

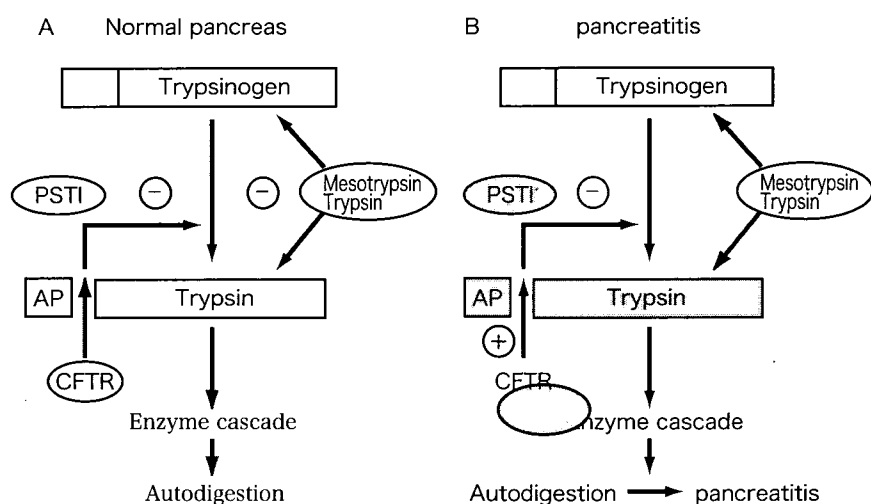


図1

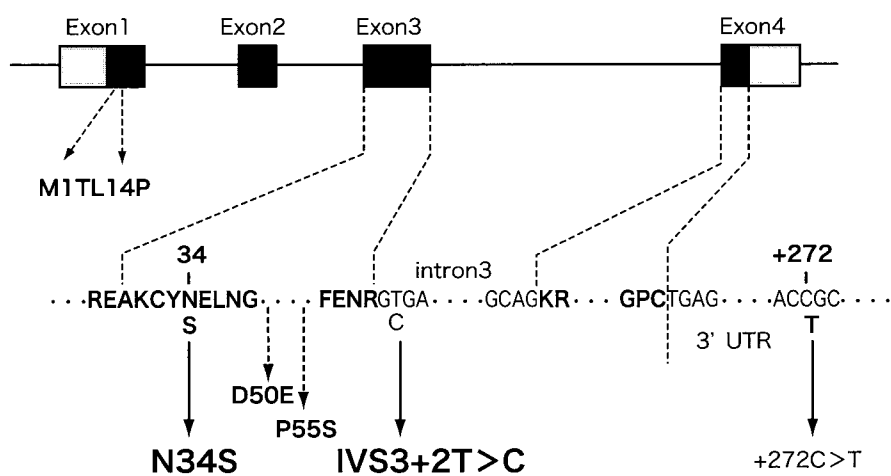


図2

表1 各症例におけるPSTI遺伝子変異と多型

部位	変異／多型	膵炎(n=88)	膵癌(n=217)	健常人(n=103)
Exon3	101A>G (N34S)	7 (7.95%)	4 (1.84%)	1 (0.97%)
	150T>G (D50E)	0	0	0
	160T>C (Y54H)	0	0	0
	163C>T (P55S)	0	0	0
	174C>T (C58C)	0	0	0
	194G>A (R65Q)	0	0	0
Intron3	IVS3+2T>C	2 (2.27%)	1 (0.46%)	0
Exon4	199C>T (R67C)	0	0	0
	231G>A (G77G)	0	0	0
3'UTR	272C>T	13 (14.77%)	36 (16.58%)	17 (16.5%)

る同意を得た。

膵炎，膵癌患者，健常人のgenomic DNAは，採取した末梢血から調整，抽出した。

PSTI遺伝子の変異と多型は，プロモーター領域から3'末端にかけて，これまでに20程見つかった。今回，最も報告が多い⁵⁾，日本人でも検出された⁶⁾ exon3に位置するN34S，intron3

に位置し，splicing異常に関連するとされるIVS3+2T>Cの変異について解析をすることにした。以下にPSTI遺伝子の構造を示す。

genomic DNAをテンプレートとして，ターゲットとなる領域を含むPCRを行い，増幅したDNAを精製後，ダイレクトシーケンスを行った。データ解析は， χ^2 独立性の検定およびフィッ

表2 慢性膵炎における N34S 変異の頻度 PSTI 遺伝子変異と多型

Etiology	n	total	ht	hm	frequency	allele frequency	p value
CP: Hereditary	4	0	0	0	0%	0%	—
Familial	4	1	0	0	25.00%	12.50%	0.0004
Idiopathic							
Total	44	3	2	1	6.82%	4.54%	0.0459
Early-onset	2	0	0	0	0%	0%	—
Late-onset	42	3	2	1	7.14%	4.76%	0.0395
Alcoholic	30	3	3	0	10.00%	5.00%	0.0108
Autoimmune	3	0	0	0	0%	0%	—
AP	3	0	0	0	0%	0%	—
Control	103	1	0	0	0.97%	0.48%	—

n=number of patients, ht=heterozygous, hm=homozygous

*p<0.05 was considered significant

表3 慢性膵炎における IVS3+2T>C 変異の頻度

Etiology	n	total	ht	hm	frequency	allele frequency	p value
CP: Hereditary	4	0	0	0	0%	0%	—
Familial	4	0	0	0	0%	0%	—
Idiopathic							
Total	44	1	1	0	2.27%	1.14%	0.124
Early-onset	2	0	0	0	0%	0%	—
Late-onset	42	1	1	0	2.38%	1.19%	0.116
Alcoholic	30	1	1	0	3.33%	5.00%	0.062
Autoimmune	3	0	0	0	0%	0%	—
AP	3	0	0	0	0%	0%	—
Control	103	0	0	0	0%	0%	—

n=number of patients, ht=heterozygous, hm=homozygous

表4 膵癌における N34S, IVS3+2T>C 変異の頻度

N34S	n	total	ht	hm	frequency	allele frequency	p value
Patients	217	4	4	0	1.84%	0.92%	0.5566
Control	103	1	1	0	0.97%	0.48%	—
IVS3+2T>C							
Patients	217	1	1	0	0.46%	0.23%	0.4923
Control	103	0	0	0	0%	0%	—

n=number of patients, ht=heterozygous, hm=homozygous

シャーの直接確立計算法を用いた。

C. 研究結果

慢性膵炎患者全体で7例(7.95%)のN34S変異が見つかった。膵癌患者では4例(1.84%)、対照とした健常人では1例(0.46%)のみにこの変異が見つかった。IVS3+2T>C変異は、膵炎で2例(2.27%)、膵癌で1例(0.46%)検出された。また、3'UTRに位置する多型、272C>Tの出現率は膵炎、膵癌、健常人の3群間で大きな差はなかった。(表

1)

膵炎における PSTI 遺伝子変異の内訳を表2, 3に示す。

N34S変異を持つ7例の患者のうち、家族性膵炎が1例(25%)、特発性3例(6.82%) (すべて非若年性で、うち1例はホモ接合体)、アルコール性3例(10%)であった。いずれのタイプの慢性膵炎でも、N34S変異の発現は対照に比べて有意に高率であった。また、IVS3+2T>C変異出現の内訳を見ると、特発性で1例(2.27%)、アルコール

性1例(3.33%)であった。

表4に膵癌患者における変異の内訳を示す。膵癌患者では4例のN34S変異(すべてヘテロ)、1例のIVS3+2T>C変異が検出されたが、いずれも対照との間に有意差は認められなかった。

D. 考察

本研究で検出した変異の全体をまとめると、家族性膵炎4例のうち1例(25%)、特発性慢性膵炎44例のうち4例(9.99%)、アルコール性30例のうち4例(13.3%)にN34S変異またはIVS3+2T>C変異が認められた。いずれのタイプの慢性膵炎でもPSTI遺伝子N34S変異の出現頻度は、膵癌、対照に比べて有意に高率であった。

