

## 慢性膵炎と膵癌の関連性についての調査研究

研究報告者 田中雅夫 九州大学大学院臨床・腫瘍外科 教授

### 共同研究者

上田純二（九州大学大学院臨床・腫瘍外科），下瀬川徹（東北大学大学院 消化器病態学）

#### 【研究要旨】

慢性膵炎と膵癌の関連性について、慢性膵炎患者における膵癌発症の危険因子を同定するとともに、膵癌発見への効率的なスクリーニング法について検討するため、関連協力施設において長期経過観察されている慢性膵炎患者を対象に全国調査を行ったので、その結果を報告する。慢性膵炎からの膵悪性腫瘍発生頻度は4.1%であり、これまでの報告とほぼ同等であった。慢性石灰化膵炎症例において膵悪性腫瘍の発生率が有意に高かった。また、膵炎に対する手術が施行された症例では膵癌の発生率が有意に低かった。

### A. 研究目的

日本では膵癌による死亡者数は毎年2万人を超え、ライフスタイルの欧米化に伴い、膵癌の罹患率、死亡率ともに近年増加し続けている<sup>1)</sup>。膵癌のリスクファクターとしては、喫煙や糖尿病歴があげられるが<sup>2)</sup>、疫学研究においては、慢性膵炎が膵癌のリスクファクターである可能性が指摘されている<sup>3~5)</sup>。しかしながら、一方でそれを否定する報告もあり<sup>6)</sup>、慢性膵炎と膵癌の関連性については未だ不明な点が多く、さらなる研究が必要である。

慢性膵炎と膵癌の関連性の調査を目的に、関連協力施設において長期経過観察されている慢性膵炎患者を対象にして、後ろ向き全国調査を行った。

### B. 研究方法

1990年以降に慢性膵炎と診断され、その後1回以上診察した症例を対象として慢性膵炎と膵癌の関連性の調査を行うために、調査票を作成した。平成21年5月29日東北大学倫理委員会承認、平成21年9月2日九州大学倫理委員会承認された後、各関連協力施設に調査票を郵送し、慢性膵炎と膵癌の関連性について全国調査を行った。その中間結果については、平成21年度研究報告書において報告済みであるが、今回更に多くの症例の登録を行うとともに、

データのブラッシュアップ（記入漏れ項目の再調査、重複症例の削除など）を行って検討した。

### C. 研究結果

47施設中23施設（49%）から回答を得られ、対象症例は863例であった（慢性膵炎診断から膵悪性腫瘍発生1年未満の症例は、膵癌による膵炎の可能性があるため対象症例から除外した。但し、長期間の膵炎罹患が考えられる膵石症、膵内石灰化症例は対象症例に加えた）。

対象症例863例の内訳は、男性714例（83%）、女性147例（17%）、不明2例で、男性が多かった。慢性膵炎診断時の平均年齢は54.6歳（5~94歳）、平均経過観察期間は67.8ヶ月（0.1ヶ月~50年）であった。慢性膵炎の診断カテゴリーは、確定例が692例（80%）、準確定例56例（6%）、疑診例114例（13%）であり、確定例が多くを占めていた。画像診断所見では、超音波検査もしくはCT検査で膵石や膵内石灰化を認める例が527例あり、全症例の61%が慢性石灰化膵炎症例であった。また、215例（25%）の症例に膵炎に対して膵管消化管吻合術や膵切除術などの膵炎に対する手術がなされていた。手術術式としては、Frey手術、Partington手術などの膵炎に対する膵管消化管吻合術がなされている症例がそれぞれ87例、20例と多かった

表 1 調査対象症例863例の内訳

• 調査協力施設	
23施設(3施設は対象症例なし)	
• 性別	
男性714例(83%) 女性147例(17%) 不明2例	
• 初診時年齢	
54.6歳(5-94歳)	
• 経過観察期間	
67.8ヶ月(0.1ヶ月~50年)	
• 慢性膵炎診断カテゴリー	
確定692例(80%) 準確定56例(6%) 疑診114例(13%)	
不明1例	
• 確定例(692例:80%)の画像所見	
膵石(US)または膵内石灰化(CT)	527例(全対象症例の61%)
ERCP所見(分枝膵管拡張, 乳頭側主膵管拡張)	293例(全対象症例の34%)
膵組織による確定	94例(全対象症例の11%)
セクレチン試験による確定	13例(全対象症例の2%)
• 準確定例(56例:6%)の画像所見	
US所見(膵内粗大エコーなど) 30例(全対象症例の3%)	
CT所見(膵辺縁の不規則な凹凸など)	21例(全対象症例の2%)
MRCP所見(膵全体の不均一な分枝膵管拡張など)	17例(全対象症例の2%)
ERCP所見(主膵管の不正な拡張, 非陽性膵石など)	12例(全対象症例の1%)
• 慢性膵炎に対する手術	
手術施行例	215例(25%)
Frey手術	87例(40%)
Partington手術	20例(9%)
Beger手術	5例(2%)
Peustow手術	2例
その他の膵管空腸吻合術	2例
膵頭十二指腸切除術(PD, PpPD)	42例(20%)
膵体尾部切除術	42例(20%)
その他の膵切除術	6例(3%)
嚢胞消化管吻合術	21例(10%)
嚢胞ドレナージ術	5例(2%)
その他の手術	7例(3%)

が、膵頭十二指腸切除術や膵体尾部切除術などの膵切除を伴う手術もそれぞれ42例施行されていた(表1)。

863例の慢性膵炎症例の経過観察中に、35例(4.1%)において膵悪性腫瘍の発生を認めた。32例が通常型膵癌(Anaplastic carcinoma 1例を含む)、2例が膵管内乳頭粘液性癌(Intraductal papillary-mucinous carcinoma: IPMC)、1例が膵内分泌癌であった。また、慢性膵炎経過観察中に、膵以外の臓器での悪性腫瘍の発生を60例(6.9%)に認めた。その内訳は、肺癌12例、胃癌12例、食道癌10例、大腸癌5例など

表 2 慢性膵炎経過観察中に発生した悪性腫瘍

• 慢性膵炎経過中に認めた悪性膵腫瘍	35例(4.1%)
膵管癌(Anaplastic carcinoma 1例を含む)	32例
膵管内乳頭粘液性癌(IPMC)	2例
膵内分泌癌	1例
• 慢性膵炎経過中に認めた膵以外の悪性腫瘍	60例(7.0%)
肺癌	12例
胃癌	12例
食道癌	10例
結腸癌・直腸癌	5例

表 3 悪性膵腫瘍発生35例の内訳

• 性別	
男性31例 女性4例	
• 初診時年齢	
60.3歳(38~84歳)	
• 膵癌診断までの期間	
45.6ヶ月(0.4ヶ月~20.8年)	
• 慢性膵炎診断カテゴリー	
確定32例(91%) 準確定1例(3%) 疑診2例(6%)	
• 膵炎診断時の画像所見	
膵石(US)または膵内石灰化(CT)	27例(77%)
ERCP所見による確定	14例(40%)
(分枝膵管拡張, 乳頭側主膵管拡張)	
• 膵炎手術施行例	3例(9%)
膵管消化管吻合術	1例
嚢胞空腸吻合術	1例
胆管空腸吻合術	1例
• 病期	
Stage I (膵癌1例, IPMC1例)	2例(6%)
Stage III	3例(9%)
Stage IVa	8例(23%)
Stage IVb	22例(63%)
• 他臓器転移	15例(48%)
肝臓	11例(31%)
腹膜(癌性腹膜炎)	5例(14%)
骨	2例(6%)
• 膵癌診断に最も有効と考えられた画像診断法	
CT検査	15例(43%)
ERCP検査(細胞診断含む)	8例(23%)
EUS検査	6例(17%)
PET検査	3例(9%)
US検査	2例(6%)
• 膵癌に対する治療法	
根治的膵切除術	10例(29%)
(膵頭十二指腸切除6例, 膵体尾部切除2例)	
姑息的膵切除術(膵体尾部切除)	3例(9%)
バイパス手術	4例(11%)
化学療法	12例(34%)
放射線療法	3例(9%)
緩和ケア	9例(26%)
• 予後	
死亡	17例(49%)
生存(平均経過観察期間45.9ヶ月)	13例(37%)
不明	5例(14%)

