

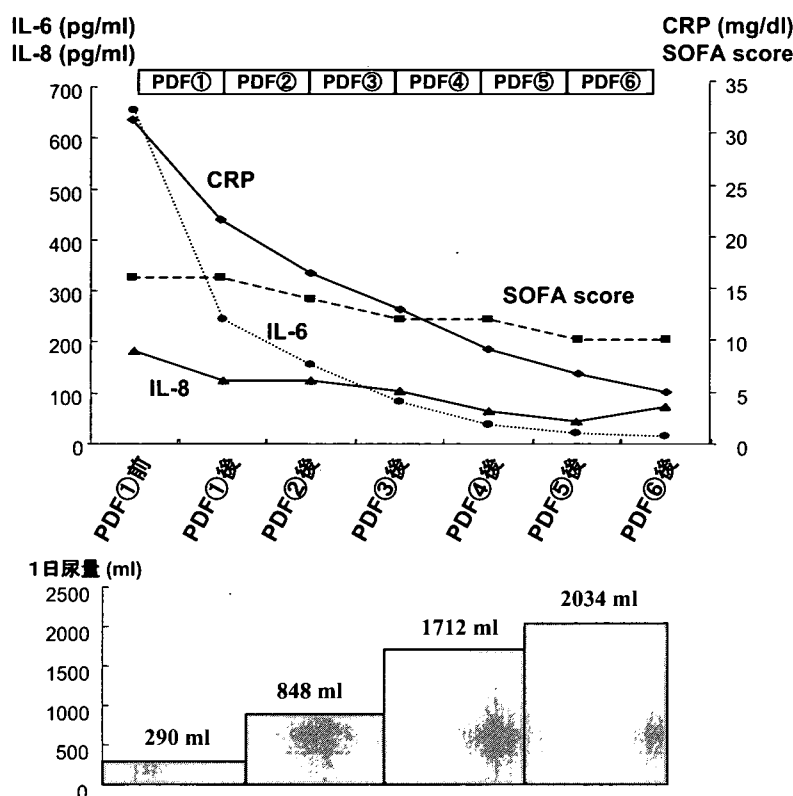


図1 6%アルブミン置換PDFによる炎症マーカーの推移

で150ml/hで用い、QFとQDはサブラッドBSでおのの600ml/hで約8時間施行した。

血行動態をはじめ臨床経過を詳細に検討するとともに、PDFの濾液側からみたIL-6、IL-8のクリアランス、BUN、クレアチニンのクリアランスについても検討した。以上から重症急性膵炎に対するPDFの有用性をサイトカイン動態から検討した。

C. 研究結果

症例は62歳男性、骨髓異形性症候群(MDS)で加療中であったが、原因不明の重症急性膵炎を発症した。厚労省重症度スコアは12点であった。直ちに腹腔動脈に持続動注療法のためのカテーテルを留置し、メシル酸ナファモスタットとカルバペネム系抗生物質の投与を開始した。PDF施行前日よりショック状態となり、大量輸液とともにCHDを施行したが、血圧維持のためにNA 0.18 γ 、DOA、DOBおのの6 γ の投与を必要とした。PDF開始前のSOFAスコアは16点、SIRS該当項目数は2項目であった。尿量も624ml/dayと低下し、BUN 27mg/dl、Cre 1.80 mg/dlと急性腎不全の臨床像を呈した。総ビリルビン値は2.84mg/dlと5.0ml/dl以上の高ビリル

表1 6%アルブミン置換PDFによる各物質のクリアランス(ml/min) (濾液側からみたクリアランス)

	開始1時間後	開始8時間後
BUN	19.9	19.9
Cre	21.9	21.7
IL-6	15.4	13.5
IL-8	16.3	16.6

ビン血症を認めなかったため、6%アルブミン置換によるPDFを開始した。

1本のEvacure® EC-2AでPDFを3回連続施行する方法をとり、計6回のPDFを施行した。尿量は漸増し、SOFAスコアも16点から10点まで軽快した。血管作動薬はPDF終了時にはDOB 2 γ まで減量が可能となり、third spaceに溢れた水分を抜くためにCHDをさらに1回追加して、血液浄化法を終了した。

血清IL-6とIL-8は図1に示すようにPDFにより順調に低下し、濾液側からみたクリアランスは各々、約16ml/min、約15ml/minであった(表1)。

D. 考察

本症例は5.0mg/dl以上の高ビリルビン血症を示さなかったために、これまでに報告してきた

FFP補充のPDFではなく、6%アルブミンで置換する方法を選択した。PDF濾液側からみたIL-6、IL-8のクリアランスはFFP補充のPDFに遜色ない数値が得られ、血清IL-6、IL-8もPDFの施行とともに順調に低下した。また表1に示したとおりPDF施行開始から1時間後と8時間後のIL-6、IL-8、BUN、Creのクリアランスに大差がないことから、時間経過による血漿分離膜の膜効率低下は許容できる範囲内と考えられた。

6%アルブミン補充PDFがFFP補充PDFと炎症性サイトカイン除去において同等の効果を示したことは、使用した血漿分離膜、すなわちEvacure® EC-2Aの特性によるものと考えられた。Evacure® EC-2Aのアルブミン篩係数は0.3であることがこれまでの臨床研究で明らかになっており、中分子量物質を標的にしたplasma fractionatorsとして理論どおりの効果を得たことになる。さらにPDFには従来の血漿交換では除去されてしまう抗炎症物質として必要な自己の凝固因子、HGF、IgMやIgAなど免疫グロブリンを保持できるといった特性があり、重症急性膵炎のような感染を危惧する疾患においては有利な点といえる。

今回6%アルブミン補充によるPDFがFFP補充によるPDFと同等の炎症性サイトカイン除去効果を示したことはPDFの今後の発展性を期待させるものといえる。FFPを使用しないため医療経済的にも優れ、感染のリスクも減少する。さらに、肝不全を合併しない重症急性膵炎においても発症早期からの導入が可能となり、これまでCHDF等で行われていたCRRT (continuous renal replacement therapy) として施行することも可能と考えられる。回路の構造は簡便であり、血液浄化法に慣れた施設であればどこでも実施可能である。急性膵炎の重症化を予防する手段としては大量輸液が最重要といえるが、血管透過性の亢進によるthird spaceへの水分の漏出、この結果としての呼吸状態の悪化、急性腎不全が発症早期の問題である。6%アルブミン補充PDFはこのような時期からの導入も可能と考えられ、生体環境を整える観点からも十分な効果が期待できる。

E. 結論

総ビリルビン値5.0mg/dl以下の肝不全を合併しない重症急性膵炎症例に6%アルブミン補充PDFを施行し、良好な臨床経過を得た。FFP補充PDFと同等のIL-6、IL-8のクリアランスが得られた。この結果は重症急性膵炎における6%アルブミン補充PDFの早期導入の可能性を期待させるものと考えられた。

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 Aphere 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-Filtratin (PDF) の試み. 厚生労働科学研究費補助金難治性膵疾患克服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; 120-152.
3. 藤山佳秀, 安藤 朗, 畑 和憲, 五月女隆男, 江口 豊. 重症急性膵炎に対する Plasma Dia-Filtratin (PDF) の有用性の検討. 厚生労働科学研究費補助金難治性膵疾患克服事業難治性膵疾患に関する調査研究 平成 18 年度総括・分担研究報告書 2007; 182-185.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 江口 豊. 「膜型血漿分離器による Plasma Dia-filtration (PDF) -Plasma Filtration with Dialysis-療法」日本アフェレシス学会雑誌 2007; 26: 272-275.
- 2) 江口 豊, 五月女隆男, 吉岡豊一, 中永士師明, 八木克史, 井上静香, 來住優輝, 谷 徹. Plasma Dia-filtration (PDF) の他施設による有用性の検討. ICU と CCU 別冊 31 別冊: 14-16.
- 3) 江口 豊. 重症肝障害における Plasma Dia-filtration (PDF) -Plasma Filtration with Dialysis-療法. 日本アフェレシス学会雑誌 2007; 26: 310-314.
- 4) 五月女隆男, 江口 豊. 重症急性膵炎に対する

Plasma dia-filtration (PDF). 医薬の門 2007; 47:
40(492) ～ 44(496).