膵分泌性PSTIは、膵臓の総トリプシン活性の20%を阻害する働きを持つ⁷⁾。N34SはPSTI遺伝子変異の中でも最も多く認められている⁵⁾が、asparagine⇒serineの置換はトリプシン阻害活性に影響しないとの報告⁸⁾があり、N34Sの病理的作用は定義しにくい。しかし、本研究の結果で、健常人と比較して慢性膵炎では高い頻度でPSTI遺伝子に変異が認められたことから、この変異が膵炎発症の閾値を下げる因子の一つになっている可能性が考えられる。

また、アルコール性慢性膵炎での検出率が特発性膵炎と比較して高かったことから、N34S異常を有する人で飲酒の嗜好がある場合、膵炎発症の危険性をさらに高めるのではないかと推察された。

一方、長期慢性膵炎は膵癌の合併が高い⁹⁾が、N34S変異の膵癌発症への関連ははっきりしなかった。

E. 結論

アルコール性慢性膵炎でのN34S変異を有する人は飲酒の嗜好がある場合、膵炎発症の危険性をさらに高める可能性がある。一方、慢性膵炎は膵癌のリスクが高いが、N34S変異の膵癌発症への関連は定かではない。

F. 参考文献

1. Witt H, Sahin-Toth M, Landt O, Chen JM, Kahne T, Drenth JP, Kukor Z, Szepessy E, Halangk W,

- Dahm S, Rohde K, Schulz HU, Le Marechal C, Akar N, Ammann RW, Truninger K, Bargetzi M, Bhatia E, Castellani C, Cavestro GM, Cerny M, Destro-Bisol G, Spedini G, Eiberg H, Jansen JB, Koudova M, Rausova E, Macek M Jr, Malats N, Real FX, Menzel HJ, Moral P, Galavotti R, Pignatti PF, Rickards O, Spicak J, Zarnescu NO, Bock W, Gress TM, Friess H, Ockenga J, Schmidt H, Pfutzer R, Lohr M, Simon P, Weiss FU, Lerch MM, Teich N, Keim V, Berg T, Wiedenmann B, Luck W, Groneberg DA, Becker M, Keil T, Kage A, Bernardova J, Braun M, Guldner C, Halangk J, Rosendahl J, Witt U, Treiber M, Nickel R, Ferec C. A degradation-sensitive anionic trypsinogen (PRSS2) variant protects against chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2006; 38: 668–673.
2. Teich N, Ockenga J, Keim V, Mossner J. Genetic risk factors in chronic pancreatitis. *J Gastroenterol* 2002; 37: 1–9.
3. Pfutzer RH, Barmada MM, Brunskill AP, Finch R, Hart PS, Neoptolemos J, Furey WF, Whitcomb DC. SPINK 1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000; 119: 615–623.
4. Witt H. Gene mutations in children with chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2001; 1: 432–438.
5. Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U, Landt O, Becker M. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2000; 25: 213–216.
6. Kume K, Masamune A, Mizutamari H, Kaneko K, Kikuta K, Satoh M, Satoh K, Kimura K, Suzuki N, Nagasaki Y, Horii A, Shimosegawa T. Mutations in the serine protease inhibitor Kazal type 1 (SPINK 1) gene in Japanese patients with pancreatitis. *Pancreatol* 2005; 5: 354–360.
7. Laskowski M Jr, Kato I. Protein inhibitors of proteinases. *Annu Rev Biochem* 1980; 49: 593–626.
8. Kuwata K, Hirota M, Shimizu H, Nakae M, Nishihara S, Takimoto A, Mitsushima K, Kikuchi N, Endo K, Inoue M, Ogawa M. Functional analysis of recombinant pancreatic secretory

trypsin inhibitor with amino-acid substitution. J Gastroenterol 2002; 37: 928-934.

9. 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: 74-79.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし

2. 学会発表

- 1) 川波賢子, 伊藤鉄英, 明石哲郎, 藤森 尚, 澄井俊彦, 宮坂京子, 中村光男, 船越顕博. 慢性膵炎及び膵癌症例における PSTI 遺伝子変異の解析. 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

慢性膵炎における血中可溶性fractalkine測定の有用性の検討

研究報告者 伊藤鉄英 九州大学大学院病態制御内科学 講師

共同研究者

安田幹彦, 大野隆真, 松尾 享, 中村太一, 加来豊馬, 河邊 顕, 五十嵐久人, 高柳涼一
(九州大学大学院病態制御内科学)

【研究要旨】

慢性膵炎は進行性の慢性疾患であり、持続・反復する膵炎により徐々に膵内外分泌障害をきたす疾患である。さらに慢性膵炎は、長期的には膵癌のリスクファクターの一つでもある。現在のところ慢性膵炎の早期発見に有効な検査法は存在せず、多くが進行した状態で発見されているのが現状である。慢性膵炎の膵機能検査、形態学的検査における異常所見は、かなり進行した慢性膵炎においてのみ認められるうえに、病像と必ずしも一致しない。したがって早期の慢性膵炎像も反映するような生物学的、機能的マーカーが望まれている。近年、新たなケモカインであるfractalkineが炎症早期に関与することが報告されているが、慢性膵炎において検討はなされていない。そこで本研究では慢性膵炎患者の血中soluble fractalkine (S-FRA)値に注目し、早期慢性膵炎の診断マーカーとしての有用性を検討した。慢性膵炎39例、急性膵炎4例および正常16例の59例を対象に、血中のS-FRA, MCP-1, TGF- β を測定した。さらに、慢性膵炎症例において膵萎縮群と膵非萎縮群の2群に分類し、血中S-FRA, MCP-1, TGF- β 値との関連を検討した。また、血中膵型アミラーゼ、膵型リパーゼの測定およびPFD試験(N-benzoyl-L-tylosyl- p-aminobenzoic acid test)を行い、血中S-FRA, MCP-1, TGF- β 値との相関を検討した。S-FRAは慢性膵炎群において有意な上昇を認め、比較的慢性膵炎の早期と思われる膵萎縮のない症例でのみ有意な上昇を認めた。また、血中膵酵素および膵機能検査であるPFD値などとの相関もなく、早期慢性膵炎の血清中に反映される診断マーカーとなり得る可能性が示唆された。今後、慢性膵炎症例を増やして、各症例における慢性膵炎重症度分類、膵形態別分類を行い、慢性膵炎早期群で血中S-FRA測定が有用であるか検証する必要があると思われる。

A. 研究目的

慢性膵炎は非可逆性の慢性炎症疾患で、進行すると膵外分泌不全、糖尿病を発症するだけではなく、膵癌の危険因子である^{1~3)}。そのため、早期に発見して治療を行い、膵炎の進展を予防する必要がある。しかし、早期慢性膵炎の診断は現在のところ非常に困難である。膵機能検査および形態学的検査での異常は、かなり進行した慢性膵炎においてのみ認められ、さらに慢性膵炎の病態と必ずしも一致しない^{4~8)}。したがって、早期の慢性膵炎像を反映するような簡便な生物学的、機能的マーカーが望まれている⁹⁾。われわれは新たなケモカインであるsoluble fractalkine (S-FRA)が発症初期より慢性膵炎の発症進展に関連があることを見いだしており、特に、血中S-FRA測定が早期慢性膵炎診断のマーカー

として有用であると推察される¹⁰⁾。本研究では慢性膵炎患者の血中S-FRA測定を行い、慢性炎症への関与が報告されているMCP-1, TGF- β 値と比較し、血中S-FRA測定が早期慢性膵炎の診断マーカーとして有用性を検討する。

B. 研究方法

慢性膵炎39例、急性膵炎4例および正常16例の59例を対象に、血中のS-FRA, MCP-1, TGF- β を測定した。さらに、慢性膵炎症例において腹部CT検査を施行し、膵萎縮群と膵非萎縮群の2群に分類し、血中S-FRA, MCP-1, TGF- β 値との関連を検討した。また、血中膵型アミラーゼ、膵型リパーゼの測定およびPFD試験(N-benzoyl-L-tylosyl- p-aminobenzoic acid test; BT-PABA)を行い、血中S-FRA, MCP-1, TGF- β 値との相関を

