

きである。さらに我々は膵広範切除には膵内外分泌機能の低下により亜鉛欠乏状態となり、これがまた膵内外分泌能の低下を増強させるという悪循環を構成することを明らかにしており、術後早期より経口的に亜鉛補充を行って膵機能の改善に努めるべきであると考えている^{7,10)}。

E. 結論

膵切除後、特に膵頭十二指腸切除後にNAFLDは比較的高率に発生しNASHへと移行する症例も認めた。また我々が考案したPostoperative NAFLD scoring systemは術後NAFLD発生子測に有用でありscoreが6点以上の症例では積極的な膵内外分泌補充療法と亜鉛を含む微量元素の補充、経静脈栄養に加えて経腸栄養の併施が重要であると考えられた。

F. 参考文献

1. 水本龍二, 世古口務, 伊佐地秀司. 膵切除後の代謝と病態. 肝臓・膵臓・胆道の外科—研究と臨床—1994; 1: 496-500.
2. 水本龍二, 岩崎 誠. 脂肪肝の臨床—外科的侵襲における脂肪肝. 肝胆膵 1982; 5: 607-613.
3. 矢島義昭, 大槻昌夫, 鈴木勃志, 他: 脂肪肝の疫学(超音波集団検診の調査から). 日消誌 1986; 83: 2139-2144.
4. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 1980; 55: 434-438.
5. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology 1999; 116: 1413-1419.
6. Tanaka N et al. Pancreatic exocrine insufficiency: a rare cause of nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol. 2008; 103: 245-246.
7. 木田英也. 膵広範切除後の亜鉛代謝の研究. 膵臓 1991; 6: 15-27.
8. 水本龍二, 喜多豊志. 膵切除後糖尿病. 外科治療 1986; 55: 843-850.
9. 東口高志, 喜多豊志, 水本龍二. 術前術後の栄養管理—われわれのプログラム—. 膵頭十二指腸

腸切除術. 消化器外科 1988; 11: 475-482.

10. 中村菊洋. 膵管閉塞線維化膵における亜鉛代謝と膵内外分泌機能の研究. 膵臓 1991; 6: 1-13.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 伊佐地秀司【急性膵炎の診療 update 外科的治療】ネクロセクトミー. 医薬の門 2008; 48: 1 p56-61.

2. 学会発表

- 1) 伊佐地秀司, 忘れられないこの研究・この症例・この手術 急性膵炎重症におけるbacterial translocationの意義と対策 第39回日本膵臓学会大会 横浜 2008年7月30日~31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

呼気による膵外分泌機能検査—胃運動を考慮して—

研究報告者 中村光男 弘前大学医学部保健学科 病因病態検査学 教授

共同研究者

松本敦史（弘前大学医学部 内分泌・代謝内科，青森市民病院第一内科）

野木正之（弘前大学医学部 保健学科）

柿崎綾女，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）

【研究要旨】

Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanine¹⁾を用いた呼気膵外分泌機能検査法は，膵外分泌機能不全を診断するための検査法であり，Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanine¹⁾ 300 mg 溶液を経口摂取させた後に経時的に呼気を測定し $\Delta^{13}\text{CO}_2$ ピーク値をもとに評価する。

膵外分泌機能不全患者では，Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanine 服用後，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，即ち膵外分泌機能不全と診断しており，感度・特異度とも良好な結果を得ている²⁾。

一方，これまでに糖尿病例の一部(60例中4例，6.7%)で，偽陽性($\Delta^{13}\text{CO}_2$ ピーク値の低下)を認め²⁾。

そこで我々は，偽陽性を示す原因として，糖尿病の合併症の1つである胃排出機能低下(糖尿病性胃麻痺)による影響を考え，胃排出機能と本検査法との関連を検討した。

A. 研究目的

慢性膵炎など各種膵疾患を診断する上で，膵外分泌機能の評価は欠かせないものである。膵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 diagnostant)試験³⁾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。

そこで我々は，Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanineを用いた呼気検査による膵外分泌機能不全診断法について検討を重ねてきた。

一方で，本検査法を実用化するためには，偽陽性を呈する疾患・要因についての検討が必要である。

今回我々は，糖尿病例の一部で偽陽性を示す事に注目した。糖尿病患者では自律神経障害の合併による胃運動機能障害，即ち糖尿病性胃麻

痺がしばしば認められる⁴⁾。そこで胃運動機能障害の影響を調べるために，2型糖尿病例および健常例に対し，¹³C-acetateを用いた呼気胃排出機能検査法を行った。

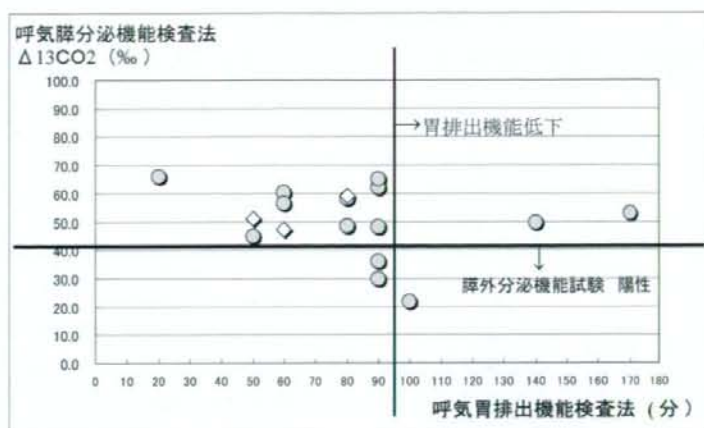
B. 研究方法(倫理面への配慮)

既に呼気膵外分泌機能検査法を施行した17例(膵疾患や胃切除の既往のない2型糖尿病患者14例(偽陽性3例を含む)，健常者3例)に¹³C-acetateによる胃排出能検査法を施行した。

1. 気膵外分泌機能検査法

まず早朝空腹時，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-[1-¹³C]Alanine 300 mg を溶解した100 ml 溶液を被験者に経口投与させ，さらに水200 ml を経口投与させた。その後10分毎に90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



◇：健常例 ○：糖尿病例

Figure 1 呼気膵外分泌機能検査法および呼気胃排出機能検査法

(大塚製薬)を用いて測定し、呼気中¹³CO₂の¹²CO₂に対する割合(¹³CO₂存在比)が、前値と比較しどの程度変化しているか[Δ¹³CO₂(%)]を経時的に求め、Δ¹³CO₂ピーク値をもとに診断した。(Δ¹³CO₂ピーク値が健常者のMean-1.5SD(41.2%)より低値の場合を陽性(膵外分泌機能不全)とした²⁾。)

2. 呼気胃排出機能検査法

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、被験者に¹³C-acetate 100 mgを混合したOKUNOS-A 300 ml(300 kcal)を服用させ、10分間隔で180分後まで呼気を採取した。Δ¹³CO₂のピーク出現時間(Tmax)を胃排出機能の指標とし、健常者のMean±1.5SD(26.8~96.0分)を正常範囲として評価した⁵⁾。

(倫理面への配慮)

青森市民病院にて、通院患者及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¹³CO₂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

健常者3例では、呼気膵外分泌機能検査法での偽陽性例は無く、呼気胃排出機能検査法でも正常であった。一方、Δ¹³CO₂ピーク値の低下した3例を含む2型糖尿病14例を対象に行った¹³C-acetateを用いた呼気胃排出機能検査法において、偽陽性を示した3例のTmaxは、いずれも90分以上であり、胃排出機能は、正常下限または低下を認めた(Figure 1)。

D. 考察

本検査法で用いられるBenzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanineは、経口投与された後、胃では消化も吸収もされずに十二指腸に排出され、十二指腸内で膵消化酵素carboxypeptidaseによりBenzoyl-L-Tyrosine及び[1-¹³C]Alanineに加水分解される。その後、分解された[1-¹³C]Alanineが小腸粘膜から吸収され、その一部は、主に肝臓で代謝され、肝細胞内のTCA回路でエネルギー産生に利用され、最終的に¹³CO₂として、肺胞気(呼気)中に排出される。

