減少は認めたものの、血中栄養指標が低下している症例はなかった。REEは治療前、PEEよりも20%上昇していたが、インスリン治療により約2ヶ月という短期間で速やかに改善し、PEEとほぼ一致した。Charltonらは1型糖尿病でのREE亢進の原因はインスリン不足とそれに伴う高グルカゴン血症であると報告している<sup>9)</sup>。われわれの検討でもインスリン投与による血糖コントロール改善後、速やかにREEが低下した。このことより糖尿病患者の安静時エネルギー代謝亢進の主な原因がインスリン不足による糖質利用障害であると考えられた。

ところで非代償期慢性膵炎患者でもREEが亢進する原因と考えられるインスリン不足が存在する。しかし1型糖尿病患者と比べるとREE亢進の程度は少なく、グルカゴン分泌低下が原因として考えられた。また非代償期慢性膵炎患者は消化吸収障害による低栄養状態が存在し、これは摂取カロリー不足による低栄養状態と類似していると考えられる。摂取カロリー不足による長期間の低栄養状態に対して生体の各臓器機能は低下し、低栄養状態に適応する<sup>6)</sup>。その結果、消費エネルギーが低下する。今回の検討においてALB $\leq 3.5$  g/dl群は比較的長期間低栄養状態にあった症例と考えられ、これらの症例ではやはりREEが低い傾向であった。

補充療法開始前の非代償期慢性膵炎患者において比較的栄養状態が保たれている症例では1型糖尿病と類似してREEは亢進する傾向にあり、低栄養状態が進行した症例ではインスリン不足よりはむしろ低栄養によるREEの低下が出現していると考えられる。

また補充療法後は栄養状態が比較的保たれている症例では比較的速やかにREEはPEEと一致する傾向にあり、短期間でエネルギー代謝は改善することが示された。一方、低栄養状態が進行した症例ではREEが増加する傾向にあった。この原因は不明であるが、消化吸収改善とインスリン投与に伴う糖質利用障害改善が、低栄養状態に適応していた臓器機能へ対する急激な負担や、栄養改善による組織生成促進のために消

費エネルギーが増加した可能性が考えられる。

## E. 結語

非代償期慢性膵炎患者では安静時エネルギー代謝は亢進しているが、長期間の低栄養状態が継続している症例では安静時エネルギー代謝は低下する傾向にあることが示された。また治療開始により栄養状態が比較的良好な症例ではエネルギー代謝は速やかに改善するが、長期間低栄養状態の症例では治療後短期間ではエネルギー代謝に一時的な亢進が見られる場合があることが示された。

## F. 参考文献

1. 柳町 幸, 丹藤雄介, 松橋有紀, 他. 非代償期慢性膵炎患者の安静時エネルギー消費量の変動. 消化と吸収 2004; 26: 47-50.
2. 松橋有紀, 志津野江里, 田中 光, 他. 間接カロリメーターを使用した慢性膵炎患者の栄養評価. 消化と吸収 2003; 25: 51-56.
3. Hebuterne X, Hastier P, Peroux JL, et al. Resting energy expenditure in patients with alcoholic chronic pancreatitis. Dig Dis Sci 1996; 41: 533-539.
4. Takata K, Chiba N, Tawara N, et al. Comparison of energy metabolism in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Med Invest 1997; 44: 67-71.
5. Charlton MR, Nair KS. Role of hyperglucagonemia in catabolism associated with type 1 diabetes. Diabetes 1998; 47: 1748-1756.
6. Golden MHN, Golden BE. 33 重度栄養不良. ヒューマンニュートリション—基礎・食事・臨床 第10版, JS Garrow, WPT James, A Ralph編, 細谷憲政他 日本語版監修, 医歯薬出版, 東京, 2004; 539-550.

## G. 健康危険情報

該当なし

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 柳町 幸, 丹藤雄介, 松橋有紀, 田中 光, 志津野江里, 須田俊宏, 中村光男. 非代償期慢性膵炎患者の安静時エネルギー消費量の変動. 消化と吸収 2004; 26: 47-50.

### 2. 学会発表

- 1) 柳町 幸, 丹藤雄介, 松橋有紀, 田中 光, 志津野江里, 松本敦史, 中村光男. 非代償期慢性膵炎患者に対する栄養療法における安静時エネルギー消費量測定の意味. 胆膵生理機能研究会九州大学医学部 2004年6月26日
- 2) Yanagimachi M, Tando Y, Matsushashi Y, Tanaka H, Shizuno E, Matsumoto A, Suda T, Nakamura T. The Nutritional State and Measured Resting Energy Expenditure in Patients with Decompensated Stage of Chronic Pancreatitis. 国際膵臓学会, 仙台, 2004年7月13-14日
- 3) 柳町 幸, 丹藤雄介, 松橋有紀, 田中 光, 志津野江里, 松本敦史, 勝浦美香, 中村光男. 呼吸検査を用いた非代償期慢性膵炎患者における治療前後の安静時エネルギー代謝の評価. 第7回日本呼吸病態学生化学研究会, 第20回13C医学応用研究会合同学術大会2004, 佐倉, 2004年11月6日
- 4) 勝浦美香, 中村光男, 柳町 幸, 松橋有紀, 田中 光, 松本敦史, 志津野江里, 丹藤雄介. 呼吸検査による糖尿病患者治療前後の安静時エネルギー代謝の評価. 第7回日本呼吸病態学生化学研究会, 第20回13C医学応用研究会合同学術大会2004, 佐倉, 2004年11月6日