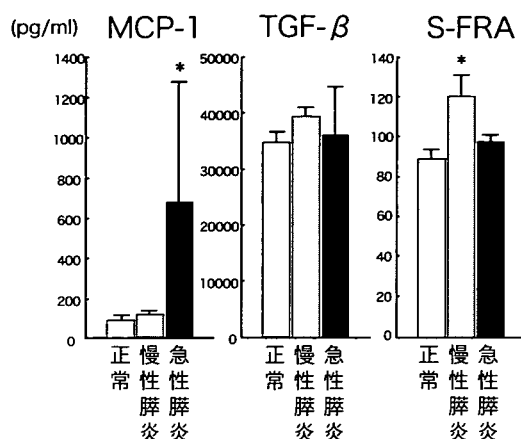


図1 膵炎における血中S-FRA値

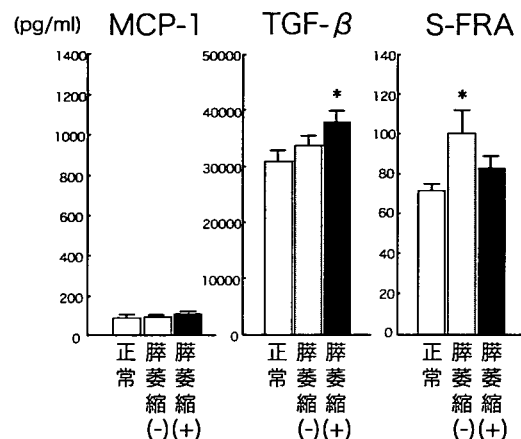


図2 慢性膵炎に伴う膵萎縮の有無による血中S-FRA値

表1 慢性膵炎患者における各種因子における血中S-FRA値との相関

	P-Value
MCP-1 vs TGF-β 1	0.2071
sFKN vs MCP-1	0.7324
TGF-β 1 vs sFKN	0.2071
MCP-1 vs P-Amy	0.7734
TGF-β 1 vs P-Amy	0.0749
sFKN vs P-Amy	0.6556
MCP-1 vs Lipase	0.2043
TGF-β 1 vs Lipase	0.8166
sFKN vs Lipase	0.5494
MCP-1 vs PFD	0.8727
MCP-1 vs PFD	0.1587
sFKN vs PFD	0.7121

Pearson's correlation coefficient,
Fisher's r to z.

表2 Fractalkine/CX₃CL1 および
fractalkine receptor/CX₃CR1 の発現

Fractalkine/CX ₃ CL1	
☐ Vascular endothelial cell	☐ Renal mesangial cell
☐ Smooth muscle cell	☐ Colonic epithelial cell
☐ Dendritic cell	☐ Bronchial epithelial cell
☐ Neuron	☐ Pancreatic stellate cell ?
Fractalkine receptor/CX ₃ CR1	
☐ Monocyte	☐ T cell
☐ NK cell	☐ Neuron
☐ Dendritic cell	☐ Microglia

検討した。なお、統計学的に危険度 $p < 0.05^*$ を有意とした。

(倫理面への配慮)

本研究は主任研究者の所属する九州大学医学研究院等倫理委員会で承認を受けた後(平成19年1月29日)、「疫学研究に関する倫理指針」(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第1号)に従い施行し、個人情報の保護に努めた。

C. 研究結果

1. 慢性膵炎患者におけるS-FRA値の検討

血中S-FRAは慢性膵炎患者のみ、MCP-1は急性膵炎のみで有意な上昇を認めた(図1)。一方、慢性膵炎患者を画像的に膵萎縮群と膵非萎縮群の2群に分類し同様に測定すると、TGF-βは慢

性膵炎が進行した膵萎縮群においてのみ、S-FRAは膵非萎縮群においてのみ有意な上昇を認めた(図2)。

2. 慢性膵炎患者における各種因子における相関
血中のS-FRA、MCP-1、TGF-β、膵型アミラーゼ、膵型リパーゼおよびPFD値との相関を検討したが、どの因子の間においても有意な相関は認めなかった(表1)。

D. 考察

慢性膵炎患者の年間受療者数は約4万5千人と推定されており、そのうち約25%が進行して消化吸収障害およびインスリンを必要とする糖尿病を合併し、それらに伴う栄養障害および免疫異常はQOLを著しく損なわせる¹¹⁾。慢性膵炎の死因では、約44%が悪性疾患で死亡しており、さらにその約25%は予後不良の膵癌で亡くなっている¹¹⁾。そのため、慢性膵炎を早期に発見して早期に治療することが重要と考えられる。しかし、実際には早期の慢性膵炎の診断は困難な

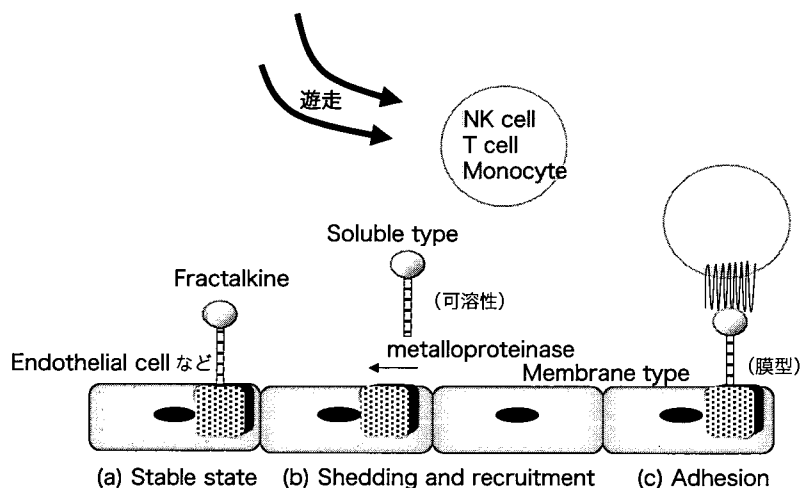


図3 Fractalkineの作用機序と部位 (文献10を改変)

表3 Fractalkineが関与する慢性炎症疾患

Rheumatoid arthritis
Glomerulonephritis
Bronchial asthma
Primary biliary cirrhosis
Crohn disease
Multiple sclerosis
Atopic dermatitis
Atherosclerosis
Chronic pancreatitis?

現況であり、一般診療の場においてはなかなか診断が得られず消化吸収障害、糖尿病または膵癌が発症して初めて診断されることが多く、有用で簡便な慢性膵炎早期診断のマーカーが望まれている。

FRAは、最近発見されたユニークなケモカインで¹²⁾、ケモカインと細胞接着の2つの活性を併せ持ち、各種臓器の上皮細胞、内皮細胞などからの発現が認められている(表2)^{13~18)}。膜結合型のmembrane FRA (M-FRA)は、細胞外領域がmetalloproteinaseによりsheddingされ、分泌型のS-FRAとなり、S-FRAは、CX3CR1を有するMonocyteなどに対する細胞遊走活性を示すことが分かっている(図3)。慢性炎症のある局所臓器(肝、肺、腎など)において、FRAの関与が最近注目されており、さらにさまざまな慢性炎症疾患において血中S-FRAが上昇するといった報告もされている(表3)^{19~26)}。膵の炎症疾患における血中S-FRAの動態に関する報告は今のところなく、慢性膵炎への関与が期待される。本研究では膵疾患患者の血中S-FRAを測定した。その

結果、S-FRAは慢性膵炎群において有意な上昇を認め、比較的慢性膵炎の早期と思われる膵萎縮のない症例でのみ有意な上昇を認めた。また、血中膵酵素および膵機能検査であるPFD値などとの相関もなく、早期慢性膵炎の血清中に反映される診断マーカーとなり得る可能性が示唆された。一方、慢性膵炎における膵線維化進展に関与するTGF- β は、比較的進行した膵萎縮を認める症例で上昇していた。今後、慢性膵炎症例を増やして、各症例における慢性膵炎重症度分類、膵形態別分類を行い、慢性膵炎早期群で本当に血中S-FRA測定が有用であるか検証する必要があると思われる。

E. 結論

血中S-FRA測定は早期慢性膵炎の血清中に反映される診断マーカーとなり得る可能性が示唆された。今後の詳細な検討が必要である。

F. 参考文献

- 1) Clain JE, Pearson RK. Diagnosis of chronic pancreatitis: is a gold standard necessary? Surg Clin North Am 1999; 79: 829-845.
- 2) Sarles H. Pancreatitis. Symposium of Marseille, 1963. Basel: Karger, 1965.
- 3) Sarner M. Pancreatitis definitions and classification. In: Go VLW, Di Magno EP, Gardner JD, Lebenthal E, Reber HA, Scheele GA, editors. The pancreas: pathobiology and disease. 2nd ed. New York: Raven; 1993. p575-580.

