

## II. 慢性膀胱炎

### 2) 各個研究プロジェクト

(1)

# 膵石症治療後の中・長期予後に関する研究

分担研究者 税所 宏光 千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科 教授

## 【研究要旨】

1991年から2002年まで90症例の膵石症に対してESWL、内視鏡治療を行い60例(68%)に完全排石が得られた。治療後の中・長期予後としてはESWL単独で完全排石された38例中37例の経過観察で膵石再発による症状再燃は12例(32.4%)にみられた。一方、膵管狭窄合併例で膵管ステントを留置した14例中症状再燃は3例(21.4%)あったが、主膵管径の変化からはステント留置により治療後の再拡張が長期間抑えられており、膵液うっ滞に十分留意して管理することにより膵管ステントは長期間治療することが可能であり、長期的予後も期待できると考えられた。

## 共同研究者

石原 武、山口武人

(千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科)

## A. 研究目的

1987年に体外衝撃波結石破碎療法(extracorporeal shock wave lithotripsy: ESWL)による膵石破碎が報告されて以来<sup>1)</sup>、その有用性と安全性から本法は膵石治療の第一選択として位置付ける施設が多い<sup>2)</sup>。一方、膵石症例では膵管狭窄を高率に合併するため、内視鏡治療を併用することによりESWL単独よりも治療成績や治療効率の向上が報告されている<sup>3)</sup>。総じて膵石症に対するESWL、内視鏡治療は有用とする報告が多い<sup>4)6)</sup>なか、最近、膵石症に対する上記治療の長期予後について懐疑的な報告がなされ<sup>7)</sup>、現時点においても決着はつけられていない。

当施設では従来より、膵石症に対しESWLを施行するとともに、膵管狭窄合併例に対しては症状再燃、膵石再発の予防を目的として膵管ステント留置を行っている。そこで、膵石症に対するESWL、内視鏡治療の成績とともに、膵管ステント留置例の長期治療成績を明らかにすることを目的に検討を行った。

## B. 研究方法

### 1. 対象

1991年5月より2002年12月まで当施設にて治療を行った膵石症患者90例(男性68例、女性22例)を対象とした。平均年齢48.5歳、慢性膵炎の成因はアルコール性60例、特発性23例、その他7例である。治療するにあたり倫理面には十分配慮し、全例、informed consentが得られた後に治療を行った。

## 2. 方法

保存的治療により急性炎症が消退した後にERPを施行し、膵石が主膵管内に在ることを確認(膵石透亮像)し、併存する主膵管狭窄の有無の判定を行った。主膵管内の膵石に対しESWLを第一選択とし、排石状況から適宜内視鏡治療を追加した。内視鏡治療としては膵管口切開、バルーン拡張、バスケット採石、膵管ステントを行った。膵石の破碎状況はUS、腹部単純X線像にて確認し、排石の成否はERPにて判定した。膵管ステントは主膵管狭窄があり排石後も疼痛が持続する症例、尾側の膵管拡張の改善が認められない症例に対して留置した。使用したステントは径10Frのチューブステントである。

治療後は原則的に外来通院とし、膵管ステント非留置例では3~6ヶ月ごとに血液・尿検査、US検査を施行した。US検査では心窩部横走査で膵体部主膵管径を経時的に計測した。膵管ステント留置例に対しては1ヶ月毎に血液・尿検査、US検査を施行し膵液うっ滞徴候の有無をチェックした。USにて尾側膵管の再拡張がみられた場合、腹痛症状が再燃した場合には膵管ステントを抜去し、症状に応じた保存的治療を行い、主膵管狭窄が改善されない場合にはステントを再留置した。

## 3. 検討項目

以下の項目につき検討を行った。

- (a)膵石症に対するESWL、内視鏡治療の成績
- (b)膵管ステント留置例の長期予後

## C. 研究結果と考察

ESWL単独での完全排石は37例(41%)、不完全排石は53例(59%)であった。不完全排石53例中45例に対し内視鏡治療を併用した。一方、8例は保存的治療にて経過観察となった。内視鏡治療併用により

23例で完全排石が得られ、22例は排石不良であった。全体としてESWL・内視鏡治療により90例中60例(68%)に完全排石が得られた。

ESWL単独治療にて完全排石と判定された38例中37例の主膵管径の変化からは(図1)、治療後主膵管拡張は改善するものの2年前後の経過で再拡張する症例がみられ、膵石再発(12例：32.4%)による症状再燃と主膵管拡張が良好に相関して推移した。

膵石治療後に膵管ステントを留置した症例のうち、ステントを交換しつつ留置継続している12症例では、治療後の経過観察においても全体として主膵管径はほぼ横這いを示し(図2)、激しい変動を呈する症例

は少なかった。12例中症状再燃はステントが閉塞した2例にみられたが、いずれもステント交換により軽快した。一方、膵管ステントを一時的に留置した症例の内、経過観察のできた2例では、ステント留置期間に一致して膵管拡張が軽減するがステントを抜去すると共に再拡張した(図3)。1例はステント抜去後15ヶ月の経過で症状再燃したためステントを再留置した。

ステントの合併症としては、感染をはじめ、ステントの閉塞、逸脱、迷入などが報告されている。ステントの逸脱、自然脱落に関してはステント材質の柔軟性により腸管穿孔、イレウスの原因となること

