

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25870148

研究課題名(和文) 膵炎のバイオマーカーとしての膵管形態異常の役割の網羅的解明

研究課題名(英文) Pancreatic ductal anomaly as a biomarker in pancreatitis.

研究代表者

五ノ井 渉 (Gonoi, Wataru)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60631174

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：申請者は、健診受診者及び膵炎患者の臨床情報とMRIによる膵管画像を統合した大規模データベースを作成し、過去の膵管形態異常と原因不明膵炎発症の関連を証明した研究に加え、以下の追加的成果を得た。(1)膵管癒合不全を伴わない副膵管先端部の嚢胞状拡張は、慢性膵炎と関連が強い稀な後天的形態異常である。(2)ansa pancreaticaという稀な膵管形態異常は再発性急性膵炎の危険因子である。(3)原因不明の慢性高膵アミラーゼ・リパーゼ血症には、膵管形態異常である膵管癒合不全と蛇行主膵管が関与している。(4)慢性アルコール性膵炎は膵体尾部の萎縮をきたす。

研究成果の概要(英文)：The applicant made combined big data of pancreatic ductal MR images and clinical information and investigated the clinical significance of several pancreatic ductal anomalies on pancreatitis or hyperamylasemia/hyperlipasemia. The new findings are as follows: (1) Santorinicele without pancreas divisum pathophysiology is a rare variation associated to chronic pancreatitis (2) ansa pancreatica, one of the rare pancreatic ductal anomalies, is a risk factor for recurrent acute pancreatitis, (3) idiopathic hyperamylasemia/hyperlipasemia is related to the existence of pancreas divisum and meandering main pancreatic duct, (4) chronic pancreatitis could cause atrophy of the body and tail of the pancreas.

研究分野：画像診断学

キーワード：Pancreatic duct Pancreas MRI Anomaly Pancreatitis Alcohol Radiology Gastroentology

1. 研究開始当初の背景

膵炎は膵に急性ないし慢性の炎症を生じたもので、糖尿病の合併症を生じたり、時に致命的となることもある重要な疾患であり、重症急性膵炎と慢性膵炎は難病(特定疾患)に指定されている。膵炎の原因は多岐にわたり、胆石、アルコール、自己免疫性疾患、悪性腫瘍、外傷などが確立した原因である。アルコール性膵炎については、その機序は未だに不明である。その上、膵炎全体の20%が原因不明であり、その原因や病態の解明、治療法の確立が急務となっている。

申請者は、日常診療の中で、特定の膵管形態異常が、このような膵炎患者に於いて多く見られることに気付き、これを科学的に裏付けるために本研究を立ち上げた。これまでに膵管の形態異常の臨床的意義を調べた研究は膵胆管合流異常や pancreas divisum (膵管癒合不全)に関し複数見られるが、膵胆道系疾患を患った患者に施行した内視鏡的逆行性膵胆道造影ないし切除膵の膵管造影を集計したなど、母集団に著しい偏りのある報告に限られており、議論も賛否両論で、十分な説得力を持たないものであった。他方、膵管流路改変が膵炎を改善するという報告もある。申請者は、信頼性の高い横断的研究を行う目的で、非侵襲的MRI撮像によって得た膵管形態情報および身体所見・血液検査所見などあらゆる臨床情報を含む、大規模データベース構築を試み、次の主な研究結果を得ている。

最も頻度の高い先天性膵管形態異常である pancreas divisum の頻度を生理的条件下に初めて調べた(Gonoi et al. Gut 60:1103-8, 2011)。

また pancreas divisum が特発性慢性膵炎・特発性再発性急性膵炎群で、一般人口の10倍の頻度で見られることを発見し、pancreas divisum が特発性膵炎発症に強く関与することを統計学的に証明した(Gonoi et al. Gut 60:1103-8, 2011)。

極めて稀な先天性膵管形態異常である retroportal main pancreatic duct の4-5例目を報告し、頻度と効果的な画像的描出方法を報告した(Gonoi et al. Clinical imaging 35:442-6, 2011)。

