

酸カモスタット不用例とした場合の膵石出現のオッズ比は0.52(95%信頼区間0.40-0.68)であった。

D. 考察

膵内のトリプシノーゲンが異所性に活性化され、膵の自己消化を起こし、膵炎を惹起すると考えられている。メシル酸カモスタットは強力なトリプシン阻害作用を有する経口蛋白分解酵素阻害薬であり、膵内で活性化された膵酵素を阻害することで、膵炎の発症を抑制することが期待されている¹⁾。

膵線維化モデルである OLETF ラットにメシル酸カモスタットを経口投与すると、Interleukin (IL)- 1β , IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- α , transforming growth factor- β および膵星細胞の活性を抑制し、膵の線維化および萎縮を抑制することが報告されている^{2~3)}。さらに、メシル酸カモスタットはラット慢性膵炎モデルの膵組織中の monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) の発現を抑制し、膵内への単球の浸潤や TNF- α の産生を抑えることで、膵線維化の進展を抑制することが報告されている⁴⁾。慢性膵炎患者においても膵内へ単球が浸潤し、MCP-1 mRNA が膵内の線維芽細胞に発現することが報告されていることから、メシル酸カモスタットは慢性膵炎の線維化を抑制する可能性がある。

慢性膵炎疑診例にメシル酸カモスタットを投与すると患者の自覚症状や血清アミラーゼが低下する傾向にあることが報告されている⁵⁾。さらに、メシル酸カモスタットを使用していた日本人の慢性膵炎患者の糖尿病の発症は未使用の患者に比し低いことが報告されているが⁶⁾、これまでメシル酸カモスタットの慢性膵炎患者の線維化抑制効果については報告がなされていない。

今回、我々は2009年に本研究班で行われた慢性膵炎の実態に関する全国調査の二次調査で登録された慢性膵炎患者1,504例を対象に症例対照研究を行った。メシル酸カモスタット投与による膵石の発症リスクをオッズ比を用いて計算した。本来、前向き研究を行うべきである

が、慢性膵炎の患者数が少数で、膵線維化には長期間要すること、これまで疫学研究が少ないことから、今回は症例対照研究を行うこととした。メシル酸カモスタットの使用開始時期を考慮しない場合、膵石出現のオッズ比は1.16(95%信頼区間0.89-1.52)であったが、膵石出現前からメシル酸カモスタットを使用していた患者をメシル酸カモスタット不用例、膵石出現後にメシル酸カモスタットを使用し始めた患者をメシル酸カモスタット不用例とした場合の膵石出現のオッズ比は0.52(95%信頼区間0.40-0.68)であったことから、メシル酸カモスタットを膵石形成前の慢性膵炎患者に投与することで膵石の形成が抑制される可能性が示された。

メシル酸カモスタットの膵線維化抑制効果を検証するために今後、早期慢性膵炎を含む膵石形成前の慢性膵炎患者を登録し、前向き研究を行う必要がある。

E. 結論

メシル酸カモスタットは慢性膵炎患者の膵線維化を抑制する可能性が考えられる。

F. 参考文献

1. Tamura Y, Hirado M, Okamura K, Minato Y, Fujii S. Synthetic inhibitors of trypsin, plasmin, kallikrein, thrombin, C1r, and C1 esterase. *Biochim Biophys Acta* 1977; 484: 417-422.
2. Jia D, Taguchi M, Otsuki M. Preventive and therapeutic effects of the protease inhibitor camostat on pancreatic fibrosis and atrophy in CCK-1 receptor-deficient rats. *Pancreas* 2005; 30: 54-61.
3. Jia D, Taguchi M, Otsuki M. Synthetic protease inhibitor camostat prevents and reverses dyslipidemia, insulin secretory defects, and histological abnormalities of the pancreas in genetically obese and diabetic rats. *Metabolism* 2005; 54: 619-627.
4. Gibo J, Ito T, Kawabe K, Hisano T, Inoue M, Fujimori N, Oono T, Arita Y, Nawata H. Camostat mesilate attenuates pancreatic fibrosis via inhibition of monocytes and pancreatic stel-

late cells activity. Lab Invest 2005; 85: 75-89.

