

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2013

課題番号：21590875

研究課題名(和文) 膵癌予防としての慢性膵炎早期診断法の確立ーマイクロバブル造影超音波内視鏡検査ー

研究課題名(英文) Contrast enhanced EUS using microbubble for early chronic pancreatitis.

研究代表者

入澤 篤志 (IRISAWA, Atsushi)

福島県立医科大学・公私立大学の部局等・教授

研究者番号：60295409

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円、(間接経費) 810,000円

研究成果の概要(和文)：マイクロバブルのマクロファージによる取り込みを画像化することから炎症の客観的評価を行う試みが報告されている。本研究では、ミニプタを用いて慢性膵炎モデルを作成し、マイクロバブルを用いた造影超音波検査を行いその造影動態を観察した。また、早期慢性膵炎患者に対しても同意の上で同検査を施行し、実臨床での意義を検討した。実験的および臨床研究のいずれにおいても、膵実質の線維化を表すEUS所見は、後期相で明瞭化する所見と不明瞭化する所見に大別された。所見が明瞭化した症例では線維化周囲のマクロファージの存在が示されたことが考えられ、加齢性変化等による線維化との鑑別に有用である可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Recently, several researchers reported the objective assessment of inflammation using contrast enhanced ultrasound using microbubble. Endoscopic ultrasonography (EUS) is a well-established and less-invasive modality for chronic pancreatitis (CP) diagnosis. We experimentally and clinically investigated the possibility of contrast enhanced EUS using microbubble for the diagnosis of early chronic pancreatitis. Both studies showed the positive enhancement around the fibrous changes in late phase after injection of microbubble. These results indicated that this imaging methods might be useful for the differential diagnosis of early chronic pancreatitis.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：慢性膵炎 超音波内視鏡 超音波造影

1. 研究開始当初の背景

- (1) 慢性膵炎罹患は膵癌の危険因子の一つに挙げられ、統計学的には正常膵に比して膵癌の発生率が約20倍と高率であるとされている。しかし、現行の診断基準に合致する慢性膵炎は非可逆的な病態であり、この段階での慢性膵炎診療は、癌の早期発見にはつながるものの癌の予防には直接的にはつながらない。近年、早期慢性膵炎といった概念が提唱されてきており、この段階での慢性膵炎は可逆性である可能性も推測されている。すなわち、より早期で慢性膵炎を発見できれば膵癌発症の予防につながる可能性がある。しかし、現時点での慢性膵炎診療における問題点は、現行の慢性膵炎診断基準では診断されない段階の早期慢性膵炎症例が存在しているにもかかわらず、それらを拾い上げる診断法、さらにはその治療法も確立されていないことである。超音波内視鏡(EUS)は現存する画像診断機器の中で最も膵実質変化を詳細に観察できるものであり、早期慢性膵炎診断における有用性が報告されている。
- (2) 近年、マイクロバブルを有する超音波造影剤が開発され、肝疾患をはじめとする各種病変診断に応用されている。肝臓では、投与されたマイクロバブルをクッパー細胞が取り込むため、その状態(Kupffer Phase)を超音波観察することで、肝臓に特化したイメージを得ることができると考えられている(Iijima H, et al. Hepatol Res, 2006)。慢性膵炎の線維化にマクロファージが関連していることが考えられており、慢性膵炎患者にマイクロバブルを投与し超音波で膵実質を観察することで、膵内でのマクロファージによるマイクロバブルの取り込みを画像化することができる可能性が考えられる。すなわち、マイクロバブルを投与した状態でEUSによる膵実質の詳細な観察を行うことは、EUSを用いた早期の慢性膵炎診断における線維化の評価に、より客観性を与え、慢性膵炎の発症早期からの治療開始にもつながり、さらには治療効果判定にも有用性が高いと考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、マイクロバブルによる血球超音波イメージングを応用し、超音波画像による早期慢性膵炎診断法の可能性を検討することである。

3. 研究の方法

- (1) 実験的検討: ミニブタを用いて慢性膵炎モデルを作成する。その後、マイクロバブルを有する超音波造影剤を投与した上でEUSを用いて膵実質を観察し、その造影動態を記録する。
- (2) 臨床的検討: 原因不明の上腹部痛・背部痛を訴える患者に対し、EUSによる早期慢性膵炎診断とマイクロバブルを用いた膵実質の造影超音波観察を行う。また、EUSで早期慢性膵炎と考えられた症例(軽度の線維化が認められた症例(点状高エコー、線状高エコー、網状高エコーのいずれかが見られたもの)を、後期相での造影例と非造影例に分け、EUSによる経過観察を行う。早期慢性膵炎を疑う症例の自然経過をEUSで観察し、EUS所見の変化を追う。この際に、後期相での造影例・非造影例でEUS経過に差が見られれば、今回提示した方法の妥当性が証明される。

4. 研究成果

実験的および臨床研究のいずれにおいても、膵実質の線維化を表すEUS所見は、後期相で明瞭化する所見と不明瞭化する所見に大別された。

- (1) 実験的検討: ミニブタの膵管に4週間ステントを留置し慢性膵炎モデルの作成が成功した。このモデルを用いて、ステント留置前と留置後4週での膵実質観察を行った。膵実質は4週間後には線維化を反映する高エコーが多数見られていたが、造影剤投与によりこれらの所見が後期相で明瞭化するものと不明瞭化するものに大別された。組織評価では、高エコーを呈していたと考えられる部位には、炎症細胞浸潤が強い場合と弱い場合があり、この程度差が造影剤による変化に関与していた可能性がある。所見が明瞭化した高エコーは線維化周囲のマクロファージの存在が示されたことが

考えられた。

(2) 臨床における検討：膵実質に異常をみとめなかった正常例において、造影前から所見を認めなかった膵実質は、造影剤注入後もいずれの相でも変化を認めなかった。一方、早期慢性膵炎例例においては、造影前に認められていた高エコー所見が、後期(Kupffer)相でより明瞭化した症例と不明瞭化した症例に大別された。

実際に、正常膵と考えられた症例では経時的画像変化が見られなかったが、早期慢性膵炎症例においては、線維化を表す高エコーが明瞭化した症例と逆に不明瞭化した症例が認められた。現時点では推測の域を出ないが、線維化周囲のマクロファージがマイクロバブルを貪食することをEUSで高エコー変化として捉えているのであれば、後期相で線維化が明瞭化するものは、早期慢性膵炎における線維化と一体となった高エコー変化として観察されているのではないかと考えられる。一方、不明瞭化するものは、マクロファージの関与が低い加齢性の変化を有する症例ではないかと考えられる。実際には各画像所見を病理所見と対応させることは難しいため、これらの変化が意味するところは、長期的な経過観察による慢性膵炎確診・準確診への進展の有無を確認する必要がある。今後、更なる症例の蓄積と経過観察が必要である。

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6件)

1. Yamabe A, Irisawa A, (他5名、2番目). Endosonographic Diagnosis of Chronic Pancreatitis. J Gastroint Dig Syst S2:005. doi:10.4172/2161-069X.S2-005, 2013 (査読あり)
2. 入澤篤志(筆頭). 早期慢性膵炎の診断のポイント. クリニシアン 59: 257-264, 2012. (査読なし)
3. 岡崎和一, 下瀬川徹, 伊藤鉄英, 乾和郎, 内田一茂, 大原弘隆, 神澤輝実, 川茂幸, 清水京子, 多田稔, 西野博一, 西森功, 廣岡芳樹, 水野伸匡, 山口武人, 杉山政則, 山口幸二, 能登原憲司, 諸星利男, 入澤篤志, (他8名、20番目). 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011. 膵臓 27:17-25, 2012. (査読あり)
4. 入澤篤志(他16名、筆頭). 慢性膵炎診断における超音波内視鏡の役割 特に早期慢性膵炎診断について. 膵臓, 26, 29-36, 2011. (査読あり)
5. 入澤篤志(他9名、筆頭). 早期慢性膵炎の画像. 肝胆膵画像, 13, 704-709,

2011. (査読なし)

6. 乾和郎, 五十嵐良典, 入澤篤志(他7名、3番目). 慢性膵炎の合併症に対する内視鏡治療ガイドライン 膵石症の内視鏡治療ガイドライン. 膵臓, 25, 553-577, 2010. (査読あり)
7. 入澤篤志(筆頭). 診断基準の解説: Rosemont 分類と早期慢性膵炎 EUS 所見. 膵臓, 24, 685-693. 2009. (査読あり)

[学会発表](計2件)

1. Irisawa A, et al (他6名、筆頭). Development of a porcine model of early chronic pancreatitis for EUS examination: a pilot study. Session of Aids to improving endoscopic practice, UGEW2013, Berlin.
2. 池田恒彦, 入澤篤志(他7名、2番目). 慢性膵炎(CP)診断における Sonazoid 造影 EUS の意義. 第92回日本消化器病学会. 2010. 東京.

[図書](計3件)

1. 入澤篤志(筆頭、他4名). EUSで早期慢性膵炎を呈する症例における臨床所見. 平成21年度厚生労働省「難治性膵疾患に関する調査研究班」報告書, 182-187. 2011. (査読なし)
2. 入澤篤志(筆頭、他4名). 造影 EUS による早期慢性膵炎診断. 平成22年度厚生労働省「難治性膵疾患に関する調査研究班」報告書, 180-185. 2010.
3. 入澤篤志(他9名、筆頭). 慢性膵炎症例の EUS による経過観察. 平成21年度厚生労働省「難治性膵疾患に関する調査研究班」報告書, 185-191. 2009.

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

入澤 篤志 (IRISAWA, Atsushi)
福島県立医科大学・公私立大学の部局
等・教授
研究者番号：60295409

(2) 研究分担者

()
研究者番号：

(3) 連携研究者

()
研究者番号：