### I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

## 慢性膵炎における主膵管狭窄の病態

研究報告者 乾 和郎 藤田保健衛生大学第二教育病院内科 教授

### 共同研究者

芳野純治，奥嶋一武，三好広尚，中村雄太，野村幸伸  
(藤田保健衛生大学第二教育病院内科)

### 【研究要旨】

主膵管狭窄が慢性膵炎の病態，治療成績に与える影響を検討した。膵頭部近傍に主膵管狭窄を有する症例19例（狭窄群）と無い症例51例（非狭窄群）の治療成績，膵外分泌機能，膵萎縮の程度，結石再発，膵管ステントの有用性について検討した。ESWL治療単独での結石消失率は狭窄群63%（12/19），非狭窄群49%（25/51），内視鏡治療併用による結石消失率は狭窄群37%（7/19），非狭窄群41%（21/51）であった。狭窄群のPFD試験値は $59.8 \pm 15.5\%$ ，非狭窄群は $61.9 \pm 15.8\%$ で両群間に差を認めなかった。CTにより膵萎縮程度を比較したが両群間に有意差を認めなかった。狭窄無処置群9例と非狭窄群38例で再発率を比較したところ，非狭窄群の再発率38%，再発までの平均期間33.1ヶ月，再々発率21%に対して，狭窄無処置群は44%，70ヶ月，75%と高率であった。再発予防を目的に膵管ステントを13例に行ったところ，結石再発率38%，再々発率40%と改善したが，再発までの平均期間は9.2ヶ月と早期であった。以上より，膵管狭窄は膵外分泌機能，萎縮の程度に影響せず，また，結石治療に抵抗を示す因子とはならなかったが，狭窄群では結石再発率が高く，早期再発が多くみられた。膵管ステントは結石再発率を低下させる可能性があるが，再発までの期間延長が今後の課題である。

### A. 研究目的

慢性膵炎は主膵管と分枝膵管の不整拡張を特徴とするが，主膵管狭窄を有する症例も認められる。今回，主膵管内結石を有する慢性膵炎において膵頭部近傍に主膵管狭窄を有する症例と狭窄のない症例において，膵外分泌機能，治療抵抗性，膵萎縮・膵石再発率を含めた長期outcomeなどに差があるか否か，治療として狭窄を解除することが慢性膵炎の治療として有効か否かを明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

対象は平成元年4月より平成16年8月までに治療した主膵管内結石症70例で，全例体外衝撃波結石破砕療法（extracorporeal shock wave lithotripsy: ESWL）を行った。男性57例，女性13例で平均年齢は54.4歳であった。主膵管狭窄は主膵管径が2 mm以下で，尾側主膵管の拡張を認めるものとし，狭窄群は19例，非狭窄群は51

例であり（表1），狭窄群は男性例に多く，成因ではアルコール性が多かった。

狭窄群と非狭窄群において結石治療成績，膵外分泌機能（PFD試験値），膵萎縮の程度，結石再発，膵管ステントの有用性，治療後の膵外分泌機能の推移につき検討した。

（倫理面への配慮）

治療するにあたり倫理面には十分に配慮し，全症例に対して治療によってもたらされる不利益，危険性について文章と図を使って説明し，インフォームドコンセントが得られた後に実施した。また，本研究による新たな検査は行わなかった。

### C. 研究結果

#### 1. 結石治療成績

ESWL治療単独で結石の消失が得られたものは狭窄群63%（12/19），非狭窄群49%（25/51），内視鏡治療併用にて結石の消失が得られたもの

表1 狭窄群と非狭窄群の内訳

	狭窄群	非狭窄群
症例	19	51
男女比	18:1	39:12
平均年齢	52.8歳	55.0歳
成因	アルコール性 18例 特発性 1例	アルコール性 34例 特発性 13例 その他 4例

表2 結石治療成績

	狭窄群	非狭窄群
ESWL治療単独にて消失	12/19 (63%)	25/51 (49%)
内視鏡治療併用にて消失	7/19 (37%)	21/51 (41%)
結石遺残	なし	5/51 (10%)

