

脂肪性膵疾患の新規診断法 の探索とその病態の解明

研究責任者：金子 麗奈（関東労災病院 消化器内科 副部長）

研究分担者：鎌田 健太郎（関東労災病院 消化器内科 副部長）

関野 雄典（横浜労災病院 消化器内科 部長）

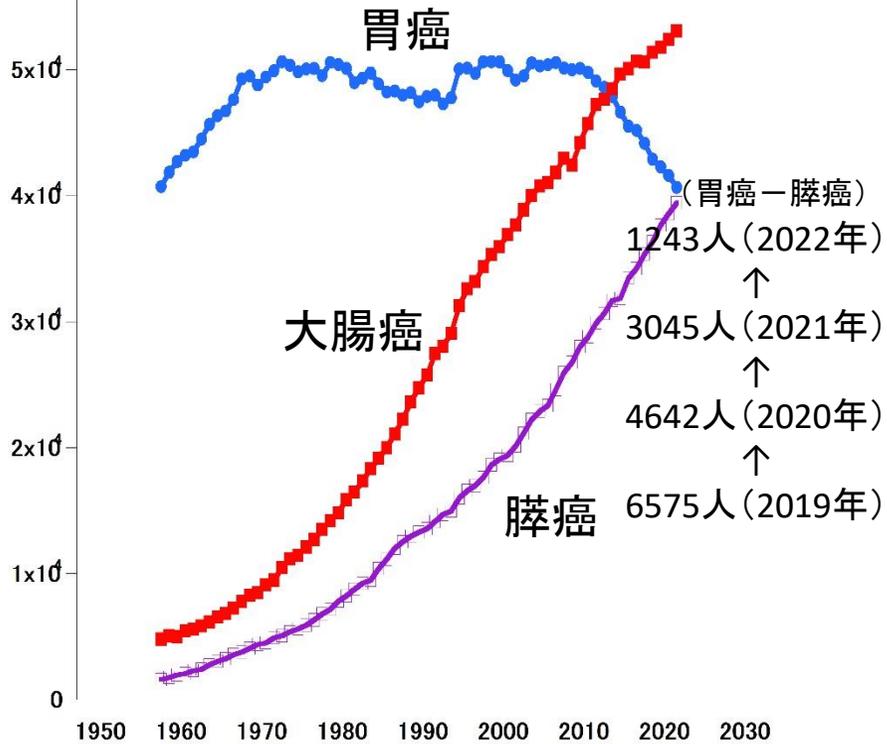
須田 貴広（関西労災病院 消化器内科 副部長）

法水 淳（大阪労災病院 消化器内科 部長）

眞嶋 浩聡（自治医科大学附属さいたま医療センター 消化器内科 教授）

膵臓の脂肪に着目した背景

部位別がん死亡数(がん情報サービス)

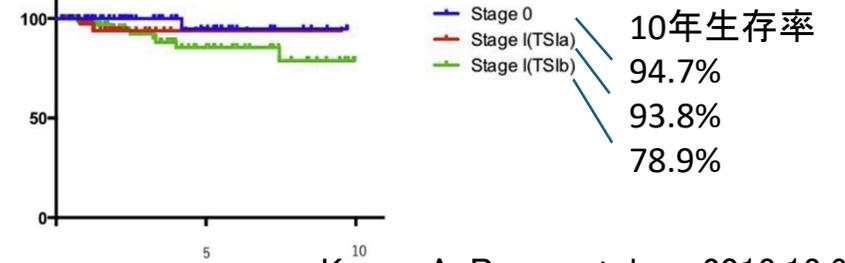


早期診断の重要性

JPS 第6版による分類

2006～2015年診断

- Stage 0 51症例
- Stage I 149症例



Kanno A. Pancreatology 2018;18:61-67

診断のきっかけ

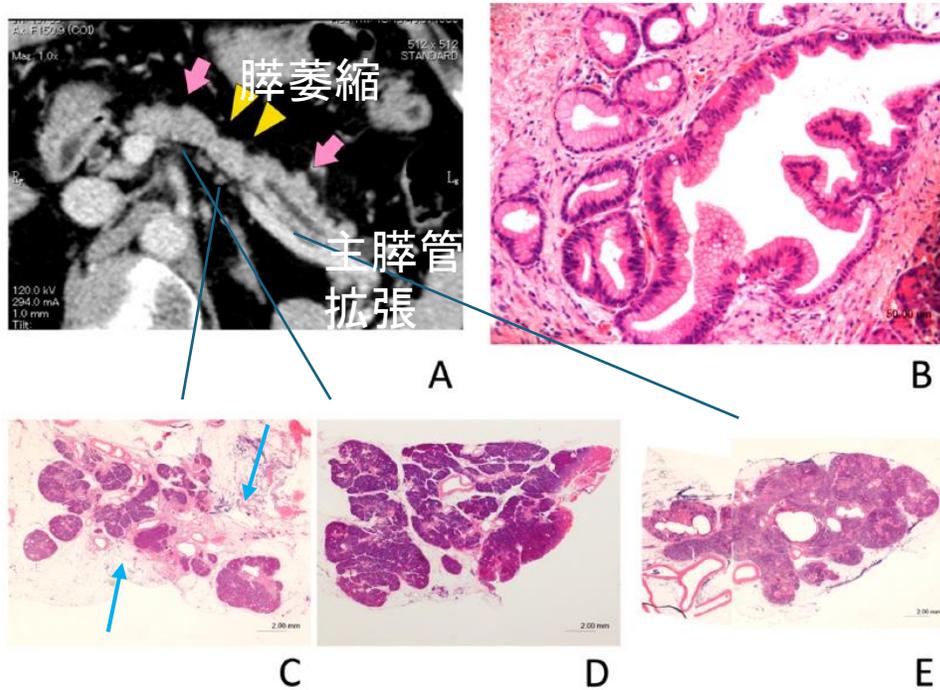
- 25%: 症状(腹痛>>背部痛>悪心、下痢、黄疸)
- 17%: 健康診断(腹部US>>腫瘍マーカー)
- 50%: 他疾患のスクリーニング(CT, US>>MRI, ERCP, EUS)