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

2. 慢性腭炎

低酸素条件下の膵星細胞における Hypoxia-inducible factor (HIF) -1 発現の検討

研究報告者 大槻 眞 産業医科大学消化器・代謝内科 教授

共同研究者

渡邊史郎, 浅海 洋, 野見山陽子, 永塩美邦, 田口雅史, 木原康之, 中村早人
(産業医科大学消化器・代謝内科)

【研究要旨】

慢性膵炎は膵実質の脱落と線維化を特徴とする慢性進行性の難治性疾患である。ヒト慢性膵炎では膵血流が低下しているうえに、慢性エタノール投与は膵臓(膵腺房細胞, ラ氏島)を低酸素状態にすることが知られていることから、われわれは慢性膵炎において膵局所の低酸素状態が膵星細胞(pancreatic stellate cells; PSCs)を活性化し膵線維化を進展させる可能性があることを示した。一方Hypoxia-inducible factor (HIF) -1は低酸素環境下で発現し多くの遺伝子発現を転写レベルで制御する転写因子である。今回われわれは低酸素条件下で培養したPSCsにおけるHIF-1の発現について検討を行った。自然発症慢性膵炎モデルであるWistar Bonn Koberi (WBN/Kob)ラットにおいて、HIF-1 α (図6B)は α -SMA陽性細胞と同細胞の核に染色されていた。PSCsを低酸素条件下で培養すると、HIF-1 α タンパクの発現量は増加し、PKC活性も増加した。さらに、PKC阻害剤は低酸素刺激で誘導されるHIF-1 α 、I型プロコラーゲン $\alpha 1$ mRNA発現の増加を抑制した。慢性膵炎における膵局所の低酸素状態はPSCsを活性化し、膵線維化にはHIF-1やPKCが重要な役割を果たしている可能性が考えられた。

A. 研究目的

慢性膵炎は膵実質の脱落と線維化を特徴とする慢性進行性の疾患であり、依然として病因や進展機序が明らかでなく、臨床経過も予測できない難治性疾患である。1998年に膵線維化の中心的役割を果たしているPSCsが分離・同定され^{1,2)}、PSCsを用いた*in vitro*の解析により膵線維化進展の機序が解明されつつある。一方、ヒト慢性膵炎では膵血流が低下している^{3,4)}、さらに慢性エタノール投与により膵臓(膵腺房細胞, ラ氏島)は低酸素状態となることが知られている⁵⁾。われわれは自然発症慢性膵炎モデルであるWBN/Kobラットの膵臓において、間質に存在する紡錘形の α -SMA陽性細胞がhypoxyprobe-1にも染色されたことから、PSCsは低酸素状態になっていること、さらにPSCsを低酸素条件下で培養すると増殖・活性化しコラーゲン産生が亢進することから、慢性膵炎では膵血流の低下が膵局所の低酸素状態を惹起し、膵線維化が進展・増悪する可能性があることを報告し

た。一方Hypoxia-inducible factor (HIF) -1は低酸素環境下で発現し各種解糖系酵素、グルコース輸送蛋白、血管内皮増殖因子(VEGF)、造血因子エリスロポイエチンなど、多くの遺伝子発現を転写レベルで制御する転写因子である。今回われわれは低酸素条件下で培養したPSCsにおけるHIF-1の発現について検討を行った。

B. 研究方法

自然発症慢性膵炎モデルであるWBN/Kobラット(20週齢)を犠牲死させ膵臓を摘出しHE染色、Azan染色、 α -SMA染色、およびHIF-1 α 染色で組織学的検討を行った。対照群として20週齢のWistar系雄性ラットにて同様の組織学的検討を行った。

さらに、Wistar系雄性ラット(200～250g)より膵臓を摘出し、既報に準じて¹⁾ PSCsを単離、培養した。実験には2～3継代培養後のPSCsを実験に供した。10%牛胎児血清(FBS)加Dulbecco's modified eagle medium (DMEM) で

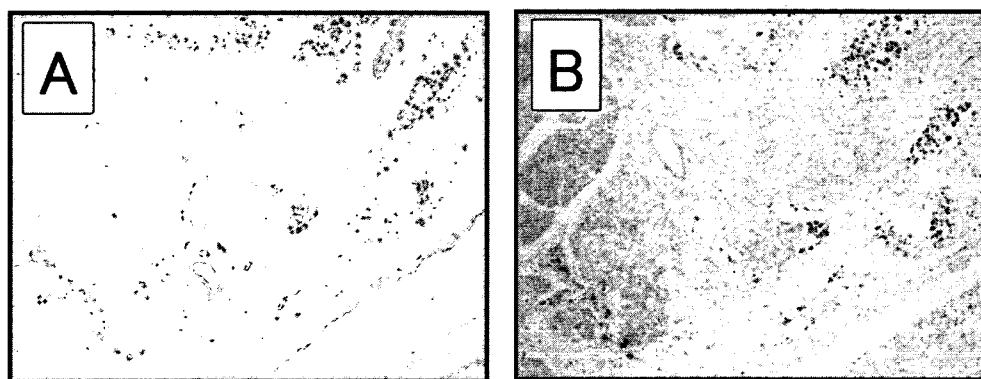


図1 WBN/Kobラット膵の組織学的検討

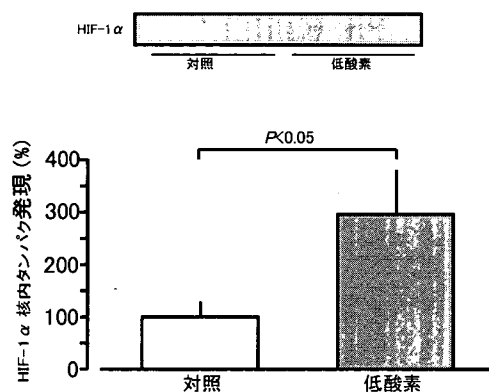


図2 低酸素(3% O₂)条件下で培養したPSCsのHIF-1α核内タンパク発現に与える影響

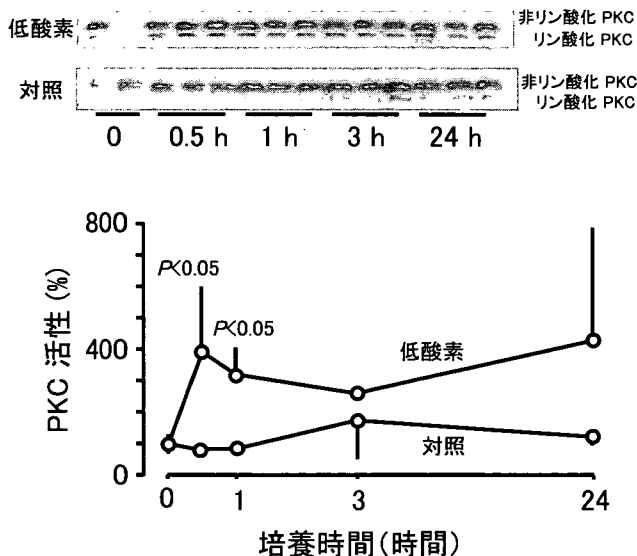


図3 低酸素(3% O₂)条件下で培養したPSCsにおけるPKC活性

24時間細胞を培養した後、0.1% FBS加DMEMに培地を変更しさらに24時間培養した。その後、低酸素状態(3% O₂)でPSCsを培養し以下の項目を検討した。1) HIF-1α核内タンパクの発現量をWestern blot法にて、2) PKC活性をPepTag® Non-Radioactive Protein Kinase Assayにて、3) HIF-1α, I型プロコラーゲンα1 mRNAの発現