そのため膵外分泌機能が保たれていれば、分

解された[1-¹³C]Alanineは速やかに小腸粘膜から吸収され $\Delta^{13}\text{CO}_2$ がピークを形成する。

しかし膵外分泌機能が正常であっても、肝臓の代謝機能が低下している場合や、胃排出機能が低下した場合には、それらの影響により $\Delta^{13}\text{CO}_2$ ピーク値が低下する可能性があり、膵外分泌不全と鑑別できない場合がある。

そこで今回、糖尿病例において胃排出機能の側面から検討した。

糖尿病例において、呼気膵外分泌機能検査法で $\Delta^{13}\text{CO}_2$ ピーク値が低値を示したのは、血糖コントロールの悪い例(HbA1c高値)とは限らず、HbA1c(血糖コントロール)は呼気膵外分泌機能検査法に影響を及ぼさないことを既に報告した⁷⁾。

一方、糖尿病の合併症として網膜症、腎症、神経障害が挙げられ、神経障害は末梢神経障害と自律神経障害に分類される。自律神経の障害により、糖尿病性の胃排出機能低下(糖尿病性胃麻痺)が出現する。糖尿病性胃麻痺を有する患者では、胃排出機能の低下により摂取した食物が胃からスムーズに排出されないため、血糖が短時間では上昇せず、血糖コントロールは不安定になる⁶⁾。胃排出機能測定法として¹³C-acetateによる呼気検査法の他にアセトアミノフェン法、ラジオアイソトープ法がある⁸⁾が、簡便かつ反復できる安全な呼気検査法を用いた。

今回の調査では、呼気膵外分泌機能検査法で偽陽性を示した糖尿病例3例とも胃排出機能は正常下限、または低下しており、偽陽性を呈する原因の1つとして糖尿病性胃運動障害(胃麻痺)が考えられた。

E. 結論

膵疾患や胃切除の既往のない一次性糖尿病例では、糖尿病の合併症に伴う胃排出機能低下(糖尿病性胃麻痺)が一つの成因となり、 $\Delta^{13}\text{CO}_2$ ピーク値は低値を示す事があると考えられた。

Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanineを用いた呼気膵外分泌機能検査法は、膵外分泌機能不全診断のための優れた簡便な検査法であるが、糖尿病例では胃排出機能低下により、偽陽性を

呈することがあるため注意を要する。また偽陽性が疑われる場合には、呼気胃排出機能検査法を用いることで、原因を除外できる可能性がある。

F. 参考文献

- 1) 石井敬基, 河野匡, 伊藤あすか, 他: ¹³C-ジベプチド(Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanine)呼気テストによる簡易膵外分泌機能検査法. 消化器科, 39: 174-177, 2004.
- 2) 松本敦史, 柳町 幸, 中村光男, 他: Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]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. 消化と吸収 30(2); 31-34, 2007.
- 3) 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. 69; 572-578, 1978.
- 4) 中村光男, 笠井富貴夫, 武部和夫: 糖尿病にみられる胃運動異常. MB Gastro 1; 71-76, 1991.
- 5) 渡辺 拓, 中村光男, 梶 麻子, 他: ¹³C-acetate 呼気胃排出機能検査による糖尿病性腎不全患者の胃運動についての検討. ¹³C医学, 10; 12-13, 2000.
- 6) 中村光男, 笠井富貴夫, 武部和夫: 糖尿病にみられる胃運動異常. MB Gastro 1; 71-76, 1991.
- 7) 松本敦史, 野木正之, 中村光男, 他: ¹³C-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 29(1); 6-10, 2006.
- 8) 野木正之, 松本敦史, 中村光男, 他: ¹³C呼気試験の実際—生命科学の解明に向けて—, 内科部門からの機能評価—胃の排出機能—. 平野修助編, 8-17, ¹³C医学応用研究会, 東京, 2007.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 松本敦史, 柳町 幸, 中村光男. Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]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: 消化と吸収, 2008, 30-32, 31-34.

- 2) 松本敦史, 丹藤雄介, 柳町 幸, 野木正之, 柿崎綾女, 佐藤江里, 松橋有紀, 田中光, 小川吉司, 中村光男. 呼吸試験による膵外分泌機能不全診断法—疑陽性を来す疾患についての検討—:安定同位体と生体ガス, 2008, 1, 50-55.
 - 3) 松本敦史, 野木正之, 鈴木理恵, 柿崎綾女, 佐藤江里, 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. Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanine を用いた膵外分泌呼吸検査法の信頼性: ¹³C 医学, 2008, 18, 26-27.
 - 4) 松本敦史, 野木正之, 柿崎綾女, 佐藤江里, 松橋有紀, 田中 光, 柳町 幸, 丹藤雄介, 小川吉司, 増田光男, 中村光男. 呼吸試験による膵外分泌機能検査法の可能性: 胆膵の生理機能, 2008, 24-1, 33-36.
2. 学会発表
- 1) 松本敦史, 今 昭人, 野木正之, 柿崎綾女, 佐藤江里, 松橋有紀, 田中 光, 柳町幸, 丹藤雄介, 小川吉司, 増田光男, 中村光男『高齢者における膵消化酵素製剤投与前後での栄養指標の比較』第33回 老年消化器病研究会 主題演題(高齢者の栄養管理及びNSTの諸問題), ロイヤルパークホテル(東京), 平成20年5月30日
 - 2) 松本敦史, 野木正之, 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, 増田光男, 中村光男『呼吸試験による膵外分泌機能検査法—肝硬変患者に関する検討—』第25回日本胆膵生理機能研究会, ばるるプラザ京都, 平成20年6月21日
 - 3) Atsufumi Matsumoto, Yusuke Tando, Miyuki Yanagimachi, Eri Sato, Yoshiji Ogawa, Teruo Nakamura『The evaluation of exocrine pancreatic insufficiency by the breath test using Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanine in pancreatic diabetes』EPC/IAP Joint Meeting 2008, Lodz, Poland, JUNE 28, 2008.
 - 4) 松本敦史, 高島早百合, 今 昭人, 野木正之, 柿崎綾女, 佐藤江里, 田中 光, 柳町 幸, 丹藤雄介, 小川吉司, 増田光男, 中村光男, 中村光男『Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanine を用いた呼吸膵外分泌機能検査法と脂肪および窒素の便中排泄量との関連』第50回日本平滑筋学会 シンポジウム(¹³C化合物を用いた消化器機能評価法), 弘前ホテルニューキャッスル, 平成20年7月3日
 - 5) 松本敦史, 今 昭人, 野木正之, 田中光, 柳町 幸, 丹藤雄介, 増田光男, 中村光男『高齢者の膵疾患患者における膵消化酵素補充療法』, 東京・都市センターホテル, 平成20年7月19日
 - 6) 松本敦史, 柳町 幸, 丹藤雄介, 野木正之, 柿崎綾女, 佐藤江里, 松橋有紀, 田中光, 小川吉司, 中村光男『膵性糖尿病における膵外分泌機能評価』第39回日本膵臓学会大会 ワークショップ(膵性糖尿病), パシフィコ横浜, 平成20年7月31日
 - 7) 松本敦史, 柳町 幸, 丹藤雄介, 野木正之, 柿崎綾女, 佐藤江里, 松橋有紀, 田中光, 小川吉司, 中村光男『呼吸膵外分泌機能検査法において疑陽性をきたす原因』第39回日本膵臓学会大会, パシフィコ横浜, 平成20年7月31日
 - 8) 松本敦史, 柳町 幸, 中村光男『Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanine による呼吸膵外分泌機能検査法と PFD 試験との比較』シンポジウム(呼吸をめぐるコンセンサスと将来の展望), 第39回日本消化吸収学会総会, 平成20年10月4日
 - 9) 松本敦史, 高島早百合, 柳町 幸, 丹藤雄介, 栗原真澄, 野木正之, 今 昭人, 田中 光, 佐藤江里, 松橋有紀, 須田俊宏, 中村光男『呼吸による膵外分泌不全診断—胃運動の影響—』第24回 ¹³C 医学応用研究会・第11回日本呼吸病態生化学研究会 合同学術大会, 平成20年10月25日
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許所得 該当なし
 2. 実用新案登録 該当なし
 3. その他 該当なし

