

## 膵性糖尿病治療におけるインクレチン関連薬の位置づけ

研究報告者 丹藤雄介 弘前大学医学部附属病院内分泌代謝内科学 講師

共同研究者

柳町 幸，今 昭人，近澤真司，佐藤江里，松本敦史，松橋有紀，田中 光

(弘前大学医学部附属病院内分泌代謝内科学)

中村光男 (弘前大学医学部保健学科病因・病態検査学)

### 【研究要旨】

膵性糖尿病は膵疾患に伴う2次性糖尿病であり，膵内外分泌機能障害の両者が存在する．食事制限による低栄養やインスリン治療中の低血糖発作が発症しやすく，1次性糖尿病よりも高めの血糖値にコントロールされる場合が多い．しかし，膵性糖尿病も1次性糖尿病と同様，細小血管障害や大血管障害の発症や進展を予防することが必要である．消化酵素補充療法に加え，段階的な糖尿病治療強化が必要である．現在の膵性糖尿病治療において，インクレチン関連薬の明確な位置づけはされていない．そこで，今年度はインスリンとの併用治療が可能であるDPP-4阻害薬の膵性糖尿病治療における位置づけについて検討した．対象とした膵性糖尿病4症例すべてにおいて血糖コントロールの改善が得られた．また，僅かではあるがインスリン分泌能を示すCPI(C-peptide index)の上昇を認めた．膵性糖尿病治療にDPP-4阻害薬を用いることで血糖コントロール改善に加え，インスリン分泌能の改善が得られる可能性が示唆された．

### A. 研究目的

膵性糖尿病治療におけるDPP-4阻害薬の位置づけについて検討した．

### B. 研究方法

対象は当科外来通院中の膵性糖尿病4症例(男性3例，女性1例)，年齢は $61 \pm 13$ 歳(50～80歳)である(表1)．原因疾患はアルコール性慢性膵炎2例，膵切除術後が2例，全例インスリン治療をおこなっていた(表1)．インフォームドコンセントにより承諾が得られた後，DPP-4阻害薬を投与した．

DPP-4阻害薬投与前と投与後で以下の項目

を測定，調査した．

1) 身長，体重を測定し，Body mass index(BMI)を算出．

2) 栄養指標として血中アルブミン値(ALB)を測定．

3) インスリン分泌能の評価はCPI(C-peptide index)を用いた<sup>1)</sup>．

$CPI = C\text{-peptide}(\text{ng/ml}) \times 100 / \text{血糖値}(\text{mg/dl})$

4) 血糖コントロールの評価はHbA1c(NGSP)を用いた．

5) インスリン必要量は投与インスリン総量(U)/体重(kg)で評価した．

4) に関しては投与開始から2013年1月までの

Table 1 膵性糖尿病症例の背景

症例	性別	年齢(歳)	原因疾患	投与インスリン	経口薬
1	F	58	膵切除術後	ヒューマログミックス50	シタグリプチン50 mg
2	M	50	アルコール性慢性膵炎	ヒューマログミックス50 レベミルフレックスペン	アログリプチ12.5 mg
3	M	80	膵切除術後	ノボリン30R ノボリンR	シタグリプチン25 mg
4	M	56	アルコール性慢性膵炎	ノボラピッド70ミックス ノボラピッド30ミックス	アカルボース150 mg シタグリプチン25 mg

経過を追跡した。1), 2), 3), 5) に関しては、投与前と投与5ヶ月後の結果を比較した(症例2は3ヶ月後)。

症例1はDPP-4阻害薬投与前後にCGMs (continuous glucose monitoring system) を施行し、血糖変動の違いについても比較検討した。

### C. 研究結果

DPP-4阻害薬投与前、BMIは $24.6 \pm 0.6 \text{ kg/m}^2$ とやや高値、ALB値は $4.07 \pm 0.25 \text{ g/dl}$ と正常で栄養状態は良好であった。CPIは $0.54 \pm 0.26$ と低下し、体重1kgあたりの使用インスリン量は $0.53 \pm 0.25 \text{ U/kg}$ と1型糖尿病患者の必要インスリン量と同程度であった。HbA1cは $8.32 \pm 0.49\%$ と血糖コントロールは不可の状態であった。DPP-4阻害薬投与後、4症例ともHbA1c値は低下傾向を示した(図1a)。BMIは $24.1 \pm 0.8 \text{ kg/m}^2$ と著変なかったが、ALB値は測定し得た3例中2例で低下していた(図1b)。CPIは $0.62 \pm 0.49$ と軽度上昇していたものの有意な変化ではなかった(図1b)。体重1kgあたりの使用インスリン量も $0.54 \pm$

$0.30 \text{ U/kg}$ と著変なかった(図1b)。低血糖発作の回数は、減少1例、不変3例であった。症例1でCGMを施行した。DPP-4阻害薬の投与後にインスリン投与量は減量し得たが、朝昼夕食後の血糖値上昇を抑制することはできなかった。また、血糖値が70~200 mg/dlの範囲でコントロールされていた割合は投与前71%、投与後69%とほとんど差はなかった(図2)。

### D. 考察

膵性糖尿病は膵内外分泌機能障害の両者が存在するため、食事制限による低栄養発症リスクの上昇やインスリン治療中の低血糖発作の発症リスクが高く、1次性糖尿病よりも高めに血糖値をコントロールする人が多い。しかし、膵性糖尿病患者においても長期予後を良好に保つためには、1次性糖尿病同様、細小血管障害や大血管障害の発症、進展を予防する血糖コントロールが必要である。膵性糖尿病治療では消化酵素補充療法に加え、1次性糖尿病と同様に段階的な治療強化が必要であるが、多くはインスリン分泌能の低下を認めるため治療開始当初からインスリン治療を行う場合が多い。インスリ

