

することにより、その分布を示すグレースケールヒストグラム(図1D)を再構成し、ヒストグラムの平均値を示す Mean 値を算出した<sup>6)</sup>。そして、Mean 値の5画像における平均値を用いて慢性膵炎病期診断を行った。

一方、慢性膵炎病期は慢性膵炎臨床診断基準2009に従い、確診、準確診、早期慢性膵炎、疑診、正常の5つに分類した<sup>1)</sup>。検討項目は、(1) Mean 値と慢性膵炎病期の比較、(2) Mean 値による慢性膵炎診断能の2項目とした。

倫理面への配慮：

本研究は名古屋大学 IRB の承認を得て行った。また関連企業や営利団体との利益相反関係は一切認めない。

### C. 研究結果

全53例を慢性膵炎臨床診断基準2009に従い診断すると、確診：32例、準確診：1例、早期慢性膵炎：11例、正常：9例に分類された。慢性膵炎例の臨床背景を示す(表1)。確診+準確診例は早期例に比較して、糖尿病症例が多く、PFD 値も低値であり、より進行した慢性膵炎の状態にあると判断された(表1)。

慢性膵炎病期を確診+準確診例(33例)、早期慢性膵炎例(11例)、正常例(9例)の3群に分類し、Mean 値との比較を行った。確診+準確診例、早期慢性膵炎例、正常例の Mean 値は、それぞれ  $66.7 \pm 16.9$ ,  $70.4 \pm 22.4$ ,  $104.6 \pm 14.5$  であった。確診+準確診例 vs. 正常例、早期慢性膵炎例 vs. 正常例の間には統計的有意差を認めたが ( $p < 0.001$ )、確診+準確診例 vs. 早期慢性膵炎例の間には有意差を認めなかった ( $p = 0.820$ )。

表 1

	確診+準確診 (n=33)	早期慢性膵炎 (n=11)	p 値
年齢	$58.7 \pm 13.3$	$51.8 \pm 7.5$	0.110
性別(男性:女性)	26:7	11:0	0.165
飲酒量:エタノール 換算(g/day)	44(0-140)	50(0-100)	0.411
喫煙量(本/day)	16.4(0-40)	21.3(0-30)	0.258
自覚症状(有:無)	18:15	4:7	0.296
糖尿病(有:無)	18:15	1:10	0.009
インスリンの使用 (有:無)	8:25	1:10	0.270
PFD 値(%)	$61.4 \pm 11.4$	$76.3 \pm 12.1$	0.044

期慢性膵炎例の間には有意差を認めなかった ( $p = 0.820$ ) (図2)。すなわち慢性膵炎では、病期に関わらず Mean 値の低下を示すことが確認されたが、慢性膵炎病期による Mean 値の違いは認めなかった。

次に、Mean 値による慢性膵炎診断能を ROC 解析にて検討した。Mean 値の早期を含む慢性膵炎診断能は  $AUC = 0.94$  であり、高精度に慢性膵炎の存在を診断可能であった(図3)。Mean 値のカットオフ値を94.6に設定すると、感度77.8%、特異度95.5%で慢性膵炎を診断可能であった(図3)。

図4に早期慢性膵炎例、図5に慢性膵炎確

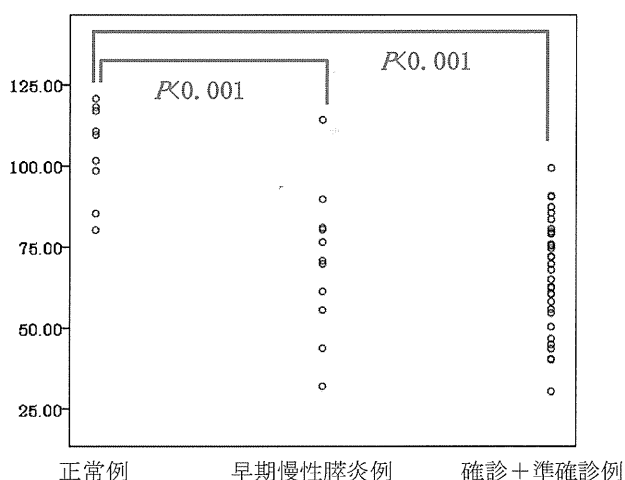


図2 慢性膵炎症例における Mean 値の比較  
 確診+準確診例、早期慢性膵炎例、正常例の Mean 値はそれぞれ  $66.7 \pm 16.9$ ,  $70.4 \pm 22.4$ ,  $104.6 \pm 14.5$  であった。確診+準確診例 vs. 正常例、早期慢性膵炎例 vs. 正常例の間には統計的有意差を認めたが ( $p < 0.001$ )、確診+準確診例 vs. 早期慢性膵炎例の間には有意差を認めなかった ( $p = 0.820$ )。

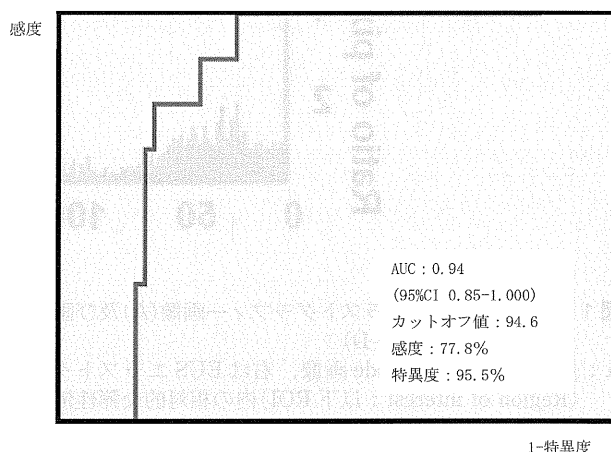


図3 Mean 値による慢性膵炎診断能  
 Mean 値による慢性膵炎診断能(早期を含む)を ROC 解析にて検討した結果、 $AUC = 0.94$  の診断能が得られ、高精度な診断が可能であった。カットオフ値を94.6に設定すると、感度77.8%、特異度95.5%の診断能が得られた。

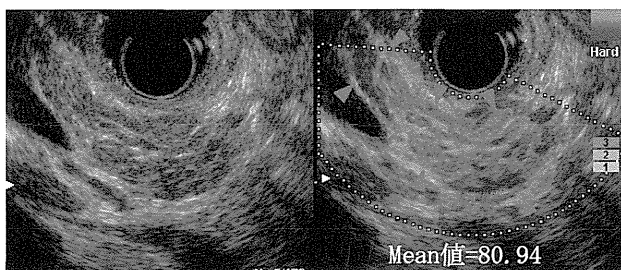


図4 早期慢性膵炎例のEUS画像  
B-mode画像(左)では索状高エコー、点状高エコーが認められ、早期慢性膵炎の所見である。EUSエラストグラフィ画像(右)では正常膵と比較すると青色調の膵実質を呈するが、比較的均一に描出されている(赤矢頭)。尚、本症例のMean値は80.94であった。

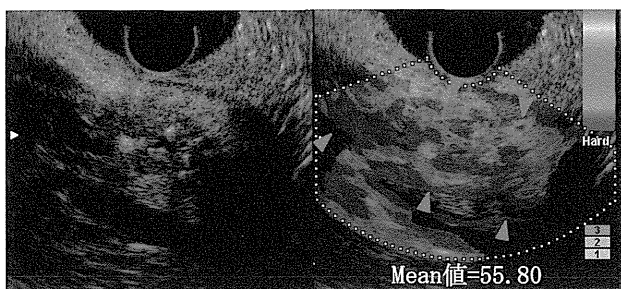


図5 慢性膵炎確定例のEUS画像  
B-mode画像(左)では粗な実質エコーを背景に石灰化像の散在を認め、慢性膵炎確定例の所見である。EUSエラストグラフィ画像(右)では正常膵や早期慢性膵炎と比較すると、膵実質は硬軟不均一に描出されている(赤矢頭)。尚、本症例のMean値は55.80であった。

診例の膵実質EUS画像を示す。早期慢性膵炎例及び確定例のEUSエラストグラフィ画像は、正常膵と比較し青色調(高硬度)に描出され、低いMean値を示すことが特徴であった。一方、確定例のEUSエラストグラフィ画像は、早期慢性膵炎例及び正常例と比較すると明らかに硬軟不均一に描出される特徴がみられた。

#### D. 考察

慢性膵炎診断における解決すべき課題の一つとして、早期診断を含めた進行度診断がある。超音波内視鏡検査は慢性膵炎の早期診断に期待できる数少ない診断技術であるが<sup>7,8)</sup>、専門性の高い検査であり、所見が主観的であるなどの問題点もある<sup>9)</sup>。そのため慢性膵炎の進行度診断、早期診断には、より客観性の高い新規診断技術の開発・導入が必要と考えられる。本研究では、膵実質の弾性を評価可能なEUSエラストグラフィを用いて、慢性膵炎診断に対する

