

EUSによる早期慢性膵炎の検討

研究報告者 須賀俊博 札幌厚生病院 院長

共同研究者

宮川宏之, 吉田英敏, 岡村圭也, 長川達哉, 平山 敦, 松永隆裕, 岡村圭也, 大関令奈
(札幌厚生病院)

【研究要旨】

超音波内視鏡(EUS)による慢性膵炎の早期診断を目的としてEUS像の主観的診断と定量的解析(ヒストグラム法)とを膵実質の所見数とヒストグラムの変化から対比しその関係を検討した。

A. 研究目的

慢性膵炎診断基準は現在のものでは早期診断には十分ではない。組織診断も診断時に十分な組織量を得ることは難しい。これまで比較的早期に診断可能と思われていたERCPも、その偶発症の危険度から、純粋に診断のために行われることがなくなり、新たなmodalityが必要とされている。今回われわれはEUSによる慢性膵炎の早期診断を行うため、症状の乏しい血中膵酵素異常者を対象とし慢性膵炎の診断能を検討した。

B. 研究方法

早期慢性膵炎を拾い上げるため、主に検診などで膵酵素異常を指摘され、EUSを含め精査を受けた57例を対象とし、各症例の最終診断は日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準2001により、画像診断のUSは一部EUSで代用して用いた。それぞれについて背景因子や各種検査所見の検討、EUSの異常所見や慢性膵炎の頻度を検討した。
(倫理面への配慮)

今回の検討はすでに同意を得て行った通常検査の保存画像の検討が対象であり倫理面で問題ない。

C. 研究結果

全例膵酵素異常を指摘受け大部分が複数回にわたり複数の膵酵素が異常であった。男性16例女性41例平均56.5歳であり、強い主膵管不整

拡張や膵石併存例はなく進行した慢性膵炎はなかった。対象例中最終的に慢性膵炎とされたのは18例44%（男12例，女6例）であり男性の相対リスクは3.1倍であった。アルコール常飲者は慢性膵炎群で77%，非アルコール群で22%であり，アルコールの相対リスクは2.0倍であった。喫煙例は慢性膵炎群で36%，正常群で5%と2.6倍の相対リスクであった。慢性膵炎群で腹痛のみられたのは6例33%であり，正常群では15例65%と正常例に多かった。各種画像ではEUSは83%の正診率でありERCP33%，MRCP50%，CT7%であり，CTでの早期慢性膵炎の診断はかなり困難と考えられる。EUSの異常所見では正常例はほぼ0～2所見まで(48例中47例)であるが，慢性膵炎は3～4所見が最も多く5所見以上も2例みられた，これらではhyperechoic fociやstrandがよくみられた。

症例提示

38歳男性 飲酒歴なし，2度膵酵素上昇伴う腹痛あり受診。CTで異常は見られなかったが，EUSにてLobular out gland marginやLobularityが認められたため慢性膵炎と考え遺伝子解析を行ったところSPINK1遺伝子のN34S変異陽性があり，この異常による特発性慢性膵炎と考えた。

D. 考察

慢性膵炎はこれまで明らかな結石などの変化を除いては画像診断が難しい疾患である。一般診療では上腹部痛を含む不定愁訴例は目立つ検

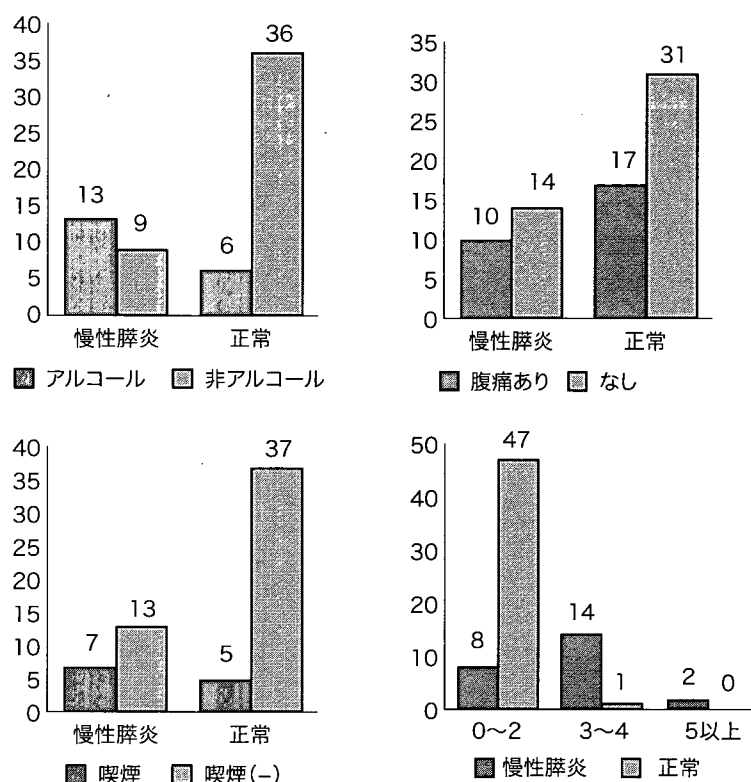


図1 ○

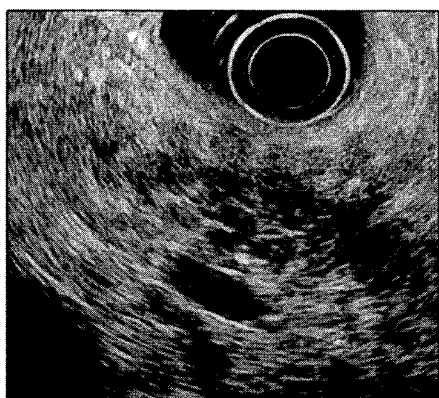


図2 38歳男性 特発性非石灰化膵炎 SPINK1 遺伝子の N34S 変異陽性例

査の異常がなければ、除外診断的に慢性膵炎とされ根拠が乏しいまま治療が行われることもあった。近年EUSは膵疾患では腫瘍性病変の診断に用いられる検査法として確立されてきた¹⁾。慢性膵炎でもその画像の特徴が蓄積され、積極的な慢性膵炎の診断に用いられるようになってきた^{2~5)}。EUSでは他の画像診断では異常が認められない時期での変化を拾い上げることができ、可能性があり早期診断に期待されている。今回の膵酵素の異常例は多くは一般にCT画像で腫瘍がなければ膵炎とされる例と思われる。日本膵臓学会の診断基準では腫瘍形成を示す膵

酵素異常例、上腹部痛持続または再発継続でなければ疑診にも取り上げられず、必要な経過観察をするべきとはされていない。このような例でEUSの変化を詳細に検討できれば、初期の慢性膵炎で症状のない膵酵素の異常例が拾い上げチェックできる可能性がある。また症状があり疑診にとどまっていた例でも確定症例に準じて治療が行えることになるとと思われる。

臨床上何らかの膵疾患を疑わせる例ではまず悪性腫瘍の検索は最初に行われるべきであるが、その際に膵実質の変化を観察し、腫瘍とは異なるspeckleの異常のあるものは慢性膵炎の可能性を念頭に置き積極的にその成因を精査する必要がある。アルコール性膵炎であれば問診から十分疑いは可能であるが、そこに遺伝子的な関与はないか、また非アルコール性では遺伝子診断も可能な限り行う必要があると思われる。EUSは早期の慢性膵炎の本質的な病態に迫るために重要な拾い上げの診断手段と考えられる。

F. 参考文献

1. Rosch T, Schusdzarra V, Born P, Bautz W, Baumgartner M, Ulm K, Lorenz R, Allescher HD, Gerhardt P, Siewert JR, Classen M. Modern

imaging methods versus clinical assessment in the evaluation of hospital inpatients with suspected pancreatic disease. Am J Gastroenterol 2000; 95: 2261-2270.

2. Wiersema MJ, Hawes RH, Lehman GA, Kochman ML, Sherman S, Kopecky KK. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangio-pancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin. Endoscopy 1993; 25: 555-564.
3. Wallace MB, Hawes RH, Durkalski V, Chak A, Mallerv S, Catalano MF, et al. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis; interobserver agreement among experienced endosonographers. Gastrointest Endosc 2001; 53: 294-299.
4. Sahai AV, Zimmerman M, Aabakken L, Tarnasky PR, Cunningham JT, van Velse A, Hawes RH, Hoffman BJ. Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Gastrointest Endosc 1998; 48: 18-25.
5. Catalano MF, Lahoti S, Geenen JE, Hogan WJ. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography, endoscopic retrograde pancreatography, and secretin test in the diagnosis of chronic pancreatitis. Gastrointest Endosc 1998; 48: 11-17.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyakawa H, Suga T, Okamura K. Usefulness of Endoscopic Ultrasonography for the Diagnosis of Chronic Pancreatitis. J Gastroenterol 2007; 42: 85-89.