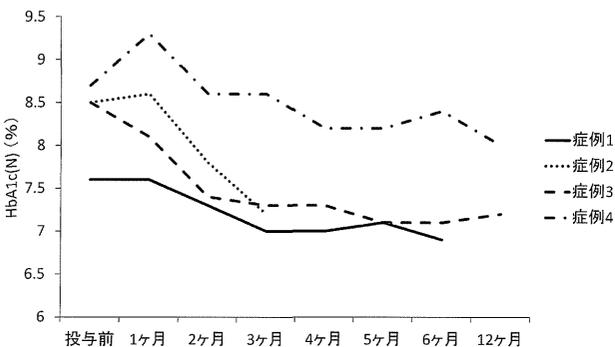


図 1a DPP-4阻害薬投与前後のHbA1cの変動

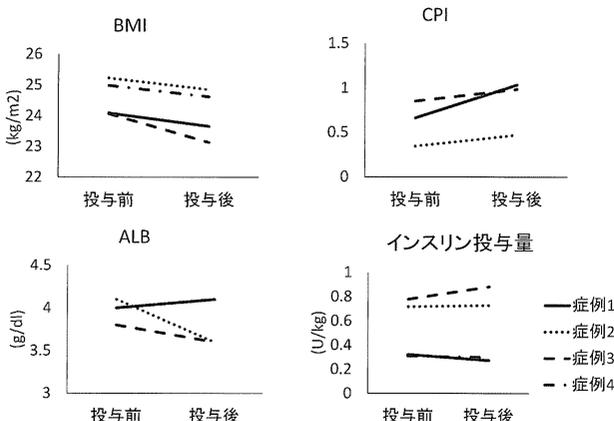


図 1b DPP-4阻害薬投与前後の各項目の変動

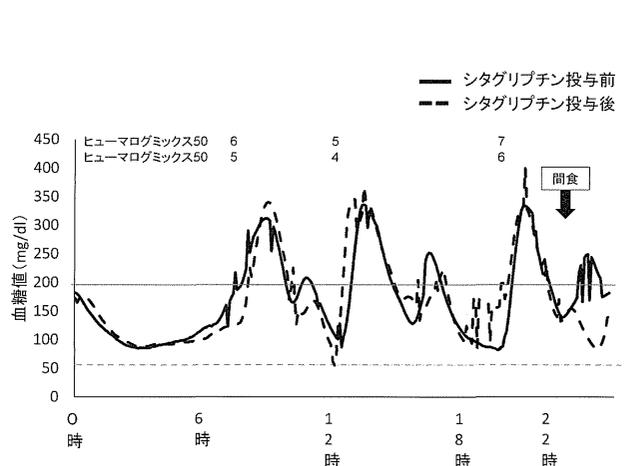
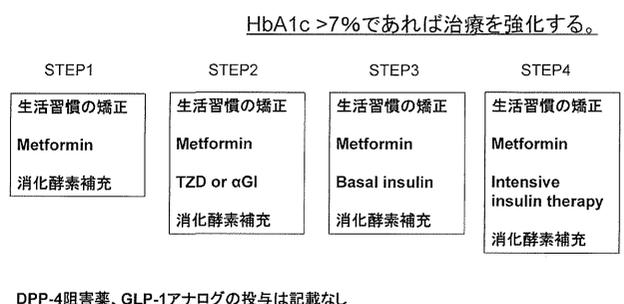


図 2 症例1におけるDPP-4阻害薬投与前後での血糖変動



DPP-4阻害薬、GLP-1アナログの投与は記載なし

図 3 膵性糖尿病治療

ン治療により血糖コントロールを良好に保つことが望まれるが、①インスリン増量による低血糖リスクが上昇すること、②慢性膵炎が原因の場合、膵実質の線維化によって膵β細胞が経過とともに減少し、1型糖尿病同様の不安定な血糖コントロールになりやすく、α細胞の減少によりインスリン治療中の重症低血糖リスクが上昇することなどから、HbA1c<7.0%を目指す治療は難しい<sup>2,3)</sup>。今回対象とした症例もインスリン治療中であったが、HbA1c>7.5%と血糖コントロールは不良であり、さらなる治療強化が必要であったため、DPP-4阻害薬を追加投与した。

近年、糖尿病治療においてインクレチン関連薬(GLP-1作動薬、DPP-4阻害薬)が用いられるようになり、1次性糖尿病での治療効果が注目されている。DPP-4阻害薬はインスリン治療との併用が可能となり、1次性糖尿病の血糖コントロール改善に有用であると報告されている<sup>4)</sup>。DPP-4阻害薬はGIP、GLP-1濃度を上昇させ、グルコース濃度依存性のインスリン分泌能を促進する効果を有することに加え、膵β細胞の保護、増加効果も有することが示されている<sup>5)6)</sup>。膵性糖尿病ではインスリン増量による低血糖リスクが高いことや膵β細胞数が減少していることから、グルコース依存性にインスリン分泌を促進し、残存膵のβ細胞保護、増加効果が期待されるDPP-4阻害薬を治療に用いることは有用である可能性が示唆される。今回検討した症例においてDPP-4阻害薬の投与後にCPIがわずかに上昇したのみであり、長期的に投与することでCPIが更に改善するかについては検討が必要であると考えられた。

今回の検討では、インスリン治療にDPP-4阻害薬を追加投与した後、HbA1cは0.5~1.0%の低下が得られておりDPP-4阻害薬の膵性糖尿病治療における有効性が示唆された。ただし、Knopら<sup>7)</sup>が、糖尿病を有する慢性膵炎患者において、血糖値上昇に伴いGLP-1やGIP濃度は上昇するものの、これらインクレチンによるインスリン分泌促進効果はほとんど認められないと報告しており、膵性糖尿病ではインクレチン関連薬単独での治療効果を得ることは難

しく、今回の結果も考慮するとインスリン治療との併用療法が有用である可能性が考えられた。また、DPP-4阻害薬にメトホルミンを併用することで血糖コントロールを改善するのみならずβ細胞機能の改善も得られるとの報告<sup>8)</sup>があり、膵性糖尿病のインスリン治療にDPP-4阻害薬とメトホルミンの併用が有用な治療になる可能性が期待される。

今回の検討で、ALB値が低下傾向であったことは、今後の検討課題である。長期的に低ALB血症が持続するか、食事摂取量や体組成成分に変化が認められるかについても評価していく必要がある。

## E. 結論

膵性糖尿病治療において、DPP-4阻害薬はインスリン治療との併用が有用である可能性が示唆されたが、現段階では膵性糖尿病治療における明確な位置づけはできなかった。今後は、DPP-4阻害薬を長期的に膵性糖尿病の良好な血糖コントロールを維持できるか、インスリン分泌能の温存が可能かについて追跡する必要がある。また、栄養状態への影響についての評価も必要であると考えられた。

## F. 参考文献

1. Saito Y, Kou K, Tanaka K, Abe T, Shimada A, Kawai T, Itoh H. Association between beta cell function and future glycemic control in patients type 2 diabetes. *Endocr J* 2012.
2. 中村光男, 丹藤雄介. 特集:慢性膵炎の断酒・生活指導指針. 15. 膵性糖尿病患者への対応. *膵臓* 25: 658-659, 2010.
3. Cui YF, Andersen DK. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. *Pancreatol* 11: 279-294, 2011.
4. Foseca V, Schweizer A, Albercht D, Baron MA, Chang I, Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glyceamic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 50: 1148-1155, 2007.
5. Pospisilic JA, Martin J, Doty T, EhsesJA, Pamir N, Lynn FC, Piteau S, Demuth HU, McIntosh CHS, Penderson RA. Dipeptidyl peptidase IV

inhibitor treatment stimulates  $\beta$ cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 52: 741–750, 2003.

6. Mu J, Woods J, Zhou YP, Roy RS, Li Z, Zybancand E, Feng Y, Zhu L, li C, Howard AD, Moller DE, Thornberry NA, Zhang BB. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic  $\beta$ -cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes* 55: 1695–1704, 2006.
7. Knop FK, Vilsboll T, Hojberg PV, Larsen S, Madsbad S, Volund A, Holst JJ, Krarup T. Reduced incretin effect in type 2 diabetes. Cause or consequence of the diabetic state? *Diabetes* 56: 1951–1959, 2007.
8. Derosa G, Ragonesi PD, Carbone A, Fogari E, Bianchi L, Bonaventura A, Romano D, Cicero AFG, Maffioli P. Vildagliptin added to metformin on  $\beta$ -cell function after a euglycemic hyperinsulinemic and hyperglycemic clamp in type 2 diabetes patients. *Diabetes Technol Therapeutics* 14: 475–484, 2012.