膵頭部のループ型・逆Z型の主膵管形態異常: meandering main pancreatic duct (MMPD)を発見し、2番目に高頻度であることを示した(Gonoi et al. Pros One 7:e37652, 2012)。

MMPD は特発性再発性急性膵炎患者において一般人口の約10倍の高頻度で見られ、特発性再発性急性膵炎発症と強い相関があることを発見した(Gonoi et al. Pros One 7:e37652, 2012)。

また、これらに関連する膵管の形態異常と膵

炎の発生に関わる内容として、以下のことが明らかになっていない。

膵管癒合不全を伴う副膵管先端部の嚢胞状拡張 (Santorinicele with pancreas divisum, SWPD)の症例報告は複数認められるが、殆どが膵炎患者に対する検討であり、一般人口における頻度や意義は十分に解明されたとはいえない。膵管癒合不全を伴わない副膵管先端部の嚢胞状拡張 (Santorinicele without pancreas divisum pathophysiology, SWOPP)の症例報告は過去に1例しかなく、臨床的意義は全く明らかになっていない。背側膵管がループ状を呈する稀な膵管の破格である Ansa pancreatica と急性膵炎の関連を証明した研究はない。原因不明の慢性高膵アミラーゼ・リパーゼ血症 (Chronic nonpathological pancreatic hyperenzymemia, CNPH)における膵管破格の関連は明らかでない。慢性アルコール性膵炎における膵実質萎縮について膵頭部・膵体部・膵尾部の萎縮の程度の違いに着目して検討した研究は今までにない。

2. 研究の目的

本研究では以下の関係性の解明を試みる。いずれについても、これらの関係性を十分に検討した横断的研究はなく、新たな知見が待たれる領域である。

SWPD の一般人口における頻度や臨床的背景を明らかにし、膵炎患者における頻度や臨床的背景と比較検討する。

SWOPP の一般人口における頻度や臨床的背景を明らかにし、膵炎患者における頻度や臨床的背景と比較検討する。

Ansa pancreatica の急性膵炎群と健診受診群における頻度を明らかにし、急性膵炎発症との関連を検討する。

原因不明の CNPH と膵管形態異常、特に pancreas divisum と MMPD との関係を明らかにする。

慢性アルコール性膵炎の膵実質萎縮の形態につき膵頭部、体部、尾部の萎縮の程度の違いに着目し横断的に検討する。

3. 研究の方法

SWPD の頻度や臨床的特徴を横断的に調べるために、上腹部MRIを撮像した2035例の患者と2095例の上腹部MRIドック受診者のMRI画像及び臨床情報を比較した。SWOPP の頻度や臨床的特徴を横断的に調べるために、上腹部MRIを撮像した2035例の患者と2095例の上腹部MRIドック受診者のMRI画像及び臨床情報を比較した。

健診受診群 587 名と単回急性膵炎群 55 名、再発性急性膵炎群 18 名を後ろ向きに検討した。全例で既往歴、生活歴の確認、身体診察、MRCP を含めた腹部 MRI が施行されている。Ansa pancreatica の有無を MRCP を用いて判定し、その頻度を比較した。健常群 556 名と CNPH 群 14 名を後ろ向きに検討した。全例で既往歴、生活歴の確認、身体診察、MRCP を含めた腹部 MRI が施行されている。膵管破格並びにその他の膵管異常の有無につき MRCP を用いた判定を行い両群間で比較を行った。

健常群 556 名と CNPH 群 14 名を後ろ向きに検討した。全例で既往歴、生活歴の確認、身体診察、MRCP を含めた腹部 MRI が施行されている。膵管破格並びにその他の膵管異常の有無につき MRCP を用いた判定を行い両群間で比較を行った。