5. Ito T, Kamada T. Clinical analyses on the treatment of possible chronic pancreatitis using camostat mesilate. Shokakika 2005; 40: 291-5.
6. Ito T, Otsuki M, Itoi T, Shimosegawa T, Funakoshi A, Shiratori K, et al. Pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan. J Gastroenterol 2007; 42: 291-297.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当無し
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

Ⅱ. 慢性膵炎

2) 各個研究プロジェクト

慢性膵炎に合併した糖尿病の血糖動態

研究報告者 木原康之 産業医科大学医学部第三内科学 講師

共同研究者

田口雅史, 原田 大 (産業医科大学医学部第三内科学)

【研究要旨】

慢性膵炎に合併した糖尿病ではインスリンおよびグルカゴン分泌低下が認められることから、低血糖を惹起しやすいことが知られている。今回、慢性膵炎に合併した糖尿病患者の膵内分泌機能および持続血糖測定器を使用して評価した血糖動態について検討した。当科で1990年から2009年に初診した慢性膵炎患者164例を対象に糖尿病の合併頻度を検討した。現在、当科で治療中の慢性膵炎確定例で糖尿病を合併している21例を対象とし、治療内容および膵内分泌機能について2型糖尿病患者110例と比較検討した。さらに、慢性膵炎に合併した糖尿病患者7例、2型糖尿病患者7例に対して持続血糖測定を行った。慢性膵炎患者初診時の糖尿病合併頻度は41.5%で、膵石群で、より糖尿病の合併頻度が高かった。糖尿病を合併した慢性膵炎患者に対してグルカゴン負荷試験を行ったところ、空腹時C-peptide(CPR)は 1.1 ± 0.8 ng/ml (Mean \pm SD), Δ CPR6 = 0.9 ± 0.9 ng/ml であり、2型糖尿病患者に比し、いずれも有意に低値であった。持続血糖測定を行ったところ、糖尿病を合併した慢性膵炎患者の標準偏差は41.1 mg/dl であり、2型糖尿病患者より有意に高値であったことから、糖尿病を合併した慢性膵炎患者の血糖値は変動が大きく、低血糖を起こす危険が高いことが示唆された。

A. 研究目的

慢性膵炎は進行し、非代償期になると膵内分泌機能が低下し、糖尿病を発症するが、慢性膵炎に合併した糖尿病ではインスリンおよびグルカゴン分泌低下が認められることから、低血糖を惹起しやすいことが知られている。今回、慢性膵炎に合併した糖尿病患者の膵内分泌機能および持続血糖測定器を使用して評価した血糖動態について検討した。

B. 研究方法

(検討1) 当科で1990年から2009年に初診した慢性膵炎患者164例を対象に糖尿病の合併頻度、成因を検討した。さらに現在、当科で治療中の慢性膵炎確定例で糖尿病を合併している21例を対象とし、治療内容および膵内分泌機能について2型糖尿病患者110例と比較検討した。(検討2) 慢性膵炎に合併した糖尿病患者7例、2型糖尿病患者7例に対して持続血糖測定を行った。連続血糖モニタリング(continuous glucose monitoring: CGM)はメドトロニク社のMiniMed CGMS-Goldを用いて測定し、コ

ムステーションより、CGMSソリューションソフトウェアを用いて解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は分担研究者の所属する所属機関の倫理委員会で承認されている(産業医科大学倫理委員会第09-07)。

