

(倫理面への配慮)

患者からの採血，臨床因子の解析については十分な説明に基づく同意(口頭および書面によるインフォームドコンセント)を得て行い，個人情報保護に十分に配慮した。

### C. 研究結果

現在までに収集した膵液は17例である。内容は正常例が5例，慢性膵炎が9例(うち，膵石を認めた慢性膵炎が8例，膵石を認めなかった慢性膵炎が1例)，閉塞性膵炎が3例である。

図1に膵液のSDS-PAGE分離像を示す。正常膵液3例，慢性膵炎膵液5例，閉塞性膵炎膵液3例の結果である。これらを検討すると66.4 kDa付近に膵炎症例特異的なバンドが観察され，また，膵炎において発現が増強されているように見える濃いバンドが観察された。図2に正常膵液の逆相クロマトグラフィー解析結果を，図3に慢性膵炎膵液の逆相クロマトグラフィー解析結果を示す。両者を比較すると泳動パターンは相似しているが，正常膵液と慢性膵炎膵液にはピークの高さの違いや後者特異的なピークが観察された。今後，個々の膵液についてそれぞれのパターンを解析の上，蛋白質を同定する予定である。図4には膵石のSDS-PAGE分離像の1例を示す。

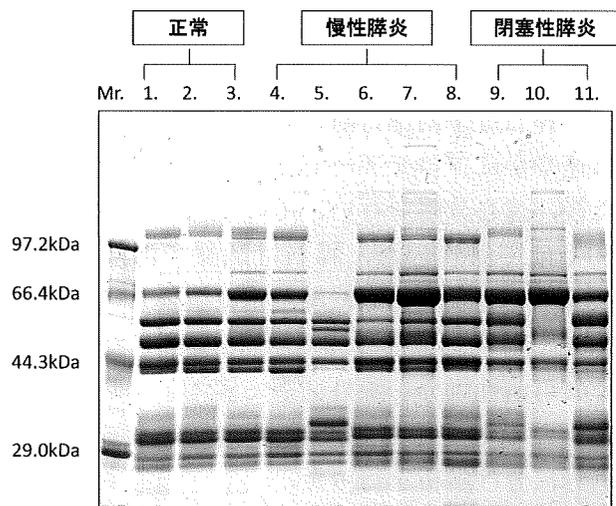


図1 膵液のSDS-PAGE分離像

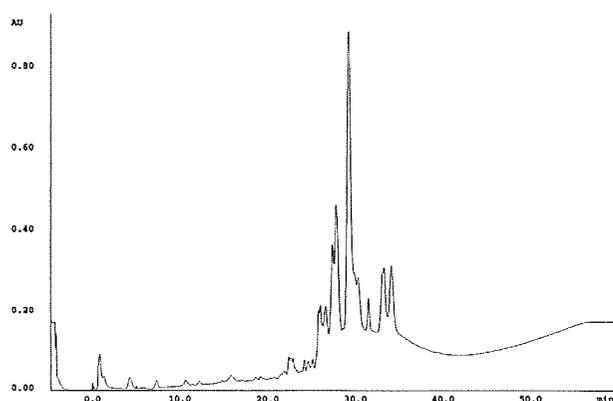


図2 正常膵液の逆相クロマトグラフィー

果を，図3に慢性膵炎膵液の逆相クロマトグラフィー解析結果を示す。両者を比較すると泳動パターンは相似しているが，正常膵液と慢性膵炎膵液にはピークの高さの違いや後者特異的なピークが観察された。今後，個々の膵液についてそれぞれのパターンを解析の上，蛋白質を同定する予定である。図4には膵石のSDS-PAGE分離像の1例を示す。

### D. 考察

膵液は消化酵素と高濃度の重炭酸イオンを含むアルカリ性の液体であり，含有される蛋白質のそのほとんどが酵素蛋白であり，それ以外の蛋白質の含有は少量である。膵疾患における膵液中の電解質や蛋白質の組成変化は古くから知られており，例えば膵癌において膵液中のラクトフェリンが低値を示したり<sup>3,4)</sup> IPMNにおいて膵液中の膵分泌性トリプシンインヒビターが高値となる<sup>5)</sup>などの報告がされている。また，慢性膵炎に関してはその膵液中のラクトフェリ

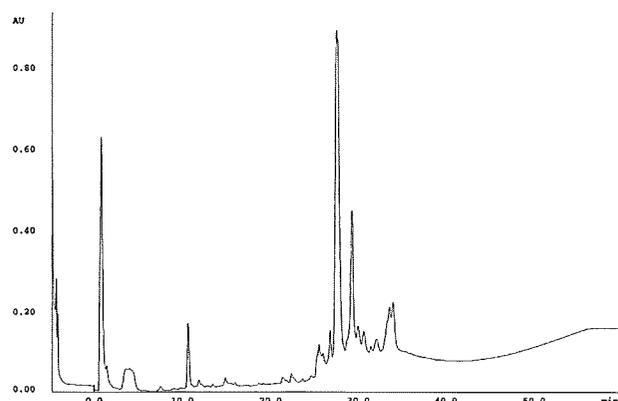


図3 慢性膵炎膵液の逆相クロマトグラフィー

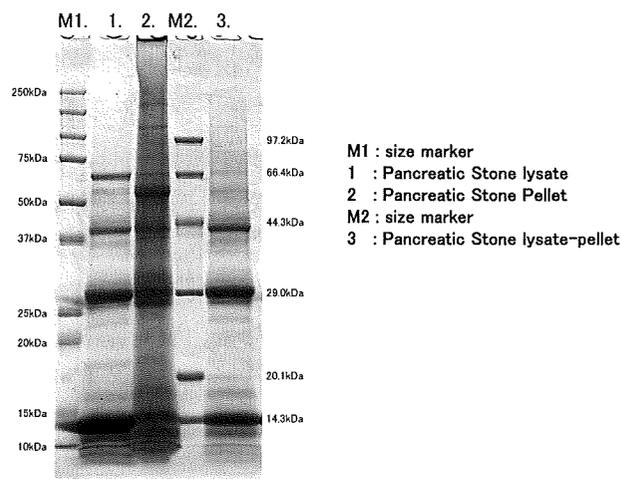


図4 膵石のSDS-PAGE分離像

ン濃度が高値であることは以前より報告されているが<sup>3,6)</sup>、膵石の生成過程も含めて、慢性膵炎を形成するに至る、あるいは膵石を形成するに至るまでの、何らかの膵液成分の未知の変化が存在する可能性があると思われる。

一方、近年特定の組織に発現する蛋白質を網羅的に解析するプロテオーム解析が注目され、解析技術の発展に伴い新規疾患特異的蛋白質の検索が試みられその成果も報告されている<sup>7)</sup>。

今回われわれはこの点に着目し、慢性膵炎特異的な蛋白質の同定を試みたが、現在までの解析では新規蛋白質の同定までは至っていない。今後症例の積み重ねにより何らかの新規知見が得られると考えている。

## E. 結論

正常膵液と慢性膵炎膵液、閉塞性膵炎膵液において含有蛋白質の内容・含有量に差異が存在した。これらの解析により疾患の発症機序を解明できる可能性があると考えられる。今後さらに症例を集積し詳細な解析・検討を行う予定である。

## F. 参考文献

1. 佐藤賢一, 下瀬川徹: 疾患と膵液分泌・膵液組成の変化. 胆と膵 29: 739-743, 2008.
2. 北川元二, 成瀬 達, 早川哲夫: 膵石の蛋白成分と微細構造. 肝胆膵 58: 437-445, 2009.
3. Fedail SS, Harvey RF, Salmon PR, Read AE: Radioimmunoassay of lactoferrin in pancreatic juice as a test for pancreatic diseases. Lancet. 28: 181-182, 1978.
4. Fedail SS, Harvey RF, Salmon PR, Brown P, Read AE: Trypsin and lactoferrin levels in pure pancreatic juice in patients with pancreatic disease. Gut. 20: 983-986, 1979.
5. 白井嘉彦, 山口武人, 曾川一幸, 須永雅彦, 石原 武, 太和田勝之, 瀬座勝志, 土屋 慎, 酒井裕司, 須藤研太郎, 中川彰彦, 朝長 毅, 税所宏光, 野村文夫: 膵液中のバイオマーカー蛋白検索の将来性. 胆と膵 27: 171-174, 2006
6. Hayakawa T, Harada H, Noda A, Kondo T: Lactoferrin in pure pancreatic juice in chronic pan-

creatitis. Am J Gastroenterol. 78: 222-224, 1983.