であった(表 2)。

慢性膵炎経過中に膵悪性腫瘍を認めた35例の内訳は、性別では男性31例、女性4例で、初診時年齢の平均は60.3歳であった。慢性膵炎診断から膵悪性腫瘍発生までの期間は、平均45.6カ月(0.4ヶ月～20.8年)であったが、慢性膵炎(膵石症もしくは膵内石灰化症例)から膵悪性腫瘍発生まで1年未満の症例も11例認めた。慢性膵炎診断時の診断カテゴリーは、確診例が32例(91%)と多く、慢性石灰化膵炎(膵石もしくは膵内石灰化)症例が27例(77%)と多かった。また、膵炎に対して何らかの手術がなされていた例は3例(9%)のみであった。膵癌の病期はStage III 3例(9%) Stage IV 30例(86%)とほとんどが進行癌の状態であり、18例(51%)には膵癌診断時にすでに他臓器転移を認めていた。膵癌診断に最も有用であった検査法は、CT 検査15例(43%)、ERCP 検査(細胞診含む)8例(23%)、EUS 検査6例(17%)であったが、PET 検査が最も有用であった症例も3例認めた(9%)。画像検査では膵腫瘍を指摘できず、膵管拡張のみを認めERCP 検査による細胞診で膵癌と診断した症例(3例)や、経皮経肝的胆道ドレナージチューブからの胆汁細胞診でのみ診断した症例(1例)も認めた。膵悪性

腫瘍に対する治療法においては、根治的な手術が施行できたのは、10例(29%)にすぎなかった。慢性膵炎の経過中に発生した膵癌において、早期発見は非常に難しいことが示唆された(表 3)。

慢性膵炎からの膵癌発生における危険因子について、統計学的に検討を行った。慢性膵炎からの膵癌発生の頻度は全体としては4.1%であったが、Kaplan-Meier 法によって求めた経時的な累積罹患割合(95%信頼期間)は、追跡開始5年、10年、15年、20年、25年の時点において、それぞれ4.0%(2.7-6.0%)、6.2%(4.2-9.3%)、8.1%(5.2-12.5%)、9.7%(6.0-15.6%)、12.9%(7.1-23.0%)と高率に膵癌の発生を認めた(図 1)。次いで、慢性膵炎から膵癌の発症に関わる因子の検討では、石灰化症例(膵内石灰化もしくは膵石を認めた症例)において膵癌発生率が高く(図 2)、石灰化の有無で検討すると、石灰化を認めた症例はそうでない症例に比べ有意に高い膵癌発生率を認めた( $P=0.01$ , 図 3)。また、慢性膵炎に対する外科手術がなされた症例は、そうでない症例に比べて膵癌発生率が有意に低値であった( $P<0.01$ , 図 4)。慢性膵炎患者においては、飲酒や喫煙の有無は膵癌発生に有意な影響を認めなかった。

Kaplan-Meier Plot for Cancer Incidence

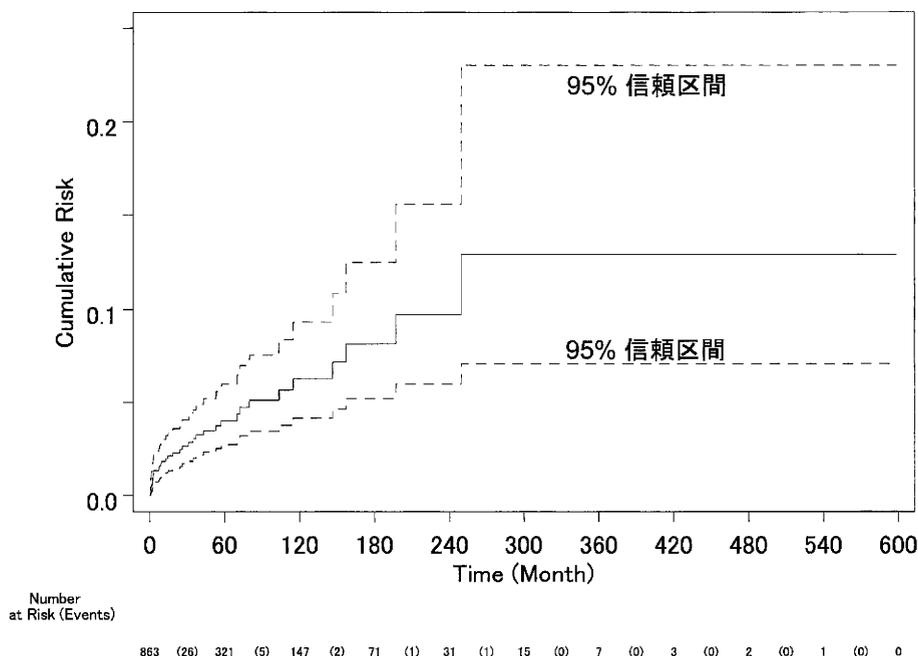


図 1 膵炎患者の膵癌罹患の時間分布(初診から膵癌診断までの期間)

### Kaplan-Meier Plot for Cancer Incidence by Category of diagnosis

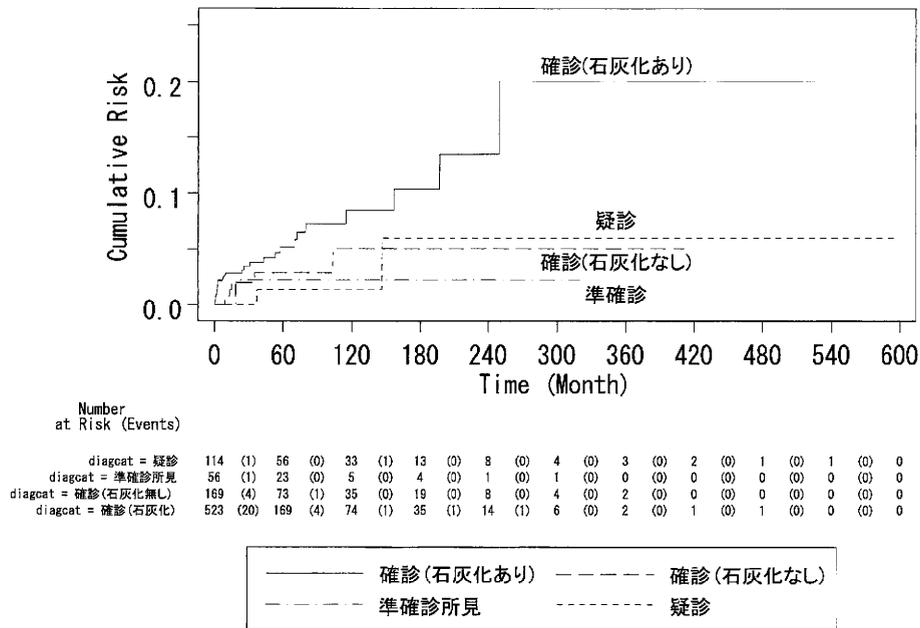


図2 カテゴリー・所見別に示した膵炎患者の膵癌罹患の時間分布(初診から膵癌診断までの期間)

### Kaplan-Meier Plot for Cancer Incidence by Calcification

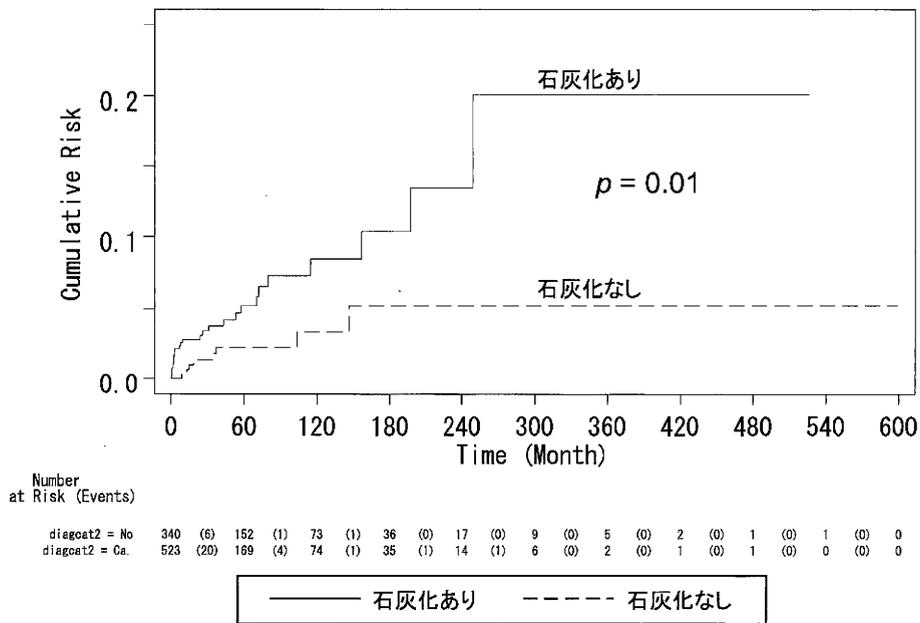


図3 所見別(石灰化, 膵石が見られたか否かの2区分)に示した膵炎患者の膵癌罹患の時間分布

#### D. 考察

慢性膵炎からの膵癌の発生頻度は, 前回の班会議において3.1%となっており<sup>5)</sup>, 文献的な報告でも0-4%と報告されている<sup>3,4,7,8)</sup>. 今回の我々の調査においても, 慢性膵炎からの膵悪性腫瘍発生例は4.1%であり, 同様の結果であ

