

第33回業績評価委員会 医学研究評価部会

研究開発テーマ

早期慢性膵炎の疾患概念の研究と
新規診断法の開発：
メタボローム解析を主軸とした挑戦的研究

横浜労災病院 消化器内科 関野雄典

平成29年8月29日 独立行政法人労働者健康安全機構事務管理棟1階大会議室

膵癌発症の最大リスクファクターの一つである慢性膵炎

膵癌 診療ガイドライン

2016年版

日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改訂委員会 編

金原出版株式会社

CQ

DC 1 膵癌のリスクファクターとは何か？

ステートメント

1. 膵癌のリスクファクターには下記のものがある。

家族歴：膵癌家族歴，家族性膵癌 (DC 2 参照)

遺伝性疾患：遺伝性膵炎，遺伝性乳癌卵巣癌症候群，Peutz-Jeghers 症候群，家族性異型多発母斑黒色腫症候群，遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (Lynch 症候群)，家族性大腸腺腫ポリポーシス

合併疾患：糖尿病，慢性膵炎，膵管内乳頭粘液性腫瘍，膵嚢胞，肥満

嗜好：喫煙，大量飲酒

職業：塩素化炭化水素曝露に関わる職業

[推奨の強さ：なし，エビデンスレベル：膵癌家族歴 (B)，遺伝性膵癌症候群 (B)，遺伝性膵炎 (C)，糖尿病 (B)，肥満 (B)，慢性膵炎 (B)，喫煙 (B)，アルコール (C)，職業 (B)，
合意率：100%]

2. 家族歴，合併疾患，嗜好などのリスクファクターを複数有する場合には，膵癌の高リスク群として検査を行うことを提案する。

[推奨の強さ：2，エビデンスレベル：膵癌家族歴 (B)，遺伝性膵癌症候群 (B)，遺伝性膵炎 (C)，糖尿病 (B)，肥満 (B)，慢性膵炎 (B)，喫煙 (B)，アルコール (C)，職業 (B)，
合意率：100%]

3. 膵管内乳頭粘液性腫瘍と膵嚢胞は，膵癌の前癌病変として慎重な経過観察を行うことを提案する。

[推奨の強さ：2，エビデンスレベル：C，合意率：100%]

慢性膵炎患者は一般人口と比較して

悪性新生物による標準化死亡比が2倍

膵癌による標準化死亡比が7倍

難治性膵疾患に関する調査研究班 平成19年度総括・分担研究報告書

慢性膵炎の診断後2年以上の症例では膵癌発生率は11.8倍

難治性膵疾患に関する調査研究 平成24年度総括・分担研究報告書

5. 慢性膵炎 (エビデンスレベル：B)

慢性膵炎の初回診断から2年以内は潜在する膵癌によって慢性膵炎と診断されている可能性が否定できない。診断から2年以内のものを除外した慢性膵炎患者を対象として行われたわが国の多施設共同後ろ向き研究の結果、膵癌の標準化罹患比は11.8と高く、膵切除術とドレナージ術を含めた外科治療は膵癌の発生を有意に低下させたと報告された¹⁸⁾。デンマークの前向き研究における慢性膵炎患者の膵癌発生率は年齢と性別をマッチさせた対照群と比べて6.9倍高く、登録後2～4年以内では14.6倍、5～16年では4.8倍である¹⁹⁾。

慢性膵炎の臨床診断基準

慢性膵炎臨床診断基準 2009

厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班
日本膵臓学会
日本消化器病学会

慢性膵炎の定義と分類

定義：

膵臓の内部に不規則な線維化、細胞浸潤、実質の脱落、肉芽組織などの慢性変化が生じ、進行すると膵外分泌・内分泌機能の低下を伴う病態である。膵内部の病理組織学的変化は、基本的には膵臓全体に存在するが、病変の程度は不均一で、分布や進行性も様々である。これらの変化は、持続的な炎症やその遺残により生じ、多くは非可逆性である。

慢性膵炎では、腹痛や腹部圧痛などの臨床症状、膵内・外分泌機能不全による臨床症候を伴うものが典型的である。臨床観察期間内では、無痛性あるいは無症候性の症例も存在し、このような例では、臨床診断基準をより厳密に適用すべきである。慢性膵炎を、成因によってアルコール性と非アルコール性に分類する。自己免疫性膵炎と閉塞性膵炎は、治療により病態や病理所見が改善する事があり、可逆性である点より、現時点では膵の慢性炎症として別個に扱う。

