

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461034

研究課題名(和文) 門脈圧亢進症による膵血流動態異常が膵内分泌障害および膵外分泌障害に及ぼす影響

研究課題名(英文) Pancreatic congestion in liver cirrhosis correlates with impaired insulin secretion

研究代表者

熊木 天児 (Kumagi, Teru)

愛媛大学・医学系研究科・寄附講座准教授

研究者番号：30594147

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：肝硬変患者では病態の進行とともに糖代謝異常を来することが知られている。肝予備能の低下や肝血流の低下に伴う糖取り込みの低下、糖新生の低下などが原因と推察されている。一方、血中インスリンおよびグルカゴン濃度が上昇していることなどから、膵臓での分泌異常の関与が示唆されているが、その機序は明らかではない。そこで、肝硬変における膵血流の異常が膵臓での分泌異常に及ぼす影響を明らかにすることを目的として検討を行った。その結果、造影超音波検査法による膵血流評価が有用であり、その手法を用いて評価すると肝硬変では膵うっ血がみられ、インスリン分泌とも関連していることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Although impaired glucose tolerance is common in cirrhosis, pathogenesis of this condition remains undefined. This study aimed to clarify pathogenesis related to the pancreas in cirrhotic patients, and to evaluate associations between insulin secretion and pancreatic congestion. Pancreatic perfusion parameters were analyzed by dynamic contrast-enhanced ultrasound (CE-US) in cirrhotic and non-cirrhotic patients and prospectively compared to CPR; a parameter for secretion of insulin. CE-US study showed that pancreatic drainage times were greater in the cirrhotic group, and had a significant negative correlation with CPR. In conclusion, pancreatic congestion was present in cirrhotic patients. Moreover, pancreatic congestion and insulin secretion were significantly correlated. This pathogenesis could be a key factor underlying the development of hepatogenous diabetes in cirrhotic patients.

研究分野：消化器科

キーワード：肝硬変 門脈圧亢進症 膵血流 膵内分泌異常 膵外分泌異常

1. 研究開始当初の背景

肝硬変では、その病態の進行とともに糖代謝異常を来することが知られている。肝予備能の低下や肝血流の低下に伴う糖取り込みの低下、糖新生の低下などが原因と推察されている。一方、末梢血中のインスリンおよびグルカゴン濃度が上昇していること、膵島過形成を来すこと、膵腫大症例を経験することから、膵内分泌異常・膵外分泌異常の関与が示唆されているが、その機序は明らかではない。

2. 研究の目的

(1) 造影超音波検査法による膵血流評価の有用性を明らかにする。

(2) 門脈圧亢進症を有する肝硬変における膵血流動態異常が膵内分泌異常と膵外分泌異常に及ぼす影響を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 造影超音波検査法による膵血流評価の有用性

- ① 対象者は慢性膵炎 (CP)、早期慢性膵炎 (early CP)、control。超音波造影剤を静脈注射し、腹部超音波検査装置を用いて膵臓を観察し、超音波造影剤による膵実質の造影効果を捉える (図1)。
- ② 膵実質組織の輝度と時間の関係を time-intensity curve (TICP) に変換する。上腸間膜動脈 (SMA) または脾動脈の time-intensity curve (TICA) も割り出し、膵実質部 (panc) との比較を行う (図2)。
- ③ 検査項目 (空腹時) : CBC, WBC 分画, T.P, Alb, AST, ALT, LDH, ALP, GGT, ChE, T.Bil, BUN, Cr, T.Chol, TG, HDL-c, LDL-c, NEFA, FPG, AMY, LIP, p-AMY, insulin, 血清 CPR, 75gOGTT, glucagon test, PFD (pancreatic functioning diagnostant) 試験。
- ④ 主評価項目 : TICA/TICP 値と慢性膵炎、早期慢性膵炎、コントロール例との関連を評価。副評価項目 : TICA/TICP 値と血液生化学検査、膵内外分泌機能検査との関連を評価。

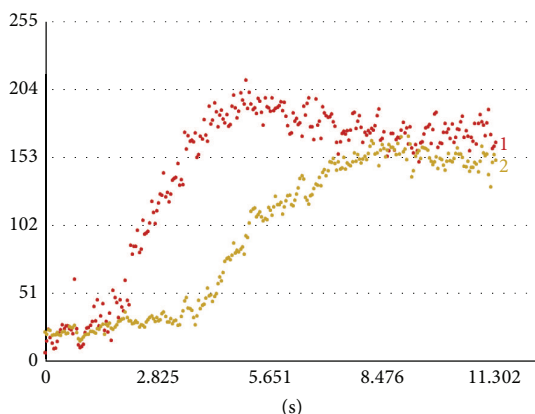


図1. 超音波造影剤による造影効果の実際 (黄色が panc, 赤色が SMA)

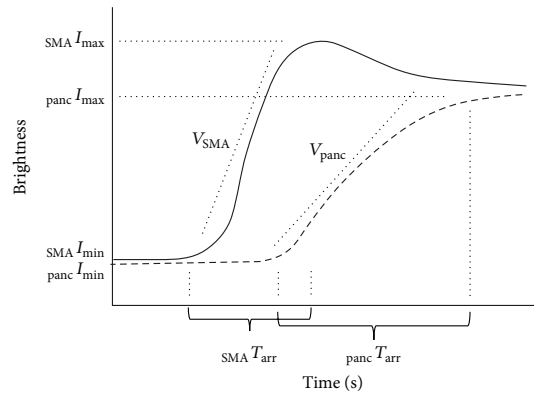


図2. 各種パラメータのシェーマ図

(2) 肝硬変における膵血流動態異常と膵内分泌異常と膵外分泌異常

- ① 肝硬変患者および(肝疾患または膵疾患を持たない) コントロールを対象に、超音波造影剤を用いて膵実質への造影効果を評価し、 Δ CPR 値と比較検討した。
- ② 肝硬変患者およびコントロールを対象に、剖検組織を用いて膵における血管や膵島の検討を行った。

当初、引き続き門脈圧亢進症の治療を必要とする肝硬変患者を対象に治療前後での比較検討を行う予定であった。しかし、研究期間内に想定された症例数に達しそうになかったため、並行して疾患対照となっていた自己免疫性膵炎および膵癌に関して愛媛県内の診療実態調査を継続して行った。

(3) 愛媛県内における自己免疫性膵炎診療実態調査
愛媛県内で自己免疫性膵炎と診断された症例を対象にステロイド治療再燃例の特徴を明らかにする目的で解析した。

(4) 愛媛県内における膵癌診療実態調査
2001年~2010年までに愛媛県内多施設で膵癌と診断された1082例のうち外科的切除を受けていない進行膵癌895例を対象に、収集した性別、年齢、診断日、病期、治療法、治療選択の理由、転帰に関するデータをもとに化学療法が高齢者膵癌患者に及ぼす役割について解析した。

4. 研究成果

(1) 造影超音波検査法による膵血流評価の有用性 (発表論文リスト参照)

SMA への血流速度 (V_{SMA}) と膵実質への血流速度 (V_{panc}) の比 (V_{SMA}/V_{panc}) は膵線維化に伴い明らかに高値となり (Spearman 検定 $rs=0.5904$, $P=0.0048$)、慢性膵炎 (5.41; 2.10-11.02) と比較して早期慢性膵炎 (2.46; 1.41-5.05) やコントロール (2.32; 1.25-3.04) では低値であった (それぞれ $P=0.0279$,

P=0.0142) (図 3)。

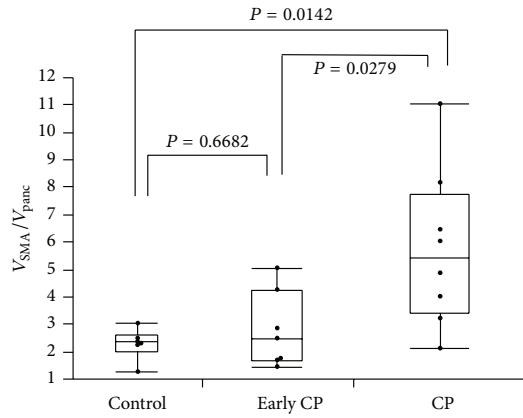


図 3. 膵線維化に伴う V_{SMA}/V_{panc} の変化

(2) 肝硬変における膵血流動態異常と膵内分泌異常と膵外分泌異常 (発表論文リスト参照)

- ① 肝硬変患者ではコントロールと比べ膵実質への造影効果は明らかに停滞しており ($P < 0.0001$)、 ΔCPR も低値であった ($P = 0.0050$) (図 4)。また、膵実質への造影効果が見られるまでの時間と ΔCPR は関連していた (図 5: $R = 0.42$, $P = 0.0069$)。
- ② 肝硬変患者ではコントロールと比較して膵島は膨大化していたが (図 6: $P < 0.0001$)、膵島内のインスリン陽性細胞は明らかに減少していた (図 7: $P < 0.0001$)。

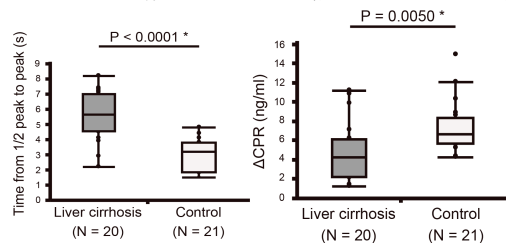


図 4. 膵実質への造影効果が見られるまでの時間 (左) と ΔCPR (右) の比較: 肝硬変とコントロール

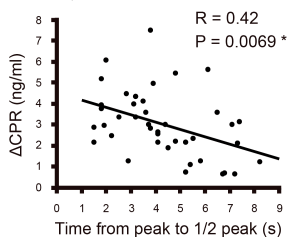


図 5. 膵実質への造影効果が見られるまでの時間と ΔCPR

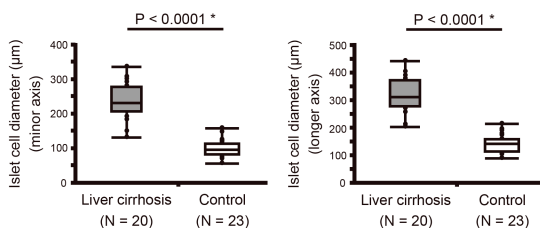


図 6. 膵島の短径 (左) と長径 (右) の比較: 肝硬変とコントロール

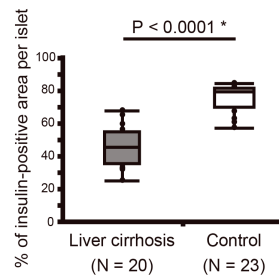


図 7. 膵島でのインスリン陽性細胞: 肝硬変 (左) とコントロール (右)

以上より、造影超音波検査法による膵血流評価が有用であり、その手法を用いて評価すると肝硬変では膵うっ血がみられ、インスリン分泌とも関連していることを明らかにした。また、膵組織を用いた膵うっ血および膵内分泌異常・膵外分泌異常の定量的評価および門脈圧亢進症における膵血流動態および膵内分泌障害・膵外分泌機能との関連性の評価を行い、門脈圧亢進症を有する肝硬変では膵うっ血がみられ、インスリン分泌と関連していることを明らかにした。

(3) 愛媛県内における自己免疫性膵炎診療実態調査 (論文発表リスト参照)

ステロイド治療後の膵容積縮小率がその後の再燃予測に有用であることを明らかにした (図 8: $36.6 \pm 4.7\%$ vs. $52.1 \pm 3.2\%$, $P = 0.002$)。

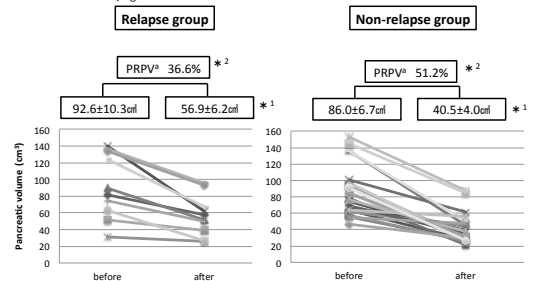


図 8. ステロイド治療による自己免疫性膵炎の膵容積変化: 再燃群と非再燃群

(4) 愛媛県内における膵癌診療実態調査 (論文発表リスト参照)

全対象者の検討では、高齢者 (≥ 65 歳) の生存期間中央値 (MST) は若年者 (< 65 歳) と比較して明らかに短かった (図 9A: 181 日 vs. 263 日, $P = 0.0001$)。高齢者で化学療法を受けている群は緩和ケア単独群と比較して明らかに MST は長く (図 9B: 274 vs. 86 days, $P < 0.0001$)、高齢者が化学療法群の MST は、若年者と差はなかった (図 9C: 274 days vs. 333 days, $P = 0.09$)。高齢者で化学療法が選ばれていない症例の割合が若年者に比べて多く、病名を告知されていないことなどがその原因と考えられた。

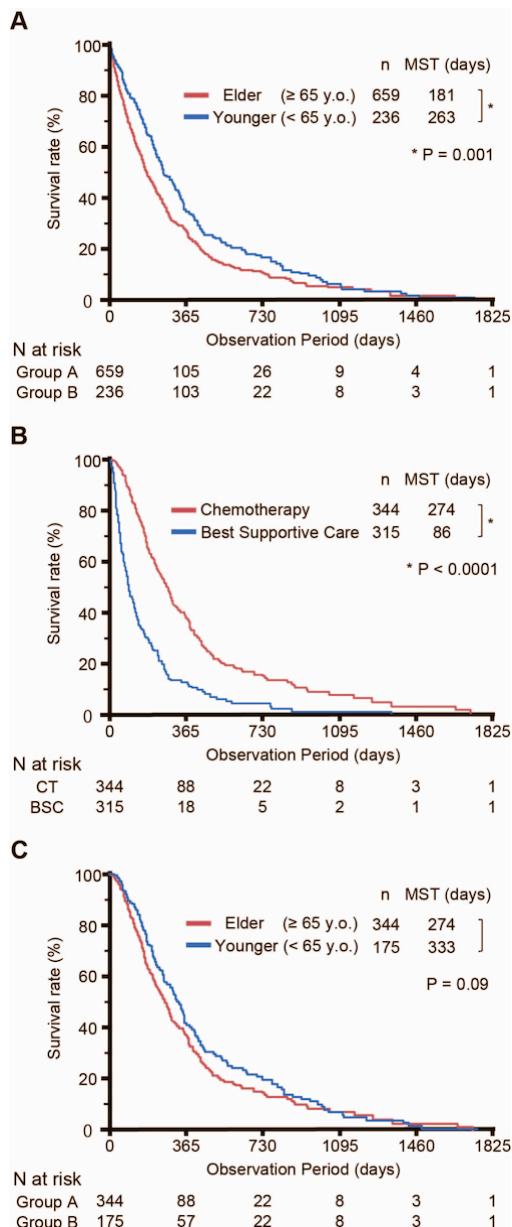


図9. 非切除進行膵癌の長期予後

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4件)

1. Kuroda T, Kumagi T, Yokota T, et al. Efficacy of chemotherapy in elderly patients with unresectable pancreatic cancer: a multicenter review of 895 patients. *BMC Gastroenterology* 2017; 17:66. (査読あり)
2. Ohno Y, Kumagi T, Yokota T, et al. Early pancreatic volume reduction on CT predicts relapse in patients with type 1 autoimmune pancreatitis treated with steroids. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2016; 11:103. (査読あり)
3. Kuroda T, Hirooka M, Kumagi T, et al. Pancreatic congestion in liver cirrhosis correlates with impaired insulin secretion. *J Gastroenterology*

2015; 50: 683-93. (査読あり)

4. Azemoto N, Kumagi T, Yokota T, et al. Utility of Contrast-Enhanced Transabdominal Ultrasonography to Diagnose Early Chronic Pancreatitis. *BioMed Res Int* 2015; 2015: 393124. (査読あり)

[学会発表] (計3件)

1. AASLD (2015.11.7-11, Hynes Convention Center, Boston, USA) : Pancreatic congestion in liver cirrhosis correlates with impaired insulin secretion. Taira Kuroda, Masashi Hirooka, Mitsuhito Koizumi, Hironori Ochi, Yoshiko Hisano, Kenji Bando, Bunzo Matsuura, Teru Kumagi, Yoichi Hiasa.
2. 第46回日本膵臓学会(2015年6月19日、名古屋国際会議場、愛知県名古屋市) : 自己免疫性膵炎における再燃予測因子の検討: ステロイド維持療法中止症例の選別。大野芳敬、熊木天児、横田智行、宮田英樹、畔元信明、田中良憲、丹下和洋、村上英広、稲田暢、小泉光仁、黒田太良、日浅陽一
3. DDW 2015 (2015.5.16-19, Walter E. Washington Convention Center, Washington DC, USA) : Low early pancreatic volume reduction predicts relapse in autoimmune pancreatitis patients treated with steroids. Yoshinori Ohno, Teru Kumagi, Tomoyuki Yokota, Nobuaki Azemoto, Kazuhiro Tange, Yoshinori Tanaka, Nobu Inada, Mitsuhito Koizumi, Taira Kuroda, Yoichi Hiasa on behalf of the EPOCH Study Group.

[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: なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

熊木 天児 (Kumagi, Teru)

愛媛大学・大学院医学系研究科・寄附講座
准教授

研究者番号: 30594147

(2) 研究分担者: なし

(3) 連携研究者: なし

(4) 研究協力者: なし