った. 慢性石灰化膵炎症例において膵癌の発生が多いという報告が多いが<sup>9~11)</sup>, 本調査研究においても, 膵内石灰化もしくは膵石を認めた症例において, 有意に高い膵癌の発生を認めた. また, 慢性膵炎に対する手術がなされていた症例において, 膵癌発生率が有意に低く, 慢

## Kaplan-Meier Plot for Cancer Incidence by 外科的治療

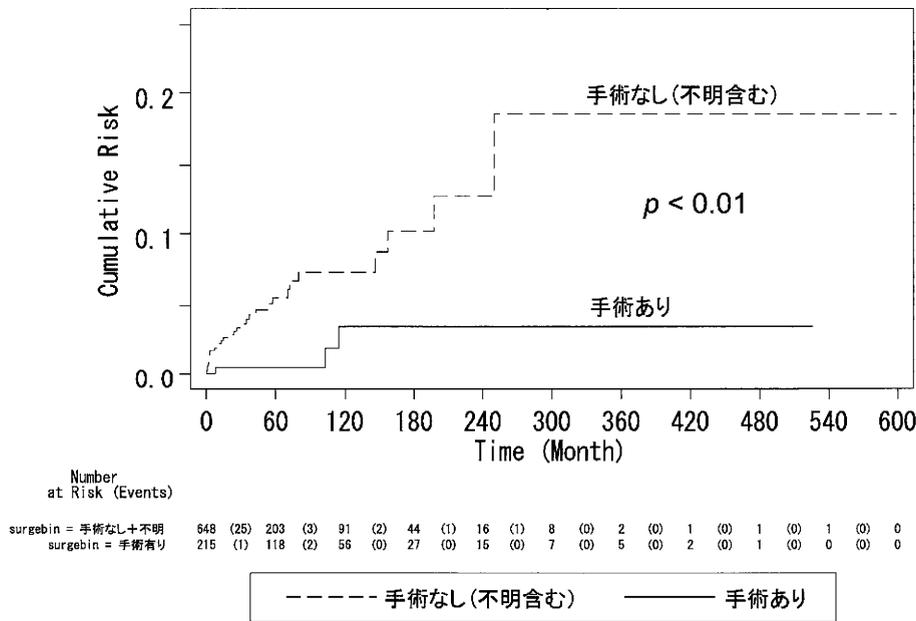


図4 外科的治療と膵癌罹患の時間分布

性膵炎に対する手術によって膵の炎症を抑えることで膵癌の発生を低下させることができる可能性が示唆された。

### E. 結論

慢性膵炎からの膵悪性腫瘍発生頻度は全体として4.1%であり、これまでの報告<sup>3,4,7,8)</sup>とほぼ同等であったが、経時的な累積罹患割合においては、10年で8.1%、20年で12.9%と非常に高率な膵癌の発生を認めた。また、膵内石灰化もしくは膵石を認めた症例において、有意に高い膵癌の発生を認め、これまでの報告を裏付けるデータが得られた。以上から、慢性膵炎とくに慢性石灰化膵炎は、膵癌における非常に重要な危険因子と考えられ、注意深い経過観察が必要であると考えられた。そして、慢性膵炎に対する手術がなされていた症例において膵癌発生率は有意に低く、慢性膵炎患者においては積極的な外科的治療により炎症を抑えることで膵癌発生を抑制できる可能性が示唆された。

### F. 参考文献

1. Matsuno S, Egawa S, Fukuyama S, Motoi F, Sunamura M, Isaji S, Imaizumi T, Okada S, Kato H, Suda K, Nakao A, Hiraoka T, Hosotani

- R, Takeda K: Pancreatic Cancer Registry in Japan: 20 years of experience. *Pancreas* 28: 219-230, 2004

2. Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y, Kikuchi S, Motohashi Y, Kurosawa M, Ohno Y: An Epidemiological Overview of Environmental and Genetic Risk Factors of Pancreatic Cancer. *Asian Panc J Cancer Prev* 2: 271-280, 2001
3. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, Dimagno EP, Andrén-Sandberg A, Domellöf L.: Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med.* 328: 1433-7. 1993
4. Malka D, Hammel P, Maire F, Rufat P, Madeira I, Pessione F, Lévy P, Ruszniewski P.: Risk of Pancreatic Adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 51: 849-852, 2002
5. 大槻 眞, 白鳥敬子, 峯 徹哉, 神澤輝実, 伊藤鉄英, 村上隼夫, 下瀬川徹, 森安史典, 糸井隆夫, 黒田嘉和, 上田 隆, 成瀬 達, 北川元二, 木下壽文, 児玉孝仁. 慢性膵炎の長期予後調査. 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16年度 総括・分担研究報告書 2005;

151-156

6. 神垣 隆, 山本政博, 長谷川恭久, 田畑知巳, 味木徹夫, 森田晋介, 斎藤洋一: 慢性膵炎膵石症と膵癌. 胆と膵 16: 65-69, 1995
7. Ammann RW, Hammer B, Fumagalli I.: Chronic pancreatitis in Zurich, 1963-1972. Clinical findings and follow-up studies of 102 cases. Digestion 9: 404-15, 1973
8. Karlson BM, Ekbom A, Josefsson S, McLaughlin JK, Fraumeni JF Jr, Nyrén O.: The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding? Gastroenterology 113: 587-92, 1997
9. Pauline-Netto A, Dreiling DA, Baranofsky ID: The relationship between pancreatic calcification and cancer of the pancreas. Ann Surg 151: 530-537, 1960
10. 鈴木敏行, 早川哲夫, 野田愛司, 青木 勲, 井上淳子, 堀口祐爾, 神谷夏吉, 戸田安士: 膵石症と膵癌の合併症の検討. 日消会誌 72: 1563-1568, 1975
11. 木南義男, 小西孝司, 喜多一郎, 高田道明, 新村康二, 宮崎逸夫, 中沼安二, 田中良則: 膵石膵癌合併例の臨床病理学的所見の検討. 日消会誌 79: 259-265, 1982

## 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

## 慢性膵炎患者の線維化治療法の開発

研究報告者 木原康之 産業医科大学医学部第三内科学 講師

### 共同研究者

田口雅史（産業医科大学医学部第三内科学）、藤野善久（産業医科大学公衆衛生学教室）  
伊藤鉄英（九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科）、片岡慶正（大津市民病院、京都府立医科大学大学院消化器内科学）  
成瀬 達（みよし市民病院）、西森 功（西森 医 院）  
宮川宏之（札幌厚生病院第二消化器科）、下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

### 【研究要旨】

メシル酸カモスタットは強力なトリプシン阻害作用を有する経口蛋白分解酵素阻害薬であり、膵内で活性化された膵酵素を阻害することで、膵炎の発症を抑制することが期待されていて、ラット慢性膵炎モデルで膵線維化進展を抑制することが報告されているが、慢性膵炎患者における線維化抑制効果について明らかではない。今回、メシル酸カモスタットが慢性膵炎の線維化進展阻止に有用であるかを検討するために、2009年に本研究班で行われた慢性膵炎の実態に関する全国調査の二次調査で登録された慢性膵炎患者を対象に症例対照研究を行った。膵石出現前からメシル酸カモスタットを使用していた患者をメシル酸カモスタット使用例、膵石出現後にメシル酸カモスタットを使用し始めた患者をメシル酸カモスタット不使用例とした場合の膵石出現のオッズ比は0.52(95%信頼区間0.40-0.68)であったことから、メシル酸カモスタットを膵石形成前の慢性膵炎患者に投与することで膵石の形成が抑制される可能性が示された。