膵臓の間接所見

- 主膵管拡張
- 膵萎縮
- 嚢胞性病変

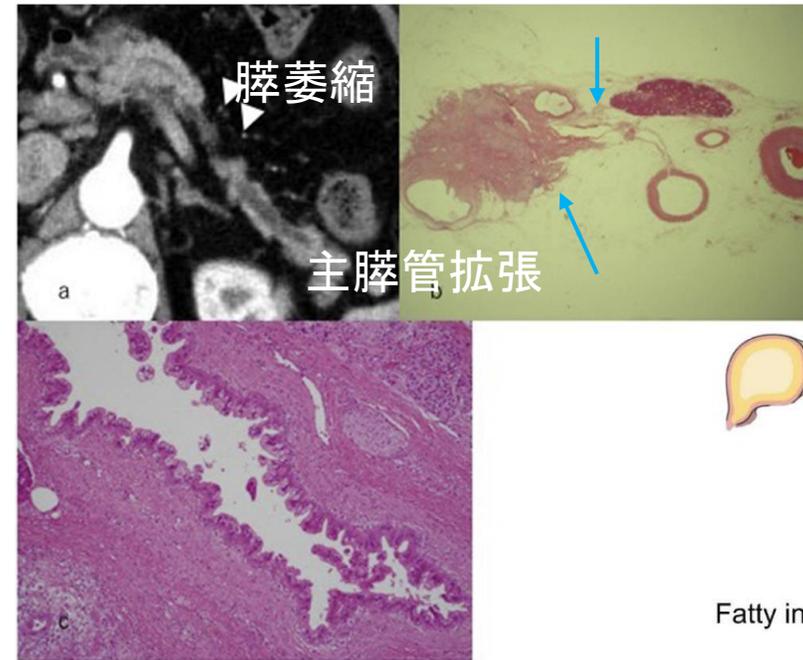
膵臓の脂肪に着目した背景

Stage 0 (carcinoma in situ)