2. 学会発表

- 1) 吉田英敏, 宮川宏之, 岡村圭也, 長川達哉, 平山 敦, 松永隆裕, 畠山巧生, 須賀俊博. EUSによる早期慢性膵炎の検討. 第95回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会, 札幌 2005年10月
- 2) 宮川宏之, 吉田英敏, 岡村圭也, 長川達哉, 平

山 敦, 松永隆裕, 畠山巧生, 須賀俊博. エコーヒストグラムによる早期慢性膵炎の検討. 第95回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会, 札幌 2005年10月

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

慢性膵炎における血中可溶性fractalkine測定の有用性の検討

研究報告者 伊藤鉄英 九州大学大学院病態制御内科学 講師

共同研究者

安田幹彦, 大野隆真, 松尾 享, 中村太一, 加来豊馬, 河邊 顕, 五十嵐久人, 高柳涼一
(九州大学大学院病態制御内科学)

【研究要旨】

慢性膵炎は進行性の慢性疾患であり、持続・反復する膵炎により徐々に膵内外分泌障害をきたす疾患である。さらに慢性膵炎は、長期的には膵癌のリスクファクターの一つでもある。現在のところ慢性膵炎の早期発見に有効な検査法は存在せず、多くが進行した状態で発見されているのが現状である。慢性膵炎の膵機能検査、形態学的検査における異常所見は、かなり進行した慢性膵炎においてのみ認められるうえに、病像と必ずしも一致しない。したがって早期の慢性膵炎像も反映するような生物学的、機能的マーカーが望まれている。近年、新たなケモカインであるfractalkineが炎症早期に関与することが報告されているが、慢性膵炎において検討はなされていない。そこで本研究では慢性膵炎患者の血中soluble fractalkine (S-FRA)値に注目し、早期慢性膵炎の診断マーカーとしての有用性を検討した。慢性膵炎39例、急性膵炎4例および正常16例の59例を対象に、血中のS-FRA, MCP-1, TGF- β を測定した。さらに、慢性膵炎症例において膵萎縮群と膵非萎縮群の2群に分類し、血中S-FRA, MCP-1, TGF- β 値との関連を検討した。また、血中膵型アミラーゼ、膵型リパーゼの測定およびPFD試験(N-benzoyl-L-tylosyl- p-aminobenzoic acid test)を行い、血中S-FRA, MCP-1, TGF- β 値との相関を検討した。S-FRAは慢性膵炎群において有意な上昇を認め、比較的慢性膵炎の早期と思われる膵萎縮のない症例でのみ有意な上昇を認めた。また、血中膵酵素および膵機能検査であるPFD値などとの相関もなく、早期慢性膵炎の血清中に反映される診断マーカーとなり得る可能性が示唆された。今後、慢性膵炎症例を増やして、各症例における慢性膵炎重症度分類、膵形態別分類を行い、慢性膵炎早期群で血中S-FRA測定が有用であるか検証する必要があると思われる。

A. 研究目的

慢性膵炎は非可逆性の慢性炎症疾患で、進行すると膵外分泌不全、糖尿病を発症するだけではなく、膵癌の危険因子である^{1~3)}。そのため、早期に発見して治療を行い、膵炎の進展を予防する必要がある。しかし、早期慢性膵炎の診断は現在のところ非常に困難である。膵機能検査および形態学的検査での異常は、かなり進行した慢性膵炎においてのみ認められ、さらに慢性膵炎の病態と必ずしも一致しない^{4~8)}。したがって、早期の慢性膵炎像を反映するような簡便な生物学的、機能的マーカーが望まれている⁹⁾。われわれは新たなケモカインであるsoluble fractalkine (S-FRA)が発症初期より慢性膵炎の発症進展に関連があることを見いだしており、特に、血中S-FRA測定が早期慢性膵炎診断のマーカー

として有用であると推察される¹⁰⁾。本研究では慢性膵炎患者の血中S-FRA測定を行い、慢性炎症への関与が報告されているMCP-1, TGF- β 値と比較し、血中S-FRA測定が早期慢性膵炎の診断マーカーとして有用性を検討する。

B. 研究方法

慢性膵炎39例、急性膵炎4例および正常16例の59例を対象に、血中のS-FRA, MCP-1, TGF- β を測定した。さらに、慢性膵炎症例において腹部CT検査を施行し、膵萎縮群と膵非萎縮群の2群に分類し、血中S-FRA, MCP-1, TGF- β 値との関連を検討した。また、血中膵型アミラーゼ、膵型リパーゼの測定およびPFD試験(N-benzoyl-L-tylosyl- p-aminobenzoic acid test; BT-PABA)を行い、血中S-FRA, MCP-1, TGF- β 値との相関を

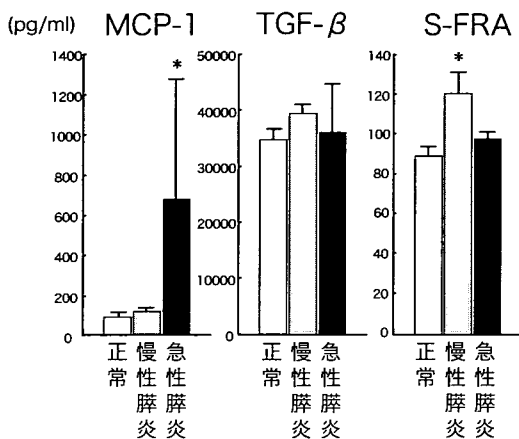


図1 膵炎における血中S-FRA値

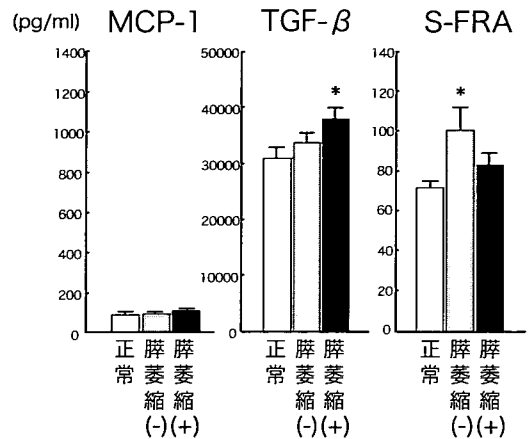


図2 慢性膵炎に伴う膵萎縮の有無による血中S-FRA値

表1 慢性膵炎患者における各種因子における血中S-FRA値との相関

	P-Value
MCP-1 vs TGF- β 1	0.2071
sFKN vs MCP-1	0.7324
TGF- β 1 vs sFKN	0.2071
MCP-1 vs P-Amy	0.7734
TGF- β 1 vs P-Amy	0.0749
sFKN vs P-Amy	0.6556
MCP-1 vs Lipase	0.2043
TGF- β 1 vs Lipase	0.8166
sFKN vs Lipase	0.5494
MCP-1 vs PFD	0.8727
MCP-1 vs PFD	0.1587
sFKN vs PFD	0.7121

Pearson's correlation coefficient,
Fisher's r to z.

表2 Fractalkine/CX₃CL1およびfractalkine receptor/CX₃CR1の発現

Fractalkine/CX ₃ CL1	
☐ Vascular endothelial cell	☐ Renal mesangial cell
☐ Smooth muscle cell	☐ Colonic epithelial cell
☐ Dendritic cell	☐ Bronchial epithelial cell
☐ Neuron	☐ Pancreatic stellate cell ?
Fractalkine receptor/CX ₃ CR1	
☐ Monocyte	☐ T cell
☐ NK cell	☐ Neuron
☐ Dendritic cell	☐ Microglia

検討した。なお、統計学的に危険度 $p<0.05^*$ を有意とした。

(倫理面への配慮)

本研究は主任研究者の所属する九州大学医学研究院等倫理委員会で承認を受けた後(平成19年1月29日)、「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日文部科学省・厚生労働省平成14年7月1日施行)に従い施行し、個人情報保護に努めた。

C. 研究結果

1. 慢性膵炎患者におけるS-FRA値の検討

血中S-FRAは慢性膵炎患者のみ、MCP-1は急性膵炎のみで有意な上昇を認めた(図1)。一方、慢性膵炎患者を画像的に膵萎縮群と膵非萎縮群の2群に分類し同様に測定すると、TGF-βは慢

性膵炎が進行した膵萎縮群においてのみ、S-FRAは膵非萎縮群においてのみ有意な上昇を認めた(図2)。

2. 慢性膵炎患者における各種因子における相関
血中のS-FRA、MCP-1、TGF-β、膵型アミラーゼ、膵型リパーゼおよびPFD値との相関を検討したが、どの因子の間においても有意な相関は認めなかった(表1)。

D. 考察

慢性膵炎患者の年間受療者数は約4万5千人と推定されており、そのうち約25%が進行して消化吸収障害およびインスリンを必要とする糖尿病を合併し、それらに伴う栄養障害および免疫異常はQOLを著しく損なわせる¹¹⁾。慢性膵炎の死因では、約44%が悪性疾患で死亡しており、さらにその約25%は予後不良の膵癌で亡くなっている¹¹⁾。そのため、慢性膵炎を早期に発見して早期に治療することが重要と考えられる。しかし、実際には早期の慢性膵炎の診断は困難な

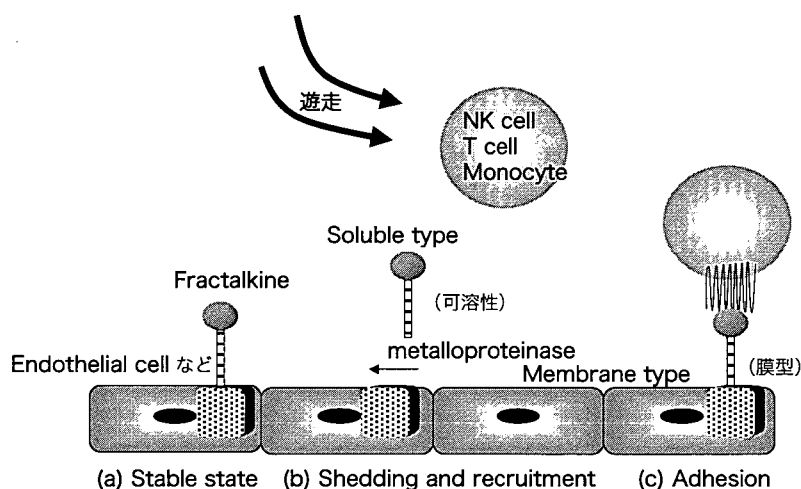


図3 Fractalkineの作用機序と部位 (文献10を改変)

表3 Fractalkineが関与する慢性炎症疾患

Rheumatoid arthritis
Glomerulonephritis
Bronchial asthma
Primary biliary cirrhosis
Crohn disease
Multiple sclerosis
Atopic dermatitis
Atherosclerosis
Chronic pancreatitis?

