

図1 腫瘍尾側膵のEUSエラストグラフィ画像(A)及び画像解析ソフトElasto_ver 1.5.1(Hitachi-Aloka Medical, Ltd, Tokyo, Japan)の原理(A~D)

A: 左は腫瘍尾側膵のB-mode画像, 右はEUSエラストグラフィ画像である. EUSエラストグラフィ画像ではROI内の相対的な弾性情報が画像化され, 硬い組織は青く, 軟らかい組織は赤く, 平均的な硬さの組織は緑に描出される. 画像例では比較的均一で緑色調(軟らかい)の膵実質が描出されている. 画像解析はEUSエラストグラフィ画像上の膵実質全体(赤枠で示す)に実施し, 解析画像は黄丸で示す“Strain indicator”(組織に対する圧迫の強さの指標で1~7段階に表示)が適度な圧迫状態(3~5)にある画像を使用した.

B: 解析領域内の色調成分(弾性情報)のみを抽出した画像.

C: Bの画像の色調を0(青)~255(赤)の256階調のグレースケールに変換したグレースケール画像.

D: 256階調のグレースケールの分布をヒストグラム表示したグレースケールヒストグラム. このヒストグラムを統計的に解析することで, 組織弾性を定量化する“Mean”, “Standard Deviation”, “Skewness”, “Kurtosis”の4項目を算出した.

い結果であった(表1). 軽度, 著明, 高度膵線維化診断に対するMeanの最適なカットオフ値は, それぞれ78.2, 70.2, 57.4であり, その正診率は82.8%, 82.8%, 89.7%であった.

D. 考察

日常臨床で用いられている慢性膵炎診断技術の多くは, 膵線維化進行度(早期の膵線維化を含む)を診断することはできない. 超音波内視

鏡検査は, 膵線維化進行度を診断できる数少ない診断技術であるが^{9,10}, 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¹¹. そのため膵線維化の進行度診断には, 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. 我々は膵硬度を評価可能な新しい超音波診断技術であるEUSエラストグラフィを用いて, その画像を統計的に解析することで, 膵線維化進行度の定量的評価を行っ

