

膵超音波像が変化したメタボリックシンドロームの1症例

石神信治

石神胃腸科内科医院

A Case of Metabolic Syndrome with the Change of Ultrasonogram of the Pancreas

Nobuharu Ishigami

Ishigami Gastrointestinal/Internal Medicine Clinic

(Received 2015 Nov. 12; Revised (1st) Dec. 14; Revised (last) 2016, May 12; Accepted Jun. 13)

Abstract

To date there have been no clinical research reports clearly representing relationship between metabolic syndrome and chronic pancreatitis. Here I report a case of metabolic syndrome with ultrasonographic changes of the pancreas that may support this relation.

A 46-year-old female with complaint of vertigo visited my clinic in 2009. She was diagnosed as metabolic syndrome because of hypertriglyceridemia, hypertension and her waist circumference(95 cm).

When the patient visited my clinic because of epigastric pain, anorexia and constipation in 1993, hypercholesterolemia, hypo-HDL-cholesterolemia and the increase of the brightness of pancreas in ultrasonogram was detected. In 2011, a hypoechoic area with coarse hyperechoic dots in the head of the pancreas and no dilatation of the main pancreatic duct was observed ultrasonographically. The hypoechoic area disappeared nine months later. A spherical anechoic area (8.7×8.3 mm in size) in the head of the pancreas without dilatation of the main pancreatic duct in 2013 and a coarse hyperechoic dot at the papilla side of the anechoic area without tumor in 2014 were detected ultrasonographically. The anechoic area was diagnosed as a cystic lesion of the pancreas without evidence of malignancy by dynamic computed tomography.

Conclusion: The chronological observation of the patient has suggested that metabolic syndrome may be related to chronic pancreatitis.

Key words: metabolic syndrome, ultrasonogram, cystic lesion of the pancreas

はじめに

メタボリックシンドロームと慢性膵炎との関係は明らかになっていない¹⁾。筆者は以前メタボリックシンドローム症例の経過観察中に脾に粗大高エコーが出現した症例を報告し^{2) 3)}、慢性膵炎との関係について考察した。今回、体外式腹部超音波検査 (US) で脾の高輝度化を認めた後、脾超音波像が変化し、脾嚢胞が出現したメタボリックシンドロームの1例を経験したので報告し、メタボリックシンドロームと慢性膵炎との関係についてさらに考察した。

症例

患者：46歳、女性。

主訴：めまい

家族歴：特記することなし。

既往歴：特記することなし。

生活歴：飲酒歴なし。喫煙歴なし。動物性脂肪を好む。

現病歴：1993年12月、心窩部痛、食欲不振、便秘を訴えて当院受診した。body mass index (BMI) 26.4kg/m²の他胸腹部理学的所見に異常はなかった。空腹時検査成績で、総コレステロール (TC) 255mg/dl、HDLコレステロール (HDL-C) 38.8mg/dl、LDLコレステロール (LDL-C) 196.2mg/dlであった。US (使用装置アロカSSD-630) では肝、胆、脾、腎に異常なく、脾の高輝度化を認めた (図1)。胃X線検査に異常はなかった。その後、来院しなかったが、めまいを訴えて2009年8月当院を受診した。

受診時現症：身長154cm、体重68.6kg、BMI 28.9kg/m²、

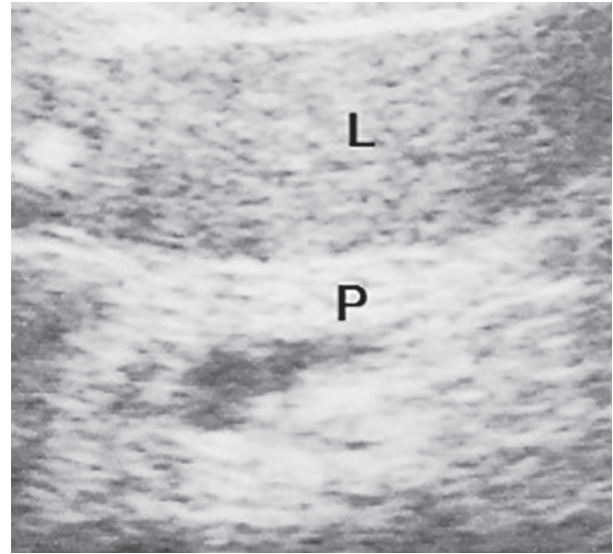


図1. 1993年12月の腹部超音波像：脾の高輝度化 (P: 脾臓、L: 肝臓)

ウェスト周囲径95cm、血圧164/106mmHg。眼球結膜黄疸なし。眼瞼結膜貧血なし。胸部に著変なし。腹部は圧痛なく、肝、脾、腎および腫瘍を触知せず。

空腹時検査成績：表1に示した。

臨床経過：経過中、2009年8月受診後は特記すべき自覚症状の訴えはなかった。1993年より2014年までの検査成績を表1に示した (2006年より2008年までは他施設での検診結果である)。2009年8月受診時ウェスト周囲径95cm、高トリグリセライド (TG) 血症 (483mg/dl)、低

年	1993	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
月	12	10	8	8	8	7	10	7	11	5
AST (IU/l)	11	45	16	25	22	13	20	21	18	23
ALT (IU/l)	7	85	20	34	30	10	13	16	16	30
γ-GTP (IU/l)	14.7	68	39	71	56	25	14	18	32	
コリンエステラーゼ (IU/l)		405	389	399	449	334	307	313	375	
TG (mg/dl)	100	169	356	302	483	153	92	95	72	155
TC (mg/dl)	255	257	248	282	267	184	201	203	217	246
HDL-C (mg/dl)	38.8	38.7	34.2	42.6	34.9	38.4	46.8	43.1	45.9	50.4
LDL-C (mg/dl)	196.2	184.5	142.6	179	135.5	115	135.8	140.9	156.7	164.6
空腹時血糖 (mg/dl)	106	118	106	106	96	92	96	96	92	99
血清アミラーゼ (IU/l)	83	59	55	63	57	71	64	58	70	
白血球数	7000	4800	6900	6200	4600	4900	3800	2800	4900	4200
赤血球数 (×10 ⁴)	432	413	401	416	427	374	376	358	392	391
血色素量 (g/dl)	12.8	10.1	10	9.6	10.8	9.2	8.1	7.7	12.5	11.9
ヘマトクリット (%)		33.9	33.1	32.6	34.7	30.6	26.8	25.7	36.1	36.8
血小板数 (×10 ⁴ /μl)		26.3	26.5	31.1	27.1	34.2	36.2	42	26.9	31.7

TG：トリグリセライド TC：総コレステロール HDL-C：HDLコレステロール LDL-C：LDLコレステロール
LDL-C=TC-HDL-C-TG/5

表1. 検査成績の推移

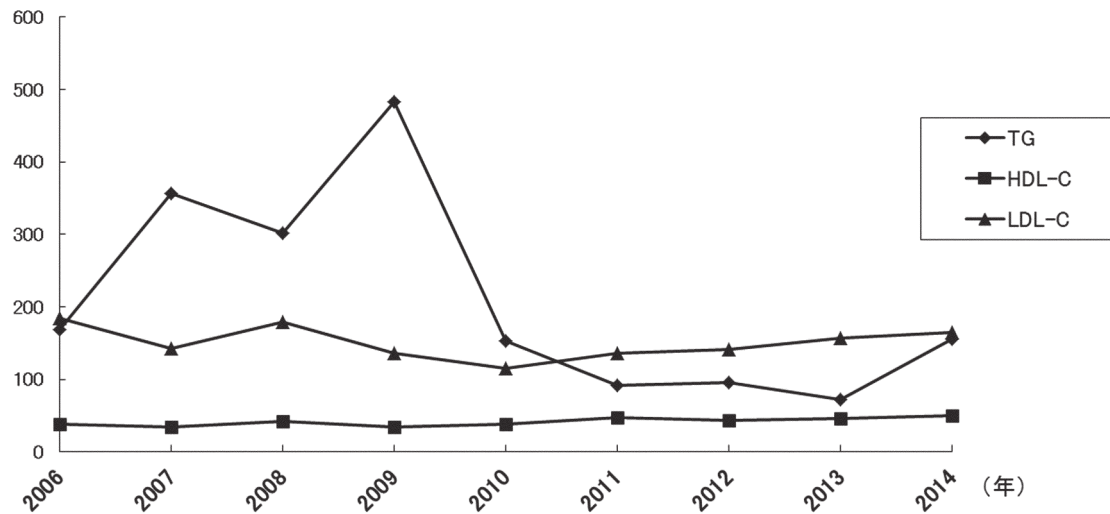


図2 TG, HDL-C, LDL-C の推移

HDL-C血症 (34.9mg/dl)、高血圧 (164/106mmHg) を認めたため、メタボリックシンドロームの診断基準⁴⁾に基づきメタボリックシンドロームと診断し、高脂血症に対しゼファフィブラート400mg/日、高血圧に対しカプトプリル18.75mg/日投与を開始した。2010年1月の血圧測定で160/94mmHgと依然高かったため、降圧剤をカプトプリル37.5mg/日、アムロジピン5mg/日の併用に切り換えた。2010年7月には血圧150/86mmHg、TG 153mg/dl、TC 184mg/dl、LDL-C 115mg/dlと改善し、2011年10月血圧は160/88mmHgと依然高かったが、TG、TC、HDL-C、LDL-C いずれも正常値にコントロールされた。しかし、2012年、2013年、2014年とLDL-Cが再び高値を示すようになった。現在、2010年の処方継続するとともに食事指導を行いながら経過観察中である。2006年より2014年までのTG、HDL-C、LDL-Cの推移を図2に示す。なお、2006年より2012年まで続いた血色素量の低値については、2012年7月の血清鉄 $31\mu\text{g/dl}$ と低値であったので鉄欠乏性貧血と診断し、鉄剤投与を行い2013年には正常値となった。2013年11月、2014年5月のCA 19-9は正常値であった。

膵超音波像 (使用装置東芝famio5 SSA-510A)：2011年10月、膵頭部に3.8mmの粗大高エコーを伴う部分的な低エコー域を認めた。主膵管の拡張は認めなかった (図3-a)。2012年7月、前回USの膵頭部低エコー域は消失した (図3-b)。2013年11月、膵頭部に8.7×8.3mmの球状の無エコー域を認めた (図3-c)。2014年5月、無エコー域の乳頭側に5mmの粗大高エコーを認めた (図3-d)。

ダイナミックコンピュータ断層撮影 (ダイナミック

CT)：2014年7月に施行した。超音波検査で認めた膵頭部の無エコー域は9mm大の嚢胞性病変と診断された。主膵管の有意な拡張は認めなかった (図4)。積極的に悪性を疑う所見は指摘されず、膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) や貯留嚢胞の可能性があるとされた。MRCP (MR cholangiopancreatography)、EUS (内視鏡的超音波検査)、ERCP (内視鏡的逆行性胆膵管造影) 等の検査は患者の了承が得られず施行できなかった。

考察

本症例は1993年12月の膵超音波像で膵の高輝度化を認めた。牧野らは、腹部エコー検査において膵echogenicity上昇群と低下～正常群を比較したところBMI、HOMA-IR (homeostasis model assessment-insulin resistance) において有意差を認め、一般住民健診における膵echogenicity上昇所見はメタボリック症候群の各因子と関連が認められたと述べている⁵⁾。本症例もBMI、 26.4kg/m^2 と高く、膵高輝度化はBMIとの関連性が示唆された。

本症例は、初回USより18年後には膵輝度は減弱し、膵頭部に3.8mmの粗大高エコーを伴った部分的な低エコー域を認めた。石原らは、膵実質内部像の病的所見として点状型、斑状型、局所低エコー型があるとした上で、点状型は粗大な点状高エコーが散在するもので、径3mm以上のものは膵石とみなすことができると述べている⁶⁾。本症例の粗大高エコーは新たな慢性膵炎臨床診断基準2009⁷⁾の準確診所見である「USにおいて、膵内の結石または蛋白栓と思われる高エコー」にあたりと考えられ、膵石の可能性があると推測した。木本らは全

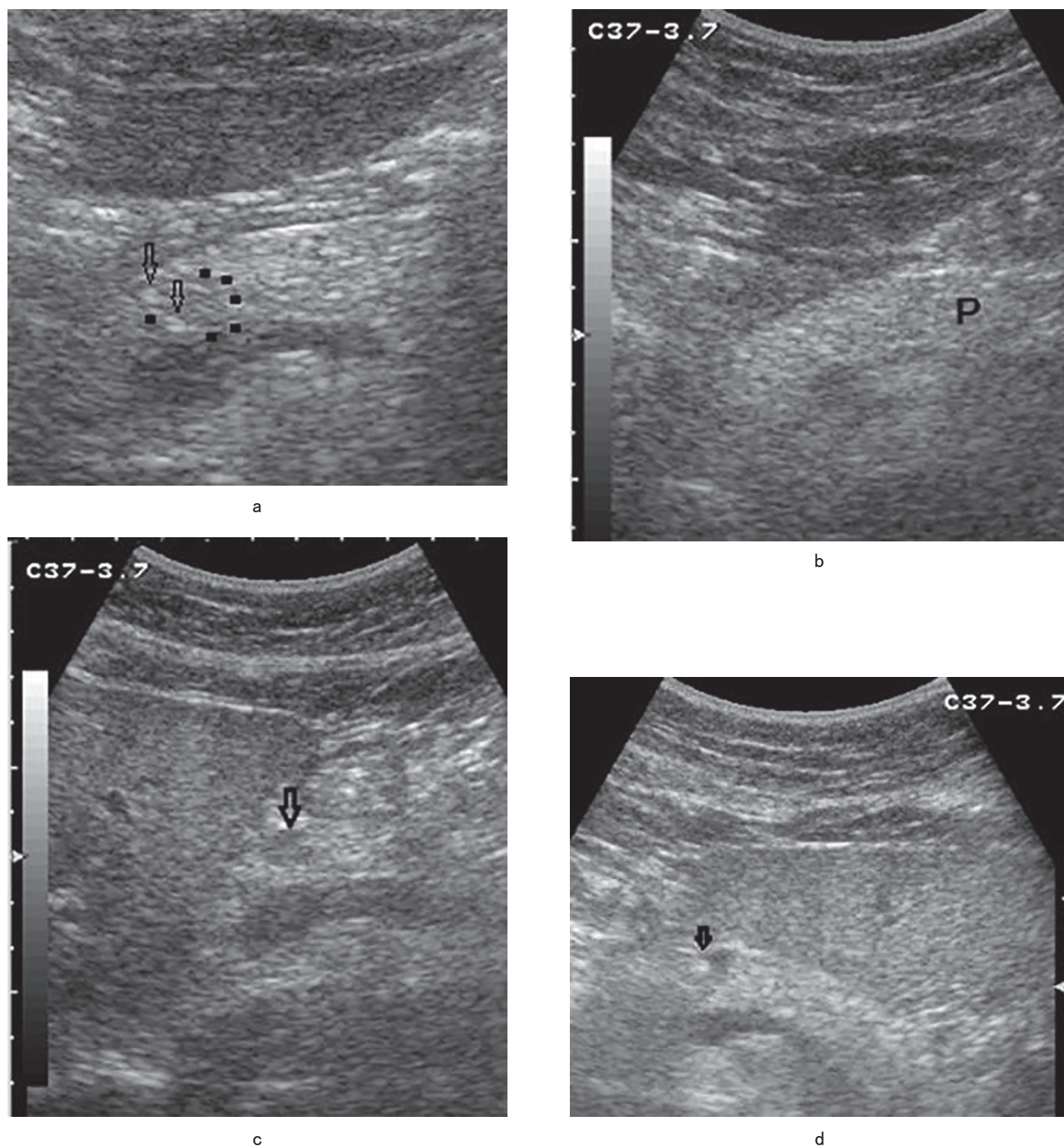


図3

- a: 2011年10月の腹部超音波像：膵頭部に3.8mmの粗大高エコー（矢印）を伴う部分的な低エコー域（・印で囲んだ部分）を認めた。主膵管の拡張は認めなかった。
 b: 2012年7月の腹部超音波像：2011年10月にみられた低エコー域は消失した。（P：膵）
 c: 2013年11月の腹部超音波像：膵頭部に8.7×8.3mmの球状の無エコー域（矢印）を認めた。主膵管拡張は認めなかった。
 d: 2014年5月の腹部超音波像：無エコー域の乳頭側に5mmの粗大高エコー（矢印）を認めた。

摘、体尾部切除により得た慢性膵炎10例の術前超音波像ないしは水浸下超音波像と組織学的変化とを対比し、高度結合組織増生はエコーレベル軽度低下を示したと述べている⁸⁾。部分的な低エコー域は膵癌でも見られる。奥野

らは、腫瘍径10mm以下膵癌6例について各画像検査における膵腫瘍検出感度、間接所見（主膵管拡張等）の検出感度、両者を合わせた検出感度を検討し、腹部USでは3/4：2/4：4/4（75%：50%：100%）であったとし、

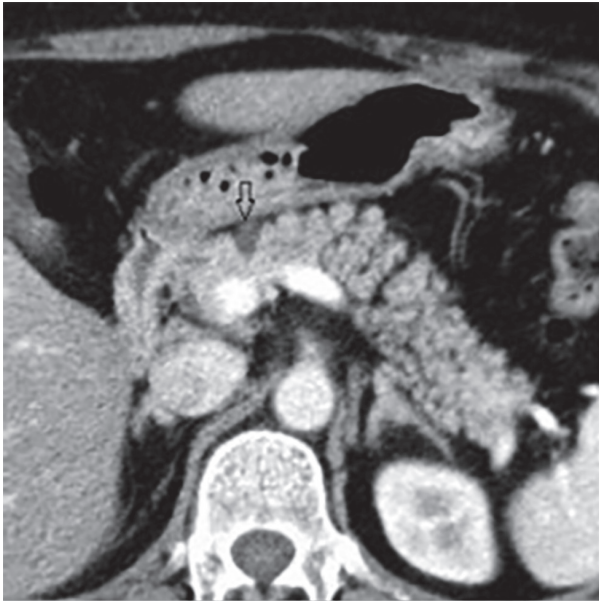


図4. 2014年7月のダイナミックCT像：矢印部にcystic lesionを認める。

腫瘍の描出が困難でも主膵管拡張が診断に結びついていると述べている⁹⁾。本症例の部分的な低エコー域は主膵管拡張を認めず、粗大高エコーを伴っており、9ヵ月後には消失したことから慢性膵炎の部分的な結合組織増生によるものであった可能性がある。

初回USより20年後にUSで膵頭部に球状の無エコー域を認め、その乳頭側に粗大高エコーを認めたが腫瘍性病変は確認できなかった。ダイナミックCTでは嚢胞性病変と診断され、積極的に悪性を疑う所見は指摘されず、IPMNや貯留嚢胞の可能性を指摘された。膵嚢胞は膵に発生する嚢胞性疾患の総称で、多彩な病態が含まれる。嚢胞と正常膵との境界には被膜・隔壁が存在し、裏打ちする内腔上皮の有無により仮性嚢胞と真性嚢胞に分類される。真性嚢胞は先天性、後天性に大きく分けられ、後天性嚢胞は腫瘍性嚢胞と非腫瘍性嚢胞に分類される。後天性非腫瘍性嚢胞には貯留嚢胞、寄生虫性嚢胞などがある¹⁰⁾。山雄らは、嚢胞の数は、腫瘍性嚢胞は基本的には単発例が多い、炎症性嚢胞は単発、多発いずれも起こりうる、嚢胞全体の形状では、貯留嚢胞、粘液性嚢胞腺腫や嚢胞腺癌などは球状、背景病変の存在診断では、膵嚢胞には慢性膵炎や膵癌などの基礎疾患を有している症例が存在し、嚢胞自体の性状から鑑別診断が困難な場合には、背景病変の把握、すなわち嚢胞の周囲の膵実質や乳頭側の膵臓の状態をUSやEUSで詳細に観察する必要があると述べている¹¹⁾。中迫らの膵嚢胞性病変とその最大径との関係の検討では、仮性嚢胞の35例中27例(77%)、貯留嚢胞の18例中9例(50%)、腺腫、腺癌といった腫

瘍性病変の25例中23例(92%)が3 cm以上であった。3 cm未満の腫瘍性病変は2例(8%)で、すべて腺腫であり、1 cm以下の症例では仮性嚢胞1例、貯留嚢胞2例であったと報告している¹²⁾。本症例に出現した膵嚢胞は、球状、1 cm以下で嚢胞の乳頭側に腫瘍を認めず、膵管拡張も認められなかった。また、嚢胞周辺に粗大高エコーを認めた。これらのことから慢性膵炎の部分的増悪と関係した貯留嚢胞の可能性が考えられた。

本症例は2009年受診時(初回USより16年目)に診断されたメタボリックシンドロームが、膵の線維化に関与したのではないかと推察した。Matsudaらは、Zucker diabetic fatty (ZDF) ラットに慢性的に高脂肪食を与え、標準食群と比較した。その結果、高脂肪食を与えたZDFラット(FH群)は、12週齢と18週齢で外分泌腺領域の脂肪蓄積割合が標準食群に比べ有意に高く、24週齢で減少した。また、FH群は18週齢で腺房細胞内に脂肪小滴が観察されたが、その後24週齢までに減少した。さらに、FH群では24週齢で標準食群に比べ膵線維化領域の割合が増加したと報告している¹³⁾。寺本は、メタボリックシンドロームにおける脂質異常はインスリン抵抗性を基盤とする高TG血症であり、small dense LDL、レムナント、食後高脂血症の出現などがあるとしており、small dense LDLの問題点は、サイズが小さいために動脈壁に進入しやすいということと、酸化を受けやすいということであり、酸化LDLは内皮細胞障害をもたらし、動脈硬化発症の初期病変を形成する可能性が示唆されると述べている¹⁴⁾。前田は糖尿病患者について、酸化LDLの高い群(≥ 25.6 U/ml) 12例と低い群(≤ 4.5 U/ml) 16例の内皮細胞機能の指標である血流依存性血管拡張反応(flow-mediated endothelial vasodilation; FMD)を検討し、酸化LDLが高い群2.2 \pm 2.2%、低い群で5.1 \pm 3.2%と酸化LDLが高い群で内皮機能が障害されていることを確認した。また、FMDを規定している要因を検討したところ、% FMDは血清LDL-C濃度と有意の負の相関を示していたと述べている¹⁵⁾。YanらによるとWistarラットで作成した高脂血症モデルラットの膵血流速度はコントロール群に比べ15.39%減少、H&E染色した組織片で膵腺房細胞、膵島細胞の空胞化、膵腺房細胞の萎縮、まばらな小葉間、小葉内線維化等を認め、電子顕微鏡で血管内皮細胞が狭窄した血管内腔への異常な突出を示し、いくつかの内皮細胞が不連続であった。さらに α -smooth muscle actin(α -SMA)陽性細胞の増加および α -SMA mRNA発現量の増加等が認められた¹⁶⁾。Zhangらは、Sprague-Dawleyラットを用い、高脂肪食を与えた群とコントロール群の膵組織と血清アミラーゼ、トリグリセライド(TG)を調べ、アミラーゼは高脂血症で導かれた膵傷害のバイオマーカーとして有用であると述べている¹⁷⁾。Siechらは、

Wistarラットから膵腺房細胞（PAC）、膵星細胞（PSC）を単離し、エタノールか脂肪（VLDL）あるいは両者の組合せが膵腺房細胞傷害に導くかどうか調べた。その結果、50 μ g/ml VLDL単独では2時間以内にLDH、アミラーゼ、リパーゼ活性が増加した。次に培養したPACの上清がPSC増殖とマトリックス合成を刺激するかどうか調べた。その結果、VLDL単独で処理したPACの上清では星細胞は適度に増殖し、PSCに関係した細胞外マトリックス合成についてはVLDL単独で処理したPAC上清はコントロール群やアルコール単独群に比べ量が多かったと述べている¹⁸⁾。これらのことから、高脂血症例では膵傷害が起こり、膵線維化が出現する症例があることが考えられる。本症例は、1993年以降表1に示すように高TC血症、高LDL-C血症、高TG血症、低HDL-C血症等脂質代謝異常が続いたことから、本症例におけるUS像の変化は膵傷害により膵線維化が進行したことを示していると考えられる。

まとめ

本症例は当初膵の高輝度化を認め、その後膵頭部に粗大高エコーを伴う部分的な低エコー域を認めたため慢性膵炎を疑い経過観察を行っていた。その経過観察中に膵頭部に8.7×8.3mmの球状の膵嚢胞が出現した。この膵嚢胞はUSでの経過観察の結果、形、大きさに変化なく、膵嚢胞の乳頭側には粗大高エコーを認めた。また膵嚢胞の乳頭側には腫瘍性病変は認めず、膵管拡張も認められなかった。このような経過から、本症例にみられた膵嚢胞は、慢性膵炎の部分的増悪と関係した貯留嚢胞であると考えた。メタボリックシンドローム症例については経過観察によりUSで膵に粗大高エコー、膵嚢胞、膵腫瘍、膵管拡張等慢性膵炎にまつわる所見が出現していないかどうか詳細に検索する必要があると考える。本症例の検討からメタボリックシンドロームと慢性膵炎とは関係がある可能性が示唆された。

謝辞

稿を終えるに当たり、本症例のダイナミックコンピュータ断層撮影を施行し読影いただきました鹿児島市医師会病院放射線科上山友子先生、上野和人先生に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 濱田 晋、下瀬川 徹. 3 肥満と関係のある消化器疾患 6) 肥満と膵疾患. 日本消化器病学会編集. 肥満と消化器疾患 2010: 169-174.
- 2) 石神信治. メタボリックシンドロームを伴った慢性膵炎の1例. 鹿児島大医誌 2012; 64: 8-11.
- 3) 石神信治. 膵に粗大高エコーを認めたメタボリックシンドロームの1例. 鹿児島大医誌 2014: 1-4.
- 4) 松澤佑次、坂田利家、池田義雄、井上修二、入江一憲、大野 誠、ほか. 肥満症治療ガイドライン2006: III. 診断基準. 日本肥満学会誌 2006; 12: 10-15.
- 5) 牧野直彦、松田暁子、上野義之. 膵echogenicity上昇所見とメタボリック症候群関連因子の解析. 日消誌2015; 12 (臨増総会) : A175.
- 6) 石原 武、税所宏光. 膵臓の超音波検査 正常像・異常像から何を考えるか. 日医会誌 2001; 126: S156-S159.
- 7) 片岡慶正. II.慢性膵炎 3.新たな慢性膵炎臨床診断基準2009. 日内会誌2010; 99: 48-55.
- 8) 木本英三、中沢三郎、内藤靖夫. 膵超音波像の臨床病理学的研究. 日消誌 1982; 79: 266-275.
- 9) 奥野 充、向井 強、中島賢憲、上村真也、岩下拓司、馬淵正敏、ほか. 腫瘍径10mm以下膵癌の臨床的特徴. 第88回日本消化器内視鏡学会総会抄録集 2014; 56: 3058.
- 10) 佐田尚宏. 消化器疾患診療のすべて 膵嚢胞性疾患. 日医会誌 2012; 141: S312-S315.
- 11) 山雄健次、中澤三郎、木本英三、三竹正弘、芳野純治、乾 和郎、ほか. US、EUSによる膵嚢胞性疾患の動態診断. 胃と腸 1990; 25: 151-158.
- 12) 中迫利明、吉川達也、今泉俊秀、鈴木 衛、小形滋彦、吉井克己、ほか. 2年2か月間経過観察した後に膵体尾部切除を施行した膵嚢胞性病変の1例. 胃と腸 1990; 25: 221-226.
- 13) Matsuda A, Makino N, Tozawa T, Shirahata N, Honda T, Ikeda Y, et al. Pancreatic fat accumulation, fibrosis, and acinar cell injury in the Zucker diabetic fatty rat fed a chronic high-fat diet. Pancreas 2014; 43: 735-743.
- 14) 寺本民生. Metabolic syndrome: 診断と治療の進歩 III. 日常診療の進め方 1.高脂血症治療の意義と目標. 日内会誌 2004; 93: 677-682.
- 15) 前田洋子. 糖尿病患者の血管内皮機能に影響を与える因子の検討. 帝京医誌 2003; 26: 435-446.
- 16) Yan MX, Li YQ, Meng M, Ren HB, Kou Y. Long-term high-fat diet induces pancreatic injuries via pancreatic microcirculatory disturbances and oxidative stress in rats with hyperlipidemia. Biochem Biophys Res Commun.

2006; 347: 192-199.

- 17) Zhang W, Wang XP, Yu ZW, Wang LS, Zhu Y, Yu X-F, et al. Hyperlipidemic versus healthy pancreases: a proteomic analysis using an animal model. *IUBMB Life*. 2010; 62: 781-789.
- 18) Siech M, Zhou Z, Zhou S, Bair B, Alt A, Hamm S, et al. Stimulation of stellate cells by injured acinar cells: a model of acute pancreatitis induced by alcohol and fat (VLDL) .*Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009; 297: G1163-G1171.