現況であり、一般診療の場においてはなかなか診断が得られず消化吸収障害、糖尿病または膵癌が発症して初めて診断されることが多く、有用で簡便な慢性膵炎早期診断のマーカーが望まれている。

FRAは、最近発見されたユニークなケモカインで¹²⁾、ケモカインと細胞接着の2つの活性を併せ持ち、各種臓器の上皮細胞、内皮細胞などからの発現が認められている(表2)^{13~18)}。膜結合型のmembrane FRA (M-FRA)は、細胞外領域がmetalloproteaseによりsheddingされ、分泌型のS-FRAとなり、S-FRAは、CX3CR1を有するMonocyteなどに対する細胞遊走活性を示すことが分かっている(図3)。慢性炎症のある局所臓器(肝、肺、腎など)において、FRAの関与が最近注目されており、さらにさまざまな慢性炎症疾患において血中S-FRAが上昇するといった報告もされている(表3)^{19~26)}。膵の炎症疾患における血中S-FRAの動態に関する報告は今のところなく、慢性膵炎への関与が期待される。本研究では膵疾患患者の血中S-FRAを測定した。その

結果、S-FRAは慢性膵炎群において有意な上昇を認め、比較的慢性膵炎の早期と思われる膵萎縮のない症例でのみ有意な上昇を認めた。また、血中膵酵素および膵機能検査であるPFD値などとの相関もなく、早期慢性膵炎の血清中に反映される診断マーカーとなり得る可能性が示唆された。一方、慢性膵炎における膵線維化進展に関与するTGF- β は、比較的進行した膵萎縮を認める症例で上昇していた。今後、慢性膵炎症例を増やして、各症例における慢性膵炎重症度分類、膵形態別分類を行い、慢性膵炎早期群で本当に血中S-FRA測定が有用であるか検証する必要があると思われる。

E. 結論

血中S-FRA測定は早期慢性膵炎の血清中に反映される診断マーカーとなり得る可能性が示唆された。今後の詳細な検討が必要である。

F. 参考文献

- 1) Clain JE, Pearson RK. Diagnosis of chronic pancreatitis: is a gold standard necessary? Surg Clin North Am 1999; 79: 829-845.
- 2) Sarles H. Pancreatitis. Symposium of Marseille, 1963. Basel: Karger, 1965.
- 3) Sarner M. Pancreatitis definitions and classification. In: Go VLW, Di Magno EP, Gardner JD, Lebenthal E, Reber HA, Scheele GA, editors. The pancreas: pathobiology and disease. 2nd ed. New York: Raven; 1993. p575-580.

- 4) Chari ST, Singer MV. The problem of classification and staging of chronic pancreatitis. Proposals based on current knowledge of its natural history. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 949–960.
- 5) Nakano S, Horigauchi Y, Takeda T, Suzuki T, Nakajima S. Comparative diagnostic value of endoscopic pancreatography and pancreatic function tests. *Scand J Gastroenterol* 1974; 9: 383–390.
- 6) Heij HA, Obertop H, van Blankenstein M, Nix GA, Westbroek DL. Comparison of endoscopic retrograde pancreatography with functional and histologic changes in chronic pancreatitis. *Acta Radiol* 1987; 28: 289–293.
- 7) Malfertheiner P, Buchler M. Correlation of imaging and function in chronic pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 1989; 27: 51–64.
- 8) Lankisch PG, Seidensticker F, Otto J, Lubbers H, Mahlke R, Stockmann F, et al. Secretin-pancreozymin test (SPT) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): both are necessary for diagnosing or excluding chronic pancreatitis. *Pancreas* 1996; 12: 149–152.
- 9) Dimagno EP, Layer P. Human exocrine pancreatic enzyme secretion. In: Go VLW, Di Magno EP, Gardner JD, Lebenthal E, Reber HA, Scheele GA, editors. *The pancreas: pathobiology and disease*. 2nd ed. New York : Raven; 1993; p275–300.
- 10) Ito T. Can measurement of chemokines become useful biological and functional markers of early-stage chronic pancreatitis? *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 17: 72–77.
- 11) Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. *J Gastroenterol* 2003; 38 :315–326.
- 12) Bazan JF, Bacon KB, Hardiman G, Wang W, Soo K, Rossi D, et al. A new class of chemokine with a CX3C motif. *Nature* 1997; 385: 640–644.
- 13) Chapman GA, Moores K, Harrison D, Campbell CA, Stewart BR, Strijbos PJ. Fractalkine cleavage from neuronal membranes represents an acute event in the inflammatory response to excitotoxic brain damage. *J Neurosci* 2000; 20: RC87: 1–5.
- 14) Imai T, Hieshima K, Haskell C, Baba M, Nagira M, Nishimura M, et al. Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion. *Cell* 1997; 91: 521–530.
- 15) Combadiere C, Salzwedel K, Smith ED, Tiffany HL, Berger EA, Murphy PM. Identification of CX3CR1: a chemotactic receptor for the human CX3C chemokine fractalkine and a fusion coreceptor for HIV-1. *J Biol Chem* 1998; 273: 23799–23804.
- 16) Ludwig A, Berkhout T, Moores K, Groot P, Chapman G. Fractalkine is expressed by smooth muscle cells in response to IFN- γ and TNF- α and is modulated by metalloproteinase activity. *J Immunol* 2002; 15;168: 604–612.
- 17) Fong AM, Robinson LA, Steeber DA, Tedder TF, Yoshie O, Imai T, et al. Fractalkine and CX3CR1 mediate a novel mechanism of leukocyte capture, firm adhesion, and activation under physiologic flow. *J Exp Med* 1998; 188: 1413–1419.
- 18) Haskell CA, Cleary MD, Charo IF. Unique role of the chemokine domain of fractalkine in cell capture. *J Biol Chem* 2000; 275: 34183–34189.
- 19) Volin MV, Woods JM, Amin MA, Connors MA, Harlow LA, Koch AE. Fractalkine: a novel angiogenic chemokine in rheumatoid arthritis. *Am J Pathol* 2001; 159: 1521–1530.
- 20) Ito Y, Kawachi H, Morioka Y, Nakatsue T, Koike H, Ikezumi Y, et al. Fractalkine expression and the recruitment of CX3CR1+ cells in the prolonged mesangial proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 2002; 61: 2044–2057.
- 21) Rimaniol AC, Till SJ, Garcia G, Capel F, Godot V, Balabanian K, et al. The CX3C chemokine fractalkine in allergic asthma and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1139–1146.
- 22) Isse K, Harada K, Zen Y, Kamihira T, Shimoda S, Harada M, et al. Fractalkine and CX3CR1 are involved in the recruitment of intraepithelial lymphocytes of intrahepatic bile ducts. *Hepatology* 2005; 41: 506–516.
- 23) Brand S, Hofbauer K, Dambacher J, Schnitzler F,

Staudinger T, Pfennig S, et al. Increased expression of the chemokine fractalkine in Crohn's disease and association of the fractalkine receptor T280M polymorphism with a fibrostenosing disease Phenotype. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 99-106.

- 24) Hulshof S, van Haastert ES, Kuipers HF, van den Elsen PJ, De Groot CJ, van der Valk P, et al. CX3CL1 and CX3CR1 expression in human brain tissue: noninflammatory control versus multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62: 899-907.
- 25) Echigo T, Hasegawa M, Shimada Y, Takehara K, Sato S. Expression of fractalkine and its receptor, CX3CR1, in atopic dermatitis: possible contribution to skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 940-948.
- 26) Umehara H, Bloom ET, Okazaki T, Nagano Y, Yoshie O, Imai T. Fractalkine in vascular biology: from basic research to clinical disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 34-40.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito T. Can measurement of chemokines become useful biological and functional markers of early-stage chronic pancreatitis? *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 17: 72-77.

2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanineを用いた 呼気腓外分泌機能検査法に関する検討

研究報告者 中村光男 弘前大学医学部病因・病態検査学 教授

共同研究者

松本敦史, 田村綾女, 佐藤江里, 松橋有紀, 田中 光, 柳町 幸, 丹藤雄介, 小川吉司
(弘前大学医学部内分泌・代謝内科)

野木正之 (弘前大学医学部保健学科), 松本敦史 (青森市民病院第一内科)

【研究要旨】

われわれは, Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanine¹⁾を用いた呼気による腓外分泌機能不全診断法を開発中である.

実際に Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanine服用後, 腓外分泌機能不全患者では, 健常者に比べ $\Delta^{13}\text{CO}_2$ (‰)のピーク値は低く, またピークに達するまでの時間は遷延する傾向にあった. 現在は健常者の $\Delta^{13}\text{CO}_2$ (‰)ピーク値のMean-1.5SD (41.2‰)をカットオフ値としてそれ以下を陽性, すなわち腓外分泌機能不全と診断している.

今回は本検査法における疑陽性を呈する疾患・要因について検討した.

さらに脂肪および窒素の便中排泄量と本検査法との相関関係についても検討を加えた.

A. 研究目的

慢性膵炎など各種膵疾患を診断するうえで, 腓外分泌機能の評価は欠かせないものである.

これまで腓外分泌機能不全診断のための試験としては, 72時間蓄便後に便中脂肪量を測定するバランススタディや6時間蓄尿によるPFD (pancreatic function diagnostic)試験¹⁾があるが, 蓄便は不快・煩雑なものであり, PFD試験は加齢に伴う腎機能低下や残尿のために正確な評価ができない場合がある.

そこでわれわれは, Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanine²⁾を用いた呼気検査による腓外分泌機能不全診断法を開発してきた.

Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanineは膵酵素carboxypeptidaseにより[1-¹³C]Alanineに遊離され小腸より吸収される³⁾ため, 腓外分泌機能の評価に用いることが可能である.

本検査法は, 早朝空腹時Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanine300mg溶液を被験者に服用させた後, 10分毎に90分まで, 以降は30分毎に180分後まで, 被験者の呼気を採取することで行った. 被

験者から採取した呼気中¹³CO₂の¹²CO₂に対する割合が, 前値と比較しどの程度変化しているか [$\Delta^{13}\text{CO}_2$ (‰)]を経時的に求め, $\Delta^{13}\text{CO}_2$ (‰)ピーク値をもとに診断を行った. 腓外分泌機能不全患者では, 健常者に比べ $\Delta^{13}\text{CO}_2$ (‰)のピーク値は低く, またピークに達するまでの時間は遷延する傾向にあり, 健常者のピーク値のMean-1.5SD (41.2‰)をカットオフ値としてそれ以下を陽性, すなわち腓外分泌機能不全と診断している⁴⁾.

しかし糖尿病例や肝硬変例の一部では, 疑陽性を呈することが判明していたため, 今回はその原因について検討した.

さらに腓外分泌不全診断のgold standardとされている72時間蓄便による便中脂肪排泄量と本検査法との比較, 便中窒素との相関関係についても検討した.

B. 研究方法

早朝空腹時, 被験者の呼気を専用の呼気採取バッグに採取した後にBenzoyl-L-Tyrosyl-[1-

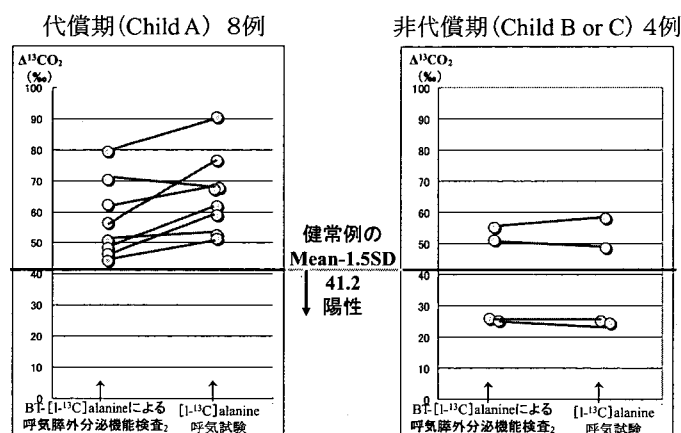


図1 肝硬変患者での比較一本検査法および $[1-^{13}\text{C}]$ Alanine呼気試験一

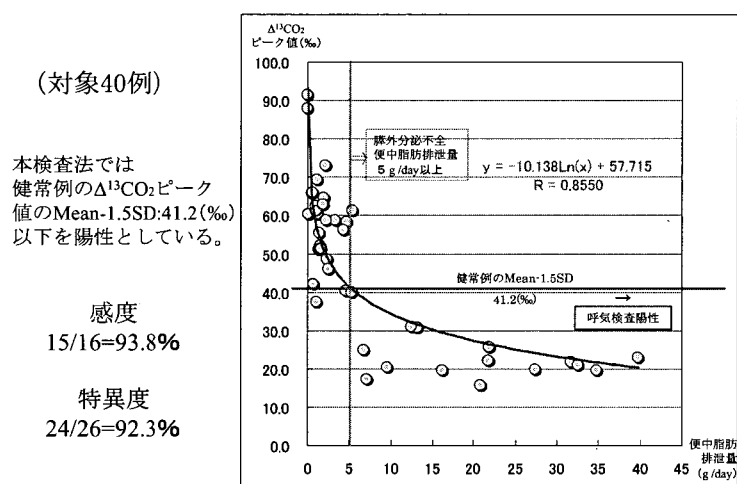


図2 便中脂肪と $\Delta^{13}\text{CO}_2$ ピーク値の相関

^{13}C]Alanine 300mgを溶解した100ml溶液を、被験者に経口投与し、その後水200mlをさらに経口投与した。その後10分毎に90分後まで、以降は30分毎に180分後まで被験者の呼気を採取し検査終了とした。呼気検体は赤外分光分析装置UBiT-IR 300（大塚製薬）を用いて測定され、呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ の $^{12}\text{CO}_2$ に対する割合 $[\text{}^{13}\text{CO}_2\text{存在比}(\text{‰})]$ が、前値と比較しどの程度変化しているか $[\Delta^{13}\text{CO}_2(\text{‰})]$ を経時的に求め、 $\Delta^{13}\text{CO}_2(\text{‰})$ ピーク値をもとに診断した⁴⁾。

132例(健常者21例、膵外分泌機能不全21例、膵外分泌機能不全のない慢性膵炎または膵切除10例、糖尿病47例、肝硬変18例、腎不全5例、呼吸不全4例などを含む)を対象に本検査法を施行した。

膵外分泌機能不全の基準は①肉眼的脂肪便を認めるもの、または②1日の糞便中の脂肪排泄量5g以上のもの(脂肪40g/day以上摂取)とした⁵⁾。

また、そのうち42例では72時間蓄便を行い、ガスクロマトグラフィー法により便中脂肪排泄量、Ninhydrin法により便中窒素排泄量をそれぞれ測定した。すでに酵素補充療法を行っている膵外分泌機能不全患者では、蓄便の3日前より蓄便終了後まで、一時的に消化酵素製剤を中止した。

また肝硬変のうち12例(代償期8例、非代償期4例)に、Benzoyl-L-Tyrosyl- $[1-^{13}\text{C}]$ Alanine300mgと等molの $[1-^{13}\text{C}]$ Alanine (76mg)溶液を用いて同様の呼気試験を行い、本検査法との比較を行った(ここでは、Child-pugh分類にてChild Aに該当する場合を代償期、Child BまたはChild Cに該当する場合を非代償期と定義した)。

(倫理面への配慮)

青森市民病院にて通院患者および入院患者を対象に本検査法を施行した。本検査法を実施するにあたり、青森市民病院倫理調査委員会に倫

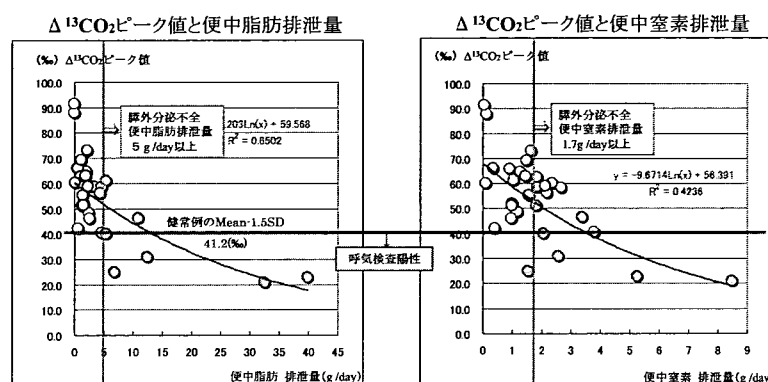


図3 便中脂肪および窒素と本検査法との相関

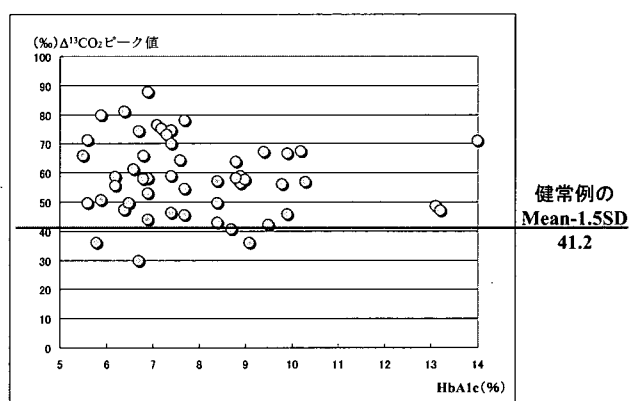


図4 糖尿病患者-HbA1c による $\Delta^{13}\text{CO}_2$ (%) ピーク値の比較

理審査申請を行い、本検査法を行う許可を得た。

研究者が被験者に十分な説明を行い、同意が得られた場合、被験者は同意書に署名し、これを研究者が保管した。

また呼気 $^{13}\text{CO}_2$ 分析・測定検査は弘前大学保健学科の研究室で行った。検査後は呼気採取バッグを医療廃棄物として廃棄し、検体の保管は一切行わなかった。またデータの取り扱いについては個人が特定されないように配慮し、当該研究以外には用いず、機密下に保持した。結果の公表に関しても、プライバシーの保護を最優先した。

