

よる同意のもとで実施された。

### C. 研究結果

本年度，検査可能であった症例は膵性糖尿病患者(n=9)，1型糖尿病患者(n=9)，2型糖尿病患者(n=26)の44症例であった。対象各群の3日間の平均血糖値はそれぞれ膵性糖尿病  $169.7 \pm 41.0$  mg/dl，1型糖尿病患者  $181.2 \pm 41.9$  mg/dl，2型糖尿病患者  $167.5 \pm 43.1$  mg/dl であり3群間に有意差はなかった。各対照群での血糖変動のばらつき(SD)は膵性糖尿病患者で  $55.6 \pm 22.8$  mg/dl，1型糖尿病患者では  $70.0 \pm 17.2$  mg/dl，2型糖尿病患者では  $38.8 \pm 17.4$  mg/dl であった(図2)。一方，非代償期慢

性膵炎患者では図3に示すような夜間低血糖を生じる症例があった。単位時間当たりの血糖変動の傾き(5分間にどれだけ血糖が上昇，下降するか)は膵性糖尿病患者では上昇傾き  $0.96 \pm 0.31$  mg/dl/5 min，下降傾き  $-0.78 \pm 0.26$  mg/dl/5 min，1型糖尿病患者では上昇傾き  $1.06 \pm 0.24$  mg/dl/5 min，下降傾き  $-0.81 \pm 0.20$  mg/dl/5 min，2型糖尿病患者では上昇傾き  $0.77 \pm 0.30$  mg/dl/5 min，下降傾き  $-0.67 \pm 0.27$  mg/dl/5 min であり，有意ではないものの1型糖尿病>膵性糖尿病>2型糖尿病の順で血糖が上昇も低下もしやすい傾向があった。

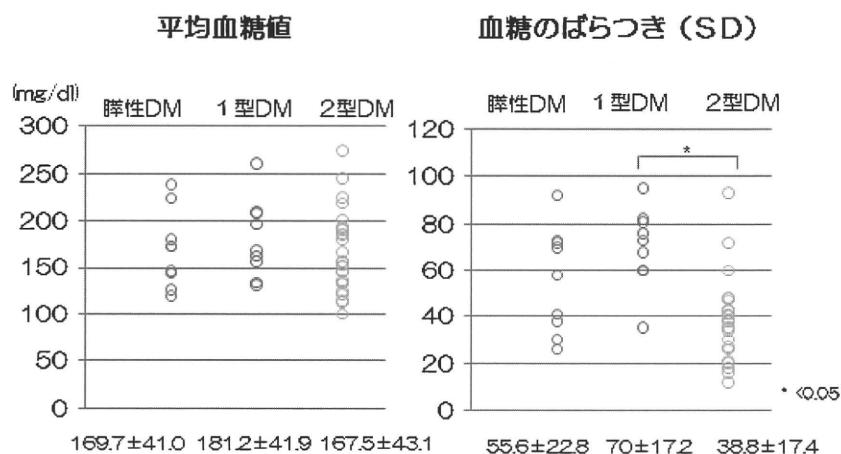


図2 対象各群の平均血糖値および血糖値のばらつき

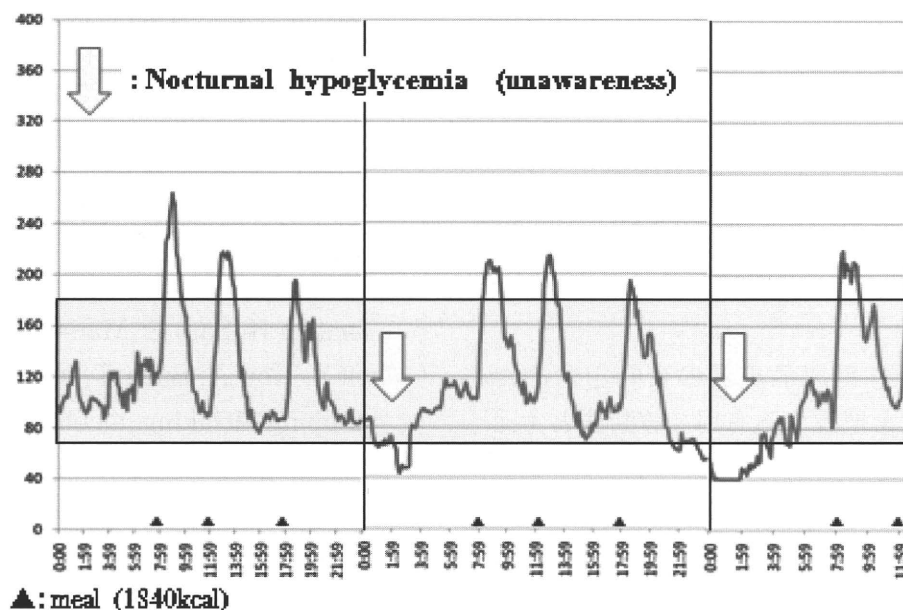


図3 夜間低血糖を生じた一例(アルコール性慢性膵炎)

## D. 考察

2005年の当研究班(研究分担者:伊藤鉄英)による膵性糖尿病実態調査<sup>3)</sup>において「アルコール性慢性膵炎による真の膵性糖尿病では、飲酒継続例で低血糖が多く、それが死因となることが多い」ことが明らかにされ、断酒・生活指導指針を作成することになった。他にも膵性糖尿病を呈するほどの膵機能不全患者では、アミラーゼ分泌障害による炭水化物の加水分解障害やグルカゴン分泌障害が生じており、これらが低血糖発症に大きく影響していることが報告されている<sup>1)</sup>。インスリンやスルフォニルウレア薬などを使用して良好な血糖コントロールを達成することと低血糖の発症は常に表裏一体であり、低血糖の防止の観点から緩徐な血糖コントロールが望まれがちである。しかし、近年の消化酵素大量補充療法や食事内容の改善などによって、患者の長期的栄養状態が改善し、余命が延長したため糖尿病性合併症の発症も考慮しなければならなくなってきている。

昨年度に医療機器として承認され、本年度に保険適用となったCGMは、特に1型糖尿病の血糖コントロールに有用な検査方法として主に糖尿病専門施設で使用されるようになった。この持続血糖モニター利用の大きなメリットは、夜間就寝中や労作中の血糖が観察可能な点である。そのため、低血糖(特に夜間無自覚低血糖)が問題となる膵性糖尿病の血糖変動にも有用な情報が得られると考えた。本年度の症例数では、まだ膵性糖尿病に固有の血糖変動パターンというものを提示することは困難だが、今後症例をさらに増やして検討予定である。また、消化酵素補充や薬物療法による血糖の変化についても、CGMsから検討していく予定である。

## E. 結論

CGMsは、膵性糖尿病患者の夜間を含めた低血糖発生状況を把握する有用な診断法と考えられた。膵性糖尿病の血糖変動に関して、食事摂取状況、治療法、残存膵機能などとの関連性を明確にするためには、さらに症例を多数蓄積して検討する必要がある。

(最後に当施設におけるCGMs導入の際の御

助言をいただいたMedtronic International Ltd.のMs. Denise Lai, Mr. Edward Wongならびに日本メドトロニック株式会社の佐藤義貴様に感謝申し上げます)

## F. 参考文献

1. 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.
2. Koizumi M, Yoshida Y, Abe N, Shimosegawa T, Toyota T. Pancreatic diabetes in Japan. Pancreas 1998; 16: 385-391.
3. 伊藤鉄英, 五十嵐久人, 木原康之, 下瀬川徹. 膵性糖尿病の全国実態調査(2005)最終報告. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)分担研究報告書 2009; 139-146.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 丹藤雄介, 今 昭人, 近澤真司, 松橋有紀, 柳町 幸, 佐藤江里, 松本敦史, 田中 光, 中村光男. 高齢膵機能不全患者の栄養管理と血糖コントロール. 老年消化器病 2009; 21: 159-164.
- 2) 丹藤雄介, 今 昭人, 松橋有紀, 中村光男. 膵切除後の合併症とその対策—特に晩期合併症の膵内外分泌機能障害について. 成人病と生活習慣病 2010; 40: 105-109.
- 3) 柳町 幸, 丹藤雄介, 中村光男. 慢性膵炎の食事療法と栄養管理. 臨床と研究 2010; 87: 31-35.

### 2. 学会発表

- 1) Tando Y, Yanagimachi M, Matsushashi Y, Tanaka H, Sato E, Matsumoto A, Chikazawa S, Kon A, Suda T, Nakamura T. Does stopping drinking alcohol even after the onset of overt exocrine and endocrine pancreatic insufficiency improve the prognosis of patients with alcohol-induced chronic pancreatitis? The 41st Annual Meeting of the American Pancreatic Association.

Chicago, November 3-6, 2010.

- 2) Tando Y, Matsuhashi Y, Kon A, Chikazawa S, Matsumoto A, Sato E, Yanagimachi M, Suda T, Nakamura T. Glycemic characteristics in continuously monitored patients with pancreatic diabetes treating with pancreatic enzyme replacement therapy. Pancreas Fest 2010, Pittsburgh, July 29-31, 2010.
- 3) Tando Y, Kon A, Chikazawa S, Matsuhashi Y, Yanagimachi M, Sato E, Matsumoto A, Tanaka H, Noriyuki H, Nakamura T, Toshihiro S. Nutritional Management and Diabetes Control in Older People with Pancreatic Insufficiency. Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society 2010. Fukuoka, July 11-13, 2010.

#### 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

## EUS で早期慢性膵炎を呈する症例における臨床所見

研究報告者 入澤篤志 福島県立医科大学会津医療センター準備室 教授

共同研究者

鈴木 玲，高木忠之，佐藤 愛，池田恒彦，大平弘正

（福島県立医科大学医学部消化器・リウマチ膠原病内科学講座）

### 【研究要旨】

慢性膵炎診断基準が改定され早期慢性膵炎診断基準が提示されたが，超音波内視鏡(EUS)で早期慢性膵炎に特徴的とされる画像を呈しながらも臨床所見を伴わない症例(EUS 的早期慢性膵炎)も存在する．今回，我々が経験した EUS 的早期慢性膵炎および早期慢性膵炎の臨床的特徴を比較検討した．EUS 的早期慢性膵炎67例は平均60.5歳で，飲酒歴は5例(7.4%)にあり，胆嚢結石20例(29.8%)，総胆管結石8例(11.9%)を合併していた．一方，早期慢性膵炎26例は平均57歳で，飲酒歴は16例(61%)にあり，胆嚢結石3例(13.3%)，総胆管結石2例(8.6%)を合併していた．胆嚢結石は EUS 的早期慢性膵炎で多い傾向が認められた( $p=0.06$ )．慢性膵炎様の膵実質障害に，胆泥や微細結石による膵液流出障害が関与している可能性が示唆された．また，飲酒歴は EUS 的早期慢性膵炎群では早期慢性膵炎群に比して低率であったが，早期慢性膵炎診断基準に合致しない何らかの腹部症状を訴える EUS 的早期慢性膵炎34例中5例では飲酒歴を有しており，このような症例が将来的に早期慢性膵炎ひいては確診・準確診に進展する可能性も考えられた．EUS 的早期慢性膵炎が本来の慢性膵炎に進展するか否かは明らかではないが慎重な経過観察が必要と考えられた．

### A. 研究目的

2009年の慢性膵炎診断基準改訂に伴い，早期慢性膵炎という概念が導入された<sup>1)</sup>．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<sup>2,3)</sup>，早期慢性膵炎診断基準においても，その特徴的な画像所見として EUS 像が呈示された．近年では慢性膵炎動物モデルを用いて EUS 像と組織所見を対比させた検討も報告されており，慢性膵炎診断における EUS 所見の客観性が強く示されている<sup>4)</sup>．しかし，EUS で早期慢性膵炎像を呈していながらも，早期慢性膵炎診断基準に合致しない症例(EUS 的早期慢性膵炎)も数多く存在しているのは実臨床で数多く経験するところである．本研究では，EUS 的早期慢性膵炎と早期慢性膵炎診断基準該当例の差異について明らかにする事を目的とし検討を行った．

### B. 研究方法

#### 1. 対象と方法

福島県立医科大学附属病院で2003年から2010年までに，EUS で膵全体を観察された1036症例のうち，慢性膵炎の EUS 像を2項目以上呈した症例は183症例であった．このうち，早期慢性膵炎症例は26例であった．一方，慢性膵炎確診・準確診例，早期慢性膵炎，自己免疫性膵炎，膵腫瘤性病変の合併例を除いた EUS 的早期慢性膵炎は67例であった．これらの臨床的特徴を retrospective に検討した．

慢性膵炎の EUS 像については，Sahai ら<sup>5)</sup>が提唱した基準を用いた：hyperechoic foci(点状高エコー)，hyperechoic strands(線状高エコー)，lobularity(分葉状エコー)，hyperechoic ductal margin(膵管壁の高エコー化)，visible side-branch(分枝膵管拡張)，main-duct dilatation(主膵管拡張)，duct irregularity(膵管蛇行)stone/calcification(結石/石灰化)，cyst(嚢胞)，の9項目を用いた．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. 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retrospectiveにまとめたものである。あくまで集合のデータであり、個人のデータを個人が特定できるような公開ではない。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。倫理面での問題はないと考えた。

## C. 研究結果

EUS的早期慢性膵炎67例は、平均年齢60.4歳、男女比48:19、飲酒歴5例(7.4%)であった。また、胆嚢結石は20例(29.8%)で合併しており、総胆管結石は8例(11.9%)でみられた。早期慢性膵炎26例は、平均年齢57歳、男女比21:5、飲酒歴16例(61.5%)であった。胆嚢結石は3例(13.3%)で合併しており、総胆管結石は2例(8.6%)でみられた。

EUS的早期慢性膵炎症例の34例(50.7%)では、早期慢性膵炎診断基準に記されている腹部症状(反復する上腹部痛発作)に合致しない何らかの腹部症状を訴えていた。これら軽度の腹部症状を有する34例中5例では飲酒歴を認めた。

## D. 考察

早期慢性膵炎診断基準に合致しないながらも、EUSで早期慢性膵炎像を呈する症例は存在する。早期慢性膵炎症例が慢性膵炎確診もしくは準確診にまで進展するか否かも明らかではなく、早期慢性膵炎症例の長期経過を追う多施設検討が行われている現況において、EUS的早期慢性膵炎の臨床的意義については、まさにこ

れからの検討課題と言える。しかし、EUS的早期慢性膵炎症例も膵実質に何らかの変化が起きているのは事実であり、このような症例の中には、早期慢性膵炎に進展する症例も含まれている可能性はある。

今回の検討においては、EUS的早期慢性膵炎症例では早期慢性膵炎症例に比して、胆嚢結石の合併が多い傾向にあった。これは、胆泥や微細結石などによる膵管拡張を呈さない程度での膵液流出障害が、明らかな早期慢性膵炎としての臨床像を呈さないまでも膵実質障害を起こしている可能性を示唆するものと思われた。すなわち、胆嚢結石を有するEUS的早期慢性膵炎症例は、今後早期慢性膵炎に進展(基準に合致していく)する可能性があり、実臨床においてはより慎重な経過観察が求められると思われる。また、EUS的早期慢性膵炎症例の約半数で、早期慢性膵炎診断基準に合致しない何らかの腹部症状を訴えていた。そして、これらの症例のうち5例で明らかな飲酒歴を有していた。この事は、現在の診断基準項目である「反復する上腹部痛発作」以外にも早期慢性膵炎が惹起する症状がある可能性を示唆する。

EUS的早期慢性膵炎症例の中でも、特に胆嚢結石を有する例や飲酒歴があり何らかの腹部症状を訴える例については慎重に経過観察を行わなくてはならないであろう。EUS的早期慢性膵炎の意義の解明のためには、このような症例の長期経過観察結果に基づく検討が必要であり、今後の大きな課題であると考えられる。

## E. 結論

EUS的早期慢性膵炎が、早期慢性膵炎ひいては本来の慢性膵炎に進展するか否かは明らかではないが、特に胆石症を合併している症例や、何らかの腹部症状を訴える飲酒歴のある症例においては慎重な経過観察が必要と考えられた。

## F. 参考文献

1. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班, 日本膵臓学会, 日本消化器病学会. 慢性膵炎臨床診断基準2009. 膵臓 2009; 24: 645-646.

表 EUS的早期慢性膵炎例と早期慢性膵炎確診例の臨床的特徴

	EUS的早期慢性膵炎 67例	早期慢性膵炎 26例	P value
年齢(歳)	60.4±12.5	57.2±13.5	0.30
男性:女性	48:19	21:5	0.37
飲酒歴(%)	5(7.4%)	16(61%)	0.01
総胆管結石(%)	8(12%)	2(7%)	0.55
胆嚢結石	20(30%)	3(11%)	0.06

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. Bhutani MS, Ahmed I, Verma D, Xiao SY, Brining D. An animal model for studying endoscopic ultrasound changes of early chronic pancreatitis with histologic correlation: a pilot study. *Endoscopy*. 2009; 41: 352-6.
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.

#### 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

## 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

藤森 尚（九州大学医学研究院病態制御内科）、伊藤鉄英（九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科）  
下瀬川徹，正宗 淳（東北大学大学院消化器病態学）

### 【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。そこで本研究では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こととした。昨年度は基礎研究として、血清FGの測定法の検討を行い、アルコール依存症患者、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、アルコール依存症患者では血清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。本年度は当院での倫理委員会の承認を得てアルコール性慢性膵炎患者6名で測定を行った。その結果、直前の飲酒が認められた患者2名では血清FGの高値が、他の患者4名では正常範囲内の値が観察され、本検査がアルコール性膵炎患者の飲酒状況の判断およびアルコール依存症の診断に有用である可能性が示唆された。今後は多数例での検討を行う予定である。

### 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)の測定をアルコール依存症患者で測定し、血清FGの測定がアルコール依存症の診断に有用である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においてアルコール依存症の診断および飲酒状況の把握に有用か否かを明らかにする。

### B. 研究方法

1. 当研究班の分担研究者および研究協力者より、アルコール性膵炎患者血清を送付して頂く。
2. 自動分析機により血清FGの測定を行う。自動分析機による測定はアルフレッ

サファーマ株式会社診断薬研究開発部に依頼した。

3. 患者の飲酒歴より血清FG値が飲酒状況と関係しているかを検討する。
4. 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。
5. 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. 143)されたものである。
6. また、利益相反委員会の承認(No. 1)も得られたものである。(この研究は一部サントリー株式会社の研究費により、また血清FGの測定はアルフレッサファーマ株式会社診断薬研究開発部のご厚意により行われたものである)

表 アルコール性膵炎患者における血清 FG

	年齢	性	直前飲酒	FG
アルコール性慢性膵炎	31	女	あり	1.31
	67	男	なし	0.40
	57	男	あり	1.28
	60	男	なし	0.32
	49	男	なし	0.57
	60	男	なし	0.03
特発性慢性膵炎	60	男	なし	0.46
	34	男	なし	0.47
	44	男	なし	0.56
	72	男	なし	0.64
	81	男	なし	0.22

### C. 研究結果

1. 検体はアルコール性慢性膵炎患者 6 名，特発性慢性膵炎患者 5 名からのもので，全体で11検体である。
2. アルコール性慢性膵炎患者 6 名中，2 名は飲酒を継続しており 4 名は断酒していた。特発性慢性膵炎患者 5 名はいずれも非飲酒者であった。
3. アルコール性慢性膵炎患者 6 名中，飲酒継続者 2 名の血清 FG 値はいずれも高値 (1.28 および 1.31 mg/dl) であったが，断酒中の患者 4 名および特発性慢性膵炎患者 5 名はいずれも正常範囲内 (0.84 mg/dl 以下) の値であった。

### D. 考察

アルコール性慢性膵炎患者のうち飲酒継続者では血清 FG の高値が認められ，一方アルコール性慢性膵炎患者でも断酒中の患者では正常範囲内の値を示したことが，また特発性慢性膵炎患者では全例正常範囲内の値を示したことは，血清 FG の測定が外来診療においてアルコール性慢性あるいは急性膵炎患者が飲酒を継続しているかの判断に有用であるばかりでなく，アルコール依存症の診断および断酒指導のためのアルコール依存症専門治療施設への紹介に有用となるものと思われた。今後は多数症例を集めることにより，この検査の有用性を確実なものにする必要がある。

### E. 結論

血清 FG の測定は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把握，および断酒指導に有用であると思われた。

### 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

## 複合型光ファイバスコ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，三好広尚，服部昌志，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，石川寛子（日本原子力研究開発機構）

### 【研究要旨】

従来，膵石症の治療には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．我々は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てきた．今回，観察用ファイバとレーザー誘導ファイバを一体化させた細径複合型内視鏡のうち，同じ仕様をもつ観察用ファイバを用い，膵管観察が可能かどうかについて臨床的に検討した．4例に膵管鏡を行い，1例で膵石の観察が可能であった．いくつかの問題点はあるが，ESWLにて破砕が不十分な症例における内視鏡治療の際，ESTなどの処置を行わずに低侵襲で確実な治療が行える可能性が示唆された．

### A. 研究目的

膵石治療の非手術的治療法として体外式衝撃波結石破砕療法による膵石治療が行われているが，内視鏡治療による補助療法が必要な症例が存在する．内視鏡治療には，内視鏡的膵管口切開術，バスケットカテーテルによる内視鏡的膵石除去術があるが，それ以外に膵管鏡下レーザー砕石術<sup>1,2)</sup>，電気膵圧式結石破砕装置(EHL)<sup>3)</sup>による膵石破砕といった方法などがある．

これらの方法では膵石治療を行う前に十二指腸乳頭部を内視鏡的乳頭括約筋切開術(EST)を行っておく必要がある．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に前処置が必要である．しかしながら，ESTによる出血などの偶発症も報告されているため，ESTを行わずに膵石治療ができることが望まれる．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，膵石を安全に破砕するためのレーザー照射方法を確立する必要がある．レーザー照射可能な超細径内視鏡は，日本原子力研究開発機構が試作した内視鏡システムで，複合型光ファイバスコープシステムと呼ばれる．ただし，今回は直径1.1 mmの観察用ファイバによる膵管内観察が可能かどうかの検討を行った．すなわち，通常の内視鏡的逆行性膵胆管造影法(ERCP)時に，造影用カニューレを通して観察用ファイバを膵管内に挿入し，膵管内が観察できるかどうか検討した．

具体的な方法は，十二指腸用電子内視鏡(JF260 V：オリンパスメディカルシステムズ)で膵管造影を行った後，造影用カニューレ内に生理的食塩水を注入してから主膵管内にカニューレを挿入し，さらに観察用ファイバスコープをカニューレ内に挿入して膵管内を観察した．なお，前処置は通常ERCPと同様とした．

(倫理面への配慮)

検査前に検査内容の説明を十分に行い，文書によるインフォームドコンセントを得た．

### C. 研究結果

2008年10月から2010年11月までの間に、観察用ファイバを用いた経口的膵管鏡検査を慢性膵炎4例に行った。

4例のうち1例は主膵管狭窄が高度でステント治療のためにESTが行われていたが、他の3例ではESTが行われていなかった。4例中3例で膵管内腔が観察でき、そのうち1例では残存する膵石の観察が可能であった。

### D. 考察

膵石に対しては体外式衝撃波結石破碎療法(ESWL)とその補助療法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>4-8)</sup>。これらの内視鏡治療は有効であるとされているが、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>9)</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を一体化し、観察した結石を直接、破碎することができる複合型光ファイバスコープシステムを用いた膵石治療の可能性を検討してきた。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。昨年度は、碎石時に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、今後の検討課題となった。今回は、実際に膵管内の観察、とくに膵石の観察が可能かどうかの検討を行ったところ、4例中3例で膵管内観察が可能で、1例は膵石を観察できた。しかしながら、臨床的に膵石を破碎するには不十分であり、ファイバを誘導するカニ

ューレの操作方法のさらなる工夫が必要と考えられた。

### 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. 膵石の治療 膵管鏡下レーザー碎石術(PSLL)と適応. 肝・胆・膵 1996; 33: 421-427.
2. Hirai T, Goto H, Hirooka Y, et al. Pilot study of pancreatoscopic lithotripsy using a 5-Fr instrument: selected patients may benefit. Endoscopy 2004; 36: 212-216.
3. Papachristou GI, Baron TH. Endoscopic treatment of an impacted pancreatic duct stone using a balloon catheter for electrohydraulic lithotripsy without pancreatoscopy. J Clin Gastroenterol 2006; 40: 753-756.
4. 中村雄太, 乾 和郎, 中澤三郎, 他. 体外衝撃波結石破碎療法(ESWL)を中心とした膵石治療とその有効性 膵石の体外衝撃波結石破碎療法特に、膵管狭窄例の処置と有効性. 胆と膵 1997; 18: 1175-9.
5. Tadenuma H, Ishihara T, Yamaguchi T, et al. Long-term result of extracorporeal shockwave lithotripsy and endoscopic therapy for pancreatic stone. Clinical Gastroenterol hepatology 2005; 3: 1128-1135.
6. 大原弘隆, 山田珠樹, 中沢貴宏, 他. 膵石に対する体外衝撃波結石破碎療法(ESWL)の成績と予後. 胆と膵 1997; 18: 1169-74.
7. 横畑和紀, 松永浩明, 宇都宮成洋, 他. Interventional endoscopyによる膵石治療と体外衝撃波膵石破碎療法. 胆と膵 1997; 18: 1201-1205.
8. 辻 忠男, 元鐘 聲, 小木曾智美, 他. 内視鏡的膵管バルーン拡張術(EPDBD)による慢性膵

炎・膵石症の治療. 胆と膵 2001; 22: 127-137.

9. 田中聖人, 安田健治朗, 宇野耕治, 他. 内視鏡的膵石治療の現状. 臨床消化器内科 2008; 23: 863-872.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 乾 和郎, 芳野純治, 三好広尚, 服部昌志, 山本智支. 特集 膵炎: 診断と治療の進歩 II. 慢性膵炎 5. 膵石と合併症の治療. 日内会誌 2010; 99(1): 62-67.
- 2) 乾 和郎, 五十嵐良典, 入澤篤志, 大原弘隆, 田妻 進, 廣岡芳樹, 藤田直孝, 宮川宏之, 佐田尚宏, 下瀬川徹. 慢性膵炎の合併症に対する内視鏡治療ガイドライン「膵石症の内視鏡治療ガイドライン」. 膵臓 2010; 25(5): 553-557.
- 3) Kazuo Inui, Junji Yoshino, Hironao Miyoshi. Endoscopic approach via the minor duodenal Pappila. Dig Surg 27: 153-156.

### 2. 学会発表

- 1) Satoshi Yamamoto, Kazuo Inui, Junji Yoshino, Hironao Miyoshi, Takashi Kobayashi, Masashi Hattori. Long-term outcome of treatment for pancreatolithiasis with extracorporeal shockwave lithotripsy. Barcelona. 2010.10.26.
- 2) 山本智支, 芳野純治, 乾 和郎, 若林貴夫, 奥嶋一武, 小林 隆, 三好広尚, 渡辺真也, 服部昌志, 内藤岳人, 木村行雄, 服部信幸, 小阪俊仁, 磯部 祥, 友松雄一郎, 成田賢生, 鳥井淑敬. 膵石治療後における膵外分泌機能の長期経過. 第96回日本消化器病学会総会. 新潟. 2010.4.23.
- 3) 山本智支, 芳野純治, 乾 和郎, 若林貴夫, 奥嶋一武, 小林 隆, 三好広尚, 渡辺真也, 服部昌志, 内藤岳人, 木村行雄, 服部信幸, 小阪俊仁, 磯部 祥, 友松雄一郎, 成田賢生, 鳥井淑敬. 膵石除去療法後における膵外分泌機能の長期経過. 第79回日本消化器内視鏡学会総会

東京. 2010.5.13.

- 4) 山本智支, 芳野純治, 乾 和郎, 若林貴夫, 三好広尚, 小林 隆, 服部昌志, 服部信幸, 小阪俊仁, 友松雄一郎, 松浦弘尚, 成田賢生, 鳥井淑敬, 森 智子, 三川雅人. 膵仮性嚢胞を合併した膵石症の治療成績と長期経過. 横浜. 2010.10.15.

## 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

## 膵腫瘍性病変における Perfusion CT の検討

研究報告者 佐田尚宏 自治医科大学鏡視下手術部消化器・一般外科 教授

共同研究者

遠藤和洋, 兼田裕司, 小泉 大, 笹沼英紀（自治医科大学消化器・一般外科）

### 【研究要旨】

膵腫瘍性病変の鑑別診断には様々な診断 modality が用いられているが、その診断能は十分とは言い難い。multi-detector row CT (MDCT)を用いた CT perfusion(以下 CTP)は、臓器の血流を経時的に観察するという新たな modality で、最近では重症急性膵炎の膵壊死診断に応用されている。今回膵癌症例 3 例および腫瘍形成性膵炎 2 例を対象に、膵腫瘍性病変における CTP のカラーマップおよび time density map を評価した。その結果、膵癌症例では癌部が低灌流腫瘍として描出された例と正常膵実質と同様の灌流域として描出された例がみられた。慢性膵炎症例では腫瘍部位が低灌流域として描出され、非腫瘍部と腫瘍部の灌流差はカラーマップおよび Time density curve で明瞭であった。今回の検討で time density curve のパターンでも差がない通常型膵癌が存在し、その造影、灌流パターンの多様性が示唆された。今後、様々な病変のデータの集積により、CTP の診断能向上を実現することが重要である。

### A. 研究目的

膵腫瘍性病変は、良性から悪性まで広いスペクトラムが知られているが、その鑑別診断はときに困難である。治療法を決定する上で、この鑑別診断は重要で、現在まで様々な診断 modality が用いられている。しかし、その診断能は十分とは言い難い。multi-detector row CT (MDCT)を用いた CT perfusion (以下 CTP)は、臓器の血流を経時的に観察するという新たな modality である。従来の造影 CT 検査は造影剤が膵を灌流する動的变化のうち一瞬の静止画を撮像し、CT 値を測定しているもので、膵灌流量を表したものではない。CTP は脳神経外科領域、特に虚血性脳血管障害で検討が進められたもので、最近では重症急性膵炎の膵壊死診断に応用されている<sup>1~7)</sup>。今回の検討の目的は、膵癌、腫瘍形成性膵炎など、鑑別診断に苦慮する膵腫瘍性病変における CTP の診断能を評価することである。

### B. 研究方法

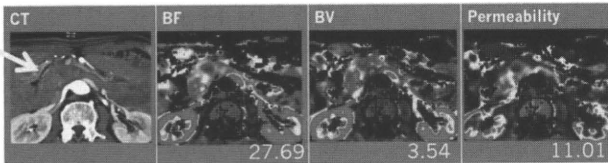
膵癌症例 3 例および腫瘍形成性膵炎 2 例(アルコール性慢性膵炎 1 例 自己免疫性(IgG4

関連)膵炎 1 例)を対象とし、Siemens 社製 SOMATOM definition AS を用いて、CTP を撮影した。まず位置決め撮影を行い、撮影範囲を決定した。その後、造影剤 50 ml を 5 ml/秒で注入し、注入開始から 7 秒後に撮影を開始、撮影パラメータは、管電圧 100 kV、管電流 150 mAs、コリメーション 1.2 mm × 16、撮影回数 28 回、撮影時間 43 秒、撮影範囲 67 mm で行った。呼吸性変動を緩和するために酸素投与を行った。データ解析は syngo Volume Perfusion CT-body (Siemens 社製)を用いて行い、画像のカラーマップおよび Time density curve (map)を検討した。

### C. 研究結果

膵癌症例では、CTP において癌部が低灌流腫瘍として描出された例と正常膵実質と同様の灌流域として描出された例(図 1)が見られた。低灌流膵癌では、カラーマップで低灌流、Time density curve でも低造影パターンを示した。等灌流膵癌ではカラーマップで等灌流、Time density curve でも正常膵とほぼ同様のパターンを示し、癌部と非癌部の鑑別が困難で

低造影症例(低灌流)



等造影症例(高灌流)

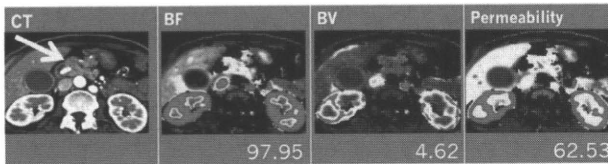


図1 膵癌

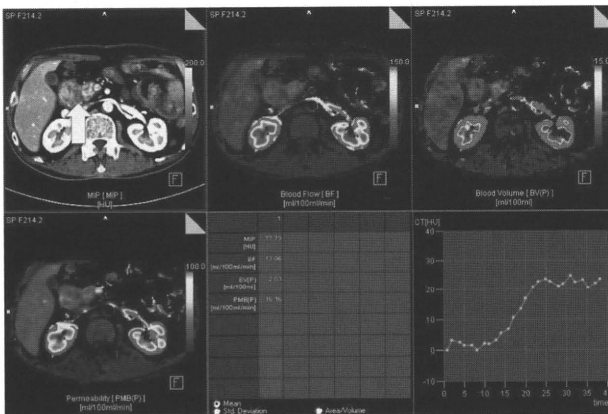


図2 アルコール性慢性膵炎

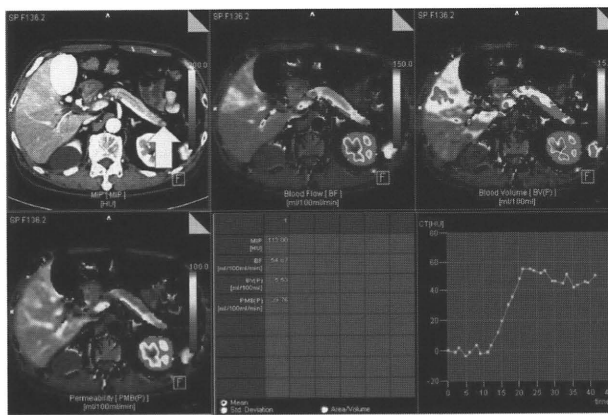


図3 自己免疫性膵炎

あった。

アルコール性の腫瘍形成性慢性膵炎症例(図2)では、背景膵は形態的には萎縮していたが、blood volumeは保たれていた。Permeabilityおよびblood flowは、低値であった。腫瘍性病変はgroove領域に存在し、blood volume, permeability, blood flowともに低値を示した。Time density curveは、明らかな低灌流パ

ターンを示した。

自己免疫性膵炎(IgG4関連)症例(図3)では、腫瘍部位がCTPで低灌流域として描出された。非腫瘍部と腫瘍部の灌流差はカラーマップでも明確で、Time density curveでは腫瘍部は低灌流パターンを示した。

D. 考察

膵腫瘍性病変の診断には、生検が困難であるという解剖学的事情があるため、術前診断には様々な診断modalityが用いられ、画像診断の重要性は高い。2000年以降、diffusion MRI, FDG-PETなど新たなmodalityの登場で画像診断は飛躍的に進歩したが、膵腫瘍性病変の鑑別診断には十分とは言い難い。今回検討したCTPは、病変部の血流情報を経時的に観察することによりその灌流情報を可視化し、数値化する技術であり、他のmodalityと比較すると動的評価が可能という点が大きな利点となる。現在、いくつかの疾患でその有用性がしめされているが、腫瘍性疾患についての検討は十分でない。特に新しいmodalityとして、腫瘍形成性膵炎と膵癌との鑑別にbreak throughとなることが期待される。

膵癌と鑑別が重要となる腫瘍形成性膵炎は、一般に通常CT検査では低造影腫瘍として描出され、今回のCTPでの検討でも低灌流腫瘍として描出された。一方、膵癌症例の検討では、一般に低造影腫瘍として描出される膵癌であっても、正常組織と変わらないCTPによる灌流所見を呈した例がみられた。通常CT検査では造影タイミングのずれによる可能性も従来指摘されていたが、今回の検討でtime density curveのパターンでも差がないことから通常型膵癌の造影、灌流パターンの多様性が示唆された。画像診断はその所見から病理所見を類推する作業であり、血流の灌流様式がどのような病理所見を表出しているのかを詳細に検討する必要がある。今後、様々な病変のデータの集積により、CTPの診断能向上を実現することが重要である。今回の検討は、64列MD-CTの約43秒の観察の結果であるが、さらに後期に造影効果がいかに変化するのかの検討も必要と考

えられる。

## E. 結論

膵腫瘍性病変におけるCTPの検討は、鑑別診断に有用な情報を提供する可能性が示唆された。

## F. 参考文献

1. 武田和憲, 木村憲治, 佐藤明弘. Perfusion CTによる急性壊死性膵炎の診断. 膵臓 22: 547-555, 2007
2. 急性膵炎の診療ガイドライン第2版作成出版委員会編. エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン, 第2版. 東京: 金原出版, 2007.
3. Bradley EL III. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. Arch Surg 128: 586-90, 1993
4. Bize PE, Platon A, Becker CD, et al. Perfusion measurement in acute pancreatitis using dynamic perfusion MDCT. AJR 186: 114-8, 2006
5. Tsuji Y, Watanabe Y, Matueda K, et al. Usefulness of perfusion computed tomography for early detection of pancreatic ischemia in severe acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatology 21: 1506-8, 2006
6. Xu J, Liang Z, Hao S, Zhu L, Ashish M, Jin C, Fu D, Ni Q. Pancreatic adenocarcinoma: dynamic 64-slice helical CT with perfusion imaging. Abdom Imaging. 2009; 34: 759-66, 2009
7. Kandel S, Kloeters C, Meyer H, Hein P, Hilbig A, Rogalla P. Whole-organ perfusion of the pancreas using dynamic volume CT in patients with primary pancreas carcinoma: acquisition technique, post-processing and initial results. Eur Radiol. 19: 2641-6, 2009

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Shimosegawa T, Kataoka K, Kamisawa T, Miyakawa H, Ohara H, Ito T, Naruse S,

Sata N, Suda K, Hirota M, Takeyama Y, Shiratori K, Hatori T, Otsuki M, Atomi Y, Sugano K, Tanaka M. The revised Japanese clinical diagnostic criteria for chronic pancreatitis. J Gastroenterol. 45: 584-91, 2010

### 2. 学会発表

- 1) 遠藤和洋, 安部 望, 眞柳修平, 牛久秀樹, 山元 良, 小島正之, 木全 大, 古川潤二, 篠崎浩治, 加瀬建一, 小林健二, 尾形佳郎. CT perfusionによる, 膵腫瘍の質的診断の試み. 第110回日本外科学会定期学術総会. 名古屋 2010年4月 (日本外科学会雑誌(0301-4894)111巻臨増2 Page682)

## 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

## 「 $^{13}\text{C}$ 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学 准教授

共同研究者

乙供 茂，坂田直昭（東北大学大学院消化器外科学）

### 【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  $^{13}\text{C}$  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・精神的な負担が少ない。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、 $^{13}\text{C}$ -ジペプチド (Benzol-L-Tyrosyl-[1- $^{13}\text{C}$ ]alanine : 以下,  $^{13}\text{C}$ -BTA), および  $^{13}\text{C}$ -脂肪酸,  $^{13}\text{C}$ -中性脂肪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。健常人に 10~200 mg の  $^{13}\text{C}$ -BTA を経口投与し、プレス ID にて呼気中の  $^{13}\text{C}$  を測定した。呼気中の  $^{13}\text{C}$  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

$^{13}\text{C}$  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

$^{13}\text{C}$ -BTA,  $^{13}\text{C}$ -中性脂肪,  $^{13}\text{C}$ -脂肪酸は、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。空腹時に試薬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  $^{13}\text{CO}_2$  をリアルタイムに測定する。

健常ボランティア 2 名、膵全摘後 2 名、膵頭十二指腸切除術後 2 名、慢性膵炎 2 名を対象に膵機能試験としての有用性を確認する計画を立案した。

東北大学医学部倫理委員会(平成21年10月26日承認 2009-295号)MIN-CTR登録(UMIN000003050)。

これまでに健常ボランティア 1 名の参加により、 $^{13}\text{C}$ -BTA,  $^{13}\text{C}$ -中性脂肪,  $^{13}\text{C}$ -脂肪酸内服後の呼気中  $^{13}\text{CO}_2$  を測定した。

用いた試薬は以下のとおりである。

1.  $^{13}\text{C}$ -ジペプチド(東京ガス)(Benzol-L-Tyrosyl-[1- $^{13}\text{C}$ ]alanin: Bz-Try-Ala)(以下 BTA と略記)
2.  $^{13}\text{C}$ -アラニン(東京ガス)
3.  $^{13}\text{C}$ -中性脂肪ミックス(クロレラ社)  
C16 : 0 (24.8%)  
C18 : 2 (28.5%)  
C18 : 1 (15.0%)
4.  $^{13}\text{C}$ -脂肪酸ミックス(クロレラ社)  
C16 : 0 パルミチン酸(25.2%)  
C18 : 2 リノレイン酸(29.7%)  
C18 : 1 オレイン酸(13.4%)

呼気中の  $^{13}\text{CO}_2$  を安静座位にてプレス ID の測定限界である 4 時間を最長として測定した。

### C. 研究結果

1. 用いる試薬の種類による呼気中  $^{13}\text{CO}_2$  曲線

図 1A に  $^{13}\text{C}$ -BTA 200 mg 内服後の呼気中  $^{13}\text{CO}_2$  曲線を示す。内服直後より呼気から  $^{13}\text{CO}_2$  が排出され 30 分以内に PDR がピークに

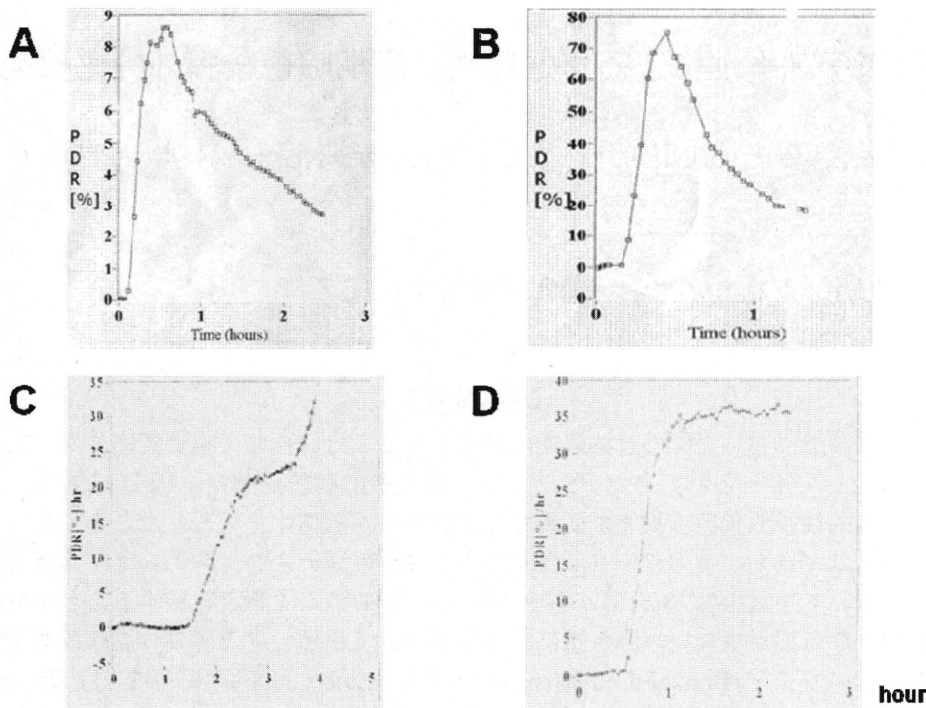


図1 各種<sup>13</sup>C試薬内服後の呼気中<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>濃度の推移

達し、その後緩やかに減衰していく。図1Bに<sup>13</sup>C-Alanine 200 mg内服後の呼気中<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>曲線を示す。Alanineは空腸から速やかに吸収されるため、呼気中に現れるまでの時間が短く、濃度は13-BTAの約10倍であった。図1Cは炭素数および不飽和結合数の異なる数種類の中性脂肪が混和した<sup>13</sup>C-中性脂肪ミックス200 mg内服後の呼気中<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>曲線である。呼気中の<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>濃度上昇まで1.5時間以上かかった。少なくとも2峰性の曲線を描き、検査時間限界の4時間を超えてもなお上昇する傾向がみられた。図1Dは<sup>13</sup>C-脂肪酸ミックス200 mg内服後の呼気中<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>曲線である。脂肪酸ミックスは1時間以内に立ち上がり90分ではほぼ一定値に達した。

## 2. <sup>13</sup>C-BTAの用量変化による呼気中<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>曲線

図2に<sup>13</sup>C-BTAの用量変化による呼気中<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>曲線を示す。200 mg内服後の呼気中<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>は急峻に増加したが、10 mg(図2A)、20 mg(図2B)の内服ではピーク値は30分以内に現れるが、厳密に決定することは困難であった。また、減衰も鋸歯状に推移した。図の縦軸は、投与した量に対する相対的な割合を示す。

## D. 考察

難治性膵疾患および膵全摘を含む膵切除後の診療において、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など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<sup>13</sup>Cを用いて呼気中の<sup>13</sup>C/<sup>12</sup>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、<sup>13</sup>C-BTA、<sup>13</sup>C-中性脂肪、<sup>13</sup>C-脂肪酸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。

<sup>13</sup>C-BTAは、胃の中では分解されず膵液中に含まれるcarboxypeptidaseで分解され空腸より吸収・代謝され、最終的に呼気中に<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>として排出される<sup>1)</sup>。本検討では、呼気中の代謝産物濃度は30分以内にピークに達し、10 mg、20 mgの投与でもピーク値に達する様子が観察された。しかしながら、200 mgでの曲線に比べて測定値の揺らぎが大きく、信頼性に

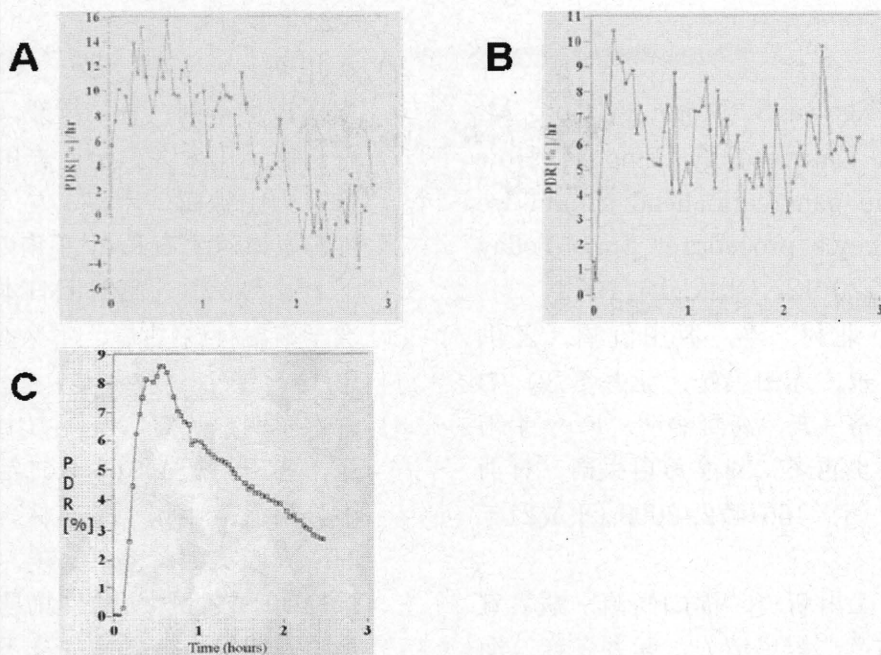


図2  $^{13}\text{C}$ -BTAの用量変化による呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ 曲線

欠ける。

本研究の目的のひとつである $^{13}\text{C}$ 中性脂肪、 $^{13}\text{C}$ 脂肪酸を用いた膵酵素評価については、脂肪の代謝・吸収と密接な関連がある。脂肪の代謝は、ホルモン感受性リパーゼによりトリアシルグリセロールが加水分解され、脂肪酸が遊離し、血中に吸収される。血液に出た脂肪酸は血清アルブミンと結合し、可溶化されたのち、細胞内に取り込まれ、活性化、 $\beta$ 酸化を経てアセチルCoAが生成され、さらに肝臓で代謝されて $^{13}\text{CO}_2$ になると考えられている。研究では、中性脂肪の場合は、4時間をすぎてもなお呼気中の $^{13}\text{CO}_2$ 濃度が上昇する傾向であった。脂肪酸では、1時間以内にピークには達し、そのあと一定濃度で推移した。これらのことから、患者に負担をかけず簡便に検査できるというメリットを生かすためには、1時間を測定限界とし、今後さまざまな病態に検査を行っていく必要性が示唆された。

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されている<sup>2)</sup>ことから、多数の膵疾患症例での検討を行うためにも、測定の簡便性、再現性を向上させることが必要である。

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ため、今後、さまざまな病態でのデータの蓄積が望まれる。

#### E. 結論

$^{13}\text{C}$ 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が、用いる器質により測定に要する時間、再現性が異なるため、多数症例でのさらなる検討が必要である。

#### F. 参考文献

1. Kohno T, et al: Synthetic  $^{13}\text{C}$ -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) Sakata N, Egawa S, Motoi F, Goto M, Matsuno S, Katayose Y, Unno M. How much of the pancreatic head should we resect in Frey's procedure? Surg Today (2009) 39: 120-127.(平成21年1月)
- 2) 江川新一, 北村 洋, 坂田直昭, 乙供 茂, 阿部 永, 赤田昌紀, 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄 友, 海野倫明. Frey手術後の慢性膵炎再燃に対する再手術. 日消外会誌 42: (5): 466-472, 2009.(平成21年5月)
- 3) 佐藤 学, 江川新一, 福山尚治, 蝦名宣男, 原田昭彦, 對馬清人, 元井冬彦, 海野倫明, 佐々木巖. 術中超音波で確定診断された膵仮性嚢胞内仮性動脈瘤の一切除例. 膵臓 24(2): 176-183, 2009.
- 4) Egawa S, Motoi F, Sakata N, Kitamura Y, Nakagawa K, Ohtsuka H, Hayashi H, Morikawa T, Omura N, Ottomo S, Yoshida H, Onogawa T, Yamamoto K, Akada M, Rikiyama T, Katayose Y, Matsuno S, Unno M. Assessment of Frey procedures: Japanese experience. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2009 (published online first 30 Sep, 2009 DOI 10.1007/s00534-009-0185-4).
- 5) 江川新一, 海野倫明. Frey手術(膵頭部芯抜きを伴う膵管空腸側々吻合術). 木村理編. 膵脾外科の要点と盲点. 文光堂. 東京 pp 316-319, 2009.(平成21年10月)
- 6) 江川新一. 慢性膵炎に対する手術の現況と今後の展望. 胆と膵 30(11): 1395-1399, 2009.(平成21年11月)
- 成21年5月)
- 2) 江川新一, 乙供 茂, 大塚英郎, 中川圭, 森川孝則, 林 洋毅, 吉田 寛, 小野川徹, 山本久仁治, 赤田昌紀, 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄 友, 海野倫明: 慢性膵炎に対する Frey手術のインフォームドコンセント. 第21回日本肝胆膵外科学会学術集会(名古屋, ポスター, 平成21年6月)
- 3) 荒木孝明, 片寄 友, 力山敏樹, 元井冬彦, 赤田昌紀, 山本久二治, 吉田 寛, 小野川徹, 中川 圭, 林 洋毅, 森川孝則, 大塚英郎, 乙供 茂, 江川新一, 海野倫明: 慢性膵炎急性増悪をきたした複雑型膵胆管合流異常, 先天性胆道拡張症に対し膵頭十二指腸切除術を施行した2例. 第21回日本肝胆膵外科学会学術集会(名古屋, ポスター, 平成21年6月)
- 4) 江川新一, 坂田直昭, 乙供 茂, 大塚英郎, 山本久仁治, 赤田昌紀, 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄 友, 海野倫明: 慢性膵炎に対する Frey手術後の長期成績. 第64回日本消化器外科学会総会(大阪, パネルディスカッション, 平成21年7月)
- 5) 乙供 茂, 江川新一, 片寄 友, 力山敏樹, 元井冬彦, 赤田昌紀, 山本久仁治, 小野川徹, 吉田 寛, 海野倫明: 脾温存膵体尾部切除の適応と工夫. 第64回日本消化器外科学会総会(大阪, ワークショップ, 平成21年7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

### 2. 学会発表

- 1) Egawa S, Motoi F, Akada M, Ottomo S, Sakata N, Otsuka H, Morikawa T, Hayashi H, Yoshida H, Yamamoto K, Onogawa T, Rikiyama T, Katayose Y, Matsuno S, Unno M.: Rationale of modification of Frey procedure for chronic pancreatitis. Pancreas Club 2009 (Chicago, ポスター, 平

## 膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)に関する膵炎について

研究報告者 木村 理 山形大学医学部消化器・乳腺甲状腺・一般外科学講座 主任教授

共同研究者

手塚康二，渡邊利広，村山最二郎，竹下明子，平井一郎  
(山形大学医学部消化器・乳腺甲状腺・一般外科学講座)

### 【研究要旨】

膵管内乳頭粘液性腫瘍(Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm: IPMN)には、腫瘍により産生される粘液、膵管内で増殖した膵管の閉塞により種々の程度の急性膵炎を合併すると考えられている。

今回、IPMNに合併する急性膵炎を臨床病理学的に検討した。急性膵炎の頻度、急性膵炎や症状と悪性例の頻度の関係、性別、部位、肉眼型、拡張膵管径、飲酒歴、喫煙歴と急性膵炎の関係に関して検討した。急性膵炎はIPMNの8%(6/80)の症例に認められ、83%(5/6)が軽症膵炎であった。急性膵炎の有無によりIPMNの悪性例の頻度に差は認められなかった。

### A. 研究目的

膵管内乳頭粘液性腫瘍(Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm: IPMN)には、腫瘍により産生される粘液、膵管内で増殖した膵管の閉塞により種々の程度の(急性、慢性)膵炎を合併することが知られている(図1)。今回、IPMNに合併する急性膵炎の臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

当院では、1998年10月から2010年5月まで91症例のIPMNに対し、外科的切除を施行し

た。今回、IPMNに合併する急性膵炎を臨床病理学的に検討した。

急性膵炎の診断は、急性膵炎の診断基準に従い1. 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある。2. 血中、尿中、腹水中などに膵酵素の上昇を見る。3. 超音波、CTまたはMRIで膵に急性膵炎に伴う異常所見がある。診療録上で、以上の3項目中2項目以上を満たし、他の膵疾患および急性腹症を除外したものを急性膵炎と診断した。また、診療録のデータが不十分などの原因で重症度判定ができなかった症例は別に検討した。

倫理面への配慮は、現在、当院の倫理委員会へ申請手続きを施行中である。

#### 1. 主な検討項目

- 1) 急性膵炎の頻度と重症度
- 2) 急性膵炎と悪性例の頻度
- 3) 症状(急性膵炎を含む)と悪性例の頻度
- 4) 性別、部位、肉眼型、拡張膵管径、飲酒歴、喫煙歴と急性膵炎の関係(表1)

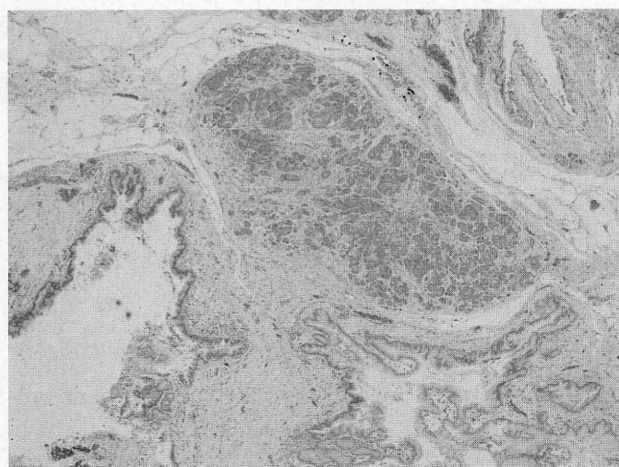


図1 膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)に認められる膵の線維化(×40 H.E)

### C. 研究結果

1. 急性膵炎を合併したIPMNの症例で重症度判定が可能であった症例は6例、重症度判定ができなかった症例は11例であった。重症度判定が可能であった6例中

表 1 IPMN に合併する急性膵炎の臨床的特徴

	急性膵炎有り (重症度判定可能例) (n=6)	急性膵炎無し (n=74)	P value
年齢	67(50~73)	69(25~87)	NS
性別：男性	5(83%)	53(73%)	NS
部位：頭部/体部/尾部	5/0/1	46/21/7	NS
肉眼型：主膵管/分枝型	2/4 (33%/67%)	14/60 (19%/81%)	NS
拡張膵管径	21(6.9~62)	34(17~73.2)	NS
飲酒歴：有り	4(67%)	32(46%)	NS
喫煙歴：有り	3(50%)	39(54%)	NS

83%(5/6)は軽症であった。急性膵炎の合併率は8%(6/80)であった。

- 急性膵炎を合併したIPMNで重症度判定が可能であった症例のうち33%(2/6)に悪性例が認められた。また、重症度が判定できなかった症例の悪性例の頻度は45%(5/11)であった。急性膵炎を合併しなかったIPMNの悪性例の頻度は37%(27/74)で、急性膵炎合併の有無でIPMNの悪性例の頻度に有意な差は認められなかった(P=0.934)。
- 症状(急性膵炎を含む)の有無とIPMN悪性例の合併頻度に関して検討した結果、有症状例では15病変(48%)に悪性例が認められたのに対し無症状例では、20病変(33%)であった。しかし、両群間に統計学的な有意差は認められなかった。(P=0.118)
- 性別、部位、肉眼型(分枝型、主膵管型)、拡張膵管径、飲酒歴、喫煙歴と急性膵炎の頻度に関して検討では、急性膵炎の合併の有無で有意差を認めた因子は存在しなかった(表1)。

#### D. 考察

今回の検討でIPMNと急性膵炎の合併率は8%で、諸家の報告の合併率15~35%<sup>1~4)</sup>と比べると低率であった。これは、他院で診断・治療が行われるなど重症度判定が施行できなかった11症例をさらに解析することにより、諸家の報告の合併率に近づく可能性があり、今後の課題である。

急性膵炎の合併とIPMNの悪性の頻度に関してPelletier<sup>2)</sup>らは、急性膵炎の合併の有無でIPMNの悪性の頻度に差が認められなかったと報告しているが今回の検討でも同様の結果であった。

分枝型IPMNが急性膵炎合併例で有意に多いという報告があるが<sup>2)</sup>今回の検討では、統計学的な有意差は認められなかった。

#### E. 結論

急性膵炎合併の有無によりIPMNの悪性例の頻度に差は認められなかった。

#### 【今後の検討予定項目】

- 急性膵炎(-)良性群、急性膵炎(-)悪性群、急性膵炎(+)良性群、急性膵炎(+)悪性群、以上の4症例群間に、それぞれどのような特徴があるのか。
- 他院で急性膵炎の診断・治療が行われるなど重症度判定ができなかった11症例をできる限り調査・解析する。
- 切除標本の膵炎の状態(急性、慢性)を検討する。

#### F. 参考文献

- Kimura W, Sasahira N, Yoshikawa T, Muto T, Makuuchi M. Duct-ectatic type of mucin producing tumor of the pancreas—New concept of pancreatic neoplasia—. *Hepatogastroenterology* 1996. 43: 692-709
- Pelletier AL, Hammel P, Rebours V, Couvelard A, Vullierme MP, Maire F, Hentic O, Aubert A,