論文内容の要旨

Endosonographic features in patients with non-alcoholic early chronic pancreatitis improved with treatment at one year follow up

非アルコール性早期慢性膵炎における治療介入１年後の超音波内視鏡の改善所見

日本医科大学大学院医学研究科　消化器内科学分野

大学院生　　樋口　和寿

Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition 第 68 巻 第 1 号 （2021 年）掲載

【背景】難治性心窩部痛の原因の一つとして早期慢性膵炎（early chronic pancreatitis：ECP）があり、機能性ディスペプシア（functional dyspepsia：FD）とのオーバーラップも報告されている。ECP の一部は慢性膵炎に進行するものと考えられ、ECP に対して早期に治療介入を行うことで、症状の改善することや不可逆性の病態である慢性膵炎への移行を防ぐことが期待されている。一方で、ECP と膵酵素異常を伴う FD（FD-P）の差異に関する報告はほとんどなく、非アルコール性 ECP の予後に関する報告は少ない。そこで、ECP と FD-P の十二指腸粘膜を病理組織学的に比較検討するとともに、非アルコール性 ECP に対して治療介入し、1 年後の超音波内視鏡(Endoscopic Ultrasonography：EUS)所見と膵酵素、症状の変化について評価した。

【方法】難治性心窩部痛の患者で一般血液検査や画像検査で異常所見のなかった患者に対して、5 種類の血清膵酵素を測定した。その中で膵酵素値に異常のあった 60 名に対して EUS を行い、27 名の ECP 患者と 33 名の FD-P 患者を対象とした。ECP 患者と FD-P 患者の十二指腸粘膜から得られた生検組織に対して、抗 GLP-1 抗体と抗 PRG-2 抗体の免疫染色を行い、十二指腸における GLP-1 陽性細胞の発現と脱顆粒好酸球浸潤について評価した。また、ECP 患者 21 名に対してプロトンポンプ阻害剤、メシル酸カモスタット、パンクレリパーゼの 3 剤服用を 12 週間以上継続し、1 年後の EUS 所見、血清膵酵素、症状の変化について評価した。EUS 所見については慢性膵炎診療ガイドラインに準拠し、1)蜂巣状分葉エコー、2)不連続な分葉エコー、3)点状高エコー、4)索状高エコー、5)嚢胞、6)分枝膵管拡張、7)膵管辺縁高エコーの 7 項目の有無を評価し、1)-4)のいずれかを含む 2 項目以上で ECP と診断した。膵酵素は amylase、lipase、elastase-1、trypsin、phospholipase A2 を測定し、症状スコアは Gastrointestinal Symptom Rating Scale（GSRS）を用いて評価した。胃運動能は 90 分法による ^{13}C-acetate 呼気検査において最大胃排出能（T_{max}）を測定するとともに、T_{max} から早期胃排出能（AUC_5 値、AUC_{15} 値）を算出した。

【結果】ECP 群と FD-P 群で年齢、性別、アルコール摂取、喫煙量、症状スコア、胃排出能に差はなかった。十二指腸の免疫染色では FD-P 群では ECP 群よりも GLP-1 陽性細胞（P 値：0.0017）と脱顆粒好酸球（P 値＜0.01）が多く認められた。一方で、FD-P 群と ECP 群において、GLP-1 陽性細胞数と胃排出能に関して相関はなかった。治療前の ECP 群の EUS スコア（陽性項目数）は 2.43 ± 0.60 であり、FD-P 群の 0.33 ± 0.48 よりも有意に高く（P 値＜0.01)、3 剤服用の治療介入により ECP 群の EUS スコアは 1.86 ± 0.96 に有意に改善した（P 値：0.0229)。治療介入により ECP 群の 47.6%で EUS スコアは改善したが、38.1%で EUS スコアは変化なく、14.3%で EUS スコアは増悪した。EUS スコアが改善した ECP 患者では EUS スコア非改善群と比較して、蜂巣状分葉エコーと膵管辺縁高エコーは有意に改善した（P 値はそれぞれ 0.048、0.03)。EUS スコアが改善した群においては、治療前にみられていた蜂巣状分葉エコー、分枝膵管拡張、膵管辺縁高エコーは全ての症例で改善を認めた。ECP 群における治療介入後の GSRS 値は 2.37 ± 0.16 であり、治療前の 2.52 ± 0.28 と比較して改善は認めなかった。EUS スコアが改善した ECP 群においては elastase-1(P 値:0.01)と trypsin

（P 値＜0.01）の値は治療後に有意な低下がみられたが、EUS スコアが改善しなかった ECP 群においてはいずれの膵酵素も有意な改善は認めなかった。

【考察】非アルコール性 ECP に対して慢性膵炎の薬物治療を行うことで、一部では EUS 所見が改善し、EUS 所見が改善した群においては血清膵酵素値の一部も改善した。本研究により、慢性膵炎の治療が ECP の治療にも適応できる可能性が示唆された。また、ECP にみられる EUS 所見の一部は可逆的な所見であり、ECP も可逆的な病態である可能性が示唆された。一方で、EUS 所見が改善したにもかかわらず、症状の改善は認められず、膵臓の軽微な炎症所見と症状が相関していない結果であった。本研究は非アルコール性 ECP を対象としたが、ECP の長期予後についてはまだ不明な点も多く、さらに長期間の観察が必要であるとともに、病態解明のために ECP や FD-P における十二指腸粘膜や遠位小腸粘膜の病理組織学的検討をさらにすすめていく必要があると考えられる。