C. 研究結果

(検討1) 慢性膵炎患者初診時の糖尿病合併頻度は41.5% (68例/164例)であった。膵石群の糖尿病合併頻度は52.8%であり、非膵石群(27.6%)より有意に高頻度であった。糖尿病を合併した慢性膵炎患者の成因はアルコールが69.6%であり、特発性22.7%、自己免疫性膵炎7.6%であり、慢性膵炎患者全体の成因の割合と差は認められなかった。現在、当科で治療中の慢性膵炎確定例で糖尿病を合併している21例全例に消化酵素剤が投与されていた。糖尿病を合併した慢性膵炎確定例の男女比は4.3:1であり、2型糖尿病患者(1.1:1)に比し有意に男性に多かった。糖尿病を合併した慢性膵炎確定例の年齢は 58 ± 13 歳(平均 \pm 標準偏差)で、2

型糖尿病(66±11歳)に比し有意に若かった。最終受診時のHbA1cは7.0±1.2%であり、2型糖尿病(7.0±1.2%)と差がみられなかった。糖尿病を合併した慢性膵炎患者に対してグルカゴン負荷試験を行ったところ、空腹時C-peptide(CPR)は1.1±0.8 ng/ml、 Δ CPR6=0.9±0.9 ng/mlであり、2型糖尿病患者に比し、いずれも有意に低値であった。

(検討2)糖尿病を合併した慢性膵炎患者の1日の平均血糖値は175.1 mg/dlであり、2型糖尿病患者の平均血糖(148.6 mg/dl)より高値であったが、有意差は認められなかった。血糖の変動を示す標準偏差は糖尿病を合併した慢性膵炎患者で41.1 mg/dlであり、2型糖尿病患者(30.5 mg/dl)より有意に高値であった。

D. 考察

慢性膵炎に合併した糖尿病は膵疾患に合併する糖尿病(膵性糖尿病)の中で最も多く、2005年に本研究班で行われた全国調査でも40.0%を占め、わが国における膵性糖尿病の原因疾患の第1位である¹⁾。今回、膵性糖尿病の中で最も多い慢性膵炎に合併した糖尿病の内分泌機能、血糖動態を検討した。

当科で1990年から2009年に初診した慢性膵炎患者164例の糖尿病の合併頻度は41.5%であった。2002年に本研究班で行った慢性膵炎全国調査で、糖尿病を合併していた慢性膵炎は38.1%であり、ほぼ同様の結果であった^{2,3)}。2002年の全国調査で糖尿病合併例の76.7%が膵石灰化を有していた^{2,3)}、今回の検討でも膵石群の糖尿病合併頻度は52.8%で、非膵石群より高頻度であったことから、慢性膵炎の進行例では内分泌機能が低下し、糖尿病を発症することが示唆される。

当科で現在治療中の慢性膵炎確診例で糖尿病を合併している患者に対してグルカゴン負荷試験を行ったところ、空腹時CPRは1.1±0.8 ng/ml、 Δ CPR6=0.9±0.9 ng/mlであり、血糖コントロール状態が同一であった2型糖尿病患者に比し、いずれも有意に低値であった。慢性膵炎患者では内因性インスリン分泌能が低下することが報告されているが^{4,5)}、血糖コント

ロールが同一である2型糖尿病患者に比し、有意に低値であったことから、慢性膵炎に合併した糖尿病患者の内因性インスリン分泌能は2型糖尿病患者に比し、低下していることが明らかになった。

慢性膵炎に合併した糖尿病患者ではインスリン分泌が低下するとともに、低血糖刺激に対するグルカゴン分泌反応も障害されることから⁶⁾、薬物治療による低血糖が起こりやすく、一旦低血糖になると遷延することが知られている。CGMはグルコース濃度を5分毎に測定することが可能であることから、慢性膵炎に合併する糖尿病の血糖の動態の詳細を明らかにすることができる⁷⁾。今回の検討で血糖の変動を示す標準偏差は糖尿病を合併した慢性膵炎患者で41.1 mg/dlであり、2型糖尿病患者より有意に高値であったことから、血糖変動が大きく、低血糖を起こす危険が高いことが示唆された。