- 4) Chari ST, Singer MV. The problem of classification and staging of chronic pancreatitis. Proposals based on current knowledge of its natural history. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 949–960.
- 5) Nakano S, Horigauchi Y, Takeda T, Suzuki T, Nakajima S. Comparative diagnostic value of endoscopic pancreatography and pancreatic function tests. *Scand J Gastroenterol* 1974; 9: 383–390.
- 6) Heij HA, Obertop H, van Blankenstein M, Nix GA, Westbroek DL. Comparison of endoscopic retrograde pancreatography with functional and histologic changes in chronic pancreatitis. *Acta Radiol* 1987; 28: 289–293.
- 7) Malfertheiner P, Buchler M. Correlation of imaging and function in chronic pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 1989; 27: 51–64.
- 8) Lankisch PG, Seidensticker F, Otto J, Lubbers H, Mahlke R, Stockmann F, et al. Secretin-pancreozymin test (SPT) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): both are necessary for diagnosing or excluding chronic pancreatitis. *Pancreas* 1996; 12: 149–152.
- 9) Dimagno EP, Layer P. Human exocrine pancreatic enzyme secretion. In: Go VLW, Di Magno EP, Gardner JD, Lebenthal E, Reber HA, Scheele GA, editors. *The pancreas: pathobiology and disease*. 2nd ed. New York : Raven; 1993; p275–300.
- 10) Ito T. Can measurement of chemokines become useful biological and functional markers of early-stage chronic pancreatitis? *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 17: 72–77.
- 11) Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. *J Gastroenterol* 2003; 38 :315–326.
- 12) Bazan JF, Bacon KB, Hardiman G, Wang W, Soo K, Rossi D, et al. A new class of chemokine with a CX3C motif. *Nature* 1997; 385: 640–644.
- 13) Chapman GA, Moores K, Harrison D, Campbell CA, Stewart BR, Strijbos PJ. Fractalkine cleavage from neuronal membranes represents an acute event in the inflammatory response to excitotoxic brain damage. *J Neurosci* 2000; 20: RC87: 1–5.
- 14) Imai T, Hieshima K, Haskell C, Baba M, Nagira M, Nishimura M, et al. Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion. *Cell* 1997; 91: 521–530.
- 15) Combadiere C, Salzwedel K, Smith ED, Tiffany HL, Berger EA, Murphy PM. Identification of CX3CR1: a chemotactic receptor for the human CX3C chemokine fractalkine and a fusion coreceptor for HIV-1. *J Biol Chem* 1998; 273: 23799–23804.
- 16) Ludwig A, Berkhout T, Moores K, Groot P, Chapman G. Fractalkine is expressed by smooth muscle cells in response to IFN- γ and TNF- α and is modulated by metalloproteinase activity. *J Immunol* 2002; 15;168: 604–612.
- 17) Fong AM, Robinson LA, Steeber DA, Tedder TF, Yoshie O, Imai T, et al. Fractalkine and CX3CR1 mediate a novel mechanism of leukocyte capture, firm adhesion, and activation under physiologic flow. *J Exp Med* 1998; 188: 1413–1419.
- 18) Haskell CA, Cleary MD, Charo IF. Unique role of the chemokine domain of fractalkine in cell capture. *J Biol Chem* 2000; 275: 34183–34189.
- 19) Volin MV, Woods JM, Amin MA, Connors MA, Harlow LA, Koch AE. Fractalkine: a novel angiogenic chemokine in rheumatoid arthritis. *Am J Pathol* 2001; 159: 1521–1530.
- 20) Ito Y, Kawachi H, Morioka Y, Nakatsue T, Koike H, Ikezumi Y, et al. Fractalkine expression and the recruitment of CX3CR1+ cells in the prolonged mesangial proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 2002; 61: 2044–2057.
- 21) Rimaniol AC, Till SJ, Garcia G, Capel F, Godot V, Balabanian K, et al. The CX3C chemokine fractalkine in allergic asthma and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1139–1146.
- 22) Isse K, Harada K, Zen Y, Kamihira T, Shimoda S, Harada M, et al. Fractalkine and CX3CR1 are involved in the recruitment of intraepithelial lymphocytes of intrahepatic bile ducts. *Hepatology* 2005; 41: 506–516.
- 23) Brand S, Hofbauer K, Dambacher J, Schnitzler F,

- Staudinger T, Pfennig S, et al. Increased expression of the chemokine fractalkine in Crohn's disease and association of the fractalkine receptor T280M polymorphism with a fibrostenosing disease Phenotype. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 99–106.
- 24) Hulshof S, van Haastert ES, Kuipers HF, van den Elsen PJ, De Groot CJ, van der Valk P, et al. CX3CL1 and CX3CR1 expression in human brain tissue: noninflammatory control versus multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62: 899–907.
- 25) Echigo T, Hasegawa M, Shimada Y, Takehara K, Sato S. Expression of fractalkine and its receptor, CX3CR1, in atopic dermatitis: possible contribution to skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 940–948.
- 26) Umehara H, Bloom ET, Okazaki T, Nagano Y, Yoshie O, Imai T. Fractalkine in vascular biology: from basic research to clinical disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 34–40.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito T. Can measurement of chemokines become useful biological and functional markers of early-stage chronic pancreatitis? *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 17: 72–77.

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

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、2つの集団を対象に検討した。1つ目の対象は2001年に健診センターで職域健診を受診した者のうちオプション検査にて腹部CT検査を実施した者を対象としたもので、後向きの検討を行った。2つ目の対象は2008年から開始されるメタボリックシンドロームに関する特定健康診査の準備として、対象者全員に腹部CTと血中アディポネクチン検査を含めた生活習慣病健診を実施した集団である。単純CTによる膵画像では内臓脂肪面積が 100cm^2 以上の内臓脂肪蓄積者の19%に膵に脂肪沈着あるいは膵萎縮を認めた。一方、内臓脂肪面積が 100cm^2 未満の群ではわずか2～3%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。また、膵への脂肪沈着を認めた症例では血中アディポネクチン値は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。われわれは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、2つの集団を対象に検討した。1つ目の対象は2001年に健診センターで職域健診を受診した者のうちオプション検査にて腹部CT検査を実施した者を対象としたもので、後向きの検討を行った。2つ目の対象は2008年から開始されるメタボリックシンドロームに関する特定健康診査の準備として、対象者全員に腹部CT検査と血中アディポネクチン検査を含めた生活習慣病健診を実施した集団である。こ

の2つの集団を対象に内臓脂肪蓄積型肥満者における膵障害について検討した。

B. 研究方法

対象は、①2001年1～12月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職域健診を受診した者のうち、オプション検査にて腹部CT検査を実施した367名(男336名, 31名), ②2006年12月～2007年2月に腹部CT検査および血中アディポネクチン測定を含めた生活習慣病健診を受診した168名(男133名, 女35名), の2つの集団とした。

膵部での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 100cm^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 A 1c (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、