#### 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

## EUS-Elastography による早期慢性膵炎診断

研究報告者 入澤篤志 福島県立医科大学会津医療センター準備室 教授

共同研究者

阿部洋子，渋川悟朗，二階堂暁子，山部茜子（福島県立医科大学会津医療センター準備室）

### 【研究要旨】

膵の弾性を評価できる EUS-Elastography を用いて，B モードで観察される膵実質・膵管壁の高エコー所見(点状高エコー，索状高エコー，分葉エコー，膵管辺縁高エコー)の意義を検討した．正常例では膵実質は EUS-Elastography で関心領域全体が緑で表示された．一方，早期慢性膵炎もしくは早期慢性膵炎疑いでは黄緑～青のまだらに観察された．B モードで表される高エコー所見の1つ1つが全て線維化を反映しているとは言えないものの，膵全体の硬さを評価するといった観点から，EUS-Elastography は早期慢性膵炎診断に有用である可能性がある．

### A. 研究目的

慢性膵炎診断における EUS の有用性についてはこれまでも多くの報告がある<sup>1)</sup>．EUS は極めて至近距離から高解像度で膵を観察できるため，慢性膵炎による膵実質や膵管の軽微な変化を確実にとらえることができる．2009年の慢性膵炎診断基準が改訂され，その中で早期慢性膵炎といった概念が世界に先駆けて導入された<sup>2)</sup>．これまでも早期慢性膵炎と診断された症例が経過観察中に慢性膵炎確定・準確定に至った報告もあり，早期慢性膵炎診断基準の確立は慢性膵炎に対する早期の医療介入といった点から極めて重要と考えられる．一方で，早期慢性膵炎診断基準に挙げられている EUS 所見については，加齢でもみられるとの報告もあるため，その病的意義については若干曖昧な部分も残されている．今回は，膵の弾性を評価できる EUS-Elastography を用いて，B モードで観察される膵実質・膵管壁の高エコー所見(点状高エコー，索状高エコー，分葉エコー，膵管辺縁高エコー)の意義を検討した．また，本検査法の早期慢性膵炎診断における有用性についても評価した．

### B. 研究方法

EUS-Elastography で膵実質を詳細に観察した16例を対象とした．その内訳は，正常膵(膵

疾患の既往がなく，EUS 施行時点でも特に腹痛等の症状や膵酵素異常がないもの)6例，早期慢性膵炎/早期慢性膵炎疑い10例．早期慢性膵炎/早期慢性膵炎疑い症例の平均年齢は68.5歳，男女比は7:3であった．

EUS は HOYA-PENTAX EG-3670URK / -3870UTK，観測装置は HITACHI 社製 Avius を用いた．Elastography では緑が関心領域の平均硬度を示し，より硬いものは青，軟らかいものは黄色から赤色に表示される．経胃的に膵体部を描出して関心領域を設定し，B モード画像と EUS-Elastography 画像を比較した．今回の検討においては，腹部大動脈により膵に及ぼされる圧変化で，B モードで示される高エコー所見のトランスデューサー側がどのような色調となるかを検討した．なお，観察に際しては同一部位を数回にわたって観察し，可能な限り再現性を持たせるようにした．本研究は当院倫理委員会の承認を得て実施した．

### C. 研究結果

正常例では膵実質は EUS-Elastography で関心領域全体が緑で表示された．一方，何らかの早期慢性膵炎所見を認めた症例(早期慢性膵炎もしくは早期慢性膵炎疑い)では黄緑～青のまだらに観察された．

各高エコー所見について検討してみると，同

一患者内でも点状・索状高エコー、膵管辺縁高エコーのトランスデューサー側の領域は、青で表示される部分と黄緑の部分があった。一方、分葉エコーは全例で高エコーで囲まれた内部が青主体で表示された。

#### D. 考察

慢性膵炎の EUS 所見については未だ曖昧な部分は残されているが、EUS 所見と組織所見との対比に関するこれまでの報告では、両者はおおむね一致するとされている。Varadarajulu<sup>3)</sup>は、早期の慢性膵炎例では EUS での実質所見と膵管所見はともに有意に組織所見に一致していたとし、また、Bhutani<sup>4)</sup>は、犬の膵管にステントを留置して慢性膵炎モデルを作成して EUS 所見と組織所見を比較検討しているが、同様の結果を報告している。しかしながら、EUS で観察されていた高エコー所見と組織所見を 1 対 1 対応で評価することは困難であり、各症例で観察される高エコー所見の厳密な裏付けは難しい。

今回の検討では、B モードで観察される高エコー所見のうち、点状高エコー、索状高エコー、膵管辺縁高エコーについては、そのトランスデューサー側が必ずしも青(弾性がない)で表示された訳ではなく、高エコーに観察される所見の中には線維化以外のもの(現時点ではそれが何を反映しているかははっきり論ずることはできないが)も含まれている可能性がある。すなわち、分葉エコー以外の所見についてはその意義について再検討が必要かもしれない。しかしながら、正常例では均一な緑・黄に観察され、早期慢性膵炎(またはその疑い)症例では全例でただらに観察(青と緑・黄の混在)されたことから、観察している膵全体の評価といった観点から考えると、現行の早期慢性膵炎診断基準における EUS 診断項目が妥当であることは十分に考えられる。

#### E. 結論

早期慢性膵炎の画像診断といった観点からは、B モード画像の曖昧さを補うことから EUS-Elastography による膵実質観察の意義はある

と思われる。

#### F. 参考文献

1. 入澤篤志. Rosemont 分類と早期慢性膵炎 EUS 所見. 膵臓 2009; 24: 685-693.
2. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班, 日本膵臓学会, 日本消化器病学会. 慢性膵炎臨床診断基準2009. 膵臓 2009; 24: 645-646.
3. Varadarajulu S, Eltoun I, Tamhane A, et al. Histopathologic correlates of noncalcific chronic pancreatitis by EUS: a prospective tissue characterization study. Gastrointest Endosc. 2007; 66: 501-9.
4. Bhutani MS, Ahmed I, Verma D, Xiao SY, Brining D. An animal model for studying endoscopic ultrasound changes of early chronic pancreatitis with histologic correlation: a pilot study. Endoscopy. 2009; 41: 352-6.

