

論文内容の要旨

Trypsin may be associated with duodenal eosinophils

through the expression of PAR2 in early chronic pancreatitis and

functional dyspepsia with pancreatic enzyme abnormalities

早期慢性膵炎と膵酵素異常を伴う機能性ディスぺプシア患者における

PAR2 発現を介した十二指腸好酸球とトリプシンの関連性

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 阿川周平

PLOS ONE. 2022 Oct 20;17(10) 掲載

【背景・目的】

早期慢性膵炎は膵癌の high-risk 群である慢性膵炎へ移行する疾患であり、症状が類似している膵酵素異常を伴う機能性ディスぺプシアとの鑑別が重要となる。機能性ディスぺプシア (Functional dyspepsia: FD) において十二指腸の炎症が病態に関連しており、トリプシンが PAR2 に作用し粘膜炎症に関連することも報告されている。これらをもとに早期慢性膵炎患者と膵酵素異常を伴う機能性ディスぺプシア患者の十二指腸におけるトリプシンと PAR2 発現を介した occludin を始めとする tight junction protein および好酸球といった炎症細胞浸潤を比較検討し、病態解明を試みた。

【方法】

2013 年 4 月から 2020 年 3 月までに受診し、腹部エコー検査、腹部 CT 検査、上部内視鏡検査を行い器質的疾患を除外し診断した膵酵素異常を伴う機能性ディスぺプシア (Functional dyspepsia with pancreatic enzyme abnormalities: FD-P) 群 54 名と早期慢性膵炎 (Early chronic pancreatitis: ECP) 26 名を登録した。それぞれの群に関して患者背景を聴取し、採血により 5 つの膵酵素 (p-Amylase, Trypsin, Lipase, PLA2, Elastase-1) を測定した。各種症状を症状アンケートと Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) を用いて聴取し、脂肪摂取 (脂肪分 16% 以上) による変化も聴取した。膵臓の微細な炎症は超音波内視鏡 (Olympus EUS-UCT 260) で早期慢性膵炎診断基準に従い、7 つの項目 (蜂巢状エコー、分葉エコー、点状高エコー、索状高エコー、嚢胞、分枝膵管拡張、主膵管辺縁高エコー) で評価した。十二指腸液中の Trypsin を測定し、Trypsin の受容体である PAR2 の十二指腸粘膜における発現を real-time PCR で測定し、病理切片に対する染色で PAR2 および tight junction protein の発現を検討した。また ^{13}C を用いた呼気法で胃排出能を測定した。検査データは SPSS を用いて両側 t 検定、 χ^2 検定で統計学的に検討した。

【結果】

FD-P 群と ECP 群の 2 群間の患者背景に有意差を認めず、腹部症状と胃排出能についても有意差を認めなかった。超音波内視鏡検査所見では蜂巢状エコー、点状高エコー、索状高エコー、主膵管辺縁高エコーに関して ECP 群で有意に多く認めた。十二指腸粘膜において tight junction protein の occludin は FD-P 群で有意に発現低下を認め、血中と十二指腸液中の Trypsin は有意な相関があり、好酸球数も相関を認めた。PAR2 はコントロール群である無症候性の膵酵素異常群と比較し FD-P 群と ECP 群で多く認め、免疫染色でも十二指腸粘膜表面に発現を確認した。

【考察】

2 群間の患者背景や症状に有意差を認めず、FD-P 群においても膵外分泌機能障害を認めた。膵外分泌機能は胃排出能同様に CCK や 5-HT といった消化管ホルモンの影響を受けるため FD-P 群は ECP 群の前段階の病態の可能性が示唆された。tight junction protein は腸管バ

リア機能に重要な役割を果たしており、その1つである occludin の低下は透過性の亢進を生じる。過去の報告でも occludin 低下と腸疾患の関連は報告されており、FD のようにストレスにより低下することも報告されている。十二指腸における炎症が FD の病態に関与していることは知られており、occludin 低下による十二指腸粘膜における透過性亢進が炎症に寄与し腹部症状発現に関与している可能性が考えられた。また real-time PCR にて FD-P 群と ECP 群において PAR2 が多く発現していることが確認でき、染色にて十二指腸粘膜表面と好酸球に発現を確認した。血中と十二指腸液中の Trypsin の相関もあることからこれら 2 群では Trypsin と PAR2 が関連することにより、occludin 低下を引き起こし炎症発現に関与している可能性が示唆された。しかし脱顆粒した好酸球との相関までは得ることはできず、PAR2 活性化以外に更なる因子が炎症発現には必要な可能性があり、病態の解明には更なる検討が必要である。