特発性慢性膵炎疑診例に含まれる Oddi 括約筋機能不全 SOD の検出

研究報告者 朴沢重成 慶應義塾大学病院消化器内科 専任講師

共同研究者

宮田直輝, 山岸由幸, 樋口 肇, 中野 雅, 相馬宏光, 佐伯恵太, 日比紀文
(慶應義塾大学病院消化器内科)

【研究要旨】

日常診療において、上腹部痛(背部痛)及び血中膵酵素上昇を認めるが膵画像所見に乏しい症例に少なからず遭遇することがある。このような症例は、慢性膵炎疑診例として扱われることが多く、原因が明らかでない場合には有効な治療が施されないまま経年に亘って疼痛に苦しむ場合がある。一方、Oddi 括約筋機能不全 SOD が、特発性再発性膵炎の原因および ERCP 後膵炎の危険因子として報告されている。SOD は、内視鏡的乳頭括約筋切除術 EST によってその治療効果が期待される病態である。Milwaukee 分類による膵型 SOD の type II (膵性疼痛と膵酵素上昇・膵管拡張・膵液停滞のうち1つまたは2つ)には特発性慢性膵炎疑診例と判断されている例、すなわち EST によって臨床症状の寛解が得られる症例が含まれている可能性がある。したがって、慢性膵炎疑診例から EST 適応症例(膵型 SOD の type II)を検出することは臨床上大変重要である。

A. 研究目的

本研究の目的は、特発性慢性膵炎疑診例の中に潜在的に存在する SOD を検出することである。

B. 研究方法

当科において、2005年5月から2008年11月の3年間に ERCP を施行された症例のうち、特発性慢性膵炎疑診例に対しマノメトリーを施行することによって、SOD の有無を検討した。総胆管及び主膵管の両者にスターメディカル社製の II チャンネル胆管用内圧カテーテルを各々に挿入し Oddi 括約筋部の内圧を測定した。膵型 SOD の type I 及び type II と判断した場合に EST (小切開) を施行し臨床所見の改善効果を検討した。Type III と判断した場合には自然脱落型膵管ステントの留置のみを行った。

C. 研究結果

特発性慢性膵炎疑診のうち SOD と診断された(4/11, 36.3%)のは全て女性で中年が多く(平均58.7歳)、いずれも type II の膵型 SOD と診断され EST (EST-C, EST-P)を行なっ

た。全例 EST 施行後臨床データ、疼痛ともに長期間改善を維持している(観察期間 2.2 ± 0.8 年)。

また症例数が少なく経過観察期間が短いものの、特発性慢性膵炎疑診症例の中には type II の膵管型 SOD が存在し、EST 治療は劇的な効果を示した。

D. 考察

Tarnasky²⁾らは104例の説明のつきがたい上腹部痛を有する患者を対象とし、SOM, ERCP, EUS, ERCP 下の secretin 試験を施行し、SOD が慢性膵炎の病因に関与しているか検討したところ、65%(68/104)に SOD を認め、22%(23/104)に慢性膵炎を認めた。また、慢性膵炎の87%(20/23)に SOD を認め、SOD は慢性膵炎の有意な危険因子(Odds ratio: 4.6, $p = 0.01$)であると報告している。しかし、このデータは原因不明の上腹部痛を有する104症例のうち、48例(46%)が慢性膵炎と診断できない SOD 症例であったことを示している。今回我々は特発性再発性膵炎疑診例に対し SOM を行ったところ34%(4/11)に SOD を認め、いず

れも type II の SOD であった。対象母集団が異なるものの、40%と高頻度の近似した結果を両者は示しており、(FDを含む)原因不明の腹痛では SOM の測定が大変重要であることを示している。

Tarnasky²⁾らの報告と同様に、慢性膵炎症例を対象として、内視鏡的乳頭括約筋圧測定および膵管内圧測定の検討がなされた報告では慢性膵炎群において、膵管内圧が対照に比し高値であったとの報告が多数ある³⁻⁶⁾。しかしながら、現時点では、SOD が慢性膵炎の病因であることを明快に示す知見は得られていない¹⁾。

Guelrud らは膵型 type II SOD (画像上膵管の拡張を認めないが膵管内圧上昇を認める症例)に対し、胆管括約筋切開、胆管括約筋切開と膵管口拡張、両括約筋の2度切開、両括約筋1度切開による治療を比較したところ、それぞれ28%、54%、77%、86%に症状の改善を認めた。また胆管のみの切開に比し両括約筋切開術は明らかに良好な結果が得られた($P < 0.0005$)。我々も全例に対し両括約筋切開術(EST-P と EST-C)を行ったが、ほぼ全例で症状の改善を認めた。

その後の経過(観察期間 2.2 ± 0.8 年)は良好で採血上明らかな膵酵素の上昇も認められなかった。ただし4例中1例は両括約筋切開術後も軽度上腹部症状を時折訴えることがあり、膵管側括約筋の切開が不十分であった可能性、機能的ディスペプシア(FD)の併存の可能性を考えている。今後は症例の蓄積を行うとともに、切開程度の比較、FDの併存症例におけるEST適応の是非などを慎重に判断する必要があると考えられた。

E. 結論

特発性慢性膵炎疑診例の中には type II の膵型 SOD が多く混在し、EST が臨床症状改善効果をもたらす可能性がある。Type II の SOD の治療方針を決定する際、マノメトリーによる測定は有用であると考えられるが、今後症例数の蓄積が必要である。

F. 参考文献

1. McLoughlin MT, Mitchell RM Sphincter of Oddi dysfunction and pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2007 Dec 21; 13(47): 6333-43. Review.
2. Tarnasky PR, Hoffman B, Aabakken L, Knappe WL, Coyle W, Pineau B, Cunningham JT, Cotton PB, Hawes RH. Sphincter of Oddi dysfunction is associated with chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1125-1129.
3. Okazaki K, Yamamoto Y, Ito K. Endoscopic measurement of papillary sphincter zone and pancreatic main ductal pressure in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1986; 91: 409-418.
4. Vestergaard H, Kruse A, Rokkjaer M, Frobert O, Thommesen P, Funch-Jensen P. Endoscopic manometry of the sphincter of Oddi and the pancreatic and biliary ducts in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 188-192.
5. Laugier R. Dynamic endoscopic manometry of the response to secretin in patients with chronic pancreatitis. *Endoscopy* 1994; 26: 222-227.
6. 西野隆義, 小山祐康, 【乳頭括約筋機能から治療を見直す】乳頭括約筋機能異常は慢性膵炎の原因となるか, 胆と膵(0388-9408)29巻9号 Page 839-843(2008.09).
7. Guelrud M, Plaz J, Mendoza S, Beker B, Rojas O, Rossiter G. Endoscopic treatment in type II pancreatic sphincter dysfunction. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 398.
8. Hogan WJ, Geenen JE. Biliary dyskinesia. *Endoscopy* 1988; 20 Suppl 1: 179-183.
9. Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, Toouli J, Venu RP. The efficacy of endoscopic sphincterotomy after cholecystectomy in patients with sphincter-of-Oddi dysfunction. *N Engl J Med* 1989; 320: 82-87.
10. Jeffrey D, Linder, Joshua C, Klapow, Sheri D, Linder, R. N. Incomplete response to endoscopic shincterotomy in patients with sphincter of oddi dysfunction:evidence for a chronic pain dis-

order. *The American Journal of Gastroenterology* 2003 Vol. 98, No. 8.