E. 結論

慢性膵炎に合併した糖尿病患者の内因性インスリン分泌能は2型糖尿病に比し低下していた。慢性膵炎に合併した糖尿病患者の平均血糖値は2型糖尿病に比し高い傾向にあり、血糖値の変動が大きく、低血糖を起こす危険が高いことが示唆された。

F. 参考文献

1. Ito T, Otsuki M, Igarashi H, Kihara Y, Kawabe K, Nakamura T, Fujimori N, Oono T, Takayanagi R, Shimosegawa T and the research committee of intractable diseases; of the pancreas: Epidemiological study of pancreatic diabetes in Japan in 2005 A nationwide study. *Pancreas* 2010; 39: 829-835.
2. 大槻 眞, 田代充生, 西森 功, 伊藤鉄英, 須賀俊博, 宮川宏之, 下瀬川徹, 松元 淳, 神澤輝実, 津久見弘, 吉田 仁, 真口宏介, 岡崎和一, 池田靖洋, 成瀬 達, 大久保賢治, 丸山勝也, 中村雄二, 税所宏光, 山口武人. 慢性膵炎の疫学調査. 厚生労働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16年度総括・分担研究報告書 2005:

146-50.

3. 大槻 眞, 田代充生, 西森 功, 伊藤鉄英, 須賀俊博, 宮川宏之, 下瀬川徹, 神澤輝実, 吉田仁, 丸山勝也, 中村雄二, 岡崎和一, 成瀬達. 慢性膵炎の合併症と治療の実態. 厚生労働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年度総括・分担研究報告書 2006: 88-92.
4. Kalk WJ, Vinik AI, Jackson WP, Bank S. Insulin secretion and pancreatic exocrine function in patients with chronic pancreatitis. *Diabetologia* 1979; 16: 355-358.
5. Nyboe Andersen B, Krarup T, Thorsgaard Pedersen NT, Faber OK, Hagen C, Worning H. B cell function in patients with chronic pancreatitis and its relation to exocrine pancreatic function. *Diabetologia* 1982; 23: 86-89.
6. Keller U, Szöllösy E, Varga L, et al: Pancreatic glucagon secretion and exocrine function (BT-PABA test) in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 853-857.
7. Boyne MS, Silver DM, Kaplan J, Saudek CD. Timing of changes in interstitial and venous blood glucose measured with a continuous subcutaneous glucose sensor. *Diabetes* 2003; 52: 2790-2794.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当無し
2. 学会発表
 - 1) 木原康之, 田口雅史, 永塩美邦, 山本光勝, 原田 大. 慢性膵炎に合併した糖尿病の病態と治療—速効型インスリンの有用性—. 日本消化器病学会九州支部例会. 沖縄. 2010年11月12-13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

閉塞性膵炎における内分泌障害の検討

研究報告者 竹山宜典 近畿大学医学部外科肝胆膵部門 教授

共同研究者

安田武生（近畿大学医学部外科肝胆膵部門）

【研究要旨】

膵頭切除術後の閉塞性膵炎に合併する膵内分泌障害につき解析した。膵内分泌障害の発生は術後短期合併症や基礎疾患との関連は見られず、術後の膵管拡張と相関する傾向がみられた。膵管拡張例に対する膵管ドレナージは術後比較的長期間が経過していても、奏功する例があることが明らかになった。

A. 研究目的

膵頭切除後には膵消化管吻合が必須であるが、長期成績で吻合部における主膵管狭窄・閉塞から閉塞性膵炎をきたすことがあり、その中に膵内分泌障害を合併する症例がある。本研究では、この狭窄を解除することにより内分泌障害が改善するかどうか臨床的に検討し、さらにその条件について考察する。

B. 研究方法

当科において、2003年以降に施行した膵頭十二指腸切除例で、再建方法として膵胃吻合を行い、術後6カ月以上経過観察をおこなった82例を対象とした。6カ月以上経過した時点でのHbA1c値、造影CTまたはMRCP上の残膵の主膵管径を検討した。そのうち、膵内分泌機能の改善を期待して膵管ドレナージ手術を施