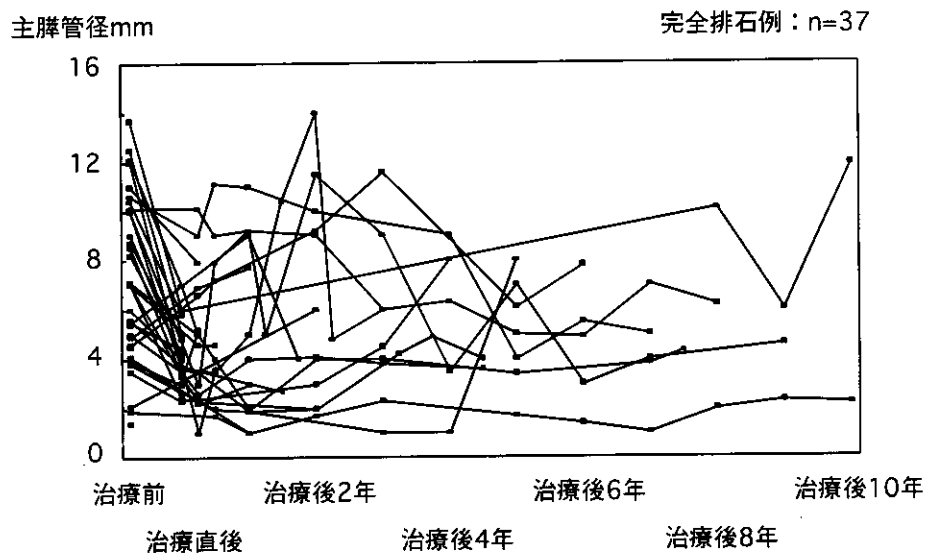


図1. 膵石治療後の主膵管径の変化：膵管ステント非留置例

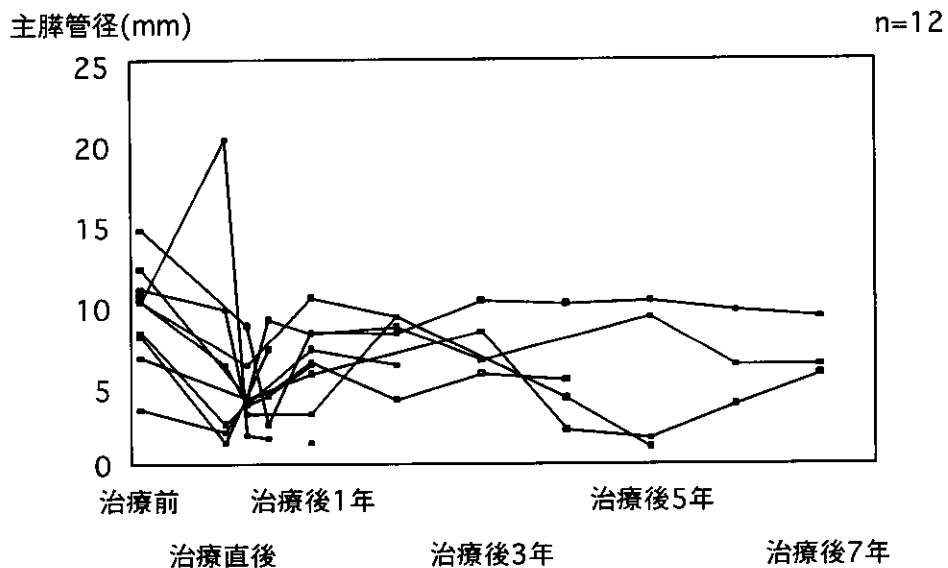


図2. 膵石治療後の主膵管径の変化：膵管ステント留置継続例

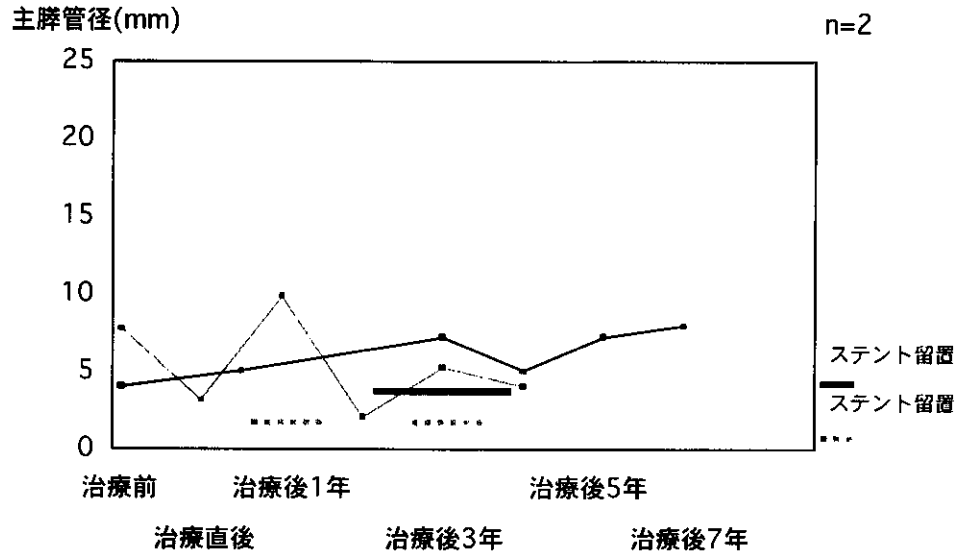


図3. 膵石治療後の主膵管径の変化：膵管ステント短期留置例

は現在ではほとんどみられない。より重篤な病態となるステントの迷入に関しても、ステント形状を工夫することにより予防可能である<sup>8-10)</sup>。ステント閉塞は留置期間に応じてほぼ必発する合併症であるが、留置中、膵液うっ滞徴候に注意して管理し対応することにより、重篤な病態への進展は多くの場合回避可能と考えられる。

以上より、膵石治療例においても主膵管狭窄を合併する症例では、膵管ステントを留置することにより治療後の主膵管の再拡張が長期間抑えられており、膵液うっ滞徴候に十分留意して管理することにより症状再発の予防が期待される。

#### D. 結論

膵石症の治療にESWL・内視鏡治療は有用であり、膵管狭窄合併例では膵管ステントを膵液うっ滞徴候に留意して管理することにより長期間治療することが可能であり、長期的予後も期待できると考えられた。

#### E. 参考文献

- 1) Sauerbruch T, Holl J, Sackmann M, Werner R, Wotzka R, Paumgartner G. Disintegration of a pancreatic duct stone with extracorporeal shock waves in a patient with chronic pancreatitis. *Endoscopy* 1987; 19: 207-8.
- 2) Ohara H, Hoshino M, Hayakawa T, Kamiya Y, Miyaji M, Takeuchi T, Okayama Y, Gotoh K. Single application extracorporeal shock wave lithotripsy is the first choice for patients with pancreatic duct stones. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1388-94.
- 3) 土屋正一, 山口武人, 露口利夫, 石原 武, 小出明範, 斉藤雅彦, 中島賢一, 阿部朝美, 税所宏光. 膵石の体外衝撃波結石破碎療法 (ESWL) と内視鏡治療の併用について. *胆と膵* 1996; 17: 1003-7.
- 4) Delhaye M, Vandermeeren A, Baize M, Cremer M. Extracorporeal shock-wave lithotripsy of pancreatic calculi. *Gastroenterology* 1992; 102: 610-20.
- 5) Sauerbruch T, Holl J, Sackmann M, Paumgartner G. Extracorporeal lithotripsy of pancreatic stones in patients with chronic pancreatitis and pain: a prospective follow up study. *Gut* 1992; 33: 969-72.
- 6) Schneider HT, May A, Benninger J, Rabenstein T, Hahn EG, Katalinic A, Ell C. Piezoelectric shock wave lithotripsy of pancreatic duct stones. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 2042-8.
- 7) Adamek HE, Jakobs R, Buttman A, Adamek MU, Schneider ARJ, Riemann JF. Long term follow up of patients with chronic pancreatitis and pancreatic stones treated with extracorporeal shock wave lithotripsy. *Gut* 1999; 45: 402-5.
- 8) Zimmon DS. Pancreatic stents-malfunction and misadventure with a corrective stent modification. *Gastrointest Endosc* 1990; 36:

196.

- 9) Johanson JF, Schmalz MJ, Geenen JE. Simple modification of a pancreatic duct stent to prevent proximal migration. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 62-4.
- 10) 石原 武, 山口武人, 露口利夫, 税所宏光. 新しく試作された膵管ステント(Tilde型ステント)の使用経験. *胆と膵* 2001; 22: 171-5.

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 税所宏光, 山口武人, 石原 武. 膵石をともなう慢性膵炎の内科的治療. *日本消化器病学会雑誌* 2002; 99: 1186-90.
- 2) 石原 武, 山口武人, 平井 太, 門野源一郎, 大島 忠, 坂上信行, 馬場 毅, 積田玲子, 露口利夫, 杉浦信之, 税所宏光. 膵石治療後の再発膵石への対応. *肝胆膵* 2002; 44: 225-31.

##### 2. 学会発表

- 1) 石原 武, 山口武人, 税所宏光. 慢性膵炎に対する内科的治療の検討. 第63回日本消化器内視鏡学会総会(ビデオワークショップ) 甲府 2002年4月18日
- 2) 石原 武, 山口武人, 税所宏光. 慢性膵炎合併症に対する内視鏡治療の検討. 第64回日本消化器内視鏡学会総会(ワークショップ) 横浜 2002年10月25日
- 3) 蓼沼 寛, 山口武人, 石原 武, 小林照宗, 中村和貴, 大島 忠, 坂上信行, 馬場 毅, 露口利夫, 税所宏光. EUS-FNA を応用した膵仮性嚢胞の治療. 第1回超音波内視鏡下穿刺吸引法(EUS FNA)の臨床応用に関する研究会(日本消化器内視鏡学会附置研究会) 2002年10月27日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

# 慢性閉塞性膵炎における TGF $\beta$ 1, TGF $\beta$ 2, TGF $\beta$ R I, TGF $\beta$ R II, および PDGF の発現

研究協力者 須田 耕一 順天堂大学医学部病理学第一 教授

## 【研究要旨】

膵線維化に深く関わる成長因子(TGF- $\beta$  1,2, およびPDGF-BB)の局在・発現を膵管閉塞症例を用いて免疫組織化学的手法およびRT-PCR法で検討した。TGF- $\beta$  1は線維化巣に浸潤する炎症性細胞のほぼ全てに発現し、線維化の進行に伴い発現細胞数の増加を認めた。TGF- $\beta$  2は小葉間・小葉内膵管上皮細胞、および腺房中心細胞の少数に発現し、同様に線維化の進行につれ発現細胞数が増加した。PDGF-BBは腺房周囲の紡錘形細胞に少数発現し、病変の進行につれ陽性細胞数の増加を認めた。以上より膵管閉塞例では種々の細胞から分泌された成長因子が間葉系の紡錘形細胞(pancreatic stellate cell、筋線維芽細胞など)に作用して、線維化の進行をきたしている。

## 共同研究者

福村由紀、熊坂利夫、三谷恵子、細川義則  
阿部 寛、和泉元喜、柿沼千早  
(順天堂大学医学部病理学第一)

## A. 研究目的

膵の線維化は肝におけるhepatic stellate cell (Ito cell)に類似したpancreatic stellate cell (PSC)が重要な役割を果たし、その活性化した細胞である筋線維芽細胞(activated pancreatic stellate cell)が増生の主体をなしている<sup>1,2)</sup>。膵線維化に関わる多数の成長因子の中で、特にTGF- $\beta$ がPSCの筋線維芽細胞への活性化に作用し、さらにPDGFが筋線維芽細胞の増殖因子になることが報告されている<sup>3,4)</sup>。しかしながら、これらの成長因子がどの細胞からいかなる機転で分泌されるかについては未だ見解の一致を見していない。

そこで今回、膵管の閉塞機転で尾側膵組織に出現する線維化を対象として、その進行度別に、成長因子の局在・程度の比較検討を行った。

## B. 研究方法

膵管閉塞症例として、膵頭・体部癌もしくは十二指腸乳頭部癌の切除膵計9症例より得られた尾側非腫瘍膵組織、およびアルコール性膵炎の1切除例、計10例を対象とした。慢性閉塞例の内訳は、膵頭部癌3例、膵体部癌2例、十二指腸乳頭部癌4例；男性5例、女性4例で平均年齢が61.3歳であった。

組織学的・免疫組織化学的検討は、PFA固定・包埋後、4 $\mu$ m厚に薄切し、ヘマトキシリン・エオ

ジン染色、筋線維芽細胞のマーカーである抗 $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA)染色<sup>2,5)</sup>、そして成長因子である抗TGF  $\beta$  1, 抗TGF  $\beta$  2, および抗PDGF-BBに対し

表1. 免疫組織化学的検討で用いた抗体

抗体(製造元)	クローン	希釈
TGF $\beta$ 1 (Santa Cruz)	Rabbit polyclonal	1:200
TGF $\beta$ 2 (Santa Cruz)	Rabbit polyclonal	1:400
PDGF-BB (Oncogene)	Rabbit polyclonal	1:20

間接法(Envision法、DAKO)で行った(表1)。

RT-PCR法は膵管閉塞症例の内、線維化の軽度例、中等度例、高度例各1例(n=3)に対し、30 $\mu$ 厚の凍結保存膵組織よりtotal mRNAを抽出し、TGF  $\beta$  1, TGF  $\beta$  2, TGF  $\beta$  R I, TGF  $\beta$  R II, およびPDGFのmRNAの発現を調べた。なお、TGF  $\beta$  1, TGF  $\beta$  2, TGF  $\beta$  R I, TGF  $\beta$  R IIはMckaignら<sup>6)</sup>により報告されたそれぞれのprimer配列を参照し作成した。ま

表2. RT-PCRで用いたプライマー

プライマー	配列
TGF $\beta$ 1	AS;5'-TTATGCTGGTTGTACAGGGC-3' S;5'-CCAACTATTGCTTCAGCTCCA-3'
TGF- $\beta$ 2	AS;5'-TTTGGTCTTGCCACTTTTCC-3' S;5'-CTGGAGCATGCCCGTATTTA-3'
TGF $\beta$ RI	AS;5'-CCTGTTTTTGAAGATGGTGCACA-3' S;5'-TACAGTGTCTTCTGCCACCTCTGT-3'
TGF $\beta$ RII	AS;5'-CGGTCGTCCGTCCTCCAGGATGA-3' S;5'-CACTGTCCACTTGTGACAACC-3'
PDGF-BB	Human PDGFB PCR primer pairs (R&D Systems)

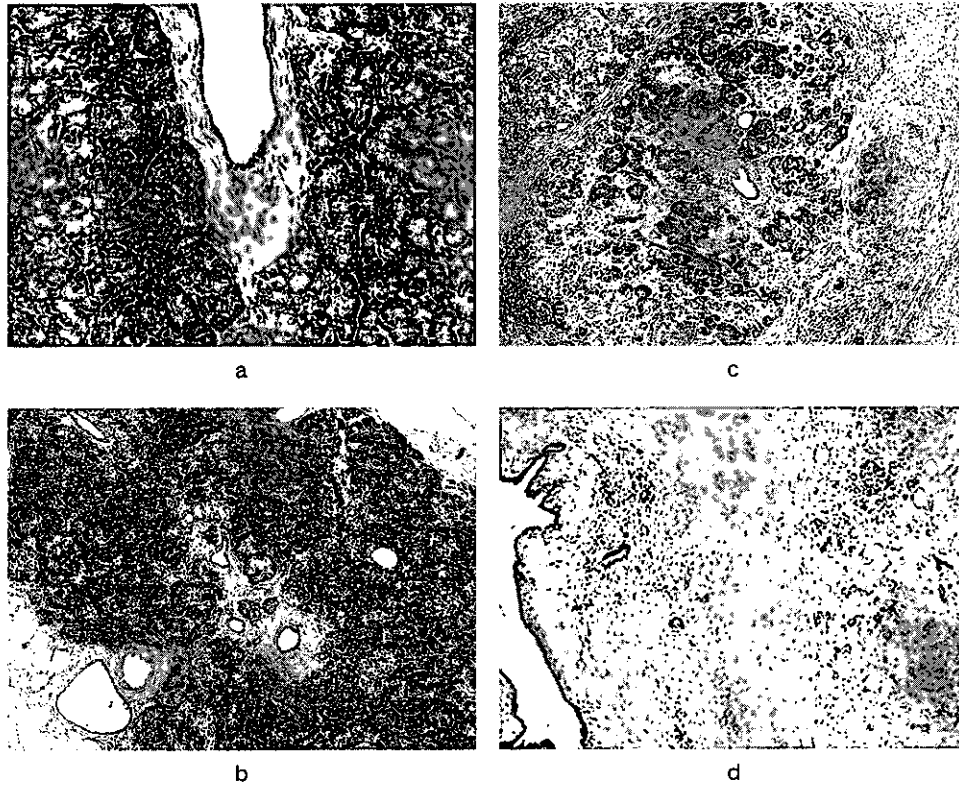


図1. 膵管閉塞症例における膵組織像

- a) 非線維化例、小葉間・小葉内とも線維化が見られない。  
 b) 軽度線維化例、主に小葉間に線維化を見る。  
 c) 中等度線維化例、小葉間および小葉内に線維化が目立つが多くの腺房細胞が残存する。  
 d) 高度線維化例、小葉間・小葉内に線維化が著しく、腺房細胞がほとんど消失している。  
 H.E.染色、a)×200 b)c)d)×100

たPDGFについては市販のそれを用いた。mRNAの保存度の検定は $\beta$  globinにより行った(表2)。

尚、対象各症例より、手術前に本研究に関する承諾を得て今回の研究を行った。

### C. 研究結果

閉塞性膵障害、すなわち、腺房の脱落、線維化、膵管上皮の変性・脱落・再生等は検討した膵管閉塞症例9例全例のどの部分かに認められた。線維化の程度により、(i)非線維化: 2例、(ii)主に小葉間に軽度の線維化を認め、腺房の脱落もごく僅かな軽度線維化: 3例、(iii)小葉間および小葉内に強い線維化を認め腺房の脱落も目立つが、腺房細胞がまだ残存する中等度線維化: 2例、(iv)小葉間・小葉内に高度な線維化を認め、腺房細胞が消失している高度線維化: 2例、であった(図1)。慢性アルコール性膵炎症例(1例)は小葉間に著しい線維化があり、上記の(iv)に相当するほど高度であった。

免疫組織化学的にTGF $\beta$ 1は線維化巣に浸潤する炎症性細胞および小葉間膵管(線維性)壁にその発現

が認められた。TGF $\beta$ 1発現炎症性細胞はリンパ球、形質細胞、マクロファージであり、非線維化・軽度線維化例では散在程度であったが、中等度・高度線維化例では特にリンパ球・形質細胞が多く認められた(図2)。TGF- $\beta$ 2は非線維化例には発現を認めなかったが、軽度線維化例の小葉間膵管上皮細胞の50%に、小葉内膵管上皮細胞・腺房中心細胞の5-10%に、

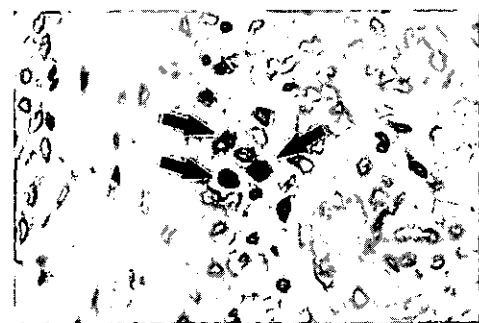


図2. TGF $\beta$ 1の発現

線維化巣に浸潤する炎症性細胞(矢印)に発現を認める(軽度線維化例)。  
 TGF $\beta$ 1に対する免疫染色、×600



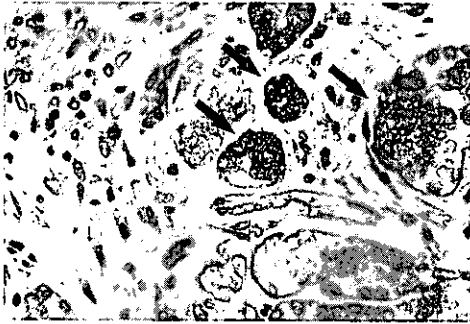


図3. TGFβ2の発現

小葉内膵管上皮細胞(矢印)および腺房中心細胞に発現を認める(中等度線維化例)。

TGFβ2に対する免疫染色、×600



図5. 慢性アルコール性膵炎におけるTGFβ2の発現  
線維化部の筋線維芽細胞(矢印)に発現を認める。

TGFβ2に対する免疫染色、×600

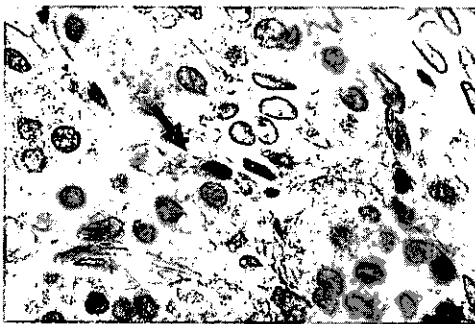


図4. PDGF-BBの発現

腺房周囲の紡錘形細胞(矢印)に発現を認める(軽度線維化例)。

PDGF-BBに対する免疫染色、×600

錘形細胞の5-10%に(図4)、中等度例の同細胞50%に、および高度例の元来小葉内と想定される部の紡錘形細胞に100%発現が認められた。なお、これらの紡錘形細胞はα-SMA陰性のものが多かった。

慢性アルコール性膵炎症例(1例)においては、閉塞性膵障害の高度例と同様に浸潤炎症性細胞にTGFβ1の発現があり、TGFβ2は膵管上皮細胞に発現を認めたことに加え、筋線維芽細胞にTGF-β1およびβ2の発現を認めた(図5)。

さらに、RT-PCR法を用いた軽度・中等度・高度線維化例、全例(3例)においてTGF-β1, TGF-β2, TGFβRI, TGFβRII, およびPDGFのmRNAの発現が確認された(図6)。

中等度例の小葉間膵管上皮細胞の100%に、小葉内膵管上皮細胞・腺房中心細胞の50%に(図3)、および高度例の小葉間・小葉内膵管上皮細胞の100%に発現が認められた。一方、PDGF-BBは非線維化部では発現を認めないが、軽度線維化例の腺房周囲紡

#### D. 考察

今回の検討からTGFβ1は炎症性細胞と小葉間膵管壁に、TGFβ2は小葉間膵管以下の膵管上皮細胞に、およびPDGF-BBは腺房周囲の紡錘形細胞にそれぞれ発現が認められた。文献的には、細胞培養実験において、TGFβ、PDGFは血小板、マクロファ-

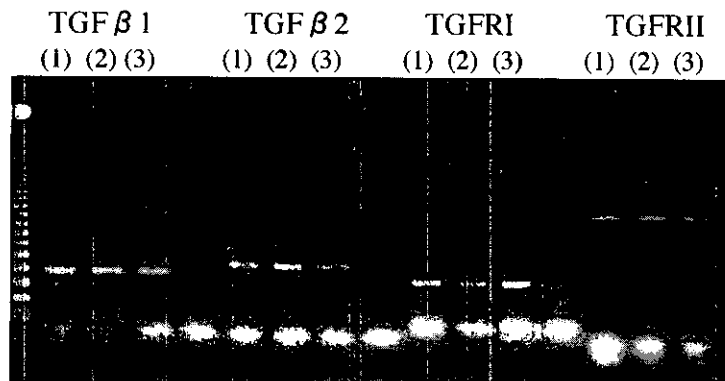


図6. TGFβ1, TGFβ2, TGFβRI, TGFβRIIのmRNAの検出  
軽度、中等度、高度線維化症例においてTGFβ1, TGFβ2, TGFβRI, TGFβRIIのいずれもmRNAが検出された。(1)軽度 (2)中等度 (3)高度線維化症例  
TGFβ1, TGFβ2, TGFβRI, TGFβRIIのRT-PCR法

ジなどの多数の細胞より分泌される<sup>7,8)</sup>とされ、また、ヒト膵組織ではTGF $\beta$ の発現が腺房細胞や筋線維芽細胞に<sup>9,10)</sup>、あるいは膵管上皮細胞に認められている<sup>11)</sup>。このように成長因子の発現細胞に関して種々の説があること、また、我々が今回膵管閉塞症例を用いて得た結果もこれまでのいずれの報告とも完全に一致するものではなかったことから、膵においては線維化を来す機転の違いにより成長因子発現細胞およびそれらの細胞における発現の強さが異なってくると考えられる。

特に、上記のように慢性アルコール性膵炎の検体において、筋線維芽細胞にTGF $\beta$  1/ $\beta$  2の発現が認められ、膵管閉塞症例では筋線維芽細胞でこれらは陰性であった。このことは、慢性アルコール性膵炎では筋線維芽細胞自身のautocrine的増生機序が強く作用し、膵管閉塞症例では比較的弱いことを示唆しており、両疾患の線維化機転の違いがこの相違をもたらしたと考えられる。

前述の如く、TGF $\beta$ がPSCの筋線維芽細胞への活性化に、PDGFが筋線維芽細胞の増殖にはたらくなど、膵線維化における各成長因子の役割が近年明らかにされ、また、TGF $\beta$ 、PDGFとも、その作用がisoformごとに異なることが種々の臓器で報告されている<sup>6,12)</sup>。今回の検討では哺乳類の有するTGF $\beta$ の3つのisoformの内、前述のようにTGF $\beta$  1とTGF $\beta$  2について、および、PDGFの中でも、線維化への関与が強いとされるPDGF-BBを用い、免疫組織化学的手法によりこれらの発現細胞の同定を行い、RT-PCRで膵管閉塞症例の軽度・中等度・高度線維化症例において上記の成長因子およびそのレセプターのmRNAが発現していることを確認した。その結果、TGF $\beta$  1, $\beta$  2, PDGF-BBはそれぞれ異なった細胞に発現することが判明し、さらにこれらは多くの細胞で線維化の進行とともに発現細胞数の増加がみられ、昨年度の報告<sup>13)</sup>でInsulin like growth factor-1 (IGF-1)やPDGFが膵管上皮細胞や筋線維芽細胞に発現したと同様にparacrine的、autocrine的作用が想定された。

#### E. 結論

膵管閉塞症例において、炎症細胞性/膵管上皮細胞/腺房周囲の紡錘形細胞と種々の細胞により分泌されたTGF $\beta$  1/TGF $\beta$  2/PDGF-BBが、pancreatic stellate cellないし筋線維芽細胞に作用し、膵の線維化を進行させる機転が示唆された。

#### F. 参考文献

- 1) Powell W, Mufflin RC, Valentich JD, Crowe SE, Saada JI, West AB. Myofibroblasts. I. Paracrine cells important in health and disease. *Am J Physiol* 1999; 277: C1-9.
- 2) Bachem M, Schneider E, Gross H, Weidenbach H, Schmid R, Menke A, Siech M, Beger H, Grunert A, Adler G. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. *Gastroenterology* 1998; 115: 421-32.
- 3) Schneider E, Kostas A, Zhao J, Weidenbach H, Schmid R, Menke A, Adler G, Waltenberger J, Grunert A, Bachem M. Identification of mediators stimulating proliferation and matrix synthesis of rat pancreatic stellate cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 281: C532-43.
- 4) Luttenberger T, Kostas A, Menke A, Siech M, Beger H, Adler G, Grunert A, Bachem M. Platelet-derived growth factors stimulate proliferation and extracellular matrix synthesis of pancreatic stellate cells: implications in pathogenesis of pancreas fibrosis. *Lab Invest* 2000, 80: 47-55
- 5) Apte M, Haber P, Appelgate T, Norton I, McCaughan G, Korsten M, Pirola R, Wilson J. Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation, and culture. *Gut* 1998; 43: 128-33.
- 6) Mckaig B, Hughes K, Tighe P, Mahida Y. Differential expression of TGF- $\beta$  isoforms by normal and inflammatory bowel disease intestinal myofibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282: C172-82.
- 7) Grande J. Role of transforming growth factor- $\beta$  in tissue injury and repair. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 214: 27-41
- 8) Ross R, Raines E, Bowen-pope D. The biology of platelet derived growth factor. *Cell* 1986; 46: 155-69.
- 9) Haber P, Keogh G, Apte M, Moran C, Stewart N, Crawford D, Pirola R, McCaughan G, Ramm G, Wilson J. Activation of pancreatic stellate cells in human and experimental pancreatic fibrosis. *Am J Pathol* 1999; 155: 1087-95.

- 10) Van Laethem J1L, Deviere J, Resibois A, Rickaert F, Vertongen P, Ohtani H, Cremer M, Miyazono K, Robberecht P. Localization of transforming growth factor  $\beta$  1 and its latent binding protein in human chronic pancreatitis. Gastroenterology 1995; 108: 1873-81.
- 11) Slater SD, Williamson RC, Foster CS. Expression of transforming growth factor-beta1 in chronic pancreatitis. Digestion 1995; 56: 237-41.
- 12) Hellerbrand C, Stefanovic B, Giordano F, Burchardt ER, Brenner DA. The role of TGF  $\beta$  1 in initiating hepatic stellate cell activation in vivo. Journal of Hepatology 1999; 30: 77-87.
- 13) 須田耕一, 福村由紀, 熊坂利夫, 三谷恵子, 細川義則, 阿部 寛, 和泉元喜, 柿沼千早. 膵線維化における成長因子の役割-膵管閉塞例にいての検討- 厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班 平成13年度研究報告書 2002: 193-8.

#### G. 健康危険情報

該当なし

#### H. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

#### I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

# 慢性膵炎の初期病変、特に膵管像に関する臨床的検討

研究協力者 永井 秀雄 自治医科大学消化器一般外科 教授

## 【研究要旨】

慢性膵炎の初期病変を捉えるには、変化が軽微な段階で評価しうる検査を行うことと、長期にわたる病状の追跡が必要である。当科では病初期から約20年の経過を観察し得た若年期発症の慢性膵炎を2例経験し、慢性膵炎の進展、特に膵管像の変化を検討した。

症例1：32歳、男性。15歳で急性膵炎を発症(特発性)、このときのERPでは、膵管像に変化はみられなかった。20歳、腹部CT検査にて膵石を指摘された。27歳、MRPにて多数の膵石を充満する主膵管の拡張が認められ、30歳時、膵管・嚢胞-空腸吻合術を施行した。その後は糖尿病の増悪はみられるが、腹痛などの症状は約3年間認められていない。

症例2：31歳、男性。6歳時に急性膵炎を発症、その際に膵管嚢を指摘され、胆摘、嚢胞胃吻合術が施行された。25歳、再び急性膵炎を発症したがこのときの主膵管、分枝膵管に明らかな異常は認められなかった。しかし膵管形態の異常が急性膵炎の原因と考え、胆管切除、遺残膵管嚢切除、嚢胞胃吻合術を施行した。29歳頃から再び膵炎をくり返すようになり、ERPにて膵頭部主膵管の狭窄と、分枝膵管の数珠状の不整な狭窄と拡張、硬化像を認め、これらの変化はその後約1年の間に急激に増悪した。今回経験した症例は2例とも特発性であり、膵管像がある時点で急激に変化することが特徴的であった。現時点では情報に乏しい特発性慢性膵炎における膵管の初期変化を検討する上で貴重な症例と考えられた。

## 共同研究者

塚原宗俊、吉澤浩次、栗原克巳、佐田尚宏  
(自治医科大学消化器一般外科)

## A. 研究目的

長期にわたり進行する慢性膵炎の初期病変、特に膵管像の変化を明らかにし、症候群としての慢性膵炎の診断を早期に確立させるとともに、膵炎の成立および進行の機序の解明の一助とする。

## B. 研究方法

1974-2002年当科において経験された慢性膵炎症例のうち、約20年の長期間にわたり経過を追跡し得た症例が2例あった。この2症例について、その成因、臨床病理学的特徴、および各種画像診断(ERP、腹部CT検査、MRPなど)による膵および膵管像の変化を経時的に詳細に検討した。

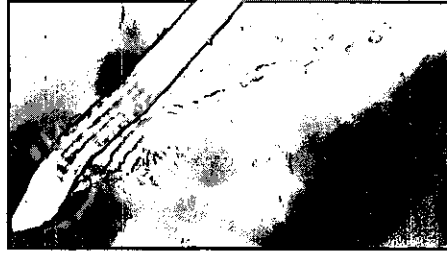
## C. 研究結果

【症例1】32歳、男性(特発性)。15歳で急性膵炎を発症した。このときのERPでは膵管像に特に変化は認められなかった(図1A)。この際造影剤にてアナフィラキシーショックをきたしたため、以後は腹部CT検査およびMRPで経過を追った。その後約10

年間は無症状であったが、5年後の20歳時に膵石を指摘された。25歳頃から膵炎を反復し、27歳、MRCPにて多数の膵石と、拡張した主膵管に交通する膵仮性嚢胞が認められた。30歳時に仮性嚢胞内に出血をきたし、膵管・嚢胞-空腸吻合術が施行された。術中膵管造影では、多数の膵石を充満する主膵管と、分枝膵管の不整な拡張と狭窄を膵全体に認めた(図1B)。その後は糖尿病の増悪はみられるが、腹痛などの症状は約3年間認められていない。

【症例2】31歳・男性(特発性)。6歳時に重複胆嚢(後に膵管嚢と訂正された)に伴う急性膵炎を発症し、胆摘、嚢胞胃吻合術、腹腔内ドレナージが施行された。25歳、急性膵炎を再び発症した。主膵管、分枝膵管には明らかな異常は認められなかった(図2A)。膵胆管の特異な走行・合流様式が膵炎の原因として考えられ、胆管切除術、遺残膵管嚢切除、嚢胞胃吻合術を施行した。しかし、その4年後の29歳頃から膵炎を頻回に再発し反復するようになった。この時点のERPでは、膵頭部主膵管の明らかな狭窄と壁の不整、そして分枝膵管の数珠状の不整な拡張と狭窄、あるいは枯枝状の硬化像を認め(図2B)、その後約1年の間に、これらの変化はいずれも進行、増悪した(図2C, D)。主膵管の狭窄に対し膵管ドレナージが施行されたが、その後も明らかな症状の改善はない。

(A) 15歳時、術中膵管造影



(B) 30歳時、  
膵管・嚢胞空腸吻合術、  
術中膵管造影

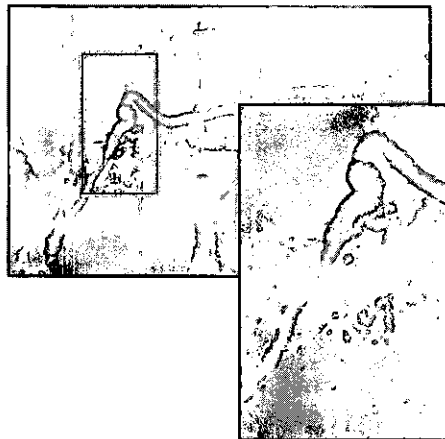


図1. 症例1のERP

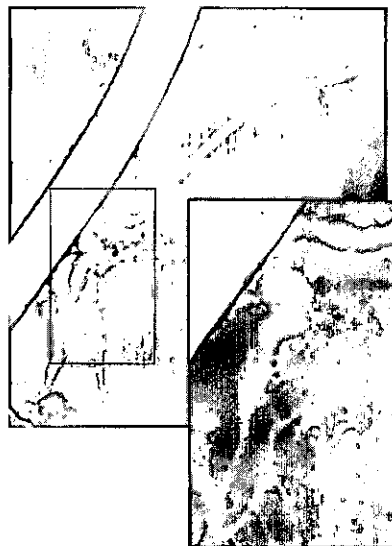
(A) 25歳時



(B) 2001年11月(29歳)



(C) 2002年3月



(D) 2002年11月

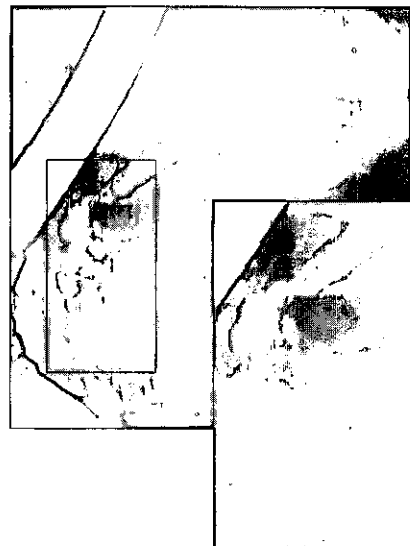


図2. 症例2のERP所見の変化

#### D. 考察

慢性膵炎は、その成因として、アルコール性、胆石性、特発性そして自己免疫性、遺伝性など特殊な成因によるものなどがあり、それぞれ異なった病態生理が存在すると考えられるが、現時点では、これらを一括した症候群として扱われている。各々の成因における慢性膵炎の発病、進展機序は未だに明らかではなく、その解明のためにも、慢性膵炎初期像を明らかにすることは重要と考えられる。

しかし慢性膵炎の診断基準は、組織像を基盤として、膵石、膵の線維化、実質の脱落など既に完成された荒廃した膵組織の状態を示すものであるため、その初期病変を同定ことは極めて困難である。実際、継続した腹痛を示した症例や、機能上あるいは画像上、膵に何らかの軽度異常を示す症例を早期の慢性膵炎と考え、長期間追跡しても慢性膵炎に進展しないと報告されている<sup>1)</sup>。

今回我々は、約20年の長期にわたり経過を追い慢性膵炎に至った例を経験し、その初期病変として膵管像の変化に着目し検討した。症例1は、特発性の急性膵炎として発症し、約10年間腹部症状を欠きながらも膵自体の変化は進行し、多数の膵石を伴う膵管の拡張など膵管像の荒廃がみられた。症例2は、膵管嚢という特殊な膵管の形態異常を有し、経過中、膵胆管合流異常も疑われたが、後の詳細な検討で否定され、特発性慢性膵炎と診断した。6歳時の膵炎発症より約20年後に膵炎を再発したが、このときは膵管像に明らかな変化は認められなかった、その後膵炎を反復し、29歳時には膵頭部主膵管の明らかな狭窄と壁の不整、そして分枝膵管の数珠状の不整な拡張と狭窄、あるいは枯枝状の硬化像を認め、その後約1年の間にこれらの膵管病変はいずれも急激に増悪した。

症例1、2とも膵管像の変化は同じ速度で徐々に増悪するのではなく、ある時期急激に変化することが注目された。これら一連の変化は反復する膵の炎症によって、慢性膵炎へ進展するという necrosis-fibrosis sequence<sup>2)</sup>の過程の膵管像を観察したものと考えられ、その増悪因子などについて更なる検討が必要である。慢性膵炎の早期には分枝膵管に異常を認める事が多いとされているが、詳細な観察報告例は少ない。加えて分枝膵管の軽微な変化の読影はときには困難であり、今後の検討課題と考えられた<sup>3)</sup>。

#### E. 結語

約20年の経過を経た若年期発症の慢性膵炎を2例について、慢性膵炎の初期病変、特に膵管像の変化

を検討した。

#### F. 参考文献

- 1) 小泉 勝, 佐藤賢一, 下瀬川徹, 豊田隆謙. 胆と膵疾患の長期予後、慢性膵炎: 特発性膵炎—非アルコール性慢性膵炎を中心に—. 肝胆膵 1999; 38: 347-54.
- 2) Kloppel G, Maillet B. Pathology of acute and chronic pancreatitis. Pancreas 1993; 8: 659-66.
- 3) 神澤輝実, 屠 隼揚, 江川直人, 石渡淳一, 岡本篤武, 松川昌勝. 分枝膵管像による慢性膵炎の診断. 膵臓 1998; 13: 337-42

#### G. 健康危険情報

該当なし

#### H. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

#### I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

# EUSにおける慢性膵炎診断

研究協力者 須賀 俊博 札幌厚生病院 院長

## 【研究要旨】

EUSの読影から hyperechoic foci, hyperechoic strand, stone, lobular out of margin, lobularity, ductal dilatation, duct irregularity, hyperechoic duct margins, atrophy の所見が慢性膵炎の診断に有用であった。EUSによる慢性膵炎の診断では特異度は良好であるが、被験者要因(脂肪沈着など)により判断が困難となる場合があり、さらに術者要因の手技や所見の取り上げにばらつきがあり診断に影響を受ける。今回の検討で比較的膵管像の変化の少ない正確診例でもEUS上変化がみられ、非慢性膵炎42例中EUS上で慢性膵炎とされた偽陽性2例もアルコール過飲者と原因不明の腹痛例であり早期慢性膵炎か否かの問題症例であった。これらから困難例はあるもののERCPで診断しきれない慢性膵炎をEUSで診断できる可能性があると思われる。

## 共同研究者

宮川宏之

(札幌厚生病院第2消化器科)

## A. 研究目的

慢性膵炎の診断基準には以前より腹部超音波所見が取り入れられている。1998年に日本消化器内視鏡学会も加わった国際ワーキンググループによる超音波内視鏡検査(EUS)のterminologyが発表された<sup>1)</sup>。このminimum standard terminology in gastrointestinal endosonography (MST/EUS)を用いたEUSの読影による慢性膵炎の診断能を検討した。

## B. 研究方法

2001年と2002年にEUSとERCPを同一期間に行った88例を対象とした。慢性膵炎46例(確診43例、正確診3例)と非慢性膵炎42例(胆石22例、胆嚢疾患4例、胆管疾患4例、良性膵腫瘍3例、急性膵炎後2例、膵嚢胞2例、その他7例)であった。慢性膵炎は日本膵臓病学会(2001年)の診断基準により慢性膵炎の診断を行った。ERCPは当科の6名ないし7名のスタッフで改めて慢性膵炎の所見の有無を検討した。EUSは胆膵のEUS経験10ヶ月から15年の6人の当科医師が、病名を知らされず写真を読影した。今回の読影はEUS所見のMST/EUSを取り入れたWallaceら<sup>2)</sup>の慢性膵炎の所見を用いた。このEUS所見はhyperechoic foci, hyperechoic strands, lobular out of margin, lobularity, cyst, stone, ductal dilatation, side branch dilation, duct irregularity, hyperechoic duct margins, atrophy, inhomogeneous echo patternの12所見である。読影は

無作為に個々の症例写真を提示し主として膵体部を中心に診断し一人ずつ読影表に12所見の有無をチェックした。またEUS上の慢性膵炎の総合判定も行った。総合判定では6名中過半数の4名以上が慢性膵炎とした例を正診例として、正診率や特異度を検討した。さらに今回取り上げた12所見のうち慢性膵炎を診断するのにいずれが妥当か多重回帰分析も行った。

(倫理面への配慮)今回の検討はすでに同意を得て過去に行った検査の画像が対象であり倫理面で問題ないと思われた。

## C. 研究結果・考察

### 1. 対象例における各所見の出現頻度

最も良く見られる所見はhyperechoic foci(点状高エコー)であり、慢性膵炎の69%にみられ(表1)。

表1 対象例における各所見の頻度

	慢性膵炎 (%)	非慢性膵炎 (%)
Hyperechoic foci	69	22
Hyperechoic strands	64	27
Lobular out of margin	32	6
Lobularity	26	6
Cyst	32	12
Stone	52	3
Ductal dilatation	43	12
Side branch dilation	5	1
Duct irregularity	24	3
Hyperechoic duct margins	19	6
Atrophy	16	5
Inhomogeneous echo pattern	19	10

読影医4名以上が陽性としたのは34例74%と高率にチェックされた。非慢性膵炎患者では22%でありfociの取り上げ率が高めに見えるが、チェックは医師間でばらつき、4名以上が陽性としたのは5例10%に止まった。次に高率なのはhyperechoic strandsで3-5mmの索状高エコーを示す所見であった。膵臓学会慢性膵炎診断基準の確診所見である結石は52%にみられた。非慢性膵炎でも3%に他の高エコーを結石と誤読影した例があった。Ductal dilatation(膵管拡張)は43%のチェック率であった。Lobular out of marginは診断基準におけるUSの準確診所見「辺縁不規則な凹凸」に相当するが比較的良好に観察される(32%)。Lobularityは実質内の分葉状の低エコーを示しこの所見の目立つ例では膵の辺縁はLobular out of marginを示す。Duct irregularityは診断基準の準確診所見の「膵管の不整拡張」にほぼ相当すると思われ、24%をしめした。Hyperechoic duct margins(膵管壁肥厚)は19%にみられる。Inhomogeneous echo pattern(不均一エコー)は脂肪沈着例などによく見られるエコーのムラとの判断が難し

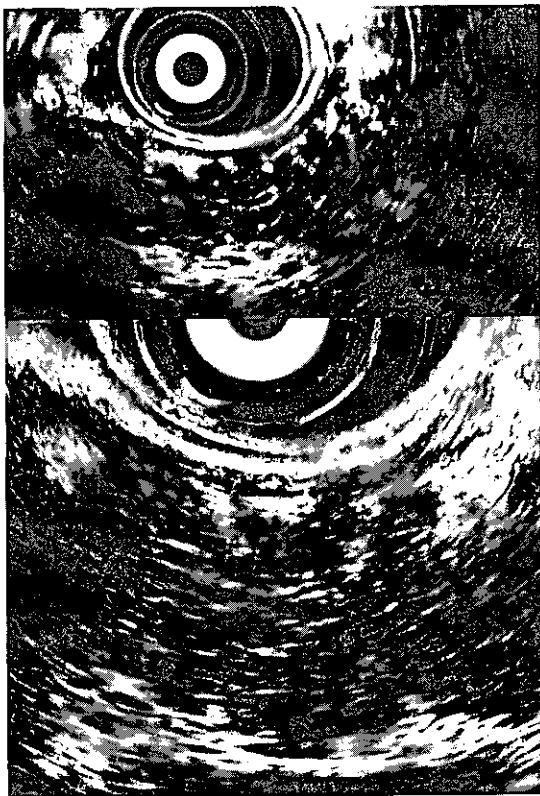


図1 慢性膵炎のEUS像

48才男性 アルコール性慢性膵炎

Hyperechoic foci, Hyperechoic strands, Lobular out of margin, Lobularity, Ductal dilatation, Duct irregularity, Hyperechoic duct marginsの所見がみられる。

く多くは診断がばらつき、慢性膵炎例でも同一症例で4名以上の読影医のチェックを受ける例はなかった。Atrophy(萎縮)も取り上げにはばらつきがみられた。Side branch dilation(分枝拡張)はもっとも所見としてはまれであり、5%と1%にとどまった。図1に所見の多くみられた症例を呈示するHyperechoic foci, hyperechoic strands, lobular out of margin, lobularity, ductal dilatation, duct irregularity, hyperechoic duct marginsの7つ所見がみられる。