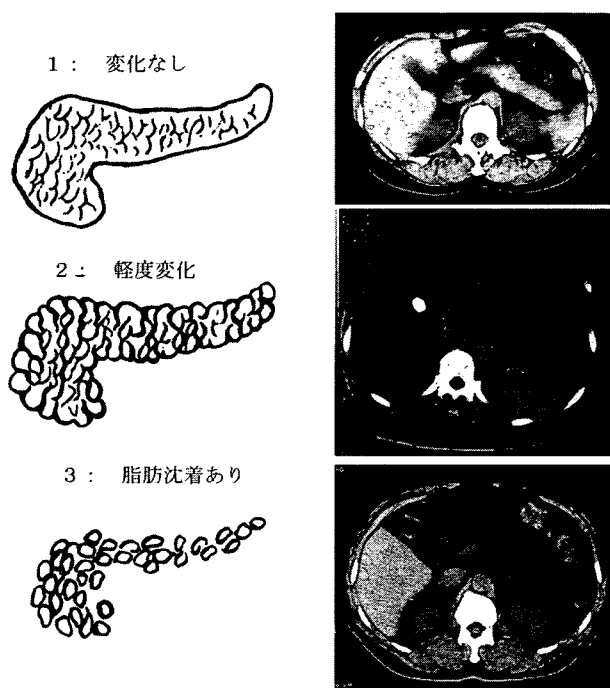


図1 CT画像による膵への脂肪沈着の評価

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。また、対象②については血中アディポネクチン値の測定および栄養摂取量調査を行った。

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)

栄養摂取量は食物頻度摂取調査票(Food Frequency Questionnaire: FFQ)を用いて実施した。解析はシステムサプライ社(横浜)のFFQ解析ソフトを使用した^{5,6)}。

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既存データをもとにした疫学研究であり、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うえで集団としての集計結果を公表する場合があ

表1-1 内臓脂肪面積と膵の画像上の変化との関連(対象①)

	肥満 (25 ≤ BMI)		正常体重 (BMI < 25)	
	内臓 脂肪量 100cm ² ≤	内臓 脂肪量 < 100cm ²	内臓 脂肪量 100cm ² ≤	内臓 脂肪量 < 100cm 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

表1-2 内臓脂肪量と膵の画像上の変化との関連(対象②)

	肥満 (25 ≤ BMI)		正常体重 (BMI < 25)	
	内臓 脂肪量 100cm ² ≤	内臓 脂肪量 < 100cm ²	内臓 脂肪量 100cm ² ≤	内臓 脂肪量 < 100cm ²
変化なし	10	3	26	36
軽度変化	33	0	33	4
脂肪沈着あり	13	1	9	0
n=	56	4	68	40

ることを明示している。

統計学的解析は、平均値の差の検定は2群間では対応のないt-test、3群以上の間では分散分析の後post-hoc testはBonferroni検定を行った。P<0.05を有意と判定した。

C. 研究結果

対象、①の平均年齢は、男56歳(30～77歳)、女51歳(32～78歳)、BMI ≥ 25の肥満者は男336名中128名(38%)、女31名中9名(29%)、内臓脂肪面積100cm²以上の内臓脂肪蓄積者は男336名中201名(60%)、女31名中6名(19%)であった。対象②の平均年齢は男56歳(38～79歳)、女56歳(43～72歳)であった。

表1-1および表1-2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面積により検討した。

表1-1は対象①の結果を示している。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、内臓脂肪面積 ≥ 100cm²の内臓

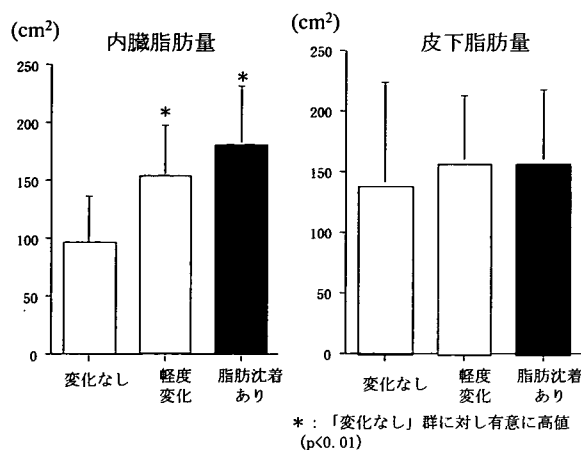


図2 内臓脂肪面積および皮下脂肪面積と膵の画像上の変化との関係

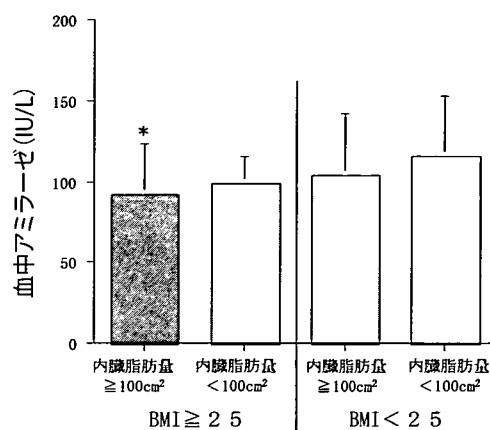


図4 血中アミラーゼ値とBMIおよび内臓脂肪面積との関係

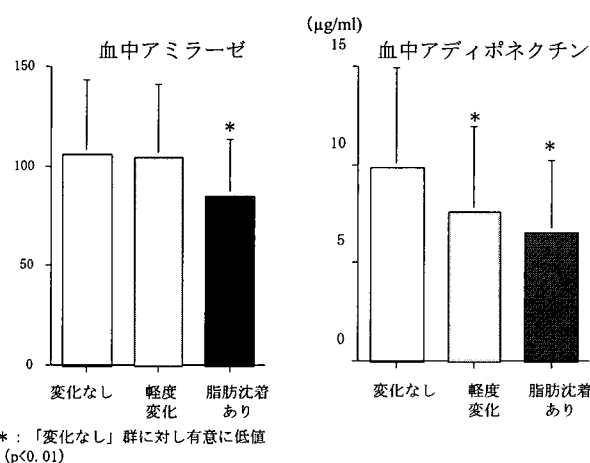


図3 血中アミラーゼ、アディポネクチンと膵の画像上の変化との関係

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、内臓脂肪面積<100cm²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。なお、各群の平均年齢と男女比は、膵臓に「変化なし」群は平均年齢54歳、男：女＝192：25、「軽度変化」群は平均年齢57歳、男：女＝105：2、「脂肪沈着あり」群は平均年齢58歳、男：女＝39：4であり、「変化なし」群に比し、「軽度変化」群および「脂肪沈着あり」群では有意に平均年齢が高かった。

表1-2は対象②の結果を示している。BMI ≥ 25の肥満者60例のうち軽度変化33例(55%)、脂肪沈着ありは14例(23%)であった。一方、BMI<25の正常体重者108例では軽度変化37例(34%)、脂肪沈着ありは9例(8%)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、内臓脂肪面積 ≥ 100cm²の内臓肥満者114例中、軽度変化は66例(58%)、脂肪沈着ありは22例(19%)であったのに対し、内臓脂肪面積<100cm²の非内臓肥満者44例中、軽度変化は4例(9%)、脂肪沈着ありは1例(2%)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。なお、各群の平均年齢と男女比は、膵臓に「変化なし」群は平均年齢55歳、男：女＝48：27、「軽度変化」群は平均年齢56歳、男：女＝62：8、「脂肪沈着あり」群は平均年齢58歳、男：女＝23：0であり、各群間で平均年齢に有意差は認めなかった。

以上の検討から、対象①では加齢による影響が否定できないため、主に対象②についてその後の検討を行った。

図2に対象②のCT画像上の膵の変化の程度の群別に内臓脂肪面積および皮下脂肪面積の平均値を示した。膵画像の「変化なし」群に比して、「軽度変化」群および「脂肪沈着」群では内臓脂肪面積は有意に高値であった。また、「軽度変化」群に比し「脂肪沈着」群では内臓脂肪面積は有意に高値であった。一方、皮下脂肪面積は各群間で有意差は認めなかった。

図3にCT画像上の膵の変化の程度の群別に血中アミラーゼと血中アディポネクチンの平均値を示した。血中アミラーゼは、「脂肪沈着」群において「変化なし」群に比べて有意に低値であった。血中アディポネクチンは膵の変化の程度に応じて低値となり、「変化なし」群に比して、「脂肪沈着群」と「軽度変化」群において有意に低値で

