

重症急性膵炎に対する Plasma Dia-Filtration (PDF) の有用性

研究報告者 藤山佳秀 滋賀医科大学消化器内科学 教授

共同研究者

安藤 朗, 畑 和憲 (滋賀医科大学消化器内科学)

五月女隆男, 江口 豊 (滋賀医科大学救急集中治療医学)

【研究要旨】

重症急性膵炎に対する早期の持続的血液濾過透析(CHDF)は多臓器不全への進展を防止する可能性があると考えられている。その機序の一つとして、サイトカインの除去効果が考えられてきたが、最近の文献では否定的な見解が報告されている。Plasma Dia-Filtration (PDF)は血漿交換(PE)と血液濾過透析(HDF)を同時に施行することが可能な血液浄化療法である。われわれはこれまでに敗血症や肝不全症例の検討にて、PDFが小分子量物質であるBUN・クレアチニンと中分子量物質である炎症サイトカインを同程度に除去することを明らかにしてきた。今回、発病初期より動注療法・CHDFを施行するも病態が増悪し、また著明な高ビリルビン血症を呈した重症急性膵炎に対してPDFを施行したところ著効を示した一例を経験した。この症例における血清サイトカインを検討したところ、PDF施行後にTNF- α が低下していた。このことから、PDFはサイトカインカスケードの上流で炎症を抑制し、TNF- α より下流に位置するIL-6やIL-8の上昇、好中球の動員や活性化を抑制したことで、重症急性膵炎に著効を示したと考えられた。したがって、PDFは重症急性膵炎における血液浄化療法として有用であると考えられた。

A. 研究目的

重症急性膵炎に対する血液浄化療法、中でもCHDFは多臓器不全への進展を防止する可能性があると考えられている。その機序の一つとして、サイトカインの除去効果が考えられてきたが、最近の文献では否定的な見解が報告されている。しかし、急性膵炎の重症化にはサイトカインネットワークの賦活化が関与していると考えられる。

そこで、われわれは1本のフィルターで血漿交換(PE)・サイトカイン除去と血液濾過透析(HDF)を同時に施行できるPlasma Dia-Filtration (PDF)による血液浄化療法を考案した¹⁾。これまでの敗血症や肝不全症例の検討により、PDFは小分子量物質のBUN・クレアチニンや中分子量物質である炎症性サイトカインが同程度に除去することをわれわれは報告してきた²⁾。また、PDFは従来の血漿交換に比べて自己の凝固因子・アルブミンなどの消失が少なく、通常の血漿交換で使用されるFFPの約1/3にあたる15単位で凝固因子の補充ができることも明らかにし

てきた。以上より、PDFによる血液浄化療法は、重症急性膵炎においても有用と考えられ、救命率向上に寄与できると考えられる。

今回、実際に著明な高ビリルビン血症を呈した重症急性膵炎症例にPDFを施行する機会があり、その有用性につき検討した。

B. 研究方法

膜型血漿分離器として、クラレのEvacure EC-2Aを使用した。PDFの対象症例は総ビリルビンが5.0 mg/dlを超える敗血症、劇症肝炎、急性肝不全、術後肝不全、重症急性膵炎とした。

操作方法は昨年度研究報告書の通りとした²⁾。

今回、重症急性膵炎に対してPDFを施行しその臨床経過を詳細に検討した。また、炎症性サイトカインとして、PDF施行前とPDF3回施行後の血清TNF- α ・IL-6・IL-8濃度の測定を行い、サイトカイン動態からみた重症急性膵炎に対するPDFの有用性を検討した。

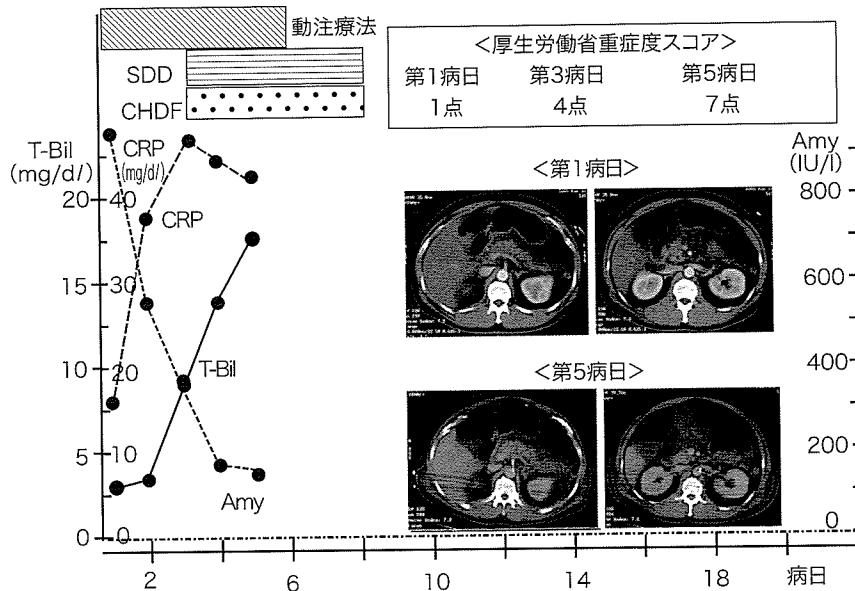


図1 臨床経過(1)

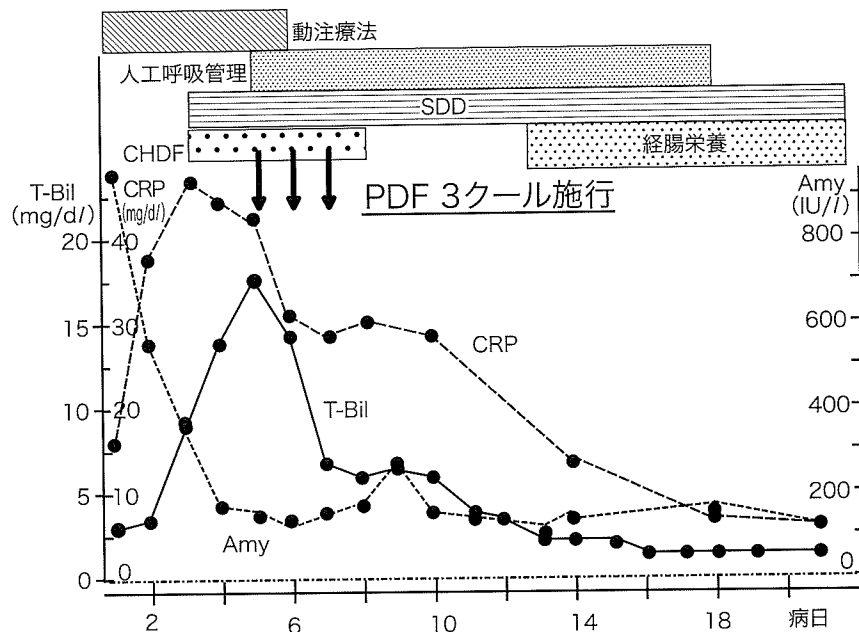


図2 臨床経過(2)

(倫理面への配慮)

実施にあたっては文書で同意を得た。

C. 研究結果

症例は、40代前半の男性、アルコール性急性膵炎であった。来院時は厚労省重症度スコアが1点の中等症であったが、入院当日より大量補液、動注療法を開始した。しかし、その後も悪化し第3病日には重症度スコア4点の重症となったためCHDF、SDDを追加した。それでも血清アミラーゼ値は低下するものの、著明なCRP上昇は頭打ちとなる程度で、総ビリルビンは17 mg/dl

まで上昇し、呼吸状態も悪化し第5病日には重症度スコア7点・人工呼吸管理を要する状態となった(図1)。このままの治療の継続では改善が難しいと考えられたため、十分なインフォームドコンセントのもとにPDFを施行した。

第5病日よりPDFを計3クール施行したところ、終了後より血清総ビリルビン・CRP値は著明に低下した。また、呼吸状態も次第に改善し、第17病日に抜管が可能となった。PDF3回施行後に血清総ビリルビン値の再上昇は認めなかった(図2)。つまり、重症急性膵炎に対して著効したと考えられた。

表1 PDF前後の血清サイトカイン濃度(pg/ml)

	施行前	3クール後
TNF- α	27.4	16.4
IL-6	90.7	90.7
IL-8	208	281

PDF前後の血清TNF- α ・IL-6・IL-8の濃度は表1の通りで、TNF- α の低下を認めた。

D. 考察

重症急性膵炎急性期から2週間程度の感染を合併しない時期においては、大量補液による血管内脱水の是正とアシドーシスの改善が微小循環障害を介しての多臓器不全への進展を予防する。さらに血液浄化療法にてサイトカイン除去ができれば、chemical mediatorを介しての臓器不全を予防することが可能と考えられる。実際われわれは重症急性膵炎に対して、サイトカイン除去を目的としたCTR-001 DHPカラムによる血液浄化療法を施行しその有効性を示し、炎症性サイトカインの除去が重症急性膵炎に対して効果があることを証明している³⁾。

CHDFは重症急性膵炎に対する血液浄化療法の中で、その中心を担うものと捉えられている。その機序として、水分バランスの管理、著明なアシドーシスの補正や尿量低下時のサイトカインクリアランスの確保、さらにはサイトカインの除去効果が考えられている。しかし、最近の文献ではサイトカイン除去効果に関しては否定的である。重症急性膵炎に対する血液浄化療法としては他に血漿交換(PE)があり、CHDFでは除去できない高分子量物質を血漿製剤で置換できることから、高脂血症を伴う急性膵炎に有効であるとされる。また、重症急性膵炎を含む敗血症に伴う高ビリルビン血症にも有効である。しかし、PEでは重症急性膵炎に対して抗炎症性物質として必要な自己の凝固因子・アルブミン・HGF・免疫グロブリンも消失してしまう欠点がある。

われわれが考案し報告してきたPDFは、1本のpore sizeの大きな膜型血漿分離器を用いることで炎症性サイトカインやビリルビンを除去し、中空糸の外側に透析液を還流することでHDFを

可能とし、さらにこのフィルターのアルブミン篩係数が0.3に設定されていることから、自己の凝固因子・アルブミン・HGF・免疫グロブリンの漏出も抑制している。つまり、1本のフィルターでHDFとPEを同時に施行でき、かつHDFとPEの欠点を同時に補い、重症急性膵炎時の生体環境改善・回復にとって有利に誘導できると考えられる。PDFの実際のHDF作用やサイトカイン除去効果に関しては昨年度の報告書で実証済みである²⁾。また、PDFのFFP使用量はPEの1/3であることから、同じFFP使用量で考えればPDFは約3倍のPE効果が期待できる。

現在までに対象症例を総ビリルビンが5.0 mg/dlを超える敗血症、劇症肝炎、急性肝不全、術後肝不全、重症急性膵炎として、23症例・延べ121回施行している。その中で、今回初めて重症急性膵炎に対して施行する機会を得た。前述の通り、大量補液・動注療法・CHDFでは改善させることができなかった血清CRPや総ビリルビン値の著明な高値や呼吸不全状態に対してPDF3回を施行することで著効を示した症例と考えられた。

この症例におけるPDF施行前の血清サイトカイン濃度は、TNF- α ・IL-6、8ともに高値を示していたが、中でもTNF- α は著しい高値を示していた。そして、PDFを3回施行することで血清IL-6、8は低下しなかったものの、TNF- α は低下していた。急性膵炎において、TNF- α は炎症シグナルのトリガーと考えられ、今回TNF- α を抑制できたことは、サイトカインカスケードの上流で炎症を抑制し、TNF- α より下流に位置するIL-6やIL-8の上昇、好中球の動員や活性化を抑制し、病態を改善できたと考えられた。

また、今回の高ビリルビン血症をきたした機序としては、肝類洞に存在するクッパー細胞がエンドトキシンやTNF- α などで活性化され、その貪食能が低下し腸管由来のエンドトキシンや細菌が隣接する肝細胞にもたらされ、肝細胞の胆汁うっ滞やビリルビントランスポートの抑制が起こり生じたと考えられた⁴⁾。したがって、今回の血清総ビリルビン値の低下はビリルビン除去効果とともに、サイトカイン除去によるクッパー細胞の機能回復・肝細胞のビリルビントラ

ンサポートの回復がもたらされた結果によるものと考えられた。

PDFは重症急性膵炎にも有用と考えられ、今後症例を集積しさらに検討していきたい。

E. 結論

PDFによる血液浄化療法は、大量補液・動注療法・CHDFにても増悪した重症急性膵炎に対して著効を示した。その機序として、HDF作用とともにサイトカインカスケードの上流で炎症を抑制したことが考えられた。

F. 参考文献

1. Mori T, Eguchi Y, Shimizu T, Endo Y, Yoshioka T, Hanasawa K, Tani T. A case of acute hepatic insufficiency treated with novel plasmapheresis plasma dia-filtration for bridge use until liver transplantation. *Ther Apher* 2002; 6: 463–466.
2. 藤山佳秀, 安藤 朗, 畑 和憲, 五月女隆男. 重症急性膵炎に対するPlasma Dia-Filtration (PDF) の試み. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究 平成17年度総括・分担研究報告書 2006; 150–152.
3. Saotome T, Endo Y, Sasaki T, Tabata T, Hamamoto T, Fujino K, Andoh A, Eguchi Y, Tani T, Fujiyama Y. A case of severe acute pancreatitis treated with CTR-001 direct hemoperfusion for cytokine apheresis. *Ther Apher Dial* 2005; 9: 367–371.
4. F. Hawker. Liver Dysfunction in critical illness. *Anaesth Intens Care* 1991; 19: 165–181.

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Inatomi O, Andoh A, Yagi Y, Ogawa A, Hata K, Shiomi H, Tani T, Takayanagi A, Shimizu N, Fujiyama Y. Matrix Metalloproteinase-3 Secretion From Human Pancreatic Periacinar Myofibroblasts in Response to Inflammatory Mediators. *Pancreas* 2007; 34: 126–132.
2. 学会発表 該当なし

H. 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

遺伝子改変マウスを用いた膵炎発症機構の解析

研究報告者 広田昌彦 熊本大学医学薬学研究部消化器外科学 助教授

共同研究者

大村谷昌樹，橋本大輔，陶山浩一，尾崎宣之（熊本大学医学薬学研究部消化器外科学，熊本大学発生医学研究センター）
市原敦史，藤村美憲，馬場秀夫（熊本大学医学薬学研究部消化器外科学）
荒木喜美，山村研一（熊本大学発生医学研究センター）

【研究要旨】

膵炎発症におけるトリプシノーゲンの活性化（トリプシン生成）とトリプシンインヒビターによるトリプシン活性の制御（活性阻害）の重要性を解析するために、膵腺房細胞内における内因性トリプシンインヒビターである pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) の発現欠損マウスを作成し解析した。同マウスでは、生後、膵腺房細胞内にトリプシン活性が出現して、同細胞が空胞変性に陥り消失した。その過程には分泌蛋白の処理機構のひとつであるオートファジーの機構が関与していた。次に、膵炎発症におけるオートファジーの意義を明らかにするために、膵腺房細胞特異的にオートファジー惹起遺伝子をノックアウトしたマウス（膵特異的 *atg* 欠損マウス）を作成し解析した。野生型マウスに過剰な膵外分泌刺激をかけた場合には、膵腺房細胞内にトリプシン活性が出現し膵障害が惹起されたのに対し、膵特異的 *atg* 欠損マウスでは、過剰な膵外分泌刺激をかけても膵腺房細胞内にトリプシン活性は出現せず膵障害も惹起されなかった。以上の結果は、1)膵外分泌刺激時には、分泌蛋白の品質管理・処理機構としてのオートファジーの結果トリプシンが生成するが、通常は PSTI によりトリプシン活性は阻害されて膵障害は生じない、2)過剰な膵外分泌刺激の結果、生じたトリプシンの活性が PSTI の制御活性を超えると、連鎖的な膵消化酵素の活性化を生じて膵障害を生じる、ということの意味する。

A. 研究目的

膵炎とはトリプシノーゲンの活性化（トリプシン生成）をひきがねとして、組織が膵消化酵素により自己消化を受ける疾病である。1996年にトリプシノーゲンの遺伝子変異と膵炎発症の関係、続いて膵細胞内における内因性トリプシンインヒビターである pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) の遺伝子変異と膵炎発症の関係が示されて以来、膵炎発症におけるトリプシンとそのインヒビターの意義が再認識されている。本研究では、遺伝子改変マウスを用いて膵炎発症におけるトリプシノーゲンの活性化（トリプシン生成）とその制御（活性阻害）の重要性を検討するために、種々の遺伝子改変マウスを作成し、膵腺房細胞内のトリプシン活性、および膵炎像を解析した。

B. 研究方法

種々の遺伝子改変マウスを作成し、膵腺房細胞内のトリプシン活性、および膵炎像を解析した。

（倫理面への配慮）

遺伝子改変マウスの作成、および同マウスを使用した実験は、組換え DNA 実験計画書、および動物実験計画書を提出し、承認を得た上で（熊大医薬等総第270号）、NIH animal care guidelines およびヘルシンキ宣言に則って行った。

C, D. 研究結果および考察

膵炎発症におけるトリプシノーゲンの活性化（トリプシン生成）とトリプシンインヒビターによるトリプシン活性の制御（活性阻害）の重要性を解析するために、膵腺房細胞内における内因性トリプシンインヒビターである PSTI の発現欠損マウスを作成し、その表現型を解析した。同

マウスでは、生後、膵腺房細胞内にトリプシン活性が出現し、同細胞が空胞変性に陥り消失したが、その過程には分泌蛋白の処理機構のひとつであるオートファジーの機構が関与していた^{1,2)}。オートファジーとはライソゾームによる細胞内蛋白の分解機構である。