健常群 203 名と慢性アルコール性膵炎群 18 名を後ろ向きに検討した。全例で既往歴、生活歴の確認、身体診察、腹部 MRI が施行されている。膵頭部、体部、尾部前後径と L1 椎体横径を計測し、体型補正のため、膵前後径を L1 椎体横径で割った椎体横径膵前後径比を算出した。それぞれの値を疾患群、健常群間で比較した。さらに他の臨床背景（性別、年齢、BMI、アルコール摂取量、糖尿病の有無）と部位毎の萎縮の関連についても検討した。

4. 研究成果

SWPD は、患者群の 0.25% (6 例)、健診群の 0.03% に認められた。SWPD の 4/6 が無症状、2/6 が膵性と思われる腹痛を経験していた。Santorinicele の平均サイズは 6.9mm であった。十二指腸某乳頭憩室を伴う症例や、内視鏡的逆行性胆管膵管造影の経験者はいなかった。その他、特徴的所見は見られなかった。

SWOPP は、患者群の 0.25% (5 例)、健診群の 0.00% に認められた。4/5 例に膵炎、3/5 に慢性膵炎の既往がそれぞれあった。無症状は 1/5 であった。Santorinicele の平均サイズは 4.5mm であった。特に SWOPP は慢性膵炎の患者に多く見られた（対患者群のオッズ比 = 7.0、対健診群のオッズ比 = 120）。SWPD のとの比較では、SWOPP がある者は、膵管癒合不全を伴わない副膵管先端部の嚢胞状拡張症例と比較し、等頻度で、より小さな嚢胞を有し、膵炎の既往と関連が強く、後天的発生が示唆された。

健診受診群では Ansa pancreatica の頻度は 5/587 (0.85%)、再発性膵炎群では 2/18 (11.1%) と、再発性膵炎群で有意に高頻度だった (オッズ比 14.3)。一方単回急性膵炎群では 1/55 (1.8%) と健診受

診群と比較し高頻度であったが有意差は認められなかった。ロジスティック回帰分析でも、Ansa pancreatica の存在は独立し再発性膵炎と関連していた。結論として、Ansa pancreatica の頻度は再発性膵炎群で健診受診群に比較し有意に高かった。Ansa pancreatica の存在は再発性膵炎と独立して関連することが示され、再発性膵炎発症の原因となると考えられた。

CNPH 群において膵管の異常は 78.6% (11/14) に観察された。MMPD が CNPH 群で 21.4% (3/14)、健常群で 4.1% (23/556) と CNPH 群で有意に多く観察された (オッズ比 6.3)。Pancreas divisum に関しても CNPH 群で 21.4% (3/14)、健常群で 2.7% (15/556) と、CNPH 群で有意に高頻度だった (オッズ比 9.7)。ロジスティック回帰分析の結果、MMPD と pancreas divisum は独立して CNPH と関連することが示された。結論として、pancreas divisum と MMPD は有意に CNPH 群で多く、これらの破格の存在は CNPH と独立して関連することが示された。これらの破格は CNPH の原因となっている可能性があると考えられた。

椎体横径膵前後径比は膵体部 (0.33 vs. 0.43; P=0.0016)、膵尾部 (0.33 vs. 0.50; P<0.0001) において健常群に比べ、有意に慢性アルコール性膵炎群で小さかった。一方、膵頭部では 2 群間に有意差を認めなかった。重回帰分析の結果、慢性アルコール性膵炎の存在は膵体部 (偏回帰係数 (PRC) = -0.068)、膵尾部 (PRC = -0.14) の椎体横径膵前後径比に独立して関連した。また、BMI (膵体部: PRC=0.0071、膵尾部: PRC=0.0062) と年齢 (膵体部: PRC=-0.0016、膵尾部: PRC=-0.0033) も膵体部、膵尾部の椎体横径膵前後径比に独立して関連した。結論として、慢性アルコール性膵炎は膵尾部、膵体部の萎縮をきたす。一方で慢性アルコール性膵炎の存在と膵頭部の萎縮との間に関連はみられなかった。