量をreal-time PCR法、でそれぞれ検討した。実験には2~3継代培養後のPSCsを実験に供した。なお、本実験は、本学の動物実験および飼育倫理委員会の承認を得(承認番号: AE05-004)、動物愛護の配慮のもとに行った。

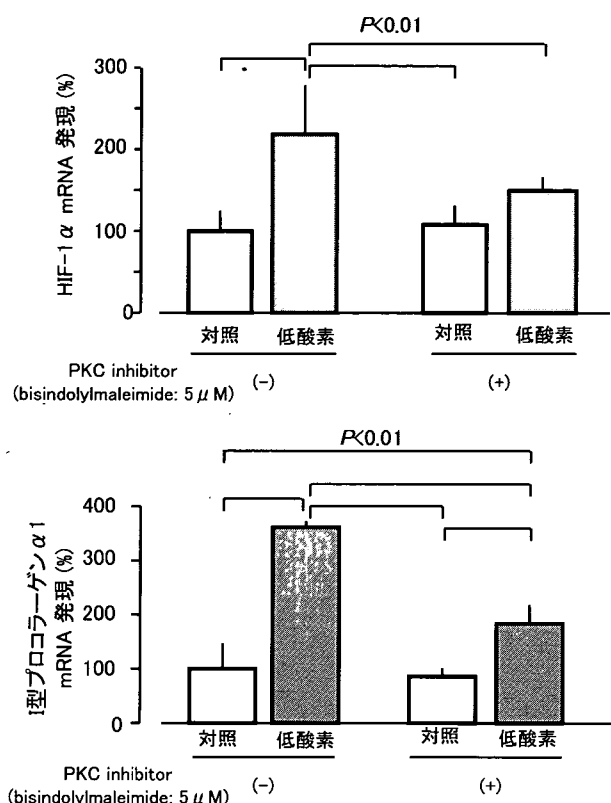


図4 低酸素(3% O₂)条件下で培養したPSCsにおいてPKC阻害剤がHIF-1 α 、I型プロコラーゲン α 1 mRNA発現に与える影響

C. 研究結果

WBN/Kobラットの膵組織は膵実質の脱落、小葉間の線維化を認め慢性膵炎の組織像を呈しており、免疫組織学的染色法で α -SMA (図1A)は脈間周囲と間質に存在する紡錘形の細胞が染色され、HIF-1 α (図1B)は間質の紡錘形の細胞核が染色されていた。対照群では脈管周囲に α -SMA陽性細胞を認めるのみで、HIF-1 α の染色は認めなかった。

PSCsを低酸素条件下で培養すると、培養24時間後に通常培養と比較しHIF-1 α 核内タンパク量が有意に増加した(図2)。また、低酸素条件下で培養を行ったPSCsは通常培養と比較し、PKC活性の有意な増加が見られた(図3)。PSCsのHIF-1 α 、I型プロコラーゲン α 1 mRNAの発現量は、低酸素条件下の培養により有意に増加した。さらにPKC阻害剤によって、低酸素条件下の培養で誘導されるHIF-1 α 、I型プロコラーゲン α 1 mRNA発現の増加は抑制された(図4)。

D. 考察

自然発症慢性膵炎モデルであるWBN/Kob

ラットの膵臓において、間質に存在する紡錘形の α -SMA陽性細胞と一致した部位にHIF-1 α も染色されており、低酸素条件下で培養をしたPSCsはHIF-1 α タンパクの発現が有意に増加していた。HIF-1は低酸素刺激により、各種解糖系酵素、グルコース輸送蛋白、血管内皮増殖因子(VEGF)、造血因子エリスロポイエチンなど、多くの遺伝子発現を転写レベルで制御することが知られている。PSCsと肝星細胞(HSCs)は遺伝的相同性が極めて高いことが知られているが、PSCsにおいてHSCsよりも増強して認められていた遺伝子の一つにHIF-1 α がある⁶⁾。低酸素刺激が膵線維化およびPSCs活性化の刺激因子として重要であるとともに、膵臓における何らかの臓器特異性を示している可能性があると考えられる。

また、低酸素刺激で増加したHIF-1 α 、I型プロコラーゲン α 1 mRNA発現は、PKC阻害剤の投与によって有意に抑制されたことから、低酸素刺激で誘導されるHIF-1 α 発現、コラーゲン合成にPKCが重要な役割を果たしていると考えられた。腎臓における線維芽細胞の検討においても、低酸素刺激によりHIFはPKCやチロシンキナーゼを介して誘導され、SMA発現や細胞外基質の合成を調節していることが報告されている⁷⁾。

慢性膵炎では膵血流の低下が膵局所の低酸素状態を惹起し、PSCsが活性化されて膵線維化が進展・増悪すると考えられるが、低酸素刺激による膵線維化の進展増悪にはHIF-1やPKCの関与が重要であると推測される。低酸素誘導遺伝子の制御機構は膵線維化治療の標的となる可能性もあり、今後さらなる解析が必要である。

E. 結論

ラットPSCsにおいて、低酸素条件下で誘導されるHIF-1 α 、コラーゲン発現量の増加にはPKCを介している可能性が示唆された。

F. 参考文献

1. Apte MV, Haber PS, Applegate TL, Norton ID, Mc Caughan GW, Korsten MA, Pirola RC, Wilson JS. Periacinar stellate shaped cells in rat pancre-

as: identification, isolation, and culture. Gut 1998; 43: 128-133.

2. Bachem MG, Schneider E, Gross H, Weidenbach H, Schmid RM, Menke A, Siech M, Beger H, Grunert A, Adler G. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. Gastroenterology 1998; 115: 421-432.
3. Schilling MK, Redaelli C, Reber PU, Friess H, Signer C, Stoupis C, Buchler MW. Microcirculation in chronic alcoholic pancreatitis: a laser Doppler flow study. Pancreas 1999; 19: 21-25.
4. Lewis MP, Lo SK, Reber PU, Patel A, Gloor B, Todd KE, Toyama MT, Sherman S, Ashley SW, Reber HA. Endoscopic measurement of pancreatic tissue perfusion in patients with chronic pancreatitis and control patients. Gastrointest Endosc 2000; 51: 195-199.
5. McKim SE, Uesugi T, Raleigh JA, McClain CJ, Arteel GE. Chronic intragastric alcohol exposure causes hypoxia and oxidative stress in the rat pancreas. Arch Biochem Biophys 2003; 417: 34-43.
6. Buchholz M, Kestler HA, Holzmann K, Ellenrieder V, Schneiderhan W, Siech M, Adler G, Bachem MG, Gress TM. Transcriptome analysis of human hepatic and pancreatic stellate cells: organ-specific variations of a common transcriptional phenotype. J Mol Med 2005; 83: 795-805.
7. Norman JT, Clark IM, Garcia PL. Hypoxia promotes fibrogenesis in human renal fibroblasts. Kidney Int 2000; 58: 2351-2366.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 浅海 洋, 渡邊史郎, 大槻 眞: 脾星細胞 低酸素. 肝胆脾 2007; 55: 1223-1229.