C. 研究結果

$\Delta^{13}\text{CO}_2$ (%) ピーク値の平均は健常者[57.3 (%)]と比較し、膵外分泌機能不全患者[28.3 (%)]で有意に低値であり、またピークに到達する時間も、健常者(20～50分後, Mean: 28.1)と比較し、膵外分泌機能不全患者(30～180分後, Mean: 94.8分)で遷延する傾向にあった。 $\Delta^{13}\text{CO}_2$ (%)のピーク値において、健常者のピーク値の

Mean-1.5SD (41.2%)をカットオフ値としてそれ以下を陽性とした場合に、感度、特異度とも最も良好であった。

疾患群別には、慢性膵炎代償期、高齢者、呼吸不全の各群で、 $\Delta^{13}\text{CO}_2$ (%)ピーク値において、健常者と比較して有意差を認めなかった。一方、膵外分泌不全に至らない膵頭十二指腸切除術例および慢性膵炎例、糖尿病例、肝硬変例、胃切除例で、 $\Delta^{13}\text{CO}_2$ (%)ピーク値の低下、またはピークに到達する時間の遷延を認める場合があった。

肝硬変例では、本検査法による疑陽性率は、代償期患者で0% (0/10例)、非代償期肝硬変患者で50% (4/8例)であり、等molの[^{13}C]Alanineによる呼気試験でも $\Delta^{13}\text{CO}_2$ (%)ピーク値はほぼ同様の結果を示した(図1)。

また便中脂肪を測定した例では、本来の定義に基づき5g/日以上 of 糞便中脂肪排泄量を認めた場合を膵外分泌不全とした場合、脂肪便を呈する被験者において、 $\Delta^{13}\text{CO}_2$ は低値を示した。また本検査法にて感度(93.8%)、特異度(92.3%)とも良好であった。便中脂肪排泄量をX軸、

$\Delta^{13}\text{CO}_2$ ピーク値(‰)をY軸として両者の関係を2変数関数で表した場合、対数関数を用いた場合に、最も近似的な曲線を描くことが可能であった($y=-10.138\text{Ln}(x)+57.715$; $R=0.8550$) (図2)。

また1日の便中脂肪排泄量の多い被験者では、便中窒素排泄量も多く、本検査法において $\Delta^{13}\text{CO}_2$ はやはり低値を示す傾向にあった(図3)。

D. 考察

本検査法にて、肝硬変例では、代償期の群では疑陽性を認めなかったが、非代償期の群では50%に疑陽性を認めており、病態が非代償期に移行するに従い $\Delta^{13}\text{CO}_2$ ピーク値は低値を示す傾向にあった。等mol数の $[\text{l-}^{13}\text{C}]\text{Alanine}$ (76mg)を用いた呼気試験でも、 $\Delta^{13}\text{CO}_2$ ピーク値において、ほぼ同様の結果が得られた。すなわち $\Delta^{13}\text{CO}_2$ ピーク値が低下し疑陽性となっていた例では、等mol数の $[\text{l-}^{13}\text{C}]\text{Alanine}$ を使用した呼気試験にても同様に $\Delta^{13}\text{CO}_2$ ピーク値が低下していた。以上のことから、肝硬変非代償期で疑陽性を示す場合、消化吸収に問題があるのではなく、肝臓でのAlanine代謝の低下や、Shuntによる肝血流量低下に起因するものと考えられた。

糖尿病患者では、血糖コントロールの指標を表すHbA1cと、 $\Delta^{13}\text{CO}_2$ (‰)ピーク値との関連に関して検討した(図4)が、HbA1cは検査結果に影響を及ぼさないと考えられた。ただし糖尿病性神経障害に伴う胃麻痺(胃排出機能低下)を有する例では疑陽性を示す場合があった(47例中4例)。血清クレアチニン 2mg/dl 以上の腎不全例では16例中3例が疑陽性となったが、疑陽性の3例はすべて糖尿病腎症であり、合併する糖尿病性神経障害に伴う胃麻痺に起因するものと考えられた。

脂肪および窒素の便中排泄量と本検査法との相関関係に関しては、脂肪、窒素ともに1日の便中排泄量の多い被験者では、 $\Delta^{13}\text{CO}_2$ は低値を示していた(図3)。

本試験に用いられるBenzoyl-L-Tyrosyl- $[\text{l-}^{13}\text{C}]\text{Alanine}$ は、膵由来の蛋白分解酵素carboxypeptidaseの基礎分泌能を評価しているに過ぎない。しかし $\Delta^{13}\text{CO}_2$ ピーク値が低値の場合(すなわちcarboxypeptidaseの基礎分泌能が低下して

いる場合)、便中窒素排泄量も増加しており、他の膵由来の蛋白分解酵素の分泌も同様に低下していることが示唆された。

また $\Delta^{13}\text{CO}_2$ ピーク値が低値の場合、便中脂肪排泄量、便中窒素排泄量はともに増加しており、両者は比例関係にあった。したがって、本検査法は、便中脂肪排泄量で定義された膵外分泌機能不全とも相関する検査法であることが示された。

E. 結論

肝硬変や糖尿病の進行した例では疑陽性を示す場合があり注意が必要だが、本検査法は検体が呼気であるため非侵襲的であり、従来の蓄便よりも簡便に、膵外分泌不全(膵性脂肪便を呈する状態)を診断することが可能である。临床上、膵酵素補充などの治療方針を決定するうえで有用な検査法である。

F. 参考文献

1. Imamura K, Nakamura T, Miyazawa T, et al. Oral administration of chymotrypsin labil peptide for a new test of exocrine pancreatic function (PFT) in comparison with pancreozymin-secretin test. *Am J Gastroenterol* 1978; 69: 572-578.
2. 石井敬基, 河野 匡, 伊藤あすか, 他. ^{13}C -ジペプチド (Benzoyl-L-Tyrosyl- $[\text{l-}^{13}\text{C}]\text{Alanine}$) 呼気テストによる簡易膵外分泌機能検査法. *消化器科* 2004; 39: 174-177.
3. Kohno T, Ito A, Hosoi I, et al. Synthetic ^{13}C -dipeptide breath test for the rapid assessment of pancreatic exocrine insufficiency in rats. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 992-999.
4. 松本敦史, 野木正之, 中村光男: ^{13}C -dipeptide による膵性消化吸収不良診断のための呼気検査法. *消化と吸収* 2006; 29: 6-10.
5. 中村光男: 臨床医のための膵性脂肪便の知識, 医学図書出版, 東京, 1998

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 松本敦史, 野木正之, 中村光男. ^{13}C -dipeptide による膵性消化吸収不良診断のための呼気検査

法. 消化と吸収 2006; 29; 6-10.

- 2) 松本敦史, 鈴木いづみ, 野木正之, 田村綾女, 志津野江里, 松橋有紀, 田中 光, 柳町 幸, 丹藤雄介, 小川吉司, 須田俊宏, 中村光男. ^{13}C -dipeptide を用いた呼気による膵外分泌機能検査法. ^{13}C 医学 2007; 17; 20-21.
 - 3) 野木正之, 松本敦史, 柳町 幸, 三上恵理, 鈴木いづみ, 田村綾女, 志津野江里, 松橋有紀, 田中 光, 丹藤雄介, 中村光男. 内科部門からの機能評価 (胃の排出機能): ^{13}C 医学応用研究会編. ^{13}C -呼気試験の実際 生命科学の解明に向けて, 東京, ^{13}C 医学応用研究会, 2007; pp8-17.
 - 4) 丹藤雄介, 松本敦史, 柳町 幸, 田村綾女, 志津野江里, 松橋有紀, 田中 光, 中村光男. 内科部門からの機能評価 (膵の外分泌機能): ^{13}C 医学応用研究会編. ^{13}C -呼気試験の実際 生命科学の解明に向けて, 東京, ^{13}C 医学応用研究会, 2007; pp26-31.
 - 5) 丹藤雄介, 松橋有紀, 中村光男. 膵性糖尿病はどのように治療するのか?: 臨床に直結する肝・胆・膵疾患治療のエビデンス, 東京, 文光堂, 2007; pp272-274
 - 6) 中村光男. 食事療法と栄養療法のエビデンス. EBM ジャーナル 2007; 8: 4-6.
 - 7) 丹藤雄介, 柳町 幸, 中村光男, 渡辺 拓. 膵機能不全症に対する食事・栄養療法のエビデンス. EBM ジャーナル 2007; 8: 64-67.
 - 8) 中村光男, 丹藤雄介, 柳町 幸, 田中 光, 志津野江里, 野木正之. 膵内外分泌不全に対する膵消化酵素及びインスリン補充療法. 膵臓 2007; 22: 454-461.
 - 9) 丹藤雄介, 松橋有紀, 中村光男. 膵疾患 (急性膵炎・慢性膵炎) 治療薬. Medicina 2007; 44: 1675-1677.
2. 学会発表
- 1) 松本敦史, 野木正之, 中村光男. ^{13}C -dipeptide を用いた呼気による膵外分泌機能検査法の妥当性. 第93回日本消化器病学会総会 ワークショップ3 消化器疾患と呼気機能検査, 青森 2007 年 4 月 19 日
 - 2) 松本敦史, 野木正之, 田村綾女, 志津野江里, 松橋有紀, 田中 光, 柳町 幸, 丹藤雄介, 小

川吉司, 中村光男. 高齢者にも可能な呼気による膵外分泌機能検査法. 第32回老年消化器病研究会, 主題演題・高齢者にやさしい消化器検査, 東京 2007 年 6 月 1 日

- 3) 松本敦史, 野木正之, 田村綾女, 志津野江里, 松橋有紀, 田中 光, 柳町 幸, 丹藤雄介, 小川吉司, 中村光男. 呼気による膵外分泌機能検査法の可能性. 第24回日本胆膵生理機能研究会, 金沢市
- 4) 松本敦史, 野木正之, 田村綾女, 志津野江里, 松橋有紀, 田中 光, 柳町 幸, 丹藤雄介, 小川吉司, 中村光男. Benzoyl-L-Tyrosyl-[^{13}C]Alanine による膵外分泌機能検査と便中脂肪・窒素量との関連. 第38回日本膵臓学会大会, 福岡 2007 年 6 月 29 日
- 5) 松本敦史, 野木正之, 田村綾女, 志津野江里, 松橋有紀, 田中 光, 柳町 幸, 長谷川範幸, 丹藤雄介, 松井 淳, 小川吉司, 須田俊宏, 中村光男. 膵外分泌機能呼気検査法における加齢の影響. 第10回日本高齢消化器病学会, 北海道 2007 年 7 月 14 日
- 6) Matsumoto A, Nogi M, Tamura A, Sizuno E, Matsuhashi Y, Tanaka H, Yanagimachi M, Hasegawa N, Tando Y, Ogawa Y, Suda T, Nakamura T. Reliability of the breath test for the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency by using Benzoyl-L-Tyrosyl-[^{13}C]Alanine. Asian Pacific Digestive Week (APDW) 2007, KOBE 2007 October 18
- 7) 松本敦史, 柳町 幸, 中村光男. Benzoyl-L-Tyrosyl-[^{13}C]Alanine による膵性消化吸収不良診断呼気検査法の臨床応用の可能性. 第15回日本消化器関連学会週間 (JDDW) ワークショップ16「 ^{13}C 呼気試験による吸収能検査の標準化に向けて」, 神戸 2007 年 10 月 20 日
- 8) 松本敦史, 野木正之, 鈴木理恵, 田村綾女, 佐藤江里, 松橋有紀, 田中 光, 柳町 幸, 丹藤雄介, 小川吉司, 中村光男. Benzoyl-L-Tyrosyl-[^{13}C]Alanine を用いた膵外分泌呼気検査法の信頼性. 第23回 ^{13}C 医学応用研究会, 東邦大学医学部大森病院, 2007 年 10 月 27 日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

メタボリックシンドロームにおける膵障害の検討

研究報告者 北川元二 名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科 教授

共同研究者

高橋 玲（全国土木建築国民健康保険組合中部健康管理センター）

【研究要旨】

メタボリックシンドロームの高リスク者である内臓脂肪蓄積型肥満者において膵障害が発症する可能性があるか否かを明らかにするために、CT画像による膵の形態学的変化と血中アミラーゼ値について検討した。単純CTによる膵画像では内臓肥満者の19%に膵に脂肪沈着あるいは膵萎縮を認めた。一方、内臓脂肪の蓄積を認めない群ではわずか2%にしか膵脂肪沈着を認めず、内臓脂肪の蓄積が膵への脂肪沈着に何らかの影響を与えている可能性が示唆された。血中アミラーゼ値は内臓脂肪量 $\geq 100\text{cm}^2$ の内臓蓄積型肥満者において有意に低値であった。また、膵への脂肪沈着を認めた症例では血中アディポネクチン値は有意に低値であった。今後、メタボリックシンドローム該当者における膵内外分泌機能障害について詳細な検討が必要であると考えられる。

A. 研究目的

内臓脂肪蓄積が発症の基盤にあるメタボリックシンドロームでは脂肪肝などの消化器障害が発症する可能性がある。肥満者では膵脂肪置換症(膵リポマトーシス)の発症や、血中膵酵素が低値となることが報告されて¹⁻⁴⁾おり、膵にも何らかの障害を発症する可能性が示唆される。昨年度は職域健診受診者を対象に内臓脂肪蓄積型の肥満者における血中膵酵素およびCT画像上の膵の形態学的な変化について検討し、内臓脂肪蓄積者では血中アミラーゼは低値となり、CT画像上膵の萎縮あるいは脂肪沈着の所見を認めた⁵⁾。今回は、メタボリックシンドロームを主な対象とした生活習慣病健診において同様の検討を実施し、さらに血中アディポネクチンおよび栄養摂取量との関係についても検討した。

B. 研究方法

2006年12月～2007年2月に全国土木建築国民健康保険組合中部健康管理センターにおいて腹部CT検査を含めた生活習慣病健診を受診した168名(男133名、女35名)を対象とした。臍部でのCT写真を用いて、皮下脂肪および腹腔内の内臓脂肪の面積を計算した。内臓脂肪の面積が 100cm^2 以上であるものを内臓脂肪蓄積型肥満と判定した。

その他の測定項目としては、体重、body mass index (BMI)、収縮期血圧、拡張期血圧および血液検査では空腹時血糖、グリコヘモグロビン A 1c (HbA1c)、総コレステロール、HDLコレステロール、トリグリセリド、尿酸、AST、ALT、 γ GTP、総アミラーゼを測定した。また、血中アディポネクチン値の測定を行った。肝のCT値 (Hounsfield unit; HU)は肝右葉で測定した。

単純CT画像による膵への脂肪沈着の評価は、①辺縁の変化、②小葉間の隙間、③膵実質のCT値の低下・面積の減少に着目して以下の3群に分けて検討した(図1)。

0：ほとんど変化なし(膵実質に影響なし)

1：軽度の変化(膵の表面に明らかに凹凸が認められる、膵臓内に隙間が認められる、など膵内に脂肪沈着が疑われるが、膵実質のCT値の低下をほとんど認めない)

2：明らかな脂肪沈着あり(膵組織内にCT値の低下を認め、膵実質の萎縮を認める)

栄養摂取量は食物頻度摂取調査票(Food Frequency Questionnaire; FFQ)を用いて実施した。解析はシステムサプライ社(横浜)のFFQ解析ソフトを使用した^{6,7)}。

本研究は健診受診者が希望した健診項目のみのデータを集計し結果をまとめた既存データを

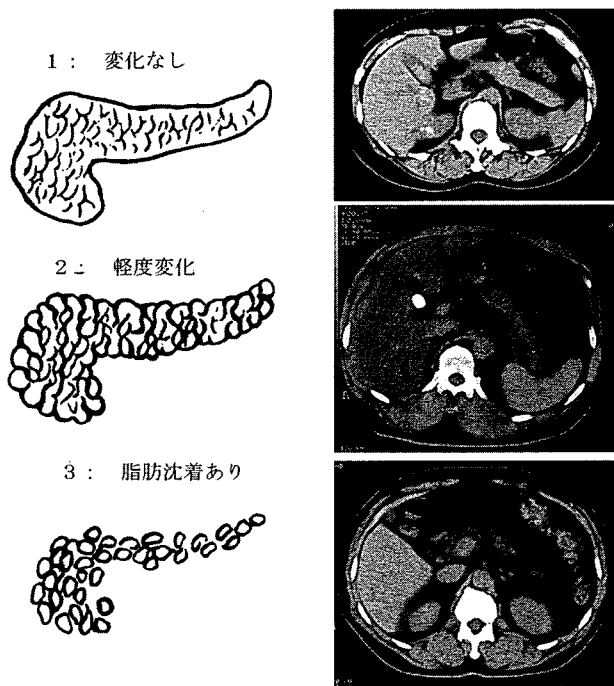


図1 CT画像による膵への脂肪沈着の評価

表1 内臓脂肪面積と臨床検査成績

	内臓脂肪面積 100cm ² 以上 (n=124)	内臓脂肪面積 100cm ² 未満 (n=44)
体重(kg)	71.0 ± 10.3	57.8 ± 9.7
BMI (kg/m ²)	25.2 ± 2.9	21.6 ± 2.7
収縮期血圧(mmHg)	130 ± 16	121 ± 16
拡張期血圧(mmHg)	82 ± 11	75 ± 8
空腹時血糖(mg/dl)	105 ± 24	98 ± 18
HbA1c (%)	5.3 ± 0.7	5.2 ± 0.7
総コレステロール(mg/dl)	209 ± 33	204 ± 39
HDLコレステロール(mg/dl)	55 ± 12	67 ± 13
トリグリセリド(mg/dl)	122 ± 77	76 ± 47
尿酸(mg/dl)	6.2 ± 1.3	5.1 ± 1.0
AST (IU/l)	27 ± 21	21 ± 5
ALT (IU/l)	28 ± 21	18 ± 6
γ GTP (IU/l)	63 ± 62	27 ± 16
アミラーゼ(IU/l)	99 ± 36	114 ± 37
アディポネクチン(μ g/ml)	7.4 ± 4.4	11.5 ± 4.6
肝CT値(Hounsfield unit)	53.1 ± 9.5	62.0 ± 8.0