分類：

- ・アルコール性慢性膵炎
- ・非アルコール性慢性膵炎（特発性、遺伝性、家族性など）

注1. 自己免疫性膵炎および閉塞性膵炎は、現時点では膵の慢性炎症として別個に扱う。

早期・可逆性の病態を拾い上げ、
早期診断、早期治療導入を目標として

「早期慢性膵炎」
の疾患概念が提唱された

慢性膵炎臨床診断基準

慢性膵炎の診断項目

- | | |
|-----------|----------------------------|
| ①特徴的な画像所見 | ③反復する上腹部痛発作 |
| ②特徴的な組織所見 | ④血中または尿中膵酵素値の異常 |
| | ⑤膵外分泌障害 |
| | ⑥1日80g以上（純エタノール換算）の持続する飲酒歴 |

慢性膵炎確診：a、bのいずれかが認められる。

- ①または②の確診所見。
- ①または②の準確診所見と、③④⑤のうち2項目以上。

慢性膵炎準確診：

- ①または②の準確診所見が認められる。

早期慢性膵炎：

- ③～⑥のいずれか2項目以上と早期慢性膵炎の画像所見が認められる。

注2. ①、②のいずれも認めず、③～⑥のいずれかのみ2項目以上有する症例のうち、他の疾患が否定されるものを慢性膵炎疑診例とする。疑診例には3か月以内にEUSを含む画像診断を行うことが望ましい。

注3. ③または④の1項目のみ有し早期慢性膵炎の画像所見を示す症例のうち、他の疾患が否定されるものは早期慢性膵炎の疑いがあり、注意深い経過観察が必要である。

付記. 早期慢性膵炎の実態については、長期予後を追跡する必要がある。

早期慢性膵炎の臨床診断基準

慢性膵炎臨床診断基準

慢性膵炎の診断項目	
①特徴的な画像所見	③反復する上腹部痛発作
②特徴的な組織所見	④血中または尿中膵酵素値の異常
	⑤膵外分泌障害
	⑥1日80g以上（純エタノール換算）の持続する飲酒歴
慢性膵炎確定：a, bのいずれかが認められる。 a. ①または②の確定所見。 b. ①または②の確定所見と、③④⑤のうち2項目以上。	
慢性膵炎準確定： ①または②の準確定所見が認められる。	
早期慢性膵炎： ③～⑥のいずれか2項目以上と早期慢性膵炎の画像所見が認められる。	

- 注2. ①, ②のいずれも認めず, ③～⑥のいずれかのみ2項目以上有する症例のうち, 他の疾患が否定されるものを慢性膵炎疑診例とする。疑診例には3か月以内にEUSを含む画像診断を行うことが望ましい。
- 注3. ③または④の1項目のみ有し早期慢性膵炎の画像所見を示す症例のうち, 他の疾患が否定されるものは早期慢性膵炎の疑いがあり, 注意深い経過観察が必要である。
- 付記. 早期慢性膵炎の実態については, 長期予後を追跡する必要がある。

早期慢性膵炎の画像所見

- a. bのいずれかが認められる。
- a. 以下に示すEUS所見7項目のうち, (1)～(4)のいずれかを含む2項目以上が認められる。
- (1) 蜂巢状分葉エコー (Lobularity, honeycombing type)
 - (2) 不連続な分葉エコー (Nonhoneycombing lobularity)
 - (3) 点状高エコー (Hyperechoic foci; non-shadowing)
 - (4) 索状高エコー (Stranding)
 - (5) 嚢胞 (Cysts)
 - (6) 分枝膵管拡張 (Dilated side branches)
 - (7) 膵管辺縁高エコー (Hyperechoic MPD margin)
- b. ERCP像で, 3本以上の分枝膵管に不規則な拡張が認められる。

慢性膵炎のEUS診断

Rosemont分類

膵実質所見

Hyperechoic foci with shadowing

Lobularity with honeycombing

without honeycombing

Hyperechoic foci without shadowing

Stranding

Cysts

膵管所見

Main pancreatic ductal calculi

Irregular main pancreatic ductal contour

Main pancreatic ductal dilation

Dilated side branches

Hyperechoic main pancreatic ductal margin



Figure 4. Pancreatic parenchyma demonstrating honeycombing lobularity.