表2 CT画像上の脾の変化の程度と栄養摂取量との関係

	脾に変化なし (n=75)	脾に軽度異常 (n=70)	脾に脂肪沈着 (n=23)
総エネルギー (kcal)	2,003 ± 535	2,074 ± 592	2,298 ± 471
蛋白摂取量 (g)	68.7 ± 22.5	66.2 ± 19.7	77.2 ± 16.2
脂質摂取量 (g)	53.7 ± 20.3	51.1 ± 19.5	53.5 ± 13.0
糖質摂取量 (g)	270.3 ± 70.2	272.0 ± 75.8	306.4 ± 82.7
ビタミンA (μg)	509 ± 232	459 ± 214	507 ± 179
ビタミンB ₁ (mg)	0.77 ± 0.28	0.71 ± 0.27	0.79 ± 0.22
ビタミンB ₂ (mg)	1.06 ± 0.42	0.96 ± 0.35	1.07 ± 0.31
ビタミンC (mg)	98.6 ± 54.5	90.6 ± 49.3	97.2 ± 53.1
ビタミンD (μg)	9.32 ± 5.76	8.14 ± 3.83	11.09 ± 3.80
コレステロール (mg)	294 ± 134	268 ± 109	316 ± 100
食塩 (g)	8.0 ± 2.8	8.2 ± 2.5	9.0 ± 2.7
エタノール (g)	19.0 ± 25.2	31.3 ± 36.8*	33.2 ± 32.1*

*:「脾に変化なし」と比し、有意差あり(p<0.01)

あった。

図4に血中アミラーゼ値とBMIおよび内臓脂肪面積との関係を示した。BMI ≥ 25の場合もBMI<25の場合もいずれも、内臓脂肪面積 ≥ 100cm²の内臓肥満者では内臓脂肪面積<100cm²の者に比して血中アミラーゼは有意に低値であった。

表2にCT画像上の脾の変化の程度の群別に主な栄養摂取量の平均値を示した。脾画像の「脂肪沈着」群において総エネルギー摂取量が他の2群に比し多い傾向(p<0.10)を認めた。ビタミン摂取量には有意差を認めなかった。エタノール摂取量は脾画像の「変化なし」群に比して、「軽度変化」群および「脂肪沈着」群では有意に多かった。

D. 考察

脾は加齢とともに脂肪浸潤がみられ、また、糖尿病患者では脾の脂肪変性が認められることが報告されている。脾の脂肪沈着は脾頭後部や鉤部に比べ、脾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びトリプシンは肥満者で有意に低値となり、食事療法を行うことにより改善するとの報告がある⁷⁾。

近年、肥満症や高血圧、高脂血症、糖尿病などの生活習慣病はそれぞれが独立した別の病気ではなく、肥満、特に内臓脂肪が蓄積した肥満(内臓脂肪型肥満)が原因であることが明らかにさ

れ、メタボリックシンドロームと呼ばれている。メタボリックシンドロームでは蓄積した内臓脂肪から種々のアディポサイトカインが放出され、いろいろな臓器に障害を及ぼすことが報告されている。特に肝臓にトリグリセリドが過剰に蓄積した非アルコール性脂肪肝(NAFLD)の一部が非脂肪性肝炎(NASH)から肝硬変に進行することが広く知られており、脂肪肝に対して積極的な治療が行われるようになった。

対象①では、肥満者、特に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、CT画像上、脾領域への脂肪沈着を示唆する所見を高頻度に認め、血中アミラーゼ値も有意に低下していることが明らかになった。しかしながら、CT画像上の脾の変化を認めた群では、変化を認めなかった群と比較して年齢が有意に高かった。高齢者では、血中アミラーゼ値は腎機能の低下のために若干上昇することが報告されている⁸⁾。また、腹部超音波検査では高齢者は脾のエコー輝度が上昇する^{9,10)}ことが報告されており、その理由として少量の脂肪組織が脾実質の間に入り込むためと報告されている⁹⁾。以上から、対象①では脾の変化に年齢が影響していないことを完全には否定できなかった。

一方、対象②では前回とは異なる対象者で再度検討したところ、単純CTによる脾画像では内臓脂肪蓄積者の19%に脾に脂肪沈着あるいは脾萎縮を認め、対象①と脾に変化を認める頻度

に差を認めなかった。また、内臓脂肪の蓄積を認めない群ではわずか2%にしか膵の変化を認めず、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。この頻度も対象①の検討とはほぼ同じ頻度であった。また、膵への脂肪沈着の程度が強い群では内臓脂肪面積は有意に低値であったが、皮下脂肪面積とは有意な関係は認めず、内臓脂肪の蓄積が大きく関与していると考えられた。同様に血中アミラーゼ値の低下についてもBMIによる肥満度より内臓脂肪蓄積の影響が強かった。このことから、皮下脂肪より内臓脂肪の蓄積が、膵への脂肪沈着あるいは膵萎縮の程度に影響を与え、膵の機能低下あるいは萎縮を起こす可能性が推定される。対象②の検討では膵のCT画像上の変化の程度により年齢には有意差は認められず、膵の変化は加齢による影響ではなく、内臓脂肪蓄積の影響が大きいと考えられた。

メタボリックシンドロームではアディポサイトカインがその病態に大きく関与している。肝臓においても非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の発症や進展に関与する基本的な病態は肥満とそれに基づくインスリン抵抗性であり、これらを結びつける因子としてアディポサイトカインの分泌異常、遊離脂肪酸があげられている¹¹⁾。今回、膵においても、血中アディポネクチンはCT上の膵変化の程度に応じて低値となり、何らかの関与の可能性が示唆されたが、血中アミラーゼ値とアディポネクチンの間には有意の相関は認められず、今後の検討が必要である。

栄養摂取状況については膵のCT画像上の変化の程度による大きな差は認められなかった。ただし、アルコール摂取量はCT画像上の変化を認めた群で有意に高く、アルコールの影響を完全に否定できないが、平均エタノール摂取量は「変化なし」群は20g/日程度、「脂肪沈着」群では30～40g/日程度であり、いずれも大酒家とはいえない程度の飲酒量である。

今後、メタボリックシンドローム該当者における膵外分泌機能低下および耐糖能異常(膵内分泌機能障害)については、アディポサイトカインを含め、さらに詳細な検討が必要であると考え

られる。

D. 考察

肥満患者、特に内臓脂肪型肥満患者ではCT画像上、膵領域への脂肪沈着あるいは膵萎縮を示唆する所見を高頻度に認め、血中アミラーゼ値も有意に低下していた。以上から、内臓脂肪蓄積型肥満者では膵機能低下を起こす可能性があり、今後さらに詳細な検討が必要であると考えられる。

E. 参考文献

1. Marks WM, Filly RA, Callen PW. Ultrasonic evaluation of normal pancreatic echogenicity and its relationship to fat deposition. *Radiology* 1980; 137: 475-479.
2. Jacobs JE, Coleman BG, Arger PH, Langer JE. Pancreatic sparing of focal fatty infiltration. *Radiology* 1994; 190: 437-439.
3. Matsumoto S, Mori H, Miyake H, Takaki H, Maeda T, Yamada Y, Oga M. Uneven fatty replacement of the pancreas: evaluation with CT. *Radiology* 1995; 453-458.
4. 岡村毅与志, 斉藤裕輔, 小原 剛, 高後 裕. 後天性膵体尾部脂肪置換. 別冊日本臨床 膵臓症候群, 日本臨床社, 1996; 422-426.
5. Wakai K, Egami I, Kato K, Lin Y, Kawamura T, Tamakoshi A, Aoki R, Kojima M, Nakayama T, Wada M, Ohno Y. A simple food frequency questionnaire for Japanese diet-Part I. Development of the questionnaire, and reproducibility and validity for food groups. *J Epidemiol* 1999; 9: 216-226.
6. Egami I, Wakai K, Kato K, Lin Y, Kawamura T, Tamakoshi A, Aoki R, Kojima M, Nakayama T, Wada M, Ohno Y. A simple food frequency questionnaire for Japanese diet-Part II. Reproducibility and validity for nutrient intakes. *J Epidemiol* 1999; 9: 227-234.
7. Kondo T, Hayakawa T, Shibata T, Sato Y, Toda Y. Serum levels of pancreatic enzymes in lean and obese subjects. *Int J Pancreatol* 1988; 3: 241-248.
8. 柴田時宗, 早川哲夫, 近藤孝晴, 北川元二, 酒井雄三, 桐山勢生, 傍島裕司. 膵および膵疾患

に及ぼす加齢の影響. 臨床成人病 1990; 20: 463-466.

9. Worthen N, Beabeau D. Normal pancreatic echogenicity: relations to age and body fat. AJR 1982; 139: 1095.
10. 柴田時宗, 早川哲夫, 近藤孝晴, 北川元二, 酒井雄三, 石黒 洋, 市江祥子, 佐藤正博, 吉川昌江. Histogramによる人間ドック受診者の膵 Echogenicityに関する検討. 日本消化器集団検診学会雑誌1991; 92: 94-100.
11. 日本肝臓学会編. NASH・NAFLD の診療ガイド. 文光堂, 東京, 2006.

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

ヒストグラム解析を用いた超音波内視鏡による慢性膵炎の早期診断

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, 岡村圭也 (札幌厚生病院)

【研究要旨】

超音波内視鏡(EUS)による慢性膵炎の診断において客観的な診断と早期診断を目的として膵のEUS画像を数量化し診断に有用かどうか検討した。EUSによるモノクロ画像から階調を256分割したヒストグラムを作成しこの分布パターンより、効率的に解析するため分布の輝度、分散、歪度、尖度を測定し数値化することにより慢性膵炎の診断を試みた。ヒストグラムの変化は慢性膵炎では分散や歪度が上昇し、早期では進行したものより強い傾向があった。早期慢性膵炎の診断において膵実質の変化を定量評価する方法としてEUS像のヒストグラム解析が有用であることが示唆された。

A. 研究目的

われわれは慢性膵炎の新たな診断法を開発するためEUSによる客観的な指標の導入を目指し、膵のEUS像のヒストグラムによる解析を行った。

B. 研究方法

症例は2003年4月より2006年12月にEUSが行われ、腫瘍性病変のある例を除き画像の保存の可能であった267例である。男性149例(平均54.9歳)、女性118例(平均54.4歳)であった。EUSの使用機種はOLYMPUS EUM-2000, GF-UM2000である。通常検査時膵体部をスキャンし保存した画像を画像通常検査時に装置のgain 10, contrast 5, range 6cmとしSTCや他の設定をすべて同一とし膵体部をスキャンし装置のハードディスク(HD)に保存した。HDからは800×600ピクセルのビットマップ画像として取り出すことができる。この画像に膵体部の探触子の中心部から2～3cmの深度で膵管や脈管を含まない25mm²のROIを設定し(図1a)、これを画像解析ソフト(Popimaging)にて解析した。1症例で膵体部の3箇所につき同様の操作を行い平均値を計測した。画像は画像解析ソフトで輝度を256階調のヒストグラムに変換し(図1b)この分布の平均輝度、分散、歪度、尖度をそれぞれ得それぞれの疾患で異同や特徴を解析した。進行した

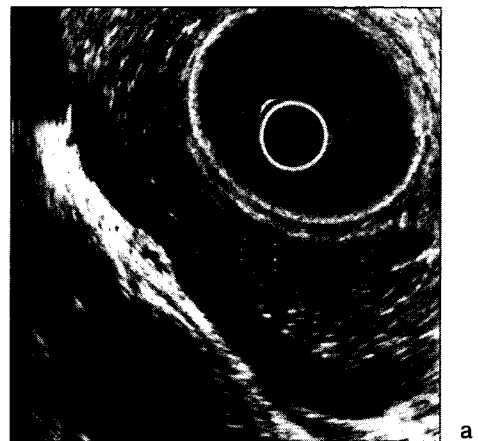


図1

a: 膵体部正常EUS像

b: 膵体部のROIにおけるヒストグラム

慢性膵炎のEUS像とヒストグラムを示す(図2a, b)。

(倫理面への配慮)

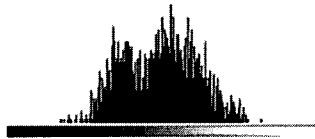
今回の検討はすでに同意を得て行った通常検査の保存画像の検討が対象であり倫理面で問題ない。

C. 研究結果

対象症例の内訳は表1のとおりである。対象症



a



b

図2

a: 高度慢性膵炎のEUS
b: 同ヒストグラム

表1 対象症例(267例)

正常	62
慢性膵炎	41
膵酵素上昇例	17
単純膵嚢胞	23
膵管単純拡張	8
胆石胆嚢ポリープ	109
急性膵炎回復期	4
自己免疫性膵炎	3

例267例は外来または入院で、EUS以外には臨床症状や血液生化学検査さらにUS、CT検査や、MRCP、ERCP検査を行い診断した。各症例は日本膵臓病学会(2001年)の診断基準によりERCPやMRCPを中心として慢性膵炎の判定を行った。

1. 正常例のヒストグラム

正常例では平均輝度は 103.2 ± 20.2 (mean $\pm$ 1SD)である。分散は 280.7 ± 56.6 、歪度は 0.12 ± 0.21 、尖度は 3.07 ± 0.25 を示した。年齢と各因子では輝度と分散は相関なく(相関係数; 輝度0.17, 分散0.09)、歪度と尖度は弱い負の相関(歪度-0.3, 尖度-0.28)があった。

2. 疾患別検討

輝度は慢性膵炎98.9、膵酵素上昇以外所見のない例102.8、膵管単純拡張100.3、膵嚢胞106.2、胆嚢疾患102.1、急性膵炎92.0、自己免疫性膵炎67.3であり正常例が最も高かった。慢性膵炎と急性膵炎回復期ではやや低下傾向であるが、自己免疫性膵炎では明らかに低下していた(表2)。

表2 各因子の疾患別データ

	平均輝度	平均分散	平均歪度	平均尖度
正常	103.16	280.67	0.12	3.07
慢性膵炎	98.86	352.90	0.31	3.14
膵酵素上昇	102.75	274.24	0.12	3.01
膵管単純拡張	100.27	261.92	0.09	2.99
膵嚢胞	106.24	278.83	0.10	3.08
胆嚢疾患	102.10	300.41	0.16	3.08
急性膵炎	92.01	367.93	0.23	3.06
自己免疫性膵炎	67.25	284.58	0.38	3.22

表3 各疾患の所見の頻度(%)

	foci	strand	lob	logm
慢性膵炎(41)	39	71	34	14
正常(41)	12	22	2	2
膵酵素上昇例(17)	6	23	6	6
膵管単純拡張(8)	0	14	14	14
EUS上慢性膵炎(7)	57	86	0	43

lob; lobularity, logm; lobular out gland margin

分散は慢性膵炎と急性膵炎で優位な上昇を示した。胆嚢疾患でも上昇を示した。歪度は慢性膵炎で有意な上昇がみられた急性膵炎や自己免疫性膵炎でも上昇傾向が認められた。尖度は際立った変化は認められなかった。

3. 慢性膵炎の異常所見数

EUSにより慢性膵炎に表れやすい実質系の異常像としてHyperechoic foci (foci), Hyperechoic strand (strand), Lobularity (lob), Lobular out gland margin (logm) (点上高エコー, 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た。また実質EUS像のヒストグラムを解析しヒストグラムパターンの変化とEUS所見数の変化を比較検討し慢性膵炎の早期変化を捉えようと試みた。症例は2003年4月より2005年12月にEUSが行われた症例で腫瘍性疾患を除いた114例である。またEUSでの慢性膵炎がみられやすい前記の4所見の出現数とヒストグラム値の関係を検討した。