7. Rosty C, Christa L, Kuzdzal S, Baldwin WM, Zahurak ML, Carnot F, Chan DW, Canto M, Lillemoe KD, Cameron JL, Yeo CJ, Hruban RH, Goggins M.: Identification of hepatocarcinoma-intestine-pancreas/pancreatitis-associated protein I as a biomarker for pancreatic ductal adenocarcinoma by protein biochip technology. Cancer Res. 62: 1868-1875, 2002.

## 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

## 膵機能低下と NAFLD および NASH の発生機序に関する研究

研究報告者 伊佐地秀司 三重大学大学院肝胆膵・移植外科学 教授

共同研究者

加藤宏之，種村彰洋，村田泰洋，信岡 祐，安積良紀，岸和田昌之，水野修吾，臼井正信，櫻井洋至，田端正己（三重大学大学院肝胆膵・移植外科学）

### 【研究要旨】

膵機能低下に伴う非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) および非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の発生機序と治療法を明らかにする目的で、膵頭十二指腸切除後の症例を対象として本研究を行った。

対象と方法：膵頭十二指腸切除 (PD) 54 例を対象とし、術後 CT 値が 40 HU 以下となった症例を NAFLD と定義し、NASH の診断は肝生検にて行った。NAFLD 発生例は、20 例 (37.0%) でうち NASH は 2 例であった。NAFLD 発生例 20 例を、膵酵素大量投与群 (12 例) と、通常量投与群 (8 例) に分けて、NAFLD の寛解率 (CT 値が 40 HU 以上に改善した率) と治療後の栄養状態を比較した。なお NAFLD 発生例 3 例において、1 日便中脂肪量を測定した。

結果：NAFLD 寛解率は膵酵素大量投与群では 91.7% (11/12) と高率であったが、通常量投与群では 12.5% (1/8) にすぎなかった ( $p < 0.01$ )。総アルブミン値、総コレステロール値などの栄養学的指標も大量投与群では有意な改善が得られた。

結論：PD 後の膵機能低下において NAFLD が高率に発生し、NAFLD 発生例では著明な脂肪吸収障害が認められ、これらに膵酵素大量補充療法を行うと NAFLD の寛解が得られた。このことから膵機能低下に伴う脂肪吸収障害が NAFLD の発生機序の一因であると考えられた。

### A. 研究目的

われわれはこれまで、膵機能低下に伴う NAFLD および NASH の発生機序を解明する目的で、膵広範切除 (膵頭十二指腸切除：PD) 症例を対象に NAFLD 発生にかかわる各種因子を検討し、術後 NAFLD 予測スコアを作成した<sup>1)</sup>。スコアが 7 点以上では 90% 以上の確率で術後 NAFLD を発生することを明らかにしている。

そこで今回 NAFLD の発生機序として脂肪吸収障害に着目し、PD 後 NAFLD 発生例を対象として、1 日便中脂肪排出量を測定するとともに、膵酵素大量補充療法後の NAFLD 寛解率と栄養学的指標の変化について検討した。

### B. 研究方法

2005 年 4 月から 2008 年 10 月までに当科にて施行した PD 症例 54 例 (平均年齢 66.9 歳，男：女 = 38 : 16，膵癌 27 例，IPMN 13 例，胆管癌 7 例，その他 7 例) を対象とし、術後 CT 値が

40 HU 以下となった症例を NAFLD と定義し、NASH の診断は肝生検にて行った。

NAFLD 発生例は、20 例 (37.0%) で、うち NASH は 2 例であった。NAFLD 発生例 20 例を、膵酵素大量投与群 (12 例) と、通常量投与群 (8 例) に分けて、NAFLD の寛解率 (CT 値が 40 HU 以上に改善した率) と治療後の栄養状態を比較した。なお NAFLD 発生例 3 例において、膵酵素補充療法を一旦中止した後 1 週間後に VandeKamer 法を用いて 1 日便中脂肪量を測定した。

膵酵素大量投与群では膵酵素剤 (パンクレアチンまたはペリチーム) の投与量は  $8.6 \pm 3.1$  g (6~12 g) で、通常量投与群では、投与量は  $2.1 \pm 0.9$  g (1.5~3 g) であった。両群の群分けについては、担当医の判断により NAFLD の発生が判明した時点で膵酵素量を増量した症例と、増量しなかった症例とで行われた。

2 群間の検定には t 検定もしくは  $X^2$  検定を用い  $p < 0.05$  で有意差ありと判定した。

表1 PD後3カ月以上経過例における1日便中脂肪排出量(消化酵素投与中止後1週間目)

症例	疾患	術式	NAFLD score	NAFLDの有無	便中脂肪排出量	予想排出カロリー
60歳女性	膵癌	門脈合併 SSPPD	8	あり	68 g	612 kcal/日
70歳女性	膵癌	門脈合併 SSPPD	8	あり	45 g	415 kcal/日
72歳女性	IPMC	PD	7	あり	52 g	468 kcal/日

脂肪便の定義：5 g/day 以上の便中脂肪排泄

### C. 研究結果

NAFLD 発生例 3 例の便中 1 日脂肪排泄量を表 1 に示す。3 例とも脂肪便の定義である 5 g/日をはるかに超える大量の脂肪排泄が認められ、予測カロリー排出に換算すると 500 kcal/日前後にも及んでいることが分かった。

膵酵素大量投与群と通常量投与群における投与前後の CT 値の変化をみると、膵酵素大量投与群では CT 値が 40 HU 以上に改善した症例は 11 例であり、すなわち、NAFLD 寛解率は 91.7% と高率であった。一方、通常量投与群では NAFLD 寛解率は 12.5% にすぎなかった ( $p < 0.01$ ) (図 1)。

代表的な症例を図 2 に示す。IPMN に対して幽門輪温存膵頭十二指腸切除を施行した症例であるが術前 CT では NAFLD は認めていない。しかし術後 32 日目に CT で高度 NAFLD が認められ、かつ肝機能異常を認めたため肝生検を行い NASH と診断された。膵酵素大量補充療法(パンクレアチン 9 g)を行ったところ、術後 12 ヶ月目には NAFLD の寛解が得られた。

さらに、総アルブミン値、総コレステロール値などの栄養学的指標についても検討したところ、大量投与群では有意な改善が得られたが、通常量投与群では投与前後でほとんど改善がみられなかった(図 3)。

### D. 考察

NAFLD 及び NASH の疾患概念<sup>2,3)</sup>は近年、注目を集めているが、膵機能低下と NAFLD および NASH 発生機序に関する研究はほとんどなされておらず、一度発症すると確立された治療法もないのが現状である。また NAFLD の中でも進行性の NASH を発症した場合は最終的には不可逆的な肝硬変に至ることが知られており、極めて厳重な管理が必要である。

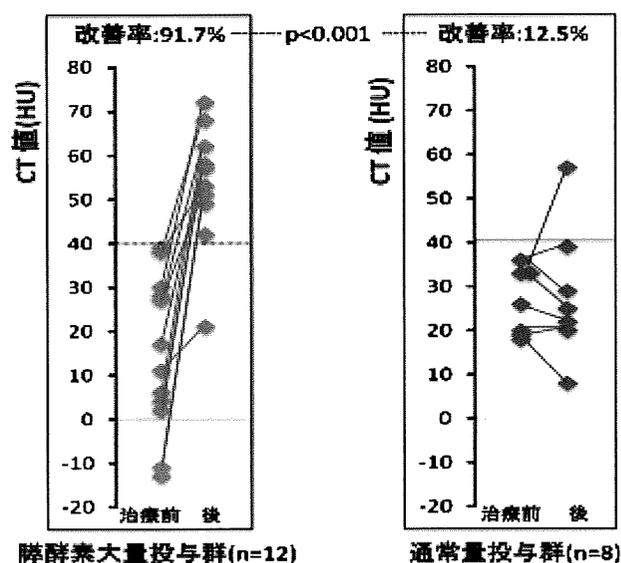


図1 膵酵素大量投与群と通常量投与群における投与前後のCT値の変化

膵機能低下に伴う NAFLD の発生機序についてまったく解明されていないが、われわれは膵外分泌機能低下に伴う脂肪吸収障害が誘因で脂肪酸欠乏状態となり、肝において糖質から脂肪への変換が著明となり、肝への脂肪沈着が亢進するという機序を想定している。われわれは、膵機能低下に伴う NAFLD の発生機序を解明する目的で、膵広範切除(膵頭十二指腸切除)症例を対象に NAFLD 発生にかかわる各種因子を解析したところ、危険因子として 1. 膵癌、2. 膵切離線、3. 術後下痢、の 3 項目が挙げられた<sup>1)</sup>。これらの NAFLD 危険因子がどのように NAFLD 発生にかかわっているか詳細な機序は不明であるが、以下のような仮説を立てている。まず、1. 膵癌に関しては病変が膵管を閉塞させることにより尾側膵の慢性膵炎とそれに伴う膵萎縮を引き起こし、これが引き金となって膵内外分泌能を低下させることが NAFLD 発生の一因となると考えられる。2. 膵切離線に関しては膵切除量を反映しており、膵