#### G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
  - 1) 阿部洋子, 入澤篤志, 渋川悟朗, 二階堂暁子, 山部茜子: EUS Elastography による早期慢性膵炎の評価—B モード画像との対比— 日本膵臓学会大会, 山形市, 2012年 6月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

## 膵機能低下に伴う NAFLD/NASH の発生機序に関する実験的検討

研究報告者 伊佐地秀司 三重大学大学院臨床医学系講座肝胆膵・移植外科学 教授

共同研究者

藤井武宏, 栗山直久, 岸和田昌之, 水野修吾, 臼井正信, 田端正己  
(三重大学大学院臨床医学系講座肝胆膵・移植外科学)

### 【研究要旨】

膵切除後の膵機能低下に伴う非アルコール性脂肪肝/脂肪肝炎 (NAFLD/NASH) の発生機序の解明を目的とする。膵切除後膵機能低下ラットモデルとして、90%膵体尾部切除、膵管結紮、90%膵体尾部切除+膵管結紮の3モデルを作成し、術後脂肪肝発生の検討を行った。さらに膵頭十二指腸切除 (PD) 及び膵体尾部切除 (DP) 186例の臨床データの解析を踏まえ、膵切除後 NAFLD の発生機序を検討した。ラットの膵機能低下モデルでは、いずれも脂肪肝の発生は認められなかった。臨床的には DP に比べて PD 症例において有意に NAFLD の発生を多く認めたことから、膵機能低下による脂肪肝の発生には、十二指腸に由来する消化管ホルモンなど膵機能低下以外の因子の関与が示唆された。

### A. 研究目的

わが国の食生活の欧米化が進み、メタボリックシンドロームにともなう NAFLD の増加が注目されているが、膵切除後に発生する NAFLD はあまり知られていない合併症である。通常の NAFLD 同様、膵切除後の NAFLD もまた放置すれば進行性に脂肪肝炎 (NASH) や肝硬変へと至り、肝不全に陥る危険性がある<sup>1)</sup>。膵切除後の NAFLD 発生における実験的報告は少なく、古くは1924年、Fisher らのイヌの大量膵切除後脂肪肝発生の報告<sup>2)</sup>から始まり、本邦でも押谷らの報告<sup>3)</sup>があるが、これまでにその発生機序を完全に解明した報告はない。われわれはこれまでの臨床的研究により、膵頭十二指腸切除 (PD) 術後の NAFLD 発生の危険因子を明らかにし<sup>4)</sup>、膵酵素大量補充療法の有効性を見いだしてきた<sup>5)</sup>。今回、「膵機能低下が膵切除後 NAFLD の主な発生機序である」との仮説のもと、膵切除後脂肪肝ラットモデルの確立とその発生機序の解明を目的として本研究を開始した。

### B. 研究方法

(倫理面への配慮)

実験的研究

全ての動物実験は「三重大学動物実験取扱規程」, 「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」とその他の法令・指針に従い、動物愛護の観点に立ち、可能な限り動物への苦痛の軽減・除去に努めた。

雄性 Wistar 系ラットを使用し、①90%膵体尾部切除 (90%DP), ②膵管結紮 (PDL), ③90%膵体尾部切除+膵管結紮 (90%DP+PDL), ④単純脾摘 (Sham) の4モデルを作成した (各群 n=3) (図1)。術後6週間後の肝病理所見および肝組織 TG (トリグリセライド) 含有量の測定により、術後 NAFLD の発生を検討した。

### 臨床的研究

2005年4月から2011年9月に当科で施行した膵広範切除186例を対象とし、これを PD130例と膵尾側切除 (DP) 56例に分けて検討した。なお、各症例のデータは匿名化して倫理面に配慮した。術後1年間を観察期間とし肝 CT 値 40HU 以下を NAFLD と診断した。PD 群と DP 群間で、術後 NAFLD の発生頻度および術前後での肝 CT 値の変化を比較検討した。

### C. 研究結果

実験的研究

各モデルの術後6週目の肝組織所見を HE

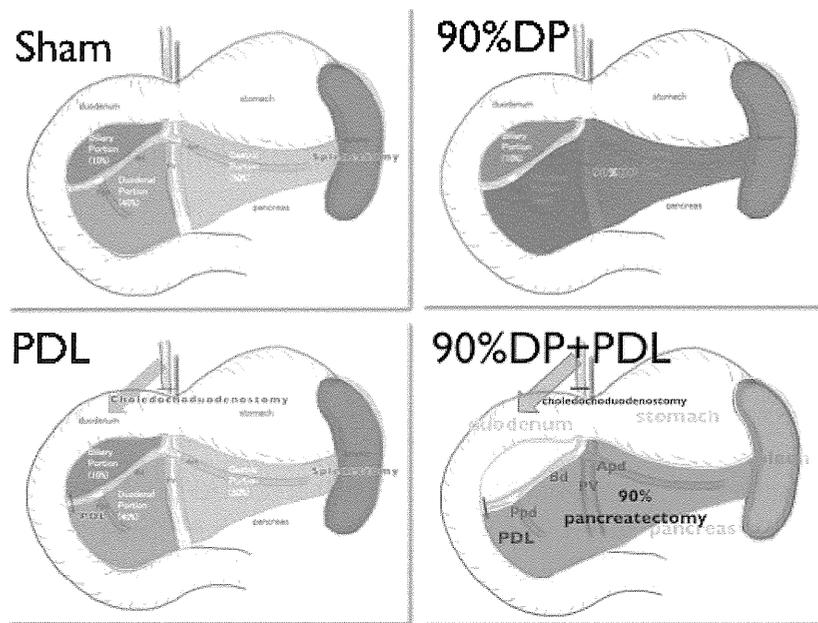


図1 ラット膵機能低下モデル：90%DP(尾側膵切除)，PDL(膵管結紮兼胆管十二指腸チューブ吻合)，90%DP+PDL

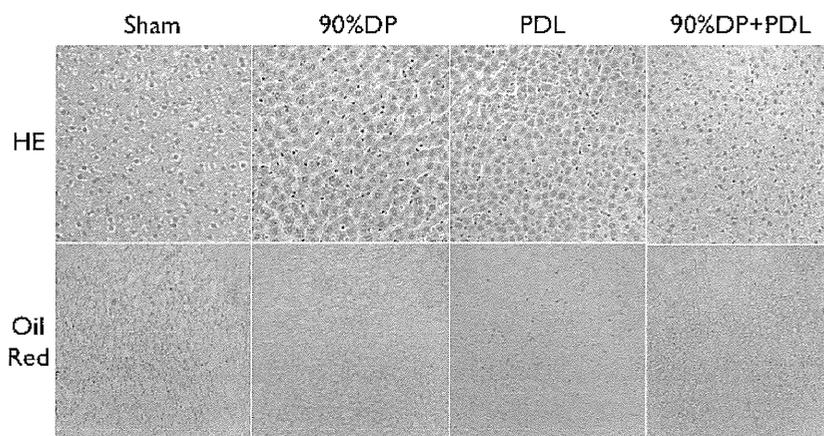


図2 ラット膵機能低下モデルの各術式施行後6週目の肝組織所見(HE染色，Oil red染色)  
Sham(単純脾摘)，90%DP(尾側膵切除)，PDL(膵管結紮兼胆管十二指腸チューブ吻合)，90%DP+PDL

染色，Oil red 染色で比較したが，いずれのモデルでも肝臓には小滴性の脂肪沈着がわずかにみられるのみで脂肪肝の所見はなかった(図2)．さらに肝組織TG(トリグリセライド)含有量を測定したが，膵機能低下モデルではいずれも Sham 群より低値を示した(図3)．

### 臨床的研究

術後 NAFLD の発生率を術後12カ月の期間全てで検討すると，PD では37.7%(50/130)と，DP の5.4%(3/56)に比べて有意( $p < 0.01$ )に高頻度にみられた．術後(最低値)と術前肝CT値の差はPD- $20.1 \pm 22.3$ HU，DP- $6.5 \pm 10.0$ HU ( $p < 0.01$ )であった．また期間ごとの NAFLD

