

早期慢性膵炎の EUS 所見とアルコール摂取量に関連する因子と その相関関係の検討

自治医科大学附属さいたま医療センター 消化器内科

関根 匡成

I 要 旨

慢性膵炎は、様々な要因による膵臓の非可逆性の進行性慢性炎症性疾患である。近年、前段階の寛解しうる病態として早期慢性膵炎 (ECP) の概念が提唱されている。本邦での ECP の診断には慢性膵炎臨床診断基準 2019 が使われている。画像診断では超音波内視鏡 (Endoscopic ultrasonography: EUS) が良く用いられる。我々は最近、EUS 所見と膵臓の炎症との関連を報告した。今回、膵炎症に関連する因子として、アルコール摂取量と ECP の EUS 所見に着目して検討した。アルコール摂取量が 60g 以上は EUS での有 ECP 所見率との関連が見られ、アルコールによる膵炎症の影響が考えられた。また、アルコール摂取量が 0g であっても 29.5% (13/44) で ECP 所見を認めた。逆にアルコール摂取量が 60g 以上であっても 30.0% (6/20) で正常膵所見であった。アルコール摂取 0g の EUS での正常所見症例と有 ECP 所見症例の比較では、脂質異常症で有意差を認め、生活習慣病の関連が示唆された。EUS 所見ではアルコール性は膵実質の炎症の変化を、非アルコール性は早期の膵炎症や膵管変化をきたす可能性が示唆された。

II 目 的

慢性膵炎は、膵実質の不規則な線維化、炎症細胞浸潤、実質の脱落、肉芽組織などの慢性炎症が生じ、膵臓の外分泌・内分泌機能の低下を

伴う病態である。原因にはアルコール性、特発性、遺伝性などがあるが、アルコール性が最も多い。

現在、本邦では慢性膵炎臨床診断基準 2019 に基づいて診断する。慢性膵炎臨床診断基準 2009 から世界で初めて ECP の概念を新たに取り入れた。診断項目は、①特徴的な画像所見、②特徴的な組織所見、③反復する上腹部痛または背部痛、④血中または尿中膵酵素値の異常、⑤膵外分泌機能障害、⑥1日 60g 以上 (純エタノール換算) の持続する飲酒歴または膵炎関連遺伝子異常、⑦急性膵炎の既往の 7 項目で構成されている。他に、早期慢性膵炎の画像所見も加えられている。ECP は、③から⑦のいずれか 3 項目以上が認められる症例で、ECP の画像所見を満たすものとされる。この診断基準においては、アルコールが重要な項目の一つであり、アルコール性を念頭に置いている。そのため、非アルコール性の場合は慢性膵炎の疾患概念になじまない場合があり、まだまだ議論の余地がある。

ECP の画像所見には EUS と、ERCP または MRCP の所見が用いられる。EUS 所見は慢性膵炎の所見を基にした所見である Rosemont 分類¹⁾を基本とした項目に基づいて診断する。我々は以前に ECP の EUS 所見である分葉エコー所見は膵腺房の萎縮や線維化と関連していることを報告した²⁾。そこで今回、慢性膵炎の前駆所見としての ECP の EUS 所見に関連する因子、および膵炎症の要因であるアルコール摂取量が関連する因子を検討することを目的とした。

Ⅲ 方 法

対象は、2016年11月から2021年12月までに自治医科大学附属さいたま医療センターで膵頭十二指腸切除術（PD）、もしくは膵体尾部切除術（DP）をうけ、かつ切除部位である膵体部に随伴性膵炎などの影響がなく、EUSで膵実質の評価が可能であった116症例とした。

検討項目は以下の3項目とした。

- ① アルコール摂取量に関連する因子
- ② ECPのEUS所見に関連する因子
- ③ アルコール摂取量とECPのEUS所見に関連する因子

EUS

機器はいずれもGF-UCT260、EU-ME2 PREMIER PLUS（Olympus）を使用した。EUS所見はRosemont分類¹⁾を基本とした慢性膵炎臨床診断基準2019に基づいて診断した。①点状または索状高エコー、②分葉エコー、③主膵管境界高エコー、④分枝膵管拡張のEUS所見の4項目のうち、①または②を含む2項目以上が認

められた際にECPのEUS所見（図1）とした。

Ⅳ 結 果

患者背景を表1に示す。男女比は、66:50、平均年齢は67.4歳（range 16-87）であった。術式はDP:DPで59:57であった。疾患は膵癌が33例と最も多く、次いで胆道癌が31例、膵神経内分泌腫瘍（pNEN）が16例と多数を占めた。また、2つの疾患を併発したものが、IPMA/IPMCとpNENが2例、膵癌と胆道癌、膵癌とpNENがそれぞれ1例ずつ認められた。今回、慢性膵炎臨床診断基準2019を満たすECP確定症例は0例であった。アルコール摂取量が、60g未満が96例、60g以上が20例であった。アルコール摂取量に関連した因子を検討した結果を表2に示す。アルコール60g以上の群で、男性の割合、喫煙歴、EUSでの有ECP所見率が有意に高かった。

次にEUSでのECP所見に関連する因子について検討した（表3）。有ECP所見症例では男性、アルコール60g以上、喫煙歴、BMI 25未

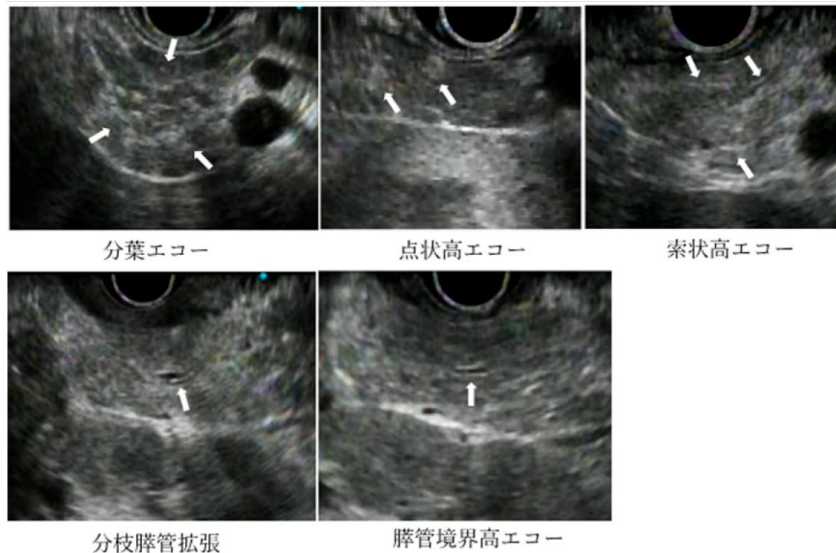


図1 左上が分葉エコー、左中が点状高エコー、右上が索状高エコー、左下が分枝膵管拡張、右下が膵管境界高エコー。矢印はいずれも特徴的所見を示す。

満が有意に多かった。

最後に、アルコール摂取量と EUS 所見の関係を表 4 に示す。アルコール摂取量が 0g であっても 29.5% (13/44) で ECP 所見を認めた。逆にアルコール摂取量が 60g 以上であっても 30.0% (6/20) で正常膵所見であった。ECP 所見を認める症例中でアルコール 0g と 60g 以上を比較すると、上腹部痛と喫煙歴がアルコー

ル 60g 以上の症例で有意に多かった (表 5) アルコール摂取 0g の群で、EUS での正常所見症例と有 ECP 所見症例を比較すると、脂質異常症が有 ECP 所見症例に多く認められた (表 6)。EUS 所見としては点状・索状高エコーと分枝膵管拡張、そして主膵管境界高エコーが多く認められた。

表 1 患者背景

性別	男性：女性	66：50
平均年齢 (歳 range)		67.4 (16-87)
術式	PD：DP	59：57
疾患	膵癌	33
	胆道癌	31
	膵神経内分泌腫瘍(pNEN)	16
	IPMA/IPMC	10
	乳頭部癌	4
	良性膵腫瘍	4
	SPN	3
	慢性膵炎	2
	腎癌	2
	IPMA/IPMCとpNENの併存	2
	MCN	2
	転移性膵腫瘍	2
	膵癌と胆道癌の併存	1
	膵癌とpNENの併存	1
	Paraganglioma	1
十二指腸GIST	1	
良性胆道腫瘍	1	

表 2 アルコール摂取量に関連する因子

	アルコール		P value
	60g未満 (n=96)	60g以上 (n=20)	
性別	男性	47	0.000099
	女性	49	
平均年齢 (歳 range)	67.6 (16-87)	66.5 (33-81)	0.29
上腹部痛	24	7	0.41
EUS所見: ECP	36	14	0.012
喫煙歴	41	17	0.00098
糖尿病	20	5	0.77
高血圧	41	9	0.77
高脂血症	25	6	0.78
急性膵炎の既往	1	1	0.32
膵癌の既往、もしくは 経過中の膵癌の発症	34	8	0.80
膵酵素上昇	9	1	1
BMI 25以上	8	4	0.22

表3 EUSのECP所に関連する因子

	EUS正常所見 (n=65)	有ECP所見 (n=51)	P value
性別	男性	29	0.0028
	女性	36	
平均年齢(歳 range)	69.2 (16-87)	65.1 (25-82)	0.22
上腹部痛	13	18	0.18
アルコール60g以上	6	14	0.0051
喫煙歴	27	31	0.013
糖尿病	16	9	0.77
高血圧	30	20	0.38
高脂血症	18	13	0.72
急性膵炎の既往	2	0	0.16
膵癌の既往、もしくは 経過中の膵癌の発症	27	14	0.083
膵酵素上昇	6	4	0.74
BMI 25以上	7	1	0.020

表4 EUS所見とアルコール摂取量との関係

	アルコール 0g (n=44)	アルコール 60g未満 (n=62)	アルコール 60g以上 (n=20)
EUS所見: 正常 (n=65)	31	28	6
EUS所見: 有ECP所見 (n=51)	13	24	14

表5 有ECP所見症例におけるアルコール摂取量に関連する因子

	有ECP所見 アルコール0g (n=13)	有ECP所見 アルコール60g以上 (n=14)	P value
性別	男性	6	0.013
	女性	7	
平均年齢	66.1 (25-82)	71.2 (57-81)	0.49
上腹部痛	1	1	0.018
喫煙歴	4	5	0.0028
糖尿病	4	2	0.67
高血圧	5	4	1
高脂血症	5	2	0.67
急性膵炎の既往	0	1	1
膵癌の既往、もしくは 経過中の膵癌の発症	4	3	0.67
膵酵素上昇	0	1	1
BMI 25以上	1	2	0.58
EUS所見:分葉エコー	0	3	0.082
EUS所見:点状・索状高エコー	13	13	1
EUS所見:主膵管境界高エコー	4	8	0.27
EUS所見:分枝膵管拡張	12	13	0.34

表 6 アルコール摂取 0g 症例における ECP 所見に関連する因子

	EUS 正常所見 アルコール 0g (n=31)		有 ECP 所見 アルコール 0g (n=13)	P value
	男性	女性		
性別	10	21	6	0.50
			7	
平均年齢	69.2 (16-87)		66.1 (25-82)	0.97
上腹部痛	6		1	0.19
喫煙歴	9		4	0.34
糖尿病	7		4	0.44
高血圧	13		5	0.72
高脂血症	6		5	0.018
急性膵炎の既往	1		0	1
膵癌の既往、もしくは 経過中の膵癌の発症	12		4	0.72
膵酵素上昇	3		0	0.54
BMI 25 以上	2		1	1
EUS 所見:分葉エコー	0		0	1
EUS 所見:点状・索状高エコー	1		13	0.020
EUS 所見:主膵管境界高エコー	0		4	0.040
EUS 所見:分枝膵管拡張	3		12	0.00038

V 考 査

慢性膵炎は、様々な要因による膵臓の非可逆性の進行性慢性炎症性疾患である。膵臓内での不規則な線維増生、実質の脱落が進展し、膵外分泌、内分泌機能不全に至る疾患である。慢性膵炎はその診断基準に基づいて診断するが、すでにある程度進行した慢性膵炎の病態でないと診断に至らないのが現状である。慢性膵炎患者の平均寿命は健常者に比して約 10 年短く、膵癌の発生率も高いことが問題とされている。一方で動物モデルにおいて慢性膵炎発症初期に治療介入すれば可逆的に正常に戻るとの報告もある。そのため、早い段階での治療介入が重要と考えられ、世界に先駆けて本邦から ECP の概念が提唱された。更には Whitcomb DC らにより、2016 年に慢性膵炎の新しい定義「new mechanistic definition」が提唱され、その概念的モデルにおいて ECP は「完成した非可逆的

な慢性膵炎」の前段階の寛解しうる病態としてとらえられた³⁾。そのため、ECP の診断およびそれに対する早期の治療介入は非可逆的な慢性膵炎への進行予防、さらに膵発癌を予防し、慢性膵炎の予後の改善につながる事が期待されている。ECP の診断には EUS、ERCP または MRCP での画像診断が必要である。しかし、ERCP は ERCP 後膵炎のリスクがあり、現在診断目的のみでの施行は、実際の臨床現場ではほとんど皆無である。MRCP は 2019 年の診断基準より新たに導入されたモダリティであり、分枝膵管像を詳細に観察するために 3.0T の磁場強度が望ましいとされ、その有用性については今後の症例蓄積が重要である。よって現状では、ECP の診断には EUS の画像項目が使用されることがほとんどである。早期慢性膵炎診断基準の EUS 所見は、2019 年に同基準が改訂された折に若干の改訂がなされた。その EUS の改訂された診断基準は、①点状または索状高エ

コー、②分葉エコー、③膵管境界高エコー、④分枝膵管拡張の4項目のうちの①または②を含む2項目以上が見られる場合をECPの画像所見としている。しかし、これらECP診断のためのEUS像と定義されている所見は、完成された慢性膵炎のEUS画像所見として用いられているRosemont分類³⁾より、臨床的経験に基づき一部を抜粋したものであり、病理学的なevidenceを有するものではない。各々のEUS画像所見が膵における早期の炎症、線維化などの病理学的変化に対応しているかどうかは未だ明らかではない。そこで、我々は以前にECPのEUS所見と病理所見を同一部位で比較することにより、分葉エコー所見が膵腺房の萎縮や線維化と関連していることを報告した²⁾。さらにEUSの膵管辺縁高エコーは病理所見の膵管壁肥厚を反映していた。一方で、EUS所見が正常であれば病理所見は正常という結果であった。

今回、アルコールに関連する因子として男性、喫煙歴の他、ECPのEUS所見で有意差を認めた。全国調査の報告でも慢性膵炎の成因としてアルコール摂取の頻度が最も多く、アルコール性ECPからの慢性膵炎進行例はすべて断酒ができていない症例であった。さらに今回の検討においてアルコール0gでもECPのEUS所見を認める症例がみられた。アルコール0gと60g以上のECP所見を有する症例での検討において喫煙歴で有意差を認め、EUS所見では分葉エコーが関連する可能性が示唆された。アルコールと喫煙といった機械的な刺激が持続することで、炎症による腺房細胞の萎縮と線維化をきたし、その結果EUSで分葉エコーを示している可能性が高いと考えられる。また、アルコールを摂取していない群での正常所見症例と有ECP所見症例の比較では脂質異常症で有意差を認め、非アルコール性では生活習慣病が膵炎症に影響を与える可能性が考えられた。EUS所見においては早期の膵炎症所見である可能性

の高い点状・索状高エコー所見と、分枝膵管拡張や膵管境界高エコーなどの膵管所見に関連する変化を認め、アルコール性とは異なる膵炎症が生じている可能性が考えられた。

今回のlimitationとしては単施設、後方視的な検討であること、観察部位と同部位での病理組織の比較が困難であるため、病理学的評価ができていないことが挙げられる。また、今回正常膵とした症例の中には脂肪沈着の強い症例も含まれており、アルコール性の他にも、特発性の中に脂肪膵による変化からECPに至る可能性も考えられ、今後の検討を必要とする。

VI 結 語

早期慢性膵炎の現在の診断基準はアルコール性にやや偏っており、非アルコール性に関してはまだ検討の余地がある。アルコール性のEUS所見は膵実質の変化である腺房細胞の萎縮や線維化に関連する分葉エコーを呈することが多い可能性が示唆された。非アルコール性においては脂質異常などの生活習慣病が関連する可能性があり、EUS所見においてもごく早期の膵炎症と膵管の変化をきたすことが多い可能性が示唆された。

参考文献

- 1) Catalano MF, Sahai A, Levy M, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc.* 2009 Jun; 69(7): 1251-61.
- 2) Sekine M, Tanaka A, Akimoto M, et al. A Comparative Study of Endoscopic Ultrasonography and Histopathology Images for the Diagnosis of Early Chronic Pancreatitis. *Pancreas.* 2021 Sep 1; 50(8): 1173-1179.
- 3) Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, et al: Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology* 16: 218-224, 2016.