### A. 研究目的

慢性膵炎の進展を抑制するには、慢性膵炎の急性増悪をできる限り繰り返させないようにして慢性炎症をできる限り軽減し、線維化の進展を抑制することが重要である。メシル酸カモスタットは強力なトリプシン阻害作用を有する経口蛋白分解酵素阻害薬であり、膵内で活性化された膵酵素を阻害することで、膵炎の発症を抑制することが期待されている<sup>1)</sup>。

メシル酸カモスタットはラット慢性膵炎モデルで膵線維化進展を抑制することが報告されているが<sup>2-4)</sup>、慢性膵炎患者における線維化抑制効果について明らかではない。

今回、メシル酸カモスタットが慢性膵炎の線維化進展阻止に有用であるかを慢性膵炎患者を対象に検討する。

### B. 研究方法

2009年に本研究班で行われた慢性膵炎の実態に関する全国調査の二次調査で登録された慢

性膵炎患者1,504例を対象に、膵石あり例を症例、膵石なし例を対照とし、メシル酸カモスタットの使用状況を記載した臨床調査票を基に、症例対照研究を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は「疫学研究に関する指針」（平成14年6月17日 文部科学省・厚生労働省平成14年7月1日施行）に従い施行した。特に調査票の患者氏名は記載せず登録番号で鑑別し、個人情報保護に努めた。今回用いた臨床調査票では患者の当該施設での登録番号、年齢、性別で患者を同定し、個人情報保護に努めた。

### C. 研究結果

メシル酸カモスタットの使用開始時期を考慮しない場合、膵石出現のオッズ比は1.16(95%信頼区間0.89-1.52)であった。膵石出現前からメシル酸カモスタットを使用していた患者をメシル酸カモスタット使用例、膵石出現後にメシル酸カモスタットを使用し始めた患者をメシル

酸カモスタット不用例とした場合の膵石出現のオッズ比は0.52(95%信頼区間0.40-0.68)であった。

#### D. 考察

膵内のトリプシノーゲンが異所性に活性化され、膵の自己消化を起こし、膵炎を惹起すると考えられている。メシル酸カモスタットは強力なトリプシン阻害作用を有する経口蛋白分解酵素阻害薬であり、膵内で活性化された膵酵素を阻害することで、膵炎の発症を抑制することが期待されている<sup>1)</sup>。

膵線維化モデルである OLETF ラットにメシル酸カモスタットを経口投与すると、Interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , transforming growth factor- $\beta$  および膵星細胞の活性を抑制し、膵の線維化および萎縮を抑制することが報告されている<sup>2,3)</sup>。さらに、メシル酸カモスタットはラット慢性膵炎モデルの膵組織中の monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)の発現を抑制し、膵内への単球の浸潤や TNF- $\alpha$  の産生を抑えることで、膵線維化の進展を抑制することが報告されている<sup>4)</sup>、慢性膵炎患者においても膵内へ単球が浸潤し、MCP-1 mRNA が膵内の線維芽細胞に発現することが報告されていることから、メシル酸カモスタットは慢性膵炎の線維化を抑制する可能性がある。

慢性膵炎疑診例にメシル酸カモスタットを投与すると患者の自覚症状や血清アミラーゼが低下する傾向にあることが報告されている<sup>5)</sup>。さらに、メシル酸カモスタットを使用していた日本人の慢性膵炎患者の糖尿病の発症は未使用の患者に比し低いことが報告されているが<sup>6)</sup>、これまでメシル酸カモスタットの慢性膵炎患者の線維化抑制効果については報告がなされていない。

今回、我々は2009年に本研究班で行われた慢性膵炎の実態に関する全国調査の二次調査で登録された慢性膵炎患者1,504例を対象に症例対照研究を行った。メシル酸カモスタット投与による膵石の発症リスクをオッズ比を用いて計算した。本来、前向き研究を行うべきである

が、慢性膵炎の患者数が少数で、膵線維化には長期間要すること、これまで疫学研究が少ないことから、今回は症例対照研究を行うこととした。メシル酸カモスタットの使用開始時期を考慮しない場合、膵石出現のオッズ比は1.16(95%信頼区間0.89-1.52)であったが、膵石出現前からメシル酸カモスタットを使用していた患者をメシル酸カモスタット不用例、膵石出現後にメシル酸カモスタットを使用し始めた患者をメシル酸カモスタット不用例とした場合の膵石出現のオッズ比は0.52(95%信頼区間0.40-0.68)であったことから、メシル酸カモスタットを膵石形成前の慢性膵炎患者に投与することで膵石の形成が抑制される可能性が示された。

メシル酸カモスタットの膵線維化抑制効果を検証するために今後、早期慢性膵炎を含む膵石形成前の慢性膵炎患者を登録し、前向き研究を行う必要がある。

#### E. 結論

メシル酸カモスタットは慢性膵炎患者の膵線維化を抑制する可能性が考えられる。

#### F. 参考文献

1. Tamura Y, Hirado M, Okamura K, Minato Y, Fujii S. Synthetic inhibitors of trypsin, plasmin, kallikrein, thrombin, C1r-, and C1 esterase. *Biochim Biophys Acta* 1977; 484: 417-422.
2. Jia D, Taguchi M, Otsuki M. Preventive and therapeutic effects of the protease inhibitor camostat on pancreatic fibrosis and atrophy in CCK-1 receptor-deficient rats. *Pancreas* 2005; 30: 54-61.
3. Jia D, Taguchi M, Otsuki M. Synthetic protease inhibitor camostat prevents and reverses dyslipidemia, insulin secretory defects, and histological abnormalities of the pancreas in genetically obese and diabetic rats. *Metabolism* 2005; 54: 619-627.
4. Gibo J, Ito T, Kawabe K, Hisano T, Inoue M, Fujimori N, Oono T, Arita Y, Nawata H. Camostat mesilate attenuates pancreatic fibrosis via inhibition of monocytes and pancreatic stel-

late cells activity. Lab Invest 2005; 85: 75-89.

5. Ito T, Kamada T. Clinical analyses on the treatment of possible chronic pancreatitis using camostat mesilate. Shokakika 2005; 40: 291-5.
6. Ito T, Otsuki M, Itoi T, Shimosegawa T, Funakoshi A, Shiratori K, et al. Pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan. J Gastroenterol 2007; 42: 291-297.

#### G. 研究発表

1. 論文発表 該当無し
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

## Ⅱ. 慢性膵炎

### 2) 各個研究プロジェクト

## 慢性膵炎に合併した糖尿病の血糖動態

研究報告者 木原康之 産業医科大学医学部第三内科学 講師

共同研究者

田口雅史, 原田 大 (産業医科大学医学部第三内科学)

### 【研究要旨】

慢性膵炎に合併した糖尿病ではインスリンおよびグルカゴン分泌低下が認められることから、低血糖を惹起しやすいことが知られている。今回、慢性膵炎に合併した糖尿病患者の膵内分泌機能および持続血糖測定器を使用して評価した血糖動態について検討した。当科で1990年から2009年に初診した慢性膵炎患者164例を対象に糖尿病の合併頻度を検討した。現在、当科で治療中の慢性膵炎確定例で糖尿病を合併している21例を対象とし、治療内容および膵内分泌機能について2型糖尿病患者110例と比較検討した。さらに、慢性膵炎に合併した糖尿病患者7例、2型糖尿病患者7例に対して持続血糖測定を行った。慢性膵炎患者初診時の糖尿病合併頻度は41.5%で、膵石群で、より糖尿病の合併頻度が高かった。糖尿病を合併した慢性膵炎患者に対してグルカゴン負荷試験を行ったところ、空腹時C-peptide(CPR)は $1.1 \pm 0.8$  ng/ml (Mean  $\pm$  SD),  $\Delta$ CPR6 =  $0.9 \pm 0.9$  ng/mlであり、2型糖尿病患者に比し、いずれも有意に低値であった。持続血糖測定を行ったところ、糖尿病を合併した慢性膵炎患者の標準偏差は41.1 mg/dlであり、2型糖尿病患者より有意に高値であったことから、糖尿病を合併した慢性膵炎患者の血糖値は変動が大きく、低血糖を起こす危険が高いことが示唆された。

### A. 研究目的

慢性膵炎は進行し、非代償期になると膵内分泌機能が低下し、糖尿病を発症するが、慢性膵炎に合併した糖尿病ではインスリンおよびグルカゴン分泌低下が認められることから、低血糖を惹起しやすいことが知られている。今回、慢性膵炎に合併した糖尿病患者の膵内分泌機能および持続血糖測定器を使用して評価した血糖動態について検討した。