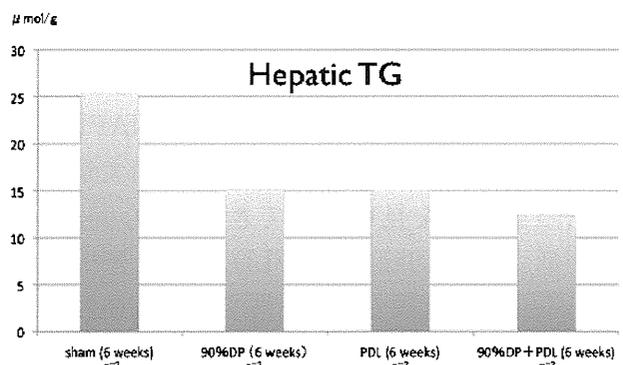


図3 ラット膵機能低下モデルの各術式施行後6週目の肝組織TG(トリグリセライド)含有量  
Sham(単純脾摘)，90%DP(尾側膵切除)，PDL(膵管結紮兼胆管十二指腸チューブ吻合)，90%DP+PDL

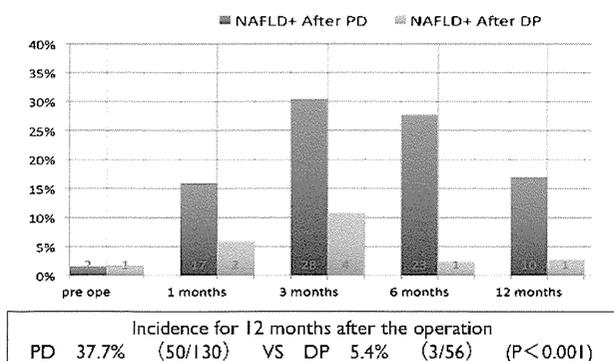


図4 術後NAFLD発生率

発生率をみると、PD、DPとも術後3カ月目が最も高かったが、全ての期間でDPに比してPDで発生頻度が有意に高かった(図4)。

#### D. 考察

今回作成したラットモデルは、膵外分泌機能のみならず、内分泌機能も高度に阻害したモデルと考えられたが、いずれのモデルにおいても術後に明らかなNAFLDの発生を認めなかった。これまでの臨床的研究結果から、膵切除後NAFLDの発生に膵外分泌機能低下が大きく関与していることは確実と思われるが、今回の実験結果からは、膵外分泌機能低下の単独関与は少なくとも術後6週目までは否定されるものであった。

臨床的研究結果では、DP群に比べPD群で有意に術後NAFLDの発生頻度が高く、PD特有の因子がNAFLD発生に関与している可能性が示唆された。それらの因子として、cholecystokinin(CCK)などの十二指腸に由来する消化管ホルモンの欠損や、胆道再建による胆汁酸の消化吸収への関与などが考えられた。今後は、膵機能低下に上記の因子を考慮した新たなモデルの作成が必要と考えられた。

#### E. 結論

これまでPD後のNAFLD発生機序として膵外分泌機能低下が大きく関与することが想定されたため、ラットを用いて種々の膵機能低下モデルを作成して検討したが、いずれも脂肪肝の発生は認められなかった。臨床的にはDPに比べてPD症例において有意にNAFLDの発生を多く認めたことから、膵機能低下による

脂肪肝の発生には、十二指腸に由来する消化管ホルモン(CCK他)や胆汁酸の関与など膵機能低下以外の因子が示唆された。

#### F. 参考文献

1. Murata Y, Mizuno S, Kato H, Kishiwada M, Ohsawa I, Hamada T, Usui M, Sakurai H, Tabata M, Nishimura K, Fukutome K, Isaji S. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) after pancreaticoduodenectomy: association of pancreatic exocrine deficiency and infection. Clin J Gastroenterol. 2011; 4: 242-248
2. Fisher NF. Attempts to maintain life of totally pancreatectomized dog indefinitely by insulin. Am J Physiol 1924; 67: 634.
3. 押谷貞亮. 膵臓全摘後の早期脂肪肝(特にインシュリン投与量に就いて). 日外宝. 1959; 28: 2028-2041.
4. Kato H, Isaji S, Azumi Y, Kishiwada M, Hamada T, Mizuno S, Usui M, Sakurai H, Tabata M. Development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) after pancreatico-duodenectomy: proposal of postoperative NAFLD scoring system. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2010; 17: 296-304.
5. 大倉康生, 加藤宏之, 伊佐地秀司: 膵広範切除後脂肪肝(NAFLD/NASH)の実態と栄養療法. 胆と膵. 2011; 32: 513-517.

#### G. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) 大倉康生, 濱田賢司, 加藤宏之, 大澤一郎, 岸和田昌之, 水野修吾, 臼井正信, 櫻井洋至, 田端正己, 伊佐地秀司: 膵外分泌機能低下と脂肪肝の発生 ラット脂肪肝モデルの確立. 胆膵の病態生理 2012; 28(1): 31-34.
2. 学会発表
  - 1) Fujii T, Kuriyama N, Tanemura H, Yoshinori Azumi Y, Kishiwada M, Ohsawa I, Mizuno S, Usui M, Sakurai H, Tabata M, Isaji S: Clinical and experimental study

on the development of NAFLD after major  
pancreatectomy. The 3rd Asian Pacific  
Topic Conference. Tokyo. 2012, Novem-  
ber 3

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膵機能障害機構の検討

研究報告者 竹山宜典 近畿大学医学部外科学 教授

共同研究者

安田武生（近畿大学医学部外科学）

### 【研究要旨】

閉塞性膵炎に対する膵管ドレナージ術の前後で perfusion CT にて膵血流を解析したところ、膵管ドレナージにより膵血流は著明に改善しており、膵内分泌機能も改善を認めた。閉塞性膵炎による膵機能障害は膵血流の低下が関与していることが示された。

### A. 研究目的

閉塞性膵炎における膵機能障害の発生機構は未だ明らかではない。本研究では、閉塞解除前後の膵血流を解析して、膵機能障害の発生機構を解明することを目的とした。

### B. 研究方法

当科で手術的に治療し、術前術後に耐糖能・膵の perfusion CT 検査施行できた3症例を対象とした。これらの症例では、膵頭部主膵管内に単発の膵石が存在し、末梢の主膵管拡張を認めた。術式は、膵管空腸側々吻合術による膵管ドレナージ術であり、Frey 手術などの水筒部への操作を行った症例は除外した。

Perfusion CT は、撮像を GE Light Speed VCT VISION (64 ch) にて行い、管電圧120 kV、管電流60 mA、スライス5 mm、撮影時間40秒で、血流は Deconvolution 法で解析した。（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3症例の術前後の耐糖能の変化を表1に示す。症例1と症例2では、術後のはインスリンが不要となりしかも HbA1c も著明に低下していた。症例3では耐糖能低下が術前から存在しなかったが、少なくとも耐糖

表1 術前後の耐糖能変化

症例 (年齢・性別)	術 前		術 後	
	HbA1c	インスリン量	HbA1c	インスリン量
①69M	9.3 ↑	18単位	5.7	(-)経口剤
②57M	11.4 ↑	22単位	6.5	(-)経口剤
③73M	5.5	0単位	5.4	(-)