表3 狭窄無処置群と非狭窄群の結石再発の比較

	再発率	再発までの平均期間(月)	再々発率	総観察期間(月)
狭窄無処置群 9例	44% (4/9)	7.0 (3~9)	75% (3/4)	29.4 (8~129)
非狭窄群 38例	38% (14/38)	33.1 (4~132)	21% (3/14)	41.6 (6~172)

表4 膵管ステントの結石再発の成績

	再発率	再発までの平均期間(月)	再々発率	総観察期間(月)
狭窄無処置群 9例	44% (4/9)	7.0 (3~9)	75% (3/4)	29.4 (8~129)
非狭窄群 38例	38% (14/38)	33.1 (4~132)	21% (3/14)	41.6 (6~172)
非狭窄群 13例	38% (5/13)	9.2 (5~13)	40% (2/5)	50.0 (9~115)

が狭窄群37% (7/19), 非狭窄群41% (21/51)であり, 結石の遺残は狭窄群ではみられなかった(表2).

## 2. 外分泌機能

狭窄群のPFD試験値は $59.8 \pm 15.5\%$ , 非狭窄群は $61.9 \pm 15.8\%$ で両群間に有意差はみられなかった.

## 3. 膵萎縮の比較

膵萎縮の程度をCT検査における椎体径を1として膵体部の厚さを比較検討した. 狭窄群は $0.47 \pm 0.11$ , 非狭窄群は $0.41 \pm 0.14$ で両群間に有意差はみられなかった.

## 4. 結石再発

治療後の6カ月以上の予後が判明しているものは62例であった. 狭窄無処置群9例と非狭窄群38例で比較したところ, 非狭窄群の再発率38% (14/38), 再発までの平均期間33.1カ月, 再々発率21% (3/14)であったのに対して, 狭窄無処置群では各々44% (4/9), 7.0カ月, 75% (3/4)

と高率であった(表3). 狭窄無処置群で再発した4例中2例は外科的治療に移行した.

## 5. 膵管ステントニング

狭窄放置例で早期結石再発の症例を認めたため, 主膵管狭窄例では本人に病態の説明をし, 同意の得られたものに対して結石再発予防を目的に膵管ステントニングを実施した. 狭窄群10例, 狭窄無処置群10例中結石再発を認めた1例, 非狭窄群で経過中狭窄が出現した2例の計13例に膵管ステントニングを実施した. 使用したステントはプラスチックステントが11例(平均留置期間6.7カ月), メタリックステントが1例(115カ月留置中), メタリックステントの短期間(7日間)留置が1例であった.

膵管ステント群13例では結石再発率38% (5/13), 再々発率40%と無処置群より改善することができたが, 再発までの平均期間は9.2カ月(5~13カ月)と早期であった(表4).

表5 膵外分泌機能の推移

		1年以降の推移	
狭窄無処置群	2例	悪化	2例 (100%)
非狭窄群	16例	改善	5例 (31%)
		不変	4例 (25%)
		悪化	7例 (44%)
ステント留置群	5例	改善	2例 (40%)
		不変	1例 (20%)
		悪化	2例 (40%)

## 6. 膵外分泌機能の推移

結石治療時と結石治療後1年以降の膵外分泌機能をPFD試験値を用い比較した(表5)。治療時の値より10%以内の変化であったものは不変とした。非狭窄群、膵管ステント群では改善、不変、悪化とほぼ同等であったが、狭窄無処置群では2例とも悪化を示した。

## D. 考察

慢性膵炎における主膵管狭窄は膵液のうっ滞を引き起こし、さらなる膵炎の進行を助長する可能性があり、今回、我々は主膵管狭窄例と非狭窄例の病態、予後などを比較検討した。

膵外分泌機能、膵萎縮の程度は両群間とも正常値を下まわり、両者に差はみられなかった。これは両者とも既に膵石を伴い完成した非代償期の慢性膵炎の臨床像をみているものと推測された。

膵石治療に関しては当科ではESWLを第一選択の治療法として行っている<sup>1,2)</sup>。その結果、主膵管狭窄は特に結石除去に対して困難な条件ではなく、全例で主膵管結石の消失が得られた。ESWLによる結石破碎効果は高く<sup>3)</sup>、破砕片は1mm程度のものとなるため、ある程度の狭窄なら自然排石も可能であった。

結石の再発についてみると狭窄を放置した9例中4例(44%)に結石の再発を認め、再発までの期間は平均7.0カ月(各々3, 8, 8, 9カ月)と非狭窄群に比べて早期再発を認めた。この結果より主膵管狭窄に伴う膵液のうっ滞は膵石再発の一誘因となると考え、平成7年以降は膵石再発予防を目的に主膵管狭窄例には膵管ステントングを実施してきた<sup>4)</sup>。しかしながら膵管ステントングにおいては再発率を38%に低下させる