### B. 研究方法

(検討1)当科で1990年から2009年に初診した慢性膵炎患者164例を対象に糖尿病の合併頻度、成因を検討した。さらに現在、当科で治療中の慢性膵炎確定例で糖尿病を合併している21例を対象とし、治療内容および膵内分泌機能について2型糖尿病患者110例と比較検討した。(検討2)慢性膵炎に合併した糖尿病患者7例、2型糖尿病患者7例に対して持続血糖測定を行った。連続血糖モニタリング(continuous glucose monitoring: CGM)はメドトロニク社のMiniMed CGMS-Goldを用いて測定し、コム

ステーションより、CGMSソリューションソフトウェアを用いて解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は研究分担者の所属する所属機関の倫理委員会で承認されている(産業医科大学倫理委員会第09-07)。

### C. 研究結果

(検討1)慢性膵炎患者初診時の糖尿病合併頻度は41.5%(68例/164例)であった。膵石群の糖尿病合併頻度は52.8%であり、非膵石群(27.6%)より有意に高頻度であった。糖尿病を合併した慢性膵炎患者の成因はアルコールが69.6%であり、特発性22.7%、自己免疫性膵炎7.6%であり、慢性膵炎患者全体の成因の割合と差は認められなかった。現在、当科で治療中の慢性膵炎確定例で糖尿病を合併している21例全例に消化酵素剤が投与されていた。糖尿病を合併した慢性膵炎確定例の男女比は4.3:1であり、2型糖尿病患者(1.1:1)に比し有意に男性に多かった。糖尿病を合併した慢性膵炎確定例の年齢は $58 \pm 13$ 歳(平均 $\pm$ 標準偏差)で、2

型糖尿病(66±11歳)に比し有意に若かった。最終受診時のHbA1cは7.0±1.2%であり、2型糖尿病(7.0±1.2%)と差がみられなかった。糖尿病を合併した慢性膵炎患者に対してグルカゴン負荷試験を行ったところ、空腹時C-peptide(CPR)は1.1±0.8 ng/ml, ΔCPR6=0.9±0.9 ng/mlであり、2型糖尿病患者に比し、いずれも有意に低値であった。

(検討2)糖尿病を合併した慢性膵炎患者の1日の平均血糖値は175.1 mg/dlであり、2型糖尿病患者の平均血糖(148.6 mg/dl)より高値であったが、有意差は認められなかった。血糖の変動を示す標準偏差は糖尿病を合併した慢性膵炎患者で41.1 mg/dlであり、2型糖尿病患者(30.5 mg/dl)より有意に高値であった。

#### D. 考察

慢性膵炎に合併した糖尿病は膵疾患に合併する糖尿病(膵性糖尿病)の中で最も多く、2005年に本研究班で行われた全国調査でも40.0%を占め、わが国における膵性糖尿病の原因疾患の第1位である<sup>1)</sup>。今回、膵性糖尿病の中で最も多い慢性膵炎に合併した糖尿病の内分泌機能、血糖動態を検討した。

当科で1990年から2009年に初診した慢性膵炎患者164例の糖尿病の合併頻度は41.5%であった。2002年に本研究班で行った慢性膵炎全国調査で、糖尿病を合併していた慢性膵炎は38.1%であり、ほぼ同様の結果であった<sup>2,3)</sup>。2002年の全国調査で糖尿病合併例の76.7%が膵石灰化を有していた<sup>2,3)</sup>、今回の検討でも膵石群の糖尿病合併頻度は52.8%で、非膵石群より高頻度であったことから、慢性膵炎の進行例では内分泌機能が低下し、糖尿病を発症することが示唆される。

当科で現在治療中の慢性膵炎確診例で糖尿病を合併している患者に対してグルカゴン負荷試験を行ったところ、空腹時CPRは1.1±0.8 ng/ml, ΔCPR6=0.9±0.9 ng/mlであり、血糖コントロール状態が同一であった2型糖尿病患者に比し、いずれも有意に低値であった。慢性膵炎患者では内因性インスリン分泌能が低下することが報告されているが<sup>4,5)</sup>、血糖コント

ロールが同一である2型糖尿病患者に比し、有意に低値であったことから、慢性膵炎に合併した糖尿病患者の内因性インスリン分泌能は2型糖尿病患者に比し、低下していることが明らかになった。

慢性膵炎に合併した糖尿病患者ではインスリン分泌が低下するとともに、低血糖刺激に対するグルカゴン分泌反応も障害されることから<sup>6)</sup>、薬物治療による低血糖が起こりやすく、一旦低血糖になると遷延することが知られている。CGMはグルコース濃度を5分毎に測定することが可能であることから、慢性膵炎に合併する糖尿病の血糖の動態の詳細を明らかにすることができる<sup>7)</sup>。今回の検討で血糖の変動を示す標準偏差は糖尿病を合併した慢性膵炎患者で41.1 mg/dlであり、2型糖尿病患者より有意に高値であったことから、血糖変動が大きく、低血糖を起こす危険が高いことが示唆された。

#### E. 結論

慢性膵炎に合併した糖尿病患者の内因性インスリン分泌能は2型糖尿病に比し低下していた。慢性膵炎に合併した糖尿病患者の平均血糖値は2型糖尿病に比し高い傾向にあり、血糖値の変動が大きく、低血糖を起こす危険が高いことが示唆された。

#### F. 参考文献

1. Ito T, Otsuki M, Igarashi H, Kihara Y, Kawabe K, Nakamura T, Fujimori N, Oono T, Takayanagi R, Shimosegawa T and the research committee of intractable diseases; of the pancreas: Epidemiological study of pancreatic diabetes in Japan in 2005 A nationwide study. *Pancreas* 2010; 39: 829-835.
2. 大槻 眞, 田代充生, 西森 功, 伊藤鉄英, 須賀俊博, 宮川宏之, 下瀬川徹, 松元 淳, 神澤輝実, 津久見弘, 吉田 仁, 真口宏介, 岡崎和一, 池田靖洋, 成瀬 達, 大久保賢治, 丸山勝也, 中村雄二, 税所宏光, 山口武人. 慢性膵炎の疫学調査. 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16年度総括・分担研究報告書 2005:

146-50.

3. 大槻 眞, 田代充生, 西森 功, 伊藤鉄英, 須賀俊博, 宮川宏之, 下瀬川徹, 神澤輝実, 吉田仁, 丸山勝也, 中村雄二, 岡崎和一, 成瀬達. 慢性膵炎の合併症と治療の実態. 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: 88-92.
4. Kalk WJ, Vinik AI, Jackson WP, Bank S. Insulin secretion and pancreatic exocrine function in patients with chronic pancreatitis. *Diabetologia* 1979; 16: 355-358.
5. Nyboe Andersen B, Krarup T, Thorsgaard Pedersen NT, Faber OK, Hagen C, Worning H. B cell function in patients with chronic pancreatitis and its relation to exocrine pancreatic function. *Diabetologia* 1982; 23: 86-89.
6. Keller U, Szöllösy E, Varga L, et al: Pancreatic glucagon secretion and exocrine function (BT-PABA test) in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 853-857.
7. Boyne MS, Silver DM, Kaplan J, Saudek CD. Timing of changes in interstitial and venous blood glucose measured with a continuous subcutaneous glucose sensor. *Diabetes* 2003; 52: 2790-2794.