11. Botoman VA, Kozarek RA, Novell LA, Patterson DJ, Ball TJ, Wechter DG, Neal LA. Long-term outcome after endoscopic sphincterotomy in patients with biliary colic and suspected sphincter of Oddi dysfunction. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 165-170.
12. Khusro Q, Lehman GA. Delayed biliary drainage: help or hype? *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 962-963.
13. Hogan WJ, Geenen JE, Dodds WJ. Dysmotility disturbances of the biliary tract: classification, diagnosis, and treatment. *Semin Liver Dis* 1987; 7: 302-310.
14. Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, Stewart ET, Arndorfer RC. Intraluminal pressure recording from the human sphincter of Oddi. *Gastroenterology* 1980; 78: 317-324.
15. Soffer EE, Johlin FC. Intestinal dysmotility in patients with sphincter of Oddi dysfunction. A reason for failed response to sphincterotomy. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1942-1946.
16. Elton E, Howell DA, Parsons WG, Qaseem T, Hanson BL. Endoscopic pancreatic sphincterotomy: indications, outcome, and a safe stentless technique. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 240-249.
17. 川本雅彦, 田邊麗子, 家永 淳, 貞刈良彦, 高畑俊一, 田中雅夫, 【乳頭括約筋機能から治療を見直す】十二指腸乳頭括約筋機能異常の診断と治療, 胆と膵(0388-9408)29巻9号 Page 823-827(2008.09).

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hozawa S, Nakamura T, Nakano M, Adachi M, Tanaka H, Takahashi Y, Tetsuya M, Miyata N, Soma H, Hibi T. Induction of matrix metalloproteinase-1 gene transcription by tumour necrosis factor alpha via the p50/p50 homodimer of nuclear factor-kappa B in activated human hepatic

stellate cells. *Liver Int.* 2008 Dec; 28(10): 1418-1425.

- 2) Saeki K, Hozawa S, Miyata N, Nishizawa T, Soma H, Iwao Y, Kameyama K, Hibi T. IgG4-negative autoimmune pancreatitis with sclerosing cholangitis and colitis: possible association with primary sclerosing cholangitis? *Intern Med.* 2008; 47(10): 943-948. Epub 2008 May 15.

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

早期慢性膵炎症例の EUS による経過観察

研究報告者 入澤篤志 公立大学法人福島県立医科大学医学部内科学第二講座 准教授

共同研究者

佐藤 愛, 渋川悟朗, 今村秀道, 佐藤匡記, 池田恒彦, 鈴木 玲, 大平弘正

(公立大学法人福島県立医科大学医学部 内科学第二講座)

引地拓人, 小原勝敏 (公立大学法人福島県立医科大学附属病院 内視鏡診療部)

【研究要旨】

早期慢性膵炎は新しい概念として提唱されているが、この病態がいわゆる慢性膵炎確定例に進行するかどうかは明らかではない。今回、早期慢性膵炎と考えられた症例を EUS で経過観察しその所見数変化を検討した。上腹部痛の患者で初回 EUS 施行時に EUS 診断基準 2 項目以上が認められ、その後 3 回以上の EUS を施行した飲酒歴のある 7 例を対象とした。対象患者に対しては、症状に応じてメシル酸カモスタットが投与され、全例で禁酒禁煙が指導された。平均観察期間は 37 カ月であった。結果として、EUS 所見数は 3 例で増加、3 例で不変、1 例で減少していた。増加 3 例中 2 例では禁酒は徹底されたがカモスタットは内服しておらず、1 例ではカモスタットは内服したが飲酒は継続していた。不変の 3 例では全例でカモスタットを内服し、うち 2 例で禁酒が徹底していた。減少の 1 例はカモスタットを内服し禁酒も徹底していた。今回の検討からは、早期慢性膵炎が自然経過において増悪する可能性、およびカモスタット内服と禁酒は膵実質変化を増悪させない(改善させる)可能性が示唆された。

A. 研究目的

慢性膵炎は、膵臓の内部に不規則な線維化、細胞浸潤、実質の脱落、肉芽組織などの慢性炎症が生じ、膵臓の外分泌・内分泌機能の低下を伴う病態である。これらの変化は非可逆性と考えられている¹⁾。慢性膵炎の予後は悪く、慢性膵炎の予後調査²⁾によれば、慢性膵炎患者の死亡率は一般人口の死亡率の約 2 倍とされ、1993 年の世界的な疫学調査³⁾では、膵癌の発生率は年齢・性別・国を調整した予想発症数の 26 倍にもものぼることが明らかにされた。このようなことから、慢性膵炎を早期に診断し、適切な治療を行うことの重要性が認識されている。しかし、現行の診断基準に基づいた慢性膵炎診断はかなり進んだ状態を捉えているのが現状であり、慢性膵炎を早期から診断することは困難とされてきた。

近年、高解像度で至近距離から膵臓を観察できる超音波内視鏡 (endoscopic ultrasound: EUS) の慢性膵炎診断における有用性が数多く

報告されている⁴⁻⁸⁾。EUS は膵実質の微細な線維化を捉えることができるため、慢性膵炎をより早期から診断できる可能性が示唆されている。これらの報告をふまえて、当研究班から EUS 診断も含んだ早期慢性膵炎診断基準が提唱されたが、早期慢性膵炎と診断された症例が現行の慢性膵炎確定・準確定例に進行するか否かは明らかではなく、早期慢性膵炎の自然史や膵実質変化の治療による可逆性など不明な点も多い。我々は以前から、EUS で膵実質に微細な変化を認め早期の慢性膵炎が疑われた症例を prospective に経過観察してきた。今回は、早期慢性膵炎の自然史や治療反応性を明らかにすることを目的に、これまでに EUS で経過観察を行ってきた症例のうち提唱された早期慢性膵炎診断基準(案)に合致するものを抽出し、それらの経時的な EUS 所見変化を検討した。

表1 早期慢性膵炎診断のEUS criteria
★項目のいずれかを含む2項目以上

膵実質所見	
★Hyperechoic foci	(点状高エコー)
★Hyperechoic strands	(線状高エコー)
★Lobular out gland margin	(辺縁不整)
★Lobularity	(実質分葉化)
Cyst	(嚢胞)
Atrophy	(萎縮)
Inhomogenous echo pattern	(不均一エコー)
膵管所見	
Ductal dilation	(膵管拡張)
Side branch dilation	(分枝膵管拡張)
Duct irregularity	(膵管不整)
Hyperechoic duct margins	(膵管辺縁高エコー)

B. 研究方法

1. 対象

2001年12月から2008年6月までの間で、初回EUS時に膵にEUS慢性膵炎診断基準(表1)に記された所見がみられ、その後複数回EUSによる経過観察を行った24症例のうち、今回提唱された早期慢性膵炎診断基準案(反復する上腹部痛発作、血中/尿中膵酵素値の異常、膵外分泌機能障害、1日80g以上の持続する飲酒歴、のうち2項目があり、早期慢性膵炎の画像所見(表1)を呈するもの)に合致する、3回以上のEUS観察を施行した7例を対象とした。男性6名・女性1名、平均年齢は53.7歳であった。全例が1日80g以上の飲酒をしていた。

2. 方法

EUSによる経過観察は半年から1年の間隔で行うことを基本とし、慢性膵炎のEUS診断基準(表1)に当てはまる所見をカウントし施行毎の所見数とした。所見数の増減をもって、慢性膵炎は増悪(所見数増)または改善(所見数減)したものと定義した。対象症例全例に、禁酒禁煙指導を行い、上腹部痛発作が持続する場合は必要に応じてメシル酸カモスタットの投与を行った。

3. 倫理面への配慮

本研究は通常診療の一環としてEUSを施行しその結果をまとめたものであり、倫理面の問題は無いと考える。EUSを施行する際には、各検査の必要性和偶発症については十分に説明

し、文書によるinformed consentを得て施行した。

C. 研究結果

EUSによる平均観察期間は37.1(12~95)か月、平均観察回数は4.6回であった。禁酒は5例で、禁煙は1例でなされていた(自己申告)。検査毎のEUSの所見数の変化を表2に示した。症例①から③の3症例では所見数は増加、④から⑥の3症例では不変、症例⑦の1症例で減少していた。増悪した3例中2例では禁酒はなされたがメシル酸カモスタットは内服していなかった。また、1例ではメシル酸カモスタットは内服したが飲酒は継続していた。変化のなかった3例は全例でメシル酸カモスタットを内服し、うち2例で禁酒を徹底していた。改善した1例はメシル酸カモスタットを内服し禁酒も徹底していた。

D. 考察

慢性膵炎は非可逆性の病態と考えられており、その予後は芳しくない。しかし、現行の診断基準を満たす以前の早期慢性膵炎は可逆性かも知れず、この段階から治療を施すことで予後を改善させる可能性がある。今回、より早期の段階からの医療介入の指針となり得る「早期慢性膵炎診断基準(案)」が当研究班から提唱され、今後の慢性膵炎診療の新たな展開が期待される。慢性膵炎の病期は、無症状期、早期、中期、晩期に分けられることは理解されているが、無症状期や早期においては臨床所見や検査所見は軽微であることも相まって、慢性膵炎早期像の病態や自然史は未だ明らかではない。

近年、EUSによる早期慢性膵炎診断が脚光を浴びている。EUSはきわめて至近距離から高解像度で膵実質を観察するため、他の診断法では観察できない微細な膵実質・膵管変化(線維化)を捉えることが可能である。EUS所見と病理所見の対比としては、hyperechoic foci(点状高エコー)はfocal fibrosisを、hyperechoic strands(索状高エコー)はbridging fibrosisを、lobularity(分葉状エコー)はinterlobular fibrosisを、そしてhyperechoic

表2 EUS 所見数の変化

症例	年齢	性別	禁酒	禁煙	メシル酸 カモスタット	観察期間 (月)	EUS 所見数(個)							
							1	2	3	4	5	6	7 (回目)	
①	52	M	+	-	-	37	2	5	2	4	4			
②	72	M	+	-	-	95	3	3	3	4	4	4	4	
③	47	M	-	-	+	29	5	6	6					
④	45	M	+	-	+	12	4	3	4					
⑤	38	M	+	-	+	14	3	3	2	2	3			
⑥	49	F	-	-	+	12	5	5	5					
⑦	73	M	+	+	+	61	4	3	3	1	0	0	1	

ductal margin (膵管壁の高エコー化)は periductal fibrosis を表しているものと考えられている⁹⁾.

慢性膵炎の早期像と考えられる EUS 所見 (EUS 診断基準のうち 2~3 項目陽性) を呈した症例の経過観察に関しては、これまでに 2 つの報告がある。Catalano ら¹⁰⁾は、EUS で早期慢性膵炎 (mild chronic pancreatitis: CT 所見やセクレチン試験では慢性膵炎所見が陰性) と診断された 37 症例を 5 年間経過観察した結果を報告し、20 例で EUS 所見の増悪が観察されたとしている。さらに、このうちの 18 例では CT でも慢性膵炎を示唆する所見が出現し、16 例ではセクレチン試験で異常値を示したと報告している。対象症例背景は不明瞭ながらも、この報告は、EUS で捉えられた微細な膵実質・膵管変化は、まさに慢性膵炎の初期像である可能性が高いことを示している。一方、Hastier ら¹¹⁾は、内視鏡的逆行性膵管造影検査 (Endoscopic retrograde pancreatography: ERP) では正常ながらも EUS で早期慢性膵炎と診断された患者に対して平均 22 ヶ月 (12 ヶ月から最長 38 ヶ月) の予後検討し、いずれの患者にも ERP で異常を呈するような進行は見られなかったと報告しており、EUS で観察している所見の妥当性に疑問を投げかけている。しかしこの報告では対象年齢が比較的高齢であり年齢による膵実質変化といったバイアスが存在すること、さらには経過観察期間が短いこともあり、早期慢性膵炎の自然史を評価するには十分なデータとは言えない。

今回提示した我々のデータでは、生活習慣の改善・非改善、または治療薬の投与など、対象症例の背景は一様ではなく、早期慢性膵炎の自

然史について一概に述べることはできない。しかし、対象症例の生活習慣や治療薬などの因子を考慮すると、早期慢性膵炎が自然経過において進行する可能性や、医療の介入により改善する可能性が示唆される。特に、禁酒に関しては自己申告であるためその評価が難しいことが問題であるなか、メシル酸カモスタットを内服していた 5 例中 4 例では、禁酒の有無にかかわらず EUS 所見は不変もしくは改善していた。このことから同薬の内服は膵実質変化を少なくとも増悪させない可能性も考えられ、今後の早期慢性膵炎診療に重要な役割を果たすかもしれない。前述の 2 つの検討^{10,11)}はいずれも EUS 所見のみが早期慢性膵炎の定義となっており、年齢による膵実質変化や炎症としての線維化以外の変化も含んでいる可能性が高い。この点から、当研究班から提唱された、症状や背景を加味した早期慢性膵炎診断基準(案)を用いた今回の検討の意義は高いものと考えられる。今後は症例数を増やしながさら長期観察することで、その自然史や可逆性(治療反応性)について明らかにできればと考えている。

E. 結論

早期慢性膵炎が自然経過において増悪する可能性が考えられた。また、メシル酸カモスタット内服と禁酒は、早期慢性膵炎における膵実質変化を増悪させない(改善させる)可能性が示唆された。

F. 参考文献

1. 日本膵臓学会. 慢性膵炎臨床診断基準 2001. 膵臓, 2001, 16, 560-561.
2. 厚生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(班長:小川道雄). 慢性膵炎予後調査. 平成10年度研究業績, 1999, 56-60.
3. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, Dimagno EP, Andren-Sandberg A, Domellof L. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med.* 1993, 20, 1433-1437.
 4. Catalano MF, Geenen JE. Diagnosis of chronic pancreatitis by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy*, 1998, 30 (Suppl 1), A111-A115.
 5. 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.
 6. 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.
 7. Irisawa A, Katakura K, Ohira H, Sato A, Bhutani MS, Hernandez LV, Koizumi M. Usefulness of endoscopic ultrasound to diagnose the severity of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol*, 2007, 42 (Suppl 17), 90-94.
 8. Irisawa A, Mishra G, Hernandez LV, Bhutani MS. Quantitative analysis of endosonographic parenchymal echogenicity in patients with chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 19, 1199-1205.
 9. Raimondo M, Wallace MB. Diagnosis of early chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound. Are we there yet? *JOP*. 2004, 5, 1-7.
 10. Catalano MF, Kaul V, Pezanoski J, Guda N, Geenen JE. Long-Term Outcome of Endosonographically Detected Minimum Criteria for Chronic Pancreatitis (MCCP) When Conventional Imaging and Functional Testing Are Normal. *Gastrointest Endosc*. 2007, 65: Page AB120.
 11. Hastier P, Buckley MJ, Francois E, Peten EP, Dumas R, Caroli-Bosc FX, Delmont JP. A prospective study of pancreatic disease in patients with alcoholic cirrhosis: comparative diagnostic value of ERCP and EUS and long-term significance of isolated parenchymal abnormalities. *Gastrointest Endosc*. 1999, 49: 705-709.
- ### G. 研究発表
1. 論文発表
 - ・雑誌
 - 1) 川 茂幸, 藤永康成, 入澤篤志, 能登原憲司, 羽鳥 隆, 乾 和郎, 船越顕博, 須田耕一, 高瀬 優, 明石隆吉, 新倉和則, 神澤輝実, 小泉 勝, 広田昌彦, 岡崎和一, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別のポイント. *膵臓*, 2008, 23: 555-569.
 - 2) 今村秀道, 入澤篤志, 引地拓人, 渋川悟朗, 高木忠之, 若槻 尊, 高橋裕太, 佐藤 愛, 佐藤匡記, 池田恒彦, 鈴木玲, 小原勝敏, 大平弘正. EUSガイド下膵仮性嚢胞ドレナージの偶発症と対処法. *胆と膵*, 2008, 29: 637-644.
 - 3) 入澤篤志, 渋川悟朗, 引地拓人, 高木忠之, 若槻 尊, 今村秀道, 高橋裕太, 佐藤 愛, 佐藤匡記, 池田恒彦, 鈴木玲, 小原勝敏, 大平弘正. 内視鏡的膵嚢胞ドレナージ術. *臨床消化器内科*, 2008, 23: 878-883.
 - ・書籍
 - 1) 入澤篤志. 膵仮性嚢胞. 伊佐山浩道編集, 肝胆膵エキスパートマニュアル, 東京, 羊土社, 2008, 372-380.
 2. 学会発表
 - 1) 入澤篤志. 膵仮性嚢胞に対するEUS下ドレナージ術. 第81回日本 超音波学会総会 バーチャルライブデモンストレーション. 神戸, 2008年5月.
 - 2) 入澤篤志. 膵仮性嚢胞ドレナージ虎の巻. 第75回日本消化器内視鏡学会 サテ