次に、膵炎発症におけるオートファジーの意義(オートファジーによりトリプシノーゲンがトリプシンに変換されるのか、トリプシンを処理する機構としてオートファジーが誘導されるのか)を明らかにするために、オートファジー惹起遺伝子を欠損させたオートファジーを生じないマウスを作成し解析した。オートファジー惹起遺伝子を全身的に欠損させると生後数日で死亡するので、膵腺房細胞特異的にオートファジー惹起遺伝子をノックアウトしたマウス(膵特異 *atg* 欠損マウス)を作成した。野生型マウスに過剰な膵外分泌刺激をかけた場合には、膵腺房細胞内のトリプシン活性が亢進し膵障害が惹起されたのに対し、膵特異的 *atg* 欠損マウスでは、過剰な膵外分泌刺激をかけても膵腺房細胞内にトリプシン活性は認めず、膵障害も惹起されなかった。

以上の結果は、1)膵外分泌刺激時には、分泌蛋白の品質管理・処理機構としてのオートファジーの結果トリプシンが生成する、2)通常はPSTIによりトリプシン活性は阻害されて膵障害は生じないが、過剰な外分泌刺激により生じたトリプシンの活性がPSTIの制御活性を超えると、トリプシンにより連鎖的な膵消化酵素の活性化を生じて膵障害を生じる、ということの意味する。

E. 結論

膵外分泌刺激の結果、オートファジーの結果トリプシンが生成するが、通常はPSTIによりトリプシン活性は阻害されて膵障害は生じない。過剰な膵外分泌刺激の結果、生じたトリプシンの活性がPSTIの制御活性を超えるとトリプシンにより連鎖的な膵消化酵素の活性化を生じて膵障害を生じる。本機構が膵炎の発症機構の柱であると考えられる。

F. 参考文献

- 1) Ohmuraya M, Hirota M, Araki M, Mizushima N, Matsui M, Mizumoto T, Haruna K, Kume S, Takeya M, Ogawa M, Araki K, Yamamura K. Autophagic cell death of pancreatic acinar cells in serine protease inhibitor Kazal type 3-deficient mice. *Gastroenterology* 2005; 129: 696–705.
- 2) Ohmuraya M, Hirota M, Araki M, Baba H, Yamamura K. Enhanced trypsin activity in pancreatic acinar cells deficient for serine protease inhibitor. *Pancreas* 2006; 33: 104–106.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohmuraya M, Hirota M, Araki M, Baba H, Yamamura K. Enhanced trypsin activity in pancreatic acinar cells deficient for serine protease inhibitor. *Pancreas* 2006; 33: 104–106.
- 2) Hirota M, Ohmuraya M, Baba H. Genetic background of pancreatitis. *Postgrad Med J* 2006; 82: 775–778.
- 3) Hirota M, Ohmuraya M, Baba H. The role of trypsin, trypsin inhibitor, and trypsin receptor in the onset of pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006; 41: 832–836.
- 4) 広田昌彦, 大村谷昌樹, 馬場秀夫. 急性膵炎の発症と重症化の分子機構. *膵臓* 2006; 21: 47–55.

2. 学会発表 該当なし

H. 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

急性膵炎の進展における凝固線溶系の関与 — $\alpha 2$ antiplasmin ノックアウトマウスを用いた検討—

研究報告者 竹山宜典 近畿大学医学部外科学肝胆膵部門 助教授

共同研究者

里井俊平, 新崎 亘 (近畿大学医学部外科学肝胆膵部門)

岡田清孝, 松尾 理 (近畿大学医学部第2生理)

【研究要旨】

急性膵炎の膵病変の成立と進展における凝固線溶系の影響を解析する目的で、腸管内環 $\alpha 2$ antiplasmin ($\alpha 2AP$)ノックアウトマウスを用いて、セルレイン膵炎モデルを作成し、その膵病変を野生型マウスと比較した。膵炎作成24時間後の血清アミラーゼ値、膵の壊死範囲ともに、ノックアウトマウスが有意に低下していた。 $\alpha 2AP$ ノックアウトマウスでは、plasmin活性の亢進がなんらかの機序を介して膵壊死からの回復過程を促進するものと考えられた。

A. 研究目的

急性膵炎における膵病変は、浮腫から出血・壊死へと経時的に進展すると考えられ、特に膵壊死は発症直後に成立するのではなく、発症後およそ48～72時間の間に完成すると考えられている。膵壊死の成立には膵を還流する微小循環の障害が重要な役割を果たし、微小循環を形成する膵内毛細血管の障害程度とその修復過程が膵壊死の成立過程を修飾すると考えられている¹⁾。一方で、急性膵炎時には凝固線溶系が活性化し、血液凝固過程のみならず、血管内皮細胞の障害やその修復過程に重要な役割を果たすことが知られている^{2,3)}。そこで、本研究では、線溶系の膵炎進展における働きを明らかにすることを目的として、線溶系の恒常的阻害因子である $\alpha 2AP$ のノックアウトマウスを用いて以下の解析を行った。

B. 研究方法

実験動物としては、 $\alpha 2AP$ ノックアウトマウスおよびその野生型(8週齢)を用いた。急性膵炎は、セルレインを50 mg/kgを1時間ごとに計6回腹腔内投与して作成した。対照として、同量の生理的食塩水を腹腔内投与した群を作成した。セルレイン投与開始12時間、24時間後に犠牲死

させ、血清アミラーゼを測定するとともに、HE染色を行い、壊死面積を画像解析装置を用いて測定した。

(倫理面への配慮)

本研究のプロトコルに関しては、近畿大学動物実験委員会において審査を受け、動物愛護の観点からも倫理面で問題なきことの承認を得て、行った。

C. 研究結果

膵炎作成開始12時間後における血清アミラーゼ値は、ノックアウトマウス群($n = 6$)と野生型($n = 6$)のどちらも上昇しており、両群間に差を認めなかった($p = 0.62$)。24時間後では両群ともに血清アミラーゼ値は低下したが、野生型($n = 8$)に比べノックアウトマウス群($n = 10$)では低下が顕著で、両群間に有意差を認めた($p = 0.002$) (図1)。

一方、組織学的な壊死面積の解析では、12時間後では両群ともに壊死範囲の面積は膵実質の面積の8%以上で有意差はなかった。一方、24時間後では、野生型では壊死面積にほとんど変化がないものの、ノックアウト群では壊死面積が3%以下にまで低下し、両群間に有意差を認めた(図2, 図3)。

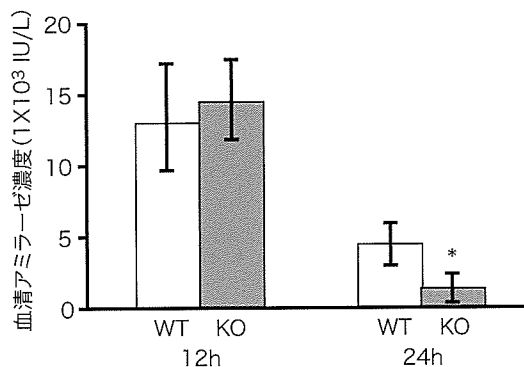


図1 血清アミラーゼ濃度

$\alpha 2$ antiplasmin ノックアウトマウス(KO)とその野生型(WT)の膵炎作成12時間, 24時間後の血清アミラーゼ濃度
*: p = 0.002

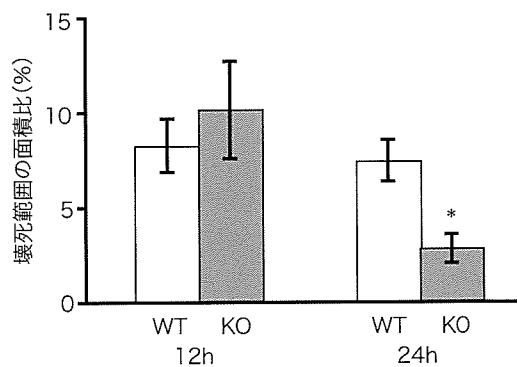


図3 膵壊死の面積比

$\alpha 2$ antiplasmin ノックアウトマウス(KO)とその野生型(WT)の膵炎作成12時間, 24時間後の膵実質に占める膵壊死の面積比 * : p = 0.014

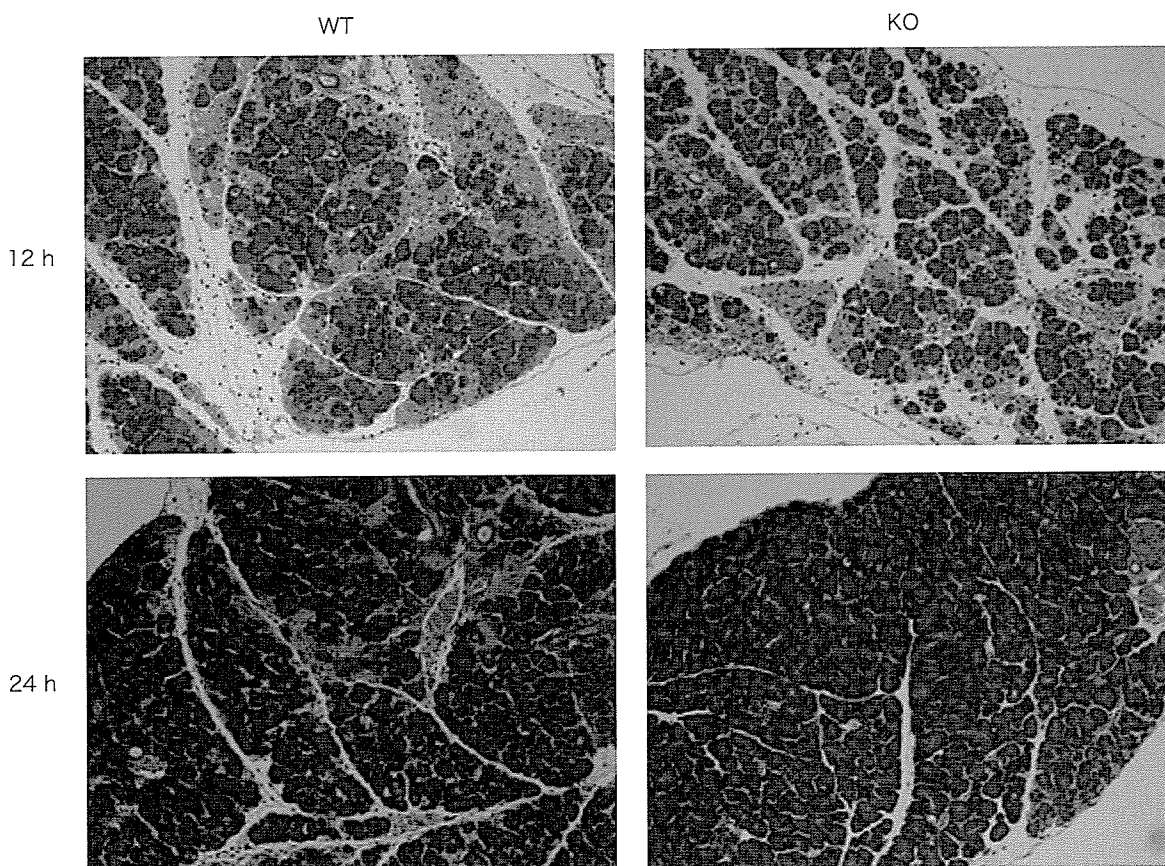


図2 膵組織所見(HE像, $\times 400$)

$\alpha 2$ antiplasmin ノックアウトマウス(KO)とその野生型(WT)の膵炎作成12時間, 24時間後の膵組織像

D. 考察

本研究の結果から, $\alpha 2AP$ ノックアウトマウスでは, セルレイン膵炎作成12時間までの膵壊死は野生型と同等であるが, 24時間後における膵壊死の面積は野生型に比較して有意に減少することが示された。

$\alpha 2AP$ はセリンプロテアーゼに分類される分子量7万の plasmin に対する特異的インヒビターであり, plasmin の fibrin 重合体に対する線溶活

性を阻害する。肝臓で産生され, 正常時に血液中に豊富に存在する ($1 \mu M$)。 plasmin と 1:1 で結合し, 複合体を形成してその活性を不可逆的に阻害するとともに, plasminogen の fibrin への結合を阻害する作用も有しており, 血栓の安定化に参与する。

$\alpha 2AP$ の先天欠損症は, 常染色体性劣性遺伝で, ホモ接合体完全欠損では出血傾向があるが, ヘテロ結合体では通常は無症候であるとさ

れる。そのノックアウトマウスは、発育状態、出血時間は野生型と同様であるが、血栓溶解能は著明に増強していることが明らかになっている⁴⁾。さらに、このノックアウトマウスでは、血管内皮細胞修復が野生型より促進されており、その結果、血管内皮細胞傷害部位における血流の維持が血栓形成後の再還流時に良好であることが判明しており、この過程にvascular endothelial growth factor (VRGF)の活性上昇が関与していることも明らかとなっている⁵⁾。PlasminはVEGFを遊離し活性化させることが知られており、 α 2APノックアウトマウスではplasmin活性上昇の結果、血管内皮細胞の修復が促進されていると考えられる。

したがって、本研究結果も、 α 2APノックアウトマウスにおけるplasmin活性上昇によるVEGF活性促進を介した血管内皮細胞修復過程の促進による可能性が高い。

E. 結論

急性膵炎における膵病変、特に膵壊死の進展と消長に凝固線溶系、特にplasmin活性が強く関与していることが示された。線溶活性の制御が急性膵炎に伴う膵壊死の進展を抑制しうる可能性が示唆された。

F. 参考文献

1. Cuthbertson CM, Cristophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93: 518-530.
2. Ranson JH, Lackner H, Berman IR, Schinella R. The relation of coagulation factors to clinical complications of acute pancreatitis. *Surgery* 1977; 81: 502-511.
3. Salomone T, Tosi P, Palareti G, Tomassetti P, Migliori M, Guariento A, Saieva, C. Raiti C, Romboli M, Gullo L. Coagulative disorders in human acute pancreatitis: role for the D-dimer. *Pancreas* 2003; 26: 111-116.
4. 岡田清孝. マウス α 2-antiplasmin 遺伝子の解析とジーンターゲットイング 血栓止血誌 1999; 10: 315-319.
5. Matsuno H, Ishisaki A, Matsuno H, Ishisaki A,

Nakajima K, Okada K, Ueshima S, Matsuo O, Kozawa O. Lack of α 2-antiplasmin promotes re-endothelization via over-release of VEGF after vascular injury in mice. *Blood* 2003; 102: 3621-3628.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産の出願・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

2. 慢性腭炎

超音波定量解析を用いた慢性膵炎の早期診断についての研究 —超音波内視鏡(EUS)から—

研究報告者 須賀俊博 札幌厚生病院 院長

共同研究者

宮川宏之, 岡村圭也, 長川達哉, 平山 敦, 松永隆裕, 大関令奈 (札幌厚生病院)

【研究要旨】

超音波内視鏡(EUS)による慢性膵炎の早期診断を目的としてEUS像の主観的診断と定量的解析(ヒストグラム法)とを膵実質の所見数とヒストグラムの変化から対比しその関係を検討した。

A. 研究目的

慢性膵炎の早期診断を行うため超音波内視鏡(EUS)による診断において客観的な指標の導入を目指した。膵の慢性膵炎の変化をEUSで観察し¹⁾, この検討からEUSにより慢性膵炎にあらわれやすい実質の異常像としてhyperechoic foci, hyperechoic strand, lobularity, lobular out gland margin (点状高エコー, 線状高エコー, 実質分葉化, 辺縁不整)の所見に着目し各症例の異常所見数を観察し, これをEUS像のヒストグラムと比較検討しヒストグラムの客観性の妥当性を評価した。

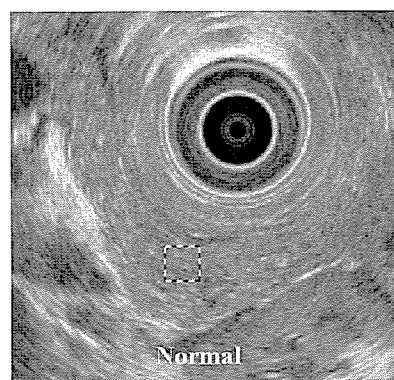


図1 膵体部EUS像

表1 EUSによる異常所見数

Number of features	0	1	2	3
Normal (65)	46	14	2	3
Chronic pancreatitis (41)	8	10	16	7

B. 研究方法

症例はEUS検査とヒストグラムは昨年の報告²⁾と同様に測定した。今回は膵実質の変化を捉えるため, 実質にかかわる所見を検討した。hyperechoic foci, hyperechoic strand, lobularity, lobular out gland marginの4所見とヒストグラム値の関係を検討した。

(倫理面への配慮)

今回の検討はすでに同意を得て行った通常検査の保存画像の検討が対象であり倫理面で問題ないと思われた。

C. 研究結果

図1に正常例の膵体部実質を示す。正常例では71%に膵実質の異常所見はなかった。他方慢性膵炎の20%でも所見はなかった。慢性膵炎の

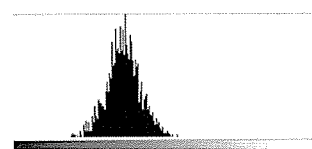


図2 正常例のヒストグラム
分散 181, 歪度 0.04

56%は2ないし3所見が観察された(表1)。これからEUSによる実質診断のみでは感度はそれほどよくないと考えられた。われわれは膵実質の定量的診断をするためにヒストグラム解析から分散と歪度を測定してきた²⁾。図2は正常例のヒストグラムの分布である。進行した慢性膵炎では実質は非常に不整で正常よりも高値の分散を示す(図3, 図4)。表2にヒストグラムの解析結果を示す。慢性膵炎の分散と歪度は(353, 0.31)で

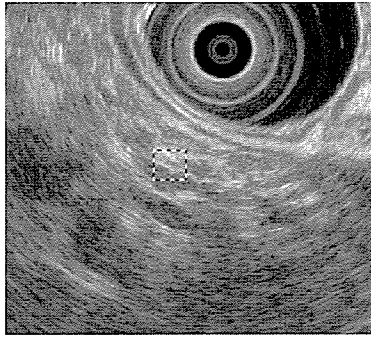


図3 高度慢性膵炎

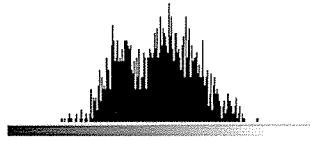


図4 慢性膵炎のヒストグラム
分散 913, 歪度 0.17

表2 ヒストグラム解析

	分散	歪度
Normal	275 ± 50	0.07 ± 0.2
Chronic pancreatitis	353 ± 100	0.31 ± 0.26

表3 実質所見とヒストグラム

Number of features	0				1				2				3			
	分散	歪度	分散	歪度	分散	歪度	分散	歪度	分散	歪度	分散	歪度	分散	歪度		
Normal	258	0.01	303	0.25	385	0.48	339	0.21	261	-0.04	295	0.26	393	0.5	448	0.33

正常よりもそれぞれ高値を示す(275, 0.07). EUSの所見の増加とヒストグラムの関係を表3に示す. 分散と歪度はEUS所見が2個ないしそれ以上になると有意に上昇した(図5, 図6). EUS所見数と分散と歪度値は比例し, この結果から慢性膵炎の診断に対しヒストグラム解析は有効と考えられた.

D. 考察

これまでERCPは慢性膵炎診断の gold standardとされてきたが, 実質の変化のみの初期の診断には不十分であった^{1,3,4}. これまでERCPによる慢性膵炎の診断率は80~90%とされてきた⁵. 慢性膵炎の早期の診断をする場合, 一次分枝や主膵管の変化が始まる以前に診断しなければならぬと考えられ, その点ERCPでは二次

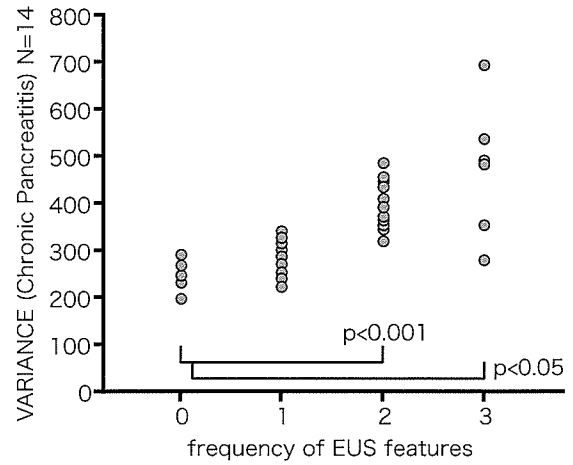


図5 慢性膵炎における分散とEUS異常所見

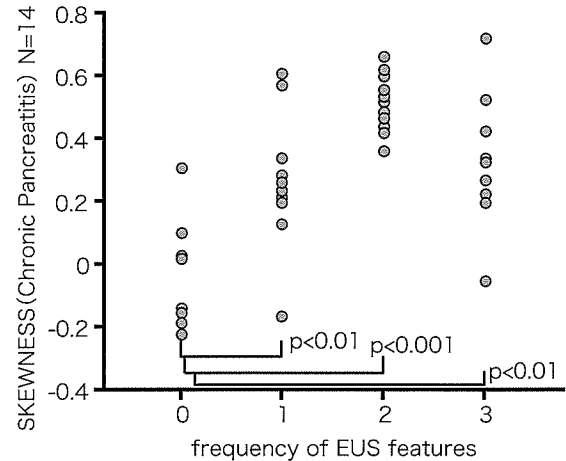


図6 慢性膵炎における歪度とEUS異常所見

分枝までの膵管しか描出しえず, 早期診断が不十分な原因と考えられる. EUSは膵実質の診断に優れ悪性腫瘍の診断に非常に重要な所見をもたらす検査法である. これは慢性膵炎を診断する上でも実質の観察には非常に有用で, 早期診断の可能性が期待される. また最近ではEUSの偶発症のリスクがERCPのそれに比べ極めて少ないことも評価されている.

Lees, Wiersema, Nattermannや他の報告で慢性膵炎のEUS所見が報告されている^{1,4~8}. 慢性膵炎の診断はEUSの所見が多くなればより正確となるとされている. したがって高度慢性膵炎の診断正診率は高い. しかしながら主膵管の拡張や嚢胞や石灰化のない例では診断能は低下する. 慢性膵炎の初期の変化は主膵管以外の場所と考えられ主膵管の変化や石灰化以外の所見に注目する必要がある. われわれは今回の検討でEUSにおける膵実質の異常所見として4所見を取り上げた. これらの変化は病的にfocal

fibrosis, bridging fibrosis, glandular atrophy と interlobular fibrosis⁷⁾ に対応するとされている。これらの所見が実質にいくつか見られ主膵管の変化や結石がなければ慢性膵炎の早期の可能性が高くなると思われる。この慢性膵炎と関係すると思われる所見が今回の検討でヒストグラムの分散や歪度の変化と比例して見られ、客観的数量的指標として用いることが可能であることが示された。今後ヒストグラム解析を用いれば術者間の読影のばらつきの改善や経験の少ない医師の診断に寄与することが期待される。さらに幅広く施設間での比較も必要であるが、まだ超音波装置の違いや操作条件の検討も必要である。また先に述べたEUS所見と病理組織の対比⁹⁾は完全なものではなくさらに追加検討が必要である。

E. 結論

EUSによる慢性膵炎の診断で所見の判定は熟練した医師でも迷う場合が多い。今回の検討から所見数と分散や歪度の変化がほぼ比例する結果から、より客観的な評価をヒストグラムですることが可能と考えられ、熟練した診断医でなくても、より早期の慢性膵炎を診断できる可能性が示唆された。

F. 参考文献

1. Wiersema MJ, Hawes RH, Lehman GA, Kochman ML, Sherman S, Kopecky KK. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin. *Endoscopy* 1993; 25: 555-564.
2. 須賀俊博, 宮川宏之, 岡村圭也, 長川達哉, 平山 敦, 松永隆裕, 大関令奈. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究 平成17年度総括・分担研究報告書 2006; 179-182.
3. Steer ML, Waxmann I, Freedman S. Chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1482-1490.
4. Catalano MF, Lahoti S, Geenen JE, Hogan WJ. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography, endoscopic retrograde pancreatography,

and secretin test in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 11-17.

5. Nattermann C, Goldschmidt AJW, Dancygier H. Endosonography in chronic pancreatitis-A comparison between endoscopic retrograde pancreatography and endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 1993; 25: 565-570.
6. Lees WR. Endoscopic ultrasonography of chronic pancreatitis and pancreatic pseudocysts. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 123-129.
7. Wallace MB, Hawes RH. Endoscopic ultrasound in the evaluation and treatment of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2001; 23: 26-35.
8. Sahai AV, Zimmerman M, Aabakken L, Tarnasky PR, Cunningham JT, van Velse A, Hawes RH, Hoffman BJ. Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 18-25.
9. Morita Y, Takiguchi M, Yasuda J, Eom K, Hashimoto A. Endoscopic ultrasonographic findings of the pancreas after pancreatic duct ligation in the dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 1998; 39: 557-562.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyakawa H, Suga T, Okamura K. Usefulness of endoscopic ultrasonography for the diagnosis of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol* 2007; 42 (suppl 17) : 85-89.

2. 学会発表

- 1) Miyakawa H, Suga T, Okamura K. Usefulness of endoscopic ultrasonography for the diagnosis of chronic pancreatitis. The International Symposium of the 92nd Annual Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology. Kitakyushu Japan April 20-21, 2006.

H. 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

原因を特定できない上腹部・背部症状を訴える患者における、 膵の超音波内視鏡所見についての検討

研究報告者 入澤篤志 福島県立医科大学内科学第二講座 講師

共同研究者

佐藤 愛, 高木忠之, 大平弘正 (福島県立医科大学内科学第二講座)

【研究要旨】

早期慢性膵炎(CP)の診断法として超音波内視鏡(EUS)の有用性が報告されている。しかし、早期CPの臨床像に関しては不明な点も多い。実際に、上腹部や背部の疼痛を主訴に受診する患者の中には、血液検査、上部消化管内視鏡検査、腹部超音波検査などで有意な異常所見が認められず、疼痛の原因となる疾患の診断がつかない例も少なくない。今回、われわれは早期CPの臨床像を検討する目的で、各種検査で原因を同定できなかった上腹部・背部症状のある患者における早期CPの存在について、EUSを用いて検討した。対象は、平成18年1月から11月までに上腹部あるいは背部痛を主訴に当科を受診した患者で、腹部超音波検査、上部消化管内視鏡検査、血液検査で症状を呈する疾患が確定できず、早期CPの診断目的にEUSを施行した12例。各患者にEUSを施行し、CPのEUS診断基準に当てはまる所見の有無、および正常膵実質を表すfine reticular pattern (FRP)の有無について検討した。この結果、12例中8例(66.7%)にCPのEUS診断基準に当てはまる所見が認められ、その8例全例で点状高エコーと線状高エコーがみられた。さらにそのうちの6例ではEUS診断基準の3所見以上が確認された。また、所見が認められた8例全例でFRPを認めなかった。この結果から、原因が同定されない上腹部・背部痛は早期慢性膵炎の症状である可能性が示唆された。

A. 研究目的

慢性膵炎の病期は、無症状期、早期、中期、晩期に分けられるが、早期(代償期)の状態では血中膵酵素の上昇ほとんどなく膵外内分泌機能異常も軽度であり、また、現在の慢性膵炎診断基準に基づいた診断では病態がかなり進んだ状態で確診・準確診がなされるのが現状であることも相まって、実際の臨床の場では早期慢性膵炎を診断することは困難である。慢性膵炎の画像診断としては腹部超音波検査や逆行性膵管造影検査(ERP)、CT検査などが施行されるが、これらの検査で異常が指摘されたときにはすでにかなり進行した慢性膵炎である可能性が高い。また、機能試験における異常値も慢性膵炎における重要な診断因子であるが、明らかな機能低下が出現した際にも同様に進行した慢性膵炎の存在を考えねばならない。このようなことを背景として、早期で慢性膵炎を診断する方法として超音波内視鏡(EUS)による早期慢性膵炎診断

が試みられている^{1~3)}。しかし、早期慢性膵炎の臨床像に関しては不明な点も多く、どのような症例を早期慢性膵炎診断目的のEUS施行対象とするかといった点も曖昧である。

日常の臨床においては、上腹部や背部の疼痛を主訴に受診する患者の中には、血液検査、上部消化管内視鏡検査、腹部超音波検査などで有意な異常所見が認められず、疼痛の原因となる疾患の診断がつかない例も決して少ないわけではなく、このような症例は早期の慢性膵炎である可能性も否定できない。今回、われわれは早期慢性膵炎の臨床像を検討する目的で、各種検査で原因を同定できなかった上腹部・背部症状を訴える患者における早期慢性膵炎の存在について、EUSを用いて検討した。

B. 研究方法

対象は、平成18年1月から11月までに上腹部あるいは背部痛を主訴に公立大学法人福島県立

医科大学付属病院消化器内科を受診した患者で、腹部超音波検査、上部消化管内視鏡検査、血液・尿検査で上腹部・背部症状の原因となる疾患の診断が確定できず、早期慢性膵炎診断目的にEUSを施行した12例である。平均年齢は56.7歳(34~79歳)、男性3例女性9例、一日平均2合以上(日本酒換算)の飲酒歴を有するものは5名であった。主訴としては、心窩部痛が4名、背部痛が3名、心窩部と背部痛が2名、上腹部の不快感や重苦感が3名で、平均病悩期間は27.2カ月(4~120カ月)であった。

方法は、各患者にEUSを施行し経十二指腸および経胃的に膵全体を観察し、慢性膵炎のEUS診断基準に当てはまる所見の有無、および正常膵実質においてEUSで認められるとされる fine reticular pattern³⁾の有無を観察した。慢性膵炎のEUS診断基準としては、本研究班で慢性膵炎のEUS所見として提唱された以下の13項目(hyperechoic foci (点状高エコー), hyperechoic strands (線状高エコー), lobularity (分葉状エコー), inhomogenous echo pattern (内部不均一エコー), lobular out gland margin (辺縁の分葉状変化), hyperechoic plaque (膵内粗大高エコー), hyperechoic ductal margin (膵管壁の高エコー化), visible side-branch (分枝膵管拡張), main-duct dilatation (主膵管拡張), duct irregularity (膵管蛇行) stone/calcification (結石/石灰化), cyst (嚢胞), atrophy (萎縮))を用いた。(倫理面への配慮)

本研究は通常診療の一環としてEUSを施行しその結果をまとめたものであり、倫理面の問題はなかったと考えた。EUSを施行する際には、EUSによる早期慢性膵炎診断の必要性和EUSによる偶発症については十分に説明し、文書によるinformed consentを得て施行した。

C. 研究結果

対象とした12例中8例(66.7%)に慢性膵炎のEUS診断基準に当てはまる所見が2所見以上観察された。1所見のみ観察された症例はなかった。また、うち6例では3所見以上が認められた。8例全例でhyperechoic fociとhyperechoic strandsを認め、その他の所見としては、lobularityを4

例で、hyperechoic ductal marginを2例で、main-duct dilatationを1例で認めた。また、正常膵の指標とされるfine reticular patternは、慢性膵炎所見が観察されなかった4例全例で観察されたが慢性膵炎所見が認められた8例全例で消失していた。また、EUS所見がみられた8例中で飲酒歴を有していた者は4例(対象症例における有飲酒歴5名の80%)であった。男性は全例で、女性は5例(55.6%)でEUS所見が認められた。8例の症状は、心窩部痛(2名)、背部痛(2名)、心窩部痛と背部痛(1名)、上腹部重苦感・不快感(2名)であった(表)。

D. 考察

慢性膵炎は、膵臓の内部に不規則な線維化、細胞浸潤、実質の脱落、肉芽組織などの慢性炎症が生じ、膵臓の外分泌・内分泌機能の低下を伴う病態である。これらの変化は持続的な炎症やその遺残により生じ、多くは非可逆性と考えられている⁴⁾。慢性膵炎の予後は悪く、慢性膵炎の予後調査⁵⁾によれば、慢性膵炎患者の死亡率は一般人口の死亡率の約2倍とされ、1993年の世界的な疫学調査⁶⁾では、膵癌の発生率は年齢・性別・国を調整した予想発症数の26倍にもものぼることが明らかにされた。このように、慢性膵炎は難治性膵疾患として厳密に患者のマネジメントを行わなくてはならない疾患であり、より発症早期から診断し生活習慣改善も含めた治療を行うことは重要と考えられる。しかし、現在の慢性膵炎診断基準に基づいた慢性膵炎診断はかなり進んだ状態で確診・疑診がなされるのが現状であり、早期の慢性膵炎を診断することは困難である。また、早期慢性膵炎診断が確立されていないことも相まって、早期慢性膵炎の症状に関しても不明な点が多い。

近年、EUSによる早期慢性膵炎診断の有用性に関する報告がなされている^{1~3,7,8)}。高解像度で至近距離から膵臓を観察できる本手技は、低侵襲に膵の実質変化を詳細に観察することができる。ERPは膵管の形態的变化しか捉えられないが、実際の慢性膵炎変化は膵実質から線維化が起こってくるものと考えられ、膵実質を詳細に観察できるEUSが慢性膵炎の早期変化を捉え

表 対象患者の症状とEUS所見

No	年齢	性別	飲酒歴	症状	病悩期間(月)	EUS 所見	
						CP criterion	FRP
1	54	F	—	背部痛	12	HF, HS	—
2	66	F	—	背部痛	120	HF, HS, HEDM	—
3	79	F	—	心窩部痛	12	HF, HS, MDD	—
4	78	M	+	上腹部重苦感	6	HF, HS, Lob	—
5	69	F	—	心窩部痛	36	—	+
6	34	F	+	心窩部痛・背部痛	60	HF, HS	—
7	74	F	—	上腹部重苦感	6	HF, HS, Lob	—
8	34	F	+	心窩部痛	36	—	+
9	51	F	—	背部痛	4	—	+
10	51	M	+	心窩部痛	12	HF, HS, Lob	—
11	40	M	+	上腹部不快感	10	HF, HS, Lob, HEDM	—
12	50	F	—	心窩部痛・背部痛	12	—	+

FRP: fine reticular pattern, CP: chronic pancreatitis, EUS: endoscopic ultrasonography

HF: hyperechoic foci, HS: hyperechoic strands, Lob: lobularity, HEDM: hyperechoic ductal margin, MDD: main — duct dilatation

ることが可能と考えられている。これまでの検討では、EUS診断基準の所見が2所見もしくは3所見以上あれば早期の慢性膵炎と診断できるとされている^{1~3,7,8)}。今回、われわれはEUSによる慢性膵炎診断基準を用いて、原因を特定できない上腹部・背部症状を訴える患者における膵の超音波内視鏡所見についての検討することで、早期慢性膵炎の臨床像を探った。

今回の検討では、12例の原因を特定できない上腹部・背部症状を訴える患者のうち8例で慢性膵炎のEUS項目の2所見以上を認め、これらが早期慢性膵炎である可能性が示唆された。いずれの症例も上部消化管内視鏡検査や腹部超音波検査、そして血液検査などで症状を呈すると考えられる疾患が認められなかったことを考えると、上腹部(心窩部)痛や背部痛、そして上腹部重苦感・不快感は早期慢性膵炎の症状であった可能性がある。今回検討した中で3例はEUS上では膵管に変化が起きており、これらの例では軽度な膵実質変化をきたしている症例に比して、持続的な炎症や膵管周囲の線維化が強いことが想定され、これらがもたらす疼痛や上腹部不快感が主訴として現れたと思われるが、明らかな膵管変化を来していない例、特にfocal fibrosisを表すとされるhyperechoic fociやbridging fibrosisを表すとされるhyperechoic strandsしか見られない症例では、果たしてそれだけで

心窩部痛や背部痛などの症状を呈するのか疑問もある。実際の臨床においては内視鏡的には所見がなくとも胃食道逆流症としての症状を呈する症例もあり、これらの症状を訴えた胃食道逆流症患者が偶然に早期慢性膵炎を併発していたことも否定はできない。しかし、今回の対象には胃食道逆流症を疑われプロトンポンプ阻害薬を投与された患者も含まれているが、それらの例においては特に臨床症状の改善は見られておらず(データ未記載)、そのような患者においては早期慢性膵炎としての症状であった可能性が高いと思われる。EUS診断の妥当性も確立されていない現況においては、今回の結果だけで早期慢性膵炎の症状を確定的に論ずることはできないが、これらの症例の長期経過観察で慢性膵炎準確診まででも進展すれば、心窩部・背部痛や上腹部重苦・不快感が早期慢性膵炎の症状としてさらに客観性を持つであろう。今回の検討結果をEUSによる膵観察のための指針の1つとして早期慢性膵炎(疑い)症例の拾い上げを行い、そのうえで個々の症例が慢性膵炎確診・準確診に至るか否かについて慎重に経過観察をすることが、早期慢性膵炎の臨床像を明らかにするうえで重要と考えられる。

E. 結論

通常の上部消化管内視鏡検査、腹部超音波検

査や血液・尿検査で原因が同定されなかった上腹部・背部症状のある患者に対するEUSでは、高率に慢性膵炎のEUS診断基準に当てはまる所見が認められ、これらの症状は早期慢性膵炎の症状である可能性が示唆された。このことを明らかにするためには、症例の蓄積と個々の症例の十分な経過観察が必要である。

F. 参考文献

1. Catalano MF, Geenen JE. Diagnosis of chronic pancreatitis by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 1998; 30 (Suppl 1) : A111-A115.
2. Sahai AV, Zimmerman M, Aabakken L, Tarnasky PR, Cunningham JT, van Velse A, Hawes RH, Hoffman BJ. Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 18-25.
3. Catalano MF, Lahoti S, Geenen JE, Hogan WJ. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography, endoscopic retrograde pancreatography, and secretin test in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 11-17.
4. 日本膵臓学会. 慢性膵炎臨牀診断基準 2001. *膵臓* 2001; 16; 560-561.
5. 厚生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(班長: 小川道雄). 慢性膵炎予後調査. 平成10年度研究業績 1999; 56-60.
6. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, Dimagno EP, Andren-Sandberg A, Domellof L. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 1433-1437.
7. Irisawa A, Katakura K, Ohira H, Sato A, Bhutani MS, Hernandez LV, Koizumi M. Usefulness of endoscopic ultrasound to diagnose the severity of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol* 2007; 42 (Suppl 17) : 90-94.
8. Irisawa A, Mishra G, Hernandez LV, Bhutani MS. Quantitative analysis of endosonographic parenchymal echogenicity in patients with chronic

pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 1199-1205.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産の出願・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

メタボリックシンドロームにおける膵障害の検討

研究報告者 北川元二 名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科 教授

共同研究者

高橋 玲（全国土木建築国民健康保険組合中部健康管理センター）

【研究要旨】

メタボリックシンドロームの高リスク者である内臓脂肪蓄積型肥満者において膵障害が発症する可能性があるか否かを明らかにするために、CT画像による膵の形態学的変化と血中アミラーゼ値について検討した。単純CTによる膵画像では内臓肥満者の19%に膵に脂肪沈着あるいは膵萎縮を認めた。一方、内臓脂肪の蓄積を認めない群ではわずか3%にしか膵脂肪沈着を認めず、内臓脂肪の蓄積が膵への脂肪沈着に何らかの影響を与えている可能性が示唆された。血中アミラーゼ値は内臓脂肪量 $\geq 100 \text{ cm}^2$ の内臓蓄積型肥満者において有意に低値であった。今後、メタボリックシンドローム該当者における膵内外分泌機能障害について詳細な検討が必要であると考えられる。

A. 研究目的

内臓脂肪蓄積が発症の基盤にあるメタボリックシンドロームでは脂肪肝などの消化器障害が発症する可能性がある。肥満者では膵脂肪置換症(膵リポマトーシス)の発症や、血中膵酵素が低値となることが報告されて^{1~4)}おり、膵にも何らかの障害を発症する可能性が示唆される。本研究ではメタボリックシンドロームにおいて膵障害が発症する可能性があるか否かを検討するために、職域健診受診者を対象に内臓脂肪蓄積型の肥満者における血中膵酵素およびCT画像上の膵の形態学的変化について検討した。

B. 研究方法

2001年に全国土木建築国民健康保険組合中部健康管理センターにおいて腹部CT検査を含めた職域健診を受診した367例を対象とした。臍部でのCT写真を用いて、皮下脂肪および腹腔内の内臓脂肪の面積を計算した。内臓脂肪の面積が 100 cm^2 以上であるものを内臓脂肪蓄積型肥満と判定した。

その他の測定項目としては、体重、body mass index (BMI)、収縮期血圧、拡張期血圧および血液検査では空腹時血糖、グリコヘモグロビンA1c (HbA1c)、総コレステロール、HDLコレステロール、トリグリセリド、尿酸、AST、ALT、

γ GTP、総アミラーゼを測定した。肝のCT値 (Hounsfield unit; HU)は肝右葉で測定した。

単純CT画像による膵への脂肪沈着の評価は、①辺縁の変化、②小葉間の隙間、③膵実質のCT値の低下・面積の減少に着目して以下の3群に分けて検討した(図1)。

0：ほとんど変化なし(膵実質に影響なし)

1：軽度の変化(膵の表面に明らかに凹凸が認められる、膵臓内に隙間が認められる、など膵内に脂肪沈着が疑われるが、膵実質のCT値の低下をほとんど認めない)

2：明らかな脂肪沈着あり(膵組織内にCT値の低下を認め、膵実質の萎縮を認める)

(倫理面への配慮)

本研究は健診受診者が希望した健診項目のみのデータを集計し結果をまとめた後向きの研究であり、中部健康管理センターにおける個人情報保護に関する規定を遵守している。また、健診受診者には、健診結果については個人が特定できないように配慮した上で集団としての集計結果を公表する可能性があることを明示しており、倫理面の問題はないと判断した。

C. 研究結果

表1において、対象とした症例の身体測定、血液検査および肝CT値について内臓脂肪量 100

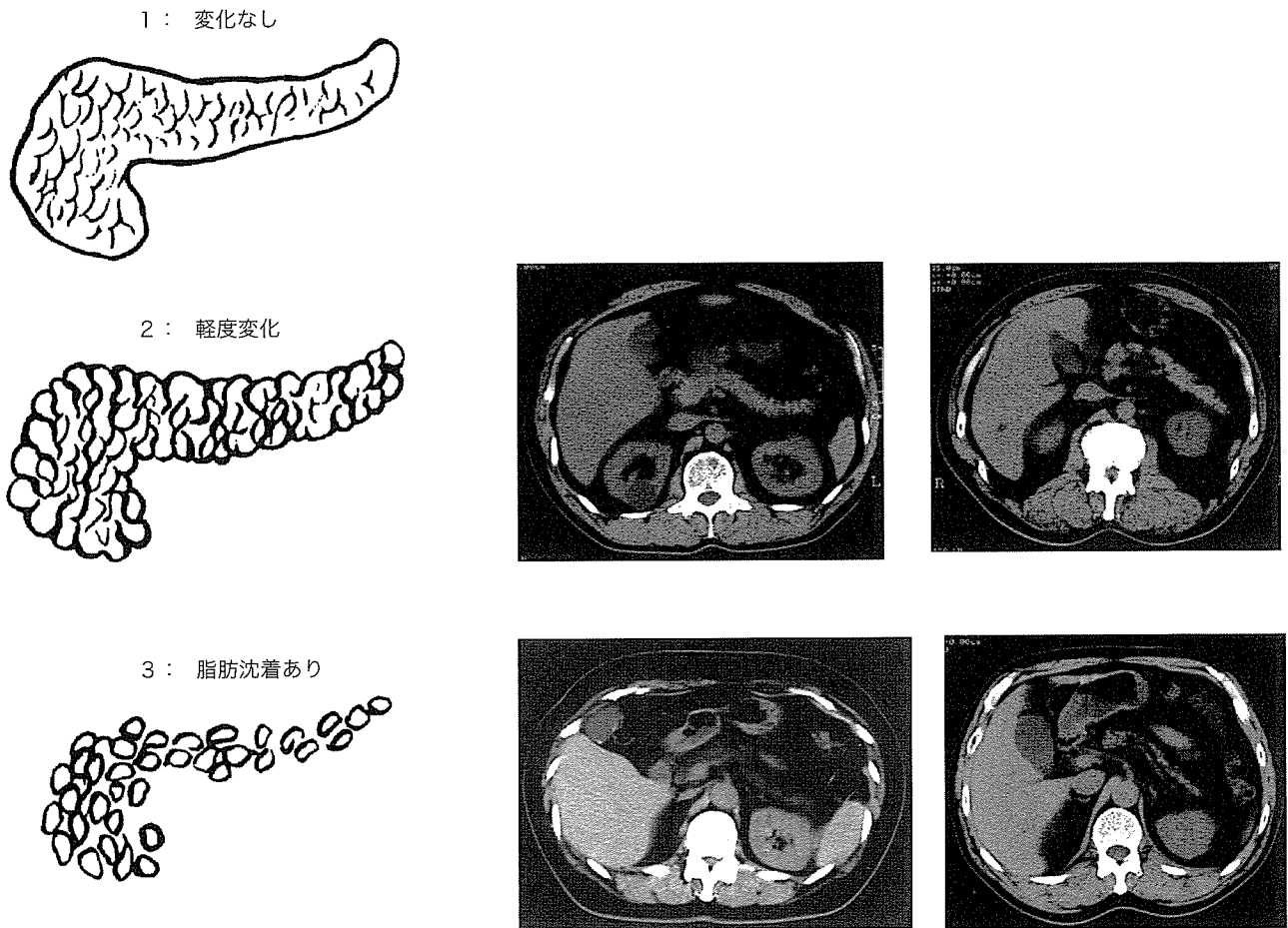


図1 CT画像による膵への脂肪沈着の評価

表1 内臓脂肪量と臨床検査成績

	内臓脂肪 100 cm ² 以上 (n = 207)	内臓脂肪 100 cm ² 未満 (n = 160)
体重(kg)	72.6 ± 8.4	64.0 ± 7.4
BMI (kg/m ²)	25.5 ± 2.2	23.5 ± 4.7
収縮期血圧(mmHg)	135 ± 18	124 ± 16
拡張期血圧(mmHg)	83 ± 10	77 ± 10
空腹時血糖(mg/dl)	106 ± 31	96 ± 17
HbA1c (%)	5.3 ± 0.9	5.2 ± 0.7
総コレステロール(mg/dl)	208 ± 42	198 ± 31
HDLコレステロール(mg/dl)	50 ± 12	57 ± 15
トリグリセリド(mg/dl)	171 ± 103	138 ± 58
尿酸(mg/dl)	6.3 ± 1.3	5.7 ± 1.2
AST (IU/l)	26 ± 13	25 ± 19
ALT (IU/l)	31 ± 21	23 ± 22
γ GTP (IU/l)	49 ± 43	36 ± 37
アミラーゼ(IU/l)	98 ± 37	109 ± 34
肝CT値(Hounsfield unit)	53.1 ± 9.5	62.0 ± 8.0

cm²以上の群と100 cm²未満の群に分けて検討した。体重, BMI, 収縮期血圧・拡張期血圧, 空腹時血糖, HDLコレステロール, トリグリセリド, 尿酸, ALT, γ GTP, アミラーゼ, および肝CT

値において両群間に有意差を認めた。内臓脂肪量100 cm²以上である内臓脂肪蓄積群において血清総アミラーゼ値の有意の低下を認めたわけである。

表2に, 単純CT写真による膵の画像上の変化を認める頻度をBMIによる肥満度および内臓脂肪量により検討した。BMI ≥ 25の肥満者137例のうち軽度変化53例(39%), 脂肪沈着ありは27例(20%)であった。一方, BMI < 25の正常体重者230例では軽度変化54例(23%), 脂肪沈着ありは16例(7%)であり, 肥満者で有意にCT上の膵の変化を認める頻度は高かった。同様に, 腹腔内脂肪量 ≥ 100 cm²の内臓肥満者207例中, 軽度変化は76例(37%), 脂肪沈着ありは39例(19%)であったのに対し, 腹腔内脂肪量 < 100 cm²の非内臓肥満者160例中, 軽度変化は31例(19%), 脂肪沈着ありは4例(3%)であり, 膵の変化は内臓肥満者で有意に高頻度に認められた。

図2にCT画像上の膵の変化の程度の群別に内臓脂肪量および皮下脂肪量の平均値を示した。膵画像の「変化なし」群に比して, 「軽度変化」群

表2 内臓脂肪量と膝の画像上の変化との関連

	肥満 ($25 \leq \text{BMI}$)		正常体重 ($\text{BMI} < 25$)	
	内臓 脂肪量 $100 \text{ cm}^2 \leq$	内臓 脂肪量 $< 100 \text{ cm}^2$	内臓 脂肪量 $100 \text{ cm}^2 \leq$	内臓 脂肪量 $< 100 \text{ cm}^2$
変化なし	39	18	53	107
軽度変化	44	9	32	22
脂肪沈着あり	27	0	12	4
n =	110	27	97	133

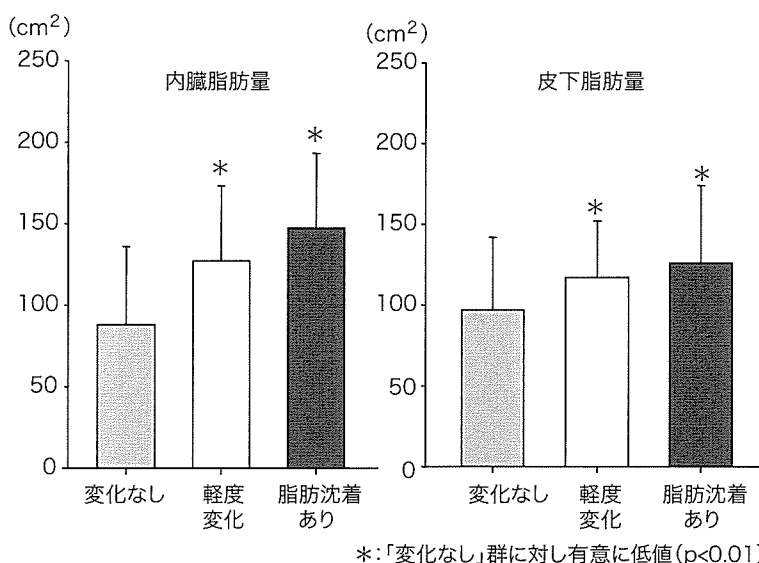
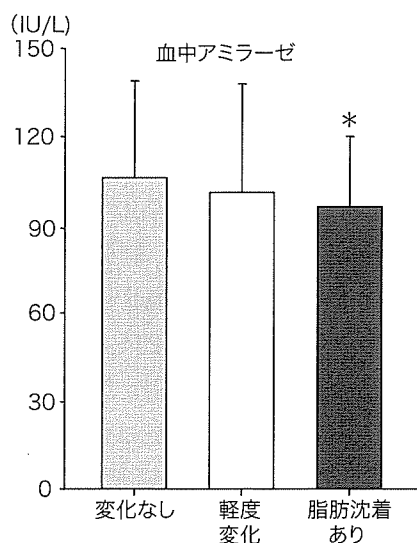


図2 体脂肪量(内臓脂肪量および皮下脂肪量)と膝の画像上の変化との関係



*:「変化なし」群に対し有意に低値($p < 0.01$)

図3 血中アミラーゼと膝の画像上の変化との関係

および「脂肪沈着」群では、内臓脂肪量、皮下脂肪量ともに有意に高値であった。また、膝の変化の程度に応じた脂肪量の変化の程度は皮下脂肪量に比べ内臓脂肪量の方が大きい傾向が認め

られた。

図3にCT画像上の膝の変化の程度の群別に血中総アミラーゼ値の平均値を示した。膝の変化の程度に応じて血中総アミラーゼ値は低くなり、「脂肪沈着」群では「変化なし」群に比べて有意に低値であった。

図4に血中アミラーゼ値とBMIおよび内臓脂肪量との関係を示した。BMI ≥ 25 の場合もBMI < 25 の場合もいずれも、内臓脂肪量 $\geq 100 \text{ cm}^2$ の内臓肥満者では腹腔内脂肪量 $< 100 \text{ cm}^2$ の者に比して血中アミラーゼ値は有意に低値であった。

D. 考察

膝は加齢とともに脂肪浸潤が見られ、また、糖尿病患者では膝の脂肪変性が認められることが報告されている。膝の脂肪沈着は膝頭後部や鉤部に比べ、膝頭前部に認めることが多いと報告されている^{1~4)}。一方、血中アミラーゼおよ