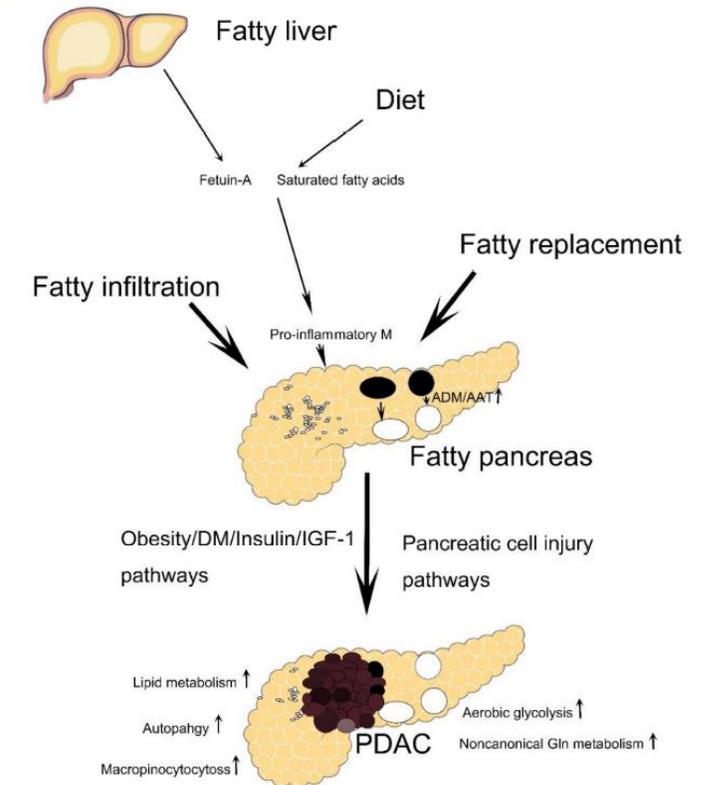


Diagnostics 2020;10:445

Stage I PDAC



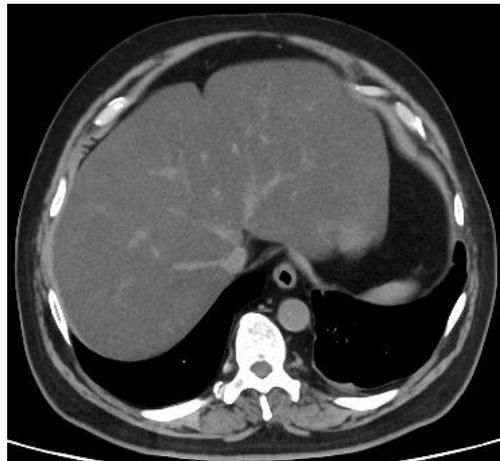
Kanno A. Pancreatology 2018;18:61-67



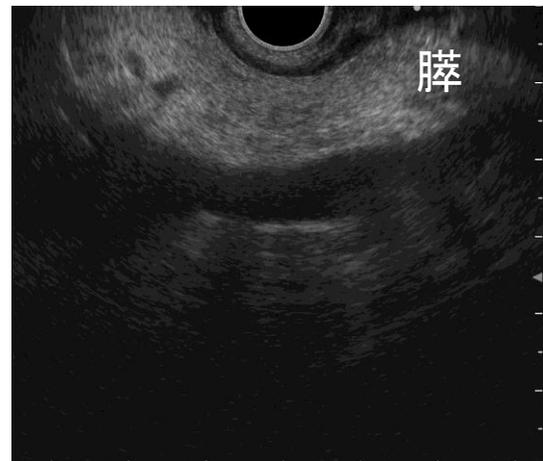
Biomedicines 2022;10:692 Figure 1. The proposed link between fatty pancreas and pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC).

背景：肝疾患と膵疾患の類似性

疾患	肝臓	膵臓
ウイルス性	HBV、HCV	ムンプス、コクサッキー
アルコール関連	アルコール性肝障害（ALD）	急性膵炎、慢性膵炎
自己免疫性	自己免疫性肝炎	自己免疫性膵炎
代謝関連	MASLD、MASH	脂肪性膵疾患



脂肪肝(単純CT)



脂肪膵(超音波内視鏡)

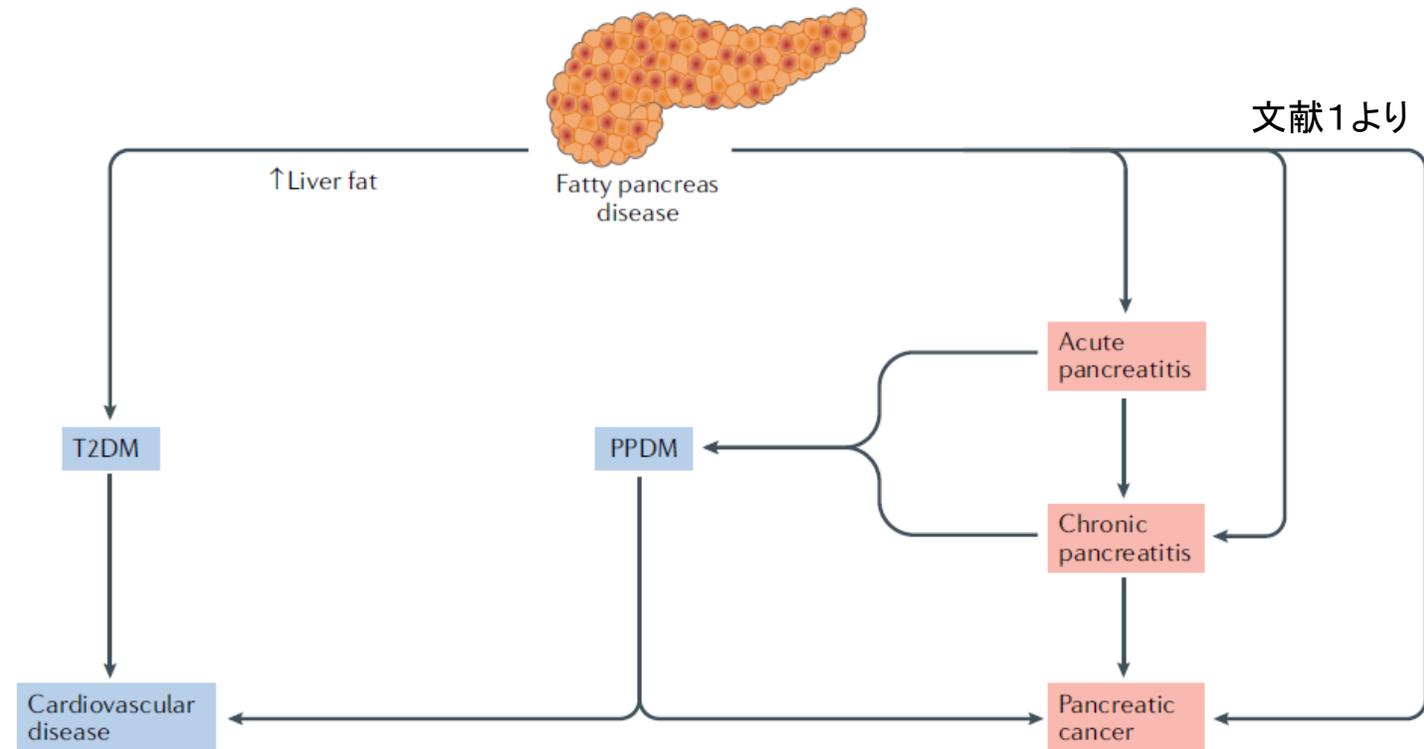
あまり着目されていない、名称も様々

- Fatty pancreas disease (FPD)
- Intra-pancreas fat deposition (IPFD)
- Pancreatic steatosis
- Pancreatic lipomatosis
- Fatty infiltration of the pancreas
- Non-alcoholic fatty pancreas
- Pancreatic fat accumulation

脂肪性膵疾患 (Steatotic Pancreas Disease, SPD)

様々な疾患との関連

- 心血管疾患
- 2型糖尿病
- 急性/慢性膵炎
- 胆石性膵炎の発症、重症度
- 膵内分泌・外分泌機能不全
- 術後膵液瘻
- 膵悪性腫瘍

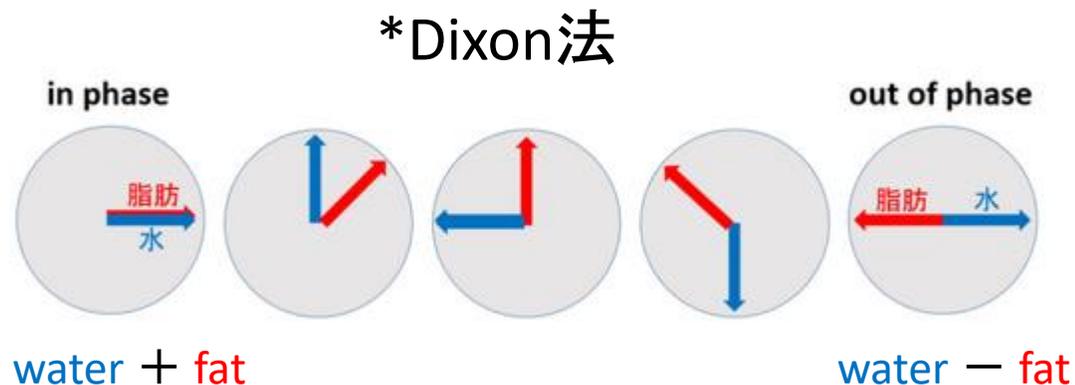


1. Petrov MS. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2022;19:153-168
2. Wagner R. Nat Rev Endocrinol. 2022;18:43-54
3. Kuan LL. Pancreatolgy 2020;20:1056-1061.
4. Tirkes T. Pancreas 2019;48:420-426.
5. Martin S. Diabetes Care 2022;45:460-468.
6. Yamazaki H. J Gastroenterol. 2020;55:712-721.
7. Takahashi M. Cancer Sci. 2018;109:3013-3023.
8. Aune D. Ann Oncol. 2012;23(4):843-52
9. Renehan AG. Lancet 2008;371(9612):569-78
10. Arnold M. Lancet Oncol. 2015;16(1):36-46

脂肪性膵疾患 (Steatotic Pancreas Disease, SPD)

提唱されている診断方法

- 単純CT: CT値、CT値の比(膵/脾など)
- ^1H -MRS (MR spectroscopy): 特殊な撮影方法
- MRI: Dixon法*
- EUS: Echogenicity比(膵/脾、膵/腎皮質)
- US: Echogenicity比(膵/腎皮質、膵/肝 + 肝/腎皮質)

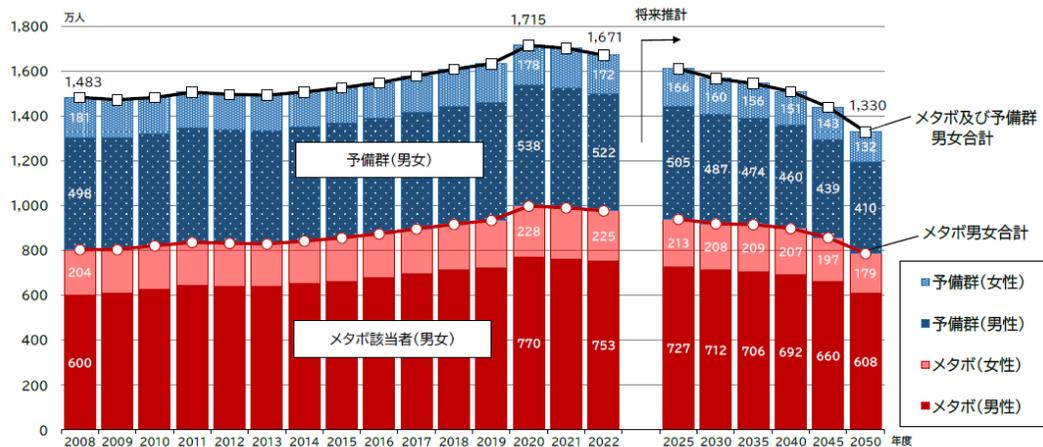


in phase + out of phase = 2 water: 水画像
(脂肪抑制画像)

in phase - out of phase = 2 fat: 脂肪画像

脂肪性膵疾患 (Steatotic Pancreas Disease, SPD) を診断するメリット

資料 5 2050 年度に向けたメタボ人口の推移(推計)



(出所)各年度の厚生労働省「特定健康診査・特定保健指導の実施状況」、総務省統計局「人口推計(10月1日現在)」、国立社会保障・人口問題研究所「日本の将来推計人口(令和5年推計)」より第一生命経済研究所作成
(注)2025年度以降の将来推計人口は出生中位(死亡中位)、性・年齢階級別のメタボ該当者及び予備群の割合は2022年度実績で一定と仮定。四捨五入の関係からメタボ及び予備群男女合計は各人数の合計と一致しない。