2. 学会発表

- 1) 渡邊史郎, 浅海 洋, 野見山陽子, 田口雅史, 田代充生, 木原康之, 中村早人, 大槻 眞. 第92回日本消化器病学会総会, 北九州 2006年4月20-22日

- 2) Watanabe S, Nagashio Y, Asaumi H, Nomiya Y, Taguchi M, Kihara Y, Nakamura H, Otsuki M. The effect of hypoxia on rat pancreatic stellate cells. The 38th annual meeting of the American Pancreatic Association, Chicago, U.S.A. 2007年11月1-3日

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

膵外分泌機能の再生をめざした基礎研究

研究報告者 船越顕博 国立病院機構九州がんセンター消化器内科 医長

共同研究者

川波賢子（国立病院機構九州がんセンター消化器内科）

瀧口総一（国立病院機構九州がんセンター臨床研究部）

宮坂京子（東京都老人総合研究所臨床生理）

【研究要旨】

慢性膵炎の早期診断は依然難しく、原因の如何によらず進行した病態は、内外分泌両方の機能不全である。外分泌機能不全(食物の消化障害-栄養障害)に関しては、高力価の消化酵素剤の開発が行われてはいるが、外分泌腺再生の試みはあまり行われていない。本研究では、膵臓の幹細胞から膵外分泌細胞を再生させることなく、残存しているわずかな膵外分泌細胞の機能をよみがえらせて、膵外分泌機能の回復と改善を望むための手段を探索することを計画した。基礎実験ではラスシグナルに関係する分子の発現を調節することにより目的を達成できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

覚醒ラットでは腸管内のプロテアーゼが減少すると膵酵素分泌が増加する luminal feedback regulation という調節機構が存在する¹⁾。この調節機構は麻酔下には消失し、覚醒状態でのみ、認められる。膵液を腸管内から除外したり、種々のトリプシンインヒビターを経口的に与えたりすることにより腸管内のトリプシン活性が低下すると、腸管内分泌細胞からコレシストキニン(CCK)分泌が促され、膵臓のタンパク合成を促進し腺房細胞を肥大させる^{2,3)}。ヒトにおいてもトリプシンインヒビターの投与がCCK分泌を促すことができるという報告もあることから同様の膵栄養効果が想定されていた。しかしながら、1992年にCCK受容体がクローニングされ⁴⁾ヒト膵臓にはCCK-A受容体(R)が存在しないことが明らかになり、われわれも、ヒト膵腺房細胞はCCKに対して反応しないことを確認した⁵⁾。すなわち、ラットにはきわめて効果的なCCKによる膵栄養効果は、ヒトでは期待できないということである。

慢性膵炎の早期診断は依然難しく、原因の如何によらず進行した病態は、内外分泌両方の機能不全である。外分泌機能不全(食物の消化障害

—栄養障害)に関しては、高力価の消化酵素剤の開発が行われてはいるが、病態の深刻度が内分泌機能不全(糖尿病)ほどではないこともあり、外分泌腺再生の試みはあまり行われていない。本研究では、膵臓の幹細胞から膵外分泌細胞を再生させることなく、残存しているわずかな膵外分泌細胞の機能をよみがえらせて、膵外分泌機能の回復と改善を望むための手段を探索することを計画し、手段のひとつとして、ラス関連タンパク(KRAP)^{6,7)}の関与を調べた。

B. 研究方法

CCK-AR KO (homo -/-) および野生型 (wild +/+) マウス(♂ 10週齢)の白色脂肪、膵臓、肝臓からRNeasy Mini (Qiagen, Valencia, CA) を使用して total RNA の抽出を行い、- 80℃で保存した。

抽出した total RNA 0.5 μ g を用いて cDNA の合成を行った。合成反応はプライマーとして random hexamer を用い、ThermoScript RT-PCR System (Invitrogen, Carlsbad, CA) を使用して行った。

これら cDNA を用いて KRAP の mRNA 発現量を以下の試薬組成・サイクリング条件で ABI Prism 7000 sequence detection system (Applied

Biosystems, Foster City, CA) を用いて測定した (定量的リアルタイムPCR: 相対定量). KRAP の増幅には2ペアの場所の異なるプライマーペアを使用した. KRAP測定値のサンプル間補正には β -actin の値を用いた.

PCR reaction solution (1サンプル当り)		
cDNA solution (RNA12.5 ng 相当)		2 μ l
ROX reference Dye ($\times 50$) (Takara)		0.5 μ l
10 μ M Primer F		0.5 μ l
10 μ M Primer R		0.5 μ l
DEPC water (Ambion)		9 μ l
SYBR Premix Ex Taq (2 $\times$) (Takara)		12.5 μ l
Total		25 μ l
サイクリングの条件		
Denature	94 $^{\circ}$ C	10sec
i Denature	94 $^{\circ}$ C	5sec.
ii Annealing and extension	60 $^{\circ}$ C	31sec.
i-ii $\times 40$ cycles		

C. 研究結果

KRAP 発現を調節するための第一歩として, マウス KRAP mRNA 発現量の Real-Time PCR による定量法の確立を行い, 2オーダーの範囲で十分に直線性のある KRAP mRNA の定量システムが確立できた.

CCK-AR KO マウス (homo -/-) と野生型マウス (wild +/+) の各組織 (白色脂肪, 膵臓, 肝臓) において KRAP 発現量の比較を行ったところ, 膵臓, 肝臓では差が見られなかったが, 白色脂肪では, CCK-AR KO マウス (homo -/-) の方が約2倍に増えていた (図1).

D. 考察

1960年に Epidermal growth factor (EGF) が発見され, その受容体が tyrosin kinase (TyK) であることがわかり, TyK 活性をもつ受容体からのシグナルを中継する Ras タンパクを作る ras 遺伝子が同定された. ヒトの癌では, ras 遺伝子のコドン 12, 13, 61 のアミノ酸の変化が発見されており, いずれの変異も GTPase 活性が低下し, 細胞増殖のシグナルが出続ける. 実際に TyK 系のシグナル分子は抗癌剤の分子標的とされている⁸⁾. 組織の再生を期待すれば同時に「増殖—癌化」という問題が表裏一体として存在する.

KRAP 遺伝子 KO マウス膵臓ではタンパクと消化酵素含有量は増加しているものの, DNA 量は増加しておらず, 腺房細胞の肥大は生じても増殖は起きていない (未発表) ことから, 表現系に至る分子メカニズムと, このタンパクの生理的役割を明らかにすることが膵臓の外分泌機能の再生に向けてひとつの突破口となる可能性がある.

2001年 EGFR の negative regulator として EGFR-related peptide (ERRP) がクローニングされ⁹⁾, 膵臓癌 cell line の細胞増殖を抑制し apoptosis を起こすことが報告されている¹⁰⁾. したがって KRAP が EGF 系シグナル伝達経路に関与し, 増殖に至る経路の一部を抑制しつつ蛋白合成を促進する経路に作用する可能性も考えられる.

膵臓は生体内で機能的に最も大きい消化酵素分泌器官であり同時に血糖調節に不可欠な内分泌器官である. 内外分泌機能は相互に影響し, 膵臓のランゲルハンス島周囲の外分泌細胞はインスリンの影響を受けて肥大し (ハロー効果), アルコール多飲による障害では外分泌機能不全が最初に生じ, 内分泌機能不全 (膵性糖尿病) に至る. I 型糖尿病の治療として, 膵島移植や臓器移植が試みられるようになってきた. しかしながら, 膵性糖尿病は, インスリンのみでなくグルカゴンも欠乏していること, 消化酵素の不足により消化吸収不全: 炭水化物分解能の低下—糖吸収障害などにより血糖調節が困難で, 日常生活の中で低血糖を起こしやすいという問題がある. また慢性膵炎の原因としてアルコール多飲がもっとも多い (男性では 70% 近い) が, 断酒の難しさも影響して, 慢性膵炎の死亡率は, 癌などの悪性疾患ではないにもかかわらず 30% 前後と高い. 本研究により, 膵外分泌腺の増殖や数の増加はなくても, 膵外分泌機能が日常生活を維持できるレベルまで回復させることが可能となれば, 慢性的な医療費の消費を減少させることができる.