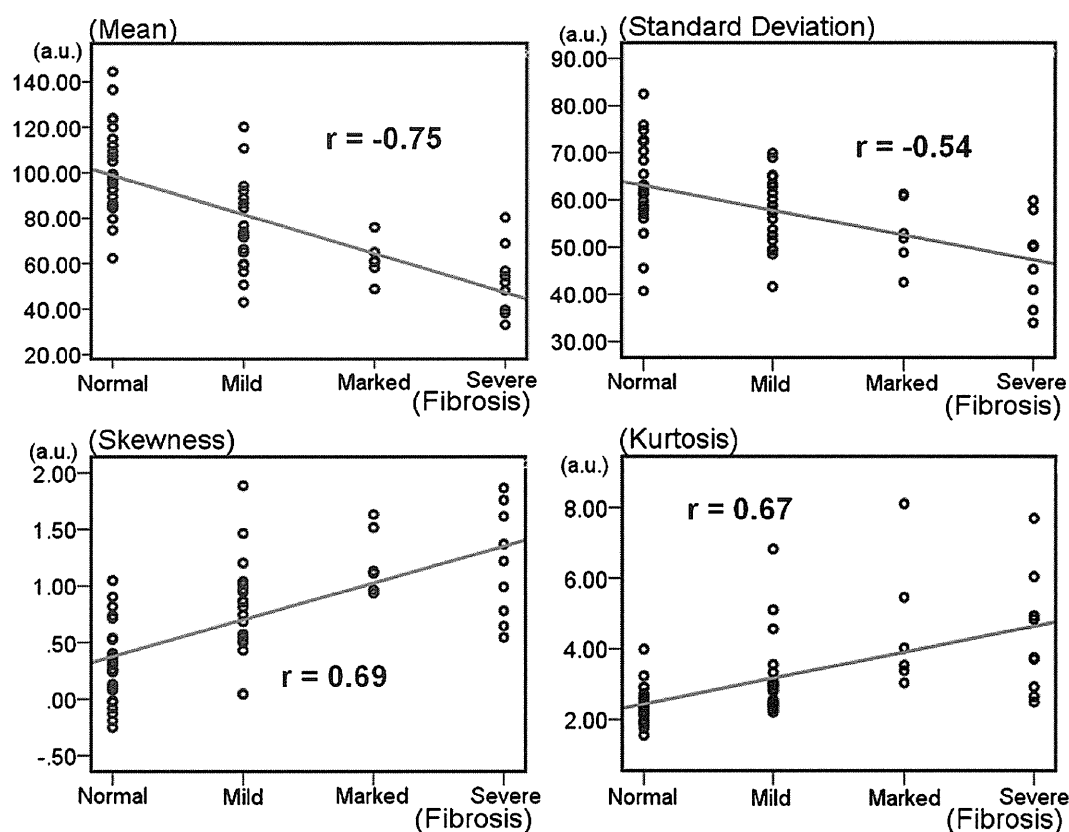


図 2 4 項目統計量と膵線維化進行度との相関関係
 4 項目統計量のすべてが膵線維化進行度と有意な相関を認め、“Mean”及び“Standard Deviation”は負の相関($r = -0.75$, -0.54)を、“Skewness”および“Kurtosis”は正の相関($r = 0.69$, 0.67)を認めた。

表 1 4 項目統計量の膵線維化診断能の比較

		Pancreatic fibrosis		
		Mild	Marked	Severe
Mean	AUC	0.90	0.90	0.90
	(95% CI)	(0.82-0.98)	(0.82-0.98)	(0.80-1.00)
Standard Deviation	AUC	0.76	0.81	0.84
	(95% CI)	(0.64-0.89)	(0.70-0.93)	(0.71-0.97)
Skewness	AUC	0.88	0.87	0.80
	(95% CI)	(0.78-0.97)	(0.77-0.96)	(0.66-0.94)
Kurtosis	AUC	0.86	0.87	0.80
	(95% CI)	(0.76-0.95)	(0.78-0.97)	(0.66-0.94)

AUC the area under the receiver operating characteristic curve, CI confidence interval

表 2 “Mean” の膵線維化診断能

		Pancreatic fibrosis		
		Mild	Marked	Severe
AUC		0.90	0.90	0.90
Cutoff, a.u.		78.2	70.2	57.4
Sensitivity (%)		76.4	86.6	77.7
Specificity (%)		91.7	81.4	91.8
PPV (%)		92.9	62.0	63.6
NPV (%)		73.3	94.6	95.7
Accuracy (%)		82.8	82.8	89.7

AUC the area under the receiver operating characteristic curve, a.u. arbitrary units, PPV positive predictive value, NPV negative predictive value

た。その結果、腫瘍尾側膵の EUS エラストグラフィ画像から統計的に算出される 4 項目は、膵線維化進行度と有意な相関関係を認め、EUS エラストグラフィにより膵線維化進行度を診断できる可能性が明らかとなった。本研究の妥当性を裏付ける報告として、肝線維化診断に対する超音波エラストグラフィの有用性に関する検討がある^{7,13}。森川らは我々と同様の解析を行うことで、肝線維化を定量的に、高精度に診断しており、Mean の肝線維化に対する診断能(ROC 解析)は Stage F=0-1, F≥3, F=4 に対して AUC=0.89, 0.93, 0.91であったと報告されている⁷。臓器の違い、線維化分類の違いを認めるものの、今回の結果は膵線維化の早期診断、定量的(客観的)診断に期待もてる結果である。

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、膵線維化進行度を客観的に診断できる可能性がある本研究の臨床

的価値は非常に高いものと考えている。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膵線維化の進行度診断は可能と考えられる。

F. 参考文献

1. Uchida H, Hirooka Y, Itoh A, Kawashima H, Hara K, Nonogaki K, Kasugai T, Ohno E, Ohmiya 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.
2. 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.
3. 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.
4. Robert M. Haralick, K. Shanmugam, and Its'hak Dinstein. The Features for Image Classification. *IEEE Trans. on SMC*. 1973; 3: 610–621.
5. Klöppel G, Maillet B. Pseudocysts in chronic pancreatitis: a morphological analysis of 57 resection specimens and 9 autopsy pancreata. *Pancreas*. 1991; 6(3): 266–274.
6. 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.
7. Morikawa H, Fukuda K, Kobayashi S, Fujii H, Iwai S, Enomoto M, Tamori A, Sakaguchi H, Kawada N. Real-time tissue elastography as a tool for the noninvasive assessment of liver stiffness in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2011; 46(3): 350–358.
8. Shiina T, Nitta N, Ueno Ei, Jeffrey C. Real time tissue elasticity imaging using the combined autocorrelation method. *J Med Ultrasonics*. 2002; 29: 119–128.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. DeWitt J, McGreevy K, LeBlanc J, McHenry L, Cummings O, Sherman S. EUS-guided Trucut biopsy of suspected nonfocal chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2005; 62(1): 76–84.
13. Koizumi Y, Hirooka M, Kisaka Y, Konishi I, Abe M, Murakami H, Matsuura B, Hiasa Y, Onji M. Liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: noninvasive diagnosis by means of real-time tissue elastography—establishment of the method for measurement. *Radiology*. 2011; 258(2): 610–617.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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. 2013 Sep 12. [Epub ahead of print].