能悪化はみられなかった。

一方、図1-3に示すように、膵血流は Blood flow, Blood volume, Mean transit time すべてが、膵管ドレナージ術により術前より術後で顕著な改善が見られた。

### 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。1)しかし、閉塞性膵炎に伴う膵内分泌障害機構に関する報告はなく、閉塞性膵炎に伴う膵内分泌障害

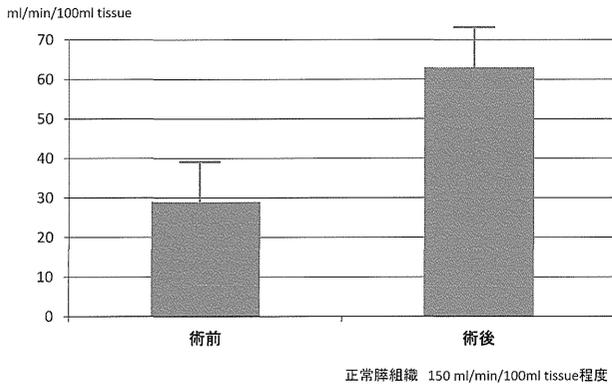


図1 Blood Flow

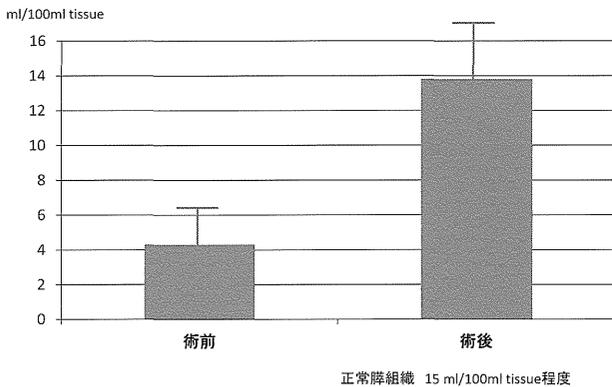


図2 Blood Volume

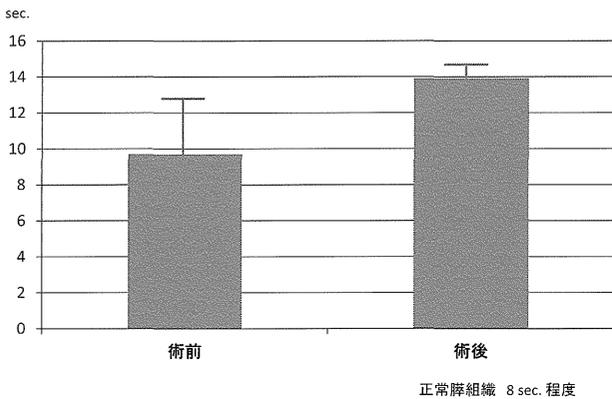


図3 Mean Transit Time

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・モデルにて実験的に解析し報告しているが、2)閉塞性膵炎における膵血流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機能障害機構に膵管閉塞による血流低下が関与していること、さらに膵管減圧により血流障害が回復することが示された。今後は、膵管内圧による血流低下にメカニズムを検討する予定である。

## E. 結論

閉塞性膵炎では血流障害が存在し、膵管減圧により膵血流が改善するとともに膵機能も改善した。閉塞性膵炎における膵機能障害に血流低下が関与する可能性が示された。

## 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, Shinzaki 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 該当なし
2. 学会発表
  - 1) Takeyama Y, Yasuda T, et al. Pancreatic Duct Decompression Improves Pancreatic Blood Perfusion. 2012 Joint APA/IAP Annual Meeting (Oct 30-Nov 2, 2013, Miami, USA)

## 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

### Ⅲ. 腭嚢胞線維症

#### 1) 共同研究プロジェクト

## 腭嚢胞線維症（嚢胞性線維症 CF）登録制度

研究報告者 石黒 洋 名古屋大学総合保健体育科学センター 教授

### 共同研究者

山本明子，中莖みゆき（名古屋大学総合保健体育科学センター健康栄養医学）  
成瀬 達（みよし市民病院），吉村邦彦（日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科）  
菊田和宏（東北大学病院消化器内科），正宗 淳（東北大学大学院消化器病態学）  
下瀬川徹（東北大学病院），新井勝大（国立成育医療研究センター消化器科）  
泉川公一（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座），今井博則（筑波メディカルセンター小児科）  
影山さち子（国立病院機構宇都宮病院小児科），加藤忠明（国立成育医療研究センター成育政策科学研究部）  
漢人直之（あいち小児保健医療総合センターアレルギー科），慶長直人（国立国際医療研究センター研究所呼吸器疾患研究部）  
洪 繁（慶應義塾大学医学部システム医学），小島大英（名古屋第二赤十字病院小児科）  
坂本 修（東北大学大学院発生・発達医学小児病態学），佐藤陽子（名古屋市立西部医療センター小児外科）  
眞田幸弘（自治医科大学移植外科），清水真樹（国立病院機構香川小児病院）  
少路誠一（大阪市立総合医療センター呼吸器内科），相馬義郎（慶應義塾大学医学部薬理学）  
東馬智子（金沢大学附属病院小児科），藤木理代（名古屋学芸大学管理栄養学部）  
柳元孝介（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野）

### 【研究要旨】

腭嚢胞線維症（嚢胞性線維症 cystic fibrosis: CF）の診断と治療に関する情報を主治医と研究者の間で共有することを目的として，登録制度を立ち上げた．CF の診療にあたる主治医，診断あるいは治療に関する助言のできる相談医，汗試験あるいは遺伝子診断を提供できる協力施設，栄養学の専門家，原因分子 CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) の専門家などが参加している．今年度は，CF 登録制度のウェブサイト (<http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/cftr.html>) を作成し，わが国の CF の特徴，汗試験，CFTR 遺伝子解析，治療薬に関する情報などを掲載した．今後，登録した主治医が受け持つ患者の病状の変化を1年毎に調査し，薬剤による治療効果と副作用，CFTR 遺伝子変異のタイプとの関係などを明らかにしていく予定である．

### A. 研究目的

腭嚢胞線維症（嚢胞性線維症 cystic fibrosis: CF）は，cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) の遺伝子変異を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である．CFTR Cl<sup>-</sup> チャネルは全身の上皮膜細胞に発現し，機能不全の程度により，腭，消化管，気道粘膜，輸精管，汗管など全身の上皮膜組織に様々な障害が生じるため，多彩な病態を示す．CF は欧米人に多いが，日本を含めアジアでは極めて稀である．

厚生労働省の難治性腭疾患に関する調査研究班は，1994年<sup>1)</sup>，1999年<sup>2)</sup>，2004年<sup>3)</sup>，2009

年<sup>4)</sup>と，5年毎にCFの全国疫学調査を行ってきた．2009年の調査では年間の受療患者は15名（95%信頼区間：12～18）と推計された．人口動態統計による0-19歳の人口を用いると，発症頻度は，1人/1,520,000人と算出された．調査個人票からは，繰り返す呼吸器感染により呼吸不全が進行し，同時に栄養状態が悪化し，入院治療を必要とする期間が徐々に長くなり，10～30歳に呼吸不全で死亡する症例が多いことがわかった．計4回の全国調査で集計された80症例の平均生存期間は18.8年であり，欧米に比べて予後が悪い．現在，米国のCF患者の半数は30歳代後半まで生きる<sup>5)</sup>．