第一生命経済研究所ビジネス環境レポート 2024.5
<https://www.dlri.co.jp/report/ld/340286.html>

2022年度特定健診受診者(3017万人)中
 メタボリック症候群該当者(男性13.3%、女性3.2%)
 予備軍該当者(男性9.7%、女性2.6%)

厚生労働省「令和4年(2022)特定健康診査、特定保健指導の実施状況」
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/newpage_00045.html

メタボリック症候群

- 様々な疾患との関連
- 職場ストレス、精神的ストレス(抑うつ度)とも相関
- 勤労者の健康状態の指標
- 治療介入の重要性

SPD

- 膵臓に表出されたメタボリック症候群の表現型?
- SPDはSLDと関連するが、関連しない点もある(糖尿病との関連、脂肪蓄積の様式)
- 様々な疾患との関連(心血管疾患、糖尿病、各種膵疾患)

- **メタボリック症候群やSLDだけでは評価できない新たな健康状態の指標の可能性**
- **各種膵疾患を含めた様々な疾患との関連の可能性**
- **治療介入(食事指導、運動療法、薬物療法)への期待**

研究の概要

1. 研究開発領域 : 労働者の健康支援
2. 研究開発テーマ : 脂肪性膵疾患の新規診断法の探索とその解明
3. 研究開発予定期間 : 令和7年4月1日～令和10年3月31日
4. 研究責任者 : 金子 麗奈 (関東労災病院 消化器内科 副部長)
研究分担者 : 鎌田 健太郎 (関東労災病院 消化器内科 副部長)
関野 雄典 (横浜労災病院 消化器内科 部長)
須田 貴広 (関西労災病院 消化器内科 副部長)
法水 淳 (大阪労災病院 消化器内科 部長)
真嶋 浩聡 (自治医大附属さいたま医療センター 消化器内科 教授)
5. 今回予定する研究課題
研究1: 臨床的パラメーターを加味したSPDの簡便で明瞭な診断法の創出・提案
研究2: SPDの自然史の解明
研究3: 動物モデルを用いたSPDの病態の解明

研究1: 臨床的パラメーターを加味したSPD の簡便で明瞭な診断法の創出・提案

SPDの診断法

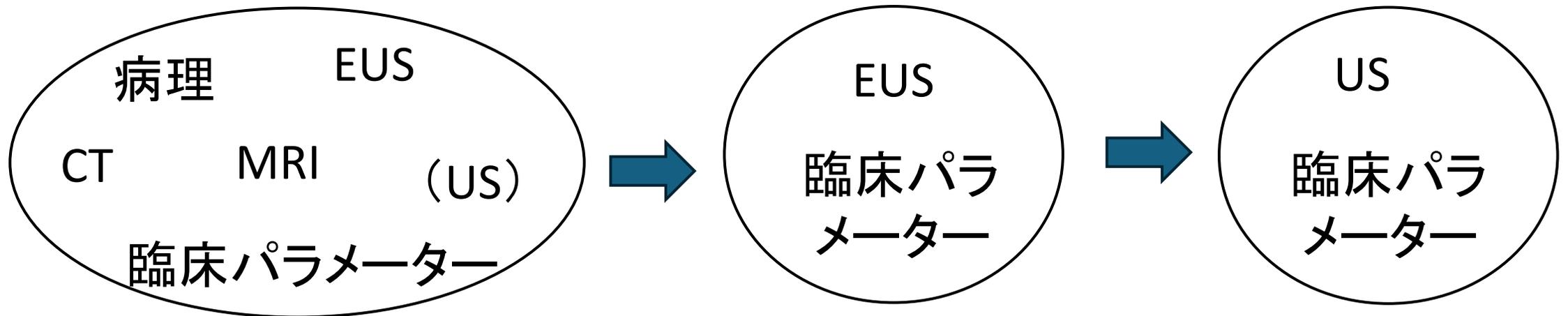
病理: **ゴールドスタンダード**、侵襲性

CT、MRI: **病理学的裏付け**、汎用性、費用、被曝(CT)

EUS: **優れた空間分解能**、汎用性、侵襲性、費用

US: **汎用性**、不確実性(全体を評価できる人が少ない、観察しづらい症例あり)

⇒ 汎用性に優れたUSの診断能を向上できないか？



研究1: 臨床的パラメーターを加味したSPD の簡便で明瞭な診断法の創出・提案

対象: 2018-2023年の6年間に遠位胆管癌に対して外科的手術を行った症例(約170症例)

根拠となる論文 ORIGINAL ARTICLE

OPEN

Pancreas 2021;50:1173-1179

A Comparative Study of Endoscopic Ultrasonography and Histopathology Images for the Diagnosis of Early Chronic Pancreatitis

Masanari Sekine, MD, PhD,* Akira Tanaka, MD, PhD,† Maho Akimoto, MD,† Takaya Miura, MD,* Junichi Fujiwara, MD,* Hiroshi Noda, MD, PhD,‡ Toshiki Rikiyama, MD, PhD,‡ Hirohide Ohnishi, MD, PhD,§ and Hirosato Mashima, MD, PhD*