CCK-ARKO マウスは 12 カ月齢で 30% に胆石が生じるが¹¹⁾, 6 カ月齢では CCK に対する酵素分泌が生じない以外に膵機能の異常や発育障害, その他の消化器系機能異常はみられない. KRAP は, 80% 以上の相同性をもってヒトにも認められる. CCK-ARKO マウスにおいて, KRAP 発現

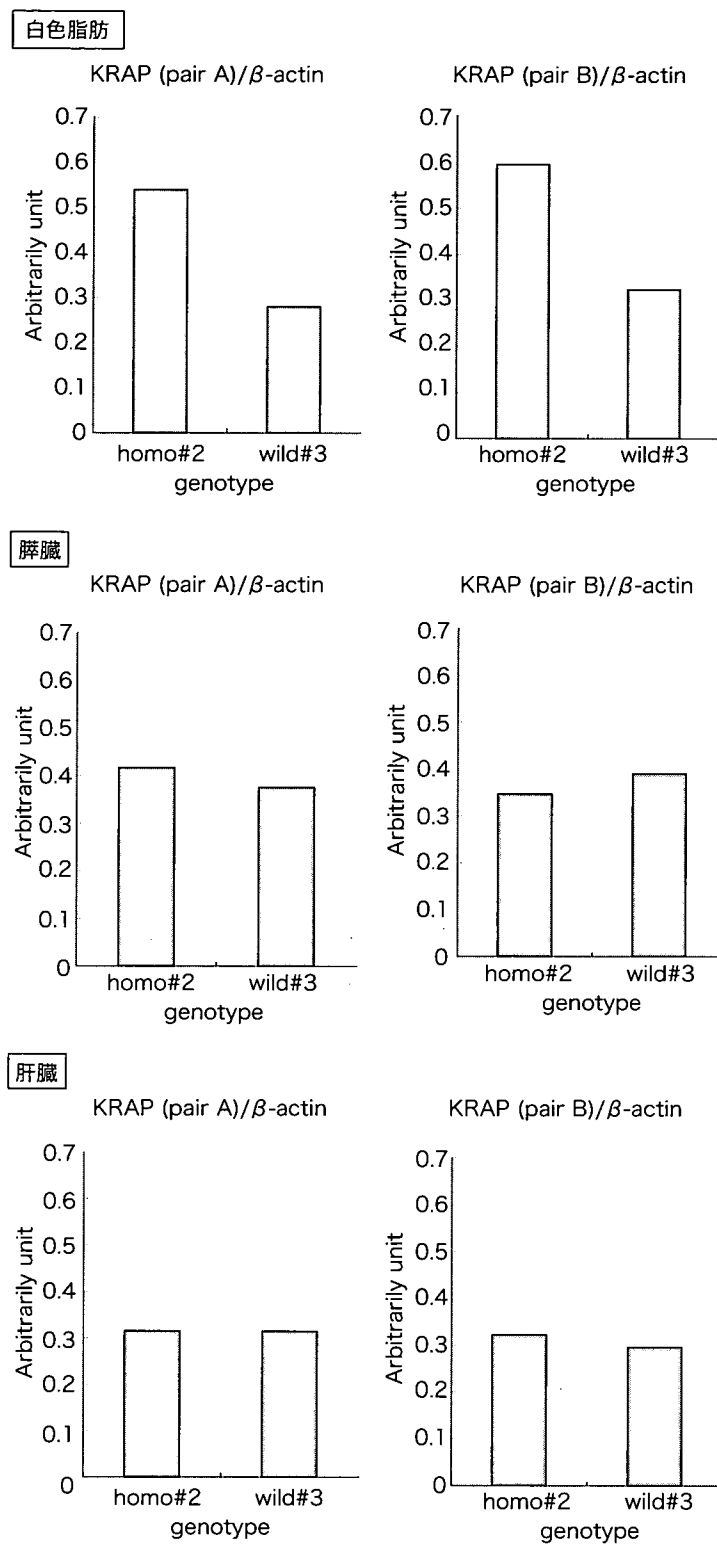


図1 CCK-AR KO マウス (homo -/-) と野生型マウス (wild +/+) の各組織における KRAP 発現の Real-Time PCR による比較

を調節する(低下させる)手段をみつけることができれば, CCK-ARを持たないヒト脾臓への応用を考えることができる. 今回CCK-AR KO マウスにおいて, KRAP発現を調節するための第一歩として, マウスKRAP mRNA発現量のReal-Time PCRによる定量法の確立を行い, CCK-AR KO マウス (homo -/-) と野生型マウス (wild

+ / +) の各組織(白色脂肪, 脾臓, 肝臓)における KRAP mRNA 発現量の比較を行った. その結果, 約2オーダーの範囲で十分に直線性のある KRAP mRNAの定量システムが確立できた. 次に, この定量システムを用いてCCK-AR KO マウス (homo -/-) と野生型マウス (wild + / +) の各組織(白色脂肪, 脾臓, 肝臓)においてKRAP発現量

の比較を行ったところ、膵臓、肝臓では差が見られなかったが、白色脂肪では、CCK-AR KO マウス (homo -/-) の方が約2倍に増えていた。これより CCK-AR KO マウス (homo -/-) では、エネルギー代謝回転に何らかの変化がある可能性が示唆される。各臓器間での KRAP 発現量の比較は厳密にはできないが、各グラフの縦軸の値からみて野生型での発現量はほぼ同程度であることが予想される。現時点での結果はプレリミナリーであるので、今後マウスの種類(CCK-BR KO, CCK-ARBR KO)および数を増やした検討、性差、年齢差を考慮した検討をしていくことが必要である。また内部標準遺伝子としては、 β -actin を使用したが、他の遺伝子での検討も必要である。

E. 結論

膵臓の幹細胞から、残存しているわずかな膵外分泌細胞の機能をよみがえらせて、膵外分泌機能の回復と改善を望むための手段を探索することを計画し、基礎実験ではラスシグナルに関係する分子の発現を調節することにより目的を達成できる可能性が示唆された。

F. 参考文献

1. Green GM, Lyman RL. Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion as a mechanism for trypsin inhibitor-induced hypersecretion in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1972; 140: 6-12.
2. Miyasaka K, Nakamura R, Kitani K. Effects of trypsin inhibitor (camostat) on pancreas and CCK release in young and old female rats. *J Gerontology* 1989; 44: M136-140.
3. Miyasaka K, Sasaki N, Funakoshi A, Matsumoto M, Kitani K. Two mechanisms of inhibition by bile on luminal feedback regulation of rat pancreas. *Gastroenterology* 1993; 104: 1780-1785.
4. Wank SA, Harkins R, Jensen RT, Shapira H, de Weerth A, Slattery T. Purification, molecular cloning, and functional expression of the cholecystokinin receptor from rat pancreas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 3125-3129.
5. Miyasaka K, Shinozaki H, Jimi A, Funakoshi A. Amylase secretion from dispersed human pancre-

atic acini: neither cholecystokinin A nor cholecystokinin B receptors mediate amylase secretion in vitro. *Pancreas* 2002; 25: 161-165.

6. Shirasawa S, Furuse M, Yokoyama N, Sasazuki T. Altered growth of human colon cancer cell lines disrupted at activated Ki-ras. *Science* 1992; 260: 85-88.
7. Inokuchi J, Komiya M, Baba I, Naito S, Sasazuki T, Shirasawa S. Deregulated expression of KRAP, a novel gene encoding actin-interacting protein, in human colon cancer cells. *J Hum Genet* 2004; 49: 46-52.
8. Krause D S, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005; 353: 172-187.
9. Yu Y, Rishi AK, Turner JR, Liu D, Black ED, Moshier JA, Majumdar AP. Cloning of a novel EGFR-related peptide: a putative negative regulator of EGFR. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280: C1083-1089.
10. Zhang Y, Banerjee S, Wang ZW, Marciniak DJ, Majumdar AP, Sarkar FH. Epidermal growth factor receptor-related protein inhibits cell growth and induces apoptosis of BxPC3 pancreatic cancer cells. *Cancer Res* 2005; 65: 3877-3882.
11. Sato N, Miyasaka K, Suzuki S, Kanai S, Ohta M, Kawanami T, Yoshida Y, Takiguchi S, Noda T, Takata Y, Funakoshi A. Lack of cholecystokinin-A receptor enhanced gallstone formation: a study in CCK-A receptor gene knockout mice. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1944-1947.