## 2. EUSによる総合判定

EUSによる各読影医の総合診断から6名中4名以上(過半数)が慢性膵炎と診断したのは46例の慢性膵炎例中36例であり78.3%の診断率であった。ただし比較的早期と思われる3例の準確診例ではEUSにて慢性膵炎と診断できている。慢性膵炎と診断できなかった例は10例中5例が高度の脂肪沈着例であり、その他は小結石の読影見逃しや比較的部分的な慢性膵炎の変化を読影出来なかった例であったが、実際の検査時には結石や部分的膵炎は診断できている。非慢性膵炎42例中においては読影医4名以上が慢性膵炎と診断したのは2例であり、この2例は原因不明の腹痛例とアルコール過飲例であり、hyperechoic foci, hyperechoic strands, lobular out of margin, lobularityがみられ今後の膵炎との関連を経過観察の要する例と考えられる。今回のEUS画像からの慢性膵炎の診断能はsensitivity 78.3%, specificity 95.2%, efficiency 86.3%という結果であった。Positive predictive value(陽性反応適中度)は94.7%と良好で拾い上げにはよいと思われた。

## 3. 各所見の慢性膵炎との相関

各所見の単相関係数から $r > 0.3$ 以上を示したのはhyperechoic foci(foci), hyperechoic strands(strands), lobular out of margin, lobularity, stone, ductal dilatation, duct irregularity, hyperechoic duct margins(duct margins), atrophyの9所見であった。このうち最も慢性膵炎に多変量解析上関連が見られたのは、FociとStoneであった。次にductal dilatation, lobularity, duct irregularityでstrands, lobular out of marginが続き、duct margins, atrophyに弱い相関がみられた。これらのなかでStrandsとlobular out of marginは単相関ではductal dilatation, lobularityと同程度の相関を示すが、他の所見と強く関連し慢性膵炎の診断に対する寄与度はより低いと考えられる。



#### D. 結論

1. EUSの読影からhyperechoic foci、hyperechoic strand、stone、lobular out of margin、lobularity、ductal dilatation、duct irregularity、hyperechoic duct margins、atrophyの所見が慢性膵炎の診断に有用であった。
2. EUSによる慢性膵炎の診断では特異度は良好であるが、被験者要因(脂肪沈着など)により判断が困難となる場合があり、さらに術者要因の手技や所見の取り上げにばらつきがあり診断に影響を受ける。
3. 今回の検討で比較的膵管像の変化の少ない慢性膵炎例でもEUS上変化がみられ、困難例はあるもののERCPで診断しきれない早期の慢性膵炎をEUSで診断できる可能性があると思われる。

#### E. 参考文献

- 1) International working group for minimum standard terminology in gastrointestinal endosonography. minimum standard terminology in gastrointestinal endosonography ver. 1.0.: Dig Endosc 1998; 10: 158-84.
- 2) Wallace MB, Hawes RH. Endoscopic ultrasound in the evaluation and treatment of chronic pancreatitis. Pancreas 2001; 23: 26-35.

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

# 慢性膵炎診断のための便中エラスターゼ 1 測定

研究協力者 白鳥 敬子 東京女子医科大学消化器内科 教授

## 【研究要旨】

新しい膵外分泌機能検査として便中エラスターゼ 1 測定の臨床的有用性を慢性膵炎などの膵疾患を対象に、便中キモトリプシン活性や BT-PABA 試験、セクレチン試験と比較検討した。健常人での検討から cut off 値を  $200 \mu\text{g/g}$  とすると、便中エラスターゼ 1 は慢性膵炎群の 51.9%、膵切除群の 78.6% で異常値が認められた。セクレチン試験を施行した症例で液量、重炭酸塩濃度、総アミラーゼ排出量の各因子と便中エラスターゼ 1、便中キモトリプシン活性、BT-PABA 試験を比較したが、便中エラスターゼ 1 との相関性が最も高く、また 3 因子低下群で便中エラスターゼ 1 が著明な低値を示した。3 因子低下の膵機能不全診断において、便中エラスターゼ 1 は感度 86.7%、特異度 70.0%、効率 73.8% であった。便中エラスターゼ 1 は再現性が良好で消化酵素の影響を受けないことから被験者の負担も少なく、慢性膵炎の膵機能診断に有用と考えられる。

## 共同研究者

清水京子、高山敬子、林 直諒  
(東京女子医科大学消化器内科)

## A. 研究目的

慢性膵炎における膵外分泌機能の評価は、我が国の慢性膵炎診断基準にも明記され、また機能の補充療法の面からも重要である。最も信頼性の高い検査法は有管法のセクレチン試験であるが、手技が煩雑で被験者の負担も大きく繰り返し測定も困難である。一方、簡便な無管法の検査として便中キモトリプシン活性や BT-PABA 試験が知られるが、消化酵素の中断が必要で、再現性の問題から慢性膵炎臨床診断基準(日本膵臓学会1995年)でも繰り返し測定が求められている。この度、モノクローナル抗体を用いた便中エラスターゼ 1 測定法が開発された。そこで、膵疾患を中心に便中エラスターゼ 1 測定を行い、既存の膵機能検査と比較検討し、慢性膵炎診断における本測定の有用性を検討した。

## B. 研究方法

対象は慢性膵炎 52 例、急性膵炎 14 例、膵嚢胞性疾患 20 例、膵癌 12 例、膵切除後 28 例、胆道疾患 6 例、消化性潰瘍 9 例の計 138 例である。慢性膵炎は慢性膵炎臨床診断基準に基づき、確診あるいは準確診と診断された症例である。被験者に消化酵素の服薬を 3 日間中止させ約 100mg の糞便を採取し、便中エラスターゼ 1 測定と便中キモトリプシン活性測定に供した。便中エラスターゼ 1 測定は、ELISA-Pancreatic Elastase-1 : stool test kit (Sche-Bo社)で

行った。なお、健常人 131 例での事前検討で便中エラスターゼ 1 の cut off 値を  $200 \mu\text{g/g}$  とした。便中キモトリプシン活性はモノテスト・キモトリプシン(バーリンガー・マンハイム社)で行った。また BT-PABA 試験(エーザイ株式会社)も併せて行った。対象症例のうち 65 例にセクレチン試験が行われ、液量、重炭酸塩濃度、総アミラーゼ排出量の 3 因子で膵機能を判定し、各因子と便中エラスターゼ 1 をはじめとする無管法の検査成績との相関性を検討した。さらに 3 因子低下を示した高度の膵機能不全の診断における各検査法の感度、特異度、効率を求め、比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究に参加した被験者全員に、便中エラスターゼ 1 測定の目的と意義を説明し文書にて同意を得た。また、便中キモトリプシン活性測定のため採取された糞便の一部を便中エラスターゼ 1 測定に用いるため、被験者の負担は全なく、被験者に対する不利益はない。

## C. 研究結果

膵疾患を中心とする各種消化器疾患における便中エラスターゼ 1 値を図 1 に示す。慢性膵炎群での便中エラスターゼ 1 の平均値は  $517 \pm 106 \mu\text{g/g}$ 、急性膵炎群で  $1802 \pm 437 \mu\text{g/g}$ 、膵嚢胞性疾患群  $525 \pm 109 \mu\text{g/g}$ 、膵癌群  $528 \pm 126 \mu\text{g/g}$ 、膵切除群  $135 \pm 36 \mu\text{g/g}$  などであった。cut off 値  $200 \mu\text{g/g}$  以下の異常低値は慢性膵炎の 51.9% に、膵切除群の 78.6% において認められた。セクレチン試験による膵機能を正常から 3 因子低下までの 4 群に分け、各群における便中エラスターゼ 1、便中キモトリプシン、BT-

