第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Endosonographic features in patients with non-alcoholic early chronic pancreatitis improved with treatment at one year follow up

非アルコール性早期慢性膵炎における
治療介入１年後の超音波内視鏡の改善所見

日本医科大学大学院医学研究科　消化器内科学分野
大学院生　樋口　和寿
Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, volume 68, issue 1, 2021 掲載
DOI 10.3164/jcbn.19-130

早期慢性膵炎(early chronic pancreatitis, ECP)は不可逆的な病態である慢性膵炎になる前に早期に治療介入することで、慢性膵炎への移行を予防することを目的として本邦から提唱された概念である。早期慢性膵炎から膵癌が発生する報告もあるが、その病態や自然経過については不明な点も多い。また、反復する上腹部痛を主訴とするため、機能性ディスペプシア(functional dyspepsia, FD)とオーバーラップする例もあることが報告されており、慢性膵炎では FD と同様に消化管運動能が障害されるという報告もある。FD においては十二指腸粘膜に好酸球やマクロファージなどの炎症細胞が増加しているとされるが、ECP と FD との差異に関する報告はない。そこで申請者は ECP に対して内服治療を行い、超音波内視鏡(endoscopic ultrasonography, EUS)の所見や血清膵酵素、症状の経時的な変化について評価するとともに、ECP と膵酵素異常を伴う FD(FD-P)における十二指腸粘膜の差異について病理組織学的に検討することを目的に本研究を行った。

ECP と診断した 27 例と FD-P と診断した 33 例を対象とした。まずは、ECP と FD-P における GLP-1 陽性細胞の発現と脱顆粒好酸球浸潤について評価した。ECP の 21 例に対しては酸分泌抑制薬、蛋白分解酵素薬、消化酵素薬の 3 剤の投与を行い、1 年後の EUS 所見、血清膵酵素、症状の変化について評価した。膵酵素は amylase、lipase、elastase-1、trypsin、phospholipase A2 を測定し、胃排出能についても評価した。

十二指腸の免疫染色では FD-P において ECP よりも GLP-1 陽性細胞と脱顆粒好酸球が有意に多く認められた。一方で、FD-P と ECP では胃の排出能に差はなく、GLP-1 陽性細胞数と胃排出能に関して相関もなかった。薬物治療により ECP の EUS 陽性項目数は 2.43 ± 0.60 から 1.86 ± 0.96 に有意に改善し、治療介入により ECP の 47.6%で EUS 陽性項目数は改善し

た。EUS 陽性項目数が改善した群においては治療により elastase-1 と trypsin の値が有意に低下した。また、治療介入による症状の改善は認めなかった。以上の結果から、酸分泌抑制薬、蛋白分解酵素阻害薬、消化酵素薬の薬物治療は ECP の治療としても有用であり、ECP の EUS 所見の一部は可逆的な変化である可能性が示唆された。また、膵酵素異常を伴う FD と ECP の病態は異なっており、両者の鑑別に十二指腸の組織学的評価が重要であることが示された。

第二次審査においては、ECP と FD-P の病態の差異、改善された膵酵素や EUS 所見の機序、EUS 所見と膵酵素と症状の関係性、ECP と FD-P における GLP-1 の発現様式、GLP-1 と好酸球の関係性、ECP に対する薬物治療の臨床応用の可能性と課題について質問があったが、いずれも本研究から得られた知見や過去の文献学的考察から的確な回答を得られ、申請者が本研究に関連する知識を十分に有していることが示された。

今回の検討により、ECP の EUS 所見が可逆的変化であり、慢性膵炎に準じた治療を行うことで、病態の進行を防ぐことができる可能性を示すとともに、ECP と FD の背景や病態に関する新たな知見が示され、今後の展開を期待できる成果が得られた。以上より、本文は学位論文として価値あるものと認定した。