表2 内臓脂肪量と膵の画像上の変化との関連

	肥満 (25 ≤ BMI)		正常体重 (BMI < 25)	
	内臓 脂肪量 100cm ² ≤	内臓 脂肪量 < 100cm ²	内臓 脂肪量 100cm ² ≤	内臓 脂肪量 < 100cm ²
変化なし	10	3	26	36
軽度変化	33	0	33	4
脂肪沈着あり	13	1	9	0
n=	56	4	68	40

もとにした疫学研究であり、中部健康管理センターにおける個人情報保護に関する規定を遵守している。また、健診受診者には、健診結果については個人が特定できないように配慮したうえで集団としての集計結果を公表する場合があることを明示している。

統計学的解析は、平均値の差の検定は2群間では対応のないt-test、3群以上の間では分散分析の後post-hoc testはBonferroni検定を行った。P<0.05を有意と判定した。

C. 研究結果

対象者の平均年齢は男56歳(38～79歳)、女56歳(43～72歳)であった。BMI ≥ 25の肥満者は男53名(40%)、女7名(20%)、内臓脂肪面積

100cm²以上の内臓脂肪蓄積者は男108名(81%)、女16名(46%)であった。表1において、対象とした症例の身体測定、血液検査および肝CT値について、内臓脂肪面積100cm²以上の内臓脂肪蓄積者と100cm²未満の者に分けて検討した。体重、BMI、収縮期血圧・拡張期血圧、HDLコレステロール、LDLコレステロール、トリグリセリド、尿酸、ALT、γ GTP、アミラーゼ、アディポネクチン、および肝CT値において両群間に有意差を認めた。内臓脂肪面積100cm²以上である内臓脂肪蓄積群において血清総アミラーゼ値および血中アディポネクチン値の有意の低下を認めた。

表2に単純CT写真による膵の画像上の変化を認める頻度をBMIによる肥満度および内臓脂肪面積により検討した。BMI ≥ 25の肥満者60例

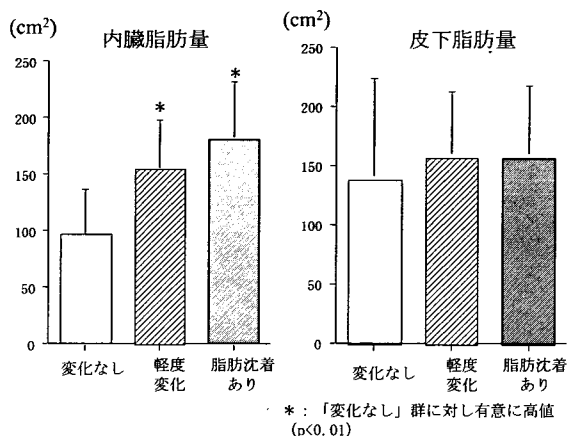


図2 内臓脂肪面積および皮下脂肪面積と膵の画像上の変化との関係

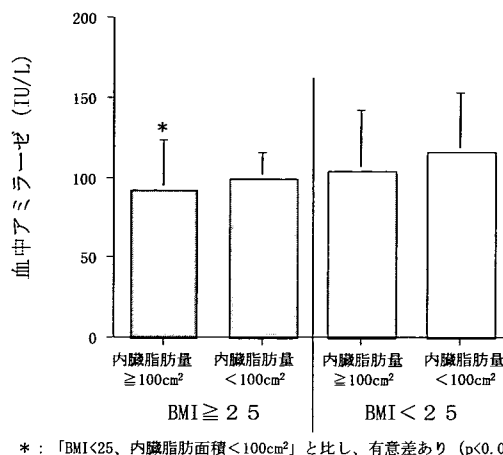


図4 血中アミラーゼ値とBMIおよび内臓脂肪面積との関係

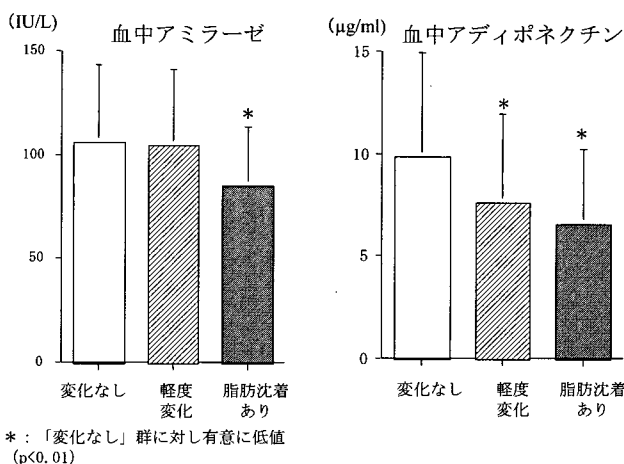


図3 血中アミラーゼ、アディポネクチンと膵の画像上の変化との関係

のうち軽度変化33例(55%)、脂肪沈着ありは14例(23%)であった。一方、BMI < 25の正常体重者108例では軽度変化37例(34%)、脂肪沈着ありは9例(8%)であり、肥満者で有意にCT上の膵の変化を認める頻度は高かった。同様に、内臓脂肪面積 $\geq 100\text{cm}^2$ の内臓肥満者114例中、軽度変化は66例(58%)、脂肪沈着ありは22例(19%)であったのに対し、内臓脂肪面積 $< 100\text{cm}^2$ の非内臓肥満者44例中、軽度変化は4例(9%)、脂肪沈着ありは1例(2%)であり、膵の変化は内臓肥満者で有意に高頻度に認められた。なお、各群の平均年齢と男女比は、膵臓に「変化なし」群は平均年齢55歳、男：女=48：27、「軽度変化」群は平均年齢56歳、男：女=62：8、「脂肪沈着あり」群は平均年齢58歳、男：女=23：0であり、各群間で平均年齢に有意差は認めなかった。

図2にCT画像上の膵の変化の程度の群別に内臓脂肪面積および皮下脂肪面積の平均値を示し

た。膵画像の「変化なし」群に比して、「軽度変化」群および「脂肪沈着」群では内臓脂肪面積は有意に高値であった。また、「軽度変化」群に比し「脂肪沈着」群では内臓脂肪面積は有意に高値であった。一方、皮下脂肪面積は各群間で有意差は認めなかった。

図3にCT画像上の膵の変化の程度の群別に血中アミラーゼと血中アディポネクチンの平均値を示した。血中アミラーゼは、「脂肪沈着」群において「変化なし」群に比べて有意に低値であった。血中アディポネクチンは膵の変化の程度に応じて低値となり、「変化なし」群に比して、「脂肪沈着群」と「軽度変化」群において有意に低値であった。

図4に血中アミラーゼ値とBMIおよび内臓脂肪面積との関係を示した。BMI ≥ 25 の場合もBMI < 25の場合もいずれも、内臓脂肪面積 $\geq 100\text{cm}^2$ の内臓肥満者では内臓脂肪面積 $< 100\text{cm}^2$ の者に比して血中アミラーゼは有意に低値であった。

表3にCT画像上の膵の変化の程度の群別に主な栄養摂取量の平均値を示した。膵画像の「脂肪沈着」群において総エネルギー摂取量が他の2群に比し多い傾向(p < 0.10)を認めた。ビタミン摂取量には有意差を認めなかった。エタノール摂取量は膵画像の「変化なし」群に比して、「軽度変化」群および「脂肪沈着」群では有意に多かった。

D. 考察

膵は加齢とともに脂肪浸潤が見られ、また、糖尿病患者では膵の脂肪変性が認められること

表3 CT画像上の脾の変化の程度と栄養摂取量との関係

	脾に変化なし (n=75)	脾に軽度異常 (n=70)	脾に脂肪沈着 (n=23)
総エネルギー (kcal)	2,003 ± 535	2,074 ± 592	2,298 ± 471
蛋白摂取量(g)	68.7 ± 22.5	66.2 ± 19.7	77.2 ± 16.2
脂質摂取量(g)	53.7 ± 20.3	51.1 ± 19.5	53.5 ± 13.0
糖質摂取量(g)	270.3 ± 70.2	272.0 ± 75.8	306.4 ± 82.7
ビタミンA (μg)	509 ± 232	459 ± 214	507 ± 179
ビタミンB ₁ (mg)	0.77 ± 0.28	0.71 ± 0.27	0.79 ± 0.22
ビタミンB ₂ (mg)	1.06 ± 0.42	0.96 ± 0.35	1.07 ± 0.31
ビタミンC (mg)	98.6 ± 54.5	90.6 ± 49.3	97.2 ± 53.1
ビタミンD (μg)	9.32 ± 5.76	8.14 ± 3.83	11.09 ± 3.80
コレステロール(mg)	294 ± 134	268 ± 109	316 ± 100
食塩(g)	8.0 ± 2.8	8.2 ± 2.5	9.0 ± 2.7
エタノール(g)	19.0 ± 25.2	31.3 ± 36.8*	33.2 ± 32.1*

* : 「脾に変化なし」と比し、有意差あり (p<0.01)