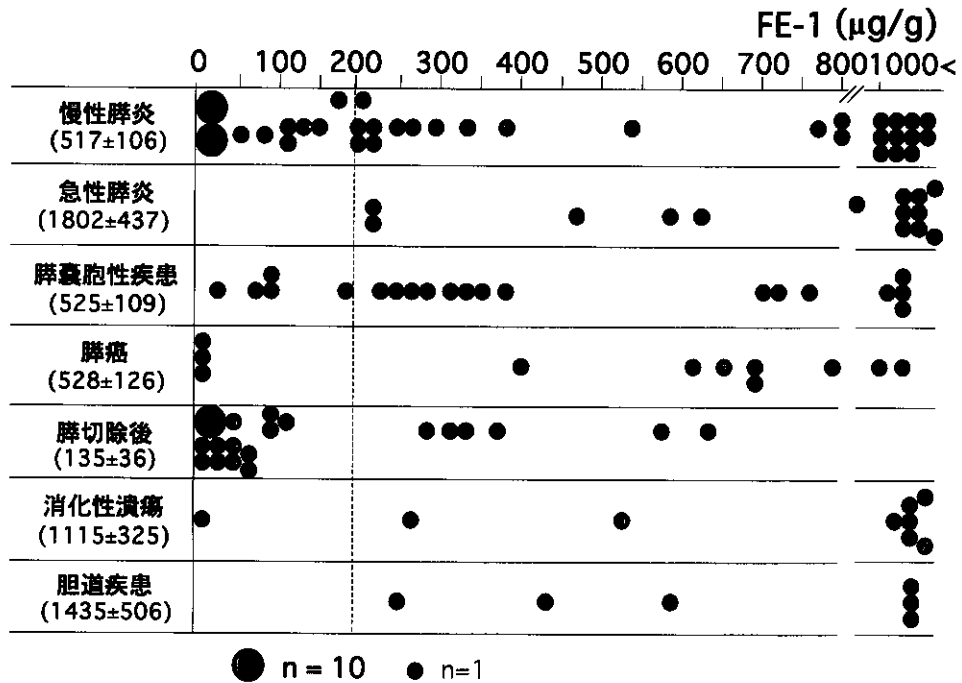


図 1. 膵疾患を中心とした消化器疾患における便中エラスターゼ 1 値。  
(便中エラスターゼ 1 値 cut of 値は 200 μg/g)

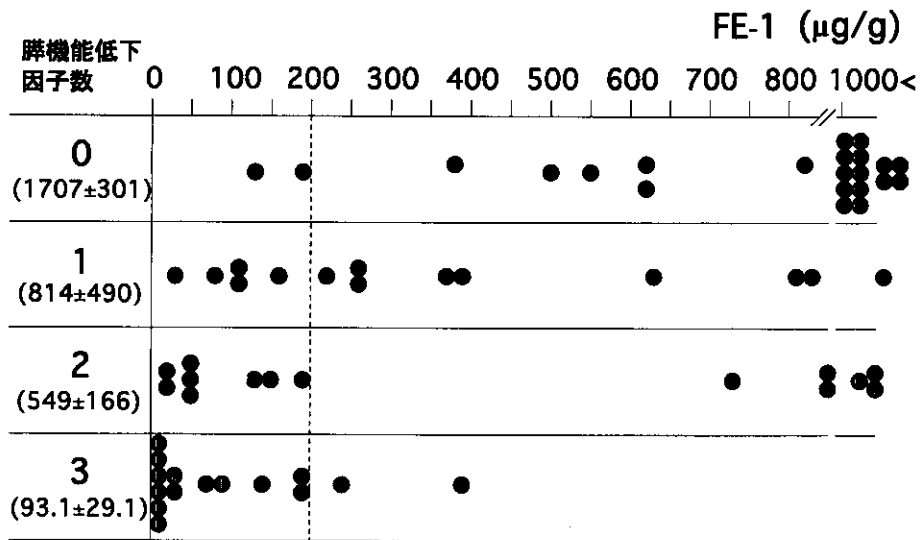


図 2. セクレチン試験による膵機能評価と便中エラスターゼ 1 値。  
膵機能の程度は低下因子数 (0 ~ 3 因子) で分類。

PABA 試験成績を比較した。図 2 に示すように、便中エラスターゼ 1 値は、低下因子 0 群で  $1707 \pm 301 \mu\text{g/g}$ 、1 因子低下群で  $814 \pm 490 \mu\text{g/g}$ 、2 因子低下群で  $549 \pm 166 \mu\text{g/g}$ 、3 因子低下群で  $93 \pm 29 \mu\text{g/g}$  と、機能低下の程度をよく反映し、3 因子低下群で著明な低値を示した。セクレチン試験で得られた液量、重碳酸塩濃度、総アミラーゼ排出量と便中

エラスターゼ 1、便中キモトリプシン活性、BT-PABA 試験との相関を比較したが、これらの中で便中エラスターゼ 1 が最も高い正の相関性 (各因子との相関係数:  $r_s = 0.612, 0.629, 0.653$ ) を示した。セクレチン試験で 3 因子が低下した高度の膵機能不全の診断において便中エラスターゼ 1 をはじめとする他の無管法の検査成績を比較し、感度、特異度、効

表 1. セクレチン試験 3 因子低下群の診断における便中エラスターゼ 1 測定、便中キモトリプシン活性、BT-PABA 試験の比較.

	Cut off	Sensitivity	Specificity	Efficiency
FE-1	200 $\mu\text{g/g}$	86.7	70.0	73.8
FCT	13.6 U/g	66.7	80.0	76.9
BT-PABA	70 %	66.7	54.3	55.2

(%)

表 2. 慢性膵炎診断における便中エラスターゼ 1 測定、便中キモトリプシン活性、BT-PABA 試験の比較.

	Cut off	Sensitivity	Specificity	Efficiency
FE-1	200 $\mu\text{g/g}$	51.9	81.3	69.3
FCT	13.6 U/g	46.2	78.7	65.4
BT-PABA	70 %	54.8	44.4	48.6

(%)

率を求めたが、表 1 に示すように、便中エラスターゼ 1 の感度は他の 2 法に比べ 86.7% と最も高かった。また、特異度は 70% と便中キモトリプシン活性よりやや低下するも、効率には差を認めなかった。慢性膵炎診断においても同様の比較検討を行ったが、表 2 に示すように、便中エラスターゼ 1 値は感度 51.9%、特異度 81.3%、効率 69.3% と、他の 2 法に比べすべてに優れていた。

#### D. 考察

膵外分泌機能検査として、最近、開発された便中エラスターゼ 1 測定の慢性膵炎診断や膵機能不全診断における有用性を、既存の膵機能検査法と比較した。我々の健常人における事前検討から便中エラスターゼ 1 値の cut off 値を 200  $\mu\text{g/g}$  とし、膵疾患を中心に検討した。慢性膵炎、膵癌、膵切除後では有意に低下し、とくに慢性膵炎で膵機能低下の著しい群や膵切除群では 15  $\mu\text{g/g}$  以下の著明な低値を示した。また、セクレチン試験で判定された膵機能の低下因子数に応じて、便中エラスターゼ 1 値は低値を示し、とくに高度の膵機能不全である 3 因子低下群では著しい低値を示した。セクレチン試験の 3 因子低下診断における感度、特異度、効率を比較すると、便中エラスターゼ 1 の感度は便中キモトリプシン活性、BT-PABA 試験より高く、特異度は便中キモトリプシン活性と同程度で、効率は便中エラスターゼ 1 が便中キモトリプシン活性より優れていた。BT-PABA 試験はいずれの点においても便中エラスター

ゼ 1 より劣っていた。以上より、膵機能不全診断に便中エラスターゼ 1 測定の有用性が示された。さらに、慢性膵炎診断においては、便中エラスターゼ 1 は感度において、便中キモトリプシン活性や BT-PABA 試験と同程度であったが、特異度、効率においては両者よりも優れていた。慢性膵炎診断において、Scheefers-Borchel<sup>1)</sup> は膵外分泌機能不全患者の 75% が cut off 値 (200  $\mu\text{g/g}$ ) 以下であったと報告し、Loser<sup>2)</sup>、Dominguez-Munoz<sup>3)</sup> は内視鏡的逆行性膵管造影や CT 所見から慢性膵炎を軽症、中等症、重症の 3 段階に分類し、便中エラスターゼ 1 と便中キモトリプシン活性を比較したが、便中エラスターゼ 1 の低下が慢性膵炎の重症度と最も良く相関したと報告している。現在、有管法のセクレチン試験は限られた施設でのみ可能な試験となりつつあり、信頼性の高い簡便な膵機能検査が求められている現状で、便中エラスターゼ 1 測定は再現性が良く、消化酵素薬の影響を受けないという点で、慢性膵炎や膵機能不全の診断に有用な検査法と考えられた。

#### E. 結論

便中エラスターゼ 1 測定は慢性膵炎の診断において、既存の無管法の検査(便中キモトリプシン活性や BT-PABA 試験)に比べ、感度、特異度、効率で優れており、また、セクレチン試験による膵機能の低下度も良く反映した。便中エラスターゼ 1 測定は、慢性膵炎や膵機能不全の診断に有用と考えられた。

#### F. 参考文献

- 1) Scheefers-Borchel U, Scheefers H, Arnold R, Fischer P, Szigoleit A. Pancreatic elastase 1: Parameter for the diagnosis of chronic and acute pancreatitis. *Lab Med* 1992; 16: 427-32.
- 2) Loser C, Mollgaard A, Folsch UR. Fecal elastase-1: A novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996; 39: 580-6.
- 3) Dominguez-Munoz JE, Hieronymus C, Sauerbruch T, Malfertheiner P. Fecal elastase test: Evaluation of a new noninvasive pancreatic function test. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1834-7.

#### G. 健康危険情報

該当なし