ことができたが、再発までの平均期間は9.2ヶ月と比較的早期であり、今後さらなる検討と工夫が必要である。

膵機能の予後では狭窄放置例は2例と少ないながらも全例治療時より膵外分泌機能は悪化した。膵管ステントングによっても改善する症例はみられたが長期的には非狭窄群の推移とほぼ同等であった。

主膵管狭窄を放置すると結石再発率、膵機能の推移からはなんらかの処置を施す必要があるが、現状の膵管ステントングではいまだ満足いく成績は得られず、今後の課題と考えられた。

## E. 結語

膵管狭窄群は非狭窄群と比べ、結石治療時においては膵外分泌機能、萎縮の程度で差はみられなかった。主膵管狭窄は結石の治療においては抵抗を示す因子とはならなかった。狭窄無処置群では結石再発率が高く、早期再発が多くみられた。膵管ステントングは結石再発率を低下させる可能性があるが、再発までの期間延長が今後の課題である。

## F. 参考文献

1. 奥嶋一武, 中澤三郎, 山雄健次, 芳野純治, 乾和郎, 山近 仁, 印牧直人, 若林貴夫, 岩瀬輝彦, 三好広尚, 滝 徳人, 中村雄太, 水谷佐世子, 高島東伸. ESWLによる膵石治療の現状. 胆と膵 1996; 10: 997-1002.
2. 滝 徳人, 中澤三郎, 山雄健次, 芳野純治, 乾和郎, 山近 仁, 印牧直人, 若林貴夫, 岩瀬輝彦, 三好広尚, 小林 隆, 杉山和久, 西尾浩志, 中村雄太, 水谷佐世子, 嘉戸竜一, 高島東伸, 浅井尚美, 渡辺真也. 膵石症に対する体外衝撃波結石破碎療法の有用性の検討. 口消誌 1997; 94: 101-110.
3. Inui K, Tazuma S, Yamaguchi T, Ohara H, Tsuji T, Miyagawa H, Igarashi Y, Nakamura Y, Atomi Y. Treatment of pancreatic stones with extracorporeal shock wave lithotripsy: Results of a multicenter survey. Pancreas 2005; 30: 26-30.
4. 中村雄太, 乾 和郎, 中澤三郎, 奥嶋一武, 芳野純治, 印牧直人, 若林貴夫, 高島東伸, 鶴飼

宏司, 三戸 隆, 滝 徳人. 膵石の体外衝撃波結石破碎療法—特に, 膵管狭窄例の処置と有効性—. 胆と膵 1997; 18: 1175–1179.

## G. 健康危険情報

該当なし

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Inui K, Tazuma S, Yamaguchi T, Ohara H, Tsuji T, Miyagawa H, Igarashi Y, Nakamura Y, Atomi Y. Treatment of pancreatic stones with extracorporeal shock wave lithotripsy: Results of a multicenter survey. *Pancreas* 2005; 30: 26–30.
- 2) Inui K, Yoshino J, Okushima K, Miyoshi H, Nakamura Y. Merits and demerits of metallic stent for treatment of pancreatic duct stricture in patients with chronic pancreatitis. *Dig Endosc* 2004; 16: S54–S57.

### 2. 学会発表

- 1) Inui K, Tazuma S, Yamaguchi T, Ohara H, Tsuji T, Miyakawa H, Igarashi Y, Atomi Y, Nakamura Y. Treatment of pancreatic stones with extracorporeal shock wave lithotripsy: results of a multicenter survey. DDW 2004 (105th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association). NewOrleans (USA). 2004.5.16.
- 2) 奥嶋一武, 乾 和郎, 中村雄太. ESWLと内視鏡による膵石治療の長期的有用性と慢性膵炎治療における位置づけ. 第90回日本消化器病学会総会. 仙台, 2004年4月22日
- 3) 奥嶋一武, 乾 和郎, 三好広尚. 慢性膵炎に対する膵管ステントの治療効果判定. 第67回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 2004年5月27日

## I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

## 膵石治療における膵管ステントの有用性についての検討

研究報告者 大原弘隆 名古屋市立大学大学院臨床機能内科学 講師

共同研究者

高田博樹，中沢貴宏，佐野 仁，伊藤 誠（名古屋市立大学大学院臨床機能内科学）

### 【研究要旨】

1990年1月から2004年12月までに当科およびその関連施設においてESWLを行った114例中、膵管ステントを試みた30例を対象として、膵石治療（ESWL）における膵管ステントの有用性について検討した。ステントの挿入ルートは経主乳頭が19例、経副乳頭が8例、合計27例（90%）に挿入可能であった。膵管ステントを併用した膵石治療の奏功率は25/27例（93%）であった。急性閉塞性膵管炎、膵管の狭窄解除、嚢胞治療に対する奏功率はそれぞれ10/10例（100%）、3/7例（43%）、2/4例（50%）であった。膵管ステントは膵石治療の補助療法として、種々の目的に対して有効であると考えられた。