有用性をレトロスペクティブに検討した。その結果、EUSエラストグラフィ画像から統計的に算出され、解析領域内の膵硬度の平均値を示すMean値は、慢性膵炎例において低値を示し、早期を含む慢性膵炎の存在を高精度に診断可能であった。既報の如く、Mean値は膵線維化の進行に伴い低値を示す項目である<sup>5)</sup>。慢性膵炎ではより多くの線維組織を含むため、Mean値も低値を示したものと考えられる。しかしながら本研究では、確定準確定例と早期慢性膵炎例との間に、Mean値の統計的有意差は認めなかった。慢性膵炎では炎症性細胞浸潤の存在(細胞稠密性の上昇)も膵硬度上昇を来している可能性があり、膵石が少なく、膵管への影響が少ない確定例は膵線維化の程度も軽い可能性がある。そのような疾患背景がMean値に影響したものと考えている。EUSエラストグラフィ画像の経時変化を観察すること、膵機能検査との関連を検討することが必要と考えられる。

本研究の問題点としては後ろ向きの研究であること、症例数が比較的少数であること、EUSエラストグラフィ画像の再現性などが挙げられる。しかしながら、慢性膵炎の存在を客観的に診断できる本研究の臨床的価値は非常に高く、特に早期例を拾い上げることができたことは非常に興味深い結果であった。今後は多数例の慢性膵炎早期診断に対する有用性を、EUSエラストグラフィのみならずShear wave法によるエラストグラフィも使用して前向きに検討する予定である。

#### E. 結論

EUSエラストグラフィを用いて慢性膵炎の定量的診断は可能と考えられ、早期慢性膵炎の拾い上げに対する有用性も期待される。

#### F. 参考文献

1. 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: 645-708.
2. Uchida H, Hirooka Y, Itoh A, Kawashima H, Hara K, Nonogaki K, Kasugai T, Ohno E, Oh-

- miya N, Niwa Y, Katano Y, Ishigami M, and Goto H. Feasibility of tissue elastography using transcutaneous ultrasonography for the diagnosis of pancreatic diseases. *Pancreas*. 2009; 38 (1): 17-22.
3. Hirooka Y, Itoh A, Kawashima H, Ohno E, Ishikawa T, Matsubara H, Itoh Y, Nakamura M, Miyahara R, Ohmiya N, Niwa Y, Ishigami M, Katano Y, Goto H. Diagnosis of pancreatic disorders using contrast-enhanced endoscopic ultrasonography and endoscopic elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(Suppl): S63-S67.
  4. Hirooka Y, Itoh A, Kawashima H, Ohno E, Ishikawa T, Itoh Y, Nakamura Y, Hiramatsu T, Nakamura M, Miyahara R, Ohmiya N, Ishigami M, Katano Y, Goto H. Clinical oncology for pancreatic and biliary cancers: Advances and current limitations. *World J Clin Oncol* 2011; 2(5): 217-224.
  5. Itoh Y, Itoh A, Kawashima H, Ohno E, Nakamura Y, Hiramatsu T, Sugimoto H, Sumi H, Hayashi D, Kuwahara T, Morishima T, Funasaka K, Nakamura M, Miyahara R, Ohmiya N, Katano Y, Ishigami M, Goto H, Hirooka Y. Quantitative analysis of diagnosing pancreatic fibrosis using EUS-elastography (comparison with surgical specimens). *J Gastroenterol*. In press.
  6. Robert M. Haralick, K. Shanmugam, and Its'hak Dinstein. The Features for Image Classification. *IEEE Trans. on SMC*. 1973; 3: 610-621.
  7. Varadarajulu S, Eltoun I, Tamhane A, Eloubeidi MA. Histopathologic correlates of noncalcific chronic pancreatitis by EUS: a prospective tissue characterization study. *Gastrointest Endosc*. 2007; 66(3): 501-509.
  8. Albashir S, Bronner MP, Parsi MA, Walsh RM, Stevens T. Endoscopic ultrasound, secretin endoscopic pancreatic function test, and histology: correlation in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(11): 2498-2503.
  9. Wallace MB, Hawes RH, Durkalski V, Chak A, Mallery S, Catalano MF, Wiersema MJ, Bhutani MS, Ciaccia D, Kochman ML, Gress FG, Van Velse A, Hoffman BJ. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis: interobserver agreement among experienced endosonographers. *Gastrointest Endosc*. 2001; 53 (3): 294-299.
- 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

## 慢性膵炎と膵癌の関連性についての調査研究：慢性膵炎手術症例の検討

研究報告者 田中雅夫 九州大学大学院医学研究院臨床・腫瘍外科 教授

共同研究者

上田純二，宮坂義浩，大塚隆生（九州大学大学院医学研究院臨床・腫瘍外科）

下瀬川徹（東北大学病院 消化器内科）

### 【研究要旨】

本研究班のこれまでの調査研究により，本邦における慢性膵炎からの膵癌発生頻度は3.7%，標準化膵癌罹患比(SIR: standardized incidence ratio)は11.8 (7.1~18.4)と高率であり，また，慢性膵炎に対する手術症例では膵癌発生が少なく，手術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．そのため，膵炎に対する手術症例を多数蓄積し，慢性膵炎に対する手術の炎症沈静効果，炎症の沈静が発癌に与える影響，手術の安全性などについて調査を行った．

膵炎に対する手術は炎症鎮静効果が極めて高く，膵癌の発生も極めて少なかった．手術による炎症の抑制が膵癌の発生抑制に関与している可能性が示唆された．

### A. 研究目的

欧米では大規模疫学研究において，慢性膵炎が膵癌のリスクファクターであることが指摘されている<sup>1,2)</sup>が，本邦においては，慢性膵炎と膵癌の関連性について欧米のような大規模な調査研究はほとんどなかった<sup>3)</sup>．しかし，本研究班において，本邦においても慢性膵炎は膵癌のリスクファクターであることが示され，さらに慢性膵炎手術症例においては有意に膵癌発生が少なかった<sup>4)</sup>．

今回，膵炎に対する手術症例を多数蓄積し，慢性膵炎に対する手術の炎症沈静効果，炎症の沈静が発癌に与える影響，手術の安全性などについて調査研究を行った．

### B. 研究方法

慢性膵炎と診断され，班研究協力施設で慢性膵炎に対する手術がなされた症例を対象として，関連協力施設に調査票を郵送する形で調査研究を行った．

### C. 研究結果

慢性膵炎に対して手術がなされた症例として238例が登録された．238例の慢性膵炎診断からの経過観察期間は76±62 (0-325)ヶ月，手術

からの経過観察期間は66±57 (0-263)ヶ月であった．このうち，慢性膵炎として2年以上経過が追跡された症例は184例で，慢性膵炎としての経過観察期間は95±58 (24-325)ヶ月であった．184例中，膵癌が発生した症例は1例のみ(0.5%)であった．膵癌が発生した症例は，Frey手術症例であり，手術8年8ヶ月後に膵癌が発生していた．

慢性膵炎に対する手術238例の背景は，男性204例(86%)，女性34例(14%)，年齢51±12 (16-77)歳，成因としてはアルコール性が180例(76%)と最も多く次いで特発性26例(11%)であった．膵石症もしくは膵石灰化は157例(66%)に認めていた(表1)．手術前に行われた治療としては，膵管ステント挿入術が46例(19%)，内視鏡的胆道ドレナージ術が17例(7%)になされていた．切石術やドレナージ術，動脈塞栓術などが67例(28%)になされていた(表2)．

予定手術が214例(90%)でほとんどを占め，緊急手術は13例(5%)であった．手術術式としてはFrey手術が最も多く119例(50%)，次いで膵体尾部切除術43例(18%)，膵頭十二指腸切除術34例(14%)，その他の膵切除術13例(5%)，嚢胞消化管吻合11例(5%)，Partington手術11例(5%)などであった(表3)．

表1 背景(手術症例)

慢性膵炎手術	238例		
性別	男性 204例(86%)	女性	34例(14%)
手術時年齢	51±12歳(16-77歳)		
成因	アルコール性	180例(76%)	
	特発性(不明含む)	26例(11%)	
	自己免疫性	15例(6%)	
	遺伝性・家族性	8例(3%)	
	動静脈奇形	5例(2%)	
	その他	8例(3%)	
膵石の有無	あり	157例(66%)	
	なし	79例(33%)	

表2 手術前治療

内視鏡的膵管ステント	あり	46例(19%)	なし	190例(80%)
内視鏡的胆管ステント	あり	17例(7%)	なし	219例(80%)
内視鏡的切石	あり	12例(5%)	なし	225例(95%)
ESWL	あり	11例(5%)	なし	218例(92%)
内視鏡的嚢胞ドレナージ	あり	7例(3%)	なし	231例(97%)
経皮的嚢胞ドレナージ	あり	3例(1%)	なし	234例(98%)
動脈塞栓術	あり	4例(2%)		
以上のいずれかの処置	67例(28%)			