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，特に臨床的疑診例と Functional Dyspepsia (FD) との鑑別診断

研究報告者 伊藤敏文 関西労災病院第7内科 部長

共同研究者

三善英知（大阪大学大学院保健学専攻機能診断科学）

【研究要旨】

慢性膵炎，特に臨床的疑診例の潜在性を報告してきたが，Functional Dyspepsia (FD)との鑑別が十分に行われているとはいえない。持続する上腹部症状を主訴とする外来初診受診症例における慢性膵炎についてその臨床的特徴の解析とFDとの鑑別についての検討を加えた。その結果，画像診断の重要性とともに，血清アミラーゼのみでなく複数の血清膵酵素検査が必要であることが認められた。また，問診を点数化することにより，他疾患との鑑別や治療効果の判定に有用である可能性も示された。

A. 研究目的

種々の上腹部症状を呈し，明らかな器質的疾患を認めない機能性消化器疾患(functional dyspepsia (FD))の増加は注目されている¹⁾。FDを診断する際に上部消化管内視鏡検査，腹部超音波検査，血液検査等により，他の器質的疾患を除外することで診断される。実際，FDと考えられる症例を臨床で多く経験するが，その病態の解析は十分に進んでいるとはいえず，その頻度や診断法は依然として不明確である。一方，同様な種々の腹部症状を呈することが知られている疾患として慢性膵炎があり，慢性膵炎の診断基準に基づいて診断されている^{2,3)}。このような慢性膵炎，特に，臨床的疑診例は，従来考えられているより頻度が高いものの，診断に苦慮することが多く，その疾患の潜在性を報告し，また，長期観察により，慢性膵炎の進行が，一定の頻度で認められることも併せて報告してきた^{4~7)}。こうした検討より，酸関連疾患，gastroesophageal reflux diseasesやpeptic ulcer等あるいはFDやnon-ulcer dyspepsiaを診断・治療する際には肝胆膵疾患の除外を正確にする必要が大きいと考えられる。

今回，FDと慢性膵炎の関連とその鑑別を明確にするため，持続する上腹部痛・圧痛等の上腹部症状を有する外来症例において，それぞれの臨床的特徴の解析を試みた。すなわち，FDの診

表1 対象症例の背景

性別(男/女)	40/41
年齢	21~85
平均±SD	53±17
中央値	55
観察期間	
平均±SD	112±90日
中央値	91日

断の際に，慢性膵炎，特に臨床的疑診例の潜在性を考慮したうえの診断が必要であることを検討の目的とし，4週間以上持続する上腹部症状を訴えた初診患者を対象として，症状を客観的に把握するため，消化器症状を持つ患者のための疾患特異的質問表であるGSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale)⁸⁾を使用するとともに，画像診断と血液生化学的検査を行い臨床的検討を加えた。

B. 研究方法

関西労災病院内科外来で6カ月間の外来初診症例より，4週間以上の持続する上腹部症状を認めた症例を解析した。集積症例は106例で，自覚症状はGSRSにより評価し，上部内視鏡検査，腹部超音波検査，血清膵酵素検査(アミラーゼ，トリプシン，リパーゼ)を施行し，解析した。

(倫理面の配慮)

関西労災病院倫理委員会により承認を受けた。患者情報は，性別・年齢のみにより処理し，個

表2 血清膵酵素の異常

	amylase (70例)	lipase (57例)	trypsin (66例)	elastase-I (49例)
平均±SD	100±178	74±307	419±432	277±537
検査値	23～1502	16～2350	170～3600	95～3800
異常例数	6例	7例	13例	5例
異常値	150～1502	54～2350	490～3600	460～3800

膵関連酵素の異常は合計17例認めた。

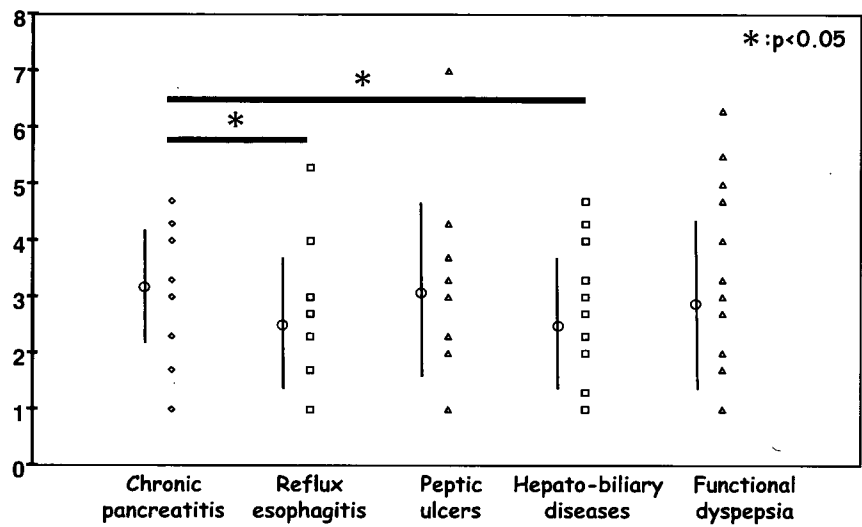


図1 GRS-腹痛の比較

初診時のGRSの腹痛に関する点数は慢性膵炎が、逆流性食道炎と肝胆道系疾患に比して有意に高かった。

全点数

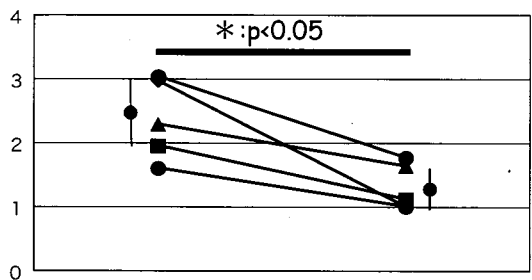
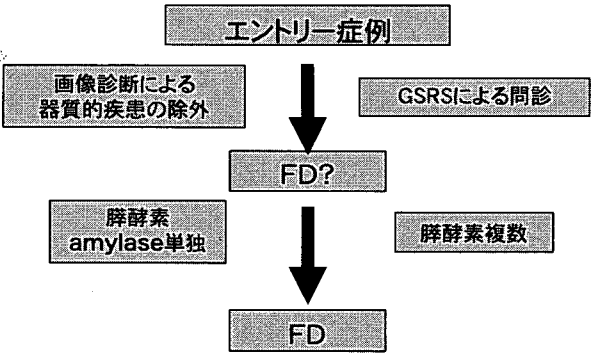


図2 慢性膵炎-GRSの改善

慢性膵炎症例のGRSによる自覚症状の経過観察し得た5例についてはプロトンポンプの投与がなされ、4週後にGRSの総得点の低下が有意差を持って認められた。



人情報は厳密に保護を行った。

C. 研究結果

106例の男女比は49：57であった。詳細に検討するために、106例中、GRS、QUESTの問診票の記載漏れがなく、上部内視鏡検査と腹部超音波検査をともに受診し、血清膵酵素アミラーゼ、トリプシン、リパーゼの測定もしえた症例での解析を行った。71例が解析対象となり、男女比は31：40であった。

その結果、FDとの診断は23例に認めた。この際の最終診断名は表2に示すような結果であった。この中で、慢性膵炎の診断については画像上の明らかな膵の異常はないが、膵酵素の異常を呈するいわゆる臨床的疑診例を含めると18例あり、アミラーゼ単独では10例にしかすぎないとの結果が得られた。また、表3に示すようにそれぞれ少数であるが、複数診断が得られた症例もあり、この点も注意が必要であると考えられた。