以上のまとめとして、これまで明らかにされていなかった、膵、特に膵管の画像所見と膵炎との関係が、健常者と膵炎患者を共に多く含む、大規模なデータベース構築によって、数多く明らかになった。これらの画像知見は、膵炎患者を診療する際に、新たに着目すべき所見として、すでに日常臨床で活用され始めている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 5 件)

1. 五ノ井涉, 林(山川)貴菜, 大友邦。膵管系の形状異体。画像診断 36:393-399. 2016. [査読なし]
2. 中井雄大, 五ノ井涉, 山川貴菜, 大友邦。疾患の画像診断 基本から最近の進歩まで 膵・胆管合流異常。画像診断 35(6) 673-686,724. 2015. [査読なし]
3. Yoko Namiki, Masako Ikemura, Eriko Maeda, Wataru Gonoi, Nobumasa Akamatsu, Kuni Ohtomo. Pancreatic lipoma with a solid nodule mimicking invasion from adjoining intraductal papillary mucinous neoplasm. Radiology Case Reports. In print. [査読あり]
4. Gonoi W, Akahane M, Watanabe Y, Isono S, Maeda E, Hagiwara K, Ohtomo K. Visualization of bile movement using MRI spin-labeling technique: preliminary results. Am J Roentgenol 201:133-141. 2013. [査読あり]
5. Gonoi W, Akai H, Hagiwara K, Akahane M, Hayashi N, Maeda E, Yoshikawa T, Kiryu S, Tada M, Uno K, Okura N, Koike K, Ohtomo K. Santorinicele without pancreas divisum pathophysiology: Initial clinical and radiographic investigations. BMC gastroenterology 13:62. 2013. [査読あり]

[学会発表](計 17 件)

1. W Gonoi, H Akai, K Hagiwara, M Akahane, T Yamakawa, N Hayashi, E Maeda, T Yoshikawa, S Kiryu, N Okura, K Ohtomo. Santorinicele with pancreas divisum compared with Santorinicele without pancreas divisum: a cross-sectional study (International Exchange). American Roentgen Ray Society (ARRS) 2016 Annual Meeting 2016年4月17日~22日. Los Angeles (U.S.) [招待有り]
2. Wataru Gonoi. The Voice of EPOS 2016. European Congress of Radiology 2016 2016年3月2日~6日. Vienna (Austria). [招待有り]
3. T. Watadani, N. Okura, W. Gonoi, J. Sato, K. Ohtomo. Benign postoperative changes of the abdomen and pelvis that may simulate recurrence of malignant tumors.
4. European Congress of Radiology (ECR)

2016 2016年3月2日~6日. Vienna (Austria).

5. Gonoi Wataru, Suzuki Yuichi, Mitsuda Minoru, Matsuda Kanako, (Okuma Hidemi, Yamakawa Takana), Nakai Yosuke, Akahane Masaaki, (Mizuno Suguru, Mise Yoko), Nakagawa Keiichi, Miyagawa Kiyoshi, (Koike Kazuhiko), Ohtomo Kuni. Increased incidence of pancreatic cancer in hepatocellular carcinoma cohort. European Congress of Radiology 2016 2016年3月2日~6日. Vienna (Austria).
6. W Gonoi, H Akai, K Hagiwara, M Akahane, T Yamakawa, N Hayashi, E Maeda, T Yoshikawa, S Kiryu, N Okura, K Ohtomo. Santorinicele with pancreas divisum compared with Santorinicele without pancreas divisum: a cross-sectional study (International Exchange). The 36th Turkish Congress of Radiology (TURKRAD 2015) 2015年10月20日~25日. Antalya (Turkey). [招待有り]
7. W Gonoi, H Akai, K Hagiwara, M Akahane, T Yamakawa, N Hayashi, E Maeda, T Yoshikawa, S Kiryu, N Okura, K Ohtomo. Santorinicele with pancreas divisum compared with Santorinicele without pancreas divisum: a cross-sectional study (International Exchange). Journées Françaises de Radiologie 2015 (JFR 2015) 2015年10月13日~17日 Paris (France). [招待有り]
8. 山川貴菜、五ノ井涉、吉川健啓、林直人、大友邦。慢性膵炎では膵尾部側に萎縮が生じる：健常群と慢性膵炎群の比較。第51回日本医学放射線学会秋季臨床大会 2015年10月2日~4日。いわて県情報交流センター(岩手県・盛岡市)。
9. 五ノ井涉、鈴木雄一、三津田実、松田佳奈子、大熊ひでみ、山川貴菜、中井陽介、赤羽正章、水野卓、三瀬葉子、中川恵一、宮川清、小池和彦、大友邦。肝細胞癌患者では膵癌が高頻度に併存する：CT被曝の影響は？第51回日本医学放射線学会秋季臨床大会 2015年10月2日~4日。いわて県情報交流センター(岩手県・盛岡市)。
10. W Gonoi, H Akai, K Hagiwara, M Akahane, T Yamakawa, N Hayashi, E Maeda, T Yoshikawa, S Kiryu, N Okura, K Ohtomo. Santorinicele with pancreas divisum compared with Santorinicele without pancreas divisum: a