ライトセミナー、横浜、2008年5月。

- 3) 引地拓人, 入澤篤志, 小原勝敏. 消化器疾患における Interventional EUS の位置づけ. 第75回日本消化器内視鏡学会総会シンポジウム「Interventional EUS の進歩」, 横浜, 2008年5月.
- 4) 鈴木玲, 入澤篤志, 引地拓人, 渋川悟朗, 高木忠之, 若槻 尊, 今村秀道, 高橋祐太, 佐藤 愛, 佐藤匡記, 渡辺一男, 小原勝敏, 大平弘正. 慢性膵炎(CP)を背景とした膵腫瘤性病変の診断における, 超音波内視鏡下穿刺吸引生検(EUS-FNA)の有用性の検討. 第75回日本消化器内視鏡学会総会, 横浜, 2008年5月.
- 5) 渋川悟朗, 入澤篤志, 引地拓人, 高木忠之, 若槻 尊, 今村秀道, 佐藤 愛, 佐藤匡記, 池田恒彦, 鈴木 玲, 小原勝敏, 大平弘正. 胆膵の interventional EUS 膵炎に合併した膵仮性嚢胞に対する EUS ガイド下経消化管的ドレナージの適応と問題点. 第75回日本消化器内視鏡学会総会, 横浜, 2008年5月.
- 6) 佐藤 愛, 入澤篤志, 大平弘正, 引地拓人, 渋川悟朗, 高木忠之, 若槻 尊, 今村秀道, 高橋裕太, 佐藤匡記, 池田恒彦, 鈴木 玲. 自己免疫性膵炎に随伴した胆管病変の検討 病型とその出現時期について. 第94回日本消化器病学会総会, 福岡, 2008年5月.
- 7) 佐藤 愛, 入澤篤志, 引地拓人, 渋川悟朗, 高木忠之, 若槻 尊, 今村秀道, 高橋裕太, 佐藤匡記, 池田恒彦, 鈴木玲, 小原勝敏, 大平弘正. 早期慢性膵炎の診断における新しい EUS criteria の提唱. 第39回日本膵臓学会大会, 横浜, 2008年7月.
- 8) 渋川悟朗, 入澤篤志, 引地拓人, 高木忠之, 若槻 尊, 今村秀道, 佐藤 愛, 佐藤匡記, 池田恒彦, 鈴木 玲, 小原勝敏, 大平弘正. 急性膵炎後の膵仮性嚢胞に対する内視鏡的嚢胞内洗浄ドレナージ術の有効性の検討. 第39回日本膵臓学会大会, 横浜, 2008年7月.

- 9) 今村秀道, 入澤篤志, 佐藤 愛, 引地拓人, 渋川悟朗, 高木忠之, 若槻 尊, 高橋裕太, 佐藤匡記, 池田恒彦, 鈴木玲, 小原勝敏, 大平弘正. 限局性の膵腫大を有する自己免疫性膵炎の検討. 第39回日本膵臓学会大会, 横浜, 2008年7月.
- 10) 佐藤 愛, 入澤篤志, 高木忠之, 渋川悟朗, 若槻 尊, 今村秀道, 高橋裕太, 佐藤匡記, 引地拓人, 小原勝敏, 大平弘正. ステロイド導入時にパルス療法を施行した自己免疫性膵炎3例の検討. 第39回日本膵臓学会大会, 横浜, 2008年7月.
- 11) 佐藤 愛, 入澤篤志, 大平弘正. 自己免疫性膵炎・胆管炎診療に果たす内視鏡の役割 自己免疫性膵炎における EUS-FNA の位置づけ. 第76回日本消化器内視鏡学会総会 ワークショップ, 東京, 2008年10月.
- 12) 池田恒彦, 佐藤 愛, 入澤篤志, 引地拓人, 渋川悟朗, 高木忠之, 若槻 尊, 今村秀道, 高橋裕太, 佐藤匡記, 鈴木玲, 小原勝敏, 大平弘正. 自己免疫性膵炎におけるステロイドパルス療法の有用性について. 第50回日本消化器病学会大会, 東京, 2008年10月.
- 13) 渋川悟朗, 入澤篤志, 大平弘正. 胆膵疾患に対する内視鏡的治療の新展開 急性膵炎後の膵仮性嚢胞に対する内視鏡的嚢胞内洗浄ドレナージ術の経験. 第76回日本消化器内視鏡学会総会 ビデオシンポジウム, 東京, 2008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

慢性膵炎早期診断の検討 —超音波内視鏡を中心として非アルコール性若年者における—

研究報告者 宮川宏之 札幌厚生病院 第2消化器科 主任部長

共同研究者

岡村圭也, 長川達哉, 平山 敦, 松永隆裕, 志谷真啓, 乙黒雄平 (札幌厚生病院 第2消化器科)

【研究要旨】

早期診断を目的として、加齢の影響や早期でも軽症でないものが多いアルコール例慢性膵炎を除いた40歳以下の石灰化のない症例において膵の臨床像を検討した。対象の5例全例に上腹部痛部痛を認め、膵酵素上昇もみられた。耐糖能異常はなく膵外分泌機能異常はあってもPFD軽度異常のみであった。画像診断ではCT, ERCP, MRCPはこれらには有効ではなかった。EUSでは行った4例とも実質エコーの変化が見られ膵炎の組織変化をうかがわせた。今回の対象とした群では遺伝子異常の関与の頻度が高かった。

A. 研究目的

慢性膵炎の早期診断のために、石灰化の見られない確定所見に乏しい非アルコール性慢性膵炎例のEUSを中心とした臨床的特徴を明らかにする。

B. 研究方法

症例は2年以内に上腹部痛などで外来を受診した画像診断にて石灰化が見られず、加齢の影響が少ないと考えられる40歳以下の非アルコール性慢性膵炎5例である。

(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検討が対象であり倫理面で問題はない。

C. 研究結果

対象症例の内訳は表1のとおりである。

症例は5例で平均年齢は28歳であった。男性4例女性1例で症例2, 3は親子である。それぞれ初診時の直近には上腹部痛が見られた。また受診時ないし経過中にアミラーゼまたはリパーゼを主とする高膵酵素血症がみられた。耐糖能異常は全例で異常は見られなかった。外機能分泌能検査としてはPFDのみであるが1例が軽度の低下、他の測定できた3例は正常であった。飲酒は機会飲酒が2例であり他の3

表1

症例	age	sex	症 状	アルコール
症例1	34	m	急性膵炎の既往	なし
症例2	34	f	上腹部痛	機会飲酒
症例3	6	m	上腹部痛	なし
症例4	39	m	上腹部痛	なし
症例5	27	m	上腹部痛	機会飲酒

表2

症例	高アミラーゼ血症	耐糖能異常	PFD	家族歴
症例1	+	—	異常	—
症例2	+	—	正常	子: 膵炎
症例3	+	—	未検	母: 膵炎
症例4	+	—	正常	父: 膵石
症例5	+	—	正常	—

例は飲酒の嗜好はなかった。慢性膵炎の家族歴は親子と症例4の3例に見られた。

症例提示

症例1

34歳男性。主訴上腹部痛。

現病歴：以前軽症急性膵炎の既往あり最近も上腹部痛にて膵酵素上昇指摘受け精査希望にて来院。

既往症は上記以外なく、家族歴も特記すべきことなし。アルコールは機会飲酒のみ。生化学検査では脂肪肝によると思われるALTとrGTPの軽度上昇がみられた。HbA1c 5.4%, PFD

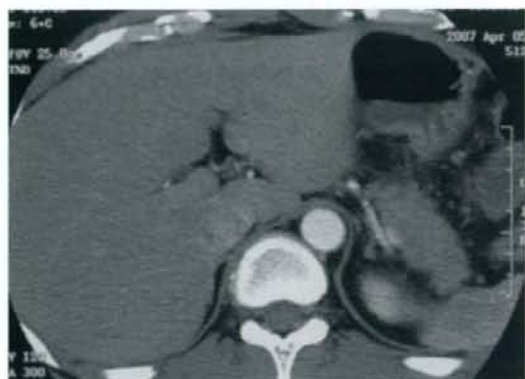


図 1a

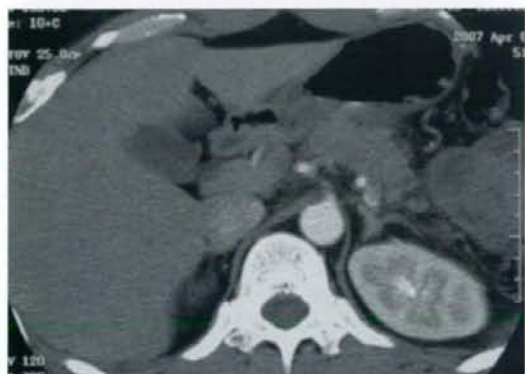


図 1b

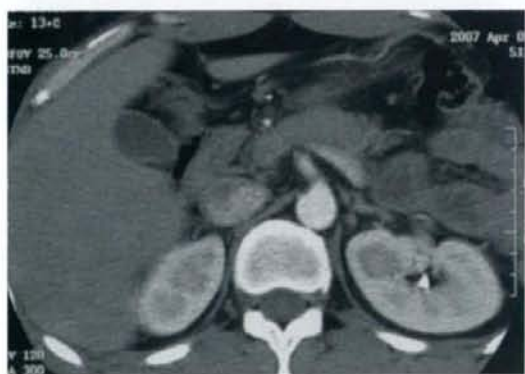


図 1c

は64.4%であった。

画像検査

CT (図 1abc)では異常は見られない。

ERCP (図 2)にはほぼ2次分枝まで描出良好であるが、不整拡張は主膵管にも分枝にも見られない。

EUS (図 3ab)では辺縁凹凸、分葉状所見、線状高エコー、索状高エコーが見られ、現在検討されている慢性膵炎診断基準の改定案の早期慢



図 2



図 3a



図 3b

性膵炎にあたる。

症例 4

39歳男性、主訴上腹部痛。

現病歴：34歳より軽症急性膵炎繰り返し最近

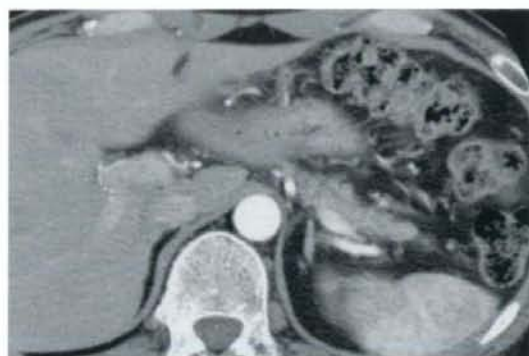


図 4a



図 4b



図 5



図 6

も上腹部痛にて膵酵素上昇指摘受け精査希望にて来院。

既往症は上記以外なく、家族歴は父膵石症、アルコール歴なし。生化学検査では lipase 55 mg/dl, elastase 500 ng/dl と軽度上昇し HbA1c 4.9%, PFD は 78.1% と正常であった。

画像検査

CT (図 4ab) では膵実質の委縮がみられた。ERCP (図 5) はサントリーニ管と膵尾部主膵管に蛋白栓を認めたが、分枝に不整拡張はない。EUS (図 6) では実質の委縮と辺縁の凹凸、分葉状所見が目立った。この例も慢性膵炎診断基準改定案の早期慢性膵炎となる。

D. 考察

今回早期慢性膵炎と考えられる例の臨床像を検討するために対象を石灰化が見られず、加齢変化の影響を受けないように高齢者を除外した慢性膵炎とした。さらに早期でも軽症でないものが多いアルコール例慢性膵炎を除いた非アルコール性の例とした。結果では 40 歳以下の 5

例が対象となった。全例上腹部を中心とした痛みがあり、受診時以外にもたびたび膵酵素の上昇が見られた。内分泌機能として耐糖能異常は見られず、PFD は 1 例軽度低下を示した。これらの例は早期慢性膵炎と考えられる例で当然内外分泌機能異常はないか軽度と考えられる。画像検査では CT では 2 例がやや委縮を示したが PFD は正常例であった。委縮の 2 例において膵辺縁所見は慢性膵炎の正確診断所見とはやや言い難い変化であった。他は 2 例が正常で小児例では膵管拡張を示した。これらから CT では慢性膵炎の診断は難しいと考えられる。ERP は成人例で行われ正常が 2 例、蛋白栓の存在(慢性膵炎診断基準の正確診断所見)が 1 例、診断基準には当たらない主膵管や分枝の拡張のない軽度不整例 1 例であった。ERP の行った 1 例でしか慢性膵炎の診断はし得なかった。EUS を行った 4 例は実質に所見があり、慢性膵炎の変化を描出していたと思われる。

CTでやや委縮と見られた症例2と4はそれぞれERPで軽度不整と蛋白栓例であり、ともにEUSで点状高エコーや索状高エコー以外に分葉状や辺縁凹凸所見が目立った。これら2例は他の成人2例よりやや進んだ慢性膵炎の可能性があると考えられる。

今回の検討から早期慢性膵炎と考えられるものはCTでは軽度委縮とみられる変化以外異常はなかった。膵管拡張例も小児例であり、他には異常なく、EUS以外の画像では診断困難な症例が中心であった。アルコール性では受診時すでに進行しているものが少なからずあることから、早期の膵EUS像を明らかにするためにアルコール性慢性膵炎を除外した。早期慢性膵炎に関しては当研究班のメンバーが中心となった診断基準改定委員会での新たな提案が今年提示されるが、成人4例はすべてそれに合致する例である。EUSにおける慢性膵炎の所見としては、点状高エコー、索状高エコー、分葉状エコー、辺縁凹凸など、研究者により10所見前後が報告されている¹⁻³⁾。今回の成人例の4例ではEUSが明らかな異常を示した。いずれも肥満がなく高齢でもなく膵の脂肪沈着が少ない例であったため膵実質の点状高エコー、索状高エコーなどの微細変化の描出は非常に良好であった。

今回の5例中その後の検討で症例2, 3の親子はカチオニックトリプシノーゲン(PRSS1)遺伝子のR122H変異が陽性であり、症例1と4はSPINK1遺伝子のN34S変異が陽性であった。なお症例5は遺伝子は検索していない。特発性の若年者慢性膵炎には遺伝子異常が高頻度であることが指摘されており⁴⁾若年者の腹痛例においてEUSにより早期の膵実質像の変化をとらえることができれば遺伝子異常の拾い上げ診断にも役立つ可能性が考えられた。今後はアルコール性の早期慢性膵炎の実態の検討と非アルコール性との早期の画像の違いがあるか明らかにする必要があると考えられた。

(今回症例の遺伝子検索いただいた東北大学下瀬川先生、正宗先生に深謝いたします。)

F. 参考文献

- 1) Wallace MB, Hawcs RH, Durkalski V, Chak A, Mallerv S, Catalallo MF, et al. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis; interobserver agreement among experienced endosonographers. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 294-299.
- 2) 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.
- 3) Stefan Kahl, Bernhard Glasbrenner, Andreas Leodolter, Matthias Pross, Hans-Ulrich Schulz, Peter Malfertheiner. EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis a prospective follow-up study. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 507-511.
- 4) 正宗 淳, 桑 潔, 下瀬川徹. カチオニックトリプシノーゲンと膵分泌性トリプシンインヒビター. *肝胆膵* 2006; 53: 461-468.