表3 手術術式

Frey手術	119例(50%)
膵体尾部切除術	43例(18%)
膵頭十二指腸切除術	34例(14%)
その他の膵切除術	13例(5%)
嚢胞消化管吻合	11例(5%)
Partington手術	11例(5%)
その他のドレナージ手術	3例(1%)

手術時の炎症や疼痛の状態は、内科的治療ではコントロールできない症例が117例(74%)と多くを占め、炎症が落ち着いていた症例は58例(25%)であった(表4)。

手術の効果としては、187例(79%)が炎症や疼痛が明らかに軽快し、炎症をほとんど起こさない状態となっていた。手術により軽快しなかった症例は3例(1%)のみであった(表5)。ただ、20例に再手術を必要としていた。再手術の術式は、膵体尾部切除術5例(Frey手術後)、膵頭十二指腸切除術4例(Frey手術後2例、Partington手術1例、膵分節切除術後1例)などであった(表6)。再手術以外で必要とした処置は、内視鏡的胆管ステント挿入術2例、内視鏡的膵管ステント挿入術1例、経皮的嚢胞ドレナージ術1例であった。

表4 手術時の炎症・疼痛の状態

内科的治療ではコントロールできない	177例(74%)
症状の増悪	164例(69%)
症状の増悪はないが、出血など	13例(5%)
内科的治療で落ち着いていたが手術施行	37例(16%)
治療継続が困難	13例(5%)
画像所見が悪化	13例(5%)
根治を目指すため	7例(3%)
当初から炎症は落ち着いていたが、手術施行	21例(9%)
癌が否定できない	18例(8%)
膵機能悪化防止のため	3例(1%)

表5 炎症や疼痛に対する手術の効果

手術後に明らかに軽快(膵炎をほとんどおこさなくなった)	187例(79%)
手術後に軽快	13例(5%)
手術前に症状なく、変化なし	38例(16%)
手術により軽快しなかった	3例(1%)

表6 再手術

再手術	20例(8%)
膵体尾部切除術	5例(Frey手術)
膵頭十二指腸切除術	4例(Frey手術2例、Partington手術1例、膵分節所切除1例)
膵全摘術	2例(Frey手術、膵体尾部切除)
Frey手術	3例(Beger手術2例、嚢胞消化管吻合)
嚢胞消化管吻合術	2例(Frey手術、Partington手術)
胆道バイパス術	2例
瘻孔切除術	2例

手術の安全性としては、術後の短期合併症は45例(19%)に認め、術後膵液瘻は13例(5%)であった。手術関連死亡を2例(0.8%)認めていた。

#### D. 考察

慢性膵炎手術症例184例(慢性膵炎として経過観察期間2年以上の症例)の検討においても、膵癌の発生は1例のみ(0.5%)であった。この発生頻度は、欧米の慢性膵炎経過観察例の膵癌発生頻度(1-5%)<sup>1,2)</sup>と比較しても低く、また前回までの当研究班で得られた慢性膵炎手術例での膵癌発生率(膵炎手術を施行しなかった群よりも統計学的有意差をもって低かった)<sup>3)</sup>よりもさらに低かったことから、やはり膵炎手術例での膵癌発生は少ないと考えられる。慢性膵炎手術後に炎症や疼痛が軽快しなかったのは3例(1%)のみであり、手術による炎症鎮静効果は極めて高いと考えられ、膵炎手術は高い炎

症鎮静効果により発癌を抑制されている可能性が示唆された。ただし、膵炎手術後に再手術を必要とした症例が20例(8%)あり、適切な手術術式選択と術後の禁酒などの管理は極めて重要であると考えられた。また、手術の手術関連死亡は1%未満であり、手術は安全に施行されていた。

#### E. 結論

膵炎に対する手術は、炎症鎮静効果が極めて高く、また膵癌の発生も極めて少なかった。炎症の抑制が膵癌の発生の抑制に関与している可能性が示唆された。

#### F. 参考文献

1. 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
2. Malka D, Hammel P, Maire F, Rufat P, Madeira I, Pessione F, Lévy P, Ruzsiewicz P.: Risk of Pancreatic Adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 51: 849-852, 2002
3. 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.
4. Ueda J, Tanaka M, Ohtsuka T, Tokunaga S, Shimosegawa T.: Surgery for chronic pancreatitis decreases the risk for pancreatic cancer: A multicenter retrospective analysis. *Surgery,* 153: 357-64. 2013

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ueda J, Tanaka M, Ohtsuka T, Tokunaga S, Shimosegawa T.: Surgery for chronic

pancreatitis decreases the risk for pancreatic cancer: A multicenter retrospective analysis. *Surgery,* 2013; 153: 357-364.

- 2) 上田純二, 大塚隆生, 高畑俊一, 田中雅夫. 慢性膵炎と膵癌. 林 紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川徹編集. *Annual Review 消化器* 2013. 東京. 中外医学社. 2013. 216-221.

##### 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

## 膵癌の疑いで切除された慢性膵炎（非膵癌）症例の Profile

研究報告者 佐田尚宏 自治医科大学消化器・一般外科 教授

### 共同研究者

黒河内颯（自治医科大学消化器・一般外科）、糸井隆夫（東京医科大学病院消化器内科）  
江川新一（東北大学災害科学国際研究所災害医療国際協力学）、岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座（消化器肝臓内科））  
阪上順一（京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学）、能登原憲司（倉敷中央病院病理検査科）  
羽鳥 隆（東京女子医科大学消化器外科）、宮川宏之（札幌厚生病院第2消化器科）

### 【研究要旨】

慢性膵炎の手術適応のひとつに「膵癌との鑑別困難例」が挙げられている。膵機能温存の観点からも不要な膵切除は避ける必要があり、膵癌・慢性膵炎の鑑別は、膵疾患診断において残された重要な課題である。診療ガイドライン2009では、「慢性膵炎と鑑別すべき疾患としては膵癌が最も重要であり、腫瘍形成性膵炎と膵癌の鑑別が困難な例がある。」と述べられているが、その具体例の提示はなく、鑑別診断の方法についても言及していない。厚生労働省難治性疾患等克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班に参加する61施設を対象に、2001-2011年の、1.膵癌疑いで切除された慢性膵炎（非膵癌）症例と、2.非膵癌と考え経過観察した膵癌症例について症例の症例数および Profile 調査を行った。1.膵癌疑いで切除された慢性膵炎（非膵癌）症例は79例報告された。術後診断の内訳は、自己免疫性膵炎27例、慢性膵炎45例、その他7例であった。そのうち9例は術前の生検や細胞診でc-class IV, Vと診断されていた。2.非膵癌と考え経過観察した膵癌症例は16例が報告された。観察開始時診断は、自己免疫性膵炎2例、慢性膵炎10例、その他3例であった。今回 Profile 調査を実施して、膵癌の術前診断の困難性が再認識され、比較検討すべき興味深い点を見出した。このような診断困難症例の情報を共有することが今後の診療の一助となると考え、アトラス作成を目的としたワーキンググループを立ち上げ、「診断が困難な慢性膵炎・膵癌症例アトラス」を出版した。

### A. 研究目的

慢性膵炎の手術適応のひとつに「膵癌との鑑別困難例」が挙げられている。膵機能温存の観点からも不要な膵切除は避ける必要があり、膵癌・慢性膵炎の鑑別は、膵疾患診断において残された重要な課題である。診療ガイドライン2009<sup>1)</sup>では、「CQ1-11慢性膵炎と鑑別すべき疾患にはどのようなものがあるか？（膵癌との鑑別は容易か？）」という Clinical Question が設定されており、その Statement では「慢性膵炎と鑑別すべき疾患としては膵癌が最も重要であり、腫瘍形成性膵炎と膵癌の鑑別が困難な例がある。」と述べられている。しかし、その具体例の提示はなく、鑑別診断の方法についても、modality として、US, CT, MRI, MRCP, ERCP, EUS, FDG-PET が列挙されているに過ぎない。今後、膵癌・慢性膵炎の鑑別診断法を

より具体化することが重要な課題である。

本研究の目的は、膵癌疑いで切除される症例 Profile を類型化し、不要な切除を可能な限り回避するための方法を考察することにある。

### B. 研究方法

厚生労働省難治性疾患等克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班における共同研究として膵癌疑いで切除された慢性膵炎（非膵癌）症例 Profile 調査を企画した。自治医科大学附属病院倫理委員会の承認を得て、同研究班に参加する61施設を対象に、2001-2011年の期間において、1.膵癌疑いで切除された慢性膵炎（非膵癌）症例と、2.非膵癌と考え経過観察した膵癌症例について症例の症例数および Profile 調査を行った。まず1次調査票（症例の抽出）を参加61施設に送付、28施設から症例数の報告を