- cross-sectional study (International Exchange). The 71th Korean Congress of Radiology (KCR 2015) 2015年9月9日～12日. Seoul (Korea). [招待有り]
11. 五ノ井 渉. バイエル奨励賞学術報告記. 日本腹部放射線学会 2015 2015年6月19日～21日. アクトシティ浜松 (静岡県・浜松市) [招待有り]
 12. Wataru Gonoi, H. Akai, K Hagiwara, M Akahane, T Yamakawa, N Hayashi, E Maeda, T Yoshikawa, S Kiryu, N Okura, K Ohtomo. Santorinicele with pancreas divisum compared with Santorinicele without pancreas divisum: a cross-sectional study. European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR 2015). 2015年6月9日～12日. Paris (France).
 13. Gonoi Wataru, Akai Hiroyuki, Hagiwara Kazuchika, Akahane Masaaki, Maeda Eriko, Yoshikawa Takeharu, Kiryu Shigeru, Okura Naoki, Ohtomo Kuni. Santorinicele without pancreas divisum pathophysiology (SWOPP): Initial clinical and radiographical investigations (International exchange). American Roentgen Ray Society (ARRS) 2015 Annual Meeting 2015年4月19日～24日. Toronto (Canada). [招待有り]
 14. 五ノ井 渉、赤井宏行、萩原良哉、赤羽正章、山川貴菜、林直人、前田恵理子、吉川健啓、桐生茂、大倉直樹、大友邦. 膵管癒合不全を伴う Santorinicele と膵管癒合不全を伴わない Santorinicele の比較: 横断的研究. 第74回 日本医学放射線学会 総会 2015年4月16日～19日. パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市).
 15. Takeyuki Watadani, Naoki Okura, Eisuke Shibata, Shigeki Kanno, Takana Yamakawa, Wataru Gonoi, Masaki Katsura, Toshihiro Furuta, Jiro Sato, Kuni Ohtomo. Essential vascular assessment before pancreatic surgery. 第74回 日本医学放射線学会 総会 2015年4月16日～19日. パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市).
 16. Takana Yamakawa, Wataru Gonoi, Takeharu Yoshikawa, Naoto Hayashi, Minoru Tada, Kazuhiko Koike, Kuni Ohtomo. Ansa pancreatica as a risk factor for recurrent acute pancreatitis. 第74回 日本医学放射線学会 総会 2015年4月16日～19日.

パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市).

17. 五ノ井 渉. 大腸癌肝転移に対する化学療法の意義と効果判定の新しい考え方. Chugai Surgical Oncology Educational Meeting in Tokyo 2015年4月10日. コートヤード・マリオット銀座東京ホテル (東京都・中央区) [招待有り]

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<https://researchmap.jp/gono/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

五ノ井 渉 (GONO, Wataru)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号: 60631174

(2) 研究分担者

なし ()

研究者番号:

(3) 連携研究者

なし ()

研究者番号: