

◎総説

膵線維化のメカニズム

越智 浩二¹⁾, Chowdhury Riaz²⁾, 一村 光子^{2),3)},
松村 直樹¹⁾, 田中淳太郎¹⁾, 水島 孝明⁴⁾, 山本 良一⁴⁾,
原田 英雄²⁾, 横田 聡⁵⁾, 光延 文裕⁵⁾, 保崎 泰弘⁵⁾,
谷崎 勝朗⁵⁾

岡山大学中央検査部¹⁾
岡山大学臨床検査医学²⁾
岡山大学医療技術短期大学³⁾
岡山大学第2内科⁴⁾
岡山大学三朝分院内科⁵⁾

要旨：膵の線維化は慢性膵炎に特徴的な病理組織所見の一つであるが、その発生機序については不明な点が多い。慢性膵炎はいったん発症すれば、進行性かつ非可逆性であるとされるが、その非可逆性に膵の線維化が関与するとされる。膵の線維化の発生機序を明らかにし、線維化に対する根本的な治療法の確立が望まれるところである。そこで、本稿では今後の膵の線維化の研究課題を明らかにする目的で、現在までの膵臓線維化の発生機序に関する知見を整理した。

検索用語：膵臓、線維化、サイトカイン、慢性膵炎

Key words : pancreas, fibrosis, cytokine, chronic pancreatitis

はじめに

線維化とは臓器において線維性結合組織が異常に増加した状態をさし、膵においても種々の病態で認められる。もともと線維性結合組織は生理的な状態においても小葉間、血管および膵管の周囲に認められ、細胞間マトリックスの一員として形態的・機能的に重要な役割を果たしている¹⁾。一見、休止状態にあるかのごとき感を与えるが、常に生成と分解を繰り返すダイナミックな均衡状態にある組織である。急性膵炎のような急速な組織破壊に引き続いて起こる組織修復過程において認められる線維化は一過性で、線維の形成亢進はや

がて終息して膵は形態的・機能的に正常に復する。しかし、慢性膵炎における線維化は継続あるいは進行して、膵は形態的・機能的に荒廃にいたる。この違いが何に由来するのかは現在の大きな謎である²⁾。

膵の線維化は存在様式からみると、1) 小葉内にびまん性、均等に分布するもの(小葉内線維化)、2) 小葉間に不規則に分布するもの(小葉間線維化)、3) 両者が混在するもの、の3種類に分類される³⁾。

以下、膵線維化の発生機序および膵の各種病態における線維化の特徴について述べる。

1. 膵線維化の成因と発生機序

膵線維化の成因は不明であるが、膵線維化の発生に強く関連する病態としては以下のものがあげられる。1) リンパ流のうっ滞（すなわち、膵間質のリンパ管内に多数の腫瘍細胞を認める場合には膵に線維化がある）、2) 門脈血のうっ滞（門脈内とリンパ管内の両方に腫瘍細胞を認める場合には、リンパ管内のみに認める場合よりも膵線維化の程度が強い）、3) 虚血（たとえば、虚血性膵炎がある）⁴⁾、4) 膵実質細胞の萎縮、脱落、消失、5) 炎症（たとえば、急性膵炎や慢性膵炎がある）、6) 膵管の狭窄～閉塞（たとえば、閉塞性慢性膵炎や加齢に伴う膵の線維化がある）⁴⁾。

一般に、臓器の線維化はコラーゲンの合成系と分解系のアンバランスの結果として発生する。すなわち、合成系の亢進または分解系の抑制は線維化をきたす。この合成系と分解系のダイナミックなバランスを調節する因子としてサイトカインをはじめとする種々の活性物質が重要な役割を演じることが最近の分子生物学的検討によって明らかになってきた。

transforming growth factor- β (TGF- β) はコラーゲン合成過程の亢進と分解過程の抑制を引き起こし、種々の臓器の線維化に深く関与する因子として注目されている。TGF- β 1 を膵 β 細胞に過剰に発現するトランスジェニックマウスでは膵の著しい線維化と外分泌腺の破壊を来す^{5, 6)}。また、ヒト慢性膵炎においても、膵組織内にTGF- β 1のmRNAの過剰発現、線維化組織内の単核細胞や線維化によって損傷された膵管にTGF- β 1前駆体およびlatent TGF- β 1結合蛋白の過剰発現が報告されている⁷⁾。マウスにセルレインを反復投与して、膵炎を起こした後、TGF- β を投与すると、フィブロネクチンのmRNAの発現と膵の線維化の出現をみる⁸⁾。

また、TGF- α を過剰に発現するトランスジェニックマウスに膵間質の線維化が発生し、ヒト慢性膵炎の膵組織中にTGF- α とそのmRNA、およびTGF- α の受容体として作用するepidermal growth factor (EGF)-receptorの過剰発現が認められ、TGF- α も膵の線維化に深く関与するこ

とが示唆されている⁹⁾。

また、ヒト慢性膵炎でacidic fibroblast growth factor (aFGF) および basic FGF (bFGF) が膵導管細胞や膵腺房細胞に過剰に発現しているとの報告がある¹⁰⁾。FGFは線維芽細胞の増殖を促進することにより、線維化に貢献することが知られている。

matrix metalloproteinase (MMP) はコラーゲン分解酵素として、また tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) はMMPのインヒビターとして、組織中のコラーゲン量の調節に関与するとされているが、ヒトの慢性膵炎組織にはMMP-2、TIMP-2のmRNAおよび細胞外基質蛋白の過剰発現が認められている¹¹⁾。

したがって、膵においても肝や肺の場合と同様に、組織の損傷によって生じる血小板、血管内皮細胞、単核細胞由来のTGF- β などの種々のサイトカインが線維化を惹起すると考えられているが、そのプロセスの詳細はいまだ不明である。

2. 慢性膵炎における線維化

膵の線維化は、膵実質の脱落とともに慢性膵炎の特徴的病理組織所見である。慢性膵炎における線維化は不可逆性で、その難治性に関与する。分布は小葉間線維化を特徴とする。線維化の様相は早期には成因(アルコール性、胆道原性、特発性など)によって異なるが^{12, 13)}、進行すると成因による差は認められなくなる。日本膵臓学会が提唱する慢性膵炎臨床診断基準¹⁴⁾でも、膵の小葉間線維化は組織学的確診所見としてとりあげられている。

慢性膵炎における線維化がどのようにして誘導されるかに関しては、いまだに一定の見解が得られていない。Sarlesら¹⁵⁾は膵管内の蛋白栓に注目し、ductal-plug theoryを提唱した。すなわち、アルコールの多飲などによって生じた膵管内蛋白栓にカルシウムイオンが沈着し、膵石が形成される。蛋白栓や膵石による膵液の流出障害が起こり、上流域の膵管内圧の上昇をきたし、上流域膵組織の破壊と線維化を引き起こすという。一方Klöppelら¹⁶⁾は、急性膵炎の反復により膵実質の

脱落や膵の線維化をきたし、ついには慢性膵炎に至るというnecrosis-fibrosis sequence theoryを提唱している。瘢痕が膵管周囲に生じると、膵管狭窄～閉塞を介して上流膵組織の破壊と線維化をさらに促進する。また、Braganzaら^{17,18,19)}は病因としてフリーラジカルを重視するtoxic-metabolic theoryを提唱した。すなわち、長年にわたってアルコール多飲を続けると膵組織にcytochrome P450 II Eの誘導とantioxidantの産生低下が起こり、摂取した化学物質または薬物から活性酸素や過酸化脂質が多量に産生され、それが膵実質の破壊と線維化を引き起こすという。加えて、エタノールの代謝産物であるアセトアルデヒドが代謝される際に生じるフリーラジカルも膵損傷や線維化に関与するという。

慢性膵炎において膵に形成される線維化がなぜ不可逆性であるのかは現在不明であるが、ヒト慢性膵炎で報告されているコラーゲン分解酵素の活性低下²⁰⁾がこれに密接に関連している可能性がある。

慢性膵炎の病変を正常化するような理想的な治療法は、いまだ開発されていない。膵の線維化の過剰発現のみを選択的に阻止する治療法の開発が望まれるコラーゲン合成の律速酵素であるプロリン水酸化酵素の阻害剤を慢性膵障害ラットに投与し、膵線維化が抑制されたとの報告がある²¹⁾。しかし、膵特異性がなく、他臓器における副作用があるため実用にはいたっていない。

3. 急性膵炎における線維化

急性膵炎後にも膵の壊死巣の周囲や残存膵組織の小葉間に線維化を認める²²⁾。この線維化は、他の臓器でもみられるような炎症による損傷部位の修復過程としての線維化であり、そのほとんどは吸収される。動物実験においても同様であり、セルレイン急性膵炎ラットでは膵炎作成後2～3日目にはコラーゲン合成能が15倍に亢進するが、新しく合成されたコラーゲンの半減期は35時間と、きわめて短い。コラーゲン分解系の賦活によるものと考えられる²³⁾。

4. 閉塞性慢性膵炎

膵癌、乳頭部癌あるいは膵管周囲瘢痕形成などにより膵管の狭窄～閉塞を来した場合にも閉塞部の尾側膵に線維化と実質の脱落が認められ、閉塞性慢性膵炎と呼ばれる。この場合の線維化は均等で、びまん性に均一な分布を示すのが特徴である。線維化は小葉間を中心にして、小葉内にも広がり、腺房の著明な萎縮を伴う。通常の慢性膵炎とは異なり膵管上皮の過形成や化生および膵管内の蛋白栓や膵石は認められない。膵管の狭窄～閉塞を早期に解除すると尾側膵の病変は改善しうる。

5. アルコール多飲による膵の線維化

アルコール多飲者の膵には、たとえ無症状でも、高頻度に線維化を認める。しかし、その多くは慢性膵炎に特徴的な小葉間線維化ではなく、小葉内線維化または膵管周囲線維化である。腺房細胞の脱落を伴わない。諸星らはこのような線維化を一次性線維化とよび、その由来を腺房細胞周囲に存在する伊東細胞(fatty storage cell)と考えている²⁴⁾。

6. 加齢に伴う膵の線維化

加齢とともに膵の線維化が出現する。膵の容積比率からみると、間質組織は50歳代までは10%以下であるのに対して、60歳以上では10%以上に増加する。高齢者では膵管上皮の杯細胞化生が高頻度に認められ、分泌された粘液による細膵管内膵液流出障害が原因と推測される^{16, 25)}。

7. 膵線維化の実験モデル

膵線維化の機序を解明するために種々の動物実験モデルが検討されている。ラットではコリン欠乏食+エチオニン反復投与モデル^{26, 27)}およびセルレイン反復投与+水浸拘束ストレスモデル²⁸⁾、イヌでは膵管不完全検査結紮²⁹⁾や膵の血管結紮モデル³⁰⁾において慢性膵炎類似の線維化が出現することが報告されている。しかし、これら実験モデルの線維化は可逆性であることが多く、刺激を中止すれば線維化の消失や脂肪置換にいたる²⁷⁾。したがって、ヒトの慢性膵炎に完全に一致するモ

デルははまだ開発されていない³⁾。

文 献

1. 須田耕一, 茂垣雅俊, 小山敏雄: 膵線維化の病理. 胆と膵 10: 1669-1675, 1989.
2. 越智浩二, 原田英雄: 膵線維化の機序. 外科 58: 301-304, 1996.
3. Martin ED: Different pathomorphological aspects of pancreatic fibrosis, correlated with ethiology. Anatomical study of 300 cases; in Gyr, Singer, Sarles, Pancreatitis: concepts and classification pp77-82, Excerpta Medica, Amsterdam, New York, Oxford 1984.
4. 前田治伸: 膵の線維化と脂肪置換の成因に関する実験的研究. 日消誌83: 2580-2587, 1986.
5. Sanvito F, Nichols A, Herrera PL, et al.: TGF- β 1 overexpression in murine pancreas induces chronic pancreatitis and together with TNF- α , triggers insulin-dependent diabetes. Biochem Biophys Res Commun 217: 1279-1286, 1995.
6. Lee Ms, Gu D, Feng L, Curriden S, et al.: Accumulation of extracellular matrix and developmental dysregulation in the pancreas by transgenic production of transforming growth factor- β 1. Am J Pathol 147: 42-52, 1995.
7. Laethem JLC, Devier J, Resibois A, et al.: Localization of transforming growth factor β 1 and its latent binding protein in human chronic pancreatitis. Gastroenterology 108: 1873-1881, 1995.
8. Laethem JLV, Robberecht P, Resibois A, et al.: Transforming growth factor β promotes development of fibrosis after repeated course of acute pancreatitis in mice. Gastroenterology 110: 576-582, 1996.
9. Korc M, Friess H, Yamanaka Y, et al.: Chronic pancreatitis is associated with increased concentrations of epidermal growth factor receptor, transforming growth factor α , and phospholipase C γ . Gut 35: 1468-1473, 1994.
10. Friess H, Yamanaka Y, Büchler M, et al.: Increased expression of acidic and basic fibroblast growth factors in chronic pancreatitis. Am J Pathol 144: 117-128, 1994.
11. Gress TM, Müller-pollasch F, Lerch MM, et al. F: Balance of expression of genes coding for extracellular matrix and extracellular matrix degrading proteases in chronic pancreatitis. Z Gastroenterol 32: 221-225, 1994.
12. 神田実喜男, 副島和彦, 諸星利男: 膵線維化の機序. 肝胆膵 13: 1101-1108, 1986.
13. 副島和彦, 神田実喜男: 特発性慢性膵炎の特徴—線維化発生の面より—. 胆と膵 7: 1115-1122, 1986.
14. 慢性膵炎臨床診断基準検討委員会: 慢性膵炎臨床診断基準 (日本膵臓学会, 1995). 膵臓 10 (4): XXIII, 1995.
15. Sarles H: Ethiopathogenesis and definition of chronic pancreatitis. Dig Dis Sci 31: 91S-107S, 1986.
16. Klöppel G, Maillet B: Pathology of acute and chronic pancreatitis. Pancreas 8: 659-670, 1993.
17. Houston JB: Cytochromes P450 in chronic pancreatitis. In Braganza JM, ed. The pathogenesis of pancreatitis. Manchester: Manchester University Press. : 103-114, 1991.
18. Guyan PM, Uden S, Braganza JM: Heightened free radical activity in pancreatitis. Free Radical Biol Med 8: 347-354, 1990.
19. Braganza JM: Evolution of pancreatitis. In: Braganza JM, ed. The pathogenesis of pancreatitis. Manchester, Manchester University Press, 19-33, 1991.

20. Lopez JM, Imperial S, Valderrama R, Navarro S: Collagenolytic activity in human pancreatic tissue with different degrees of fibrosis. *Int J Pancreatol* 16:151-156, 1994.
21. 井上久行, 池野浩司, 藤井 要, 馬場忠雄, 細田四郎: 膵炎の薬物療法—最近の研究から— Prolyl hydroxylase inhibitor. *胆と膵* 12: 269-273, 1991.
22. 須田耕一: 胆道原性慢性膵炎の線維化の特徴. *病理と臨床* 10: 516-520, 1992.
23. 中野幾太, 小川正純, 新川淳一, 眞 重雄, 船富 等, 田口 進, 八田善夫: ラットエチオニン実験急性膵炎におけるコラーゲン代謝の検討. *膵臓* 3: 19-26, 1988.
24. 諸星利男, 吉田悦子, 神田実喜男: アルコール性膵炎の線維化の機序. *病理と臨床* 10: 511-515, 1992.
25. 須田耕一: 膵の発生と老化. *医学のあゆみ* 103: 253-260, 1977.
26. 永田和之, 山本 亘, 渡辺嘉久, 足立稜一, 渡辺正敏, 野原秋男, 中田正久, 岩崎高秋, 宮本 滋, 村井俊介: ラットにおける実験的膵炎の作成に関する研究—とくに無コリン・低蛋白食餌飼育によるエチオニン膵炎について—. *日消誌* 78: 1650-1657, 1981.
27. Chowdhury R, Ochi K, Tanaka J, et al: Does recurrent acute pancreatitis lead to chronic pancreatitis? Sequential morphological and biochemical studies. *Pancreas* (in press).
28. Takano S, Kimura T, Yamaguchi H, et al: Effects of stress on the development of chronic pancreatitis. *Pancreas* 7: 548-555, 1992.
29. Hermann RE, John HD: The role of incomplete pancreatic duct obstruction in the etiology of pancreatitis. *Surgery* 48: 318-329, 1960.
30. Tanaka T, Ichiba Y, Miura, Y, et al: Canine model of chronic pancreatitis due to chronic inchemia. *Digestion* 55: 86-89, 1994.
31. Chowdhury R, Ochi K, Tanaka J, Mizushima T, Matsumoto S, Seno T, Ichimira M, Akiyama T, Yokota T: Experimental model of chronic pancreatitis, a review - Does it really exist? *岡山大学三朝分院研究報告* 66: 85-91, 1995.

Mechanisms of pancreatic fibrosis

Koji Ochi¹⁾, Riaz Chowdhury²⁾,
Mitsuko Ichimura²⁾, Naoki Matsumura²⁾,
Juntaro Tanaka¹⁾, Takaaki Mizushima²⁾,
Ryoichi Yamamoto²⁾, Hideo Harada²⁾,
Satoshi Yokota, Fumihiro Mitsunobu,
Yoshiro Tanizaki

Central Clinical Laboratory, Okayama Uni-
versity Medical School¹⁾

Laboratory Medicine, Okayama University
Medical School²⁾

Second Department of Medicine, Okayama
University Medical School³⁾

Division of Internal Medicine, Misasa
Branch, Okayama University Medical
School⁴⁾

Pancreatic fibrosis is an outstanding morpho-
logical feature in chronic pancreatitis although
it is seen in pancreatic cancer and conva-
lescent stage of acute pancreatitis. Progressive
fibrosis in chronic pancreatitis leads to the
destruction and contributes to irreversibility
of chronic pancreatitis. Exact mechanisms of
pancreatic fibrosis is not yet unclear, al-
though advances in molecular biology have
revealed possible roles of cytokines and
growth factors in it. We summarized our
understanding of pancreatic fibrosis in the
review.