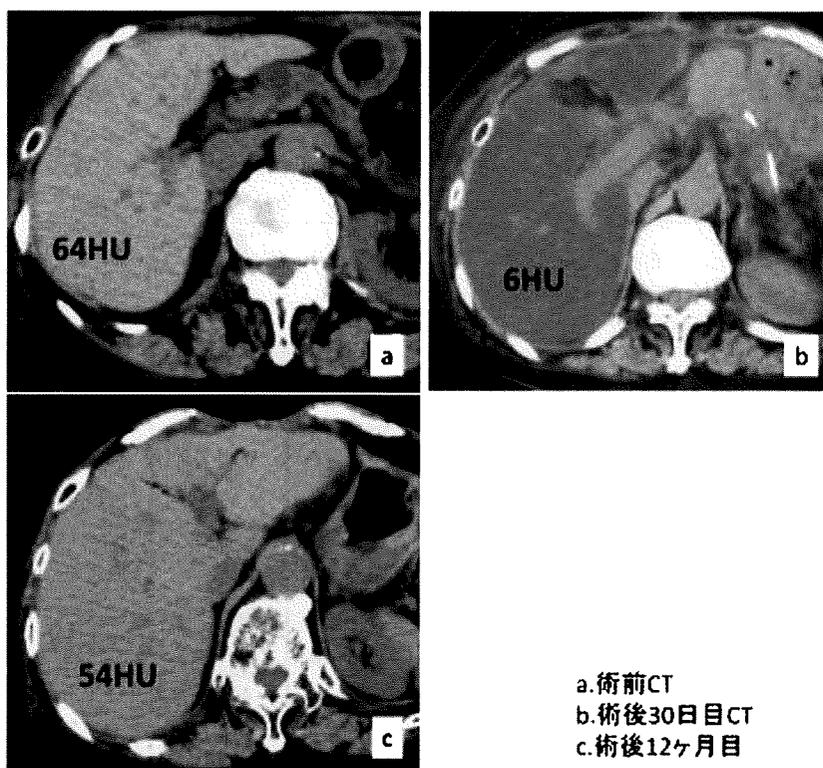


図2 膵頭部 IPMN に対して幽門輪温存膵頭十二指腸切除後 NASH 発症例の CT  
 a. 術前：異常なし b. 術後32日目：肝生検にて NASH と診断 c. 術後12ヶ月目(膵酵素大量投与後)

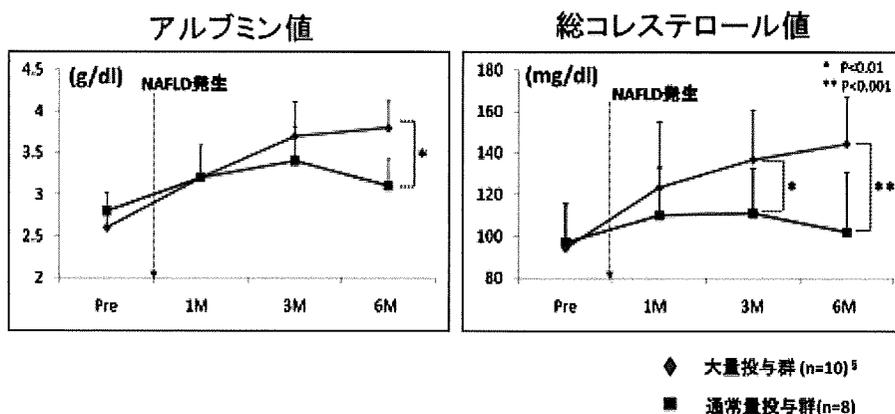


図3 膵酵素大量投与群と通常量投与群における投与前後のアルブミン値および総コレステロール値の変動

切除量の増加は直接的に膵機能の低下につながると考えられる。3. 術後下痢に関しては SMA 周囲神経叢郭清に伴う神経性下痢，膵外分泌機能低下による脂肪吸収障害，脂肪便などが主要因であり，この脂肪吸収障害が肝での糖質から脂肪への変換を亢進させていると考えられる。

NAFLD から NASH へと移行する機序としては慢性下痢などによる腸粘膜の萎縮により，bacterial translocation が誘発され，経門脈的にエンドトキシンが肝に流入し Kuppfer 細胞の活性化により NASH を引き起こすと考えられる。

特に，脂肪便に関しては今回の研究で PD 後 NAFLD を発生した症例において大量の便中脂肪排出がみられることが判明した。すなわち，PD 後膵外分泌機能が低下し，さらに膵酵素補充療法が適切に行われないと，便中の脂肪排泄が著明となり体内の脂肪酸が欠乏し，飢餓状態となるため肝で糖質から脂肪への変換が亢進し，肝への脂肪沈着が増化する。これが他の消化管手術に比べて，膵頭十二指腸切除が高率に術後 NAFLD を発生させる機序であると考えられる。

膵機能低下に伴う NAFLD の治療に関して

は確立された strategy はないといわれてきたが、今回の研究から膵大量補充療法が極めて有用であることが判明した。Tanaka からも慢性膵炎に伴う膵機能低下が原因で発症した NASH に対して膵外分泌酵素補充が有効であった症例を報告している<sup>4)</sup>。当科でも PD 施行後は経口摂取開始とほぼ同時期よりルーチンで膵外分泌酵素剤の経口投与 (1.5~3 g/day) を開始しているが、本研究が示すように術後 NAFLD の予防には至っていなかった。しかし NAFLD 発生後に膵酵素剤の増量が行われた症例では実に 91% で NAFLD の寛解が得られているのみならず、血清アルブミン値や総コレステロール値などの栄養学的指標も有意に改善されていた。また当科で PD 後肝生検にて NASH と診断された 2 症例も大量膵酵素投与によって CT 所見上、寛解を得ることができた。これらの結果から、PD 後、特に危険因子を含む症例では保険適応内の通常量投与では十分ではなく 9~12 g/day の大量投与が必要であることが判明した。

また膵酵素大量補充療法だけではなく、術後早期よりインスリン補充療法を行うことで脂肪肝の発生率を低下させるという報告<sup>5,6)</sup>や経腸栄養を経静脈栄養と併施して栄養管理を行ったほうが脂肪肝の発生を抑制できたという報告<sup>7)</sup>も認めるため、このような栄養管理は積極的に行うべきである。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<sup>5,8,9)</sup>。

## E. 結論

PD 後の膵機能低下において NAFLD が高率に発生し、NAFLD 発生例では著明な脂肪吸収障害が認められ、これらに膵酵素大量補充療法を行うと NAFLD の寛解が得られた。このことから膵機能低下に伴う脂肪吸収障害が NAFLD の発生機序の一因であると考えられた。

## F. 参考文献

1. Kato H, Isaji S, Azumi Y. Development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) after pancreaticoduodenectomy: proposal of a postoperative NAFLD scoring system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009. [Epub ahead of print]
2. 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
3. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al: Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-1419
4. Tanaka N et al. Pancreatic exocrine insufficiency: a rare cause of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 245-6
5. 木田英也. 膵広範切除後の亜鉛代謝の研究. *膵臓* 1991; 6: 15-27
6. 水本龍二, 喜多豊志. 膵切除後糖尿病. *外科治療* 1986; 55: 843-850
7. 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—. *膵頭十二指腸切除術. 消化器外科* 1988; 11: 475-482
8. 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
9. Kato K, Isaji S, Kawarada Y, Hibasami H, Nakashima K. Effect of zinc administration on pancreatic regeneration after 80% pancreatectomy. *Pancreas.* 1997; 14: 158-65

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kato H, Isaji S, Azumi Y. Development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) after pancreaticoduodenectomy: proposal of a postoperative NAFLD scoring system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009. [Epub ahead of print]
- 2) 岸和田昌之, 加藤宏之, 伊佐地秀司: 【胆膵診療における薬物療法のすべて 予防

的投与から治療まで】膵頭十二指腸切除術における周術期・術後管理の薬物治療. 2009; 30: 6. 591-595

- 3) 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
- 4) 伊佐地秀司. 膵疾患における亜鉛の有用性: 治療 2009; 91: 63-69

## 2. 学会発表

- 1) 加藤宏之, 伊佐地秀司, 信岡 祐, 安積良紀, 岸和田昌之, 濱田賢司, 水野修吾, 臼井正信, 櫻井洋至, 田端正己: 病態栄養からみた膵疾患の栄養療法 膵切除後 NAFLD および NASH の発生危険因子の解析と術後積極的栄養療法の効果について. 第40回日本膵臓学会大会 横浜 2009.7/30-31
- 2) 加藤宏之, 伊佐地秀司, 信岡 祐, 安積良紀, 岸和田昌之, 濱田賢司, 水野修吾, 臼井正信, 櫻井洋至, 田端正己: 消化器外科周術期における栄養療法の進歩 膵切除後 NAFLD 及び NASH 発生の予防と治療 周術期栄養療法の観点から. 第64回日本消化器外科学会学術集会 大阪 2009.7/16-18
- 3) 加藤宏之, 伊佐地秀司, 信岡 祐, 安積良紀, 岸和田昌之, 濱田賢司, 水野修吾, 臼井正信, 櫻井洋至, 田端正己: 膵切除後 NAFLD および NASH の発生は予測できるのか? ~Postoperative NAFLD scoring system 作成の試み~. 第21回肝胆膵外科学会・学術集会 名古屋. 2009.6/10-12
- 4) H. Kato, S. Isaji, Y. Murata, Y. Nobuoka, Y. Azumi, M. Kishiwada, T. Hamada, S. Mizuno, M. Usui, H. Sakurai, and M. Tabata. Pancreatic cancer is a significant risk factor in the development of NAFLD/NASH after pancreaticoduodenectomy. American pancreatic association annual meeting Honolulu. 2009.10/31-11/3

## 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

## 簡易膵外分泌機能検査法—PFD 試験と呼気試験との比較—

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, 丹藤雄介, 柳町 幸, 田中 光, 松橋有紀, 佐藤江里, 近澤真司, 今 昭人  
(弘前大学大学院医学研究科)

### 【研究要旨】

我々は、従来の簡易膵外分泌機能検査法である PFD (pancreatic function diagnostic) 試験<sup>1)</sup>と Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-<sup>13</sup>C]Alanine<sup>2)</sup>を用いた呼気検査法との比較を行った。呼気検査法では  $\Delta^{13}\text{CO}_2$  (%) ピーク値が健常者の Mean-1.5SD (41.2%) 以下となる場合、PFD 試験では 6 時間蓄尿による PABA 排泄率が健常者の Mean-1.5SD (68.0%) 以下となる場合をそれぞれ陽性とし、膵外分泌機能不全と診断する事にした。36 例(膵疾患を有する 9 例および膵疾患を認めない 27 例)を対象に両検査法を施行した。また腎機能低下例では PFD 試験で正確に評価する事ができない<sup>3)</sup>ため、血清クレアチニン値 1.0 mg/dl 以上の例を除外した。膵疾患を有する 9 例は、全例が両試験で陽性を示した。一方、膵疾患の無い 27 例のうち、呼気試験では 2 例、PFD 試験では 5 例が偽陽性を示した。PFD 試験で偽陽性を示した 5 例のうち 4 例では PFD 試験終了直後に腹部超音波検査法にて残尿量を計測したが、偽陽性例では全例が 50 ml 以上の残尿を認めた。PFD 試験で偽陽性を示した原因の一つとして残尿による影響が考えられた。

### A. 研究目的

本邦では、食事による脂肪摂取量が 40 g/day 以上で、糞便中脂肪排泄量 5 g/day 以上の場合を脂肪便と診断し、膵性消化吸収不良によって脂肪便を来す場合を、膵外分泌機能不全と定義している<sup>4)</sup>。Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-<sup>13</sup>C]Alanine を用いた呼気膵外分泌機能検査法は、膵外分泌機能不全を診断するための検査法であり、Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-<sup>13</sup>C]Alanine 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<sup>5)</sup>。膵外分泌機能不全患者では、Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-<sup>13</sup>C]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る。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することで、感度・特異度とも良好な結果を得ている<sup>3)</sup>。

一方、PFD (pancreatic function diagnostic) 試験は臨床で広く行われている簡易膵

外分泌機能検査法であり、6 時間蓄尿による代謝物(PABA)の尿中排泄量により判定される。腎機能低下例では排泄遅延による検査成績への影響があり正確に診断できない事が知られていた<sup>3)</sup>が、これまで膀胱機能に関しては、あまり考慮されていなかった。そこで今回我々は、排尿障害による影響も考慮し両試験を比較した。

### B. 研究方法

弘前大学医学部付属病院および関連病院の通院患者及び入院患者を対象に今回の検討を行った。膵疾患を有する 9 例〔男性 7 例、女性 2 例、59.0 ± 11.0 歳、慢性膵炎 5 例、膵頭十二指腸切除 2 例、膵尾部切除 1 例、膵管内乳頭粘液性腫瘍術後 1 例〕および膵疾患の無い 27 例〔男性 15 例、女性 12 例、59.1 ± 13.9 歳、2 型糖尿病 19 例、1 型糖尿病 3 例、脳梗塞 3 例、原発性アルドステロン症 1 例、健常 1 例〕を対象とした。

また PFD 試験では腎機能低下例で排泄遅延による検査成績への影響があり正確に診断でき

ない事が知られていたため、血清クレアチニン 1.0 mg/dl 以上の例を除外した。

呼吸腺外分泌機能検査法は以下のように施行した。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-<sup>13</sup>C]Alanine 300 mg を溶解した 100 ml 溶液を被験者に経口投与し、その後水 200 ml 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。検体は赤外分光分析装置 UBiT-IR300 を用いて測定され、呼気中 <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> の <sup>12</sup>CO<sub>2</sub> に対する割合 (<sup>13</sup>CO<sub>2</sub> 存在比) 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 (%) をもとに診断した。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、即ち腺外分泌機能不全と診断することで、感度・特異度とも良好な結果を得ている<sup>5)</sup>。

また呼吸腺外分泌機能検査法で偽陽性と思われた例には、同じ mol 数の [1-<sup>13</sup>C]Alanine を使用した呼吸試験および <sup>13</sup>C-acetate による呼吸胃排出能検査法<sup>6)</sup> を追加した。

呼吸胃排出能検査法は以下のように施行した。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 <sup>13</sup>C-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。 $\Delta^{13}\text{CO}_2$  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  $\pm$  1.5SD (26.8~96.0分) を正常範囲として評価した<sup>6)</sup>。

PFD 試験は以下のように施行した。早朝空腹時、被験者に完全排尿させ、その一部を採取した。その後 BT-PABA 500 mg を 200 ml の水と共に服用させ、十分な水分摂取を促し、6時間後までの全尿を採取、尿中 PABA 排泄量の総和をもとに尿中排泄率を算出し、これをもとに診断した。これまでの我々の便中脂肪排泄量および PFD 試験の検査結果をもとに、6時間蓄尿による PABA 排泄率が健常者の Mean-1.5SD (68.0%) 以下となる場合を陽性とし、腺外分泌機能不全と診断する事にした。

また腺疾患の無い27例中15例に対し、PFD 試験終了直後に超音波検査法を行い、膀胱内の残尿量を測定した。残尿量 (ml) は、最大縦径 (cm)  $\times$  最大横径 (cm)  $\times$  最大前後径 (cm)  $\times$  1/2 から求めた<sup>7)</sup>。

・倫理面への配慮

Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-<sup>13</sup>C]Alanine 呼吸試験を実施するにあたり、弘前大学大学院医学研究科倫理委員会に「安定同位体 <sup>13</sup>C-診断薬による消化吸収・代謝機能検査法の開発」について倫理審査申請を行い、Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-<sup>13</sup>C]Alanine, [1-<sup>13</sup>C]Alanine, <sup>13</sup>C-acetate を含む <sup>13</sup>C-診断薬を用いた臨床試験を行う許可を得た。

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。

また呼吸 <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> 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

腺疾患を有する9例では、呼吸腺外分泌機能検査法における  $\Delta^{13}\text{CO}_2$  ピーク値、PFD 試験における尿中 PABA 排泄率ともに基準値よりも低値(陽性)であり、腺外分泌機能不全と考えられた(図1)。一方、腺疾患の無い27例では、両試験で陽性を示す例を認めなかったが、2例(いずれも2型糖尿病例)で呼吸腺外分泌機能検査法のみ陽性、5例(2型糖尿病4例、脳梗塞1例)でPFD試験のみ陽性を示し(図1)、いずれも偽陽性と考えられた。その後、呼吸腺外分泌機能検査法で陽性であった2例に対し、同じ mol 数の [1-<sup>13</sup>C]Alanine を使用した呼吸試験および <sup>13</sup>C-acetate による呼吸胃排出能検査法<sup>6)</sup> を施行した。1例では呼吸胃排出能検査法で Tmax : 180分と遅延しており胃排出能低下があると考えられた。1例では呼吸腺外分