得た。続いて2次調査票(Profile調査)を送付し、24施設から回答を得た。

引き続き2次調査票に回答した施設にアトラス作成のための症例提出を依頼した。

## C. 研究結果

### 1. 膵癌疑いで切除された慢性膵炎(非膵癌)症例

計79例が報告された。術後診断の内訳は、自己免疫性膵炎27例、慢性膵炎45例、その他7例であった。

自己免疫性膵炎症例では6例に、術前に生検もしくは細胞診でclass IV, Vを認めた。その6例中2例は超音波内視鏡ガイド下穿刺吸引細胞診(EUS-FNA)が実施されていた(class IV)。それぞれの症例でのretrospectiveな手術回避のための手段として、ステロイド使用が6例で推奨された。

慢性膵炎症例では、3例に膵管擦過細胞診でclass Vを認めた。膵管擦過細胞診でClass Vと診断された症例2例について、病理専門医により再確認したが、やはりClass Vと診断される所見であった。その他の術前診断の根拠として、EUSでの低エコー腫瘤の存在を挙げた症例が11例あった。それぞれの症例でのretrospectiveな手術回避のための手段として、EUS-FNAが7例で推奨された。

これらの症例の中から、定型的な症例、興味深い症例を抽出し、アトラス掲載症例を選定した。

### 2. 非膵癌と考え経過観察した膵癌症例

計16例が報告された。観察開始時診断は、自己免疫性膵炎2例、慢性膵炎10例、その他(急性膵炎、良性乳頭狭窄、後腹膜線維症)3例であった。16例のうち経過中に手術が施行されたのは9例で、そのうちPPPDやPDなどの切除術が実施されたのは5例であった。経過観察開始時に腫瘤を認めた症例は6例あり、そのうち2例はEUS-FNAが実施されたが、悪性所見を認めなかった。

慢性膵炎の経過中に癌を認めた症例2例をアトラス掲載症例に選定した。

## D. 考察

膵病変は病変径に反比例して生検の正診率が低く、時に術前診断が困難である。また膵癌は消化器癌の中で最も予後の悪い癌であり、小病変でも膵外進展、リンパ節・血行性転移を示すことがある。そのため経過観察が困難で、術前に確定診断が得られない段階で切除に踏み切らざるを得ない症例があることが臨床上重要な問題である。今回、膵癌疑いで切除された慢性膵炎(非膵癌)症例(Pseudopositive症例)と非膵癌と考え経過観察した膵癌症例(Pseudonegative症例)についてProfile調査を実施した。

膵癌疑いで切除された非膵癌症例では、慢性膵炎の症例が多く認められた。術前に施行した生検や細胞診でclass IVやVを認めた症例が9例あったことは非常に興味深い。今回アトラス作成にあたって2例のclass V症例を再検討した。核が淡い、クロマチンが少ないなどの意見もあったが、再検討でもclass Vと考えられる所見であった。画像所見との不一致がある場合でも、この細胞診の結果からは手術回避が困難な症例と考えられた。

非膵癌と考えられた膵癌症例でも、経過観察開始時診断は慢性膵炎例が多かった。経過観察開始時に腫瘤を認めた例は7例(44%)あり、更にそのうち2例はEUS-FNAを施行したが悪性所見を認めなかった。経過観察中、切除術を施行し得た例は5例(31%)であり、膵癌の早期診断の困難性を示している。

今回のProfile調査を実施して、膵癌の術前診断の困難性を再認識し、比較検討すべき興味深い点を見出せた。今後更なる検討で、画像を含め詳細な症例分析を行い、膵癌疑いで切除される慢性膵炎(非膵癌)症例を減少させることを目指したい。一般臨床において同様な症例に遭遇した時に、診断の一助となるアトラス作成を行った。アトラスでは術前診断に苦慮した症例を15例掲載した。今回の症例集積対象期間が2001年～2011年で、EUS-FNA未施行の症例が多く、慢性膵炎8例中6例、自己免疫性膵炎5例中1例が未施行であった。近年膵腫瘤に対するEUS-FNAの診断能の向上しており<sup>2)</sup>、実施することで治療方針を再検討できる



可能性があり、今後の重要な検討課題である。

## E. 結論

臨床上重要である膵癌の Pseudopositive 症例、Pseudonegative 症例の症例 Profile 調査を実施した。アトラス作成ワーキンググループを組織し、提示された症例を検討し、今後の慢性膵炎と膵癌の鑑別診断に寄与することを目的にアトラスを作成した。

## F. 参考文献

1. 日本消化器病学会編. 慢性膵炎診療ガイドライン. 南江堂 東京 2009
2. 木田光広, 荒木正雄, 三島孝仁, 渡邊晃識, 徳永周子, 山内浩史, 奥脇興介, 宮澤志朗, 岩井知久, 竹澤三代子, 菊池秀彦, 渡辺摩也, 今泉弘, 小泉和三郎: 膵疾患に対する EUS-FNA の現状. 肝胆膵 66: 9-16, 2013

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Endo K, Sasaki T, Sata N, Hishikawa S, Sugimoto H, Lefor A, Yasuda Y. Elevation of intra-abdominal pressure by pneumoperitoneum decreases pancreatic perfusion in an in vivo porcine model. Surg Laparosc Percutan Tech 2013(in press)
- 2) Yasuda I, Iwai T, Isayama H, Itoi T, Hisai H, Inoue H, Kanno A, Kubota K, Irisawa A, Igarashi H, Okabe Y, Kitano M, Kawakami H, Hayashi T, Mukai T, Sata N, Shimosegawa T. Japanese multicenter experience of endoscopic necrosectomy for infected walled-off pancreatic necrosis: The JENIPaN study. Endoscopy 2013; 45: 627-634.
- 3) Matsumoto S, Sata N, Koizumi M, Lefor A, Yasuda Y. Imaging and pathological characteristics of small acinar cell carcinomas of the pancreas: A report of 3 cases. Pancreatology 2013; 13: 320-323.
- 4) 遠藤和洋, 佐田尚宏, 田口昌延, 兼田裕司, 小泉 大, 笹沼英紀, 佐久間康成,

清水 敦, 俵藤正信, 安田是和. Virtual 3D model, real 3D model による胆膵手術シミュレーション並びにナビゲーションの試み. 胆と膵 2013; 34: 69-73.

- 5) 佐田尚宏, 遠藤和洋, 小泉 大, 笹沼英紀, 佐久間康成, 安田是和. 2013年臨時増刊号『最新 肝胆膵脾手術アトラス』Ⅲ. 膵臓 19. 慢性膵炎に対する手術. 手術 2013; 67: 989-995.
- 6) 佐田尚宏. 膵疾患 急性膵炎・慢性膵炎. 消化器外科学レビュー2013-2014 東京 総合医学社 2013: 134-138.

### 2. 学会発表

- 1) 黒河内 颯, 佐田尚宏, 遠藤和洋, 兼田裕司, 小泉 大, 笹沼英紀, 安田是和: 膵癌疑いで切除された慢性膵炎(非膵癌)症例の Profile 調査. 第43回 日本膵臓学会大会. 山形. 2012年6月28-29日
- 2) Miki A, Sakuma Y, Sasanuma H, Kaneda Y, Sata N, Yasuda Y. Risk factor of postoperative cholangitis and biliary stricture of pancreatoduodenectomy. 44nd. Annual meeting of American Pancreatic Association Miami Florida, USA. 2013.11.1
- 3) 佐田尚宏, 兼田裕司, 遠藤和洋, 小泉大, 笹沼英紀, 佐久間康成, 安田是和. 膵壊死部感染. 第26回外科感染症学会(ワークショップ). 神戸. 2013年11月25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

## 新しい膵外分泌機能検査の開発

研究報告者 丹藤雄介 弘前大学大学院保健学研究科医療生命科学領域

共同研究者

今 昭人，近澤真司，佐藤江里，松本敦史，松橋有紀，田中 光，柳町 幸

(弘前大学医学部附属病院内分泌代謝内科学)

中村光男 (弘前市医師会健診センター)，下瀬川徹 (東北大学病院消化器内科)

ワーキンググループ委員

### 【研究要旨】

前年から継続してインクレチン負荷 BT-PABA 試験の新しい膵外分泌機能検査法としての可能性について検討した。インクレチン負荷として GLP-1 受容体刺激薬である Exendin-4 を用いる方法と、DPP-4 インヒビターである sitagliptin を用いる方法の 2 つの方法を検討した。2 型糖尿病で Exendin-4 を用いた症例では全例で尿中 PABA6 時間排泄率は増加傾向(平均 $9.6 \pm 7.4$ ;  $p=0.14$ )であったが、有意差は認めなかった。膵尾部切除合併糖尿病症例(脂肪便あり)では Exendin-4 使用でも尿中 PABA6 時間排泄率は増加しなかった。Sitagliptin 使用下での尿中 PABA6 時間排泄率に増加を認めた症例はなかった。

### A. 研究目的

膵外分泌機能障害は現在用いられている慢性膵炎臨床診断基準 2009 の診断項目のひとつである。BT-PABA 試験(PFD 試験)における尿中 PABA6 時間排泄率 70% 以下の低下が複数回あるときに診断の一項目を満たすことになる。この試験以外に、保健適用外である糞便中脂肪測定および  $^{13}\text{C}$ -BTA 呼気試験が研究的診断法として行われているが、これらの検査は、膵を刺激していない点と基質分解を間接的に評価している点で、膵機能検査法の gold standard とされたセクレチン試験とは異なるものである。さらに BT-PABA 試験は機能低下を幅広く検出可能ではあるが、軽度機能低下の判定にはバラツキが大きく、一方で便中脂肪量との相関によるカットオフ値が検討されていないため、膵外分泌の機能不全(40 g 以上の脂肪摂取で脂肪便 5 g 以上と定義される)と機能低下を判別する際に混乱を招いている。さらに  $^{13}\text{C}$ -BTA 呼気試験はまだ保険適用がなく、蓄便による便中脂肪量の測定は、分析が煩雑、検体取り扱いに難があるなどの理由により、一部の施設で研究目的にしか施行されていない。海

外でスクリーニングとして用いられている糞便中エラスターゼ 1 濃度の測定も、bacterial overgrowth などの影響があるなど問題が多い。そこで、膵外分泌機能が定量化でき、検体採取に侵襲が少なく、検体取り扱いが煩雑ではない新しい検査法の確立が求められている。本研究では、特に早期の機能低下を検出する機能試験の開発を目的に、BT-PABA 試験の感度増幅効果について検討した。

### B. 研究方法

前年度と同様に 2 型糖尿病の治療目的で Exendin-4 または sitagliptin が導入された症例の導入前と導入 2 週間後の BT-PABA 試験結果を比較検討した。すなわち Exendin-4 または sitagliptin による膵外分泌刺激および非刺激で差が生じ、インクレチン負荷試験として膵外分泌機能を評価することが可能かどうかを検討した。BT-PABA 試験と同時に血中膵型アミラーゼおよび血中リパーゼを測定した。統計学的手法にはウィルコクソンの符号付順位検定を用いた。

(倫理面への配慮)

BT-PABA 試験の実施および臨床検査値の解析については、研究者が被験者に十分な説明を行い、同意が得られた場合、被験者は同意書に署名し、研究者がこれを保管した。個人情報保護に十分配慮し、データの取り扱いについては個人が特定されないように配慮した。

### C. 研究結果

Exendin-4 導入予定症例10例, sitagliptin 導入予定症例14例の計24症例(45-72歳, HbA1c <8.0)が説明に同意し研究に参加した。2型糖尿病の診断後に膵尾部に膵癌を指摘されて尾部切除が施行された2例を除き, 2型糖尿病以外の膵臓疾患や消化管手術を受けた症例はいなかった。

Exendin-4 導入症例における BT-PABA 試験結果は, 投与前が平均 $74.52 \pm 13.65\%$ であり, 投与2週間後が平均 $81.88 \pm 19.54\%$ であった。全例で有意ではないが高値傾向であった( $p=0.08$ )。一方, sitagliptin 導入症例における BT-PABA 試験結果は, 投与前は平均 $79.64 \pm 15.2\%$ , 投与2週間後は平均 $72.54 \pm 19.6\%$ ( $p=0.52$ )であった。血中膵型アミラーゼは Exendin-4 導入患者で3例, sitagliptin で2例, 正常者標準値を超えて高値となったが, 血中リパーゼは変化を認めなかった。試験期間中に腹痛や背部痛などの膵炎症状を示した被験者はいなかった。

### D. 考察

ヒトにおいて生理的な膵酵素分泌の刺激は, 主としてコレシストキニン(CCK)とセロトニン(5HT)の直接または迷走神経を介した作用によって生じ, 膵液および重炭酸塩分泌の刺激はセクレチンによって生じる<sup>1)</sup>。CCK(そのアナログであるセルレイン)やセクレチンで直接膵を刺激して酵素や膵液の分泌反応を観察することで膵外分泌機能が評価され(直接法), この方法は感度の高いものであった。しかし現在, いずれも日本では使用されなくなり, 保険診療上唯一実施可能な膵外分泌機能検査は BT-PABA 試験だけであり, 前述した直接法に比

べると感度が低い。

慢性膵炎の診断や膵外分泌機能に対する治療法の評価のために, さらに感度が良好で低侵襲かつ簡便に施行できる膵外分泌機能検査の必要性が指摘されている。松本, 中村らによって検討中の Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-<sup>13</sup>C]Alanine を基質とした <sup>13</sup>C-BTA 法は, 一定の条件下で膵外分泌機能不全(40 g 以上の脂肪摂取で脂肪便 5 g 以上と定義)の検出に有用である。この方法は, 安定同位体 <sup>13</sup>C で標識した基質を経口的に投与し, 一定間隔で回収した呼気 CO<sub>2</sub> 中の <sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C 存在比の変化を検討することで, その基質の消化吸収のされ方を評価する方法である。この原理では, 膵外分泌は刺激されず, 基礎分泌を判定していることになる。そしてこの方法は, 外分泌機能が高度に障害されたいわゆる不全状態の診断が可能であり, 検査手技も便中脂肪便測定より簡便かつ BT-PABA 試験で見られる排尿障害時の疑陽性を除外できる特徴がある<sup>2)</sup>。一方, 本研究で検討した GLP-1 は, 膵β細胞からインスリンを分泌させる作用の他, ラットにおいて膵腺房細胞の c-AMP を増加させ, Ca<sup>2+</sup> 存在下でアミラーゼを分泌させることが知られている<sup>3)</sup>。膵疾患が疑われる患者に Exendin-4 を単回使用することの安全性は検討されなければならない<sup>4)</sup>が, 膵外分泌機能が低下していない糖尿病患者において, BT-PABA 試験の結果が増加していることより, この方法によって軽度の機能低下を評価できる可能性が示唆される。一方 DPP4 インヒビターは内因性 GLP-1 の DPP-4 による分解を阻害する事で, インクレチン作用を示すが, その際の GLP-1 濃度は, 通常時の 3~5 倍程度とされている。内服の方が侵襲は少なく簡便であると考えたが, 今回の検討で DPP4 インヒビター服用前後での BT-PABA 試験結果に変化がなかったことより, この濃度での GLP-1 の膵外分泌刺激作用は弱いものであると考えられた。

慢性膵炎の診断では, 画像診断の進歩が著しく, EUS などで組織変化と相関する微細な画像所見をとらえることができるようになっていく。膵外分泌機能検査によるそのような微細な

変化，特に慢性膵炎の早期診断に寄与するような検査結果を得ることは不可能であるのが現状である。また，膵外分泌機能検査の意義で重要な点として，膵外分泌機能低下と膵酵素補充療法開始の整合性の担保が上げられる。適切な診断(重症度の評価)のないままに治療が進められることによる不都合(特に経済的負担)がないように，膵外分泌機能検査の開発は今後も進めていかなければならない検討項目と考えられる。

## E. 結論

Exendin-4 および DPP-4 インヒビター使用前，使用2週間後の BT-PABA 試験による膵外分泌機能検査結果を比較検討した。Exendin-4 による膵外分泌機能検査結果の増幅傾向が観察され，新しい膵外分泌機能検査として使用できる可能性が示唆された。今後さらに試験条件，安全性などを検討しながら，その実用性について検討する必要がある。

## F. 参考文献

1. Owyang C. Neurohormonal and hormonal control of exocrine pancreatic secretion. In: Beger H et al. ed. The Pancreas 2nd edition. Massachusetts: Blackwell Publishing, 2008: 113-126.
2. 中村光男，松本敦史，丹藤雄介他．簡易膵外分泌機能検査法—PFD 試験と呼気試験との比較—．厚生労働化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(研究代表者 下瀬川 徹)平成21年度総括・分担研究報告書 p185-190
3. Malhotra R, Singh L, Eng J, Raufman JP. Exendin-4, a new peptide from *Heloderma suspectum* venom, potentiates cholecystokinin-induced amylase release from rat pancreatic acini. Regul Pept. 41(2) 149-56, 1992
4. 丹藤雄介，佐藤江里，中村光男．インクレチン関連薬と膵炎．Medical Practice 29(1) 106-110, 2012.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 丹藤雄介，柳町 幸，佐藤江里．現状の外分泌機能検査は診断に必要なか．肝胆膵 2012; 64(6): 869-874.
- 2) 丹藤雄介．膵がんの予防について考え—糖尿病との関わり—．The GI Forefront 2013; 9(1): 16-17.

### 2. 学会発表

- 1) 松橋有紀，今 昭人，近澤真司，佐藤江里，松本敦史，田中 光，柳町 幸，丹藤雄介．代償期及び非代償期慢性膵炎における膵内外分泌機能の特徴．第44回日本膵臓学会大会．仙台．2013年7月25-26日
- 2) 松本敦史，丹藤雄介，長谷川範幸，柳町 幸，田中 光，松橋有紀，佐藤江里，近澤真司，今 昭人，三上江里，中村光男．第44回日本膵臓学会大会．仙台．2013年7月25-26日
- 3) 松本敦史，丹藤雄介，柳町悟司，阿部洗大，長谷川範幸，柳町 幸，田中 光，松橋有紀，佐藤江里，近澤真司，今 昭人，葛西伸彦，工藤貴徳，三上恵理，佐藤史枝，石岡拓得，大門眞，中村光男．呼気・PFD 同時試験による膵外分泌機能不全診断の臨床的検討 PFD 投与量による影響．第44回日本消化吸収学会総会．東京．2013年10月9-12日
- 4) 今 昭人，丹藤雄介，柳町 幸，田中光，松本敦史，佐藤江里，長谷川範幸，小川吉司，中村光男．膵性糖尿病におけるアディポネクチン測定の意義 2型糖尿病との比較から．第99回日本消化器病学会総会．鹿児島．2013年3月21-23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

Ⅱ. 慢性膵炎  
2) 各個研究プロジェクト

## 膵臓 MR elastography の可能性(健常成人膵の剛性率)

研究報告者 廣岡芳樹 名古屋大学医学部附属病院光学医療診療部 准教授

### 共同研究者

小嶋聡一, 桐田暁子 (理化学研究所微量シグナル制御技術開発特別ユニット)

堀口明彦 (藤田保健衛生大学総合外科・膵臓外科) 入澤篤志 (福島県立医科大学会津医療センター消化器内科学講座)

伊藤鉄英 (九州大学大学院医学研究院病態制御内科学) 糸井隆夫 (東京医科大学病院 消化器内科)

山口武人 (千葉県がんセンター) 春日井俊史 (中東遠総合医療センター消化器内科)

石川卓哉 (名古屋第一赤十字病院消化器内科) 伊藤裕也 (JA愛知厚生連豊田厚生病院消化器内科)

桑原崇通 (名古屋大学大学院医学系研究科消化器内科学) 竹原康雄 (浜松医科大学医学部附属病院放射線部)

### 【研究要旨】

MR elastography (MRE) は超音波 elastography に比して臓器全体の計測画像が得られること、肥満患者でも可能であることなどの利点があり、これまで非侵襲的な肝臓の線維化の定量などに応用されてきたが<sup>1)</sup>、膵臓への応用はまだなされていない<sup>2)</sup>。

### A. 研究目的

膵臓の線維化を MR で評価できるかどうかを、正常ボランティアの膵剛性率(弾性率)を 3.0 T MR 装置で計測して検討することである

### B. 研究方法

- 対象：腹部症状が無く、検診検査データ、膵 MRI で異常を認めない健常ボランティア7名 (男性 5 名, 女性 2 名, 26~54歳)
- 装置：Discovery MR750 3T (GEHC, Milwaukee, WI, USA)
- 32 channel body coil A19-cm diameter passive pneumatic driver positioned over the right rib cage
- Acoustic wave generator: 60 Hz wave, Amplitude 30%, 50%, 70%
- A 2D spin-echo-based echo-planar MRE sequence acquired magnitude and unwrapped phase difference wave images
- MSG pulse parameters: TR(ms)/TE(ms) = 1,000/59, RBW 250 kHz, motion sensitive gradient (MSG) 80 Hz, 64×64 scanning matrix (96×296 reconstruction matrix), 8-10 mm thickness with no gap, and 42 cm FOV. Axial four slices including the pan-

creatic head to the tail under 16s breath-holding.

- 8 phases/slice x 4 slices wave images and MRE images with cross-hatching automatically generated.
- ボランティア全員に文書によるインフォームドコンセントを得た

### C. 研究結果

- 全例で MR エラストグラフィーの撮影が可能であった(図 1, 2).  
膵実質の剛性率は肝臓よりもやや低く(柔らかい)  $2127 \pm 57$  (mean  $\pm$  SE) Pa であり、振

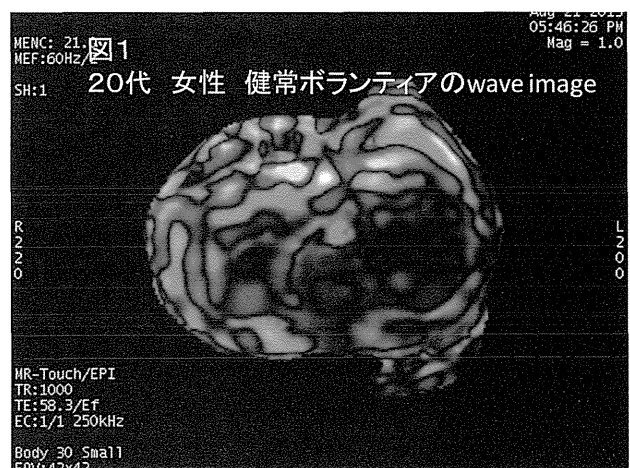
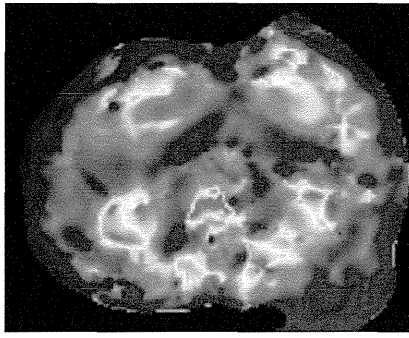
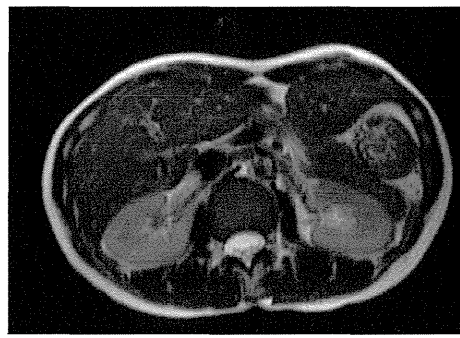


図 1 20代女性健常ボランティアの wave image



elastgram



T2強調画像

図2 20代醸成健全ボランティア

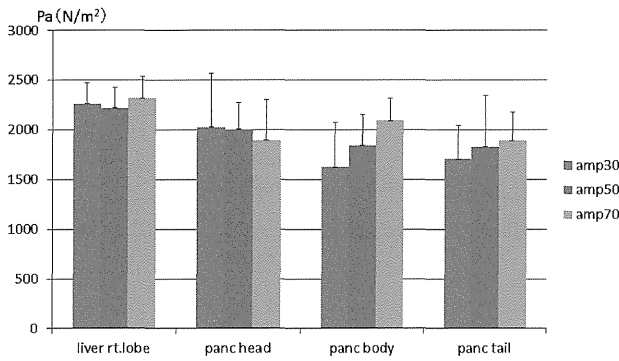


図3 肝右葉, 膵, 弾性率計測値

動子から遠位に位置する膵尾部でより大きな振幅が必要であった。

- 膵頭部～尾部の剛性率データのばらつきが少ない amplitude 50% での計測では, 肝臓  $2220 \pm 85$  Pa, 膵頭部  $2006 \pm 110$  Pa, 体部  $1844 \pm 127$  Pa, 尾部  $1827 \pm 212$  Pa であった (図3)。

図1: elastography の wave image. 波動伝搬が cine 表示される. 弾性率の高い組織では波長が長くなる。

図2: MR elastgram (左) では, 弾性率の高い組織が赤く, 低い組織が青く表示される. 膵臓は肝臓よりも柔らかく, 弾性率が低い. 対応する T2 強調画像横断像を示す。

#### D. 考察

- 膵尾部では振動の伝搬が減衰するため, より高い amplitude が必要である
- 空間分解能に改善の余地がある. 今後3次元化も含めて更なる開発が必要である.
- MRE による計測で, 正常膵実質の剛性率の正常値は標準偏差で10~20%も変動する

が, 膵癌では剛性率は7000 Pa (300~400%) を超えるものもあり, 中等度以上の線維化を有する慢性膵炎では超音波エラストグラフィの shear wave 法で5000 Pa 以上というデータもあり, こうした病変では, 正常膵実質との区別は充分可能と考えられる。

#### E. 結論

- MRE にて膵臓の弾性率の計測が可能である。
- 計測値には標準偏差にして10~20%程度のばらつきがあるが, 膵病変によっては正常膵との区別が可能と考えられた。

#### F. 参考文献

- Yin M, Chen J, Glaser KJ, Talwalkar JA, Ehlman RL. Abdominal magnetic resonance elastography. Top Magn Reson Imaging. 2009 Apr; 20(2): 79-87.
- Kinney TP, Freeman ML. Recent advances and novel methods in pancreatic imaging. Minerva Gastroenterol Dietol. 2008 Mar; 54(1): 85-95.

#### G. 研究発表

- 論文発表 該当なし
- 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)

- 特許取得 該当なし
- 実用新案登録 該当なし
- その他 該当なし

## Twinkling artifact は慢性膵炎の膵機能画像として使えるのか。

研究報告者 阪上順一 京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学 講師

共同研究者

保田宏明，十亀義生，加藤隆介，土井俊文，伊藤義人

（京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学）

片岡慶正（大津市民病院，京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学）

### 【研究要旨】

慢性膵炎の診断において膵石の確認は重要な診断根拠となる。慢性膵炎の臨床症状・徴候があった場合、最初に行われる画像診断は腹部超音波検査であるが、Bモードのみによる膵石エコーの確認は必ずしも容易でない。本各個研究プロジェクトでは、近年提唱されているカラードプラ法による twinkling artifact が膵石エコーの診断上どのような役割を果たすかを確認した。ファントム実験では、膵石の主成分である炭酸カルシウム50 mg 以上、300% (w/w) 以上で twinkling artifact を認めた。PFD 試験とグルカゴン負荷試験を実施した膵石症例(男女比=22:10, 年齢=64.2±12.0歳)の59.3%に twinkling artifact を認めた。Twinkling artifact を認めた膵石症例は認めなかった症例に比して、PFD 試験での尿中BAPA排泄率が低下傾向(57.4±21.2% vs 62.4±18.7%, P=0.29), グルカゴン負荷試験でのΔCPR(6分)が低下(1.71±1.50 ng/ml vs 3.35±1.23 ng/ml, P=0.0026)していた。

Twinkling artifact は簡便、無侵襲、短時間で確認可能である。Twinkling artifact は結晶化した微量の膵石でも視認できる可能性があり、慢性膵炎の診断効率を向上させうる。また、twinkling artifact が確認できた場合、膵外分泌機能は低下傾向にあり、膵内分泌機能が低下していることが多いので、膵機能が低下した慢性膵炎の見逃しを防止しうる。

### A. 研究目的

2001年慢性膵炎臨床診断基準において、「腹部超音波検査(US)において、音響陰影を伴う膵内の高エコー像(膵石エコー)が描出される」あるいは「X線CT検査(CT)において膵内の石灰化が描出される」ことが慢性膵炎の確診所見と定義されていた。しかし、2009年慢性膵炎臨床診断基準では、「膵管内の結石」、「膵全体に分布する複数ないしび漫性の石灰化」が慢性膵炎の確診所見と定義された。このため、膵実質に部分的に存在する膵石は慢性膵炎の診断根拠とならず、膵石の存在が慢性膵炎の存在と同義ではなくなったが、依然として、膵石の確認は慢性膵炎の診断において重要な役割を担っている。

一方、慢性膵炎を疑った場合に最初に行う画像診断は腹部超音波検査である<sup>1)</sup>。しかし、膵石のもつ臨床的意義は大きい。腹部超音波検査Bモードにおいて膵内の高輝度病変が膵石

か否か判断に苦慮することが多い<sup>2)</sup>。

1996年に腹部超音波検査Bモードにカラードプラ法を追加することで各種石灰化病巣に twinkling artifact が発現することが報告され<sup>3)</sup>、膵石でも twinkling artifact がみられることが報告されている<sup>4)</sup>。

本各個研究プロジェクトは、膵石症における twinkling artifact の出現が慢性膵炎診断にどのような意義を持つのかを確認することを目的とした single center study である。

### B. 研究方法

#### 1. ファントム実験

膵石の主成分であるカルサイト型炭酸カルシウム<sup>5)</sup>1 mg, 5 mg, 10 mg, 50 mg を設置し、twinkling artifact の有無を検討した。

他方、セクレチン負荷後の内視鏡採取でえられたヒト純粋膵液に懸濁し、1%, 5%, 50%, 100%, 200%, 300% (W/W) を50 mg 設置し、



twinkling artifactの有無を検討した．いずれの検討も炭酸カルシウムの視野深度は45 mmに設置した．

## 2. Twinkling artifact 発現の有無の検討

PFD試験とグルカゴン負荷試験を行った膀胱石症32例(男女比=22:10, 年齢=64.2±12.0歳)における twinkling artifact 出現の有無を検

討した．PFD試験は6時間蓄尿中のPABA排泄率を求めた．グルカゴン負荷試験はグルカゴン1mg静注前, 静注6分後の血中CPRを測定し, ΔCPRを求めた．

超音波機器はAplioXG, EUB8500, α10, SSD6500のいずれかで実施した．

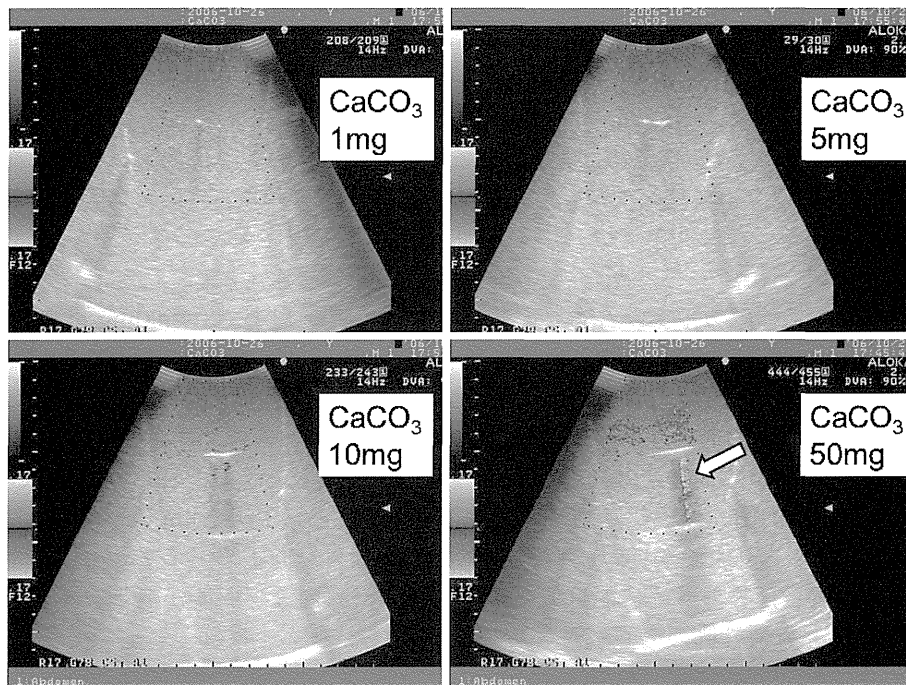


図1 炭酸カルシウムの質量による twinkling artifact 出現の有無  
矢印; twinkling artifact

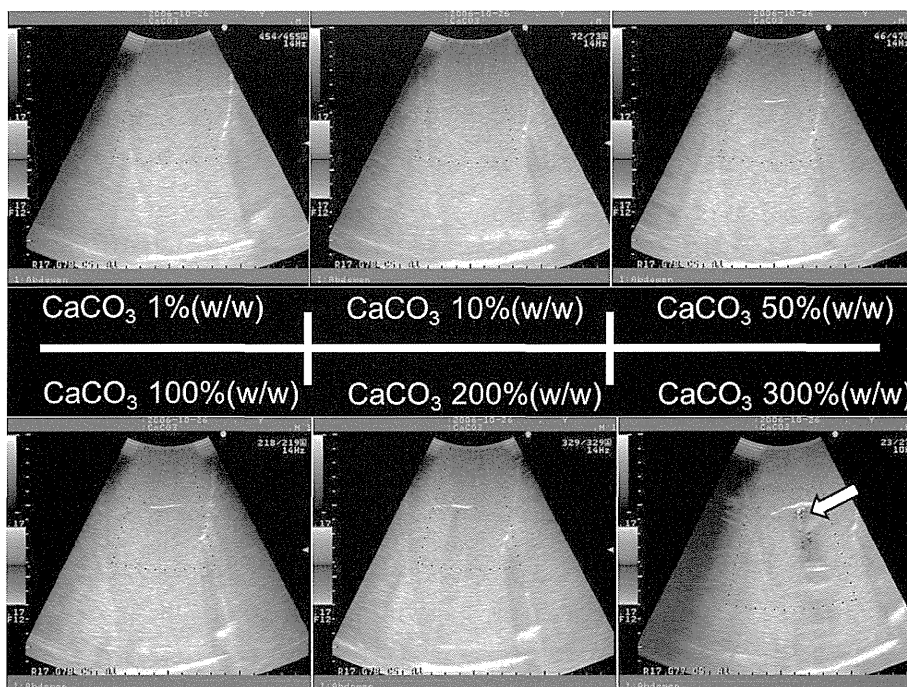


図2 炭酸カルシウムの濃度による twinkling artifact 出現の有無  
矢印; twinkling artifact

## 外分泌(PABA) 内分泌( $\Delta$ CPR)

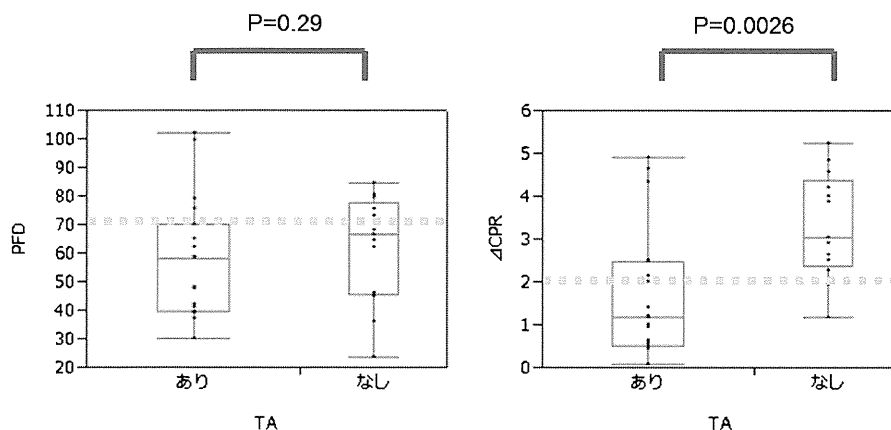


図3 Twinkling artifactの有無によるPFD試験，グルカゴン負荷試験の成績  
PFD；尿中PABA排泄率(%)  
 $\Delta$ CPR；グルカゴン負荷前と6分後の血中CPRの差(ng/ml)  
点線；カットオフ値(PFD 70%， $\Delta$ CPR 2ng/ml)

