生活習慣病と肝臓疾患：非アルコール性 脂肪性肝炎（NASH）について**

池 嶋 健 一*
KENICHI IKEJIMA

佐 藤 信 紘*
NOBUHIRO SATO

近年、生活習慣の欧米化に伴い本邦においても肥満・糖尿病が増加傾向にあり、動脈硬化に纏わる所謂“生活習慣病”が重要視されてきている。これらの病態には極めて高頻度に脂肪肝が合併して見られるが、従来脂肪肝は臨床的には軽視される傾向にあった。しかし最近、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の概念の確立・普及と共に、脂肪肝の臨床的重要性が認識され、生活習慣病の発症における脂肪肝の病態生理的意義についても注目されてきている。さらに、生活習慣要因が種々の慢性肝疾患の進行や治療効果に影響を及ぼすことも明らかにされつつある。NASHは肥満やインスリン抵抗性、自律神経系調節と密接な関連があり、その病態には脂肪細胞から産生されるアディポサイトカインが関与していることが想定されている。私たちはアディポサイトカインの一つとして知られるレプチンが肝の炎症および線維化反応を調節する因子として作用する可能性を見出し報告してきた。従って、レプチンをはじめとする種々のアディポサイトカインがNASHの病態形成に主要な役割を演じている可能性が示唆される。NASHの治療としてはチアゾリジン誘導体やピグアナイドなどの糖尿病薬の有用性が期待される。

キーワード：非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、酸化ストレス、レプチン、
エンドトキシン、PPAR- γ

はじめに

非アルコール性脂肪性肝炎（non alcoholic steatohepatitis：NASH）は非飲酒者にもかかわらず脂肪肝を背景として肝実質の壊死・炎症に加え種々の程度の線維化が見られるアルコール性肝障害に類似した病理像を呈する症例を元に1980年にLudwigらが提唱した疾患概念である¹⁾。また、最近ではsteatohepatitisに限定せず、より広義で非アルコール性脂肪肝の病的意義を見直す趨勢にあ

り、non-alcoholic fatty liver disease（NAFLD）の呼称も用いられるようになってきている²⁾。欧米諸国においては以前より極度の肥満を呈するポピュレーションが存在し、近年の生活習慣の変化などに伴いその比率が一層増加傾向にあるが、肥満に伴う高血圧・耐糖能異常・高脂血症などの所謂“生活習慣病”に多く合併して見られる脂肪肝が従来認識されていたような良性的の状態とは限らず、中には肝硬変にまで進行し、さらには肝癌の発生母地にもなり得る病態が含まれている可能性が指摘され³⁾問題視されるようになった（図-1）。日本でも食生活の欧米化などに伴い疾患構成も欧米のそれと近似してくる傾向が明らかに見られ、またウイルス性慢性肝炎に対する診断治療が目覚しく発展してきていることも合わせて考えると、

* 順天堂大学医学部内科学教室消化器内科学講座

Department of Gastroenterology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

** 第305回順天堂医学会学術集会〔Sept. 21, 2004 開催〕
〔Nov. 10, 2004 原稿受領〕

図-1 生活習慣病とNASH

今後本邦においても慢性肝疾患の中でNASHの占める割合が増加してくる可能性が十分に示唆される。本論ではNASHの疾患概念・臨床診断および病態生理における問題点と治療の現況について概説したい。

疾患概念と臨床診断の問題点

NASHはLudwigらの報告以来、“非飲酒者でアルコール性肝障害様の肝組織像を呈する状態”と定義されているが、臨床的に本症を診断するに当たっては様々な問題点が存在する。第一の問題点は、“非飲酒者”の定義付けである。飲酒の有無に関しては日常診療においては問診に頼らざるを得ないのが実情であるが、これを正確に把握することは案外難しい。アルデヒド脱水素酵素（ALDH）の遺伝子型がALDH2*2であり飲酒がほとんど出来ない人であれば明らかに“非飲酒者”と断定できるが、かなりの割合で機会飲酒者ないし日本酒換算で1合程度の常習飲酒者が存在することや、現在は飲酒していなくても過去に飲酒歴があるケースをどのように判断するか、など現実的には飲酒状況を正確に捉えることは困難なことが多い。正確に飲酒量が確認できたとしても、どのラインでアルコール性と非アルコール性の区別をするかという点も問題になる。米国肝臓病学会（AASLD）のシングルトピックカンファレンスの報告⁴⁾な