行した4症例を特に詳細に解析した。

（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

対象となった82例の概要を表1に示す。短期成績では、胃内容停滞を10例(10.1%)、手術部位感染を10例(10.1%)、何らかの治療介入を要したgrade B/Cの膵液漏を7例(8.5%)に認めた。長期成績では、HbA1cは $6.3 \pm 1.2\%$ であり、膵管径が評価可能であった63例の結果では、最大径5 mm以上の膵管拡張があった症例(17例)と、それ以外の症例(46例)でのHbA1c値は、それぞれ $6.7 \pm 1.4\%$ 、 $6.2 \pm 1.7\%$

表1 対象症例82例の概要

膵内分泌障害*	なし(52例)	あり(30例)	全症例
年齢(才)	64(33-85)	65(42-81)	65(33-85)
性別(男:女)	(例) 27:25	18:12	45:37
診断(膵癌:IPMN:その他)	(例) 10:15:27	10:9:11	20:24:38
膵の硬度(正常膵:硬化膵)	(例) 28:24	14:16	42:40
胃内容排泄遅延	(例) 7	3	10
手術部位感染	(例) 6	4	10
grade B/C以上の膵液漏	(例) 6	4	7

亜全胃膵頭十二指腸切除術および膵胃吻合術を行った症例のうち、6か月以上経過を観察した症例を対象とした。

*: HbA1c 6.5%以上を膵内分泌障害ありとした。

表2 膵管ドレナージ術施行症例

症例	年齢性	再手術までの期間(月)	術前膵管径(mm)	術前HbA1c(%)	術前インスリン量(単位)	術後HbA1c(%)	術後インスリン量(単位)
1	68歳 男	5	7	7.9	9	6.8	4
2	62歳 男	8	6	6.8	0	6.5	0
3	63歳 男	50	9	7.7	0	6.1	0
4	62歳 男	18	7	6.2	0	5.4	0

であり、有意差は見られなかったが、膵管拡張群でHbA1cが高い傾向があった。また、データは示さないが、術後膵液漏の発生と膵管径やHbA1c値には相関は見られなかった。

上記のHbA1cが上昇した症例のうちで、膵管拡張をきたしインスリン治療を考慮する必要が生じた4症例に、患者に病態を説明し、患者本人と家族の同意のもとで、膵管減圧の目的で膵管空腸吻合を施行した。その詳細を、表2に示す。全例で少なくとも糖尿病の進行は阻止され、2例では明らかに改善された。

D. 考察

閉塞性膵炎は、膵管の狭窄・閉塞によって生じる急性・慢性の膵炎と定義され、多くは外傷後の癒痕性膵管狭窄・閉塞や膵腫瘍による膵管閉塞によって生じることが多い。その特徴として、閉塞部より末梢の変化が比較的均一であり、膵管の拡張が主であり実質の変化が著明ではないことがあげられる。さらに、閉塞が長期化すると膵内分泌障害をきたすが、早期に閉塞が解除された場合には膵機能障害が回復することもが予想される。これまでに、膵管空腸吻合による主膵管減圧によって、慢性膵炎に伴う膵性糖尿病の進行を遅らせることができるという臨床的解析結果は報告されている¹⁾。しかし、閉塞性膵炎に伴う膵内分泌障害に関する報告はなく、閉塞性膵炎に伴う膵内分泌障害の発症機構も不明である。私どもは、膵管閉塞が膵星細胞の活性化を惹起して線維化を促進することをラットを用いて実験的に解析し報告しているが²⁾、閉塞性膵炎における膵島の変化はこれまでほとんど解析されていない。

今回の症例の解析から、閉塞性膵炎における膵内分泌障害は、必ずしも閉塞期間や膵管拡張

からみた閉塞性膵炎の程度とは相関せず、比較的長期を経過した症例でも膵管減圧により膵内分泌機能の改善がみられた。この点は、アルコール性慢性膵炎症例とは区別して考えるべきかもしれない。今後、閉塞性膵炎による膵内分泌障害の発生機構の解明と、それに基づいた膵管減圧術の適応の設定が必要である。