### A. 研究目的

近年内視鏡や処置具の進歩により、膵管ステントが膵管内圧の減圧などを目的として普及しつつある<sup>1)</sup>。さらに膵管内圧の上昇による疼痛の軽減のみでなく、体外衝撃波結石破碎療法（extracorporeal shock wave lithotripsy；以下ESWL）の補助療法、膵管内に感染を併発したいわゆる急性閉塞性膵管炎（膵管が何らかの原因で閉塞し、拡張した尾側膵管内に感染を併発して、腹痛、発熱、炎症反応の上昇を来した病態と定義した）や膵嚢胞の縮小化などの治療にも適応が拡大しつつある<sup>2,3)</sup>。

一方、主膵管内の膵石に対するESWLは本邦でも広く普及し、第一選択の治療法としている施設も増加しつつある<sup>4,5)</sup>。しかしESWL単独では治療困難な症例もしばしば経験され、種々の内視鏡治療が併用されている<sup>2)</sup>。今回、ESWLを中心とした膵石治療における膵管ステントの有用性について検討した。

### B. 研究方法

1990年1月から2004年12月までに当科およびその関連施設においてESWLを行った114例中、膵管ステントを試みた30例を対象とした。男性29例、女性1例。年齢は21～80歳、

平均50±12.1歳。検討項目は以下の5項目である。1) ESWLの治療成績の検討、2) 膵管ステント挿入の目的、3) 膵管ステント挿入の成功率、留置期間、4) 膵管ステント併用後の膵石治療効果の検討、5) 膵管ステント留置にともなう偶発症の検討。

（倫理面への配慮）

膵石症に対するESWLおよび膵管ステントを含む各種内視鏡的治療については、すべての患者とその家族の方々に個々の治療の有用性と出血、穿孔、急性膵炎などの起こりうる偶発症について充分説明を行うと同時に、手術など他の治療法の選択枝も提示したうえで、書面にて同意が得られた患者にのみ施行した。

### C. 研究結果

#### 1. ESWL施行全症例の治療成績

ESWL施行回数は平均5.9回、照射数は平均13,820発であった。結石の破碎効果は98%に良好で、消失効果については完全消失とほぼ消失を併せて95%の症例で有効であった。

#### 2. 膵管ステント挿入の目的

結石破碎片の排泄促進12例、膵石の嵌頓に伴ういわゆる急性閉塞性膵管炎10例、膵管の狭窄解除7例、主膵管と交通を有する嚢胞の治療4

例であった（重複を含む）。

### 3. 膵管ステント挿入の成功率、留置期間

27例（90%）に挿入可能であった。排石あるいは膵管の狭窄解除が確認できた時点でステントは抜去しており、平均挿入期間は36日間であった。挿入ルートは経主乳頭が19例、経副乳頭が8例（高度な主膵管狭窄5例、膵管非癒合2例）であった。原則的に乳頭切開術は行わない方針であるが、4例（15%）には切開を要した。最終的に使用したステントが8あるいは10Fr.であった症例は23/27例（85%）であった。

### 4. 膵管ステント併用後の膵石治療効果の検討

膵管ステントを併用した膵石治療の奏成功率は25/27例（93%）であった。急性閉塞性膵管炎、膵管の狭窄解除、嚢胞治療に対する奏成功率はそれぞれ10/10例（100%）、3/7例（43%）、2/4例（50%）であった。

### 5. 膵管ステント留置に伴う偶発症の検討

偶発症は4/13例（13%）に認められた。ステントの迷入を鉗子で抜去した1例、ステントの胆管圧迫による肝障害2例、嚢胞内感染1例であるが、いずれも内科的に対応し得た。

## D. 考察

膵石や膵管狭窄などによる膵管内圧の上昇に起因した慢性疼痛や繰り返す膵炎の急性増悪に対して、より侵襲の少ない治療法を目指した内視鏡的な膵管ステンティングは1985年にFujiら<sup>6)</sup>により開発されて以来、その有効性は本邦のみでなく欧米でも数多く報告されている。一方、膵石症に対するESWLの有用性についてはすでにコンセンサスの得られているところであるが、単独治療では鋳型状結石や強い膵管狭窄を伴う症例では治療に難渋することがある。今回検討を行ったESWLの補助療法としての膵管ステンティングはさまざまな目的でその有効性が期待される。当科では、原則的には膵管ステント挿入前の前処置としての乳頭あるいは膵管口切開を行っていないが、主乳頭からの挿入が困難な場合には副乳頭からの挿入を試みることや、狭窄に対して拡張用カテーテルを使用するなどの工夫により高い挿入成功率（90%）が得