#### G. 研究発表

1. 論文発表 該当無し
2. 学会発表
  - 1) 木原康之, 田口雅史, 永塩美邦, 山本光勝, 原田 大. 慢性膵炎に合併した糖尿病の病態と治療—速効型インスリンの有用性—. 日本消化器病学会九州支部例会. 沖縄. 2010年11月12-13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

## 閉塞性膵炎における内分泌障害の検討

研究報告者 竹山宜典 近畿大学医学部外科肝胆膵部門 教授

共同研究者

安田武生（近畿大学医学部外科肝胆膵部門）

### 【研究要旨】

膵頭切除術後の閉塞性膵炎に合併する膵内分泌障害につき解析した。膵内分泌障害の発生は術後短期合併症や基礎疾患との関連は見られず、術後の膵管拡張と相関する傾向がみられた。膵管拡張例に対する膵管ドレナージは術後比較的長期間が経過していても、奏功する例があることが明らかになった。

### A. 研究目的

膵頭切除後には膵消化管吻合が必須であるが、長期成績で吻合部における主膵管狭窄・閉塞から閉塞性膵炎をきたすことがあり、その中に膵内分泌障害を合併する症例がある。本研究では、この狭窄を解除することにより内分泌障害が改善するかどうか臨床的に検討し、さらにその条件について考察する。

### B. 研究方法

当科において、2003年以降に施行した膵頭十二指腸切除例で、再建方法として膵胃吻合を行い、術後6カ月以上経過観察をおこなった82例を対象とした。6カ月以上経過した時点でのHbA1c値、造影CTまたはMRCP上の残膵の主膵管径を検討した。そのうち、膵内分泌機能の改善を期待して膵管ドレナージ手術を施

行した4症例を特に詳細に解析した。  
(倫理面への配慮)

患者からの採血、臨床因子の解析については十分な説明に基づく同意(口頭および書面によるインフォームドコンセント)を得て行い、個人情報保護に十分に配慮した。

### C. 研究結果

対象となった82例の概要を表1に示す。短期成績では、胃内容停滞を10例(10.1%)、手術部位感染を10例(10.1%)、何らかの治療介入を要したgrade B/Cの膵液漏を7例(8.5%)に認めた。長期成績では、HbA1cは $6.3 \pm 1.2\%$ であり、膵管径が評価可能であった63例の結果では、最大径5mm以上の膵管拡張があった症例(17例)と、それ以外の症例(46例)でのHbA1c値は、それぞれ $6.7 \pm 1.4\%$ 、 $6.2 \pm 1.7\%$

表1 対象症例82例の概要

膵内分泌障害*	なし(52例)	あり(30例)	全症例
年齢(才)	64(33-85)	65(42-81)	65(33-85)
性別(男:女)	(例) 27:25	18:12	45:37
診断(膵癌:IPMN:その他)	(例) 10:15:27	10:9:11	20:24:38
膵の硬度(正常膵:硬化膵)	(例) 28:24	14:16	42:40
胃内容排泄遅延	(例) 7	3	10
手術部位感染	(例) 6	4	10
grade B/C以上の膵液漏	(例) 6	4	7

亜全胃膵頭十二指腸切除術および膵胃吻合術を行った症例のうち、6か月以上経過を観察した症例を対象とした。

\*: HbA1c 6.5%以上を膵内分泌障害ありとした。

表2 膵管ドレナージ術施行症例

症例	年齢性	再手術までの期間(月)	術前膵管径(mm)	術前HbA1c(%)	術前インスリン量(単位)	術後HbA1c(%)	術後インスリン量(単位)
1	68歳 男	5	7	7.9	9	6.8	4
2	62歳 男	8	6	6.8	0	6.5	0
3	63歳 男	50	9	7.7	0	6.1	0
4	62歳 男	18	7	6.2	0	5.4	0

であり、有意差は見られなかったが、膵管拡張群でHbA1cが高い傾向があった。また、データは示さないが、術後膵液漏の発生と膵管径やHbA1c値には相関は見られなかった。

上記のHbA1cが上昇した症例のうちで、膵管拡張をきたしインスリン治療を考慮する必要が生じた4症例に、患者に病態を説明し、患者本人と家族の同意のもとで、膵管減圧の目的で膵管空腸吻合を施行した。その詳細を、表2に示す。全例で少なくとも糖尿病の進行は阻止され、2例では明らかに改善された。

#### D. 考察

閉塞性膵炎は、膵管の狭窄・閉塞によって生じる急性・慢性の膵炎と定義され、多くは外傷後の癒着性膵管狭窄・閉塞や膵腫瘍による膵管閉塞によって生じることが多い。その特徴として、閉塞部より末梢の変化が比較的均一であり、膵管の拡張が主であり実質の変化が著明ではないことがあげられる。さらに、閉塞が長期化すると膵内分泌障害をきたすが、早期に閉塞が解除された場合には膵機能障害が回復することもが予想される。これまでに、膵管空腸吻合による主膵管減圧によって、慢性膵炎に伴う膵性糖尿病の進行を遅らせることができるという臨床的解析結果は報告されている<sup>1)</sup>。しかし、閉塞性膵炎に伴う膵内分泌障害に関する報告はなく、閉塞性膵炎に伴う膵内分泌障害の発症機構も不明である。私どもは、膵管閉塞が膵星細胞の活性化を惹起して線維化を促進することをラットを用いて実験的に解析し報告しているが<sup>2)</sup>、閉塞性膵炎における膵島の変化はこれまでほとんど解析されていない。

今回の症例の解析から、閉塞性膵炎における膵内分泌障害は、必ずしも閉塞期間や膵管拡張

からみた閉塞性膵炎の程度とは相関せず、比較的長期を経過した症例でも膵管減圧により膵内分泌機能の改善がみられた。この点は、アルコール性慢性膵炎症例とは区別して考えるべきかもしれない。今後、閉塞性膵炎による膵内分泌障害の発生機構の解明と、それに基づいた膵管減圧術の適応の設定が必要である。

#### E. 結論

膵頭切除術後の膵管閉塞症例の検討から、閉塞性膵炎の成立と膵管ドレナージの有効性を概観した。今後さらに症例を集積し、実験的解析も含めた、詳細な解析・検討を行う予定である。

#### F. 参考文献

1. Nealon WH, Thompson JC.: Progressive loss of pancreatic function in chronic pancreatitis is delayed by main pancreatic duct decompression. A longitudinal prospective analysis of the modified Puestow procedure. *Ann Surg* 217(5): 458-66, 1993.
2. Kishi S, Takeyama Y, Ueda T, Yasuda T, Shinzeki M, Kuroda Y, Yokozaki H.: Pancreatic duct obstruction itself induces expression of alpha smooth muscle actin in pancreatic stellate cells. *J Surg Res* 114(1): 6-14, 2003.

#### G. 研究発表

1. 論文発表 該当無し
2. 学会発表 該当無し

#### 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

## 膵機能低下からみた NAFLD.NASH の発生機序に関する基礎的研究

研究報告者 伊佐地秀司 三重大学大学院肝胆膵・移植外科学 教授

共同研究者

大倉康生，濱田賢司，加藤宏之，小林基之，大澤一郎，岸和田昌之，水野修吾，白井正信，櫻井洋至，田端正己（三重大学大学院肝胆膵・移植外科学）

### 【研究要旨】

我々はこれまで膵頭十二指腸切除術(PD)後患者に高率に非アルコール性脂肪肝(NAFLD)を認めることを報告してきた。その原因として ①随伴性膵炎，膵頭部切除による外分泌機能不全 ②術後難治性下痢 ③十二指腸切除を伴う消化管再建による摂食栄養障害 ④胆管空腸吻合に伴う胆管炎の可能性を指摘してきたが，その詳細な機序については未だ明らかでない。今回，ラット膵外分泌機能低下モデルとして膵大量切除モデルを作成し，術後脂肪肝の発症について動物用 CT，組織標本を用いて観察したが，膵切除(50%，90%)のみでは脂肪肝は形成されることが判明した。そこで，外分泌機能完全廃絶に慢性膵炎と感染，特に胆管炎を併発させるラット膵管結紮+胆管空腸吻合モデルを作成したところ肝臓 CT 値の低下を認め脂肪肝の発症が示唆されたため，本モデルを膵切除後脂肪肝発症モデルとしてその発生機序について検討を行っている。

### A. 研究目的

我々は PD 後に術後早期から晩期にわたって 40%前後の割合で脂肪肝が発生することを明らかにしている<sup>1,2)</sup>。しかしその発生機序に関

しては未だ明らかにされていない。脂肪肝の発生が膵頭側切除に多いこと，大量膵酵素剤の投与により脂肪肝の改善がみられることから PD 後の NAFLD 発生には膵機能低下と胆道再建