Figure 5. Nonshadowing hyperechoic foci within the parenchyma.



Figure 7. Pancreatic parenchyma with stranding (hyperechoic lines >3 mm in multiple directions).

(Cotalano MF, et al. Gastrointestinal Endosc 2009)

・早期慢性膵炎の診断に関する学会報告

2016年 第47回日本膵臓学会大会

International Consensus (Moderator: Dr Shimosegawa)

早期慢性膵炎の診断バイオマーカーの研究

線維化マーカーであるコラーゲン3ペプチド

便中エラスターゼ

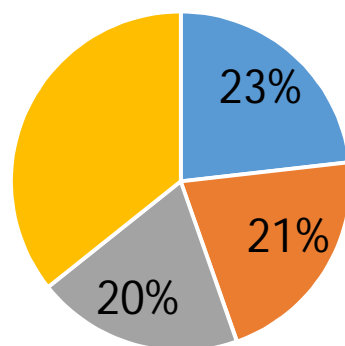
血清リパーゼ

EUS診断 inter investigator variance

MRCP・エラストグラフィーの有用性

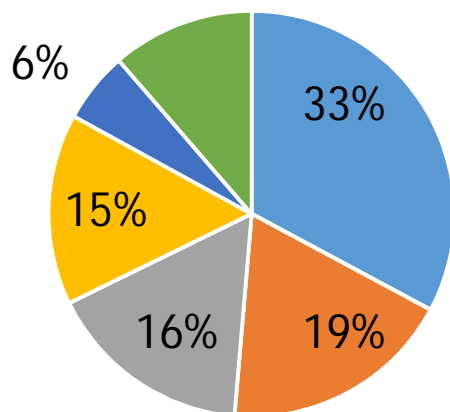
超音波内視鏡検査の対象疾患

2014年度 (56例)



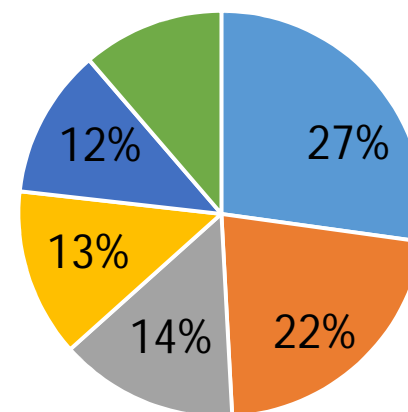
■ 消化管粘膜下腫瘍 ■ 膵のう胞 ■ 膵腫瘍 ■ その他

2015年度 (335例)



■ 膵のう胞 ■ 胆道腫瘍 ■ 膵腫瘍
■ 消化管粘膜下腫瘍 ■ 総胆管結石疑い ■ その他

2016年度 (478例)



■ 膵のう胞 ■ 膵腫瘍 ■ 胆道腫瘍
■ 消化管粘膜下腫瘍 ■ 総胆管結石疑い ■ その他

膵癌早期診断に関するメタボローム解析の有用性

Capillary electrophoresis mass spectrometry-based saliva metabolomics identified oral, breast and pancreatic cancer-specific profiles

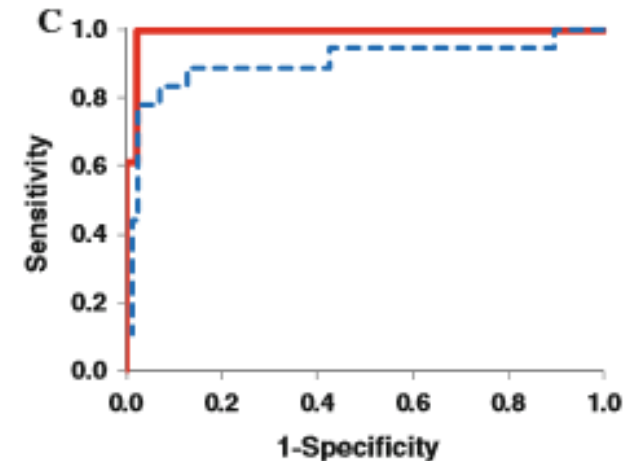
Masahiro Sugimoto · David T. Wong ·
Akiyoshi Hirayama · Tomoyoshi Soga ·
Masaru Tomita

Received: 8 April 2009 / Accepted: 18 August 2009 / Published online: 10 September 2009
© The Author(s) 2009. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract Saliva is a readily accessible and informative biofluid, making it ideal for the early detection of a wide range of diseases including cardiovascular, renal, and autoimmune diseases, viral and bacterial infections and, importantly, cancers. Saliva-based diagnostics, particularly those based on metabolomics technology, are emerging and offer a promising clinical strategy, characterizing the association between salivary analytes and a particular disease. Here, we conducted a comprehensive metabolite analysis of saliva samples obtained from 215 individuals (69 oral, 18 pancreatic and 30 breast cancer patients, 11 periodontal disease patients and 87 healthy controls) using capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry (CE-TOF-MS). We identified 57 principal metabolites that can be used to accurately predict the probability of being affected by each individual disease. Although small but significant correlations were found between the known

patient characteristics and the quantified metabolites, the profiles manifested relatively higher concentrations of most of the metabolites detected in all three cancers in comparison with those in people with periodontal disease and control subjects. This suggests that cancer-specific signatures are embedded in saliva metabolites. Multiple logistic regression models yielded high area under the receiver-operating characteristic curves (AUCs) to discriminate healthy controls from each disease. The AUCs were 0.865 for oral cancer, 0.973 for breast cancer, 0.993 for pancreatic cancer, and 0.969 for periodontal diseases. The accuracy of the models was also high, with cross-validation AUCs of 0.810, 0.881, 0.994, and 0.954, respectively. Quantitative information for these 57 metabolites and their combinations enable us to predict disease susceptibility. These metabolites are promising biomarkers for medical screening.

膵癌症例 vs. 健常者
8つの代謝物を同定
ROC曲線下面積 0.993



早期慢性膵炎診断に関するメタボローム解析の報告はない

研究目的

- ・メタボローム解析を用いた早期慢性膵炎の疾患概念の確立
早期慢性膵炎と慢性膵炎症例との
メタボロームプロファイルの比較検討
- ・メタボロームプロファイルによる早期慢性膵炎診断法の開発
早期慢性膵炎症例特有のメタボロームプロファイルを抽出
疾患診断能の検討
- ・早期慢性膵炎発症に関する職場ストレスおよび精神的ストレス
関与の検討
勤労者における早期慢性膵炎スクリーニングの新たな指標の開発

研究対象

- ・アルコール性慢性膵炎患者
- ・アルコール性早期慢性膵炎患者
- ・健常ボランティア(飲酒群, 非飲酒群) 各20名

研究方法

- ・被検者からの血漿, 血清, 尿, 唾液の採取
- ・共同研究者 杉本昌弘博士によるメタボローム解析
- ・問診表(Job Content Questionnaire, Self-rating Depression Scale)を用いた職場ストレス, 精神的ストレス評価

研究目的

- ・メタボローム解析を用いた早期慢性膵炎の疾患概念の確立
早期慢性膵炎と慢性膵炎症例との
メタボロームプロファイルの比較検討
- ・メタボロームプロファイルによる早期慢性膵炎診断法の開発
早期慢性膵炎症例特有のメタボロームプロファイルを抽出
疾患診断能の検討
- ・早期慢性膵炎発症に関する職場ストレスおよび精神的ストレス
関与の検討
勤労者における早期慢性膵炎スクリーニングの新たな指標の開発

研究目的

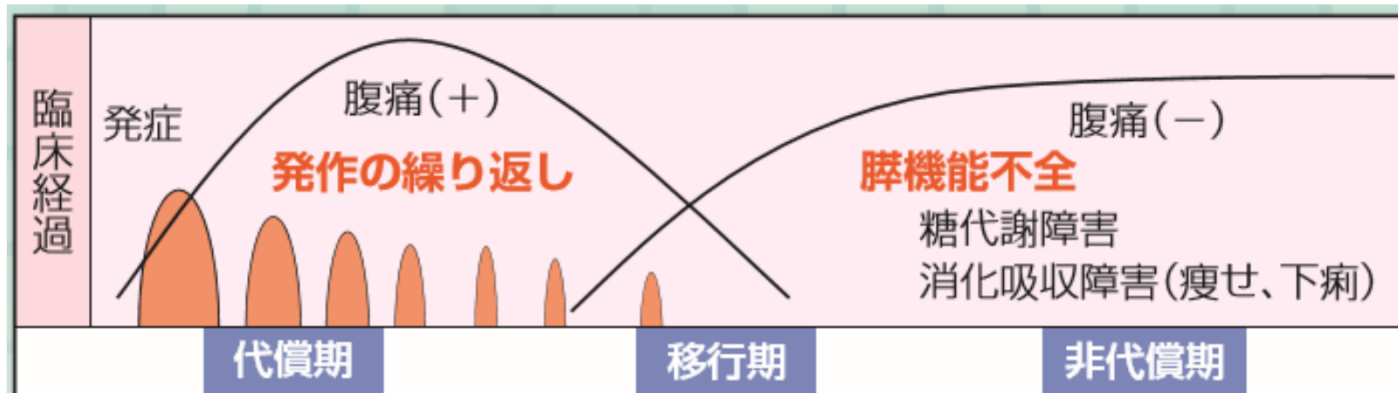
- ・メタボローム解析を用いた早期慢性膵炎の疾患概念の確立
早期慢性膵炎と慢性膵炎症例との
メタボロームプロファイルの比較検討
- ・メタボロームプロファイルによる早期慢性膵炎診断法の開発
早期慢性膵炎症例特有のメタボロームプロファイルを抽出
疾患診断能の検討
- ・早期慢性膵炎発症に関する職場ストレスおよび精神的ストレス
関与の検討
勤労者における早期慢性膵炎スクリーニングの新たな指標の開発

慢性膵炎とストレス

慢性膵炎臨床診断基準

慢性膵炎の診断項目	
①特徴的な画像所見	③反復する上腹部痛発作
②特徴的な組織所見	④血中または尿中膵酵素値の異常
	⑤膵外分泌障害
	⑥1日80g以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴
慢性膵炎確定：a, bのいずれかが認められる。	
a. ①または②の確定所見。	
b. ①または②の確定所見と、③④⑤のうち2項目以上。	
慢性膵炎準確定：	
①または②の準確定所見が認められる。	
早期慢性膵炎：	
③～⑥のいずれか2項目以上と早期慢性膵炎の画像所見が認められる。	
注2. ①, ②のいずれも認めず, ③～⑥のいずれかのみ2項目以上有する症例のうち, 他の疾患が否定されるものを慢性膵炎疑診例とする。疑診例には3か月以内にEUSを含む画像診断を行うことが望ましい。	
注3. ③または④の1項目のみ有し早期慢性膵炎の画像所見を示す症例のうち, 他の疾患が否定されるものは早期慢性膵炎の疑いがあり, 注意深い経過観察が必要である。	
付記. 早期慢性膵炎の実態については, 長期予後を追跡する必要がある。	

腹部症状と慢性膵炎の進行は必ずしもparallelではない



慢性膵炎診療ガイドラインより

SF-36 (健康関連QOL)

健康状態に関する質問票

例えば症状に関して

質問

過去1か月の間に、体の痛みをどれくらい感じましたか？

全然なかった:1, かすかな痛み:2, 軽い痛み:3

中くらいの痛み:4, 強い痛み:5, 非常に激しい痛み:6

質問

過去1か月の間に、いつもの仕事(家事も含みます)が痛みのためにどのくらい妨げられましたか？

全然妨げられなかった:1, わずかに妨げられた:2

少し妨げられた:3, かなり:4, 非常に:5

慢性膵炎とストレス

・早期慢性膵炎発症に関する職場ストレスおよび精神的ストレス 関与の検討

勤労者における早期慢性膵炎スクリーニングの新たな指標の開発

ストレスと膵炎の因果関係を検討するための案

SF-36等を用いた健康関連QOLの評価(病期進行に伴うQOLの変化)

QOLの低下の有無を評価することで、

ストレス→膵炎 か 膵炎→QOL低下→ストレス か区別できる？

早期慢性膵炎発症とストレスの関連性を明らかにすることで、早期慢性膵炎の
ハイリスク群を抽出することが目的

→ 因果関係の検証, 証明は必須でないかもしれない