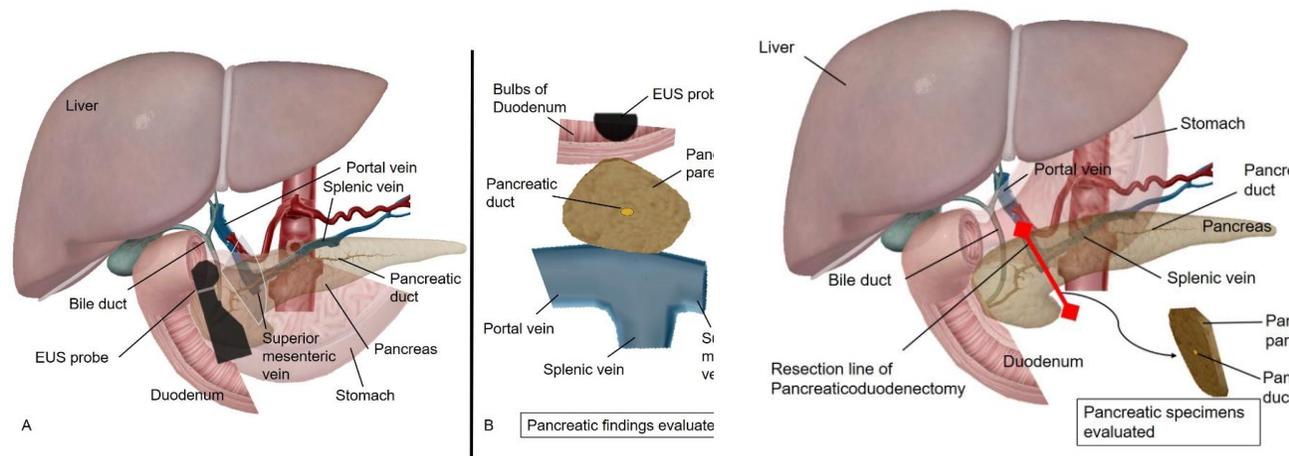
TABLE 3. The Sensitivity, Specificity, Accuracy, PPV, NPV, and P Values Between Items of the EUS Findings and the Pathology Findings

	Sensitivity, %	Specificity, %	Accuracy, %	PPV, %	NPV, %	P
EUS findings (overall)* and pathological findings (overall)†	100	83.3	91.7	85.7	100	0.00054
Hyp and the following:						
inf	100	50	58.3	28.6	100	0.57
atr	100	55.6	66.7	42.9	100	0.47
fib	100	62.5	75	57.1	100	0.14
Lob and the following:						
inf	100	80	83.3	50	100	0.085
atr	100	88.9	91.7	75	100	0.0034
fib	75	87.5	83.3	75	87.5	0.017
H-MPD and t-MPD	100	75	83.3	66.7	100	0.063

*Endoscopic ultrasonography findings (overall): the presence of 2 or more of the 4 findings (Hyp, Lob, H-MPD, dilated side branches), including either Lob or Hyp, was scored as present and otherwise as absent.

†Pathological findings (overall): The presence of any of the 4 criteria (fib, atr, inf, t-MPD) was scored as present (+), and otherwise as absent (-).

遠位胆管がん手術症例 (n=12)の膵臓はnaïveな状態であり、EUS像と病理像を詳細に比較検討することにより、
EUS 分葉エコー ⇔ 病理 萎縮や線維化
主膵管境界高エコー ⇔ 壁肥厚
相関することを明らかにした。



研究1: 臨床的パラメーターを加味したSPD の簡便で明瞭な診断法の創出・提案

方法: Cox回帰分析などの統計解析 ⇒ 簡便で明瞭な診断法の創出・提案

- **画像所見**

CT : 膵臓、肝臓、脾臓のCT値、比

MRI : Dixon法に基づいた脂肪分画の値

EUS : 膵臓、脾臓、肝臓、腎皮質のechogenicityの比

US : 膵臓、脾臓、肝臓、腎皮質のechogenicityの比

- **病理像**: 脂肪化の程度、局在

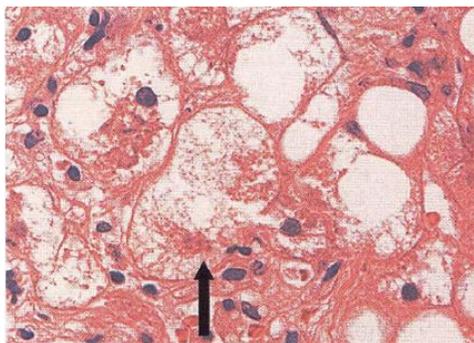
- **各種臨床パラメーター**: 患者情報(年齢、性別、喫煙・飲酒歴、既往症、合併症、内服薬等)、身体所見(身長、体重、BMI等)、臨床検査所見(血液学的検査(赤血球、白血球、血小板等)、生化学検査(総蛋白、アルブミン、AST、ALT、総ビリルビン、クレアチニン、血糖、総コレステロール、中性脂肪、HbA1c等))

参考: NAFLDスコア、NAFLDファイブロシスコア、FIB-4インデックス

研究1: 臨床的パラメーターを加味したSPD の簡便で明瞭な診断法の創出・提案

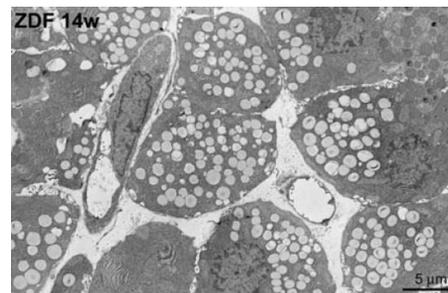
ヒト膵腺房細胞には脂肪滴が蓄積しないのか？

ヒト肝臓: 細胞内脂肪沈着



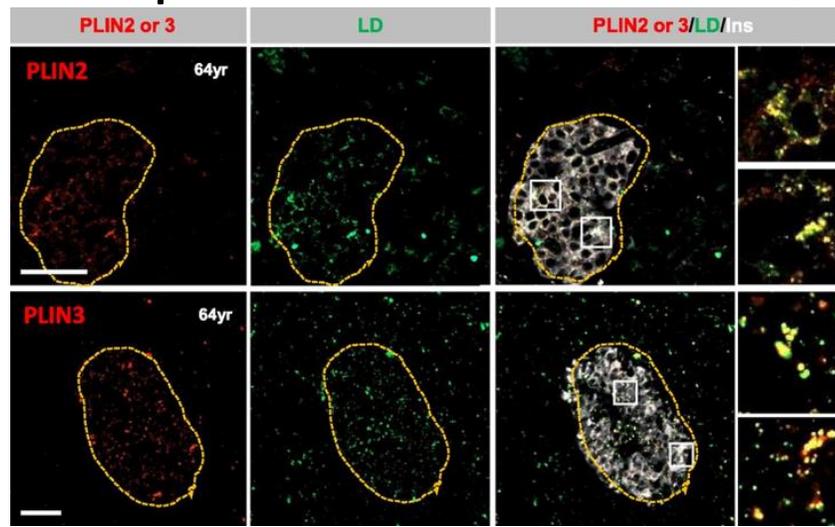
肝臓 200;45:58-65

齧歯類の膵腺房細胞には脂肪滴の蓄積



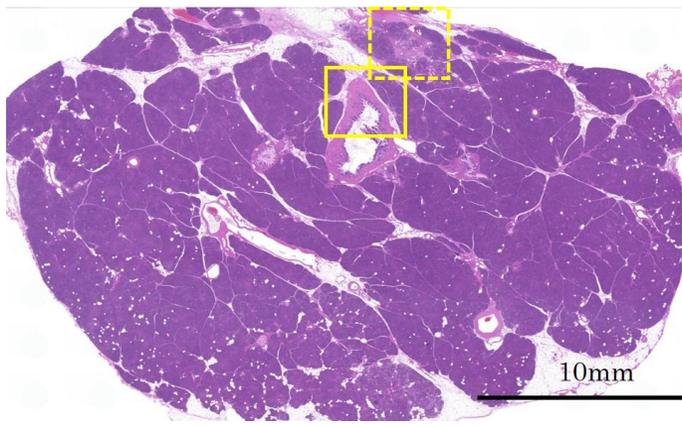
Int J Obes
2010;34:396-400

ヒト膵β細胞には脂肪滴の蓄積



Diabetes
2020;69:
342-354

ヒト膵臓: 小葉内、小葉間、小葉外脂肪沈着



自験例

研究2:SPDの自然史の解明

膵臓の画像所見はダイナミックに変化する

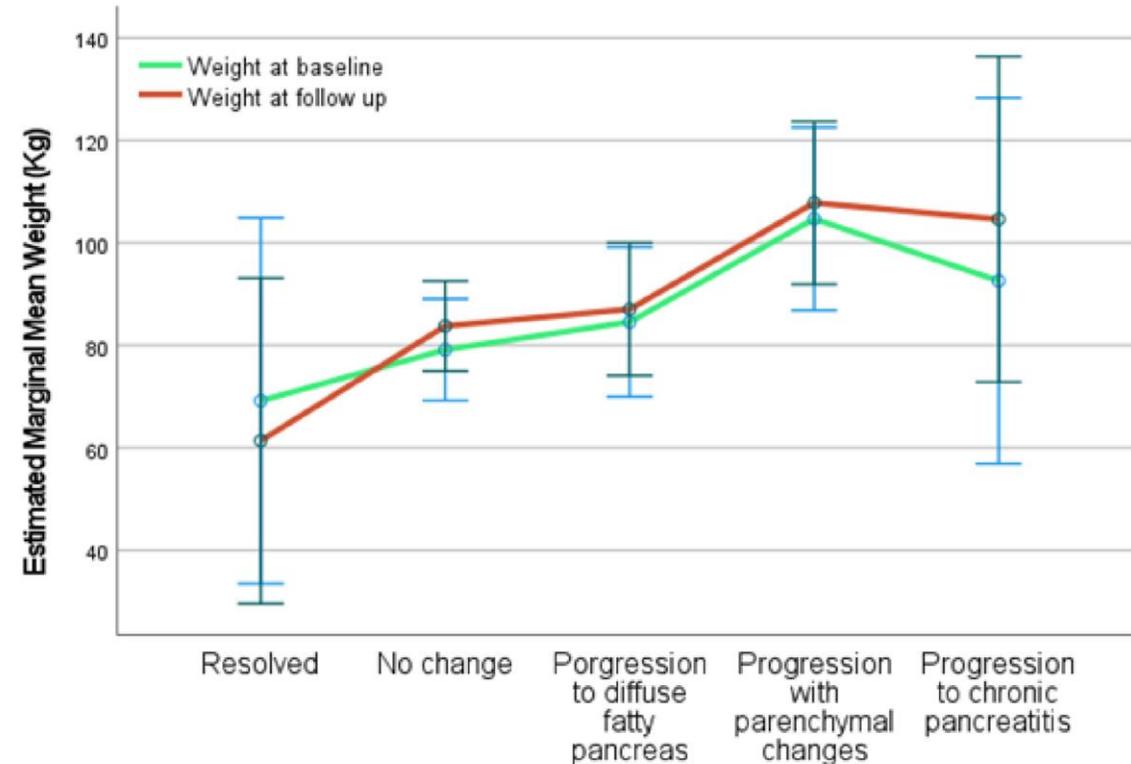
- 39症例 51.2 ± 12.3歳
体重80.2 ± 17.8Kg
- 観察期間 34.3 ± 10.4カ月
- 観察方法 EUS, CT, MRI
- 結果 44%膵実質像が悪化
4%が改善