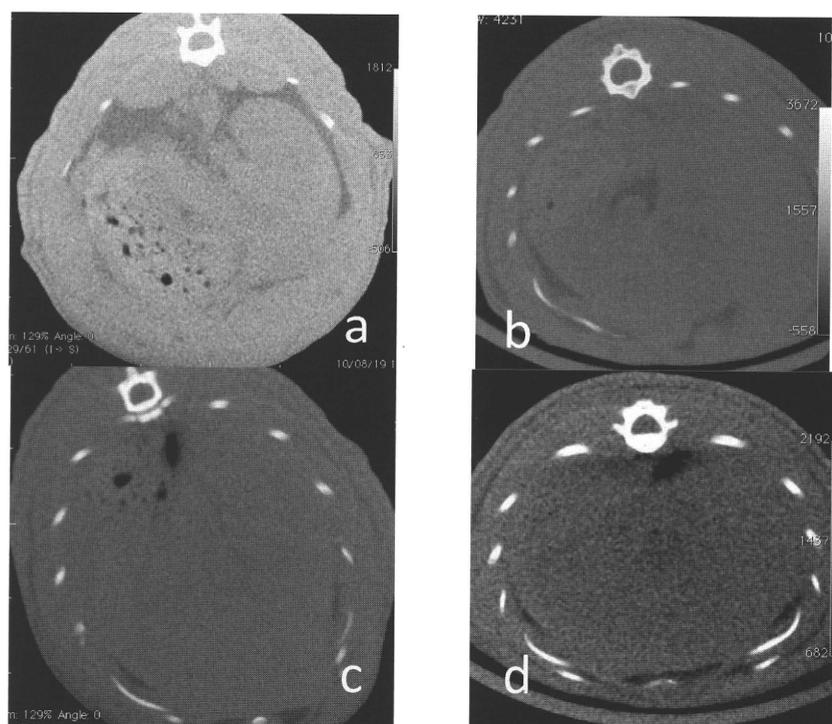


図1 術後1ヶ月目の動物 CT  
a : 90%膵切除モデル，b : 50%膵切除モデル，c : sham 手術モデル

が深く関与していると考え、ラットを用いて各種膵切除モデルを作成し膵切除後脂肪肝モデルの確立を試みたので、その中間結果を報告する。

## B. 研究方法

Richard ら<sup>3)</sup>の報告に基づき膵切除範囲を決定した。10週齢 Wister ラットを用いて、90%膵切除モデル、50%膵切除モデル、膵管結紮+胆管空腸吻合モデル及び sham 手術モデルをそれぞれ作成した。術後1ヶ月目にCTを撮影し、またCT Atlas Metabolic Analysisを用い、肝臓、脾臓のCT値(L/S比)を測定した。次に肝組織をH & E染色とOil red O染色にて脂肪肝の発生を検討した。

## C. 研究結果

手術後1ヶ月目のCTによるL/S比を検討したところ、90%膵切除モデルでは1.11、50%膵切除モデルでは1.02、sham手術モデルでは1.29であった。広範囲膵切除モデルである90%膵切除モデルでは明らかな脂肪肝の発症は認めなかった。膵管結紮+胆管空腸吻合モデルではL/S比は0.82と低下していた

次に膵管結紮+胆管空腸吻合モデルを除いた組織標本では50%膵切除モデルではoil red O染色にて軽度の染色を認めたが、いずれのモデルも脂肪滴を認めず、膵切除のみのモデルでは脂肪肝の発症は認めなかった(図2, 3)。

## D. 考察

最近の新規抗癌剤の登場や手術手技の向上に伴い、膵癌治療成績が向上し、膵癌術後長期生存症例が増加しており、手術が原因と考えられる晩期合併症が問題となってきた。最近当科でPD後、特に膵癌切除後の患者に高率に脂肪肝が出現することを発見した。

一般的に脂肪肝、特にNAFLDは生活習慣病の一つとして捉えられており、時として脂肪肝炎(NASH)や肝硬変へ変化し重篤な病態を引き起こす可能性もあり、NAFLDやNASHの予防を目的とした研究が現在盛んに行われている。それらの研究から、NAFLDの原因として①糖尿病にみられるインスリン抵抗性、②肥満

にみられる脂質代謝障害などが指摘されている。

一方、膵癌に対する膵切除は膵頭十二指腸切除(PD)と膵体尾部切除(DP)に大きく二分されるが、我々の臨床検討からはPD後により高率にNAFLDの発症が見られるという結果が得られ、PD後の症例を対象にNAFLD発生に関わる各種因子を解析したところ、危険因子として1.膵癌、2.膵切離線、3.術後下痢、の3項目が挙げられた<sup>4)</sup>。これらの危険因子がどのようにNAFLD発生にかかわっているか詳細な機序は不明である。

今回、ラット膵切除による膵機能低下について検討したが、明らかな脂肪肝発症は認めなかった。これは、臨床的にDP後ではPD後に比較して脂肪肝の発症が稀であることから、膵外分泌機能低下のみでは脂肪肝は発症しないと考えられた。次に膵管結紮+胆管空腸吻合モデルではCTにてL/S比の低下を認めていることより、脂肪肝発症の可能性が考えられる。これは膵管閉塞による慢性膵炎による膵外分泌機能の廃絶を生じていること、胆管空腸吻合による感染を負荷していることが脂肪肝発症への強い因子であることが考えられる。

膵癌症例では膵管閉塞による尾側膵の膵線維化炎とそれに伴う膵萎縮を引き起こし、これが引き金になり膵内外分泌機能を低下させることがNAFLD発生の一因となると考えられる。また膵周囲神経叢郭清に伴う神経性下痢や膵外分泌機能による脂肪吸収障害や脂肪便の発生や、PD後は複雑な消化管再建が加わるため、胃排泄遅延などによる術後摂食障害が遅延し、低栄養状態、低蛋白血症が継続することがNAFLD発生に影響を与えていると考えられる。

## E. 結論

本実験の膵切除モデルでは脂肪肝は形成できなかったため、膵外分泌機能低下のみでは脂肪肝は発症されないと考えられた。現在、ラット膵管・胆管結紮、胆管空腸吻合モデルを作成し、膵外分泌機能低下に慢性膵炎と胆管炎の影響を加えて研究を継続している。