られた。その結果、膵管ステントを併用した膵石治療の奏成功率は最終的に25/27例（93%）であった。特に、いわゆる急性閉塞性膵管炎に対しては全例に著効しており、膵管ステンティングは本症に対する重要な治療法であると考えられた。また、X線陰性結石であっても膵管ステントを挿入することにより、破砕片の排泄促進のみならず、ESWL施行時の結石のメルクマールとし得る利点もみられた。膵管ステント挿入に伴う偶発症は4例（13%）で認められ、主膵管と交通を有する嚢胞では、嚢胞内感染を生じ経皮的なドレナージを要する症例もあったが、全例内科的に対応することができ、膵管ステンティングは比較的 safely に施行し得る処置と考えられた。

## E. 結語

膵管ステントは膵石治療の補助療法として、種々の目的に対して有効であり、ESWL単独では治療困難な症例には積極的に施行するべきであると考えられた。

## F. 参考文献

1. Cremer M, Deviere J, Delhaye M, Baize M, Vandermeeren A. Stenting in severe chronic pancreatitis: results of medium-term follow-up in seventy-six patients. *Endoscopy* 1991; 23: 171-176.
2. Delhaye M, Vandermeeren A, Baize M, Cremer M. Extracorporeal shock-wave lithotripsy of pancreatic calculi. *Gastroenterology* 1992; 102: 610-620.
3. Barthet M, Sahel J, Bodiou-Bertei C, Bernard JP. Endoscopic transpapillary drainage of pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 208-213.
4. Ohara H, Hoshino M, Hayakawa T, Kamiya Y, Miyaji M, Takeuchi T, Okayama Y, Gotoh K. Single application extracorporeal shock wave lithotripsy is the first choice for patients with pancreatic duct stones. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1388-1394.
5. 税所宏光, 山口武人, 石原 武. 膵石をともなう慢性膵炎の内科的治療. *日本消化器病学会雑誌* 2002; 99: 1186-1190.



6. Fuji T, Amano H, Ohmura R, Akiyama T, Aibe T, Takemoto T. Endoscopic pancreatic sphincterotomy – technique and evaluation –. Endoscopy 1989; 21: 27–30.

**G. 健康危険情報**

該当なし

**H. 研究発表**

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

**I. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）**

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

## WBN/Kob ラット慢性膵炎におけるVMP1 遺伝子の発現動態

研究報告者 澤武紀雄 金沢大学がん研究所腫瘍内科 教授

共同研究者

元雄良治, 姜 培紅 (金沢大学がん研究所腫瘍内科)

### 【研究要旨】

特殊繁殖飼料MB-3で飼育するとWBN/Kobラットでは12週齢より慢性膵炎の組織像が認められ、炎症のピークは12週齢に、膵線維化・腺房脱落は16週齢に認められた。VMP1発現・腺房細胞内空胞形成は12, 16週齢に有意に増加し、腺房細胞のアポトーシスは12週齢と20週齢に、PCNAの発現は16週齢でピークを示した。このようにVMP1はWBN/Kobラット慢性膵炎の発症期から膵腺房細胞に強く誘導され、腺房細胞内空胞形成と関連していた。VMP1の発現は腺房細胞のアポトーシスや細胞増殖活性と関連し、慢性膵炎の発症と進展に関与していることが示唆された。

### A. 研究目的

ヒト膵では経時的に組織学的検索ができないことから、これまでわれわれは自然発症慢性膵炎モデルであるWBN/Kobラットを用いて、pancreatitis-associated protein (PAP)を中心にアポトーシス (Apo) 抑制因子の発現やサイトカイン・ケモカインカスケードの存在を報告してきた。今回新規膵炎関連蛋白でApo促進因子であるVMP1 (vacuole membrane protein 1) の発現動態と腺房細胞内の空胞形成の意義を明らかにしようとした。

### B. 研究方法

4～24週齢まで特殊繁殖用MB-3飼料にて飼育した雄性WBN/Kobラットを4週ごとに犠牲死させ、膵を摘出し、VMP1遺伝子の発現をRT-PCR法にて、その局在を*in situ* hybridization法にて検討した。またHE染色標本で腺房細胞内空胞数を算定し、さらにTUNEL法によりApo指数を、免疫染色にてPCNA-labeling indexを求め、VMP1遺伝子発現との関連性を解析した。

(倫理面への配慮)

動物実験に際しては、金沢大学実験動物研究施設の承認を得た。

### C. 研究結果

特殊繁殖飼料MB-3で飼育するとWBN/Kob

ラットでは12週齢より慢性膵炎の組織像が認められ、炎症のピークは12週齢に、膵線維化・腺房脱落は16週齢に認められた。本モデルにおける膵組織中のVMP1 mRNAの発現動態を半定量的RT-PCR法で検討すると、本遺伝子は膵炎発症期である12週齢とそれに続く16週齢にピークを示した (図1)。発現の局在は膵腺房細胞であることを*in situ* hybridization法で確認した (図2)。HE染色標本を用いて検討した膵腺房細胞内空胞形成も12, 16週齢に有意に増加し、VMP1 mRNAの発現動態と一致した (図3)。TUNEL法で算定した膵腺房細胞のApoは12週齢と20週齢に (図4)、また細胞増殖活性の指標としてのPCNAの発現は16週齢でピークを示した (図5)。