SPDの有病率が16-35%*であることを考えると、ある一定数を3年以上追跡すれば、SPDの発症、軽快、増悪を観察することが出来ると考えられる。

(*Nature Rev Endocrinol. 2022; 18:43-54)

Pancreatology 2022;22:1187-1194



	Mean Difference in weight (Kg)	Std. Error
Resolved	- 7.800	14.809
Progression to diffuse fatty pancreas	+ 2.483	6.046
Progression with parenchymal changes	+ 8.125	7.404
Progression to chronic pancreatitis	+ 12.000	14.809

研究2:SPDの自然史の解明

対象:膵管内乳頭状粘液性腫瘍(IPMN)-low riskや非手術腹部大動脈瘤に対して2018年以降に3年以上画像フォローを継続している症例(約500症例)

設定根拠

- IPMN症例のうち、high risk stigmata(閉塞性黄疸、5mm以上の造影される壁在結節、主膵管径10mm以上、細胞診擬陽性以上)やworrisome features(嚢胞径3cm以上、5mm未満の造影される壁在結節、嚢胞壁肥厚、主膵管径5-9mm、膵萎縮を伴った膵管の径不同、リンパ節腫脹、嚢胞径の増大2.5mm以上/年)を有する症例は除外する。
- IPMN-low risk症例:半年~1年毎にEUS or MRI or CT、腫瘍マーカーを含めた臨床パラメーターをフォローしていることが多い。
- 非手術腹部大動脈瘤:1年毎に腹部単純CTをフォローしていることが多い。

研究3: 動物モデルを用いたSPDの病態の解明

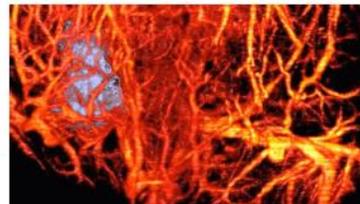
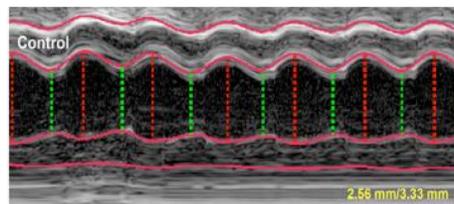
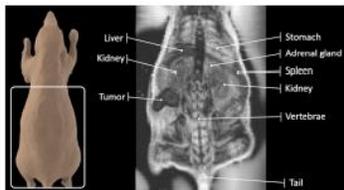
マウス: 高脂肪食を継続摂取させ、SPDを惹起し、US像と病理像の対比、経時的変化を追う。

実験的膵炎を惹起し、SPDが膵炎に及ぼす影響を検討する。

次世代超音波イメージングシステムVega

Vegaの特長

- ・ 小動物専用超音波イメージング装置
- ・ 3D超音波画像を取得
- ・ ハンズフリー設計で撮影中にオペレーターの介入が不要
- ・ ハイスループット撮影
- ・ 専用のソフトウェアによる解析
- ・ 再現性の高いデータを提供



Mashima H. 研究実績(基礎)

Sci Rep. 2023;13:22084.

Pancreas 2021;50:1173-1179.

Biochem Biophys Res Commun. 2020;526:692-698.

Biochem Biophys Res Commun. 2018;13:93-98.

Sci Rep. 2017;7:2817.

Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2016;2:767-782.

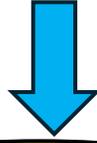
Pancreas 2014;43:909-916.

Biochem Biophys Res Commun. 2013;432:586-592.

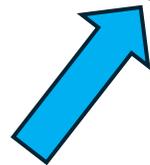
Dig Dis Sci. 2013;58:1207-1217.

Gastroenterology 2011;141:1102-1113.

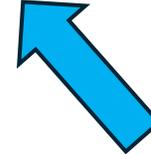
研究1. 臨床的パラメーターを加味したSPD
の簡便で明瞭な診断法の創出・提案



新たな勤労者の健康状態の指標
治療介入(栄養指導、運動療法、
薬物療法)
健康増進



研究2. SPDの自然史の解明



研究3. 動物モデルを用いたSPDの病態の解明