が報告されている。脾の脂肪沈着は脾頭後部や鉤部に比べ、脾頭前部に認めることが多いと報告されている^{1~4)}。一方、血中アミラーゼおよびトリプシンは肥満者で有意に低値となり、食事療法を行うことにより改善するとの報告がある⁸⁾。

近年、肥満症や高血圧、高脂血症、糖尿病などの生活習慣病はそれぞれが独立した別の病気ではなく、肥満、特に内臓脂肪が蓄積した肥満(内臓脂肪型肥満)が原因であることが明らかにされ、メタボリックシンドロームと呼ばれている。メタボリックシンドロームでは蓄積した内臓脂肪から種々のアディポサイトカインが放出され、いろいろな臓器に障害を及ぼすことが報告されている。特に肝臓にトリグリセリドが過剰に蓄積した非アルコール性脂肪肝(NAFLD)の一部が非脂肪性肝炎(NASH)から肝硬変に進行することが広く知られており、脂肪肝に対して積極的な治療が行われるようになった。

前年度は肥満者、特にメタボリックシンドロームの高リスク者である内臓脂肪蓄積型肥満者において、CT画像上、脾領域への脂肪沈着を示唆する所見を高頻度に認め、血中アミラーゼ値も有意に低下していることを報告した⁵⁾。本年度は、前年度とは異なる対象者で再度検討するとともに、メタボリックシンドロームの発症に関与すると考えられている代表的なアディポサイトカインであるアディポネクチンと脾障害の関連、

さらに栄養摂取状況について検討した。

今回の検討では、単純CTによる脾画像では内臓脂肪蓄積者の19%に脾に脂肪沈着あるいは脾萎縮を認めた。一方、内臓脂肪の蓄積を認めない群ではわずか2%にしか脾の変化を認めず、内臓脂肪の蓄積が脾への脂肪沈着に何らかの影響を与えている可能性が示唆された。この頻度は前回の検討とほぼ同じ頻度であった⁵⁾。また、脾への脂肪沈着の程度が強い群では内臓脂肪面積は有意に低値であったが、皮下脂肪面積とは有意な関係は認めず、内臓脂肪の蓄積が大きく関与していると考えられた。同様に血中アミラーゼ値の低下についてもBMIによる肥満度より内臓脂肪蓄積の影響が強かった。このことから、皮下脂肪より内臓脂肪の蓄積が、脾への脂肪沈着あるいは脾萎縮の程度に影響を与え、脾の機能低下あるいは萎縮を起こす可能性が推定される。また、今回の検討では脾のCT画像上の変化の程度により平均年齢には有意差は認められず、脾の変化は加齢による影響とは考えにくい。

栄養摂取状況については脾のCT画像上の変化の程度による大きな差は認められなかった。ただし、アルコール摂取量はCT画像上の変化を認めた群で有意に高く、アルコールの影響を完全に否定できないが、平均エタノール摂取量は「変化なし」群は20g/日程度、「脂肪沈着」群では30~40g/日程度であり、いずれも大酒家とはいえない程度の飲酒量である。

今後、メタボリックシンドローム該当者における膵外分泌機能低下および耐糖能異常(膵内分泌機能障害)については、アディポサイトカインを含め、さらに詳細な検討が必要であると考えられる。

E. 考察

肥満患者、特に内臓脂肪型肥満患者ではCT画像上、膵領域への脂肪沈着あるいは膵萎縮を示唆する所見を高頻度に認め、血中アミラーゼ値も有意に低下していた。以上から、内臓脂肪蓄積型肥満者では膵機能低下を起こす可能性があり、今後さらに詳細な検討が必要であると考えられる。

F. 参考文献

1. Marks WM, Filly RA, Callen PW. Ultrasonic evaluation of normal pancreatic echogenicity and its relationship to fat deposition. *Radiology* 1980; 137: 475-479.
2. Jacobs JE, Coleman BG, Arger PH, Langer JE. Pancreatic sparing of focal fatty infiltration. *Radiology* 1994; 190: 437-439.
3. Matsumoto S, Mori H, Miyake H, Takaki H, Maeda T, Yamada Y, Oga M. Uneven fatty replacement of the pancreas: evaluation with CT. *Radiology* 1995; 453-458.
4. 岡村毅与志, 斉藤裕輔, 小原 剛, 高後 裕. 後天性膵体尾部脂肪置換. 別冊日本臨床 膵臓症候群, 日本臨床社, 1996; 422-426.
5. 北川元二. メタボリックシンドロームにおける膵障害の検討. 難治性膵疾患に関する調査研究 平成 18 年度 総括・分担研究報告書 (主任研究者 大槻 眞) 2007; 200-204.
6. Wakai K, Egami I, Kato K, Lin Y, Kawamura T, Tamakoshi A, Aoki R, Kojima M, Nakayama T, Wada M, Ohno Y. A simple food frequency questionnaire for Japanese diet-Part I. Development of the questionnaire, and reproducibility and validity for food groups. *J Epidemiol* 1999; 9: 216-226.
7. Egami I, Wakai K, Kato K, Lin Y, Kawamura T, Tamakoshi A, Aoki R, Kojima M, Nakayama T, Wada M, Ohno Y. A simple food frequency ques-

tionnaire for Japanese diet-Part II. Reproducibility and validity for nutrient intakes. *J Epidemiol* 1999; 9: 227-234.

8. Kondo T, Hayakawa T, Shibata T, Sato Y, Toda Y. Serum levels of pancreatic enzymes in lean and obese subjects. *Int J Pancreatol* 1988; 3: 241-248.

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(予定を含む)

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

疼痛を有する慢性膵炎治療に成分栄養剤(ED)は有効か

研究報告者 片岡慶正 京都府立医科大学大学院消化器内科学 准教授

共同研究者

阪上順一, 泰井敦子, 馬場武彦, 土佐正俊, 谷口浩也, 信田みすみ, 鈴木教久, 長谷川弘人
(京都府立医科大学大学院消化器内科学)

保田宏明 (京都府立与謝の海病院消化器内科), 大澤さおり (愛寿会同仁病院内科)

高田龍介, 藤原 淳 (大津市民病院消化器内科), 尾藤展克 (大阪府済生会吹田病院内科)

【研究要旨】

慢性膵炎における疼痛は個人差も大きく複雑な多因子が関与するが、患者の栄養状態をはじめQOL保持のうえで疼痛対策は最も重要な管理の一つである。有痛時や疼痛発作を繰り返す症例では脂肪制限が食餌療法の基本となるが、実はこれを証明したエビデンスレベルの高い報告はない。今回、われわれは経腸栄養剤の中で、管腔内消化を必要とせず脂肪含有量の少ない成分栄養剤(Elemental Diet; ED)を有痛性慢性膵炎22症例に8週間経口的に投与し、患者のQOLとくにVAS法での疼痛およびBMIを評価するとともに血中膵酵素に及ぼす影響について検討した。その結果、明らかな疼痛軽減効果と有意なBMI上昇効果からその臨床的有用性が確認された。慢性膵炎再燃および進展阻止対策の一つとして、ED療法是長期展望に立った慢性膵炎患者の管理に応用できる可能性がある。

A. 研究目的

慢性膵炎症例における疼痛はその病態・病期あるいは種々の合併症により複雑な多因子が関与する。多くは脂肪食、過食あるいは飲酒により誘発される上腹部痛¹⁾で、食事制限や各種内服薬で短期的に消退する疼痛から急性再燃により急性膵炎に準じた入院治療を要する疼痛まで、その程度や頻度はさまざまに個人差も大きい。慢性膵炎患者の食事・栄養・生活指導において、食事脂肪制限は疼痛緩和に有効か？どの程度の脂肪制限とその期間はどうか？という素朴な臨床的疑問に対するエビデンスは極めて乏しいのが実情である。米国AGAによる慢性膵炎における疼痛管理のガイドライン²⁾では、低脂肪食(low-fat diet)、非麻薬系鎮痛薬(non-narcotic analgesics)と禁酒(no alcohol)がfirst choiceとして推奨されているが、国内外ともに脂肪含有量の少ない経腸栄養剤の慢性膵炎に対する検討はほとんど行われていない。経腸栄養剤の中³⁾で脂肪含有量が最も少なく、膵外分泌に対する刺激作用が弱く、しかも易吸収性の成分栄養剤EDが、疼痛に伴う摂食障害とそれに伴う栄養障害をサ

ポートしながら疼痛軽減対策としてまた患者のQOL向上に有効であるかどうかを検証する目的でEDの外来経口的内服療法の臨床効果を検討した。

B. 研究方法

入院を必要としないが、脂肪制限をはじめとする食事療法継続下に既存の内科的保存治療にて疼痛対策の必要な慢性膵炎症例に対して、エレンタール®を用いたED治療を行った。エレンタール®はすべての構成成分が化学的に明らかな医薬品であり、デキストリンによる糖質と良質な結晶アミノ酸を豊富に含む成分栄養剤であり、ダイズ油による脂肪含有量(製剤80gあたり506mg)は最小限に抑えられている。1日あたり原則として160g (エレンタール®80g=300kcal×2袋)を患者の生活・食事様式に合わせて1日数回に分けて8週間経口的に内服し、治療開始前後での疼痛レベル、血中膵酵素、BMIなどについて効果判定を行い、患者のQOLを評価した。疼痛レベルの評価は患者自身の連日記入によるビジュアル・アナログ・スケール(VAS)法(図1)を