各症例における膵実質の異常所見は表3に示す。正常と診断された例においても一定の所見が認められる。fociは12%, strandは22%, lob 2%, logm 2%である。これは最終診断が非慢性膵炎と考えられる膵酵素上昇例や膵管単純拡張例とほぼ同様の結果であった。これに対し慢性

表4 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

表5 ヒストグラム解析

	分散	歪度
Normal (65)	275 ± 50	0.07 ± 0.2
Chronic pancreatitis (41)	353 ± 100	0.31 ± 0.26

表6 実質所見とヒストグラム

Number of features	0	1	2	3
Normal	分散	258	303	385
	歪度	0.01	0.25	0.48
Chronic pancreatitis	分散	261	295	393
	歪度	-0.04	0.26	0.5

膵炎では foci 39%, strand 70%, lob 14%, logm 34% であった。EUS 上でのみ慢性膵炎と診断された例ではすべての症例で所見がありそれぞれ出現頻度は foci 57%, strand 86%, lob 0%, logm 43% と高率であった。これらは現在の診断基準では慢性膵炎とされない例であるが、これらの中には症状のない慢性膵炎が含まれる可能性もある。なお慢性膵炎診断例でも 41 例中 8 例が EUS 上実質には異常所見なしであった。これらは一部では膵管系に変化があり EUS で診断可能であった。

4. 実質像の変化(所見数)とヒストグラム

EUS による foci, strand, lob, logm の所見と各症例の異常所見数を観察し、これをヒストグラムと比較検討し客観性の妥当性とヒストグラムの有用性を正常例 65 例、慢性膵炎 41 例で検討した。正常例では 71% に膵実質の異常所見はみられなかった。他方慢性膵炎の 20% でも所見はなかった。また慢性膵炎の 56% は 2 ないし 3 所見が膵実質にみられた。(表 4)。

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数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。

表 5 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 6 に示す。分散と歪

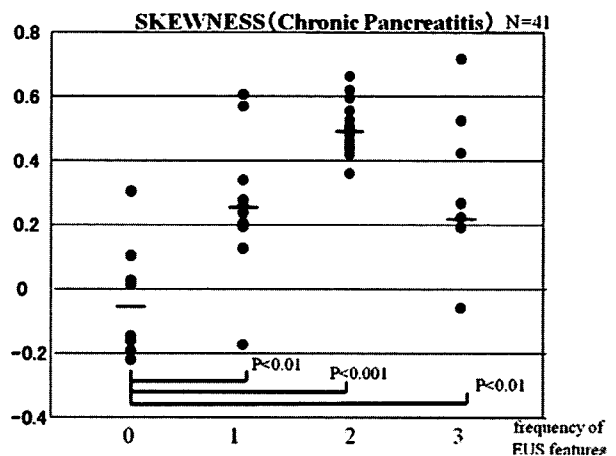


図3 慢性膵炎における分散とEUS異常所見

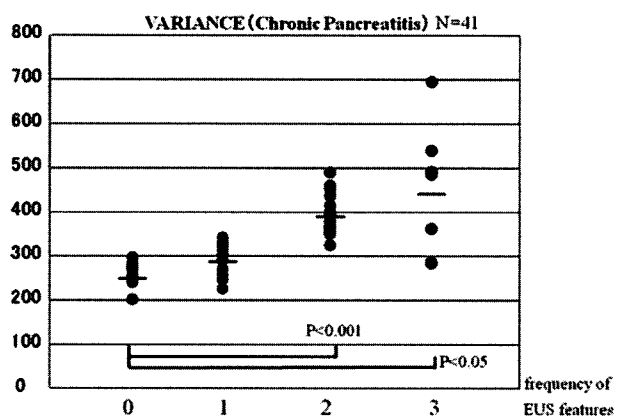


図4 慢性膵炎における歪度とEUS異常所見

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 3, 4)。EUS 所見数と分散と歪度値は比例し、この結果から通常観察との明瞭なギャップはなく、ヒストグラム解析は有効で、術者による画像の読みのばらつきや違いを補うものとしての価値があると考えられる。

D. 考察

超音波による組織性状診断の 1 つとしてテクスチャ解析が行われている^{1~3)}。これにより内部組織の線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^{1~2)}、画像のヒストグラム解析が線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²⁾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線維化

や脂肪置換などの変化が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。このヒストグラムの判定はEUSによる実質の慢性膵炎変化の所見数と比例し所見数の多いものほど変化が大きくなる傾向がある。これらのことからヒストグラムの異常は慢性膵炎の変化を反映していると考えられる。

慢性膵炎は進行性に膵組織が破壊される病変であり、結石例や高度膵管の不整拡張などの進展したものではなくより軽微なまたは早期の膵炎の段階での診断がその後の治療や管理に必要である。EUSは術者によりまた画像の判断医により診断が大きく変わるという客観性の問題がまだ解消されていない。今回の検討はこれらに対し慢性膵炎の所見の有無の判定が定量化したヒストグラムの変化として示され、より客観性を持った診断として役立つものと考えられた。

E. 結論

EUSによる慢性膵炎の診断で所見が実質で多く見られる例ではヒストグラムでも分散や歪度が上昇し客観的に異常が評価できた。他の検査で診断が難しい慢性膵炎をより客観的に診断できる可能性が示唆された。

F. 参考文献

1. 藤井康友, 谷口信行, 王 怡, その他. 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: 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: 110–120.
3. Morita Y, Takiguchi M, Yasuda J et al. ENDOSCOPIC ULTRASONOGRAPHIC FINDINGS OF THE PANCREAS AFTER PANCREATIC DUCT LIGATING IN THE DOG Veterinary Radiology & Ultrasound 1998; 39: 557–562.

参考文献

1. 須賀俊博, 宮川宏之, 岡村圭也. ヒストグラム解析を用いた超音波内視鏡による慢性膵炎の早期診断. 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難事性膵疾患に関する調査研究 分担報告書 平成 16 年度; 159–162
2. Michael B. Wallace and Robert H. Hawes. Endoscopic Ultrasound in the Evaluation and Treatment of Chronic Pancreatitis: Pancreas 2001; 23: 26–35.
3. Catalano MF, Greenen JE. Diagnosis of Chronic Pancreatitis by Endoscopic Ultrasonography Endoscopy 1998; 30: A111–115.
4. Anand VS, Matt Z, Lars A, Paul RT, John TC, Annette van Velse, Robert HH, Brenda JH. Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography Gastrointestinal Endoscopy 1998; 48: 18–23.
5. Yildiran S, Dilek O, Gonul G, Fikret D, Burhan S. Endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde pancreatography in the diagnosis of chronic pancreatitis Digestive Endoscopy 2000; 12: 37–41.
6. Michael BW, Robert HH, Valerie D, Amitabh C, Shaman M, Marc FC, Maurits JW, Manoop SB, Donato C, Michael LK, Frank GG, Annette van Velse, Brenda JH. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis: interobserver

agreement among experienced endosonographers Gastrointestinal Endoscopy 2001; 53: 294–299.

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: 85–89.

2. 学会発表

- 1) 岡村圭也, 宮川宏之, 須賀俊博. 超音波内視鏡 (EUS) による慢性膵炎の診断に関する検討 ~ERCP との対比~ 日本消化器内視鏡学会, 東京 2005 年 5 月
- 2) Miyakawa H, Suga T, Okamura K. Usefulness of Endoscopic Ultrasonography for the Diagnosis of Chronic Pancreatitis 92nd General Meeting of the JSGE 2006, Tokyo, JAPAN. 日本消化器内視鏡学会, 東京 2005 年 5 月
- 3) 吉田英敏, 宮川宏之, 岡村圭也, 長川達哉, 平山 敦, 松永隆裕, 畠山巧生, 須賀俊博. EUS による早期慢性膵炎の検討. 第 95 回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会, 札幌 2007 年 10 月
- 4) 宮川宏之, 吉田英敏, 岡村圭也, 長川達哉, 平山 敦, 松永隆裕, 畠山巧生, 須賀俊博. エコーヒストグラムによる早期慢性膵炎の検討. 第 95 回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会, 札幌 2007 年 10 月

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