E. 結論

膵頭切除術後の膵管閉塞症例の検討から、閉塞性膵炎の成立と膵管ドレナージの有効性を概観した。今後さらに症例を集積し、実験的解析も含めた、詳細な解析・検討を行う予定である。

F. 参考文献

1. Nealon WH, Thompson JC.: Progressive loss of pancreatic function in chronic pancreatitis is delayed by main pancreatic duct decompression. A longitudinal prospective analysis of the modified Puestow procedure. *Ann Surg* 217(5): 458-66, 1993.
2. Kishi S, Takeyama Y, Ueda T, Yasuda T, Shinzeki M, Kuroda Y, Yokozaki H.: Pancreatic duct obstruction itself induces expression of alpha smooth muscle actin in pancreatic stellate cells. *J Surg Res* 114(1): 6-14, 2003.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当無し
2. 学会発表 該当無し

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，小林基之，大倉康生，濱田賢司（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) の発生機序とその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た臨床研究を行った (平成20-21年度)。さらに、平成22年度には、その結果をもとにラット膵機能低下モデルを作成し基礎的研究を行った。

対象と方法：平成20年度：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。さらに術前、術中、術後の既知の様々な独立因子から NAFLD の危険因子を同定、これをもとに NAFLD scoring system を考案し、その有用性を検討した。NAFLD 発生例は、20例 (37.0%) で、うち NASH は2例であった。平成21年度：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。平成22年度：ラット90%膵切モデルを作成し1ヶ月目の脂肪肝の程度、肝組織中の炎症性サイトカインの発現などを検討した。

結果：多変量解析の結果から術後 NAFLD の危険因子は1)膵癌、2)膵切除量、3)術後下痢であった。これらをもとに作成した NAFLD scoring system は NAFLD 発生予測に有用で、スコアが7点以上では93%で NAFLD が発生した (平成20年度)。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。NAFLD 発生例3例の1日便中脂肪排泄量いずれも40 g/day 以上だった (平成21年度)。またラット膵管結紮+胆管空腸吻合モデルを作成すると術後1ヶ月目の CT では肝臓の CT 値が低下しており脂肪肝の発生が示唆された。(平成22年度)

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。さらにラット膵管結紮+胆管結紮モデルにおいても CT での評価ではあるが脂肪肝の発生が疑われ、膵外分泌機能低下が術後脂肪肝の発生に関与していることが示唆された。

A. 研究目的

戦後の日本の食生活の変化とともに、糖尿病や高脂血症などの生活習慣病が急増しているが、非アルコール性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) の増加も報告されている¹⁾。一方、非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) は1980年に Ludwig らが提唱した概念で、非飲酒者にもかかわらず、アルコール性肝炎に類似した病理所見を認め、進行性に肝硬変から肝不全に至ることもであるとされている^{2,3)}。

このように NAFLD 及び NASH の疾患概念

は近年 TOPICS であり注目を集めているが、膵機能低下と NAFLD および NASH の発生機序に関する報告及び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 を発症した場合は極めて嚴重な follow up が必要であると考えられる。したがって膵切除後 NAFLD 及び NASH の危険因子を同定し発症を予測、さらに治療法を確立することが不可欠であると考え我々は当研究を開始した。