表4に示すように問診票による主訴の解析結

表3 診断病名

	アミラーゼ単独 による診断	膵関連酵素複数 による診断
逆流性食道炎	18	18
消化性潰瘍	11	11
消化管のガン	1	1
慢性膵炎	10	18
肝・胆疾患	20	20
FD	26	23

表4 複数合併例

逆流性食道炎／消化性潰瘍／肝・胆疾患	1
逆流性食道炎／消化性潰瘍	1
逆流性食道炎／慢性膵炎	3
逆流性食道炎／肝・胆疾患	3
消化性潰瘍／慢性膵炎	1
消化性潰瘍／肝・胆疾患	4
消化管のガン／肝・胆疾患	1
慢性膵炎／肝・胆疾患	6

表5 GSRsの比較

	酸逆流	腹痛	消化不良	下痢	便秘	全体
全症例	3.0±1.5	3.0±1.5	2.6±1.2	2.5±1.5	2.8±1.6	2.8±1.2
Chronic Pancreatitis (18 cases)	2.9±1.0	3.2±1.0	2.5±1.0	2.6±1.5	3.0±1.3	2.9±0.9
Non-Chronic Pancreatitis (53 cases)	3.0±1.6	2.9±1.5	2.7±1.3	2.6±1.6	2.9±1.7	2.8±1.3

果では、膵疾患では全般にスコアが高い傾向で認められ、特に腹痛は逆流性食道炎や肝胆道系疾患よりも有意に高いことが認められた(図1)。GSRsによる経過観察が可能であった症例は5例であった。GSRsの総点数はこの5例はプロトンポンプインヒビター投与されていたが、有意に自覚症状の改善を認めた(図2)。

D. 考察

われわれが従来、報告してきたように器質的疾患である慢性膵炎は、潜在性が高く、臨床的疑診例から準確診・確診へと一定の頻度で進行していくと考えられる。また、FDの診断では、膵疾患の除外としては画像診断と血清アミラーゼによる診断法が主に用いられていることは、膵疾患のとらえ方としては不十分と考えられる。したがって、今回の検討も含めて考えていくと、膵疾患の診断の際、血液生化学検査としては、複数の血清膵酵素による診断が必要であると考

えられた。今回の検討により、腹部症状を呈する際の鑑別疾患として慢性膵炎、特に慢性膵炎臨床的疑診例という病態も念頭に置く必要があり、FDの診断を行うに際しては画像診断に加えて、慢性膵炎疑診例の潜在性を考慮し、アミラーゼのみでなく他の血清膵酵素検査を積極的に組み合わせての鑑別診断の必要性が高いことが示された。GSRs等の問診による自覚症の評価の数値化も今後考慮しての検討が重要であると考えられた。加えて、FDと診断されていた例に慢性膵炎臨床的疑診例が含まれている可能性が示唆された。しかしながら、FDの概念にあてはまる症例も多くあることは否めない事実であり、それぞれの器質的疾患を正確に診断し治療に反映することは、当然であるとともに、FDに対する診断と治療に関してもさらに検討を加える必要があると考えられる。

E. 結論

持続する腹部症状を有する症例の診断に際しては画像診断に加えて、慢性膵炎特に慢性膵炎疑診例の潜在性を考慮し、アミラーゼのみでなく他の血清膵酵素検査を積極的に組み合わせての鑑別診断の必要性が提示された。加えて、FDと診断されていた症例に慢性膵炎臨床的疑診例が含まれている可能性が示唆された。

F. 文献

1. Colin-Jones DG. Management of Dyspepsia- Report of Working Party. Lancet 1988; 1: 576-579.
2. 慢性膵炎臨床診断基準検討委員会. 慢性膵炎臨床診断 (日本膵臓学会). 膵臓 1995; 14: 69-74.
3. 日本膵臓学会. 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準 2001. 膵臓 2001; 16: 560-561.
4. 伊藤敏文, 鎌田武信. 潜在的慢性膵炎患者の臨床的検討. 消化器科 2003; 36: 515-522 (訂正記事 消化器科 2003; 37).
5. 伊藤敏文, 鎌田武信. 慢性膵炎臨床的疑診例の潜在性と抗トリプシン剤による治療の有用性. 消化器科 2005; 40: 291-295.
6. 伊藤敏文. 慢性膵炎—今日の進歩, 治療: 予後の改善からみた適応と限界蛋白分解酵素阻害薬—予後への影響. 肝胆膵 2006; 53: 539-546.
7. 伊藤敏文. 機能性消化器疾患における慢性膵炎臨床的疑診例の潜在性. 消化器科 2006; 43: 516-519.
8. 本郷道夫, 福原俊一, Joseph Green. 消化器領域における QOL—日本語版 GSRS による QOL 評価—, 診断と治療 1999; 87: 731-736.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) 伊藤敏文, 中田悠紀, 戸田万生良, 日山智史, 山本政司, 中村剛之, 小森真人, 村田浩昭, 伊藤善基. 外来初診症例における慢性膵炎の臨床的特徴の解析と検討. 第 93 回日本消化器病学会総会, 青森 2007 年 4 月 19-21 日
 - 2) 伊藤敏文, 中田悠紀, 戸田万生良, 日山智史, 山本政司, 中村剛之, 小森真人, 村田浩昭, 伊

藤善基, 三善英知. Functional Dyspepsia (FD) と慢性膵炎の鑑別診断. 第 38 回日本膵臓学会大会, 福岡 2007 年 6 月 28-29 日

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

早期慢性膵炎のEUS診断における 正常膵実質所見 (fine reticular pattern) の意義

研究報告者 入澤篤志 福島県立医科大学内科学第二講座 准教授

共同研究者

佐藤 愛, 高木忠之, 渋谷悟朗, 大平弘正 (福島県立医科大学内科学第二講座)

【研究要旨】

超音波内視鏡(EUS)で膵実質を観察すると、正常膵実質はfine reticular pattern (FRP)を呈するとされる。また、EUSで観察される軽微な異常(hyperechoic fociやhyperechoic strands)は慢性膵炎のみならず、加齢等の変化としてもみられると考えられている。今回、EUSによる早期慢性膵炎診断におけるFRP所見の意義について検討した。過去5年間に、内視鏡的逆行性膵胆管造影(ERCP)とEUSを2カ月以内に施行された110名の患者を対象とし、おのおのの所見を対比させた。ERCPで正常膵管とされたのは86例(86/110:78.2%)で、異常所見が得られたのは24例(24/110:21.8%)であった。ERCPでの正常膵管群の中で、hyperechoic fociやhyperechoic strandsは46例(46/86:53.7%)に認められ、さらに、これら46例中10例(21.7%)ではFRPが観察されなかった。これらの症例が早期慢性膵炎である可能性が考えられ、FRPはEUSによる早期慢性膵炎診断における特異度を向上させる可能性が示唆された。

A. 研究目的

早期慢性膵炎の診断法として超音波内視鏡(endoscopic ultrasound; EUS)の有用性が報告^{1,2,3,4,5)}されている。しかし、早期慢性膵炎診断のgold standardが定まっておらずEUS診断の客観評価が困難なことが問題点としてあげられている。EUSは現存している画像診断機器の中では最も膵実質を詳細に観察できるが、EUSで描出される軽度の慢性膵炎所見が慢性膵炎による変化なのかまたは加齢等による変化⁶⁾なのか、この点に関しては常に曖昧さがつきまとう。すなわち、慢性膵炎診断におけるEUSは、感度は高いが特異度が低い検査手技であるといえる。

昨年度、われわれは早期慢性膵炎の臨床像を明らかにする目的で、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慢性膵炎の存在をEUSで検討⁷⁾した。結果として、それらの症状を持つ患者の66.7%で慢性膵炎のEUS診断基準に当てはまる所見が認められ、さらに、所見が認められた全例で正常膵実質を表すfine reticular pattern (FRP)³⁾が認められなかった。逆に慢性膵炎のEUS所見

が見られなかった例では全例でFRPが観察された。少数の検討ではあったが、これらのことから、EUSでの膵実質観察におけるFRPの存在はEUSで観察される慢性膵炎所見の有意性(加齢等の変化ではなく慢性膵炎としての変化)を示す指標になりえるのではないかと考えた。今回われわれは、FRPを正常膵実質所見と定義したうえで、EUSで早期慢性膵炎が疑われる患者におけるFRP観察の意義について検討した。

B. 研究方法

対象は、過去5年間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、慢性膵炎診断に限らず、EUSと内視鏡的逆行性膵胆管造影検査(endoscopic retrograde cholangiopancreatography; ERCP)が必要と判断され、両検査をほぼ同時期(2カ月以内)に施行された110名である。平均年齢は63.2±14.5歳(20～87歳)、男性64例、女性46例であった。膵癌や膵管内乳頭腫瘍等の膵腫瘍性病変を有する患者は除外した。

方法は、EUSとERCPを施行し両者の所見を

表1 ケンブリッジ分類別でのhyperechoic fociやhyperechoic strandsの観察頻度

EUS 所見	Cambridge 分類					total n=110
	normal n=86	equivocal n=7	mild n=3	moderate. n=7	severe n=7	
hyperechoic foci and/or strands	53.5% (46/86)	71.4% (5/7)	100% (3/3)	85.7% (6/7)	100% (7/7)	60.9% (67/110)

表2 ERCP正常・EUS異常の症例におけるFRPの有無

	fine reticular pattern (FRP)	
	+	-
ERCP 正常 かつ EUS 異常 (n=46)	78.3% (36/46)	21.7% (10/46)

ERCP 正常：ケンブリッジ分類で「normal」

EUS 異常：「hyperechoic foci」や「hyperechoic strands」が観察されるもの

対比させた。EUSでは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FRPの有無を観察した。CPのEUS所見としては、本研究班で慢性膵炎のEUS所見として提唱された13項目のうち、早期の変化として考えられるも加齢等の影響も否定できないと考えられるhyperechoic foci（点状高エコー）とhyperechoic strands（線状高エコー）に着目して検討した。ERCPは定型どおりの方法で施行し、膵管造影所見はCambridge classificationを用いて5段階(normal, equivocal, mild, moderate, severe)に分類した。
(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、倫理面の問題はないと考えた。EUSおよびERCPを施行する際には、各検査の必要性和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

ERCPで正常膵管とされたのは86例(86/110：78.2%)で、Cambridge classificationのequivocalを含む異常所見が得られたのは24例(24/110：21.8%)であった。また、EUSでは88例(88/110：80%)にFRPが観察された。

ERCPで正常膵管像を呈した群の中で、

hyperechoic fociやhyperechoic strandsは46例(46/86：53.7%)に認められた(表1)。この数値は、ERCP正常の中に膵実質変化のみをきたしている早期慢性膵炎が潜んでいる可能性を示している。さらに、これら46例中10例(21.7%)ではFRPが観察されておらず(表2)、これらの症例が早期慢性膵炎である可能性が考えられた。また、FRPが見られた症例で、正確診以上の診断基準を満たすEUS所見(膵管の蛇行拡張、石灰化、嚢胞、萎縮変形等)が観察された症例はなかった。

D. 考察

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^{1,2,3,4,5)}。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。ERCP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。しかし、早期慢性膵炎がその明確な診断基準がなく、EUS画像に関してもその客観的な評価が難しいことも相まって、EUS診断の有用性に関してはまだ議論されているのが実情である。

今回われわれは、EUSで観察される異常所見だけでなく、正常所見(FRP)にも着目し、EUSによる早期慢性膵炎診断におけるFRPの意義について検討した。今回の検討では、FRPは現行の基準で診断される慢性膵炎では観察されておらず、既報³⁾のごとくFRPは正常膵実質を表していると考えられる。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るとされており、病初期には正常な膵実質も残存している可能性が高い。しかし、昨年度にわれわれが本研究班で報告した「何らかの上腹部・背部症状を有しEUSで異常所見が見られている例では、その全例でFRPが観察されなかった」という結果⁷⁾から、EUSでその変化が捉えられるレベルの進行度である早期慢性膵炎であれば、軽度ながらも膵全体に慢性炎症・線維化が生じている可能性も考えられる。このように考えた場合、FRPが観察されることは、慢性膵炎のEUS所見が得られた場合にその所見が有意か否かの判断基準になり(慢性活動性炎症による変化か否か)、EUSによる早期慢性膵炎診断の特異度を上昇させる可能性がある。

今回の検討において、対象症例の78.3%にEUS異常所見とFRPが同時に観察されており、これらの例でのEUS異常所見は慢性膵炎所見として有意ではない可能性が考えられた。全例を経過観察できてはいないが、最長5年の観察で確診・準確診基準を満たす慢性膵炎に進行した症例はない。しかし、われわれがFRPとして捉えている所見についての客観的な裏付けが存在しておらず、今回の検討にあたって、これまでの研究における状況証拠から「FRP = 正常膵」として検討を行った。今後は、hyperechoic fociやhyperechoic strandsといったEUSで捉えている軽度の異常所見同様に、FRPに関しても組織学的検証も含めて画像の客観的評価が求められる。まだ検討段階ではあるが、以前から提唱されているEUSによる慢性膵炎診断基準にFRPの有無を加える(FRPがあればマイナス1ポイント)ことで、ERCP所見をgold standardとしたEUSの慢性膵炎診断能は向上する(データ未公開)。このことも含め、今後は慢性膵炎の病理組織学的な

進行にも関連させて、FRPについての検討も必要と思われる。

E. 結語

EUSによる早期慢性膵炎診断におけるFRP観察の意義について報告した。現時点では、EUSで捉えられる膵実質の微細な変化についてはその客観的評価が困難であり、早期慢性膵炎のEUS診断については問題点も多い。しかし、早期慢性膵炎の拾い上げといった観点からみればEUSに勝る画像診断がないことも事実である。今回の検討から、膵実質に観察されるFRPが拾い上げの精度をより高める可能性があることが示唆された。

F. 参考文献

1. Catalano MF, Geenen JE. Diagnosis of chronic pancreatitis by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 1998; 30 (Suppl 1) : A111-115.
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. 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.
5. 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.
6. Rajan E, Clain JE, Levy MJ, Norton ID, Wang KK, Wiersema MJ, Vazquez-Sequeiros E, Nelson

BJ, Jondal ML, Kendall RK, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Age-related changes in the pancreas identified by EUS: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 401-406.

3. その他

該当なし

7. 入澤篤志, 佐藤 愛, 高木忠之, 大平弘正. 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. 厚生労働省研究費補助金「難治性膵疾患に関する調査研究」平成 18 年度総括・分担研究報告書 (主任研究者 大槻 眞), 2007; 196-199.

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.

2. 学会発表

1. Yamao K, Irisawa A, Itoi T, Kitano M. New EUS modalities for diagnosis of chronic pancreatitis. International consensus meeting-endosonographic criteria of chronic pancreatitis-. Chicago 2007 April.
2. 入澤篤志. 超音波内視鏡による慢性膵炎診断ー早期慢性膵炎診断に向けてー. 第 38 回日本膵臓学会大会ランチョンセミナー, 福岡 2007 年 6 月 30 日
3. Irisawa A. What is early chronic pancreatitis? Role of Endoscopic Ultrasound. International Symposium on Classification of Chronic Pancreatitis: Definition and Diagnostic Criteria. 神戸 2007 年 10 月 17 日
4. Sato A, Irisawa A, Hikichi T, Katakura K, Shibukawa G, Takagi T, Wakatsuki T, Imamura H, Takahashi Y, Sato M, Koizumi M, Obara K, Ohira H. Changes in the early/mild pancreatitis identified by EUS. APDW 2007. 神戸.

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