どを見ると多くの施設で14～28単位/週（男性で20～40g/日、女性で20g/日）をカットオフ値にしているようであるが、これをそのまま日本人にも適応して良いかどうか議論が分かれるところであろう。いずれにせよ、欧米の報告に見られるNASHには少量飲酒者がかなり含まれていると認識する必要があるが、これらの群ではアルコールが影響していないと見るべきなのか、アルコールに対する感受性が高いと見るべきなのか疑問が残る。一方では常習飲酒家の一部にしか進行性のアルコール性肝障害が認められないことを鑑みると、アルコール性と非アルコール性の区別を厳格にすることの意義自体が問題でもある。自然免疫系や線維化に関与する因子などの反応性においてアルコール性肝炎とNASHの双方に共通した遺伝的背景が存在し、飲酒はむしろ副次的に作用しているとの見方も可能かも知れない。

また、“非アルコール性”脂肪性肝炎という名称のため、アルコールが関与しない脂肪肝ないし脂肪性肝炎を全てNASHに包括して捉える向きもあるが、これらを二次性のNASHと呼ぶべき

表-1 NASHに関連した病態と鑑別診断

A) 一次性の脂肪性肝炎（所謂“狭義の”NASH）
1. 肥満
2. 2型糖尿病
3. 高脂血症
4. 高血圧
5. 睡眠時無呼吸症候群
B) 二次性の脂肪性肝炎
1. Wilson病
2. Mauriac症候群
3. 無βリポ蛋白血症
4. Andersen病
5. Weber-Christian病
6. 薬物性肝障害（アミオダロン・タモキシフェン・メソトレキセート・ステロイド・Ca拮抗剤・核酸アナログなど）
7. 空回腸バイパス術
8. 中心静脈栄養
9. 有機溶剤曝露
10. 飢餓状態

図-2 アルコール性肝障害とNAFLDの進展様式の対比

か、NASHの鑑別診断として挙げるのが望ましいのかについても統一見解はまだ得られていない(表-1)。二次性の脂肪性肝炎の中で日常臨床によく問題になるのは薬物性肝障害および中心静脈栄養などによる栄養障害であるが、その他にも特に若年性の脂肪性肝炎を認める際にはWilson病などの除外診断をしておくことが重要である。

もう一つの問題は病理像の解釈にある。アルコール性肝障害に典型的な組織学的変化としては、肝実質細胞の脂肪滴貯留に加え、風船様腫大(ballooning)・Mallory硝子体の形成・細胞周囲性線維化(pericellular fibrosis)などが肝小葉のzone 3を中心に見られ、さらにアルコール性肝炎では好中球優位の炎症細胞浸潤と肝細胞壊死が認められることが挙げられる。しかし、NASHと診断される症例の病理像にこれらすべての所見が揃って見られることはむしろ少なく、病理学的な診断基準が確立しているとは言い難い状況にある。その結果、元来肝生検などによる病理学的検索に頼らざるを得ないNASHの診断が専門の病理医の間でもかなり異なっているという実態がある。また、本邦においては従来アルコール性肝障害の一病型として炎症性変化が乏しく線維化が目立つアルコール性肝線維症が挙げられているが、欧米ではアルコール性肝炎を繰り返すことにより肝硬変へ進行するケースが大半を占め、肝線維化の進展様式に人種差が存在する。このこと

はNAFLDに関しても日本人では進展様式が異なる可能性を示唆しており、炎症に重きを置いたNASHという診断名を用いるよりもNAFLDを全体像として捉え、アルコール性肝障害の病型分類と同様に炎症性変化と線維化を区別して考える方が望ましいと思われる(図-2)。これらの状況を踏まえ、NAFLD・NASHの分類およびGradingやStagingに関して本邦の実情に即した診断基準を早急に確立する必要がある。

NASHの病態生理-アルコール性肝障害との共通点および生活習慣病との関連

アルコール性肝障害とNASHは共に、脂肪肝に種々の程度の炎症性変化と線維化を伴って進行し、その病理像も類似することから、その背景に共通する病態生理基盤が存在することが想定される。NASHの発症には、過栄養や肝細胞内での脂質代謝障害に伴う脂質の過剰蓄積としての脂肪肝形成の段階と、それに続発する炎症性変化(脂肪性肝炎)の段階を経て進行するという所謂“2-hit theory”が提唱されている(図-3)。その見方に立脚して考えると、何が脂肪性肝炎を惹起す

図-3 NASHの発症と進展——two-hit theory

る“2nd hit”なのかが最大の問題である。代謝変化に伴う酸化ストレスや、エンドトキシンなどに対する自然免疫系の反応に伴う炎症性サイトカイン産生およびアディポサイトカインなどが“2nd hit”として脂肪性肝炎の発症に重要な役割を果たしていると考えられている。しかし、1st hitと2nd hitを厳密に区別することは実際には極めて困難であり、諸因子が複雑に相関して病態を形成していると考えの方が妥当と思われる。

酸化ストレスの重要性は云うまでも無いが、その詳細は不明な点も多い。脂肪肝の状態では様々な要因で酸化ストレスが増大することが考えられる。その中でも肝細胞内での脂質代謝（ β および ω 酸化）の変化に伴うミトコンドリアやミクロゾームでのラジカル産生増大とそれに伴う脂質過酸化が重要なイベントであると考えられる。アルコール性肝障害の発症や進行にはチトクロームP450 2E1（CYP2E1）の誘導に伴うミクロゾーム系でのアルコール代謝の亢進がラジカル生成の観点から重要な役割を果たしていると考えられているが、最近Chalasaniらはchlorzoxazoneクリアランス法を用いてNASH患者でCYP2E1活性が亢進していることを明らかにした⁵⁾。このことはCYP2E1により生じる酸化ストレスがNASHの病態形成にも関与している可能性を示唆しており興味深い。

一方、NASHは肥満や耐糖能異常、高脂血症などの代謝異常に伴って見られることから、これらの病態の間にどのような因果関係が存在するかについて非常に興味を持たれる。例えばインスリン抵抗性や脂質代謝異常と肝臓の炎症・線維化の関連性を考えても、TNF- α に代表される炎症性サイトカインや核内レセプター転写因子であるperoxisome proliferators-activated receptor（PPAR）などがその分子メカニズムに共通して関与していることは明白であるが、その病態生理の全体像はまだ十分に理解されているとは言い難い。脂肪肝の成立と栄養状態の変調（過栄養・低栄養・異栄養）は密接な関連があるが、そこには単に食餌摂取状況の違いだけではなく栄養素の消化・吸収の

要である消化管の機能的変化や腸内細菌叢の変化、代謝に影響する各種ホルモンのバランスなどが複雑に影響を及ぼしている。その中でも特に門脈系を介した腸管と肝臓の臓器相関はNASHの病態を考える上で不可欠な要素であり、アルコール性肝炎のメカニズムとして提唱されているエンドトキシンなどの腸内細菌由来の細菌毒素（エンドトキシンなど）による肝マクロファージの活性化がNASHにおいても生じていることを示唆する報告が散見されることから注目される。Dielのグループはob/obマウスに高脂肪食を摂取させNASH類似の脂肪性肝炎を惹起するモデルを用いてプロバイオティクスおよび抗TNF- α 抗体の影響を検討している⁶⁾。これらの処置によりアルコール性肝障害モデルと同様に脂肪性肝炎が抑制されることから、NAFLDの成因にも腸内細菌や炎症性サイトカインの変化が重要な役割を果たしていることが示唆される。

NASHにおける肝の線維化-レプチンの関与

NASHではアルコール性肝炎と異なり、脂肪性肝炎から急性肝不全に陥ることは稀である。従って、NASHの肝臓病としての重要性は線維化の進行にあると言っても過言ではない。NASHにおける肝線維化は、アルコール性肝障害のそれと類似してpericellular fibrosisの形態をとる（図-4）。従来、脂肪肝は肝生検などの精査の対象とはされないことが多かったが、NASHの線維化を的確

図-4 NASH症例における肝線維化（鍍銀染色： $\times 100$ ）

に診断する方法は肝生検に限られるため、どのようにして症例を選別して精査に回すべきかを見極めなければならない。現状では、脂肪肝でⅣ型コラーゲン、ヒアルロン酸やPⅢP (procollagen Ⅲ polypeptide) などの線維化マーカー測定を行って、高値の例では積極的に肝生検を行うのが望ましいが、これらのマーカーが正常でも線維化の見られるケースもあるので注意が必要である。一方、成因不明の肝硬変に“burn-out NASH”が多く含まれることが指摘されているが、線維化が持続的に進行して肝硬変に至る経緯が十分に明らかにされていないため、今後脂肪性肝炎の自然史に関して長期経過観察例での検討が望まれる。

私たちはこれまでの検討でアディポサイトカインの一種であるレプチンが肝線維化を促進する因子として作用することを明らかにしてきた。遺伝的にレプチンが欠失しているob/obマウスではチオアセタミド (TAA) など肝線維化を誘発する薬剤による線維化反応が極めて微弱であり、これにレプチンを補充投与した際には肝線維化が認められるようになることから、レプチンが肝線維化の形成に重要な役割を担っていると考えられる⁷⁾。レプチンにより線維化が促進されるメカニズムの一つとしては、レプチンが類洞内皮細胞やKupffer細胞からのTGF- β 産生誘導を惹起すること (図-5) が挙げられる⁸⁾。一方、肝臓におけるマトリックス産生細胞である肝星細胞は活性化に伴いレプチンを産生するようになるが、最近の検討でレプチンがPDGF刺激による肝星細胞の細胞増殖を増

強することが明らかになった。そのメカニズムとしてレプチンが肝星細胞のPDGFレセプターの発現を亢進させ、その結果PDGF刺激による細胞内シグナル伝達系 (MAP kinase系およびPI3K/Akt系) の活性化を増強することを見出した⁹⁾。すなわち、レプチンは肝星細胞においてautocrineおよびparacrineで増殖・活性化を亢進し、肝線維化を進展させるものと考えられる。加えて、レプチンの自律神経系への影響も肝線維化反応に関連していることが示唆される。肝星細胞はアドレナリン作動性レセプターを発現していることが知られているが、最近、肝星細胞の活性化や*in vivo*での肝線維化が $\alpha 1$ -blockerで抑制されることが示されており¹⁰⁾、レプチンが交感神経系の賦活化を惹起して肝線維化を増強することも十分に考えられる。殊にNASHは肥満・耐糖能異常に合わせ、高血圧との相関が認められることや、肥満に伴う高血圧に対する $\alpha 1$ -blockerの有用性を考え合わせると非常に興味深く、肥満と高血圧に伴うNASHでは $\alpha 1$ -blockerが肝線維化の進展防止にも有用である可能性がある。

NASHの治療：現状と将来

脂肪肝およびNASHの治療に関しては体重コントロール、薬剤の中止等の原因除去および、糖尿病、高脂血症に対する薬物療法等の原疾患・合併症の治療などの対処をする以外には特異的な治療法は確立しているとは言い難い。しかし、病態メカニズムの解明に伴って、新たな治療法についても種々の検討が進められている (表-2)。

NASHに対する薬物療法としては、インスリン抵抗性改善作用を有する経口糖尿病薬であるチアゾリジン系薬剤やビグアナイド剤の有効性が数々の実験モデルで検証され、臨床応用も進められている。チアゾリジン系薬剤はPPAR- γ アゴニストとして脂肪細胞の分化調節や脂質代謝に影響を及ぼすのみならず、マクロファージなどの免疫細胞を介した抗炎症作用や、肝星細胞活性化抑制による抗線維化作用なども認められる点で、NASH

図-5 肝線維化におけるレプチンの役割

表-2 NASHの治療

-
- A) 一般療法：生活習慣の改善
1. 食事療法（適正カロリーの摂取，糖質・脂質過剰摂取の制限，ビタミン補給など）
 2. 運動療法
 3. 禁酒？
- B) 薬物療法
1. チアゾリジン誘導体（pioglitazone, rosiglitazone など）
 2. ビグアナイド剤（metformin）
 3. 抗酸化剤（Vit E, N-acetylcystein, betaine, s-adenosyl methionineなど）
 4. ウルソデオキシコール酸
 5. フィブラート系薬剤
 6. HMG-CoA還元酵素阻害剤
 7. プロブコール
-

の治療薬として有望視されている。かつてtroglitazoneで重篤な薬物性肝障害が出現した経緯があるため、肝疾患患者への同系薬剤の投与を危ぶむ見方もあったが、rosiglitazoneやpioglitazoneを用いた臨床検討が進められており、少なくとも短期成績としては有効性および安全性が確立されつつある¹¹⁾¹²⁾。一方、ビグアナイド剤についても動物モデルで脂肪性肝炎に対する効果が脚光を浴びたが¹³⁾、臨床ではまだ少数例でのトライアルの報告に留まっており¹⁴⁾、ヒトでの有用性と安全性については今後一層の検討を要する状況である。

NASHの2nd hitに酸化ストレスが関与していることより、種々の抗酸化剤・ラジカルスカベンジャーを用いた治療は理に適っているが、実際には単独使用で十分な治療効果が得られるものは少なく、補助療法的な色彩が強い。しかし一方では、脂肪肝に対しては病気であるという認識が低いこともあるので、すぐに薬物療法を導入するというよりも食事療法の一環として抗酸化作用のあるサプリメントやプロバイオティクスの使用を勧めるのも一案である。今後、その方面においても十分なエビデンスが集積されることを期待したい。

これらの治療的アプローチに共通の問題点は、

現状では短期の成績のみしか得られていないことである。NASHが潜在性にかつ緩徐に進行する病態であることを考えると、長期にわたって炎症や線維化の進展を抑制出来る介入手段を確立していくことが今後の重要な課題である。いずれにせよ、“脂肪肝は良性疾患で予後良好であり治療不要である”との考えは必ずしも正しくないことを十分認識した上で、定期的な経過観察を行うと共に生活習慣改善と治療に関して適切なアプローチを考慮することが重要である。

おわりに

NASHの疾患概念が注目されるようになってから数年が経過しているが、いまだに本邦におけるNASHの実態に関しても十分に明らかにされたとは言いがたい状況にある。その点では、NASHに関するup-to-dateな情報が専門医のみならず検診医や一般医家に十分に理解されることが不可欠である。現状では本邦にはNASHは少ないとして軽視する見方もあるが、昨今のライフスタイルの変貌は顕著であり、特に小児期における過栄養・偏食やスポーツの機会減少などが将来の中高年齢層における疾病構成に与える影響なども含めて、今後より広い視点でこの問題に取り組んでいくことが望まれる。

文 献

- 1) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al: Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic Proc, 1980; **55**: 434~438.
- 2) Clark JM, Brancati FL, Diehl AM: Nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology, 2002; **122**: 1649~1657.
- 3) Marrero JA, Rontana RJ, Su GL, et al: NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. Hepatology, 2002; **36**: 1349~1354.

- 4) Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH: Non-alcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology*, 2003; **37**: 1202~1219.
- 5) Chalasani N, Gorski JC, Asghar MS, *et al*: Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2003; **37**: 544~550.
- 6) Li Z, Yang S, Lin H, *et al*: Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2003; **37**: 343~350.
- 7) Honda H, Ikejima K, Hirose M, *et al*: Leptin is required for profibrogenic responses in the murine liver induced by thioacetamide. *Hepatology*, 2002; **36**: 12~21.
- 8) Ikejima K, Takei Y, Honda H, *et al*: Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. *Gastroenterology*, 2002; **122**: 1399~1410.
- 9) Lang T, Ikejima K, Yoshikawa M, *et al*: Leptin facilitates proliferation of hepatic stellate cells through up-regulation of platelet-derived growth factor receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 2004; **323**: 1091~1095.
- 10) Dubisson L, Desomouliere A, Decourt B, *et al*: Inhibition of rat liver fibrogenesis though noradrenergic antagonism. *Hepatology*, 2002; **35**: 325~331.
- 11) Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, *et al*: Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR- γ ligand rosiglitazone. *Hepatology*, 2003; **38**: 1008~1017.
- 12) Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, *et al*: A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2004; **39**: 188~196.
- 13) Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, *et al*: Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat. Med*, 2000; **9**: 998~1003.
- 14) Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, *et al*: Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet*, 2001; **358**: 893~894.

Summary

Liver disorders in life style-related diseases : non-alcoholic steatohepatitis (NASH)

Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is often accompanied with life style-related disorders including central obesity, type-2 diabetes and hypertension. Since alcoholic liver disease (ALD) and NASH demonstrate similar pathological features, it is hypothesized that ALD and NASH share a common patho-physiological basis. Lines of evidence indicate that obesity is an important risk factor for exacerbation of ALD and NASH, suggesting a possibility that cytokines produced from adipose tissues (adipocytokines) play a crucial role in the pathogenesis. Therefore, we have investigated the role of leptin in hepatic inflammation and fibrogenesis. Leptin prevents LPS-induced liver injury, suggesting that leptin is an anti-inflammatory cytokine. However, leptin augments profibrogenic responses in the liver through up-regulation of TGF- β production from sinusoidal endothelial cells and Kupffer cells, and through enhancement of

proliferation in hepatic stellate cells. These findings lead to a hypothesis that adipocytokines, especially leptin, most likely modulate immune/inflammatory responses and progression of hepatic fibrosis in a variety of chronic liver diseases including ALD and NASH. Therapeutic standard for NASH has not been established, however, anti-diabetic thiazolidinedione derivatives (TZDs) and biguanides have been reported to demonstrate beneficial effects in short-term studies.

Key words : non-alcoholic steatohepatitis, oxidative stress, leptin, endotoxin, PPAR- γ

抄 録

膵癌疑いの切除例に癌がなければすべて慢性膵炎？

膵癌の診断，またはその疑いで膵切除が行われた病理検体に膵癌がなかった症例を経験することがある．これは膵癌に非常によく似た画像所見を呈する良性膵病変が存在するからで5-11%に遭遇する．

Abrahamらは，ジョンスホプキンス病院で1999年1月より2001年6月までに膵癌疑いで行われた膵頭十二指腸切除（PD）442例中40例（9.2%）が良性病変であったと報告している（Am J Surg Pathol 2003; 27: 110～120）．

当論文の目的は，膵癌の臨床診断で手術し，癌がなければすべてがただ単に“慢性膵炎”とされるのではなく（このことは筆者も全く同感），いろいろな良性疾患が含まれ，それらを然るべく診断／分類することにある．その結果40例の良性疾患のうち慢性膵炎26例，胆道疾患9例，その他十二指腸疾患が5例であった．この中で最近のトピックスであるリンパ形質細胞性硬化性膵炎（LPSP；わが国では自己免疫性膵炎AIPと呼ばれているものに相当）について詳述されている．LPSPは慢性膵炎26例中11例にみられ，悪性

腫瘍類似の膵腫瘤を形成し，膵管周囲に密なリンパ球・形質細胞浸潤を認め，その結果主膵管の特徴的な狭細化を招来する．通常のアルコールに伴う慢性膵炎にみられるような線維化と実質の萎縮をみるものの石灰化，仮性嚢胞，脂肪壊死は認められなかったという．

わが国ではLPSP（またはAIP）ももちろんであるが，“腫瘤形成性膵炎”とニックネーム的に呼称される画像上膵癌類似病変が知られているが（Pathol Int 2001; 51: 349～354），彼らの論文中には含まれていなかった．

癌がなかった切除例において膵炎の有無に関係なく，PanIN（Pancreatic intraepithelial neoplasia）分類でいう低異型度の上皮性病変（多くがPanIN 1）が特に50歳以上で高頻度に見られたが，異型度の強い上皮内癌CISに相当するPanIN 3は僅かであったという．

以上より，癌がなければすべてが慢性膵炎ではなく種々の病変が認められる．

（病理学第一 須田 耕一）