2. 学会発表

- 1) 伊藤裕也，廣岡芳樹，伊藤彰浩，川嶋啓揮，中村正直，大野栄三郎，中村陽介，杉本啓之，林大樹朗，後藤秀実．超音波内視鏡による膵線維化診断に及ぼす脂肪膵の影響．第86回日本超音波医学会学術集会．大阪．2013年5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

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^{1,2)}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³⁾．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⁴⁾．

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

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

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。

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%)^{1,2)}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)³⁾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, Andren-Sandberg A, Domellof 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, Ruszniewski 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.

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

黒河内顕（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。2000-2011年自治医科大学消化器・一般外科で経験した膵癌症例および膵癌と考えられた症例から診断困難であった3例を解析した。3症例とも急性膵炎の既往があり、膵頭部に低吸収域を指摘された。膵癌であった2例はいずれも初診時20代の若年症例で、急性膵炎後の膵実質内仮性嚢胞と考慮して経過観察し、1例は5年後に治癒切除施行され、1例は2年後に遠隔転移を伴う非切除膵癌と診断された。一方、膵癌の術前診断で切除した非膵癌症例では、急性膵炎後に出現した小嚢胞近傍の主膵管狭窄を膵癌による変化と判断し切除したが、結果的には炎症性の変化であった。この結果をもとに、多施設共同研究として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。今回のProfile調査で、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組織し、「診断が困難な慢性膵炎・膵癌症例アトラス」を作成した。

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2009¹⁾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。

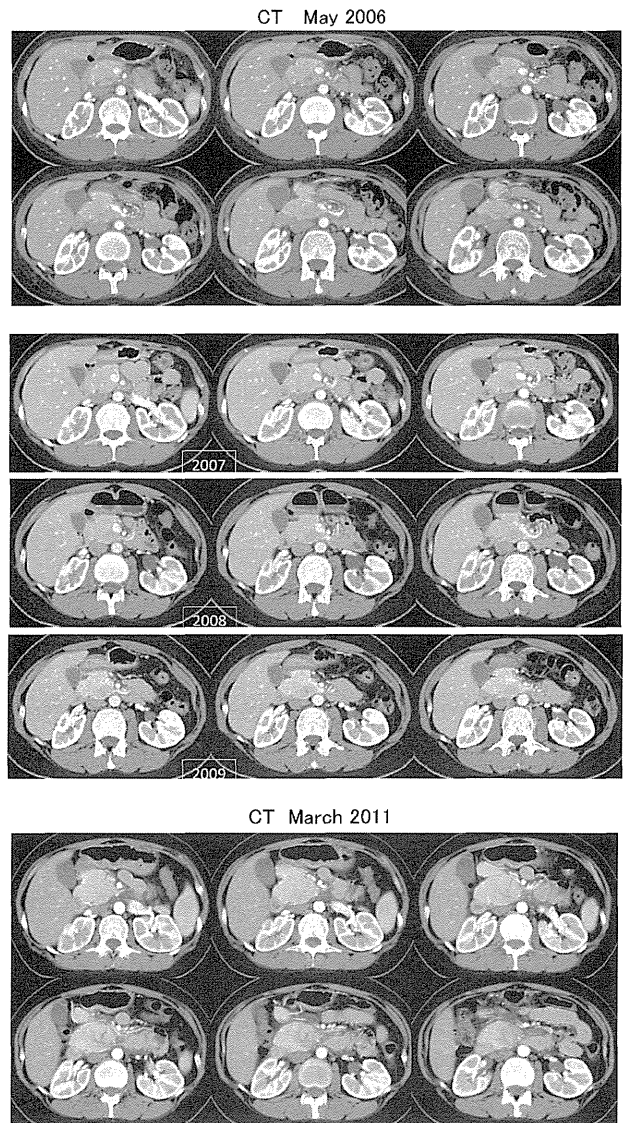
B. 研究方法

1. 2000-2011年自治医科大学消化器・一般外科で経験した膵癌切除症例は118例(男性70例, 女性48例, 平均年齢: 65.5歳), その中で経過観察後切除した症例1例, その他膵癌の術前診断で切除した非膵癌症例1例, 経過観察後非切除膵癌と診断された1例について検討した.
2. 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. 自治医科大学消化器・一般外科の症例検討
症例1: 経過観察後切除した膵癌(腺房細胞癌)症例

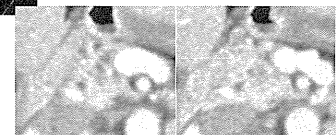
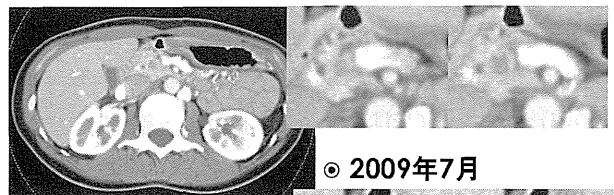
31歳女性. 2006年7月第1子妊娠中に急性膵炎発症, その後腹部CT検査で膵頭部の低吸収域を指摘された. この時点で確定診断に至らず, 2007-2009年1年毎の経過観察とした. 2011年3月再び急性膵炎発作があり, 腹部CT, MRI検査で膵頭部に径25mmの腫瘍像指摘, 4月腫瘍切除術施行, 膵腺房細胞癌の診断となり, 6月幽門輪温存膵頭十二指腸切除術施行した.



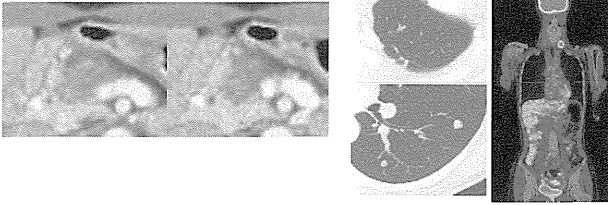
- 症例2: 経過観察後非切除膵癌と診断された症例

30歳女性. 2008年12月急性膵炎後, 腹部CT検査で膵頭部に低吸収域を指摘された. この時点で確定診断に至らず, 6か月毎の経過観察とした. 2009年7月の腹部CT検査検査では著変認めなかったが, 2010年10月肺転移および頸部リンパ節転移が認められた.

◎ 2008年12月



◎ 2010年10月



症例 3：膵癌の術前診断で切除した非膵癌症例

37歳男性。2004年から数回の急性膵炎の既往がある。2010年10月にも急性膵炎発症、腹部CT検査で膵頭部に径10mmの低吸収域指摘された。ERCP検査で主膵管に交通のある嚢胞と主膵管狭窄が描出され、膵癌の術前診断で2011年5月幽門輪温存膵頭十二指腸切除術施行した。病理検査では局所的な炎症所見のみで悪性所見を認めなかった。



2. 診断が困難な慢性膵炎・膵癌症例 Profile 調査およびアトラスの作成

2-1. 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。

2-2. 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。

研究の第1段階として、当科で経験した膵癌および術前膵癌と考えた症例から、診断が困難であった3症例を検討した。3症例とも急性膵炎の既往があり、膵頭部に低吸収域を指摘された。膵癌であった2例はいずれも初診時20代の若年症例で、急性膵炎後の膵実質内仮性嚢胞と考えて経過観察し、1例は5年後に治癒切除施行され、1例は2年後に遠隔転移を伴う非切除膵癌と診断された。非切除とされた症例では、経過観察後6か月で病変が不明瞭化したが、遠隔転移が出現する6か月前には膵尾部の萎縮がみられた。一方、膵癌の術前診断で切除した非膵癌症例では、急性膵炎後に出現した小嚢胞近傍の主膵管狭窄を膵癌による変化と判断し切除したが、結果的には炎症性の変化であ

った。Etiology の明らかでない急性膵炎、膵仮性嚢胞は、小膵癌の診断契機になることは臨床的に重要であるが、炎症により通常は膵癌による変化と考えられる主膵管狭窄などが生じることも銘記する必要がある。

当科症例の検討結果を踏まえ、同様の症例について、その Profile を確定する目的で、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、同研究班に所属する施設を対象に膵癌疑いで切除された慢性膵炎(非膵癌)症例と非膵癌と考え経過観察した膵癌症例について 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瘍を認めた例は 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した。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 年であるため、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。近年膵腫瘍に対する EUS-FNA の診断能の向上

しており²⁾、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

診断が困難な慢性膵炎・膵癌症例について、自験例を検討し、多施設共同の症例 Profile 調査を実施した。その結果をもとに、アトラス作成ワーキンググループを組織し、症例を検討、今後の慢性膵炎と膵癌の鑑別診断に寄与すべく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.

膵壊死部感染. 第26回外科感染症学会. 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

2. 学会発表

- 1) Matsumoto S, Sata N, Koizumi M, Lefor A, Yasuda Y. Image and pathological characteristics of small (T2) acinar cell carcinoma of the pancreas: a report of 3 cases. 42nd. Annual meeting of American Pancreatic Association. Chicago Illinois, USA. 2011.11.4. (Pancreas 40: 1338, 2011)
- 2) 黒河内顕, 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29日(膵臓 vol. 27 No. 3: 278, 2012)
- 3) 黒河内顕, 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44回日本膵臓学会大会. 仙台. 2013年7月26日(膵臓 vol. 28 No. 3: 515, 2013)
- 4) 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. (Pancreas 42: 1368,2013)
- 5) 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.

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 教授

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】

慢性膵炎の診断や膵外分泌不全に対する治療の評価に、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が、現在保険診療で認められており実施可能な検査はBT-PABA試験のみである。GLP-1は、膵β細胞からインスリンを分泌させるインクレチンホルモンであり糖尿病治療薬として臨床的に使用されているが、ラット膵腺房細胞においてGLP-1はc-AMPを増加させ、Ca²⁺存在下でアミラーゼを分泌させることも知られている。われわれは、インクレチンを利用した膵外分泌機能評価の可能性を検討した。対照は糖尿病の治療にインクレチン関連薬を使用した全24(GLP-1 receptor agonist 10名, DPP-4 inhibitor 14名)で、それぞれの治療開始および治療開始2週間後に血中膵酵素、BT-PABA試験を施行した。血中P型アミラーゼは5名で正常基準値(>60 U/L)を超えて上昇した。腹痛・背部痛などの膵炎症状を示した被験者はなかった。GLP-1 receptor agonist使用患者においてPFD[®]試験の増幅傾向(p=0.08)を認めた。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。GLP-1負荷によるPFD[®]試験の感度増幅は、外分泌機能検査に関する問題を解決する糸口となる可能性がある。

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。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(40g以上の脂肪摂取で脂肪便5g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きている。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。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あり、平成23年~25年度の研究として、膵外分泌機能検査に用いる新手法の探索を行った。

B. 研究方法

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の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¹⁾。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-[1-¹³C] Alanine を基質とした ¹³C-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 ¹³C 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 CO₂ 中の ¹³C/¹²C 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²⁾。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, Ca²⁺ 存在下でアミラーゼを分泌させることが知られている³⁾。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 p 185-190.
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.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tando Y, Matsumoto A, Matsushashi Y, Tanaka H, Yanagimachi M, Nakamura T. Carbon-13 and its clinical application. Editor: Yoshikawa T, Naito Y. *Gas biology research in clinical practice.* Basel. Karger AG. 2011; 112-118.
- 2) Kon A, Tando Y, Yanagimachi M, Tanaka H, Matsushashi Y, Matsumoto A, Sato E, Chikazawa S, Suda T, Nakamura T. Analysis of glycemic variability and insulin resistance in patient with pancreatic diabetes using a continuous glucose monitoring system. *Hirosaki Med J* 2012; 63: 116-126.
- 3) Matsumoto A, Tando Y, Yanagimachi M, Tanaka H, Mikami E, Suda T, Nakamura T. Study of the reserve capacity of total pancreatectomy patients based of fecal fat excretion and the benzoyl-L [1-¹³C] alanine breath test. *Medical Application of Stable Isotope and Biogas* 2012; 4: 4-17.
- 4) Yanagimachi S, Tando Y, Yanagimachi M, Matsumoto A, Hasegawa N, Akira K, Mitome H, Nakamura T. Development and clinical application of a ¹³C-glycocholic acid breath test to diagnose bacterial overgrowth syndrome. *Medical Application of Stable Isotope and Biogas* 2012; 4: 18-30.
- 5) 丹藤雄介, 柳町 幸, 田中 光, 松橋有紀, 佐藤江里, 松本敦史, 近澤真司, 今昭人, 中村光男. 膵外分泌機能不全に対する消化酵素薬の補充効果. *胆と膵* 2011; 32: 487-491.
- 6) 丹藤雄介. 膵癌の予防について考える—糖尿病との関わり—. *The GI Forefront* 2013; 9: 16-17.
- 7) 丹藤雄介, 柳町 幸, 佐藤江里, 松本敦史, 田中 光, 松橋有紀, 今昭人, 近澤真司, 中村光男. 慢性膵炎の診断基準・診療ガイドライン改定のポイント—現状の外分泌機能検査は診断に必要か.

肝・胆・膵 2012; 64: 869-874.

- 8) 丹藤雄介, 佐藤江里, 中村光男. 胆・膵疾患診療の最前線 新しいガイドラインによる有用な実地診療—インクレチン関連薬と膵炎. Medical Practice 2012; 29: 106-110.
- 9) 丹藤雄介, 柳町 幸, 中村光男. 膵臓症候群—その他の膵臓疾患を含めて—膵性糖尿病. 日本臨牀 別冊膵臓症候群2011: 425-428.

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, 阿部洸大, 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¹⁾、膵臓への応用はまだなされていない²⁾。

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 pancreatic 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)。

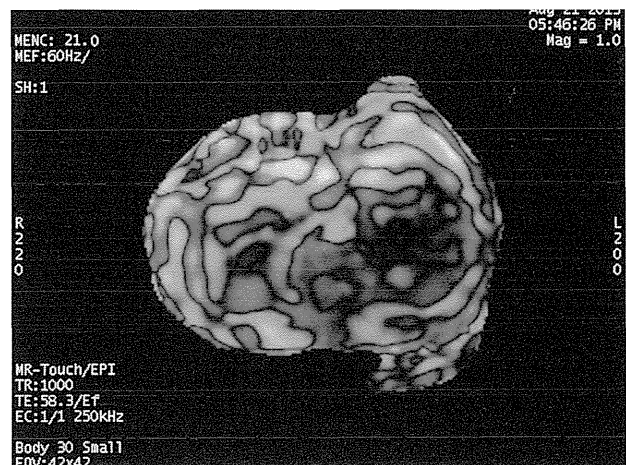
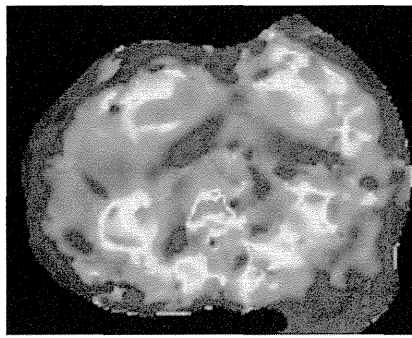


図 1 20代 女性 健常ボランティアの wave image



elastgram



T2強調画像

図2 20代 女性 健常ボランティア

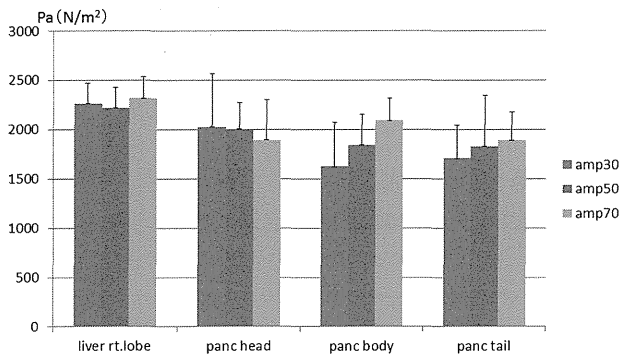


図3 肝右葉, 膵, 弾性率計測値

膵実質の剛性率は肝臓よりもやや低く(柔らかい)2127 ± 57(mean ± SE)Paであり, 振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 ± 85 Pa, 膵頭部2006 ± 110 Pa, 体部1844 ± 127 Pa, 尾部1827 ± 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, Ehman 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

EUS-Elastography による早期慢性膵炎診断の新たな可能性

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消化器内科学講座 教授

共同研究者

阿部洋子, 二階堂暁子, 山部茜子, 忌部 航, 星 恒輝, 渋川悟朗
(福島県立医科大学会津医療センター消化器内科学講座)

【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¹⁾。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²⁾。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