

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07930

研究課題名（和文）慢性膵炎早期診断バイオマーカーの開発

研究課題名（英文）Development of biomarkers for early diagnosis of chronic pancreatitis

研究代表者

菊田 和宏（Kikuta, Kazuhiro）

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：80420024

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：慢性膵炎の多くは非可逆性であり、早期診断法の確立は喫緊の課題である。慢性膵炎の早期診断に役立つ病態や臨床像、バイオマーカーを探索するために研究を進めた。診療上の必要性から膵液ドレナージを行った場合に膵液の収集を進めた。早期慢性膵炎患者を登録し、前向き観察を進めた。慢性膵炎における膵外分泌機能と膵内分泌機能と臨床像の関連、飲酒量と臨床像の関連、筋肉量に関する検討、高齢者慢性膵炎における疼痛管理、慢性膵炎患者の栄養摂取状況などに関する検討を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性膵炎の多くは非可逆性であり、その早期診断は重要な課題と考えられている。従来慢性膵炎の診断基準は、進行した慢性膵炎の診断に有用であるが、慢性膵炎の新しい定義であるmechanistic definitionに基づいて、様々な視点から様々な病期の慢性膵炎の病態や臨床像、バイオマーカーを明らかにすることにより、今後慢性膵炎の早期診断法の確立につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：Most cases of chronic pancreatitis are irreversible, so the establishment of early diagnostic methods is an important issue. We conducted research to explore pathophysiology, clinical picture, and biomarkers for early diagnosis of chronic pancreatitis. We collected pancreatic fluid when pancreatic fluid drainage was performed due to medical necessity. Patients with early chronic pancreatitis were enrolled and prospectively observed. We examined the relationship between pancreatic exocrine function and pancreatic endocrine function and clinical presentation, the relationship between alcohol consumption and clinical presentation, muscle mass, pain management in elderly patients, and nutritional intake status in patients with chronic pancreatitis.

研究分野：消化器内科学

キーワード：慢性膵炎

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

慢性膵炎の多くは非可逆性であり、早期診断法の確立は喫緊の課題である。本邦では世界に先駆けて早期慢性膵炎の診断基準が示されたが、診断精度の改善が課題である。近年、mechanistic definition が提案され、従来の、進行した病理変化とそれを反映した画像所見に基づく診断から、病態形成メカニズムに基づく診断に舵が切られようとしている。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、慢性膵炎の早期診断に役立つ病態や臨床像、バイオマーカーを探索することである。

### 3. 研究の方法

#### (1) 膵液採取と早期慢性膵炎前向き観察研究

診療上の必要性から膵液ドレナージ(ENPD)を行った場合には、その排液の一部を分子生物学的検討に用いる。早期慢性膵炎患者を登録し、前向きに観察する。

#### (2) 慢性膵炎における膵外分泌機能と膵内分泌機能と臨床像の関連

2016年1年間に受療した患者を対象に行われた全国調査で集積された慢性膵炎確診例のうち糖尿病の有無を確認し得た1572例を対象とした。患者背景、飲酒歴、喫煙歴、疼痛、消化不良の有無、栄養状態(BMI、CONUT栄養評価)についてPFD試験結果、糖尿病の有無との関連を検討した。

#### (3) 慢性膵炎における飲酒量と臨床像の関連

DeSCヘルスケア株式会社とのデータ利用許諾契約に基づいて、DeSCデータベースに含まれる健康保険組合、国民健康保険組合、後期高齢者医療広域連合の健診データ(匿名加工情報)を用いて検討を行った。2019年に健診を受診した慢性膵炎31,610例のデータを抽出した。そのうち飲酒日1日当たりの飲酒量データがある16,335例(男性9,501例、女性6,834例、平均年齢 $65.9 \pm 11.9$ 歳)を対象とし、1日当たりの飲酒量1合未満をA群、1-2合未満をB群、2-3合未満をC群、3合以上をD群とし、飲酒量と問診により得られた生活習慣の関連について検討した。