### D. 考察

VMP1は急性膵炎時に過剰発現する遺伝子群の中からクローニングされた膵ストレス蛋白の一種で、406個のアミノ酸から構成される膜貫通蛋白である<sup>1)</sup>。その名が示すように細胞死の過程で生じる細胞質内空胞との密接に関連して<sup>2)</sup>、その空胞膜に存在し、また細胞内ではゴルジ装置や粗面小胞体にも局在する<sup>3)</sup>。空胞変性はApoとは別に細胞核の崩壊を伴わないautophagy<sup>4)</sup>と関連しており、生体防御機構のひとつと考えられる。膵炎時にはこのような細胞保護的な反応と細胞死を促進する反応が同時に活性化されるが、

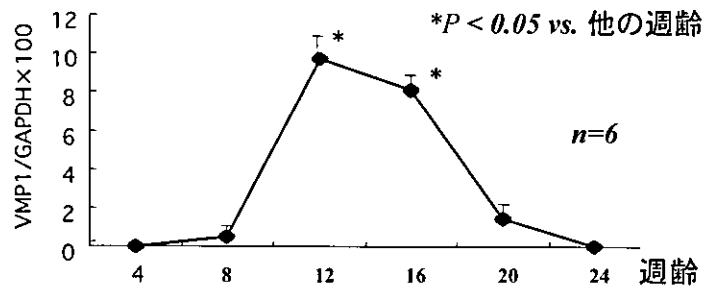
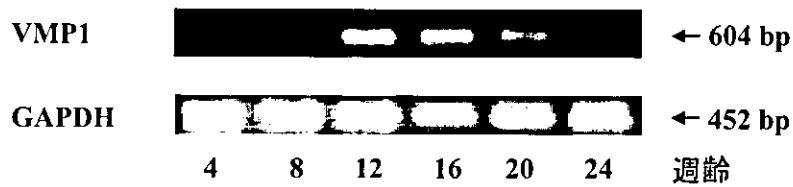


図1 RT-PCR法によるVMP1 mRNAの発現

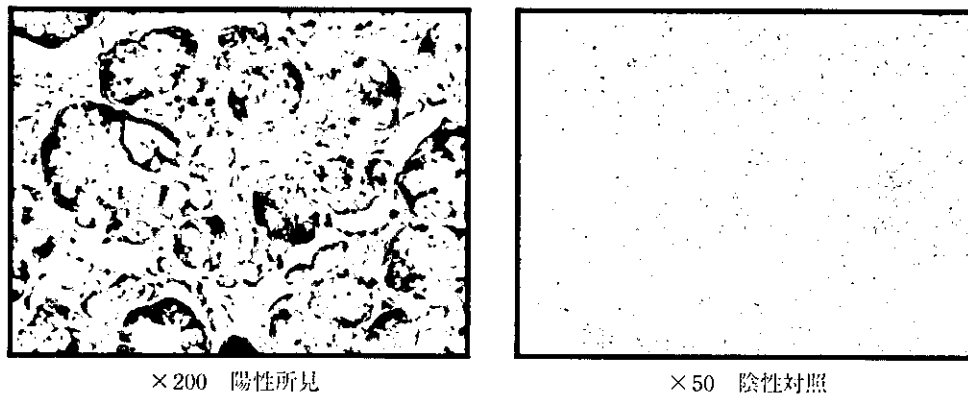


図2 VMP1 mRNAの局在 (in situ hybridization法)