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. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

「 ^{13}C 呼気テスト」による慢性膵炎、膵切除術後膵外分泌機能測定

研究報告者 江川新一 東北大学大学院消化器外科 准教授

共同研究者

乙供 茂（東北大学肝胆膵外科）

【研究要旨】

難治性膵疾患の診療において膵外分泌機能の評価をすることは極めて重要であるが、これまでの膵外分泌機能評価として用いられてきた PS テスト、糞便中の脂肪量測定、PFD 試験は、実施の煩雑さ、患者への身体的精神的負担、検査に必要なセクレチンが製造中止となったことから、十分に行われていないのが現状である。オリディオン社のプレス ID 呼気テストシステムは、非放射性の同位元素である ^{13}C を用いて呼気中の $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ の変化量をリアルタイムに測定記録することが可能で、患者の身体的・精神的な負担がすくない、膵疾患における効率的で信頼できる膵外分泌機能測定法を確立するために、 ^{13}C -ジペプチド (Benzol-L-Tyrosyl-[^{13}C]alanine: 以下、 ^{13}C -BTA) を用いたリアルタイム呼気テストの基礎的検討を行った。健康人に 300 mg の ^{13}C -BTA を経口投与し、プレス ID にて呼気中の ^{13}C を測定した。呼気中の ^{13}C は 30~60 分でピーク値に達し、すみやかに消失した。膵切除術後の膵機能評価、消化酵素剤の投与の増減、吸収バランスにもとづいた食事計画などの介入により栄養状態の評価と膵機能評価の相関の評価に有用である。

A. 研究目的

^{13}C を用いた難治性膵疾患の膵外分泌機能測定法を確立する。

B. 研究方法(倫理面への配慮)

^{13}C -BTA は、胃の中では分解されず膵液中に含まれる酵素で分解され消化管より吸収・代謝され、最終的に呼気中に $^{13}\text{CO}_2$ として排出される。 ^{13}C -BTA 300 mg を経口摂取したのち、鼻カニューラを装着し、プレス ID システムにて呼気中の ^{13}C をリアルタイムに測定する。

C. 研究結果

測定の様子を図 1 に示す。測定は非侵襲的であり、容易に実施することができた。

呼気中の ^{13}C の変化を図 2 に示す。呼気中の ^{13}C は摂取後 30 分でピークに達し、速やかに減少した。

D. 考察

難治性膵疾患の診療において、膵外分泌機能の測定はきわめて重要であるが、これまでの膵



図 1

外分泌機能評価として用いられてきた PS テスト、糞便中の脂肪量測定、PFD 試験は、実施の煩雑さ、患者への身体的精神的負担、検査に必要なセクレチンが製造中止となったことから、十分に行われていないのが現状である。オリディオン社のプレス ID 呼気テストシステムは、非放射性の同位元素である ^{13}C を用いて呼気中の $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ の変化量をリアルタイムに測定記録することが可能で、患者の身体的・精神的な負担がすくない、膵疾患における効率的で信頼できる膵外分泌機能測定法を確立するために、

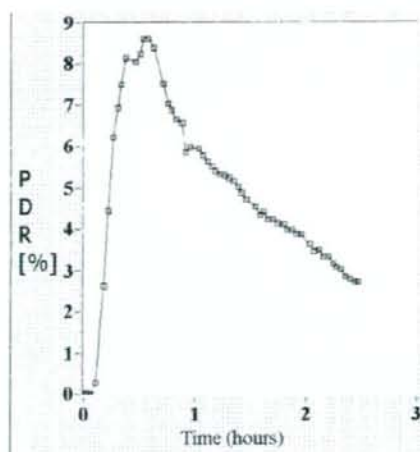


図 2

^{13}C -ジペプチド (Benzol-L-Tyrosyl-[1- ^{13}C]alanine : 以下, ^{13}C -BTA)を用いたリアルタイム呼気テストの基礎的検討を行った. 健康人に 300 mg の ^{13}C -BTA を経口投与し, プレス ID にて呼気中の ^{13}C を測定した. 呼気中の ^{13}C は 30~60 分でピーク値に達し, すみやかに消失した. ^{13}C -ジペプチド (Benzol-L-Tyrosyl-[1- ^{13}C]alanin : 以下, Bz-Try-Ala)あるいは ^{13}C -中性脂肪は, 胃の中では分解されず膵液中に含まれる carboxypeptidase で分解され消化管より吸収・代謝され, 最終的に呼気中に $^{13}\text{CO}_2$ として排出される¹⁾. 中村ら²⁾は膵切除術後, 慢性膵炎などの膵外分泌機能不全の患者では, 呼気中のピーク値に達するまでの時間が延長し, また, ピーク値も低かったとしている. また, 肝硬変例では 22%, 糖尿病例では 5% において膵外分泌機能不全が存在しなくてもピーク値が低くなる症例が存在したとしている. 膵切除術後の膵外分泌機能を評価するうえで, 十分に考慮すべき合併症であると考えられる.

安全で簡便な膵外分泌機能測定法が確立できれば, 膵切除術後の膵機能評価, 消化酵素剤の投与の増減, 吸収バランスにもとづいた食事計画などの介入により栄養状態の評価と膵機能評価の相関の評価に有用である.

E. 結論

^{13}C を用いたリアルタイム膵外分泌機能測定

方法は, 非侵襲的な検査方法として有用である.

F. 参考文献

1. Kohno T, et al: Synthetic ^{13}C -dipeptide breath test for the rapid assessment of pancreatic exocrine insufficiency in rats. *Scand J Gastroenterol* 42: 992-999; 2007.
2. 松本敦史, 野木正之, 柿崎綾女, 佐藤江里, 松橋有紀, 田中 光, 柳町 幸, 丹藤雄介, 小川吉司, 増田光男, 中村光男. 呼気試験による膵外分泌昨日検査法の可能性. *胆膵の生理機能* 24: 33-36; 2008.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 江川新一, 元井冬彦, 乙供 茂, 阿部 永, 岡田恭穂, 力山敏樹, 片寄 友, 海野倫明. 膵頭十二指腸切除術の再建; 吻合法を中心に. *消化器外科* 2008; 31: 1255-1261. (2008年7月)
- 2) Sakata N, Egawa S, Motoi F, Mikami Y, Ishida M, Aoki T, Ottomo S, Fukuyama S, Rikiyama T, Katayose Y, Goto M, Unno M. Institutional indications for islet transplantation after total pancreatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2008) 15: 488-492. (平成20年10月)
- 3) 有明恭平, 森川孝則, 大塚英郎, 元井冬彦, 佐藤 俊, 富永 剛, 江川新一, 海野倫明. 小腸腸間膜内に広範囲にわたり穿破した壊死性膵炎後膵仮性嚢胞に対する1手術例. *日本腹部救急医学会雑誌* 28: 969-972; 2008. (平成20年10月)

2. 学会発表

- 1) 江川新一, 佐藤 学, 原田昭彦, 蝦名宜男, 福山尚治, 元井冬彦, 海野倫明. 慢性膵炎仮性嚢胞内仮性動脈瘤. 第80回日本肝胆膵外科学会(山形, ポスター, 平成20年5月)
- 2) 江川新一, 元井冬彦, 乙供 茂, 坂田直昭, 岡田恭穂, 三上幸夫, 福山尚治, 力山敏樹, 片寄 友, 海野倫明: 膵尾部仮性嚢胞に対する再手術時の最小膵切除と

脾空腸吻合. 第108回日本外科学会定期学術集会(長崎, ビデオ, 平成20年5月)

- 3) Y. Kitamura, S. Egawa, K Ariake, S. Maeda, S. Ottomo, H. Hayashi, H. Abe, T. Morikawa, T. Okada, T. Onogawa, H. Yoshida, K. Yamamoto, F. Motoi, T. Rikiyama, Y. Katayose, M. Unno.: Reoperation for Frey procedure; A proposal of new modification. IAP-EPC Joint Meeting (ウーズ(ポーランド), ポスター, 平成20年6月)
- 4) 有明恭平, 森川孝則, 大塚英郎, 元井冬彦, 佐藤 俊, 富永 剛, 江川新一, 海野倫明: 小腸腸間膜内に広範囲にわたり穿破した壊死性脾仮性嚢胞に対する1手術例. 第63回日本消化器外科学会定期学術集会(札幌, 口演, 平成20年7月)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし