

博士論文

論文題目

MRI を用いた膵炎発症のリスクとなる
膵管破格についての新たな知見

氏名

山川 貴菜

目次

第1章 要旨.....	3
第2章 序文.....	4
<全体の序文>.....	4
<MRCP の膵管描出における有用性>.....	5
<膵管破格と膵炎>.....	6
<CNPH と膵管の破格>.....	10
<慢性膵炎とMRI>.....	12
第3章 Ansa pancreatica と急性膵炎発症の関連.....	13
第4章 Meandering main pancreatic duct、膵管癒合不全と Chronic nonpathological pancreatic hyperenzymemia の関連.....	35
第5章 慢性アルコール性膵炎と膵萎縮の形態の検討.....	55
第6章 全体の考察.....	74
第7章 謝辞.....	76
第8章 参考文献.....	77

第1章 要旨

磁気共鳴胆管膵管造影検査 (MRCP) を用いた retrospective case control study にて、膵管の破格である Ansa pancreatica と急性膵炎の関連を調べた。その結果、再発性膵炎と Ansa pancreatica の間に関連が認められ、Ansa pancreatica は再発性膵炎の原因となると考えられた。

同様に Chronic nonpathological pancreatic hyperenzymemia (CNPH) と膵管破格の関連を検討した。PD (Pancreas divisum) と MMPD (Meandering main pancreatic duct) と CNPH の間に関連が認められ、これらの破格は CNPH を来す可能性があると考えられた。

最後に慢性アルコール性膵炎の萎縮の形態について膵頭部、体部、尾部の萎縮の程度の差に着目し検討した。結果、萎縮は膵尾部側で強く認められることが判明し、慢性アルコール性膵炎の存在は膵頭部の萎縮に関連しないことが分かった。

第2章 序文

<全体の序文>

膵臓はその解剖学的特徴から、形態評価の手法が限定される臓器である。特に膵管形態の評価は、従来侵襲性の高い内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）で行われてきた。そのため、健常者において評価を行うことが難しく、case control study を施行することが困難であった。このため、臨床経験から膵疾患との関連が疑われている破格や形態変化に関し、その真の意義を明らかにすることが難しかった。

本研究では非侵襲的な Magnetic resonance imaging（MRI）、MRCP を用いることにより、多くの健常者のデータを入手し、各膵疾患における膵管破格や膵実質の形態変化の意義を検討した retrospective case control study を行う。

第1に Ansa pancreatica という稀な膵管の破格と急性膵炎の関連について検討する。第2に慢性的に血中の膵アミラーゼやリパーゼの上昇した、CNPH と呼ばれる病態と膵管破格との関連を明らかにする。最後に慢性アルコール性膵炎における膵萎縮の形態について、その特徴を明らかにする。

<MRCP の膵管描出における有用性>

MRCP は MRI の撮像法の一つであり、水を強調して描出する heavy T2 強調画像を用い、膵胆道系を描出する手法である。現在ではその非侵襲性から膵管評価の第一選択となっている。

ERCP は MRCP の普及以前は、膵管画像評価の第一選択であった。高い精度の画像を得ることが可能であるが[1]、7%に ERCP 後膵炎や敗血症、消化管穿孔や出血などが合併するとされ、乳頭部へのカニューレーション困難など手技失敗例が 3-9% にみられると報告されている[2,3]。

これに対し MRCP は非侵襲的で放射線被曝がなく、造影剤も不要である。さらに、同時に他の撮像法の画像を得ることができ、膵実質の評価や膵周囲臓器の評価も可能である。

昨今の MRI の高速撮像法の実用化は呼吸によるモーションアーチファクトの影響を受けやすい腹部臓器の画質改善に大きな影響を与えた[4,5,6]。また、消化管内容物の信号を打ち消す経口陰性造影剤の開発もアーチファクトの低減を促進した。これらの結果、現在 MRCP は ERCP とも競合しうるまでの画質が得られるようになっている[5,6]。

<膵管破格と膵炎>

膵臓は胎生期に腹側膵原基と背側膵原基が癒合して形成される。時計回りに180°回転した腹側膵原基が背側膵原基の下に癒合し、腹側膵原基は膵頭部と膵鉤部に、背側膵原基は膵頭部の一部と膵体尾部になる。主膵管は腹側膵管と膵体尾部側の背側膵管が癒合し形成される。膵頭部は背側膵原基と腹側膵原基の癒合部であり、膵頭部の膵管には様々な破格が生じると考えられている[7]。

急性膵炎は時として重症かつ致死的な転帰をたどりうる炎症性疾患である。全体での致死率は2.9%にのぼり、炎症に続いて生じる多臓器不全や膵壊死がその原因となる。1/3から半数で不可逆的な膵組織の破壊が生じ、内外分泌障害による晩期障害をきたすとされている[8]。膵炎の原因として本邦で最も頻度の高いものはアルコール過剰摂取と胆石で、それらが占める割合はそれぞれ37.3%、23.6%といわれている[8]。ほか、自己免疫性や高脂血症、薬剤、医原性、外傷、ウイルス感染や悪性腫瘍による閉塞性膵炎など膵炎の原因は多岐にわたる。最近では様々な遺伝子異常が膵炎の原因として同定されている[9-11]。また、いくつかの膵管の解剖学的破格が膵炎発症のリスクファクターとされている。膵胆管合流異常[12,13]やPD [13-16]、近年ではMMPD [17]が膵炎発症と関連することが示されている。そのほか、膵炎との関連が疑われている膵管破格に *Ansa pancreatica* があるが、こちらについては今までに

case control study は行われておらず、症例報告に留まるのみで真の病的意義は明らかになっていない[18-21]。

このように膵炎発症をきたす多数の原因が解明された一方で、いまだに再発性膵炎の約 20%の原因は不明のままとされており、さらなる原因究明が望まれている [16,22,23]。

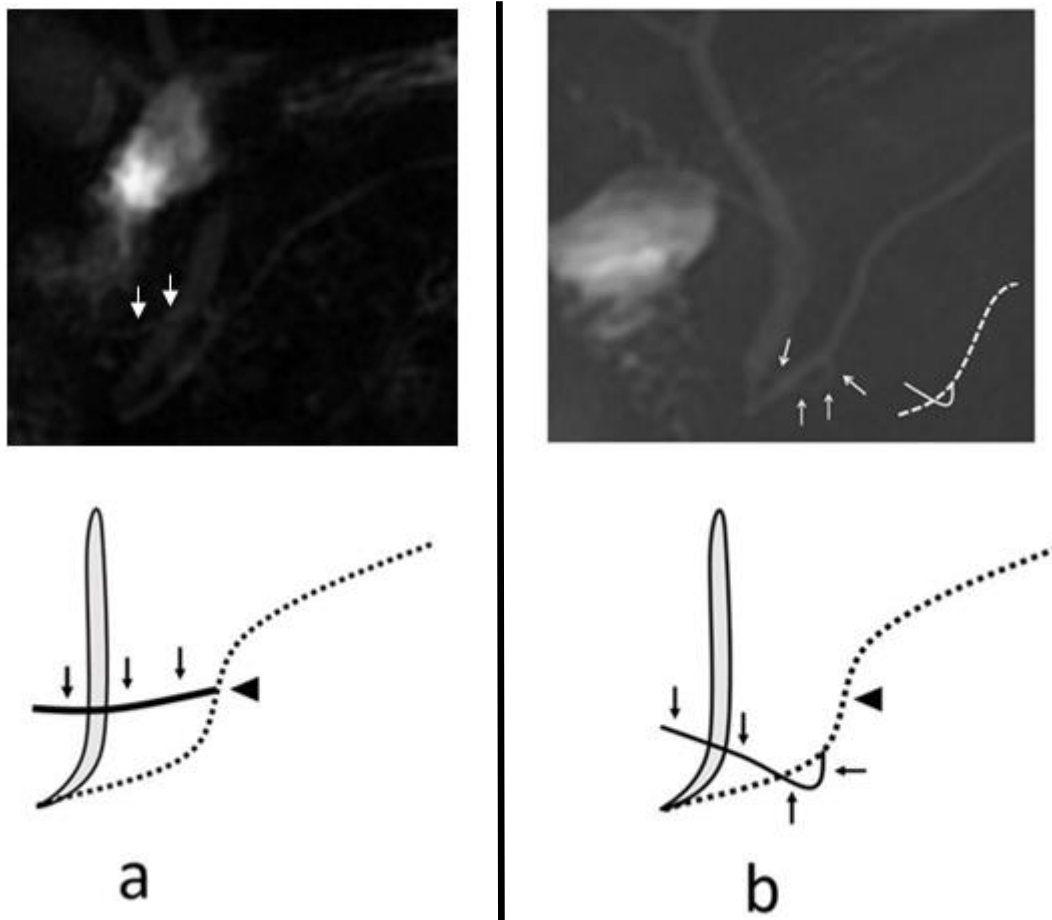


図 1. 通常型膵管 (a) と Ansa pancreatica 型膵管 (b) の MRCP (上段)

とそのシェーマ (下段)

シェーマにおける垂直なグレーの太線は総胆管を示し、破線は主膵管を示す。実線は (a) では正常副膵管を、(b) では Ansa pancreatica を示す。

(a) 通常型膵管

主膵管はなめらかな S 字型カーブを描き、左から右へ走行する。総胆管と合流し、主乳頭に開口する。MRCP における白矢印は副膵管を示す。

シェーマに示した様に副膵管は主膵管の変曲点近傍から起始し (矢頭)、副乳頭に向かい水平右方向にのびる。

(b) Ansa pancreatica

破格膵管は腹側膵管から起始し、下方にのび、屈曲して腹側膵管をくぐり、副乳頭近傍に至る。MRCPにおける白矢印は Ansa pancreatica を示す。正常の副膵管は同定できない。

シエーマに示したように破格膵管（黒矢印）は腹側膵管の変曲点（矢頭）より乳頭側より起始し、まず下方に出て右側腹側に屈曲し、腹側膵管をくぐり副乳頭周辺へ至る。

< CNPH と膵管の破格 >

血清アミラーゼの異常は膵疾患の早期発見のきっかけとなることが多く、急性膵炎の診断基準にも含まれている[8,24]。高膵アミラーゼ血症が膵疾患のみならず、様々な原因で生じることはよく知られている。胆石[25,26]、胃潰瘍[27,28]、胆嚢炎[29]、腸閉塞[30,31]、炎症性腸疾患[32-34]や胃腸炎[35,36]、卵巣腫瘍[37-40]などの腹部疾患に加え、術後[41]、薬剤性[42-45]、AIDS[46]、外傷[47]、ショック[48]、糖尿病ケトアシドーシス[49]、脳出血[50]、摂食障害[51]、肝炎ウイルス感染[52,53]、腎不全[54]、肺癌[55]など多岐にわたる原因が知られている[56]。しかし、それらの原因を排除した後も理由の判明しない慢性的な血中高膵アミラーゼ血症はしばしば経験される。

1996年にGulloらが原因となる膵疾患または他臓器疾患がないにも関わらず、血中の膵アミラーゼもしくはリパーゼが慢性的に上昇した病態[57]であるCNPHをまとめて報告している。CNPHは長期の経過観察を通じ原因となる疾病の出現を見ない良性の病態と報告されている[57-59]。しかし、実際はその原因検索のため繰り返し検査が施行されることが多い。

Donatiら、MorteleらはCNPH例のMRCP所見について報告している。

Donatiらは膵管癒合不全がCNPH例の27.5%に観察されると報告している[60]。これは一般に報告されている膵管癒合不全の頻度よりもはるかに高い

(1.5-6.0%)[61]。Mortele らも CNPH の 18.5%に腓管癒合不全を確認し[62]、健常群との比較でその頻度が有意に高いことを示している。これらの結果から、腓管癒合不全は CNPH の原因となると推測している。しかし、このほかの腓管破格と CNPH の関連については十分な検討が行われていない。

<慢性膵炎と MRI>

慢性膵炎では膵の萎縮、膵石形成、膵管不整や拡張など種々の膵形態変化が生じることが知られており [63-66]、これらを ERCP、CT、MRCP を用いて同定することが診断基準に含まれている [64]。MRCP は非侵襲的な膵管描出が可能であり、同時に得られる他の撮像法で膵実質の評価も行える。昨今では MRI は慢性膵炎患者の画像診断に重要な役割を果たしている。

第3章 Ansa pancreatica と急性膵炎発症の関連

背景

Ansa pancreatica は1961年に Dawson と Langman により初めて報告された稀な膵管の破格である[18,19]。この破格は正常副膵管が腹側膵管との合流部近傍で閉鎖し、代償的に腹側膵管と背側膵管間を連絡する S 字状の破格膵管が発達したものである。腹側膵と背側膵の癒合異常により胎生期に発生する破格と考えられているが、生後に副膵管の閉塞に伴って発達するとの推測もあり、その発生過程ははっきりとは分かっていない[18]。この破格膵管は膵頭部の腹側膵管より起始し、下方にのびたのち腹側に折れ曲がり腹側膵管をくぐり、副乳頭近傍に至る形態を特徴としている。正常副膵管は観察されない(図 1b)。急性膵炎患者に Ansa pancreatica を認めた報告が複数あり、膵炎発症のリスクファクターではないかと推測されている[20,21]。

目的

今までに、Ansa pancreatica の臨床的意義を示した case control study はなく、膵炎症例における頻度を示した報告はない。本研究の目的は Ansa

pancreatica の生体内での頻度を非侵襲的な MRCP を用いて解明することであり、その急性膵炎発症との関連を調べることである。

方法

対象者

対象者は Community 群と急性膵炎群の 2 群から構成される。Community 群は 2006 年 10 月 12 日から 2007 年 5 月 31 日までに当院で健康診断を行った連続症例である。Community 群は血液検査、腹部の MRI と MRCP を含んだ全身の画像検査、飲酒喫煙歴の聴取、内科医による身体診察を受けている。膵疾患や糖尿病、高脂血症、高血圧、自己免疫性疾患（臓器非特異性の自己免疫性疾患と、自己免疫性膵炎などの臓器特異性自己免疫性疾患の両者を含める）を含めた既往歴の確認も行っている。これらの検査、診察は同日中に施行され、全ての検査を完遂した患者のみを対象とした。Community 群全患者より、包括的な疫学的研究に対するインフォームドコンセントを取得している。急性膵炎群は、膵炎の原因は問わず、単回急性膵炎（一回の膵炎エピソードのみ）または再発性膵炎と診断された症例から構成される。2003 年 1 月 1 日から 2013 年 10 月 17 日までの間に当院 MRI にて MRCP を撮像された患者のうち、後方視的、系統的に医療記録を閲覧し単回急性膵炎または再発性膵炎と診断されている患者を対象とした。膵炎の発症形式（単回急性、再発性、慢性）と発症原因に関しても医療記録を基に判断した。単回急性膵炎については Japanese (JPN) Guidelines for the management of acute pancreatitis[24]、

急性膵炎診療ガイドライン 2010 第 3 版[8] に準じ診断している。再発性膵炎診断に際しては 2 回以上の急性膵炎に特徴的な腹痛のエピソードがあり、その発作間に 2 ヶ月以上の間隔があり、以下に記述する 2 項目の 1 つ以上に該当する症例と定義した。(1) 血中アミラーゼまたはリパーゼが正常上限値の 3 倍以上に上昇している。(2) 画像所見で急性膵炎の所見を認める[23, 67]。特発性膵炎は既知の膵炎の原因が否定された上で、身体所見、血液検査、画像所見を基に診断した。

除外項目は、臨床評価が不十分な例、慢性膵炎例 (revised Japanese clinical diagnostic criteria for chronic pancreatitis [64] に準じる)、MRCP の画質が膵頭部膵管の評価に不十分である例、膵臓または十二指腸術後の症例、膵頭部に占拠性病変を認める症例とした。

急性期の画像が評価可能であった症例に関しては severity scoring system for acute pancreatitis developed by the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare (JPN score 2008) [68] に準じ重症度分類を行い、膵炎発症部位 (同定困難、頭部、体部、尾部、複数部位) に関しても記録している。

疾患群における研究参加への同意取得は当院の倫理委員会の審査結果に基づき一部省略している。なお、必要サンプル数は有意水準を 0.05 とし、検出力 0.8、効果量 0.1 以上を得られるように設定している。

MRI 撮像法

Community 群については 3 テスラの MRI 装置 (General Electric Medical Systems, Waukesha, WI) での撮像を行った。呼吸停止による 2D Half-Fourier fast spin echo 法にて heavy T2 強調画像 (repetition time [TR] / echo time [TE] = ∞ / 600 ms; slice thickness [ST] = 40 mm; echo train length [ETL] = 1; number of excitations [NEX] = 0.55-1.0)により MRCP 冠状断像、斜冠状断像 4 方向を得た。参照用として fast spin echo 法の T2 強調画像軸位断像 (TR / TE = ∞ / 80 ms; ST = 3 mm with no gap; ETL = 27; NEX = 0.5)、3D gradient echo 法での脂肪抑制 T1 強調画像軸位断像 (TR / TE = 3.5 / 1.5 ms; flip angle = 15°; ST = 3 mm with 1.5 mm overlap; ETL = 1; NEX = 0.72-0.76) を用いた。前投薬の投与は行っていない。

急性型膵炎群については 3 テスラの MRI 装置 (General Electric Medical Systems)、1.5 テスラの MRI 装置 (General Electric Medical Systems; Siemens AG, Erlangen, Germany; Toshiba Medical Systems, Tochigi, Japan) いずれかで撮像した。呼吸停止下の 2D Half-Fourier fast spin echo 法 (TR / TE = 2400- ∞ / 600-1100 ms; ST = 30-50 mm; ETL = 1; NEX = 0.53-1.0)、呼吸同期下の 3D Half-Fourier fast spin echo 法 (TR / TE = 1300- ∞ / 500-900 ms; ST = 1.2-2.0 mm with no gap; ETL = 129; NEX = 1)にて heavy T2 強調

画像を撮像し MRCP 冠状断像、および斜冠状断像を取得した。参照用画像として fast spin echo 法にて T2 強調画像の軸位断像と冠状断像 (fast spin echo; TR / TE = 1300-∞ / 80-150 ms; ST = 5 mm with no gap; ETL = 27; NEX = 0.56) 、3D gradient echo 法での脂肪抑制 T1 強調画像軸位断像 (TR / TE = 3-840 / 1.5-140 ms; flip angle = 15°; ST = 1.5 mm with no gap; ETL = 1; NEX = 0.72-0.75) が撮像されている。陰性造影剤として塩化マンガン四水和物 (Bothdel Oral Solution 10; Kyowa Hakko Kirin, Tokyo, Japan) の経口投与を行っている。

画像評価

全ての画像は画像保存通信システム (Centricity; GE Medical Systems) を用いて評価された。胆膵領域の腹部画像診断を専門とする経験年数 6 年ないし 8 年の放射線科診断専門医 2 名が臨床情報を与えられない状態で、各症例の膵管破格の有無を判定した。

Ansa pancreatica は以下の 2 つの所見が MRCP で観察されるものと定義した。(1) 正常の副膵管の腹側膵管との合流部が描出されないこと。(2) 破格膵管が膵頭部の腹側膵管から下方向に起始したのち、腹側に屈曲し、腹側膵管をくぐって十二指腸副乳頭近傍に至ること。

胆膵領域にその他の画像上の異常があれば、それについても記録した（他の膵管破格、膵管拡張や膵管の広狭不整、膵実質萎縮、膵嚢胞、胆石、胆嚢ポリープ、胆嚢腺筋腫症、十二指腸傍乳頭憩室など）。*Ansa pancreatica* が疑われたがその有無の決定が困難な症例では2名の放射線科医の合意により最終決定した。

統計処理

急性膵炎群、Community 群間の臨床背景および *Ansa pancreatica* の頻度を比較した。連続変数に関しては Welch's *t* test を、名義尺度に関しては Fischer's exact test を用いた。Family wise error に対しては Bonferroni 補正を行っている。また、単変量解析の結果をもとに、急性膵炎発症と関連する説明変数をロジスティック回帰分析を用いて調べた。全ての検定の有意水準は5%としている。

統計解析はフリーソフトウェアの R Ver. 2.9 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://cran.r-project.org/>) を用いている。

結果

対象

Community 群は 2006 年 10 月 12 日から 2007 年 5 月 31 日の間に当院で健康診断を受けた 674 例から抽出した。そのうち、MRI 検査を完遂出来なかった 1 例、膵頭十二指腸切除術後 1 例、膵頭部に膵管内乳頭粘液性腫瘍を認めた 9 例が除外された。さらに、膵頭部膵管の評価に不十分な画質であった 76 例が除外された。今回は副膵管の描出が不良であった症例を除外対象としているため、通常よりも厳しい基準となっている。画質不良例の多くは胃や腸管内容物によるアーチファクトが原因となっていた。これらの除外後、最終的に 587 例を評価対象とした。うち 250 例が女性（40–86 歳、平均 55.6 歳）で 337 例が男性（40–86 歳、平均 56.6 歳）（表 1）、1 例が韓国人で、他は日本人であった。587 例のうち、腹痛や背部痛などの症状を有する例を認めなかった。6 例が膵炎の既往を有し、うち 4 例は急性膵炎の既往を有していたが、これら 4 例の発症形式が単回急性膵炎か再発性膵炎かは不明であった。

急性膵炎群に関しては当院で 2003 年 1 月 1 日から 2013 年 10 月 17 日の間に MRCP を撮像された連続 6103 例から抽出した。6103 例のうち、医療記録の閲覧により急性膵炎と最終診断されている症例を抽出し、オーバーラップ例を除外し、102 例が残った。そのうち 78 例が単回急性膵炎、24 例が再発性膵炎

であった。ここから、臨床評価が不十分であった 13 例、膵頭部に腫瘍を認め
た 3 例、膵頭十二指腸切除術後 1 例、画質不良例 12 例を除外した。残った 73
例のうち、55 例が単回急性膵炎（16－85 歳、平均 57.5 歳）、18 例が再発性
膵炎（26－82 歳、平均 46.1 歳）であった。単回急性膵炎群は 16 例が女性
（16－85 歳、平均 57.8 歳）39 例が男性（24－82 歳、平均 57.4 歳）であっ
た。再発性膵炎群は 9 例が女性（26－82 歳、平均 50.7 歳）、9 例が男性（29
－67 歳、平均 41.6 歳）であり、急性膵炎群全例が日本人であった（表 2,
3）。

表 1. Community 群の臨床背景

	全例	Ansa pancreatica なし	Ansa pancreatica あり	<i>P</i>	オッズ比 (95% 信頼区間)
n	587	582	5		
年齢	56.8 ± 10.4	56.8 ± 10.4	53.6 ± 10.7	0.60 ^a	
女性	250 (43)	248 (43)	2 (40)	0.7 ^b	
ブリンクマン係数 (喫煙本数/日×年)	0 ± 200	0 ± 200.6	0 ± 0	0.42 ^d	
アルコール摂取量 (kg/年)	1.83 ± 3.8	1.83 ± 2.9	2.19 ± 7.3	0.23 ^d	
既往歴					
全膵炎 ^c	6 (1)	5 (0.9)	1 (20)	0.050 ^b	28 (0.49–364)
急性膵炎	4 (0.7)	3 (0.5)	1 (20)	0.034 ^b	46 (0.74–746)
糖尿病	30 (5)	30 (5)	0	1 ^b	
高血圧	109 (19)	109 (19)	0	0.59 ^b	
高脂血症	67 (11)	67 (12)	0	1 ^b	
悪性腫瘍	45 (8)	45 (8)	0	1 ^b	
自己免疫性疾患	14 (2)	14 (2)	0	1 ^b	

年齢は平均値±標準偏差、ブリンクマン係数とアルコール摂取量は中央値±四分偏差、他は人数 (%) で示している

P: Ansa pancreatica あり群となし群間の統計結果

a: Welch's *t* test

b: Fisher's exact test

c: 単回急性膵炎、再発性膵炎、慢性膵炎の全てを含む

d: Wilcoxon-Mann-Whitney test

表 2. 単回急性膵炎群の臨床背景

	全例	Ansa pancreatica なし	Ansa pancreatica あり
n	55	54	1
年齢	57.5 ± 18.5	57.6 ± 18.5	50
女性	16 (29)	16 (30)	0 (0)
ブリンクマン係数 (喫煙本数/日×年)	0 ± 97.6	0 ± 130	0
アルコール摂取量 (kg/年)	1.83 ± 6.8	1.83 ± 6.2	16.1
既往歴			
糖尿病	11 (20)	11 (22)	0 (0)
高血圧	14 (25)	14 (29)	0 (0)
高脂血症	12 (22)	12 (25)	0 (0)
悪性腫瘍	8 (15)	8 (16)	0 (0)
自己免疫性疾患	5 (9)	5 (10)	0 (0)

年齢は平均値±標準偏差、ブリンクマン係数とアルコール摂取量は中央値±四分偏差、他は人数 (%) で示している

表 3. 再発性膵炎群の臨床背景

	全例	Ansa pancreatica なし	Ansa pancreatica あり	<i>P</i>
n	18	16	2	
年齢	46.1 ± 14.4	44.6 ± 14.1	58.5 ± 9.5	0.36 ^a
女性	9 (50)	8 (50)	1 (50)	1 ^b
ブリンクマン係数 (喫煙本数/日×年)	0 ± 45	0 ± 122.5	0	0.40 ^c
アルコール摂取量 (kg/year)	0 ± 0.92	0 ± 0.92	0	0.62 ^c
既往歴				
糖尿病	1 (6)	0 (0)	1 (50)	0.19 ^b
高血圧	3 (17)	3 (19)	0 (0)	1 ^b
高脂血症	5 (28)	5 (31)	0 (0)	1 ^b
悪性腫瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 ^b
自己免疫疾患	4 (22)	4 (25)	0 (0)	1 ^b

年齢は平均値±標準偏差、ブリンクマン係数とアルコール摂取量は中央値±四分偏差、他は人数 (%) で示している

P: Ansa pancreatica あり群となし群間の統計結果

a: Welch's *t* test

b: Fisher's exact test

c: Wilcoxon-Mann-Whitney test

臨床所見

Community 群の 88.7% (587/663) 、急性型膵炎例の 85.9% (73/85) で評価対象として十分な画質の画像が得られ、この割合に 2 群間で有意差はなかった。

Community 群では、0.85% (5/587) に Ansa pancreatica が観察された。このうち 2 例に主膵管拡張が合併していた。その他の膵管破格として、2.9% に膵管癒合不全、6.3% に蛇行主膵管 (Meandering main pancreatic duct) [17]、0.017% に膵胆管合流異常、0.017% に retroportal main pancreatic duct [69,70] を認めた。

Community 群内で、Ansa pancreatica を認めた群と、認めなかった群の臨床背景を比較したところ、統計学的に有意でないものの、認めた群で急性膵炎の既往が高頻度であった。その他の臨床背景については有意差を認めなかった (表 1) 。

急性膵炎群では 3 例に Ansa pancreatica が認められた。内訳は再発性膵炎群に 2 例 (11.1%、2/18) 、単回急性膵炎群に 1 例 (1.8%、1/55) であった (表 4,5) 。膵炎の原因別に見ると、アルコール性膵炎で最も Ansa pancreatica 合併の頻度が高かった (14.3% 2/14) (表 4) 。

再発性膵炎群における Ansa pancreatica の頻度は Community 群に比し有意に高かった。一方で、単回急性膵炎群と、急性膵炎群全体では Community 群との間に有意差を認めなかった (表 5)。

再発性膵炎群と Community 群の間で臨床背景を比較すると、再発性膵炎群では年齢とアルコール摂取量が Community 群に比し有意に少なく、自己免疫性疾患の既往が有意に高頻度であった (表 6)。

この結果から、Ansa pancreatica の有無、年齢、アルコール摂取量、自己免疫性疾患の有無を説明変数とし、再発性膵炎の有無を目的変数としたロジスティック回帰分析を行った。Community 群中の急性膵炎の既往有りの 4 例の膵炎発症形式が単回急性膵炎か再発性膵炎か不明であったため、この 4 例の患者に対し全ての組み合わせでロジスティック回帰分析を施行している。結果、全ての組み合わせにおいて、Ansa pancreatica は再発性膵炎と関連することが分かった [オッズ比 14.0 (P = 0.03; 95%信頼区間, 3.0–25.0) –オッズ比 79.3 (P = 0.0002; 95%信頼区間, 69.5–89.1)]。自己免疫性疾患の存在もまた、再発性膵炎と有意に関連していた [オッズ比 13.2 (P = 0.0030; 95%信頼区間, 7.7–18.7) –オッズ比 18.4 (P = 0.0028; 95%信頼区間, 11.6–25.2)]。ロジスティック回帰分析の結果から、年齢、アルコール摂取量と再発性膵炎との間に有意な関連を認めなかった。

Ansa pancreatica ありの急性膵炎患者 3 名のうち、1 名で急性期の画像が閲覧可能であった。本例はアルコール性再発性膵炎例であり、膵頭部に限局した軽症膵炎を呈していた[68]。また、別の特発性再発性膵炎例では膵尾部膵炎を呈していたことが病歴から判明した。

Ansa pancreatica を認めた全症例において破格膵管は主膵管の変曲点よりも乳頭側より起始していた (図 1)。また、*Ansa pancreatica* 型の破格膵管は広狭不整を呈さず平滑に描出され、分枝膵管拡張を伴わなかった。さらに破格膵管近傍の膵実質に萎縮や信号変化など、膵炎後に認められる実質の変化を随伴しなかった。

表 4. 膵炎の原因と Ansa pancreatica の分布

原因	急性膵炎群	単回急性膵炎群	再発性膵炎群
n	73	55	18
胆石	19 (26)	18 (33)	1 (5.6)
アルコール性	14 (19) [2]	12 (22) [1]	2 (11) [1]
特発性	10 (14) [1]	6 (11)	4 (22) [1]
医原性	6 (8.2)	6 (11)	0 (0)
膵管癒合不全 ^a	6 (8.2)	1 (1.8)	5 (28)
自己免疫性 ^b	4 (5.6)	2 (3.6)	2 (5.6)
蛇行主膵管 ^c	3 (4.2)	1 (1.8)	2 (11)
膵胆管合流異常	1 (1.4)	1 (1.8)	0 (0)
アルコール性、高脂血症合併	1 (1.4)	1 (1.8)	0 (0)
Choledocal cyst、膵胆管合流異常、膵管癒合不全合併	1 (1.4)	1 (1.8)	0 (0)
コレステロール塞栓	1 (1.4)	1 (1.8)	0 (0)
クローン病	1 (1.4)	1 (1.8)	0 (0)
薬剤性	1 (1.4)	1 (1.8)	0 (0)
高脂血症	3 (4.2)	2 (3.6)	1 (5.6)
低体温	1 (1.4)	1 (1.8)	0 (0)
Oddi 括約筋機能不全	1 (1.4)	0 (0)	1 (5.6)

表の値は人数（それぞれの群における割合%）で示している

かぎ括弧内の値は Ansa pancreatica の人数を示している

a: 過去の文献[16]で用いられた診断基準を基に診断した

b: Asian Criteria of Autoimmune Pancreatitis revised in 2008 [71] に準じ診断した

c: 過去の文献[17]で用いられた診断基準を基に診断した

表 5. 急性膵炎群、単回急性膵炎群、再発性膵炎群における Ansa
pancreatica の頻度

	Ansa pancreatica を 認めた人数/母集団 (%)	<i>P</i>	オッズ比 (95% 信頼区間)
急性膵炎群	3/73 (4.1)	0.048	4.97 (0.76–26.2)
単回急性膵炎群	1/55 (1.8)	0.42	2.12 (0.04–19.7)
再発性膵炎群	2/18 (11.1)	0.016*	14.3 (1.27–96.1)
Community 群	5/587 (0.85)		

P: Community 群間との Fisher's exact test の結果

*: Bonferroni 補正後も統計学的に有意

表 6. 再発性膵炎群と Community 群の臨床背景の比較

	Community 群	再発性膵炎群	<i>P</i>	オッズ比 (95% 信頼区間)
n	587	18		
年齢	56.8 ± 10.4	46.1 ± 14.4	0.0001 ^{a*}	
女性	250 [43]	9 [50]	0.63 ^b	
ブリンクマン係数 (喫煙本数/日 × 年数)	0 ± 200	0 ± 45	0.37 ^c	
アルコール摂取量 (kg/年)	1.83 ± 3.8	0 ± 0.92	0.0052 ^{c*}	
既往歴				
糖尿病	30 [5]	1 [6]	1 ^b	
高血圧	109 [19]	3 [17]	1 ^b	
高脂血症	67 [11]	5 [28]	0.051 ^b	
悪性腫瘍	45 [8]	0 [0]	0.39 ^b	
自己免疫性疾患	14 [2]	4 [22]	0.0010 ^{b*}	11.6 (2.46-43.7)

年齢は平均値 ± 標準偏差、ブリンクマン係数とアルコール摂取量は中央値 ± 四分偏差、他は人数 (%) で示している

P: Community 群と再発性膵炎群間の統計結果

a: Welch's *t* test

b: Fisher's exact test

c: Wilcoxon-Mann-Whitney test

*: Bonferroni 補正後も統計学的に有意

考察

本研究は、Ansa pancreatica に焦点をあてた、初の case control study である。Community 群、単回急性膵炎群、再発性膵炎群それぞれにおける MRCP での Ansa pancreatica の頻度を明らかにし、膵炎発症との関連を検討した。MRCP において再発性膵炎群の Ansa pancreatica の頻度は 11.1% と、Community 群の 0.85% に比べ有意に多く、MRCP で同定可能な Ansa pancreatica は再発性膵炎と独立して関連することが証明された。

Ansa pancreatica は背側膵管の副乳頭開口部と背側膵管の下頭枝と、腹側膵管の下頭枝が吻合して形成されると考えられている[18]。膵頭部は腹側膵原基、背側膵原基の融合が生じる箇所であり、様々な膵管の破格が生じやすい。本研究においてすべての Ansa pancreatica 型膵管は通常の副膵管起始部よりも乳頭側から起始する傾向がみられた。この形態は Ansa pancreatica 型膵管に特徴的と思われる。この起始部の位置は腹側膵管下頭枝の起始部に合致し、Ansa pancreatica の形成過程に矛盾しない。

Ansa pancreatica による膵炎発症の機序は副乳頭からの膵液排泄不良に起因すると考えられている。Kamisawa らと Dawson らは、Ansa pancreatica の副乳頭開口部は 66.7-79.3% で非開通である[18, 72]と報告している。これは正常型副膵管の副乳頭非開通率よりも有意に高い[19, 72]。過去の研究による

と、急性膵炎群では非急性膵炎群に比べ有意に副乳頭開通率が低いと報告され、副乳頭の開存の有無は急性膵炎発症と関連すると考察されている。本研究では *Ansa pancreatica* を有する例 2 例に主膵管拡張の合併を認めており、この所見は膵液うっ滞を反映している可能性があると考えられる。

最近の研究で膵管癒合不全合併膵炎は破格による機能的脆弱性に、遺伝子異常による膵液変容が重なることで生じると考えられている[73-75]。推測の域を出ないものの、*Ansa pancreatica* 合併膵炎についても解剖学的脆弱性のみならず、遺伝子異常の関与を否定できず、今後の研究での更なる検討が必要と考えられる。

Dawson らと Kamisawa らは ERCP と剖検検体の膵管造影により *Ansa pancreatica* がそれぞれ 17%、13.6%に認められると報告している [18,72]。

これらの頻度は我々の報告に比し明らかに多い。*Ansa pancreatica* 型の膵管破格は細く、指摘に際しては MRCP での注意深い観察が不可欠であった。このため、描出手法の違いが検出能に大きく影響を与えたと考える。また、

ERCP では造影剤の圧入に伴い、非生理的な膵管内圧上昇が生じ、膵管拡張が生じることが知られている [76]。このため細小膵管が拡張し描出能がさらに向上したものとする。また、人種の違い、母集団の背景疾患の差も関与している可能性がある。

Ansa pancreatica は過去の複数の症例報告により、特に多量アルコール摂取者において膵炎の発症リスクとなると推測されている [77-79]。本研究でも膵炎原因別の *Ansa pancreatica* の頻度を調べると統計学的に有意ではないものの、アルコール性膵炎での頻度が最多であった。アルコール多量摂取と *Ansa pancreatica* との膵炎発症に関しての相乗効果の仕組みは不明だが、*Ansa pancreatica* 型の破格を有するアルコール多量飲酒者には特に禁酒を勧めるべきかもしれない。

本研究の限界は MRCP での画像検出能にある。しかし MRCP は Community 群と疾患群を同一の条件下で評価可能とする唯一の非侵襲的な手法であり、代替手法はなかった。

また、本研究は横断研究であり *Ansa pancreatica* が膵炎の結果ではなく原因であるとする因果関係の証明は困難であった。しかし観察された *Ansa pancreatica* 合併膵炎例全例で破格膵管やその周囲に膵炎後変化を疑わせる画像所見は観察されなかった。このことは *Ansa pancreatica* は膵炎により生じた膵管拡張による結果ではなく原因であるとする説を支持する所見かもしれない。

本研究は Ansa pancreatica の臨床的意義を初めて明らかにした case control study である。Ansa pancreatica 型膵管は再発性膵炎発症の因子となると考えられる。

第4章 Meandering main pancreatic duct、膵管癒合不全と

Chronic nonpathological pancreatic hyperenzymemia の関連

背景

膵管癒合不全 (Pancreas divisum (PD)) は胎生期に腹側膵原基と背側膵原基の癒合が不全であったために生じる病態である。PD では、膵頭部の主たる膵管が背側膵管となっており、総胆管の腹側を通り副乳頭に開口している。腹側膵管は背側膵管よりも細い [80] (図 2)。膵管癒合不全は腹側膵管と背側膵管が全く連絡しない完全型膵管癒合不全 (図 2b, 2c)、腹側膵管と背側膵管の間に細い連絡のある不完全型膵管癒合不全、腹側膵管が欠損しているタイプの 3 つに分類される。PD の頻度は民族間で差があるが、アジアでは 1.5%程度、アメリカでは 5.8%、ヨーロッパでは 6.0%程度と報告され、高頻度の破格である [61]。過去の報告で膵管癒合不全は膵炎の原因となると考えられている [16]。

正常主膵管は S 字状の滑らかなカーブを描き、急峻な折れ曲がりを見せることなく、左側から右側へと走行している。一方、Meandering main pancreatic duct (MMPD) は膵頭部に逆 Z 字型の蛇行または、ループ様の蛇行を示す膵管の破格である。日本人では健常群の 2.2%に観察され、PD と並び高頻度の破格である。過去の研究で特発性再発性膵炎との関連が示されている [17]。

Chronic nonpathological pancreatic hyperenzymemia (CNPH) は原因となりうる病態がないにも関わらず、慢性的に血中膵アミラーゼないしリパーゼが上昇した病態である[57]。過去の 2 つの報告でこの病態における PD の頻度が健常群と比べ高値であることが報告されている[60,62]。一方で PD 以外の膵管破格と CNPH との関連は検討されていない。CNPH では潜在する膵疾患の否定のため、繰り返し精査が行われることが多く、CNPH をきたす良性の病態について更なる知見を得ることは過剰な検査の縮小につながると考える。

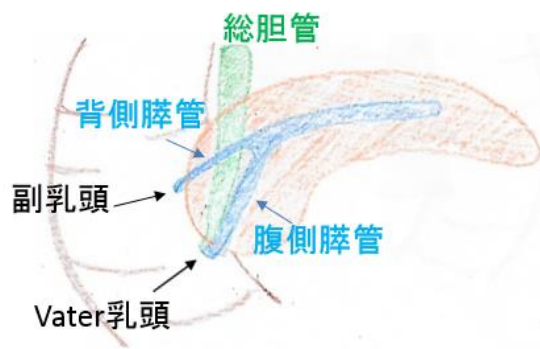


図 2a 通常型膵管のシェーマ

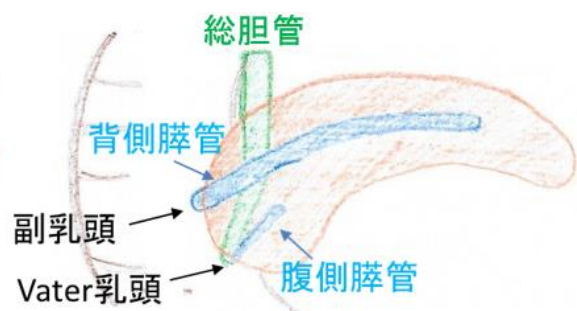


図 2b 膵管癒合不全（完全型）のシェーマ



図 2c 膵管癒合不全の MRCP

図 2a 通常型膵管のシェーマ

通常型膵管は膵頭部では腹側膵管が優位で、主たる膵液排泄路として働き、総胆管と合流し主乳頭（Vater 乳頭）に開口する。膵頭部の背側膵管は細く、主乳頭より口側の副乳頭に開口する。

図 2b 2c 膵管癒合不全のシェーマと MRCP

膵管癒合不全では、膵頭部での主たる膵管が背側膵管であり、総胆管の腹側を通過し副乳頭に開口する。膵頭部の背側膵管は腹側膵管よりも太い。

目的

過去に CNPH における MMPD の臨床的意義を示した報告はない。本研究の目的は MMPD と CNPH の関連の有無を明らかにすることである。さらに PD と CNPH との関連、臨床的意義についても検討する。

方法

<対象>

対象は健常群と CNPH 群から構成される。

健常群は 2006 年 10 月 12 日から 2007 年 5 月 31 日までに当院で健康診断を行った連続症例である。健常群は血液検査、腹部の MRI、MRCP を含んだ全身の画像検査、飲酒喫煙歴の確認、既往歴の確認、内科医による身体診察を受けている。これらの検査及び診察は同日中に施行され、全てを完遂した患者のみを評価対象としている。全例より、包括的な疫学的研究に対するインフォームドコンセントを取得している。除外項目は以下の通りとしている：画質不良で主膵管評価が困難な例、血清アミラーゼの当院での正常上限を超えた例、膵炎の既往のある例、膵術後の症例、膵頭部占拠性病変により膵頭部膵管の評価が困難な例。

CNPH 群は 2010 年 1 月 1 日から 2015 年 9 月 30 日に当院消化器内科を受診し、CNPH の精査目的に MRCP を撮像した連続症例としている。CNPH の定義は過去の文献に準じ、膵アミラーゼまたはリパーゼの正常上限を越えた上昇が 6 か月以上続き、腹痛や背部痛などの随伴症状を認めない症例とした [25,56,60]。そこから、臨床検討が不十分な症例、画質不良例、膵疾患の既往のある例、最終的に膵疾患が同定された例、膵術後例、膵以外の臓器に

CNPH をきたす疾患のある例、CNPH をきたしうる薬剤を内服している例を除外している。それぞれの症例の、血清アミラーゼ、膵アミラーゼ、リパーゼの最高値を調べた。観察中に値の正常化を認めた場合は、異常継続期間中の最高値を記録した。また、異常値継続期間も記録した。なお、当院でのアミラーゼ測定法は JSCC 標準化対応法、膵アミラーゼ測定法は免疫阻害法を用い、それぞれの正常値はアミラーゼ(44-132U/L)、膵アミラーゼ (16-52U/L) 、リパーゼ (13-49U/L) である。

なお、疾患群における研究参加への同意取得は当院の倫理委員会の審査結果に基づき一部省略している。

必要サンプル数は有意水準を 0.05 とし、検出力 0.8、効果量 0.1 以上を得られるように設定している。

<MRI 撮像法>

健常群については 3 テスラの MRI 装置 (General Electric Medical Systems, Waukesha, WI) での撮像を行った。呼吸停止による 2D Half-Fourier fast spin echo 法にて heavy T2 強調画像 (TR / TE = ∞ / 600 ms; ST = 40 mm; ETL = 1; NEX = 0.55-1.0)により MRCP 冠状断像と斜冠状断像 4 方向を得た。前投薬の投与は行っていない。

CNPH 群については 3 テスラの MRI 装置 (General Electric Medical Systems) 、1.5 テスラの MRI 装置 (General Electric Medical Systems; Siemens AG, Erlangen, Germany; Toshiba Medical Systems, Tochigi, Japan) いずれかで撮像した。呼吸停止下の 2D Half-Fourier fast spin echo 法 (TR / TE = 2400- ∞ / 600-1100 ms; ST = 30-50 mm; ETL = 1; NEX = 0.53-1.0)、呼吸同期下の 3D Half-Fourier fast spin echo 法 (TR / TE = 1300- ∞ / 500-900 ms; ST = 1.2-2.0 mm with no gap; ETL = 129; NEX = 1.0)にて heavy T2 強調画像を撮像し MRCP 冠状断像、斜冠状断像を取得した。陰性造影剤として塩化マンガン四水和物 (Bothdel Oral Solution 10; Kyowa Hakko Kirin, Tokyo, Japan) の経口投与を行っている。

<画像評価>

全ての画像は画像保存通信システム（Centricity; GE Medical Systems）を用いて評価された。胆膵領域の腹部画像診断を専門とする経験年数 7 年の放射線科診断専門医 1 名が画像評価を行った。放射線科医は臨床情報を与えられない状態で各例の PD、MMPD の有無を判定した。

PD は以下の 2 つの所見が両方観察された際に有りと診断した。（1）膵頭部での主たる膵管が背側膵管であり、総胆管の腹側を通過し副乳頭に開口する。

（2）背側膵管が腹側膵管よりも太い[16,81]。（図 2）

MMPD は主膵管に以下の所見がみられた際に有りと診断した。（1）体幹長軸に対して垂直方向の仮想平面において主膵管が 2 か所以上の極値を持った折れ曲がりをも有して逆 Z 字を形成している。または、小さなループを形成している。（2）前述の膵管の破格が膵頭部に局在する。（3）膵胆管合流異常や膵管癒合不全を伴わない[17]（図 3）。

胆膵領域にその他の画像上の異常があれば、それについても記録した。

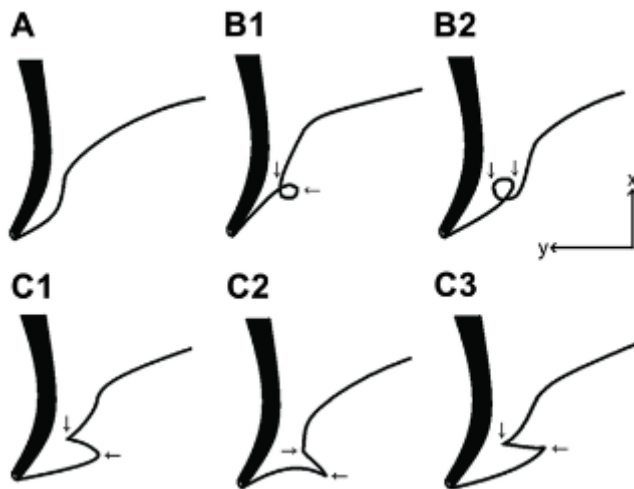


図 3 Meandering main pancreatic duct (MMPD) のシエーマ

(Gonoi W, Akai H, Hagiwara K, Akahane M, Hayashi N, Maeda E, et al. (2012) Meandering Main Pancreatic Duct as a Relevant Factor to the Onset of Idiopathic Recurrent Acute Pancreatitis. PLoS ONE 7(5): e37652. doi:10.1371/journal.pone.0037652[17]より引用)

太線は総胆管を、細線は主膵管を表す。

(A) は正常型、(B1-2) はループ型 MMPD、(C1-3) は逆 Z 字型 MMPD を示す。

体幹長軸方向を X 軸、それに垂直な方向を Y 軸と仮想し、MMPD では主膵管が Y 軸方向に 2 つの強い屈曲を有し極値を形成している。一方、正常型では明らかな屈曲、極値形成は認められない。

<統計処理>

CNPH 群と健常群について、それぞれの臨床背景、PD と MMPD の頻度を比較した。連続変数については Welch's *t* test を、名義尺度に関しては Fischer's exact test を用いて解析している。Familywise error に対しては Holm 法による補正を行った。

また、単変量解析の結果をもとに、ロジスティック回帰分析にて CNPH と関連する説明変数を調べた。この際、統計に用いた説明変数間に多重共線性がないことを確認している。

全ての検定の有意水準は 5%としている。

統計解析はフリーソフトウェアの R Ver. 2.9 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://cran.r-project.org/>) を用いていた。

結果

対象

健常群は 2006 年 10 月 12 日から 2007 年 5 月 31 日の間に当院の健康診断プログラムを受診した 674 例から抽出した。検査を完遂できなかった 1 例、画質不良 30 例を除き、膵頭十二指腸切除後 1 例、膵疾患の既往のある 5 例、膵頭部に分枝膵管型膵管内乳頭状粘液性腫瘍を認めた 8 例、血清アミラーゼ高値 73 例を除外し、評価対象は 556 例となった。556 例は女性 226 例（40–84 歳、平均 56.5 歳）、男性 330 例（40–82 歳、平均 55.0 歳）から構成された。

CNPH 群として 2010 年 1 月 1 日～2015 年 9 月 30 日の間に、当院消化器内科を受診し撮像された上腹部 MRI 9709 例から、CNPH 精査目的に MRCP を撮像した 32 例を抽出した。各患者について医療記録の詳細な閲覧を行い、先に述べた除外項目に該当する症例を除外した。臨床検討が不十分な例 1 例、有症状例 2 例（腹痛）、精査の結果膵癌が判明した 1 例、慢性膵炎 3 例[64]、早期慢性膵炎 1 例（EUS にて診断）[64,82]、急性膵炎後 1 例、分枝膵管型膵管内乳頭状粘液性腫瘍 3 例[83,84]、肝移植後かつ C 型肝炎ウイルス感染例 1 例[52,53,85]、C 型肝炎例 1 例[52,53]、クローン病に対しペンタサ内服中 1 例[33,86]、シェーグレン症候群 3 例[87,88]。シェーグレン症候群の既往があり除外された 1 例が画質不良と認定され、その他全例の画質は評価に足るものと判断された。14 例

は男性が 7 例（58–83 歳、平均 69.4 歳）、女性が 7 例（40–78 歳、平均 65.9 歳）で構成された（表 7）。全例において、採血により偶発的に CNPH が発見されている。一等親族に膵疾患の既往を有した例は 2 例で膵炎が 1 名、膵癌が 1 名ずつであった。14 例の中に同一家族の患者はいない。

表 7. 健常群、CNPH 群間の臨床背景

	健常群	CNPH 群	<i>P</i>
N	556	14	
年齢	56.1±10.1	67.6±10.5	0.0016 ^{a*}
女性	226(41)	7(50)	0.58 ^b
喫煙量	0±220	0±0	0.030 ^c
飲酒量	1.83±4.56	0±1.87	0.024 ^c
既往歴			
糖尿病	30	3	0.041 ^b
高脂血症	63	5	0.018 ^b
悪性腫瘍	35	1	1 ^b
自己免疫性疾患	11	0	1 ^b

年齢は平均値±標準偏差、ブリンクマン係数とアルコール摂取量は中央値±四分偏差、他は人数（%）で示している

P: 健常群と CNPH 群間の統計結果

a: Welch's *t* test

b: Fisher's exact test

c: Wilcoxon-Mann-Whitney test

*: Holm 法による 補正後も統計学的に有意

臨床所見

CNPH 群では、逆 Z 字型の MMPD が 21.4% (3/14)、PD が 21.4% (3/14)、うち完全型 PD が 2 例、不完全型 PD が 1 例確認された。これら 7 例はいずれも他の膵管異常を伴っていなかった。ほか、Wirsungocele が 1 例、膵管拡張 (4mm、4.5mm) が 2 例、膵嚢胞 1 例、膵管口径不整が 1 例、一部の分枝膵管に拡張を認めた例が 2 例確認された。こちらに関しては所見の重複が 2 例にみられた(表 8)。CNPH 群で MRCP にて膵領域の何らかの異常が指摘された例は全体の 78.6% (11/14) であった。

健常群でみられた MMPD は 4.1% (23/556) で、うち逆 Z 字型 MMPD が 15 例、ループ型が 8 例であった。この 23 例のうち、膵小嚢胞合併が 2 例、胆嚢腺筋腫症合併が 1 例に認められた。PD は 2.7% (15/556) に認められた。ほか、Wirsungocele が 1.1% (6/556)、Ansa pancreatica が 0.72% (4/556)、膵胆管合流異常が 0.18% (1/556)、retroportal main pancreatic duct [69,70]が 0.18% (1/556) に観察された。

逆 Z 字型 MMPD の頻度は Holm 法による補正後も CNPH 群で有意に高かった ($P = 0.0078$; オッズ比 9.7; 95%信頼区間, 1.6–42.5)。また、PD の頻度も CNPH 群で有意に高かった ($P = 0.0078$; オッズ比 9.7; 95%信頼区間, 1.6–42.5)。逆 Z 字型とループ型を併せた MMPD 全体の頻度も CNPH 群で

健常群より有意に高かった ($P=0.022$; オッズ比 6.3; 95%信頼区間, 1.1–26.1)

(表 9)。

健常群と CNPH 群間の男女比率に有意差はなかった。CNPH 群で有意に年齢が高かった。既往歴の対比では CNPH 群で高脂血症、糖尿病が多かったが、Holm 法による補正後は有意ではなかった。また、これらは全例良好にコントロールされていた。

CNPH の存在を目的変数とし、単変量解析の結果から有意差が認められた年齢と MMPD の存在、PD の存在の 3 つを説明変数としたロジスティック回帰分析を行った。結果、MMPD の存在は独立して CNPH に関連するということが分かった ($P = 0.0026$; OR, 9.59 [95% 信頼区間 2.2-41.7])。同様に PD と CNPH との間にも関連が示された ($P = 0.0010$; OR, 14.1 [95% 信頼区間 2.9-67.8])。さらに、年齢と CNPH の間にも関連があるとの結果が得られた ($P = 0.00099$; OR, 1.1 [95% 信頼区間 1.04-1.17])。

健常群の血清アミラーゼの平均値は $88.1\text{IU/L} \pm 21.5$ であった。CNPH 群では、高膵アミラーゼ血症のみが 2 例、高膵リパーゼ血症のみが 2 例、残りの 10 例に高膵アミラーゼ血症と高リパーゼ血症の併存を認めた (表 8)。CNPH 群における異常値持続期間の平均は 69.7 か月であった。

表 8. CNPH 群の膵管の異常、破格と血清アミラーゼ、膵アミラーゼ、リパーゼ最高値

年 性 齢 別	膵管の破格、異常	膵アミラーゼ (U/L)	アミラーゼ (U/L)	リパーゼ (U/L)
73 女	逆 Z 型 MMPD	127	429	105
57 女	逆 Z 型 MMPD、 Wirsungocele	320	325	575
70 女	逆 Z 型 MMPD	70	429	120
78 女	完全型膵管癒合不全	85	265	41
74 女	完全型膵管癒合不全	201	327	n/a
77 男	不完全型膵管癒合不全	97	187	53
69 女	Wirsungocele、 主膵管拡張 (4mm)	53	n/a	74
61 男	一部分枝膵管拡張、膵尾部嚢胞	112	227	545
40 女	一部分枝膵管拡張	86	210	61
58 男	主膵管拡張 (4.5mm)	n/a	145	62
68 男	膵管広狭不整	42	98	62
68 男	異常なし	217	249	210
83 男	異常なし	275	243	n/a
71 男	異常なし	101	183	99
平均±標準偏差 (U/L)		137.4±84.3	255.2±96.2	167.3±181.0

血清アミラーゼ、膵アミラーゼ、リパーゼの値は慢性高値を示した期間中の最高値を呈示

n/a: データなし

表 9. 健常群と CNPH 群における MMPD と腭管癒合不全の頻度

	健常群	CNPH 群	<i>P</i>	オッズ比 [95%信頼区間]
MMPD 全体	23(4.1%)	3(21.4%)	0.022*	6.3 [1.1 - 26.1]
逆 Z 字型 MMPD	15(2.7%)	3(21.4%)	0.0078*	9.7 [1.6 - 42.5]
PD	15(2.7%)	3(21.4%)	0.0078*	9.7 [1.6 - 42.5]

P: 健常群、CNPH 群間の Fisher's exact test の結果

*: Holm 法による補正後も統計学的に有意

考察

MRCP を用いた retrospective case control study にて、MMPD、PD の CNPH における臨床的意義を検討した。結果、MMPD、PD は健常群と比較し CNPH 群で有意に多く、CNPH に独立して関連することが判明した。

本研究における PD の健常群、CNPH 群での割合は過去の文献とよく合致していた[60-62]。PD は過去の複数の報告により膵炎との関連が示されている[16,80,81]。PD では膵頭部における膵液排泄が背側膵管優位であり、副乳頭が主たるドレナージ経路となる。副乳頭は主乳頭に比し小さく、膵液のうっ滞が生じやすく、膵炎発症につながると長く考えられてきた[80,81]。CNPH 群における PD の頻度が健常群よりも高いことを示した Dotani らも、そのメカニズムは副乳頭優位の膵液流出による膵液うっ滞に起因すると考察している[60]。一方 Gullo らは PD にみられる解剖学的弱点が CNPH を来すことは考え難いと述べている[89]。彼らは過去の研究で空腹時や夜間には膵液の分泌が非常に少ないか、ほとんど見られないとし[90]、空腹状態の採血時に血中膵外分泌酵素高値は生じづらいのではないかと述べている[89]。

一方、近年の研究で膵炎の原因として様々な遺伝子異常が同定されつつある。なかでも cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) 遺伝子異常 は PD 合併膵炎例の多く (47%) に認められると報告されている[73]。

CFTR 遺伝子異常は膵液の粘調度を上昇させ[74]、膵炎発症の原因となると考えられている。PD 合併膵炎の原因として、解剖学的弱点と遺伝子異常に基づく膵液変容、いずれが主たる要因かは現在も争点となっている[75]。これらを考慮すると、CNPH を呈した PD 例にも背景に遺伝子異常が潜在している可能性がある。CNPH 群における CFTR 遺伝子異常率を調べた唯一の先行研究によると、その頻度は健常群と比し差がないとしている[91]。しかし、この報告では PD の有無に関しては考慮されていない。今後、膵管の破格を考慮にいたしたさらなる検討が必要と考えられる。

MMPD は 2012 年に Gonoi により、特発性再発性膵炎との関連が報告された膵管の破格であり、日本人の健常群の 2.2%に認められると報告されている[17]。また、他の先行文献ではループ型 MMPD が ERCP で 6.5%に観察されたと報告されており[92]、膵管癒合不全に並び高頻度の破格である。本研究での健常群における頻度は 4.1%と、これらの先行文献と同程度の頻度であった。

MMPD の発生機序は不明である。膵頭部は発生の過程で種々の膵管破格が生じ易い箇所でも MMPD も他の膵管破格と同様に腹側膵管と背側膵管の癒合異常によって生じる破格と推測されている[17]。

MMPD が再発性膵炎をきたす機序はよく分かっていない。過去の報告では解剖学的な膵液排泄路狭窄や遺伝子異常が原因と推測しているが、狭窄を裏付ける

所見は殆どの例で認められなかった[17]。今回の研究では MMPD 合併 CNPH 例にて 1 例に Wirsungocele の合併を認めた。膵液のうっ滞を反映している可能性はあるが、今回の研究でもやはり CNPH をきたす機序ははっきりしないと考えた。PD での推測と同様に、MMPD 合併 CNPH 例についても背景遺伝子異常の検索を含めたさらなる研究検討が求められると考える。

健常群と CNPH 群間の臨床背景の比較で、CNPH 群では有意ではないものの喫煙量、飲酒量が少なかった。これは医師から断酒禁煙を勧められていたためかもしれない。また、ロジスティック回帰分析にて年齢が CNPH と独立して関連することが示された。これは本研究の CNPH 例の多くが当院に他疾患でかかりつけであり、偶発的に CNPH を発見された例であるという選択バイアスによるものと考えられる。

本研究では CNPH 群にて膵管の異常所見は 78.6%に確認された。この頻度は過去の複数の文献とほぼ合致する (52-70%) [31,93,94]。一方、1 つの文献が MRCP での精査で 90%に異常を認めなかったと報告している[89]。この違いは当院が 3 次医療機関であるために生じた母集団構成の違いに起因すると考える。過去の報告ではセクレチン投与下での MRCP で CNPH 群における異常検出能が向上したとの報告があるが[93,94]、当研究ではセクレチン投与は行っていない。そもそも本邦ではセクレチンの使用は認められておらず、さらに健常群と

CNPH 群をより理想的な同一条件で比較するためには薬剤投与は不利になると考えた。

本研究には以下の 3 つの限界がある。1 つ目は横断研究であるため経時的な追跡が行えていない点、2 つ目は高アマラーゼ血症をきたす疾患として知られるマクロアマラーゼ血症の除外が全例において完全には行われていない点。3 つ目は、各症例において遺伝子検索が行われていない点である。

最後に、本研究は MMPD、PD が CNPH 群において健常群に比し有意に高頻度に認められることを示し、CNPH と独立して関連することを証明した。

破格のために生じる腓液うっ滞が原因と推察するが、今後の更なる研究で背景遺伝子異常の有無についての解明も必要と考えられる。

第5章 慢性アルコール性膵炎と膵萎縮の形態の検討

背景

慢性膵炎は診断基準に画像による膵の形態評価が含まれており、画像診断が大きな役割をきたす疾患である。膵萎縮は診断基準に含まれていないものの、慢性膵炎患者に高頻度に観察される変化である。慢性膵炎には種々の原因が知られているが、アルコール多量摂取は70-80%を占め、最多である [95,96]。

慢性膵炎患者の膵萎縮のパターンについて検討した論文は今のところない。本研究は慢性アルコール性膵炎患者に観察される膵実質萎縮が、膵頭部、膵体部、膵尾部のいずれに強く生じるかに着眼し MRI を用いて検討した retrospective case control study である。

目的

MRI を用いて、慢性アルコール性膵炎患者における膵萎縮が膵頭部、体部、尾部のどの部位に強く生じるか、健常群との対比により検討する。

また、年齢や性別、BMI、飲酒量、糖尿病の有無などの因子についても膵各部位の萎縮とどのように関連するか検討する。

方法

対象

対象者は健常群と慢性アルコール性膵炎群の 2 群から構成される。

健常群は 2006 年 10 月 12 日から 2006 年 12 月 31 日までに当院で健康診断を行った連続症例から成る。健常群は血液検査、腹部の MRI を含んだ全身の画像検査、BMI 測定、飲酒歴の確認、既往歴の確認、内科医による身体診察を受けている。これらは同日中に施行され、全ての検査を完遂した患者のみを評価対象とした。健常群全患者より、包括的な疫学的研究に対するインフォームドコンセントを取得している。

慢性アルコール性膵炎群は 2009 年 10 月 14 日から 2013 年 7 月 31 日の間に当院で MRI を受け、2015 年 3 月の時点で最新の慢性膵炎の診断基準 (the revised Japanese clinical diagnostic criteria for chronic pancreatitis [64]) に基づき慢性膵炎と診断された連続する患者から構成される。患者抽出のために医療記録全体を詳細に確認、閲覧している。また、医療記録に基づき各例の膵炎の原因を確認した。特発性膵炎は解明されているすべての膵炎の原因が否定された例につきそのように診断した。

除外例は以下の通りに定めている。臨床評価が不十分な例、MRI 画質が不十分な例、膵術後、膵腫瘍や胆管腫瘍など膵の占拠性病変を伴う例。健常群におい

では、膵炎の既往のある例を除外した。慢性アルコール性膵炎群においては、臨床像と画像所見に基づき画像取得時に急性増悪をきたしている例は除外している。なお、疾患群における研究参加への同意取得は当院の倫理委員会の審査結果に基づき一部省略している。

MRI 撮像法

健常群では 3 テスラの MRI 装置 (GE Medical Systems, Waukesha, WI) を用い、fast spin echo 法の T2 強調画像軸位断像 (TR/TE = ∞ /80 ms; ST = 3 mm with no gap; ETL = 27; NEX = 0.5) と 3D gradient echo 法の脂肪抑制 T1 強調画像 (TR/TE = 3.5/1.5 ms; flip angle = 15 °; ST = 3 mm with a 1.5 mm overlap; ETL = 1; NEX = 0.72-0.76) を撮像した。

慢性アルコール性膵炎群では 3 テスラの MRI 装置 (GE Medical Systems) と、3 種類の 1.5 テスラ MRI 装置 (GE Medical Systems; Siemens AG, Erlangen, Germany; Toshiba Medical Systems, Tochigi, Japan) いずれかを用いて fast spin echo 法の T2 強調画像軸位断像 (TR/TE = 1300- ∞ /80-150 ms; ST = 5 mm with no gap; ETL = 27; NEX = 0.56) と 3D gradient echo 法の脂肪抑制 T1 強調画像 (TR/TE = 3-840/1.5-140 ms; flip angle = 15 °; ST = 1.5 mm with no gap; ETL = 1; NEX = 0.72-0.75) を撮像した。

画像評価

全ての MRI 画像は画像保存通信システム (Centricity; GE Medical Systems) を用いて評価された。胆膵領域の腹部画像診断を専門とする経験年数 7 年の放射線科診断専門医 1 名が、各例につき臨床情報を与えられない状況で評価した。脂肪抑制 T1 強調画像を用い、膵長軸に対し垂直方向の径を前後径と定義し、膵頭部、膵体部、膵尾部の前後径をそれぞれ測定した。3 部位それぞれにつき、径が最大となる断面像を選択している。3 部位の計測箇所は Heuck らによって提唱された方法[96]に準じ以下のように定義した; (1) 膵頭部 椎体中央部より左側で径が最大となる部位。(2) 膵体部 椎体左縁のレベル。(3) 膵尾部 左腎内側縁のレベル (図 4)。第 1 腰椎椎体横径の計測も行い、Haaga ら[97,98]が施行した方法に準じ、第 1 腰椎椎体横径と膵前後径の比 (膵前後径 (mm) / 椎体横径 (mm)) を体型補正のために算出し、頭部、体部、尾部の順にそれぞれ %head、%body、%tail とした[97,98]。

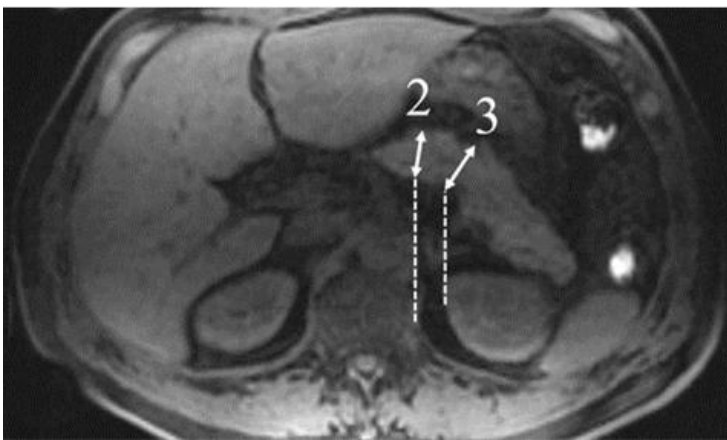
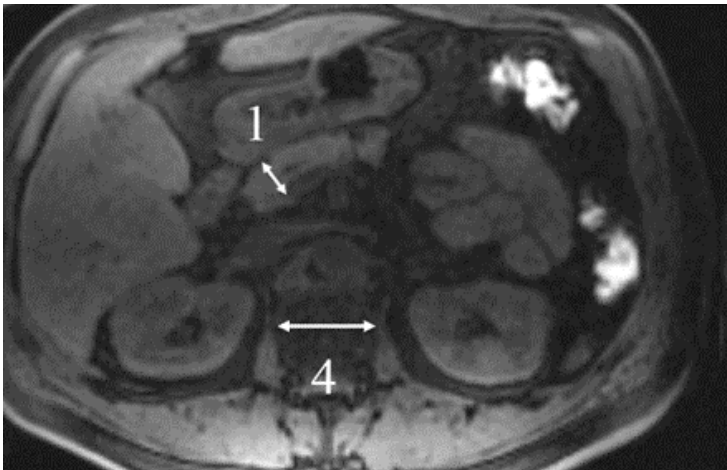


図 4 膵前後径計測部位

脂肪抑制 T1 強調画像軸位断像を用いて膵実質長軸に対し垂直方向を膵前後径と定義し、それぞれが最大となる断面を選択し以下の如く 3 か所の径を計測した。

1. 膵頭部 椎体中央より左側の最大径、2. 膵体部 椎体左端レベル、
3. 膵尾部 左腎右側縁レベル、4. 第 1 腰椎椎体横径

統計処理

慢性アルコール性膵炎群と健常群間の膵前後径および椎体横径膵前後径比、臨床背景について単変量解析を施行した。また、対象全体を糖尿病のある群とない群、男性群と女性群にそれぞれ二分し、これらのグループ間でも膵前後径と椎体横径膵前後径比につき単変量解析を施行している。正規分布を示す連続変数については Welch's *t* test を用い、非正規分布のデータについては Wilcoxon の順位検定を用いた。名義尺度を用いたデータについては Fisher's exact test を行っている。

全対象の臨床背景（年齢、アルコール摂取量、BMI）と膵前後径、椎体横径膵前後径比との間の相関の有無を Pearson's correlation test と Spearman's rank correlation test で検討した。

最後に膵実質萎縮の独立した説明変数の同定にステップワイズ法を用いた重回帰分析を行っている。目的変数は%head、%body、%tail とし、それぞれに検定を行った。この際、統計に用いた説明変数間に多重共線性がないことを確認している。

Familywise error に対しては Bonferroni 補正を行っている。

全ての検定の有意水準は 5%とした。

統計解析はフリーソフトウェアの R Ver. 2.9 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, <http://cran.r-project.org/>)を用いた。

結果

対象

209名の検診受診者から、MRI 未完遂 1例、膵管内乳頭状粘液性腫瘍を認めた 3例、膵炎既往を有した 2例を除外し 203例を健常群として抽出した。全例が日本人で、診察および問診にて腹痛を訴えた例はいなかった（表 10）。

2009年 10月 14日から 2013年 7月 31日までに当院で腹部 MRI を撮像した 8,417例から、慢性アルコール性膵炎群を抽出した。8,417例から非慢性膵炎例、同一患者の重複、臨床評価不十分例を除外し、さらに非アルコール性の原因による慢性膵炎例を除外した。最終的に慢性アルコール性膵炎として抽出された 34例から、データ欠損例 6例（多くはアルコール摂取量不詳）、画像取得時の急性増悪 10例の計 16例を除外し 18例を対象とした。全例が日本人であった。

年齢およびアルコール摂取量の平均値と糖尿病の頻度は慢性アルコール性膵炎群で健常群に比し有意に多かった。また、BMI は慢性アルコール性膵炎群で健常群に比べ有意に少なかった（表 10）。

表 10. 健常群、慢性アルコール性膵炎群の臨床背景

	慢性 アルコール性 膵炎群	健常群	<i>P</i>	オッズ比 (95%信頼区間)
n	18	203		
年齢	64.4 ± 9.55	55.9 ± 10.1	0.0021 ^{a*}	
女性	2 (11.1)	78 (38)	0.021 ^b	0.20 (0.02–0.89)
BMI (kg/m ²)	21.4 ± 1.8	23.5 ± 3.3	0.00024 ^{a*}	
アルコール 摂取量(kg/年)	29.7±22.1	2.19±0.89	<0.0001 ^{c*}	
糖尿病の既往	10 (56)	10 (5)	<0.0001 ^{b*}	23.3 (6.7–86.0)

年齢と BMI に関しては平均値±標準偏差、アルコール摂取量については中央値±四分偏差、ほかは人数 (%) で示している

*: Bonferroni 補正後も統計学的に有意

a: Welch's *t* test

b: Fisher's exact test

c: Wilcoxon-Mann-Whitney test

臨床所見

臍尾部前後径、%body、%tail は健常群に比べ、慢性アルコール性膵炎群で有意に小さかった（表 11）。対して、臍頭部前後径と %head、臍体部前後径に関しては 2 群間で有意差を認めなかった。

次に全症例を男女別に二分したところ、臍頭部前後径、臍体部前後径は有意に男性で女性よりも大きかった（表 12）。一方、%head や%body、そのほかの前後径、比に関しては男女間で有意差を認めなかった。

さらに全症例を糖尿病患者群と非糖尿病患者群に二分したところ、%tail のみで 2 群間に有意差がみられ、糖尿病患者では有意に非糖尿病患者よりも小さかった（表 12）。

次に臍前後径、椎体臍前後径比と、臨床背景（年齢、BMI、アルコール摂取量）についてそれぞれ相関の有無を調べた。年齢は臍尾部前後径、%tail、臍体部前後径、%body に対しそれぞれ弱い負の相関を示した。さらに BMI は臍頭部前後径、臍体部前後径と弱い正の相関を示した。BMI は %head、%body とも正の相関を示したが、前後径との間にみられた相関係数よりも小さかった。一方で、アルコール摂取量はいずれにおいても有意な相関を認めなかった（表 13）。

%head、%body、%tail それぞれを目的変数とした Stepwise 法を用いた多重回帰分析を行った。慢性アルコール性膵炎の存在の有無に加え、単変量解析にて有

意差や有意な相関を認めた年齢、BMI、糖尿病の有無の 4 項目を説明変数とした。結果、慢性膵炎の存在は %tail、%body と弱い関連があることが示された。

BMI は %head、%body に、年齢は %body と %tail に弱い関連があることが分かった (表 14)。

次に、慢性アルコール性膵炎の存在、年齢が 60 歳以上であること、BMI を説明変数とし、%head、%body、%tail を目的変数とした重回帰分析を施行した。

結果、慢性アルコール性膵炎の存在と 60 歳以上であることは %body と %tail に関連していた。この 2 つの説明変数に関して偏回帰係数を比較したところ、

%body においては (60 歳以上 vs. 慢性アルコール性膵炎: -0.029 vs.

-0.070)、 %tail では (-0.053 vs. -0.15) と慢性アルコール性膵炎の存在がより

大きな偏回帰係数を示した。

表 11. 膝頭部、膝体部、膝尾部 3 部位の膝前後径、椎体横径膝前後径比の健常群と慢性アルコール性膝炎群の比較

	慢性アルコール性 膝炎群	健常群	<i>P</i>
膝頭部前後径 (mm)	23.0 ± 5.1	23.7 ± 4.6	0.60
膝体部前後径 (mm)	13.4 ± 4.3	16.4 ± 3.8	0.012
膝尾部前後径 (mm)	13.2 ± 4.0	19.2 ± 5.1	< 0.0001*
%head	0.57 ± 0.15	0.61 ± 0.13	0.28
%body	0.33 ± 0.10	0.43 ± 0.12	0.0016*
%tail	0.33 ± 0.11	0.5 ± 0.14	<0.0001*

表の値は平均値±標準偏差で示している

*: Bonferroni 補正後も統計学的に有意

P: Welch's *t* test

%head、%body、%tail: 椎体横径膝前後径比 (膝前後径 (mm) / 第 1 腰椎椎体横径 (mm))

表 12. 膝頭部、膝体部、膝尾部 3 部位の膝前後径、椎体横径膝前後径比の男女間、糖尿病患者と非患者間の比較

	性別			糖尿病の有無		
	男性	女性	P1	あり	なし	P2
膝頭部 前後径 (mm)	24.7±4.5	21.7±4.4	<0.0001*	24.4±5.3	23.5±4.6	0.5
膝体部 前後径 (mm)	16.9±4.2	14.8±4.1	0.0003*	15.7±4.7	16.2±4.3	0.66
膝尾部 前後径 (mm)	19.3 ±5.3	17.8±5.1	0.046	16.3±4.5	19.0±5.3	0.021
%head	0.61±0.13	0.61±0.12	0.74	0.60±0.16	0.61±0.13	0.87
%body	0.42±0.12	0.42±0.13	0.86	0.39±0.13	0.42±0.12	0.27
%tail	0.48±0.14	0.50±0.15	0.26	0.4±0.12	0.49±0.14	0.0063*

表の値は平均値±標準偏差で示している

*: Bonferroni 補正後も統計学的に有意

P1: 男女間の Welch's *t* test

P2: 糖尿病群と非糖尿病群間の Welch's *t* test

%head、%body、%tail: 椎体横径膝前後径比 (膝前後径 (mm) / 第 1 腰椎椎体横径 (mm))

表 13. 膝頭部、膝体部、膝尾部 3 部位の膝前後径、椎体横径膝前後径比と年齢、BMI、アルコール摂取量との間の単相関

	年齢	BMI	アルコール摂取量
膝頭部前後径 (mm)	$r = 0.026$	$r = 0.30^*$	$\rho = 0.049$
膝体部前後径 (mm)	$r = -0.15^*$	$r = 0.28^*$	$\rho = -0.011$
膝尾部前後径 (mm)	$r = -0.30^*$	$r = 0.090$	$\rho = -0.041$
%head	$r = -0.021$	$r = 0.17^*$	$\rho = -0.097$
%body	$r = -0.16^*$	$r = 0.18^*$	$\rho = -0.11$
%tail	$r = -0.30^*$	$r = 0.0048$	$\rho = -0.14$

r: Pearson の相関係数

ρ : Spearman の順位相関係数

*:統計学的に有意

%head、%body、%tail: 椎体横径膝前後径比 (膝前後径 (mm) / 第 1 腰椎椎体横径 (mm))

表 14. 慢性アルコール性膵炎の有無、BMI、年齢、糖尿病の有無の 4 項目を説明変数、3 か所の椎体横径膵前後径比を目的変数とした Stepwise 法を用いた重回帰分析

説明変数	%head (model: $P < 0.011^*$)		%body (model: $P < 0.00026^*$)		%tail (model: $P < 0.0001^*$)	
	回帰係数	P	回帰係数	P	回帰係数	P
慢性アルコール性膵炎の有無	n/a		-0.068	0.035*	-0.14	<0.0001*
BMI	0.007	0.011*	0.0062	0.019*	n/a	
糖尿病の有無	n/a		n/a		n/a	
年齢	n/a		-0.0016	0.034*	-0.0033	0.00031*

%head、%body、%tail: 椎体横径膵前後径比 (膵前後径 (mm) / 第 1 腰椎椎体横径 (mm))

n/a: 該当なし (stepwise selection により除外された)

*:統計学的に有意

考察

本研究は慢性アルコール性膵炎で生じる膵萎縮は部位毎に程度が異なるということを示した。慢性アルコール性膵炎の存在は膵体部、膵尾部の萎縮と弱い関連を示し、相対的に膵尾部の萎縮に関連が強いことが示された。一方で、慢性アルコール性膵炎の存在は膵頭部の萎縮との間に関連を呈さなかった。

アルコール過剰摂取は慢性膵炎の原因として最多である [66,95,96]。アルコール性膵炎の病態生理は依然議論が多く、多数の説が提唱されている [99]。その複数の説の中で、今回の結果を説明しうるものに “protein plug formation theory” がある。この説はアルコールが膵腺房細胞に作用し、タンパクの過剰分泌を促すことでタンパク栓と膵石が微小な膵管内に形成され、炎症、腺房萎縮、線維化をきたすというものである [100-102]。膵尾部は膵頭体部に比し乳頭までの距離が長いことため膵液うっ滞やタンパク栓、膵石による閉塞に晒されやすく、より萎縮が生じやすいと考えられる。

一方、最近の知見では膵の萎縮と線維化はエタノールによる膵腺房細胞の直接的ないし間接損傷と、pancreatic stellate cell の活性化によって生じるとの説が唱えられている。pancreatic stellate cell は活性化により筋線維芽細胞様細胞となり線維化を生じさせることが知られている [103-107]。背側膵と腹側膵で細胞構成成分に違いがあることはよく知られている [108]。推測の域をでないものの、

こうした細胞構成の違いが膵の不均等萎縮に影響している可能性は残り、さらなる研究が望まれる。

重回帰分析によって加齢は膵体部、尾部の萎縮に独立して関連すると示された。同様の結果が過去の複数の報告でなされている [109-111]。この萎縮形態を生じる機構は不明であるが、先に述べた ”protein plug theory” と同様の病態が生じるためではないかと考える。すなわち、加齢により膵液のうっ滞や膵管の閉塞にさらされる機会が増え、それに伴い、よりその影響を受けやすい膵尾部での萎縮が顕著となるということである。Saisho らは 20 歳代から 60 歳代において、膵の容積は保たれるが、その後は加齢とともに萎縮が進行していくと報告している [112]。本研究の結果から、慢性膵炎の存在は 60 歳以上であることと比較し、膵尾部の萎縮との間により強い関連があることが分かった。

さらに本研究では BMI と膵頭部体部の径に関連を認めた。Saisho らは肥満と膵の容積との間に関連を指摘しており、こちらの報告と本研究の結果は合致した [112]。

我々は第 1 腰椎椎体横径膵前後径比を体型補正に用いた。この手法は Haaga が用いた方法であり、それに追従した過去文献でもこの補正の有用性は示されていたが、本研究でも有用性が示されている [98,109]。

今回の研究では慢性アルコール性膵炎、BMI、加齢などの臨床背景と膵の径との間の相関係数はいずれも小さく、その関連は決して強いものではなかった。膵の大きさや萎縮は複数の未知の因子により決定されると考えられ、このような結果となったと推察される。しかし、関連が小さいながらも、慢性アルコール性膵炎の存在は膵体尾部、特に膵尾部の萎縮に関与し、膵頭部の萎縮には関連しないという特性が明らかになった。この傾向は **protein plug theory** で説明可能と考えられ、また、この説を支持するものであった。一方、年齢が 60 歳以上であるという因子は慢性アルコール性膵炎の存在よりも弱いものの膵尾部の萎縮との間に関連が示された。

第6章 全体の考察

本研究は非侵襲的な MRI、MRCP を用いた retrospective case control study によって今まで証明されていなかった膵疾患と膵管破格ないし膵実質の形態変化の関連を明らかにした。

これまで関係が疑われていた Ansa pancreatica と再発性膵炎の関連が明らかとなり、この破格は膵炎発症の危険因子と推察された。また、CNPB においては PD や MMPD が危険因子として同定された。これらの膵管破格が各膵疾患をきたすメカニズムは未知だが、解剖学的破格による膵液排泄機能低下に起因すると推測される。また、近年の研究で膵管癒合不全合併膵炎において遺伝子異常の関与が指摘されており、Ansa pancreatica や MMPD に関しても潜在する遺伝子異常が各膵疾患の一因となっている可能性がある。今後は膵管破格合併膵炎や CNPB 例につき遺伝子検索を行い、破格と遺伝子異常の関連および、それぞれが疾患発症に及ぼす意義を明らかにする必要がある。

さらに、慢性アルコール性膵炎で生じる膵萎縮は膵尾部に強いことが分かり、アルコール性膵炎による膵萎縮のメカニズムを反映していると考えられた。アルコール性膵炎の病態生理に関しては議論が多く、この特性が病態生理解明の一つの手がかりとなる可能性がある。

本研究が膝炎診療におけるリスク予測、膝炎や CNPH 発症のメカニズム解明に役立ち、臨床に貢献することができれば幸甚である。

第7章 謝辞

研究を行うにあたり、御指導頂きました東京大学大学院医学系研究科生体物理
医学専攻放射線診断学教授 大友 邦先生に厚く御礼申し上げます。

また、研究計画や論文原稿の校閲、読影実験にご尽力を頂きました東京大学医学
部附属病院放射線科助教の五ノ井 渉先生、論文原稿の校閲などご指導下さい
ました東京大学医学部附属病院 コンピュータ画像診断学/予防医学講座 特任
教授 林 直人先生、東京大学医学部附属病院 コンピュータ画像診断学/予防
医学講座 特任准教授 吉川 健啓先生に厚く御礼申し上げます。

本研究は JSPS 科研費 25870148 の助成を受けたものです。

第 8 章 参考文献

1. Chavhan GB, Babyn PS, Manson D, Vidarsson L. Pediatric MR cholangiopancreatography : principles, technique, and clinical applications. *Radiographics*. 28: 1951-62: 2008.
2. Reinhold C, Bret PM. MR cholangiopancreatography. *Abdom Imaging*. 21: 105-116: 1996.
3. Soto JA, Yucel EK, Barish MA, Chuttani R, Ferrucci JT. MR cholangiopancreatography after unsuccessful or incomplete ERCP. *Radiology*.199: 91-8: 1996.
4. Miyazaki T, Yamashita Y, Tsuchigame T, Yamamoto H, Urata J, Takahashi M. MR cholangiopancreatography using HASTE (half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo) sequences. *Am J Roentgenol*. 166: 1297-303: 1996.
5. Vitellas KM, Keogan MT, Spritzer CE, Nelson RC. MR cholangiopancreatography of bile and pancreatic duct abnormalities with emphasis on the single-shot fast spin-echo technique.

- Radiographics. 20: 939–957: 2000.
6. Jorge A. Soto. “MR Cholangiopancreatography Using HASTE (Half-Fourier Acquisition Single-Shot Turbo Spin-Echo) Sequences”—A Commentary. *AJR*. 189: 5–6: 2007.
 7. T. Kamisawa, M. Koike, A. Okamoto. Embryology of the pancreatic duct system. *Digestion*. 60: 161–165: 1999.
 8. 急性膵炎診療ガイドライン 2010 改訂出版委員会. 急性膵炎診療ガイドライン 2010 第3版. 高田忠敬. 21-86: 2010
 9. Garg PK, Khajuria R, Kabra M, Shastri SS. Association of SPINK1 gene mutation and CFTR gene polymorphisms in patients with pancreas divisum presenting with idiopathic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 43: 848–52:2009.
 10. Kume K, Masamune A, Mizutamari H, Kaneko K, Kikuta K, Satoh M, et al. Mutations in the serine protease inhibitor Kazal Type 1 (SPINK1) gene in Japanese patients with pancreatitis. *Pancreatology*. 5: 354–60:2005.

11. Weiss FU, Simon P, Bogdanova N, J Mayerle, B Dworniczak, J Horst, et al. Complete cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene sequencing in patients with idiopathic chronic pancreatitis and controls. *Gut* 54: 1456–60: 2005.
12. Ishii H, Arai K, Fukushima M, Maruoka Y, Hoshino M, Nakamura A, et al. Fusion variations of pancreatic ducts in patients with anomalous arrangement of pancreaticobiliary ductal system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 5: 327–32: 1998.
13. Shanbhogue AK, Fasih N, Surabhi VR, Doherty GP, Shanbhogue DK, Sethi SK. A clinical and radiologic review of uncommon types and causes of pancreatitis. *Radiographics* 29: 1003–26:2009.
14. Cotton PB. Congenital anomaly of pancreas divisum as cause of obstructive pain and pancreatitis. *Gut* 21: 105–14:1980.
15. Reshef R, Shtamler B, Novis BH. Recurrent acute pancreatitis associated with pancreas divisum. *Am J Gastroenterol* 83: 86–8: 1988.
16. Gono W, Akai H, Hagiwara K, Akahane M, Hayashi N, Maeda E. Pancreas divisum as a predisposing factor for chronic and recurrent

- idiopathic pancreatitis: initial in vivo survey. *Gut* 60: 1103–8:2011.
17. Gonoï W, Akai H, Hagiwara K, Akahane M, Hayashi N, Maeda E, et al. Meandering main pancreatic duct as a relevant factor to the onset of idiopathic recurrent acute pancreatitis. *PLoS One* 2012; 7: e37652.
 18. Dawson W, Langman J. An anatomical radiological study on the pancreatic duct pattern in man. *Anat Rec.* 139: 59–68: 1961.
 19. Kamisawa T, Tabata I, Tajima T, Tsushima K, Yoshida Y. Patency of the human accessory pancreatic duct as determined by dye-injection endoscopic retrograde pancreatography. *Digestion.* 58: 78–82: 1997.
 20. Bhasin DK, Rana SS, Nanda M, Gupta R, Nagi B, Wig JD. Ansa pancreatica type of ductal anatomy in a patient with idiopathic acute pancreatitis. *J Pancreas.* 7: 315–20: 2006.
 21. Jarrar MS, Khenissi A, Ghrissi R, Hamila F, Letaief R. Ansa pancreatica: an anatomic variation and a rare cause of acute pancreatitis. *Surg Radiol Anat* 35: 745–8: 2013.
 22. Coyle WJ, Pineau BC, Tarnasky PR, Knapple WL, Aabakken L,

Hoffman BJ, et al. Evaluation of unexplained acute and acute recurrent pancreatitis using endoscopic retrograde cholangiopancreatography, sphincter of Oddi manometry and endoscopic ultrasound. *Endoscopy* 34: 617–23: 2002.

23. Sajith KG, Chacko A, Dutta AK. Recurrent acute pancreatitis: clinical profile and an approach to diagnosis. *Dig Dis Sci* 55: 3610–6: 2010.
24. Koizumi M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: diagnostic criteria for acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 13: 25–32:2006.
25. Lott JA, Lu CJ. Lipase isoforms and amylase isoenzymes: assays and application in the diagnosis of acute pancreatitis. *Clin Chem* 37: 361-8: 1991.
26. Kurzweil SM, Shapiro MJ, Andrus CH, Wittgen CM, Herrmann VM, Kaminski DL. Hyperbilirubinemia without common bile duct abnormalities and hyperamylasemia without pancreatitis in patients with gallbladder disease. *Arch Surg.* 129: 829-33: 1994.

27. A L Warshaw, P B Lesser. Amylase clearance in differentiating acute pancreatitis from peptic ulcer with hyperamylasemia. *Ann Surg.* 181: 314–316: 1975.
28. Frank A. Rogers. Elevated Serum Amylase: A Review and an Analysis of Findings in 1,000 Cases of Perforated Peptic Ulcer. *Ann Surg.* 153: 228–240: 1961.
29. Owen CC, Jain R. Acute Acalculous Cholecystitis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 8: 99-104: 2005.
30. BYRNE JJ, BOYD TF. Hyperamylasemia in intestinal obstruction and its relationship to pancreatitis. *Am J Surg.* 105: 720-9: 1963.
31. Merine D, Fishman EK, Jones B, Siegelman SS. Enteroenteric intussusception: CT findings in nine patients. *Am J Roentgenol.* 148: 1129-32: 1987.
32. Castiglione F, Del Vecchio Blanco G, Rispo A, Mazzacca G. Prevention of pancreatitis by weekly amylase assay in patients with Crohn's disease treated with azathioprine. *Am J Gastroenterol.* 95: 2394-5: 2000.
33. Katz S, Bank S, Greenberg RE, Lendvai S, Lesser M, Napolitano B.

- Hyperamylasemia in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 10: 627-30: 1988.
34. Tromm A, Höltnann B, Hüppe D, Kuntz HD, Schwegler U, May B. Hyperamylasemia, hyperlipasemia and acute pancreatitis in chronic inflammatory bowel diseases. *Leber Magen Darm.* 21: 15-6, 19-22: 1991.
35. Tositti G, Fabris P, Barnes E, Furlan F, Franzetti M, Stecca C, et al. Pancreatic hyperamylasemia during acute gastroenteritis: incidence and clinical relevance. *BMC Infect Dis.* 1: 18: 2001.
36. Ben-Horin S, Farfel Z, Mouallem M. Gastroenteritis-associated hyperamylasemia: prevalence and clinical significance. *Arch Intern Med.* 162: 689-92:2002.
37. Yagi C, Miyata J, Hanai J, Ogawa M, Ueda G. Hyperamylasemia associated with endometrioid carcinoma of the ovary: case report and immunohistochemical study. *Gynecol Oncol.* 25: 250-5: 1986.
38. Hayakawa T, Kameya A, Mizuno R, Noda A, Kondo T, Hirabayashi N. Hyperamylasemia with papillary serous cystadenocarcinoma of the ovary. *Cancer.* 154: 1662-5:1984.

39. Norwood SH, Torma MJ, Fontenelle LJ. Hyperamylasemia due to poorly differentiated adenosquamous carcinoma of the ovary. *Arch Surg.* 116: 225-6: 1981.
40. Sandiford JA, Chiknas SG. Hyperamylasemia and ovarian carcinoma. *Clin Chem.* 25: 948-50: 1979.
41. Morrissey R, Berk JE, Fridhandler L, Pelot D. The nature and significance of hyperamylasemia following operation. *Ann Surg.* 180: 67-71: 1974.
42. Schmidt LE, Dalhoff K. Hyperamylasaemia and acute pancreatitis in paracetamol poisoning. *Aliment Pharmacol Ther.* 20: 173-9: 2004.
43. Takagi H, Yasue M, Morimoto T, Kuroyanagi Y, Imanaga H. Asymptomatic transient hyperamylasemia after a large intravenous dose of steroidhormone. *Am J Surg.* 133: 322-5: 1977.
44. Takahashi T, Minakami H, Tamada T, Sato I. Hyperamylasemia in response to ritodrine or ephedrine administered to pregnant women. *J Am Coll Surg.* 184: 31-6: 1997.

45. Baniel J, Leibovitch I, Foster RS, Rowland RG, Bihrlle R, Donohue JP. Hyperamylasemia after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for testis cancer. *J Urol.* 154: 1373-5: 1995.
46. Lambertus MW, Anderson RE. Hyperamylasemia in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 323: 1708-9: 1990.
47. Takahashi M, Maemura K, Sawada Y, Yoshioka T, Sugimoto T. Hyperamylasemia in critically injured patients. *J Trauma.* 20: 951-5: 1980.
48. Warshaw AL, OHara PJ. Susceptibility of the pancreas to ischemic injury in shock. *Ann Surg.* 188: 197-201: 1978.
49. Yadav D, Nair S, Norkus EP, Pitchumoni CS. Nonspecific hyperamylasemia and hyperlipasemia in diabetic ketoacidosis: incidence and correlation with biochemical abnormalities. *Am J Gastroenterol.* 95: 3123-8: 2000.
50. Justice AD, DiBenedetto RJ, Stanford E. Significance of elevated pancreatic enzymes in intracranial bleeding. *South Med J.* 87: 889-93:

1994.

51. Humphries LL, Adams LJ, Eckfeldt JH, Levitt MD, McClain CJ.
Hyperamylasemia in patients with eating disorders. *Ann Intern Med.*
106: 50-2: 1987.
52. Pezzilli R, Andreone P, Morselli-Labate AM, Sama C, Billi P, Cursaro C,
et al. Serum pancreatic enzyme concentrations in chronic viral liver
diseases. *Dig Dis Sci.* 44: 350-5: 1999.
53. Yoffe B, Bagri AS, Tran T, Dural AT, Shtenberg KM, Khaoustov VI.
Hyperlipasemia associated with hepatitis C virus. *Dig Dis Sci.* 48: 1648-
53: 2003.
54. Collen MJ, Ansher AF, Chapman AB, Mackow RC, Lewis JH. Serum
amylase in patients with renal insufficiency and renal failure. *Am J*
Gastroenterol. 85: 1377-80: 1990.
55. Tsukawaki M, Izawa M, Yoshida M, Araki N, Hashiba Y, Nakagawa H,
et al. A case of amylase-producing lung cancer. *Intern Med.* 31: 60-3:
1992.

56. Frulloni L, Patrizi F, Bernardoni L, Cavallini G. Pancreatic hyperenzymemia: clinical significance and diagnostic approach. *JOP*. 6: 536-51: 2005.
57. Lucio Gullo. Chronic nonpathological hyperamylasemia of pancreatic origin. *Gastroenterology*. 110: 1905-8: 1996.
58. Galassi E, Birtolo C, Migliori M, Bastagli L, Gabusi V, Stanghellini V, et al. A 5-year experience of benign pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas*. 43: 874-8: 2014.
59. Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Casadei R, Campana D, Rega D, Santini D, et al. Chronic asymptomatic pancreatic hyperenzymemia is a benign condition in only half of the cases: a prospective study. *Scand J Gastroenterol*. 44: 888-93: 2009.
60. Donati F, Boraschi P, Gigoni R, Salemi S, Faggioni L, Bertucci C, et al. Secretin-stimulated MR cholangio-pancreatography in the evaluation of asymptomatic patients with non-specific pancreatic hyperenzymemia. *Eur J Radiol*. 75: 38-44: 2010.
61. Liao Z, Gao R, Wang W, Ye Z, Lai XW, Wang XT, et al. A systematic

review on endoscopic detection rate, endotherapy, and surgery for pancreas divisum. *Endoscopy*. 41: 439-44: 2009.

62. Mortelé KJ, Wiesner W, Zou KH, Ros PR, Silverman SG. Asymptomatic nonspecific serum hyperamylasemia and hyperlipasemia: spectrum of MRCP findings and clinical implications. *Abdom Imaging*. 29: 109-14: 2004.

63. Luetmer PH, Stephens DH, Ward EM. Chronic pancreatitis: reassessment with current CT. *Radiology*. 171: 353–357:1989.

64. Shimosegawa T, Kataoka K, Kamisawa T, Miyakawa H, Ohara H, Ito T, et al. The revised Japanese clinical diagnostic criteria for chronic pancreatitis. *J Gastroenterol*. 45: 584–591: 2010.

65. Ferrucci JT, Wittenberg J, Black EB, Kirkpatrick RH, Hall DA. Computed body tomography in chronic pancreatitis. *Radiology*. 130: 175–182: 1979.

66. De Backer AI, Morteale KJ, Ros RR, Vanbeckevoort D, Vanschoubroeck I, De Keulenaer B. Chronic pancreatitis: diagnostic role of computed tomography and magnetic resonance imaging. *JBR-BTR*. 85: 304–310:

2002.

67. Li ZS. Progress in endoscopic management of pancreas diseases. *World J Gastroenterol.* 4: 178–80: 1998.
68. Takeda K, Yokoe M, Takada T, Kataoka K, Yoshida M, Gabata T, et al. Assessment of severity of acute pancreatitis according to new prognostic factors and CT grading. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 17: 37–44: 2010.
69. Gono W, Akahane M, Akai H, Hagiwara K, Kiryu S, Hayashi N, et al. Retroportal main pancreatic duct with circumportal pancreas: radiographic visualization. *Clin Imaging.* 35: 442-6: 2011.
70. Hashimoto Y, Ross AS, Traverso LW. Circumportal pancreas with retroportal main pancreatic duct. *Pancreas.* 38: 713-5; 2009.
71. Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, Kim MH, Kamisawa T, Kawa S, et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis. Consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol* 43: 403–8: 2008.
72. Kamisawa T, Yuyang T, Egawa N, shiwata J, Okamoto A. Patency of the accessory pancreatic duct in relation to its course and shape: a dye-

injection endoscopic retrograde pancreatography study. *Am J Gastroenterol* 93: 2135–40: 1998.

73. Bertin C, Pelletier AL, Vullierme MP, Bienvenu T, Rebours V, Hentic O, et al. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations. *Am J Gastroenterol.* 107: 311-7: 2012.
74. Tabary O, Zahm JM, Hinnrasky J, Couetil JP, Cornillet P, Guenounou M, et al. Selective up-regulation of chemokine IL-8 expression in cystic fibrosis bronchial gland cells in vivo and in vitro. *Am J Pathol.* 153: 921-30: 1998.
75. DiMagno MJ, Dimagno EP. Pancreas divisum does not cause pancreatitis, but associates with CFTR mutations. *Am J Gastroenterol.* 107: 318-20: 2012.
76. Tamura R, Ishibashi T, Takahashi S. Chronic pancreatitis: MRCP versus ERCP for quantitative caliber measurement and qualitative evaluation. *Radiology.* 238: 920–8: 2006.
77. Tanaka T, Ichiba Y, Miura Y, Itoh H, Dohi K. Pathogenesis of chronic alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 85: 1536–7: 1990.

78. Tanaka T, Ichiba Y, Miura Y, Itoh H, Dohi K. Variations of the pancreatic ducts as a cause of chronic alcoholic pancreatitis; ansa pancreatica. *Am J Gastroenterol.* 87: 806:1992.
79. Tanaka T, Ichiba Y, Miura Y, Itoh H, Dohi K. Variations of the pancreatic ducts as a cause of chronic alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 86: 792–3: 1991.
80. Warshaw AL, Simeone JF, Schapiro RH, Flavin-Warshaw B. Evaluation and treatment of the dominant dorsal duct syndrome (pancreas divisum redefined). *Am J Surg.* 159: 59-64: 1990.
81. Soto JA, Lucey BC, Stuhlfaut JW. Pancreas divisum: depiction with multi-detector row CT. *Radiology.* 235: 503-8: 2005.
82. Atsushi Irisawa. The role of EUS for diagnosis of early chronic pancreatitis; Rosemont classification and Japanese criteria 2009. *Suizo.* 24: 685-693: 2010.
83. Obara T, Maguchi H, Saitoh Y, Ura H, Koike Y, Kitazawa S, et al. Mucin-producing tumor of the pancreas: a unique clinical entity. *Am J Gastroenterol.* 86: 1619-25: 1991.

84. Loftus EV Jr, Olivares-Pakzad BA, Batts KP, Adkins MC, Stephens DH, Sarr MG, et al. Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: clinicopathologic features, outcome, and nomenclature. Members of the Pancreas Clinic, and Pancreatic Surgeons of Mayo Clinic. *Gastroenterology*. 110: 1909-18: 1996.
85. Alexander JA, Demetrius AJ, Gavalier JS, Makowka L, Starzl TE, Van Thiel DH. Pancreatitis following liver transplantation. *Transplantation*. 45: 1062-5: 1988.
86. R A J Ransford, M J S Langman. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut*. 51: 536-539: 2002.
87. Afzelius P, Fallentin EM, Larsen S, Moller S, Schiodt M. Pancreatic function and morphology in Sjögren's syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 45: 752-8: 2010.
88. Nishimori I, Yamamoto Y, Okazaki K, Morita M, Onodera M, Kino J, et al. Identification of autoantibodies to pancreatic antigen in patients with

- idiopathic chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome. *Pancreas* 9: 374–81: 1994.
89. Gullo L, Lucrezio L, Calculli L, Salizzoni E, Coe M, Migliori M, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography in asymptomatic pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas*. 38: 396-400: 2009.
90. Gullo L, Pezzilli R, Priori P, Baldoni F, Paparo F, Mattioli G. Pure pancreatic juice collection over 24 consecutive hours. *Pancreas*. 2: 620-3: 1987.
91. Gullo L, Mantovani V, Manca M, Migliori M, Bastagli L, Pezzilli R. Mutations of the CFTR gene in idiopathic pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas*. 31: 350-2: 2005.
92. Bang S, Suh JH, Park BK, Park SW, Song SY, Chung JB. The relationship of anatomic variation of pancreatic ductal system and pancreaticobiliary diseases. *Yonsei Med J*. 47: 243-8: 2006.
93. Amodio A, Manfredi R, Katsotourchi AM, Gabbrielli A, Benini L, Mucelli RP, et al. Prospective evaluation of subjects with chronic asymptomatic pancreatic hyperenzymemia. *Am J Gastroenterol*. 107:

1089-95: 2012.

94. Testoni PA, Mariani A, Curioni S, Giussani A, Masci E. Pancreatic ductal abnormalities documented by secretin-enhanced MRCP in asymptomatic subjects with chronic pancreatic hyperenzymemia. *Am J Gastroenterol.* 104: 1780-6: 2009.
95. Pezzilli R, Lioce A, Frulloni L. Chronic pancreatitis: a changing etiology? *JOP.* 9: 588–592: 2009.
96. Yamada T. *Textbook of Gastroenterology.* 5th ed. Yamada T: Wiley-Blackwell. 2008.
97. Heuck A, Maubach PA, Reiser M, Feuerbach S, Allgayer B, Lukas P, et al. Age-related morphology of the normal pancreas on computed tomography. *Gastrointest Radiol.* 12: 18–22: 1987.
98. Haaga JR, Alifidi RJ, Zeich MG, Meany TF. Computed tomography of the pancreas. *Radiology.* 120: 589–595: 1976.
99. Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments. *Am*

- J Gastroenterol. 99: 2256–2270: 2004.
100. Sarles H. Alcoholism and pancreatitis. Scand J Gastroenterol. 6: 193–198: 1971.
 101. Sarles H. Chronic calcifying pancreatitis-chronic alcoholic pancreatitis. Gastroenterology. 66: 604–616: 1974.
 102. Apte MV, Pirola RC, Wilson JS. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol. 25: 1816–1826: 2010.
 103. Clemens DL, Wells MA, Schneider KJ, Singh S. Molecular mechanisms of alcohol associated pancreatitis. World J Gastrointest Pathophysiol. 15: 147–157: 2014.
 104. Apte MV, Haber PS, Applegate TL, Norton ID, McCaughan GW, Korsten MA, et al. Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation, and culture. Gut. 43: 128–133: 1998.
 105. Bachem MG, Schneider E, Gross H, Weidenbach H, Schmid RM, Menke A, et al. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. Gastroenterology. 115:

421–432: 1998.

106. Apte M, Pirola R, Wilson J. The fibrosis of chronic pancreatitis: new insights into the role of pancreatic stellate cells. *Antioxid Redox Signal*. 15: 2711–2722: 2011.
107. Apte MV, Pirola RC, Wilson JS. Pancreatic stellate cells: a starring role in normal and diseased pancreas. *Front Physiol*. 3: 344: 2012.
108. Wang X, Misawa R, Zielinski MC, Cowen P, Jo J, Periwai V, et al. Regional differences in islet distribution in the human pancreas preferential beta cell loss in the head region in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013; 8: e67454
109. Balthazar EJ, Megibow AJ, Pozzi Mucelli R. Imaging of the Pancreas. *Acute and Chronic Pancreatitis*. Springer; 2009.
110. Sato T, Ito K, Tamada T, Sone T, Noda Y, Higaki A, et al. Age-related changes in normal adult pancreas: MR imaging evaluation. *Eur J Radiol*. 81: 2093–2098: 2012.
111. Djuric-Stefanovic A, Masulovic D, Kostic J, Randjic K, Saranovic D.

CT volumetry of normal pancreas: correlation with the pancreatic diameters measurable by the cross-sectional imaging, and relationship with the gender, age, and body constitution. *Surg Radiol Anat.* 34: 811–817: 2012.

112. Saisho Y, Butler AE, Meier JJ, Monchamp T, Allen-Auerbach M, Rizza RA, et al. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat.* 20: 933–942: 2007.