昨年度以降、白人のCF患者の予後の改善に貢献したとされるドルナーゼアルファ(プルモザイム<sup>®</sup>), トブラマイシン(トービイ<sup>®</sup>), パンクレアチン(リパクレオン<sup>®</sup>)が、わが国で発売になった。わが国のCF患者の予後の改善が期待されるが、すべてのCF患者に必要な薬を提供し、効果を検証し、副作用に速やかに対応する体制を構築する必要がある。そこで、CFの診断と治療に関する最新の情報を主治医と研究者の間で共有するために、腭嚢胞線維症(嚢胞性線維症 CF)登録制度を立ち上げた。

## B. 研究方法

1. CF登録制度の事務局を、名古屋大学総合保健体育科学センター大学院医学系研究科健康栄養医学研究室に置いた。
2. 主治医登録は、2009年の全国疫学調査に協力いただいた主治医、および事務局が汗中Cl<sup>-</sup>濃度測定あるいはCFTR遺伝子解析の依頼を受けた主治医に依頼した。また、プルモザイム<sup>®</sup>、トービイ<sup>®</sup>、リパクレオン<sup>®</sup>を販売する製薬会社に、これらの薬を処方した主治医に対して事務局へ連絡するように伝達を依頼した。

(倫理面への配慮)

1. 個人情報の保護のための取り決め
  - 1) CFは稀少疾患であるため、注意をしないと個人が特定される恐れがある。事務局、主治医、相談医、および製薬会社は、登録制度を利用するにあたり、患者の個人情報を保護するため最大限の配慮をする。
  - 2) 調査研究において得られた情報の内、患者個人が特定される恐れのある情報は公開しない。調査結果は、患者個人が特定されない報告書または論文として公開する。
  - 3) 事務局には患者の重複などを確認するために、必要最小限の個人情報を保管するが、個人情報保護のために情報管理者を置く。
2. 利益相反に関する取り決め
  - 1) 事務局、主治医、相談医、および製薬会社は、登録制度を介して知り得た情報は患者のためにのみ用いる。

- 2) 本登録制度で得られた内容を学会や論文に発表する時は利害関係を明示し、必要に応じて研究班の班長の了解を得る。

## C. 研究結果

1. CF登録制度を立ち上げた。現在、主治医13名、汗試験を提供する3協力施設、CFTR遺伝子解析を提供する2協力施設、診療の助言をする相談医6名、栄養管理の専門家、原因分子CFTRの専門家などが参加している(資料1)。
2. CF登録制度のウェブサイト(<http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/cftr.html>)を作成し、わが国のCFの特徴、汗試験、CFTR遺伝子解析、治療薬に関する情報などを掲載した(資料1)。難病情報センターのウェブサイトからリンクされている。
3. 登録した主治医が受け持つ患者の病状の変化を1年毎に調査する臨床研究を倫理委員会に申請した。症例調査票(資料2, 資料3)に、腭外分泌機能低下による栄養障害を評価するための血液検査(総蛋白, アルブミン, 総コレステロール, 中性脂肪, ヘモグロビン, 25-OHビタミンD), 呼吸器病変の重症度を解析するため肺機能検査(FVC, %FVC, FEV<sub>1.0</sub>, %FEV<sub>1.0</sub>, SpO<sub>2</sub>), 胸部X線所見, 胸部CT所見, 副作用の項目を入れた。

## D. 考察

今後のCF登録制度の運用としては、各症例の病状の経過を1年毎に調査し情報交換会を開催する、重症度の判定基準を作成する、必要であれば現行のCFの診断基準を見直す、研究成果を公表する、などの活動を予定している。

現在のCF登録制度のウェブサイトは医師や医学研究者を対象に作成されている。CFの診療には、患者自身と家族、看護師、理学療法士、栄養士などのスタッフの参加が不可欠である。今後、一般利用者向けのページ、肺理学療法や栄養指導に関する情報のページなどを加えていく予定である。

## E. 結論

CFは、わが国では稀な疾患であるため診療に必要な情報が限られている。CFの診療に関する情報を主治医と研究者の間で共有するために、CF登録制度を立ち上げた。現在、主治医13名、汗試験と遺伝子解析を提供する協力施設、診療の助言をする相談医、栄養管理の専門家などが参加している。CF登録制度のウェブサイト (<http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/cftr.html>) を開設した。新たに患者を受け持つことになった医師が最新の情報を得ることができる。

## F. 参考文献

1. 田代征記, 佐々木賢二. 本邦における腭嚢胞線維症 (Cystic fibrosis) の遺伝子診断, N1303Kの変異解析 厚生省特定疾患難治性腭疾患調査研究班 平成6年度研究報告書 1994: 20-23.
2. 玉腰暁子, 林 櫻松, 大野良之, 小川道雄, 広田昌彦, 衛藤義勝, 山城雄一郎. 腭嚢胞線維症全国疫学調査成績 厚生労働省特定疾患対策研究事業「難治性腭疾患に関する調査研究班」平成12年度研究報告書 2001: 92-95.
3. 成瀬 達, 石黒 洋, 玉腰暁子, 吉村邦彦, 広田昌彦, 大槻 眞. 第3回腭嚢胞線維症全国疫学調査 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性腭疾患に関する調査研究」平成17年度～19年度総合研究報告書 2008: 205-215.
4. 成瀬 達, 石黒 洋, 山本明子, 吉村邦彦, 辻一郎, 栗山進一, 正宗 淳, 菊田和宏, 下瀬川徹. 第4回腭嚢胞性線維症全国疫学調査 二次調査の解析 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性腭疾患に関する調査研究」平成23年度総括・分担研究報告書 2012: 341-354.
5. 石黒 洋, 成瀬 達. 嚢胞性線維症に光(海外文献和訳), 日本における嚢胞性線維症 日経サイエンス 41; 2011: 88-95.

## 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

## 腓嚢胞線維症(嚢胞性線維症)登録制度

腓嚢胞線維症(嚢胞性線維症、cystic fibrosis)は、腸閉塞、栄養不良、繰り返す呼吸器感染を来たす難治性の稀少疾患です。この度、厚生労働省の「難治性腓疾患に関する調査研究班」では、腓嚢胞線維症の診断と治療に関する情報を共有することを目的として、「腓嚢胞線維症登録制度」を設けることにしました。

本登録制度には、腓嚢胞線維症患者さんを受け持っている主治医、診断あるいは治療に関する助言のできる相談医、汗試験あるいは遺伝子診断を提供できる協力施設が参加します。参加メンバーは、わが国の腓嚢胞線維症の病態、遺伝子変異のタイプ、薬剤による治療効果、疫学などを検討します。各年度毎に、集計結果を本ホームページ上および調査研究班の報告書に公開します。

腓嚢胞線維症の患者さんを受け持たれている主治医の先生方は、是非、本登録制度にご参加ください。また、臨床症状などから腓嚢胞線維症が疑われる患者さんの汗試験あるいは遺伝子診断を考慮されている主治医の先生方も、下記事務局までご連絡ください。