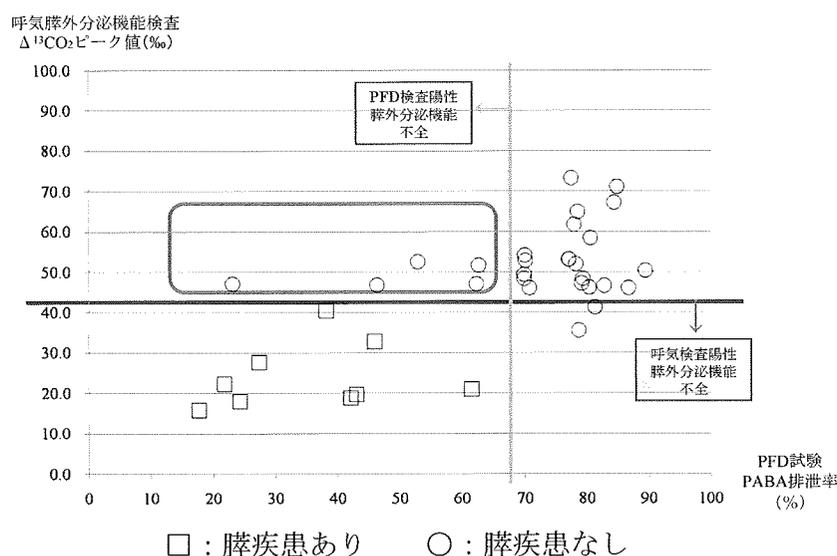


図1 呼気検査法とPFD試験の比較

表1 PFD試験後の残尿量評価(15例)

	呼気試験 Δ <sup>13</sup> CO <sub>2</sub> ピーク値(%)	PFD試験 尿中PABA排泄率(%)	残尿量(mL)
77歳女性 2型糖尿病	46.7	46.2	181.7
75歳女性 2型糖尿病	51.6	62.5	98.7
74歳男性 脳梗塞	47.0	23.0	162.0
72歳男性 2型糖尿病	52.4	52.8	53.9
71歳女性 2型糖尿病	50.3	89.3	2.04
67歳男性 2型糖尿病	52.7	70.0	8.94
65歳女性 2型糖尿病	58.3	80.4	87.9
61歳男性 2型糖尿病	48.2	79.2	0.0
60歳女性 2型糖尿病	53.0	77.0	18.6
59歳男性 2型糖尿病	46.5	82.7	14.4
57歳男性 2型糖尿病	35.4	78.6	59.9
51歳女性 アルドステロン症	73.2	77.4	0.0
46歳男性 脳梗塞	54.0	69.9	8.21
43歳女性 1型糖尿病	61.6	77.8	0.0
17歳男性 1型糖尿病	41.2	81.2	0.0

泌機能検査法における Δ<sup>13</sup>CO<sub>2</sub> ピーク値：34.9 (%)に対し、同じ mol 数の [1-<sup>13</sup>C]Alanine を使用した呼気試験での Δ<sup>13</sup>CO<sub>2</sub> ピーク値：32.8 (%)と同様に低値を示し肝での Alanine 代謝能低下が考えられた。

また、腺疾患の無い15例(PFD試験陽性例4例を含む)に対して施行した残尿量測定の結果、PFD試験偽陽性4例の全例で50 ml以上の残尿を認めた(表1)。

#### D. 考察

呼気試験では、腺疾患を認めない27例中2例(7.4%)に Δ<sup>13</sup>CO<sub>2</sub> ピーク値の低下を認め偽陽性と考えられた。その後2例に対し、同じ mol 数の [1-<sup>13</sup>C]Alanine を使用した呼気試験および <sup>13</sup>C-acetate による呼気胃排出能検査法<sup>6)</sup>を施行した結果、1例は胃排出能低下、1例は Alanine 代謝能低下が疑われ、これらの影響により偽陽性を呈したものと考えられた。

PFD試験では、腺疾患の無い27例中5例

(18.5%)でPFD試験陽性, 即ちPABA尿中排泄率低下を認め, 偽陽性と考えられた.

膵疾患の無い例のうち15例(PFD試験陽性例4例を含む)では残尿量測定を施行したが, PFD試験陽性(偽陽性と思われる)例のみで50ml以上の残尿を認めた. このためPFD試験で疑陽性を呈する場合, 残尿が1つの原因であると考えられた.

長期血糖コントロール不良の糖尿病患者では神経性膀胱機能異常を効率に合併し<sup>8)</sup>, また高齢者では膀胱排尿筋収縮力低下, 前立腺肥大症等により尿排出障害を来しやすく<sup>5)</sup>, 残尿を認めることによりPFD試験に影響を及ぼす可能性がある.

## E. 結論

PFD試験は腎機能低下だけでなく膀胱機能低下の影響も受けるため, 尿排出障害を認める事の多い糖尿病患者や高齢者では, 偽陽性を呈しやすい.

一方, 呼気膵外分泌機能検査法は泌尿器系の影響を受けないため, 特に高齢者や糖尿病患者では, PFD試験よりも正確に膵外分泌機能不全を診断する事が可能であり, より優れた検査法と考えられる.

## 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*, 69: 572-578, 1978
2. 石井敬基, 河野 匡, 伊藤あすか, 他: <sup>13</sup>C-ジペプチド(Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-<sup>13</sup>C]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
3. 竹内 正, 平沢 豊: 正常値・異常値—PFD試験. *総合臨床*, 34: 2028-2030, 1985
4. 中村光男: 脂肪便の診断法. 竹内正(監), 加嶋敬(編), *臨床医のための膵性脂肪便の知識*. 1988, 医学図書出版, 東京
5. 松本敦史, 柳町 幸, 中村光男, 他: Benzoyl-

L-Tyrosyl-[1-<sup>13</sup>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. *消化と吸収*, 30(2): 31-34, 2007

6. 渡辺 拓, 中村光男, 梶 麻子, 他: <sup>13</sup>C-acetste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. *<sup>13</sup>C医学*, 10: 12-13, 2000
7. 岡村菊夫: 頻尿・失禁—高齢者の排尿(蓄尿・尿排出)障害に対する評価・診断・治療. *総合臨床*, 52: 2126-2134, 2003
8. 日本糖尿病学会編: *糖尿病専門医研修ガイドブック改訂第3版*. 診断と治療社, 東京, 2006

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 松本敦史, 丹藤雄介, 柳町 幸, 中村光男: 膵外分泌機能検査 <sup>13</sup>C呼気試験によるアプローチ. *臨床消化器内科*, 24: 1589-1596, 2009
- 2) 松本敦史, 丹藤雄介, 中村光男: Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-<sup>13</sup>C]Alanineによる呼気膵外分泌機能検査法とPFD試験との比較. *消化と吸収*, 31(2): 176-181, 2009
- 3) 松本敦史, 丹藤雄介, 柳町 幸, 増田光男, 今 昭人, 近澤真司, 柿崎綾女, 佐藤江里, 松橋有紀, 田中 光, 中村光男: 膵外分泌機能検査—肝硬変患者に関する検討. *胆膵の生理機能*, 25: 31-34, 2009

### 2. 学会発表

- 1) 松本敦史, 丹藤雄介, 柳町 幸, 田中光, 松橋有紀, 近澤真司, 今 昭人, 中村光男『呼気膵外分泌機能検査法およびPFD試験におけるcut-off値の検討』第95回日本消化器病学会総会, 京王プラザホテル札幌, ロイトン札幌, 北海道厚生年金会館, 平成21年5月7日
- 2) 松本敦史, 丹藤雄介, 柳町 幸, 田中光, 松橋有紀, 佐藤江里, 近澤真司, 今昭人, 中村光男『簡易膵外分泌機能検査法(呼気試験, PFD試験)—高齢者における信頼性』第34回日本老年消化器病研究会, ロイヤルパークホテル(東京), 平成

21年5月29日

- 3) 松本敦史, 丹藤雄介, 柳町 幸, 田中光, 松橋有紀, 佐藤江里, 近澤真司, 今昭人, 佐藤史恵, 三上恵理, 須田俊宏, 中村光男『簡易腓外分泌機能検査法の信頼性-呼気試験と PFD 試験』第26回日本胆膵生理機能研究会, リーガロイヤル広島, 平成21年6月27日
- 4) 松本敦史, 丹藤雄介, 柳町 幸, 田中光, 松橋有紀, 佐藤江里, 近澤真司, 今昭人, 須田俊宏, 中村光男『呼気腓外分泌機能検査法と PFD 試験-健常者での比較-』第40回日本膵臓学会大会, 京王プラザホテル(東京), 平成21年7月31日
- 5) 牛木芳恵, 松本敦史, 丹藤雄介, 柳町幸, 佐藤史恵, 三上恵理, 今 昭人, 近澤真司, 佐藤江里, 松橋有紀, 田中光, 中村光男『簡易腓外分泌機能検査法(PFD 試験, 呼気試験)の残尿量による影響』第40回日本消化吸収学会総会, 国立京都国際会館・グランドプリンスホテル京都, 平成21年10月17日
- 6) 牛木芳恵, 松本敦史, 丹藤雄介, 柳町幸, 佐藤史恵, 三上恵理, 今 昭人, 近澤真司, 佐藤江里, 松橋有紀, 田中光, 中村光男『簡易腓外分泌機能検査法の残尿量による影響-PFD 試験および呼気試験の比較-』第1回日本安定同位体・生体ガス医学応用学会大会, 東邦大学大森病院, 平成21年10月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

## 造影 EUS による早期慢性膵炎診断の試み

研究報告者 入澤篤志 福島県立医科大学消化器・リウマチ膠原病内科学講座 准教授

共同研究者

池田恒彦, 高木忠之, 佐藤 愛, 鈴木 玲, 大平弘正  
(福島県立医科大学消化器・リウマチ膠原病内科学講座)

### 【研究要旨】

マイクロバブルのマクロファージによる取り込みを画像化することから炎症の客観的評価を行う試みが報告されている。今回、マイクロバブルを有する超音波造影剤(Sonazoid®)を用いた造影超音波内視鏡(EUS)による早期慢性膵炎診断の可能性について検討を行った。対象は、2009年3月～12月まで当院にて造影EUSを施行した正常膵4例、早期慢性膵炎4例(診断には、厚労省難治性膵疾患研究班の慢性膵炎診断改定基準を用いた)。結果は、膵実質の線維化を表すEUS所見は、後期相で明瞭化する症例と不明瞭化する症例に大別された。所見が明瞭化した症例では線維化周囲のマクロファージの存在が示されたことが考えられ、加齢性変化等による線維化との鑑別に有用である可能性が示された。

### A. 研究目的

2009年の慢性膵炎診断基準改訂に伴い、早期慢性膵炎の概念が導入された。これまでの研究では、より早期からの治療介入により早期の慢性膵炎は可逆性である可能性も推測されている<sup>1)</sup>。すなわち、より早期で慢性膵炎を発見できれば(一般的に言われている慢性膵炎経過の「潜在期」に相当する期間)慢性膵炎患者の予後改善が得られる可能性がある。早期慢性膵炎診断のためには微細な膵実質変化を捉える必要があるが、超音波内視鏡(Endoscopic ultrasonography: EUS)は現存する画像診断機器の中で最も膵実質変化を詳細に観察できるものであり、早期慢性膵炎診断における有用性が報告されている<sup>2,3)</sup>。しかしながら、膵実質の線維化が炎症細胞浸潤を伴う変化であるか否か(慢性膵炎、アルコール性膵線維症、加齢性変化など)の鑑別は問題点として挙げられてきた。

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。これらの変化は持続的な炎症やその遺残により生じ、多くは非可逆性と考えられている。小葉内での腺房細胞傷害に伴って

引き起こされるマクロファージや他の炎症細胞の浸潤が、necrosis-fibrosis sequenceを引き起こし、線維化が進んでいく<sup>4)</sup>。近年、マイクロバブルを有する超音波造影剤が開発され、肝疾患をはじめとする各種病変診断に応用されている。肝臓では、投与されたマイクロバブルをクッパー細胞が取り込むため、その状態(Kupffer相)を超音波観察することで、肝臓に特化したイメージを得ることができると考えられている<sup>5)</sup>。前述のように、慢性膵炎の線維化にマクロファージが関連していることが考えられており、慢性膵炎患者にマイクロバブルを投与し超音波で膵実質を観察することで、膵内でのマクロファージによるマイクロバブルの取り込みを画像化することができる可能性が考えられる。本研究の目的は、マイクロバブルによる白血球超音波イメージングを応用し、超音波画像による早期慢性膵炎診断法の可能性を検討することである。

### B. 研究方法

#### 1. 対象

対象は2009年3月から12月の期間で、福島県立医科大学医学部附属病院にてソナゾイドを

用いた造影EUSを施行した8例(正常膵4例, 早期慢性膵炎4例). 早期慢性膵炎の診断には, 厚労省難治性膵疾患研究班の慢性膵炎診断改定基準2009を用いた.

## 2. 方法

使用機種は, 超音波観測装置はプロサウンドα10(アロカ), EUSはGF-UE260-AL5(オリンパスメディカルシステムズ)を使用した. 超音波造影剤はペルフルブタン(ソナゾイド®注射用, 第一三共)0.008 ml/kgを静注し, MI値0.3の音圧でfocus pointは膵下縁に設定し経時的な観察を行った(Sonazoid®を静注後180秒までの早期相から, 10~15分の肝臓ではKupffer相に相当する後期相まで観察した).

正常膵ではfine reticular patternを呈する膵実質, 早期慢性膵炎では各症例で観察される実質内の高エコー所見(点状高エコー・線状高エコー, 分葉エコー)の経時変化を観察した.

## 3. 倫理面への配慮

本研究は当大学の倫理委員会で承認された研究である. 実際には通常診療の一環として文書による同意を得た上でEUS・造影EUSを施行しており, 倫理面の問題はないと考える.

## C. 研究結果

正常例では, 造影前から所見を認めなかった膵実質に造影剤注入後もいずれの相でも変化を認めなかった. 一方, 早期慢性膵炎症例においては, 造影前に認められていた高エコー所見が, 後期(Kupffer)相でより明瞭化した症例と不明瞭化した症例に大別された(表: ⊕は所見が明瞭に観察されたもの, ⊖は不明瞭であったもの).

ソナゾイド静注前後での膵実質高エコー所見の経時変化

症例	造影前			造影早期			Kupffer相		
	F	S	L	F	S	L	F	S	L
1	+	+	+	+	+	-	+	+	+
2	+	+	+	-	-	-	-	-	+
3	+	+	-	-	-	-	+	+	-
4	+	+	+	+	+	-	+	+	+

F: 点状高エコー  
S: 索状高エコー  
L: 分葉状エコー

## D. 考察

慢性膵炎は難治性膵疾患として厳密に患者のマネージメントを行わなくてはならない重要な疾患である. 慢性膵炎の病期は, 無症状期, 早期, 中期, 晩期に分けられるが, 実際の臨床の場では早期(代償期)の状態では血中膵酵素の上昇ほとんどなく, また膵外内分泌機能異常も軽度で, その診断は困難な場合が多い. これまでに用いられてきた慢性膵炎診断基準<sup>6)</sup>に則った慢性膵炎診断はかなり進んだ状態で確診・疑診がなされるのが現状であり, 慢性膵炎を早期から診断することは困難である. この問題を解決すべく, 新たに慢性膵炎診断基準2009が提唱された. 特筆すべきことは, これまでの確診・準確診に加えて, 膵炎を疑わせる臨床症状, 検査値の異常, 飲酒歴のうち複数の因子を有する症例のうちEUSまたはERCPで軽微な膵画像の異常所見が見られるものを早期慢性膵炎として定義されたことである. EUSでは, 以下の4つの膵実質所見(点状高エコー, 索状高エコー, 辺縁不規則な凹凸, 分葉状エコー)のうちのいずれかを含む2項目以上のEUS所見(全11項目)が認められれば早期慢性膵炎と定義された. これにより, 現行基準に比して慢性膵炎の予後改善に大幅に寄与する可能性が考えられる.

しかしながら, EUS所見に関しては, 炎症性変化がもたらす以外にも, 炎症細胞浸潤のないアルコール性膵線維症や加齢も関連している可能性があり, その異同に関しては鑑別困難とされてきた. すなわち, EUSで早期慢性膵炎と診断した症例の中には, 本来の慢性膵炎に進行しないであろう症例も含まれている可能性がある. 本研究では, 炎症性変化が関与した線維化にはマクロファージが関与していることを前提に, 早期慢性膵炎患者にマイクロバブルを投与し, マクロファージによるマイクロバブルの取り込みによる超音波画像変化を観察した.

今回の検討では, 正常膵と考えられた症例では経時的画像変化が見られなかったが, 早期慢性膵炎症例においては線維化を表す高エコーが明瞭化した症例と逆に不明瞭化した症例が認められた. これらの結果に関しては現時点では推

測の域を出ないが、線維化周囲のマクロファージがマイクロバブルを貪食することをEUSで高エコー変化として捉えているのであれば、後期相で線維化が明瞭化するものは、早期慢性膵炎における線維化と一体となった高エコー変化が観察されているのではないかと考えられる。一方、不明瞭化するものは、マクロファージの関与が低い加齢性の変化を有する症例ではないかと考えられる。実際には各画像所見を病理所見と対応させることは難しいため、これらの変化が意味するところは、長期的な経過観察による慢性膵炎確診・準確診への進展の有無を確認する必要がある。今後、更なる症例の蓄積と経過観察を行っていく。

#### E. 結論

マイクロバブルを用いた造影EUS検査で膵実質の線維化エコーの変化を観察することは、慢性膵炎による線維化と加齢等による線維化の鑑別に有用である可能性が考えられた。

#### F. 参考文献

1. 入澤篤志, 佐藤 愛, 池田恒彦, 大平弘正. 早期慢性膵炎症例のEUSによる経過観察. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性膵疾患に関する調査研究」平成20年度総括・分担研究報告書, 187-191, 2009.
2. 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.
3. 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.
4. Detlefsen S, Sipos B, Feyerabend B, Klöppel G. Fibrogenesis in alcoholic chronic pancreatitis: the role of tissue necrosis, macrophages, myofibroblasts and cytokines. *Mod Pathol*. 2006, 19, 1019-26.

5. Iijima H, Moriyasu F, Miyahara T, Yanagisawa K. Ultrasound contrast agent, Levovist microbubbles are phagocytosed by Kupffer cells-In vitro and in vivo studies. *Hepatol Res*. 2006, 35, 235-7.
6. 日本膵臓学会. 慢性膵炎臨牀診断基準2001. 膵臓, 2001, 16, 560-561.

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

##### ・雑誌

- 1) Irisawa A, Hikichi T, Shibukawa G, Takagi T, Imamura H, Sato A, Sato M, Ikeda T, Suzuki R, Obara K, Ohira H. Pancreatobiliary drainage using EUS-FNA technique: EUS-BD and EUS-PD. *Hepato-Biliary-Pancreatic Surg*. 16, 598-604, 2009.
- 2) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, Irisawa A, Kubo K, Notohara K, Hasebe O, Fujinaga Y, Ohara H, Tanaka S, Nishino T, Nishimori I, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Shimosegawa T, Tanaka M. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 38, 849-66, 2009.
- 3) Irisawa A, Sato A, Sato M, Ikeda T, Suzuki R, Ohira H. Screening of pancreatic cancer: Role of EUS. *Digestive Endoscopy*, 21 (Suppl 1), S92-6, 2009.
- 4) 入澤篤志, 渋川悟朗, 引地拓人, 高木忠之, 今村秀道, 高橋裕太, 佐藤 愛, 佐藤匡記, 池田恒彦, 鈴木 玲, 渡辺晃, 小原勝敏, 竹之下誠一, 大平弘正. 急性膵炎難治性合併症(膵膿瘍, 膵仮性嚢胞)に対するアプローチ; 内科的アプローチの進展: 内視鏡的治療の進歩. *肝・胆・膵*, 59, 255-262, 2009.
- 5) 峯 徹哉, 明石隆吉, 五十嵐良典, 入澤篤志, 神澤輝実, 川口義明, 須賀俊博, 西森 功, 大槻 眞, 伊藤鉄英, 大原弘隆, 川 茂幸, 木田光広, 田中滋城, 吉田 仁, 花田敬士, 下瀬川徹. ERCP後

膵炎の診断. 肝・胆・膵, 59, 275-280, 2009.

## 2. 学会発表

- 1) Irisawa A, Hikichi T, Shibukawa G, Takagi T, Imamura H, Sato A, Sato M, Ikeda T, Suzuki R, Obara K, Ohira H. Causation of Pancreatic Pseudocyst Is the Key Influential Factors for the Success of EUS-Guided Treatment: The Therapeutic Strategy for Pancreatic Pseudocyst Based On Causative Factors. DDW 2009 (ASGE), Chicago, USA, 2009.
- 2) Sato A, Irisawa A, Hikichi T, Shibukawa G, Takagi T, Wakatsuki T, Imamura H, Takahashi Y, Sato M, Ikeda T, Suzuki R, Obara K, Ohira H. Can Oxidative Stress Markers Indicate Any Proof of the EUS Findings of Chronic Pancreatitis in the Early Stage? DDW 2009 (ASGE), Chicago, USA, 2009.
- 3) Irisawa A. The role of EUS for diagnosis of AIP. Consensus meeting for AIP. The 2009 Annual joint meeting between the American Pancreatic Association and the Japanese Pancreas Society. Honolulu, USA, 2009.

## 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

## アルコール性膵炎患者におけるアルコール依存症の診断および 飲酒状況のチェック—血清フリーグリセロール(FG)測定の有用性—

研究報告者 丸山勝也 独立行政法人国立病院機構久里浜アルコール症センター 院長

共同研究者

検体を提供頂く協力者：藤森 尚 九州大学大学院医学研究院病態制御内科

### 【研究要旨】

研究要旨：アルコール性膵炎患者がアルコール依存症であるか否か、あるいは過度の飲酒の有無を客観的に知る方法があればその後の断酒指導に有用となる。私どもは液体クロマトグラフィーによる血清 FG の測定が飲酒マーカーとして有用である可能性を示してきた。そこで今回は研究協力者の施設のアルコール性膵炎患者における血清 FG の測定を試み、一般病院を受診しているアルコール性膵炎患者に対するアルコール依存症の診断および飲酒の状況把握に有用であるかを検討する。本年度は基礎研究として、血清 FG の測定法の検討を行い、アルコール依存症者、健常者、ウイルス性慢性肝炎患者の血清 FG を測定した。その結果、血清 FG の生化学的測定が液体クロマトグラフィーによる測定と相関し、アルコール依存症者では血清 FG が健常者およびウイルス性慢性肝炎患者のそれよりも有意に高値であることを明らかにした。さらに血清 FG 値は空腹の有無、血清の保存状態に影響を受けることも明らかにした。来年度はアルコール性膵炎患者での測定を行う予定である。

### A. 研究目的

以前、当研究班でアルコール性慢性膵炎患者は必ずしもアルコール依存症ではないことを発表した<sup>1)</sup>。一方、最近新しい飲酒マーカーとして血清フリーグリセロール(FG)の測定が有用と思われるデータが得られた<sup>2)</sup>。そこで今回は血清 FG がアルコール性慢性膵炎患者のアルコール依存症の診断および飲酒状況の判定に有用か否かを明らかにする。

### B. 研究方法

1. 過去に行った HPLC 法による血清 FG の測定は高価であり、時間もかかる。そこで安価で、自動分析機で短時間に行える生化学的方法に代えるために、両者の測定値が相関するか否か検討する。

2. 自動分析機による生化学的測定法でアルコール依存症者、健常者、ウイルス性慢性肝炎患者において血清 FG を測定し、飲酒マーカーとして有用か否か検討する。

3. 血清 FG の測定に食事の影響が関与するか、また検体の保存状態がどのように関与する

か検討した。

4. 検体である血清は、アルコール依存症者、健常者、ウイルス性慢性肝炎患者に対してインフォームドコンセントを行い、承諾を得て採血したものである。

5. 倫理面での配慮としては、個人名を出すことなく、各群における結果のみを研究に利用させて頂くこととした。

6. 以上の研究は独立行政法人国立病院機構久里浜アルコール症センターの倫理委員会で承認(No. 104)されたものである。

7. 今後は当研究班の研究協力者の施設におけるアルコール性膵炎患者において血清 FG の測定を行う予定である。

### C. 研究結果

1. 自動分析機による生化学的測定法は HPLC 法によるそれと有意な正の相関 ( $p < 0.999$ ) を示した。

2. アルコール依存症者の血清 FG 値は健常者およびウイルス性慢性肝炎患者のそれよりも有意に高値であった。

3. 血清 FG 値は、食事の影響および検体の保存方法に影響を受けた。すなわち空腹時に比し食後に血清FG値は低値を示した。また、室温や冷蔵での保存は経時的に高値を示した。

#### D. 考察

血清 FG の自動分析機による生化学的測定法はアルコール依存症の診断に有用と考えられた。ただしその測定に際して、空腹時採血が必須で、また保存は血清分離後早急に冷凍保存することが望ましいものと思われた。今後当研究班の研究協力者の施設におけるアルコール性膵炎患者において血清 FG を測定することにより、彼らがアルコール依存症であるか否か、また飲酒状況を把握出来る可能性があり、今後の断酒指導に有用となるものと考えられる。

#### E. 結論

血清 FG の測定はアルコール依存症の診断および飲酒状況の把握に有用であると思われた。アルコール性膵炎患者での血清 FG の測定は今後の断酒指導に有用となるものと考えられる。

#### F. 参考文献

1. 丸山勝也, 原田勝二, 大槻 誠, 下瀬川徹, 西森 功, 神澤輝実, 川 茂幸, 成瀬 達, 乾和朗, 入澤篤志, 佐田尚宏, 古屋智規, 朴沢重成: アルコール性膵炎におけるアルコール依存症の検討および遺伝子多型とアルコール性膵炎の関連の解明. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性膵疾患に関する調査研究」平成17年~19年度総合研究報告書. 2008; 122-129.
2. 丸山勝也, 横山 顕, 曾川一幸, 野村文夫: 血清フリーグリセロール (FG) の飲酒マーカーとしての有用性—5.9 kD ペプチドとの比較—. アルコール医学生物学研究会編. アルコールと医学生物学 Vol. 28. 東京. 東洋出版. 2009; 33-38.

#### 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

## 複合型光ファイバ스코ープを用いた細径膵管鏡による膵石治療の試み

研究報告者 乾 和郎 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科 教授

### 共同研究者

芳野純治（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科）、三好広尚（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科）  
服部昌志（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科）、山本智支（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科）  
岡 潔（日本原子力研究開発機構）、石川寛子（日本原子力研究開発機構）

### 【研究要旨】

慢性膵炎の臨床経過の中で膵石症が出現すると膵管内圧が上昇し、疼痛の原因になる。それと同時に慢性膵炎の病態が悪化し、さらに進行していくことになる。膵石症は従来、外科手術が行われてきたが、低侵襲に治療するために内視鏡治療が開発されている。膵石を破碎するには内視鏡的十二指腸乳頭括約筋切開術（EST）を行った後、細径内視鏡を膵管内に挿入して行うレーザー治療が報告されているが、まだ、一定の方法は確立されていない。今回、レーザー治療に超細径膵管鏡を用いることで、前処置としてのESTを不要とする内視鏡的膵石治療の確立を検討した。

### A. 研究目的

慢性膵炎に伴う膵石には、主膵管内に形成されるものと分枝内に形成されるものがある。いずれも膵液うっ滞を助長するが、特に主膵管内の結石は膵管内圧を上昇させ、疼痛や仮性嚢胞の原因となる。現在、非手術的治療法として体外式衝撃波結石破碎療法による膵石治療が行われているが、全ての結石が治療できるわけではなく、完全に除去することが困難な症例が存在する。このような場合、内視鏡治療による補助療法が有効となる。内視鏡治療には、内視鏡的膵管口切開術とそれに続く内視鏡的膵石除去術があるが、バスケットカテーテルによる除去術以外に、膵管鏡下レーザー碎石術<sup>1,2)</sup>などがある。また嵌頓結石に対してバルーンカテーテル内にEHLを挿入して膵石を破碎する方法もある<sup>3)</sup>。

これらの方法を行う際には、膵石治療を行う前にあらかじめ十二指腸乳頭部を内視鏡的乳頭括約筋切開術（EST）にて切開しておく必要がある。従来の膵管鏡（外径が3 mm以上）を用いた内視鏡治療においても同様である。ESTによる出血などの偶発症も報告されているため、可能であればESTを行わずに膵石治療ができることが望まれている。そこで今回、日本原子

力研究開発機構が試作した観察用ファイバとレーザー導光ファイバを一体化させた複合型内視鏡を用いて前処置としてのESTを不要とする内視鏡的膵石治療の確立を目的とした。

### B. 研究方法

超細径内視鏡を用いた内視鏡的膵石治療を行うためには、適切な超細径内視鏡を試作し、膵管内に誘導して膵石を観察する方法を確立することと、膵石を安全に破碎するためのレーザー照射方法を確立する必要がある。今回用いた内視鏡は、日本原子力研究開発機構が試作した内視鏡システムで、複合型光ファイバ스코ープシステムと呼ばれる。このシステムは観察用ファイバとレーザー導光ファイバが一体化しており、観察した結石を直接、破碎することができる。このシステムは、現状、直径1.1 mmで、中心部にある0.1 mmのレーザー導光ファイバの周りを観察用ファイバが取り囲むという構造をしている。

今年度は、基礎的実験として手術で得た膵石を水中に浸し、その破碎実験を行った。まず、一般に用いられているYAGレーザーによる照射を行った。さらに、YAGレーザーとは異なる別のレーザー源として超短パルスのKTP

レーザーを使用して破碎実験を行った。レーザー照射出力に応じて得られる照射痕の大きさ、発生温度などを測定した。

(倫理面への配慮)

該当なし

### C. 研究結果

YAG レーザーによる照射では照射出力とともに破碎痕の大きさが大きくなった。レーザー出力としては10 mJ で破碎可能であったが、発生する熱が問題となった。

発生する熱を抑えるために超短パルスであるKTP レーザーを使用した。KTP レーザーによる破碎実験でも、YAG レーザーと同様にレーザー照射出力に応じて照射痕が得られた。その照射痕面積とKTP レーザーの出力の関係を表す近似直線として

$$Y=0.0007X-0.0012 \quad (\text{図1})$$

が得られた。しかしながら、実施の照射痕(1回分)としては1 mm<sup>2</sup>しか得られず、1回の照射では期待したほど大きな破碎効果は得られなかった。

### D. 考察

膵石に対しては体外式衝撃波結石破碎療法(ESWL)が行われており、そのESWLによる結石破碎効果は80~100%と高率な成績がこれまでに報告されている<sup>4~7)</sup>。一方、およそ半数以上の症例では、ESWL 単独では排石が困難なことが知られており、ESWL の追加治療として内視鏡的乳頭括約筋切開術およびバスケッ

トカテーテルによる切石術、膵管ステントニング、内視鏡的膵管バルーン拡張術などの内視鏡的治療が行われている<sup>7~11)</sup>。

内視鏡治療の有効性は認められているが、内視鏡治療に伴う偶発症として膵炎、胆嚢炎、胆管炎、出血などが問題となっている<sup>12)</sup>。これらの合併症には前処置としてのEST も含まれており、このような偶発症の発生を予防するには、EST が不要な内視鏡治療が望まれる。そこで、観察用ファイバとレーザー導光ファイバが一体化しており、観察した結石を直接、破碎することができるといふ、複合型光ファイバスコップシステムに注目した。このシステムは、現状では、直径1.1 mm で、中心部にある0.1 mm のレーザー導光用ファイバの周りを観察用ファイバが取り囲むという構造をしているため、EST を行わなくても膵管内に挿入することが可能と考えられる。この内視鏡治療を確立するためには、膵管内視鏡検査の技術とレーザー照射の技術といった2つの技術開発が必要である。従来使用されているYAG レーザーは破碎力が強く、硬い膵石の破碎には有効であると考えられ、実際に、膵石の破碎は容易であったが、同時に発生する熱が問題となった。そこで、発生する熱が少ない超短パルスのKTP レーザーを使用したところ、YAG レーザーと同様にレーザー照射出力に応じて照射痕が得られた。しかしながら、実施の照射痕としては1回の照射では1 mm<sup>2</sup>しか得られず、期待したほど大きなものではなかったことから、照射回数を増やす、照射出力の最適化を図るなどのさらなる工夫が必要と考えられた。

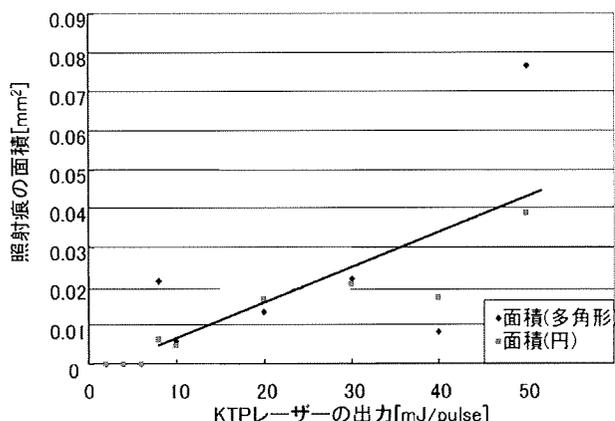


図1 照射痕面積とKTP レーザーの出力の関係を表す近似直線

### E. 結論

本研究による、前処置を不要とする内視鏡的膵石治療の方法の確立は、慢性膵炎増悪を予防するために膵石治療のひとつの方法として有意義なものであるが、膵石破碎のためのシステムを確立するためにさらなる検討が必要と考えられた。

### F. 参考文献

1. 瀧 智行, 後藤秀実, 廣岡芳樹, 他. 膵石の治