#### (4) 慢性膵炎における筋肉量に関する検討

慢性膵炎確診例32例(男性27例、女性5例、平均年齢64.6歳)を対象とした。筋肉量はCT画像を用いて日本肝臓学会サルコペニア判定基準のPsoas muscle index(PMI, カットオフ値: 男性 $42\text{cm}^2/\text{m}^2$ 、女性 $38\text{cm}^2/\text{m}^2$ )により、身体活動量は国際標準化身体活動質問票を用いて、栄養素摂取量は簡易型自記式食事歴法質問票を用いて評価した。筋肉量と臨床像、膵外分泌機能、身体活動量、栄養素摂取量の関連を検討した。

#### (5) 高齢者慢性膵炎における疼痛管理

2016年1年間に受療した患者を対象として慢性膵炎の実態に関する全国調査が厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班により行われた。その2次調査で集積された確診・準確診例のうち、疼痛発症年齢の記載があった1,038例を対象とした。疼痛発症年齢、成因、疼痛消失の有無、疼痛消失までの期間、治療内容について検討した。

#### (6) 慢性膵炎患者の栄養摂取状況

当科に通院中の慢性膵炎確診例のうち、簡易型自記式食事歴法質問票を用いて栄養摂取状況を評価し得た37例( $63.2 \pm 11.8$ 歳、男性31例、女性6例)を対象とした。臨床像、CONUT栄養評価、筋肉量(日本肝臓学会サルコペニア判定基準のCT画像を用いたPsoas muscle index, カットオフ値: 男性 $42\text{cm}^2/\text{m}^2$ 、女性 $38\text{cm}^2/\text{m}^2$ )と栄養摂取状況の関連を検討した。

### 4. 研究成果

(1) 膵液収集を進めた。早期慢性膵炎患者の登録、前向き観察を進めた。

(2) 糖尿病は対象の慢性膵炎確診例1572例中692例(44.0%)に認められ、年齢層別では60代での合併が最も多く(51.2%)、男性に多かった(男性45.9%、女性35.0%、 $p=0.0011$ )。成因と飲酒歴の違いによる差は認めなかったが、喫煙歴がある患者に糖尿病の合併が多かった(なし34.4% vs あり47.9%、 $p<0.0001$ )。235例にPFD試験が実施されており176例(74.9%)に尿中PABA排泄率低下を認めた。性別、成因、飲酒歴、喫煙歴の違いによる差は認めなかったが、糖尿病がない患者に比べ糖尿病を合併している患者にPFD試験低下例が多かった(糖尿病なし群68.0% vs 糖尿病あり群82.3%、 $p=0.0157$ )。疼痛は、糖尿病ありに比べ糖尿病なしに多かったが(糖尿病あり群68.0% vs 糖尿病なし群75.2%、 $p=0.0035$ )、PFD試験結果との関連は認めなかった。消化不良症状は、糖尿病の有無やPFD試験結果との関連を認めなかった。BMIはやせが21.5%、正常が66.6%、肥満が11.9%であったが、糖尿病の有無やPFD試験結果との関連は認めなかった。CONUTを用いて栄養状態を評価すると46.3%に栄養異常を認めしたが、糖尿病がある群とPFD試験低値群に栄養異常が多かった(糖尿病あり53.5% vs なし40.9%、 $p=0.0023$ 、PFD低値46.2% vs 正常19.4%、 $p=0.0070$ )。

(3) 慢性膵炎における飲酒量と臨床像の関連については、A群が10,536例(64.5%)、B群が3,710例(22.7%)、C群が1,575例(9.6%)、D群が514例(3.1%)であった。A群の8.3%、B群の20.5%、C群の27.9%、D群の31.1%が習慣的喫煙ありと回答した。1回30分以上の軽く汗をかく運動を週に2回以上実施していたのは、A群、B群が40.8%、41.6%だったのに対し、C群は34.6%、D群は29.8%であった。就寝前の2時間以内に夕食をとることが週に3回以上あると回答したのは、A群の14.1%、B群の25.4%、C群の33.2%、D群の44.5%であった。朝食を抜くことが週に3回以上あると回答したのは、A群の6.2%、B群の10.9%、C群の17.1%、D群の30.1%であった。睡眠で休養が十分とれていると回答したのは、A群、B群、C群ではそれぞれ68.4%、69.7%、67.3%だったのに対し、D群では58.8%であった。生活習慣改善に6ヶ月以上取り組んでいると回答したのは、A群の22.9%、B群の21.1%、C群の19.7%、D群の16.8%であった。A群の44.1%、B群の80.8%、C群の89.4%、D群の88.3%が男性であり、飲酒量が多い群に男性例が多いため、男女別の検討を行った。男女ともに、飲酒量が多い群で、習慣的喫煙、就寝前の2時間以内の夕食あり、朝食を抜くことありとの回答が多かった。男性例では、飲酒量が多い群で、睡眠で休養が十分とれている、生活習慣に既に取り組んでいると回答した例が少なかったが、女性例では統計学的に有意な差は認められなかった。飲酒量が多い群では平均年齢が低いため、年齢別の検討を行った。習慣的喫煙は45歳以上55歳未満で多く(23.7%)、85歳以上で少なかった(4.1%)。運動は35歳以上45歳未満で少なく(21.0%)、75歳以上85歳未満が多かった(52.5%)。就寝2時間以内の夕食や朝食を抜く例は、若い世代に多かった。睡眠で休養が十分とれていると回答したのは、45歳以上55歳未満では54.9%と少なく、85歳以上では75.9%と多かった。生活習慣を改善するつもりはないと回答したのは、65歳未満では20.2-21.8%であったが、65歳以上75歳未満では27.8%、75歳以上85歳未満では37.6%、85歳以上では42.6%と多かった。

#### (4) 慢性膵炎患者における筋肉量に関する検討

32例中16例が筋肉量低下ありと判定された。筋肉量低下群(S群)と非低下群(N群)を比較すると、性別、年齢、成因、喫煙状況、糖尿病の有無、消化酵素薬の使用状況に差を認めなかったが、BMIはS群で低かった(S群 $20.1 \pm 2.3$  vs N群 $24.4 \pm 2.8$ ,  $p < 0.01$ )。膵外分泌機能(尿中PABA排泄率)はS群で低下していた(S群 $56.5 \pm 18.7\%$  vs N群 $76.8 \pm 15.2\%$ ,  $p = 0.03$ )。身体活動量は24例で評価され、低身体活動が9例(37.5%)、中身体活動が6例(25.0%)、高身体活動(37.5%)が9例であったが、筋肉量との有意な相関は認めなかった。S群( $n=6$ )とN群( $n=7$ )の栄養摂取量を比較すると、エネルギー $1706 \pm 266\text{kcal}$  vs  $2046 \pm 385\text{kcal}$  ( $p=0.10$ )、タンパク質 $64.3 \pm 27.3\text{g}$  vs  $86.1 \pm 25.5\text{g}$  ( $p=0.16$ )、脂質 $39.0 \pm 14.1\text{g}$  vs  $63.3 \pm 17.6\text{g}$  ( $p=0.02$ )、炭水化物 $227.9 \pm 35.5\text{g}$  vs  $255.3 \pm 77.6\text{g}$  ( $p=0.44$ )であり、S群では特に脂質摂取量が少なかった。

(5) 対象1,038例の疼痛発症年齢は、64歳以下が766例(73.8%)、65歳以上74歳以下が191例(18.4%)、75歳以上84歳以下が73例(7.0%)、85歳以上が8例(0.8%)であった。男性では55歳以上64歳以下の疼痛発症が多く、女性では45歳以上54歳以下の発症が多かった。慢性膵炎の成因を疼痛発症年齢別に検討すると、男性ではアルコール性が多いものの疼痛発症年齢が高くなるにつれて特発性の割合が増加していた。女性では各年齢層で男性よりも特発性の割合が高く、疼痛発症年齢が高くなるにつれて特発性の割合が増加していた。調査時点での疼痛は、64歳以下で疼痛を発症した場合は73.9%が消失していたが、65歳以上74歳以下で発症した場合は81.2%、75歳以上84歳以下で発症した場合は84.9%、85歳以上で発症した場合は100%が消失していた。疼痛消失例における疼痛消失までに要した期間を検討すると、64歳以下で疼痛を発症した場合は中央値2年(四分位範囲0年-6年)で疼痛が消失していた。65歳以上74歳以下の発症では中央値0年(四分位範囲0年-1年)、75歳以上84歳以下の発症では中央値1年(四分位範囲0年-2年)、85歳以上の発症では中央値0年(四分位範囲0年-1年)で疼痛が消失していた。疼痛発症年齢で分けて受療状況を検討すると、ESWLや内視鏡治療、外科的治療のいずれかが行われた症例は、64歳以下で疼痛を発症した場合の57.2%、65歳以上74歳以下の発症の41.4%、75歳以上84歳以下の発症の38.4%であった。85歳以上の発症では8例中1例(12.5%)に内視鏡治療が行われていたのみであった。外科的治療は、64歳以下で疼痛を発症した場合の27.5%に行われていたが、65歳以上74歳以下の発症では14.1%に、75歳以上84歳以下の発症では8.2%に行われており、疼痛発症年齢が高くなるほど実施率が低下していた。今回の調査では、85歳以上の疼痛発症で外科的治療が行われた症例はなかった。疼痛消失例に限ってみても、これらの治療を要せずに保存的に疼痛が消失した症例も多かった。

(6) 慢性膵炎患者の栄養摂取状況については、1日脂質摂取量は $55.9 \pm 18.8\text{g}$ で、性別、成因、膵外分泌障害、糖尿病との関連は認めなかった。脂質摂取量は総エネルギー摂取量、蛋白質摂取量、炭水化物摂取量と正の相関を示し、それぞれの相関係数は $0.79$  ( $p < 0.0001$ )、 $0.84$  ( $p < 0.0001$ )、 $0.50$  ( $p = 0.0016$ )であった。1日脂質摂取量35g未満6例と35g以上31例を比較すると、総エネルギー摂取量(kcal)は $1282 \pm 491$  vs  $2008 \pm 510$  ( $p = 0.0029$ )、蛋白質摂取量(g)は $46.3 \pm 15.0$  vs  $89.4 \pm 33.4$  ( $p = 0.0041$ )、炭水化物摂取量(g)は $184.7 \pm 93.5$  vs  $249.9 \pm 83.9$  ( $p = 0.10$ )であった。BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )は $21.7 \pm 2.5$  vs  $22.1 \pm 4.1$  ( $p = 0.84$ )、CONUT栄養評価(正常/軽度異常/中等度異常)は2例/3例/1例 vs 16例/11例/2例 ( $p = 0.55$ )であり、筋肉量低下はそれぞれ83.3%(6例中5例) vs 42.9%(14例中6例) ( $p = 0.16$ )に認められた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 菊田和宏, 濱田晋, 正宗淳.	4. 巻 38
2. 論文標題 高齢者慢性膵炎における疼痛管理の実態	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 胆膵の病態生理	6. 最初と最後の頁 17-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 菊田和宏, 正宗淳.	4. 巻 41
2. 論文標題 アルコール性慢性膵炎における飲酒・喫煙と併存疾患の現況	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 アルコールと医学生物学	6. 最初と最後の頁 32-25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Moroi R, Tarasawa K, Ikeda M, Matsumoto R, Shimoyama Y, Naito T, Takikawa T, Shiga H, Hamada S, Kakuta Y, Kikuta K, Fushimi K, Fujimori K, Kinouchi Y, Masamune A	4. 巻 7
2. 論文標題 Severity of acute pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease in the era of biologics: A propensity-score-matched analysis using a nationwide database in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JGH Open	6. 最初と最後の頁 40-47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jgh3.12849	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ikeda M, Hamada S, Kikuta K, Takikawa T, Yoshida N, Matsumoto R, Tanaka Y, Kataoka F, Sasaki A, Tarasawa K, Fujimori K, Fushimi K, Masamune A	4. 巻 51
2. 論文標題 Acute Pancreatitis in Japan: Comparison of Before and After Revision of the Clinical Guidelines	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pancreas	6. 最初と最後の頁 261-268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPA.0000000000002009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 菊田 和宏、正宗 淳	4. 巻 118
2. 論文標題 慢性膵炎診療 診断基準の改訂と今後の展望	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本消化器病学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1089 ~ 1097
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11405/nisshoshi.118.1089	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 菊田和宏、松本諒太郎、滝川哲也、濱田晋、正宗淳	4. 巻 45
2. 論文標題 慢性膵炎における簡易型自記式食事歴法質問票の有用性の検討	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 消化と吸収	6. 最初と最後の頁 135-139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 菊田和宏、松本諒太郎、滝川哲也、正宗淳	4. 巻 42
2. 論文標題 慢性膵炎における飲酒量と生活習慣の関連	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 アルコールと医学生物学	6. 最初と最後の頁 54-59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 菊田和宏、松本諒太郎、佐々木滉、片岡史弥、佐野貴紀、池田未緒、田中裕、吉田直樹、滝川哲也、三浦晋、濱田晋、桑潔、正宗淳
2. 発表標題 慢性膵炎患者の脂質摂取状況に関する検討
3. 学会等名 第108回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木 滉, 菊田 和宏, 正宗 淳
2. 発表標題 遺伝子型による慢性膵炎臨床像の検討
3. 学会等名 第108回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kazuhiro Kikuta, Ryotaro Matsumoto, Akira Sasaki, Fumiya Kataoka, Takanori Sano, Mio Ikeda, Tetsuya Takikawa, Shin Miura, Shin Hamada, Kiyoshi Kume, Atsushi Masamune
2. 発表標題 Assessment of nutrient intake using BDHQ in patients with chronic pancreatitis
3. 学会等名 第53回日本膵臓学会大会・第26回国際膵臓学会(国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菊田和宏, 松本諒太郎, 滝川哲也, 濱田晋, 正宗淳
2. 発表標題 慢性膵炎における簡易型自記式食事歴法質問票の有用性の検討
3. 学会等名 第53回日本消化吸収学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松本諒太郎, 菊田和宏, 正宗淳
2. 発表標題 慢性膵炎におけるサルコペニアの臨床的特徴
3. 学会等名 第30回日本消化器関連学会週間
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菊田和宏、松本諒太郎、滝川哲也、正宗淳
2. 発表標題 慢性膵炎における飲酒量と生活習慣の関連に関する検討
3. 学会等名 第42回アルコール医学生物学研究会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 菊田和宏、濱田晋、正宗淳
2. 発表標題 全国調査からみた慢性膵炎における膵内外分泌機能と臨床像の相関
3. 学会等名 第107回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菊田和宏、濱田晋、正宗淳
2. 発表標題 高齢者慢性膵炎における疼痛管理の実態
3. 学会等名 第38回日本胆膵病態・生理研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菊田和宏、濱田晋、正宗淳
2. 発表標題 全国調査から見たアルコール性慢性膵炎における断酒指導と喫煙状況、併存疾患の現況
3. 学会等名 第52回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菊田和宏
2. 発表標題 慢性膵炎臨床診断基準改訂の概要とその背景
3. 学会等名 第52回日本膵臓学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菊田和宏、松本諒太郎、正宗淳
2. 発表標題 慢性膵炎患者における筋肉量と身体活動量、栄養摂取量の関連
3. 学会等名 第29回日本消化器関連学会週間
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菊田和宏、正宗淳
2. 発表標題 アルコール性慢性膵炎における飲酒・喫煙と併存疾患の現況
3. 学会等名 第41回アルコール医学生物学研究会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	濱田 晋  (Hamada Shin)  (20451560)	東北大学・大学病院・助教    (11301)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	正宗 淳  (Masamune Atsushi)  (90312579)	東北大学・医学系研究科・教授    (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関