- [腓嚢胞線維症とは？](#)
- [わが国の腓嚢胞線維症](#)
- [診断基準](#)
- [登録制度の詳細](#)
- [登録制度の流れ](#)
- [登録制度名簿](#)
- [汗試験](#)
- [CFTR遺伝子解析](#)
- [各種書類](#)
- [治療薬に関する情報](#)
- [調査研究班報告書](#)
- [リンク](#)

### 個人情報保護について

本登録制度の参加メンバーは、患者さんの個人情報を保護するため最大限の配慮をします。患者さん個人が特定される恐れのある情報は公開しません。

### 利益相反について

参加メンバーは、登録制度を介して知り得た情報を患者さんの診療のためにのみ用います。

### お問い合わせは下記の事務局まで

#### 腓嚢胞線維症登録制度事務局

〒464-8601 名古屋市千種区不老町E5-2 (130)  
名古屋大学総合保健体育科学センター  
名古屋大学大学院医学系研究科 健康栄養医学研究室

石黒 洋、山本明子、中莖みゆき  
TEL/FAX: 052-744-2183  
E-mail: [ishiguro@htc.nagoya-u.ac.jp](mailto:ishiguro@htc.nagoya-u.ac.jp)

**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班**

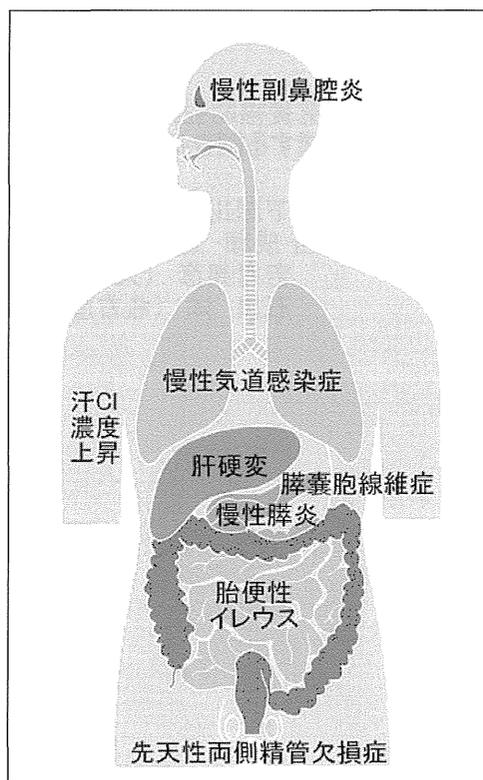
主任研究者 下瀬川 徹（東北大学消化器病態学）  
膵嚢胞線維症担当 成瀬 達（みよし市民病院）  
吉村邦彦（大森赤十字病院呼吸器内科）  
石黒 洋（名古屋大学健康栄養医学）

## 膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症)とは？

膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症、cystic fibrosis)は、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator(CFTR)の遺伝子変異を原因とする劣性遺伝性疾患です。CFTRは全身の上皮膜細胞の主要なCl-チャンネルですので、遺伝子変異によりチャンネル機能が障害されると、気道、腸管、膵管、胆管、汗管、輸精管の上皮膜／粘膜を介するイオンと水の輸送が障害されます。そのため、管腔内の粘液／分泌液が過度に粘稠となり、管腔が閉塞したり、感染し易くなります。CFTRの両方のアレルに重度の変異があり、CFTR機能が5%以下に低下すると膵嚢胞線維症を発症します。典型的な症例では、生直後に胎便性イレウスを起こし、その後、気道感染症を繰り返し、膵外分泌不全による消化吸収不良を来たします。

発汗の際にCl-の再吸収が障害されるため、Cl-濃度の高い汗が排出されます。これは膵嚢胞線維症に特徴的な所見であり、確定診断に用いられます。

嚢胞性線維症という名称は、Anderson(1938)が、脂肪便、胎便性イレウス、気道感染症を来たす遺伝性の疾患が、膵臓に嚢胞と線維化を示す(cystic fibrosis of the pancreas;膵嚢胞線維症)ことを報告したことに由来します。その後、病気の本体が、上皮膜を覆う粘液の異常であることが分かり、mucoviscidosisとも呼ばれました。現在は、一般的には、“pancreas”を除いて、cystic fibrosis(嚢胞性線維症)という名称が使われています。わが国では、小児慢性特定疾患に「嚢胞性線維症」あるいは「膵嚢胞性線維症」として登録されているほか、「膵嚢胞線維症」として難病に指定されている。

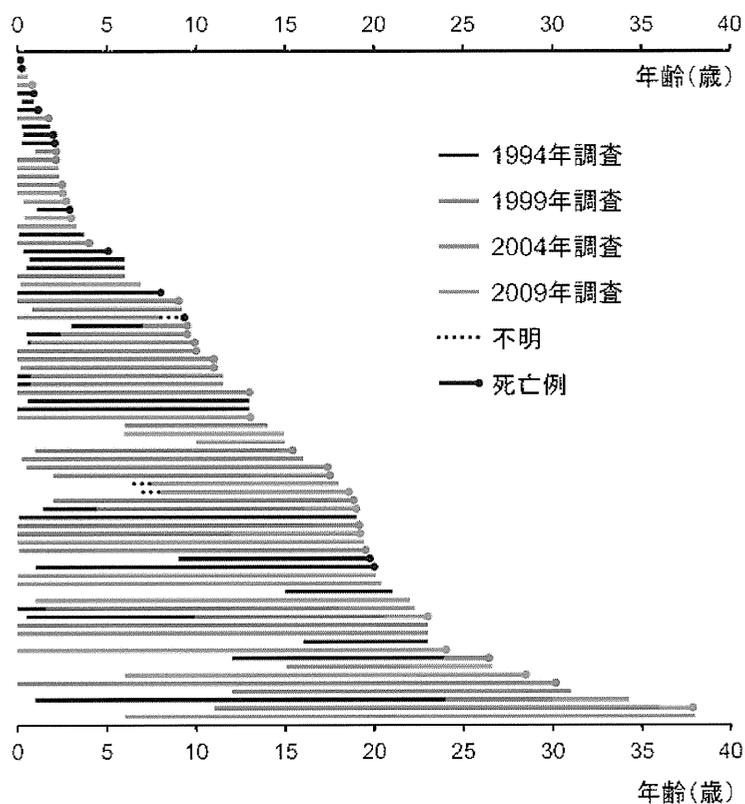


| [ホームページトップへ](#) |

## わが国の膵嚢胞線維症

膵嚢胞線維症は、白人における最も多い(出生約3000人に1人)遺伝性疾患であり、25~30人に1人が変異CFTR遺伝子の保因者です。これに反して、日本、韓国などアジア人種では非常に稀な疾患です。「難治性膵疾患に関する調査研究班」の全国疫学調査では、2009年中に医療機関で受療した患者は15名(95%信頼区間:12~18)と推計されました。0~19歳の人口から算出される受療頻度は約150万人に1人となります。

下図は、これまでに行われた4回の全国調査で集計された80症例(追跡できなかった20症例を含む)の発症年齢と観察期間を示しています。



| [ホームページトップへ](#) |