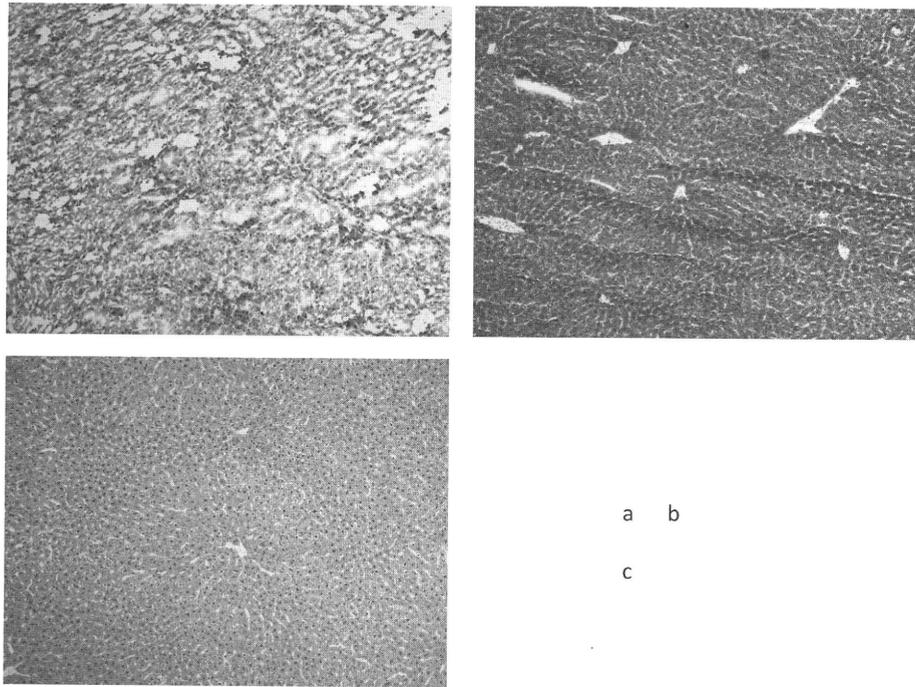


図2 組織標本(H & E 染色)  
a : 90%膵切除モデル, b : 50%膵切除モデル, c : sham 手術モデル

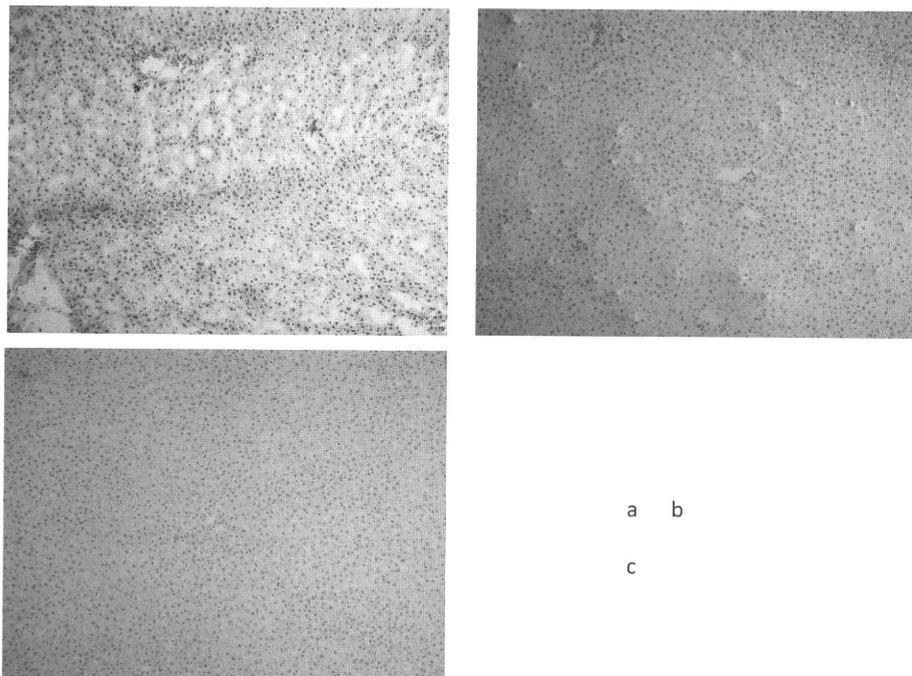


図3 組織標本(Oil red O 染色)  
a : 90%膵切除モデル, b : 50%膵切除モデル, c : sham 手術モデル

## F. 参考文献

1. 水本龍二, 世古口務, 伊佐地秀司. 膵切除後の代謝と病態, 肝臓・膵臓・胆道の外科—研究と臨床— 1994; 1: 495-500
2. 水本龍二, 岩崎 誠, 脂肪肝の臨床—外科的侵襲における脂肪肝. 肝胆膵 1982; 5: 607-613
3. Richard C, Fitzgerald PJ, Carol B, Rosenstock L, Lipkin L (1963) Segmental division of the rat pancreas for experimental procedures. Lab Invest 13: 1303-1321
4. Kato H, Isaji S, Azumi Y. development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonal-

coholic steatohepatitis (NASH) after pancreaticoduodenectomy: proposal of a postoperative NAFLD scoring system. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2010 17(3): 296-304

白井正信, 櫻井洋至, 田端正巳, 伊佐地秀司 胆管狭窄を伴う慢性膵炎に対する Frey 手術における胆道付加手術の是非, 第37回日本膵切研究会(津 2010.8.27-28)

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kato H, Isaji S, Azumi Y. development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) after pancreaticoduodenectomy: proposal of a postoperative NAFLD scoring system. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2010 17(3): 296-304.

### 2. 学会発表

- 1) 濱田賢司, 岸和田昌之, 水野修吾, 白井正信, 櫻井洋至, 田端正巳, 伊佐地秀司. 感染性膵壊死に対する CT ガイド下前腎傍腔 approach 経皮的ドレナージを行った5例—経皮後腹膜的 necrosectomy を前提とした方法— 第46回腹部救急医学会総会(富山, 2010.3.18-19)
- 2) 濱田賢司, 岸和田昌之, 水野修吾, 白井正信, 櫻井洋至, 田端正巳, 伊佐地秀司. 感染性膵壊死に対する新たな治療方針—経後腹膜ネクロセクトミーを前提とした CT ガイド下前腎傍腔アプローチによる経皮的ドレナージ— 第22回日本肝胆膵外科学会(仙台, 2010.5.26-28)
- 3) 村田泰洋, 岸和田昌之, 加藤宏之, 信岡祐, 種村彰洋, 大倉康生, 熊本幸司, 安積良紀, 濱田賢司, 水野修吾, 白井正信, 櫻井洋至, 田端正巳, 伊佐地秀司. 膵頭十二指腸切除後に発生した NASH 症例の検討, 第27回日本胆膵病態・生理研究会(弘前, 2010.6.26)
- 4) Shuji Isaji, IAP Symposium 4, Acute Pancreatitis: Pathogenesis to Treatment surgical Strategies for Acute Pancreatitis, 第14回国際膵臓学会, 第41回日本膵臓学会大会(福岡 2010.7.11-13)
- 5) 信岡 祐, 熊本幸司, 安積良紀, 大澤一郎, 岸和田昌之, 濱田賢司, 水野修吾,

## 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

## 持続血糖モニタリングシステム(CGMs)を利用した慢性膵炎患者の耐糖能・血糖推移の解析

研究報告者 中村光男 弘前大学医学部保健学科病因・病態検査学 教授

共同研究者

今 昭人, 佐藤江里, 松本敦史, 松橋有紀, 田中 光, 柳町 幸, 丹藤雄介  
(弘前大学医学部内分泌代謝感染症内科)

### 【研究要旨】

持続血糖モニタリングシステム(Continuous Glucose Monitoring system: CGMs)を用いて, 膵性糖尿病患者(非代償期慢性膵炎患者および膵術後患者)の血糖変動を1型糖尿病患者および2型糖尿病患者と比較検討した. さらにCGMsの測定単位時間(5分間隔)の血糖変化の傾きから膵性糖尿病患者の血糖変動の特徴を検討した. インスリンと消化酵素薬による標準的治療下での膵性糖尿病患者の血糖変動の比較では, 平均値に差がない状態であっても標準偏差として得られる血糖変動のばらつきが1型糖尿病>膵性糖尿病>2型糖尿病(1型, 2型糖尿病間で有意差あり)であり, 血糖変化の傾きの比較においても1型糖尿病>膵性糖尿病>2型糖尿病の順で血糖が上昇も低下もしやすい傾向があった. 血糖変動のばらつきの制御は膵性糖尿病患者における安全な血糖コントロールのための重要なポイントであることが示唆され, さらに症例を多数蓄積して検討する必要があると考えられた.

### A. 研究目的

膵疾患の進展に伴う膵内分泌機能低下により出現する糖尿病は膵性糖尿病と定義される. 一次性の糖尿病と異なるその臨床像は, これまで多くの研究<sup>1,2)</sup>で明らかにされてきたが, 死因として低血糖が問題となっている. この低血糖の直接原因が本来膵性糖尿病の治療に必要なインスリンや経口糖尿病治療薬であり, アルコール摂取で助長されるということより, 慢性膵炎患者の予後を改善するためには, 断酒を中心とする生活習慣の改善と同時に低血糖の病態をさらに解析し, 安全な血糖コントロール方法を確立する必要があると考えられる. 本研究の目的は, CGMsを使用して, インスリンおよび経口血糖降下薬にて治療中の膵性糖尿病患者の低血糖の病態を明らかにすることである.

### B. 研究方法

当科通院中のインスリンを使用している膵性糖尿病患者について, CGMs(図1)を用いて3日間連続で血糖を記録し, 低血糖の頻度を含む血糖推移の特徴を1型糖尿病患者, 2型糖尿病

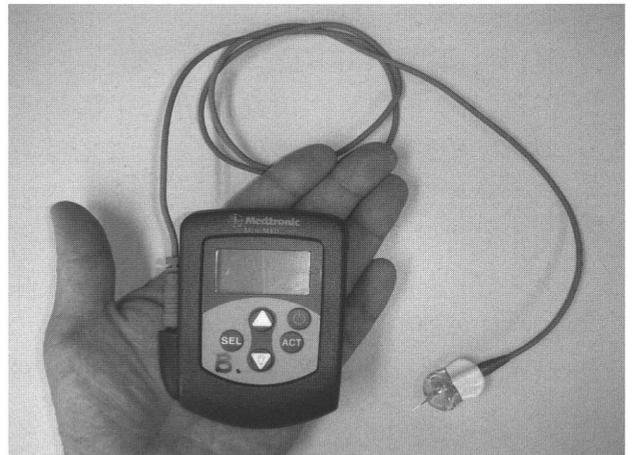


図1 持続血糖モニタリングシステム(CGMs®: Medtronic, Inc.)

患者と比較検討した. さらにCGMsの各測定単位時間(5分)の血糖の傾き変化を解析した. (本研究は単年度毎で解析を行うが, 症例数確保のため平成24年度末までの実施計画を予定している)対象3群の差の検定はKruskal-Wallis testを用いた. (倫理面への配慮)本研究は弘前大学大学院医学研究科倫理委員会の審議, 承認(整理番号2009-130)を受けた. 被検者に対する内容の十分な説明と被検者の自由意思に