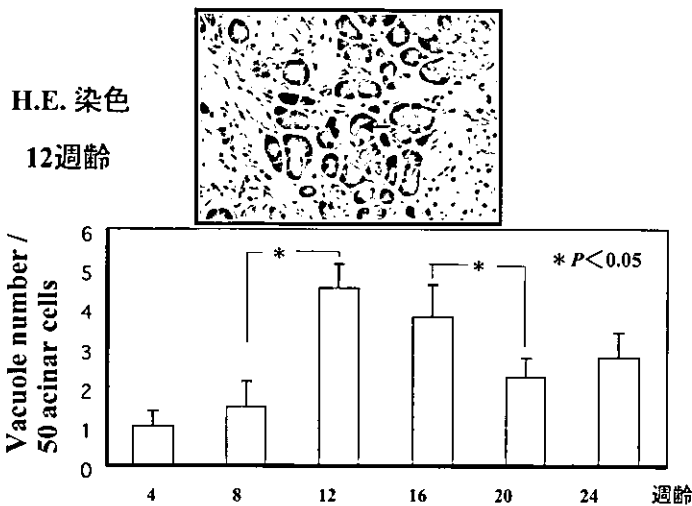


図3 膵腺房細胞内空胞形成

そのバランスにより腺房細胞の運命が決められるのであろう。

一方、VMP1は細胞のApoを促進することが報告され、VMP1蛋白を発現させると細胞は死へと向かう。したがって、VMP1は細胞生物学的

に相反するような作用を有するが、このような多面的な作用は他の因子でも認められる。これまで私共はPAPを中心に今回用いた自然発症慢性膵炎モデルWBN/KobラットにおけるApo関連因子の発現動態を報告してきたが、膵炎発症期

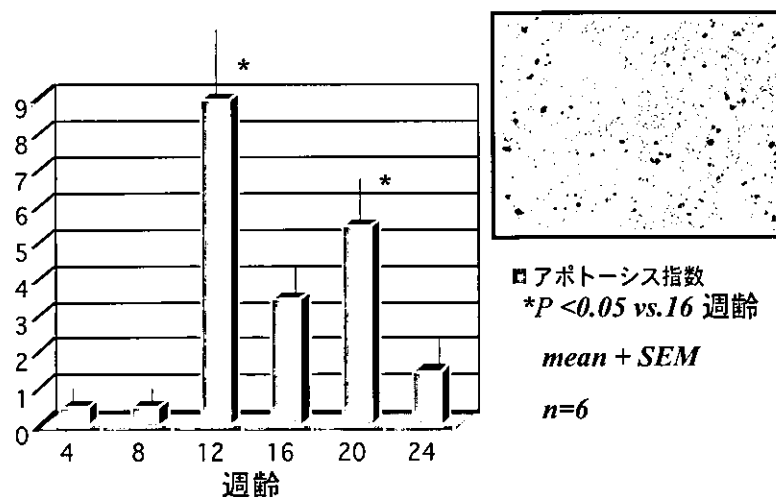


図4 膵腺房細胞のアポトーシス (TUNEL)

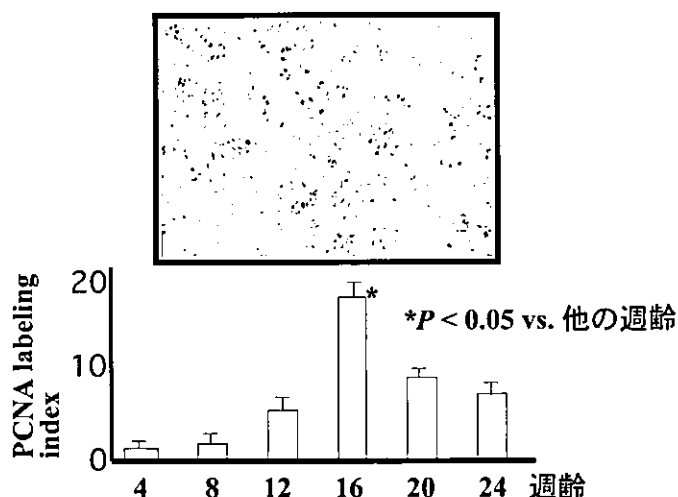


図5 Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) の発現

である12週齢にはApo促進因子・抑制因子の両者の発現が亢進している。VMP1もそのような生体反応のうちのApo促進因子として発現しているのであろう。ただし、Apoの再増加がみられる20週齢でのVMP1発現の再増加は認めなかった。この機序は不明だが、VMP1は空胞形成とより密接に関連していることが示唆される。

VMP1は一過性虚血腎においても過剰発現することから、組織の虚血に対応して誘導されるストレス蛋白の性格が窺われ、膵虚血がその発症に関与するとされる本膵炎モデルにおいて発現増加が認められる点が興味深い。

#### E. 結語

VMP1はWBN/Kobラット慢性膵炎の発症期から膵腺房細胞に強く誘導され、腺房細胞内空胞

形成と平行した動態を示した。VMP1の発現は腺房細胞のアポトーシスや細胞増殖活性と関連し、慢性膵炎の発症と進展に関与していることが示唆された。

#### F. 参考文献

1. Dusetti NJ, Jiang Y, Vaccaro MI, Tomasini R, Azizi Samir A, Calvo EL, Ropolo A, Fiedler F, Mallo GV, Dagorn JC, Iovanna JL. Cloning and expression of the rat vacuole membrane protein 1 (VMP1), a new gene activated in pancreas with acute pancreatitis, which promotes vacuole formation. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290: 641-649.
2. Vaccaro MI, Grasso D, Ropolo A, Iovanna JL, Cerquetti MC. VMP1 expression correlates with acinar cell cytoplasmic vacuolization in arginine-