### C. 研究結果

#### 1. ファントム実験

炭酸カルシウム 1 mg, 5 mg, 10 mg では twinkling artifact の出現はみられなかったが，50 mg で出現した．ヒト純粋膵液に懸濁した炭酸カルシウムでは，1%，5%，50%，100%，200% (w/w) では twinkling artifact の出現はみられなかったが，濃度300% (w/w) で twinkling artifact を認めた．(図1，図2)

#### 2. Twinkling artifact 発現の有無の検討

膵石症例32例中19例(59.3%)に twinkling artifact を認めた．Twinkling artifact を認めた膵石症例は認めなかった症例に比して，PFD試験での尿中BAPA排泄率が低下傾向(57.4 ± 21.2% vs 62.4 ± 18.7%，P=0.29)，グルカゴン負荷試験での $\Delta$ CPR(6分)が低下(1.71 ± 1.50 ng/ml vs 3.35 ± 1.23 ng/ml，P=0.0026)していた．(図3)

### D. 考察

2009年慢性膵炎臨床診断基準では，「膵管内の結石」，「膵全体に分布する複数ないしび慢性的石灰化」が慢性膵炎の確診所見と定義されるようになり，部分的な「膵実質内石灰化」は慢性膵炎の確診所見ではなくなった．膵石灰化に検出率の高い方法はX線CTであるが，慢性膵炎の拾い上げ診断は経腹超音波画像である．

腹部臓器の点状石灰化の検出に twinkling artifact が有効である報告がある．膵石の59.3%に twinkling artifact を認め，通常のB mode画像より飛躍的に視認性が向上した．ヒト膵液と炭酸カルシウムを用いたファントム実験では，50 mg 300% (w/w) 以上で twinkling artifact が出現した．このことは，比較的結晶化した膵石が50 mg 以上という微量の存在で twinkling artifact が検出可能である可能性を示唆している．

twinkling artifact (+) の膵石症例は twinkling artifact (-) の膵石症例に比して，PFDが低下傾向(P=0.29)，グルカゴン負荷試験での $\Delta$ CPRで有意に低下(P=0.0026)であった．PFD試験の結果から，膵石の存在は twinkling artifact の有無にかかわらず，膵外分泌機能が低下していることを示唆するが，twinkling artifact が確認されれば，より高度な障害がある可能性がある．

今回の検討では，twinkling artifact のある膵石症例では内因性インスリン分泌能を示すグルカゴン負荷試験による $\Delta$ CPRが有意に低値であることから，膵性糖尿病の拾い上げに対する機能画像診断法として期待できる．

### E. 結論

膵石エコーを疑った場合に，twinkling artifact を確認することは簡便，無侵襲，短時間で検索可能である．Twinkling artifact は結晶

化した微量の膵石で確認できる可能性があり、慢性膵炎の診断効率を向上させることが期待できる。また、twinkling artifactが確認できた場合、膵外分泌機能は低下傾向にあり、膵内分泌機能が低下していることが多いので、膵機能が低下した慢性膵炎の見逃しを防止しうる可能性がある。

## F. 参考文献

1. 慢性膵炎診療ガイドライン2009. 日本消化器病学会編. 南江堂.
2. Bolondi L, Li Bassi S, Gaiani S, et al. Sonography of chronic pancreatitis. Radiol Clin North Am. 27: 815-833, 1989.
3. Rahmouni A, Bargoin R, Herment A, et al. Color Doppler twinkling artifact in hyperechoic regions. Radiology. 199: 269-271, 1996
4. Tsao TF, Kang RJ, Tyan YS, et al. Color Doppler twinkling artifact related to chronic pancreatitis with parenchymal calcification. Acta Radiol. 47: 547-548, 2006.
5. Moore EW, Verine HJ. Pancreatic calcification and stone formation: a thermodynamic model of calcium in pancreatic juice. Am J Physiol. 252: G707-G718, 1987.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 阪上順一：やれば面白い膵疾患の経腹超音波診断～膵エコーを敬遠しないで！超音波検査技術 2013; 38: 648-649.

### 2. 学会発表

- 1) 阪上順一：胆膵：スクリーニング超音波 & ちょっと一工夫した超音波. 日本超音波医学会第40回関西地方会 講習会. 大阪. 2013年11月9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

## 十二指腸切除術後の膵液瘻予測因子としての内臓脂肪の重要性

研究報告者 竹山宜典 近畿大学医学部外科学肝胆膵部門 主任教授

共同研究者

荒木麻利子, 亀井敬子, 中多靖幸, 石川 原, 中居卓也  
(近畿大学医学部外科学肝胆膵部門)

### 【研究要旨】

膵頭十二指腸切除術後の膵液瘻 (pancreatic fistula: PF) は膵頭十二指腸切除術の10-30%に発生するとされ、時に致命的経過をたどり、未だ克服し得ない合併症である。一般に、腹部手術における合併症発生のリスク因子として肥満症が知られているが、肥満の中でもメタボリックシンドロームと言われる内臓脂肪過多の評価は不明である。本研究では、膵頭十二指腸切除術症例における術後のPF発生と、術前の内臓脂肪量を含めた代謝栄養状態や周術期の臨床データなどとの関連を検討した。その結果、内臓脂肪量104 cm<sup>2</sup>以上をcut-off値と定めると、感度0.857、特異度0.784で術後のPF合併が予測可能であった。内臓脂肪量が膵頭十二指腸切除術後のPFの術前予測因子として有用であることが示された。内臓脂肪過多がPFを引き起こす機序に関しては現時点では不明であり、今後の検討課題と考えられる。

### A. 研究目的

近年、食生活の変化や運動不足に伴い肥満症例に対して手術を行う機会が増加している。以前より、腹部外科手術において周術期合併症と肥満症との関連が指摘されており<sup>1-7)</sup>、膵切除術においても同様の報告が数件認められる<sup>8-12)</sup>。しかし、その大半が欧米からの報告であり、主にその指標としてBMIが用いられている。我々アジア人においてはBMI $\geq$ 30の超肥満者は限られており、本邦で実際の臨床で対象となる症例には参考とし難い可能性も否定できない。また、肥満にはメタボリックシンドロームに定義されるような内臓脂肪型のタイプと、一般に女性に多いとされる皮下脂肪型のタイプとがあり、メタボリックシンドロームは糖尿病や動脈硬化性疾患の危険性を高め本邦でもその予防や治療力が注がれている。日本のメタボリックシンドロームの診断基準には内臓脂肪面積 $\geq$ 100 cm<sup>2</sup>に相当するものとしてウエスト周囲径(男性 $\geq$ 85 cm, 女性 $\geq$ 90 cm)が必須項目となっている。今回、我々は膵頭十二指腸切除術後のPFの術前予測因子としての肥満の意義を内臓脂肪に注目して、周術期危険因子と

もに検討を行った。

### B. 研究方法

対象は、2011年7月から2013年2月の期間中に近畿大学医学部附属病院外科・肝胆膵部門で膵頭十二指腸切除術を施行した症例のうち44症例である。

肥満の評価は①体重、②Body mass index (BMI)、CT検査での臍の高さにおける③皮下脂肪面積、④内臓脂肪面積を使用した。CTにおける脂肪面積の計測はAZE株式会社AZE VirtualPlace WSシリーズ、面積測定ソフトウェアを用い測定した。CTは術前検査(術前1ヶ月以内)として撮影された画像を使用した。BMIは手術目的に外科入院1ヶ月前以内の測定値を元に計算した。PFの定義は200年に発表されたInternational Study Group on Pancreatic Fistula (ISGPF)の定義<sup>13)</sup>に従った。検討症例における膵切除後の再建方法は膵胃合陥入法30例、膵空腸粘膜吻合法が14例であった。

解析数値は、平均値 $\pm$ 標準偏差で示した。統計学的解析は、2群間の平均値の差にはMann-Whitney(両側)検定、頻度の差には $\chi^2$ 検定を