B. 研究方法

平成20年度

2005年8月から2008年10月までに当科にて施行した膵頭十二指腸切除症例54例を対象とした。まず術前後のCT値を比較し術後CT値が40 HU以下となった症例を術後NAFLDと定義した。術前因子(年齢, 性別, 術前BMI, 術前糖尿病の有無, 術前貧血の有無, 術前肝機能障害の有無, 原疾患), 術中因子(幽門輪温存の有無, 門脈合切の有無, 膵頭神経叢温存の有無, 膵線維化の有無, 膵切除量), 術後因子(術後栄養状態, 術後感染の有無, 術後血糖コントロール, 術後Alb値, 術後Hb値)から術後NAFLDの危険因子を同定した。これらをもとに術後NAFLDの発生を予測することを目的としてNAFLD scoring systemを策定し, スコアとNAFLD発生率を検討した。2群間の検定にはt検定もしくは X^2 検定, 関連2群間の相関関係は相関係数の検定を用い $p < 0.05$ で有意差ありと判定した。また単変量解析で有意差のあった項目に関してのみ, 重回帰分析を用いて多変量解析を行った。

平成21年度

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)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ベリチーム)の投与量は 8.6 ± 3.1 g(6~12 g)で, 通常量投与群では, 投与量は 2.1 ± 0.9 g(1.5~3 g)であった。

平成22年度

これまでの臨床検討の結果から術後膵外内分泌機能低下が脂肪肝の発生に関与していることが考えられ, ラット膵機能低下モデルとして尾側膵90%モデル, 膵管結紮モデル+胆道再建モデル, 50%尾側膵切除モデルを作成し経時的にCTを撮像し脂肪肝の程度を評価した。

C. 研究結果

平成20年度

術前後でCT値は 63.5 ± 7.41 HUから 43.5 ± 21.9 HUに有意($p < 0.001$)に低下した。NAFLDは37.0%(20/54)で発症し, 2例は肝生検でNASHと診断された(図1)。NAFLDの危険因子解析から, 膵癌か否か($p < 0.05$), 膵切除量($p < 0.01$), 術後下痢の有無($p < 0.01$)の3項目が多変量解析で危険因子と判明し

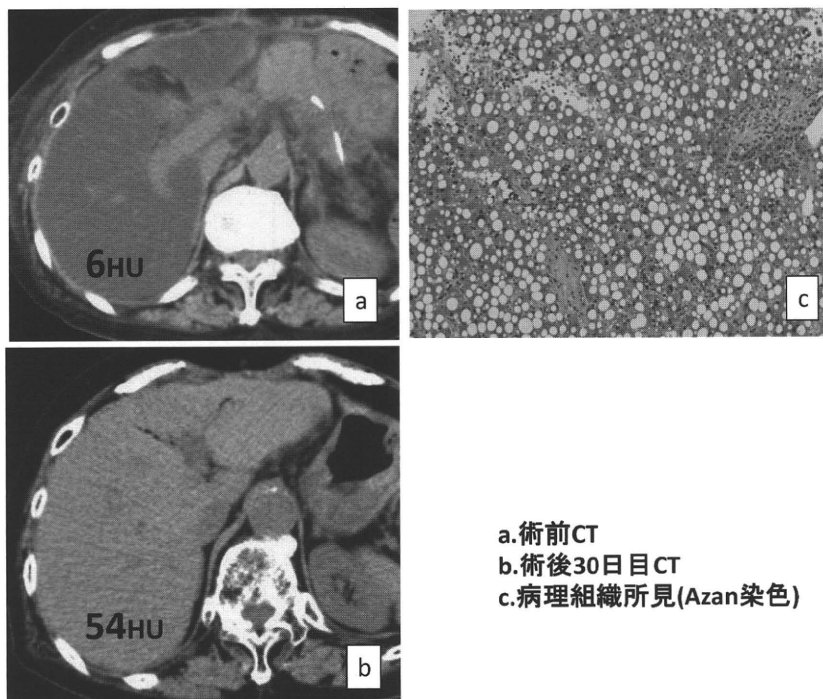


図1 膵頭部IPMNに対して幽門輪温存膵頭十二指腸切除後NASHを発症した例

	Score		
	0	1	2
膵癌	No	*	Yes
膵切離線	PV	SMA	Left side of SMA
膵線維化	Soft	Intermediate	Hard
術後下痢	Negative	Mild	Severe
術後摂食障害	Negative	Mild	Severe

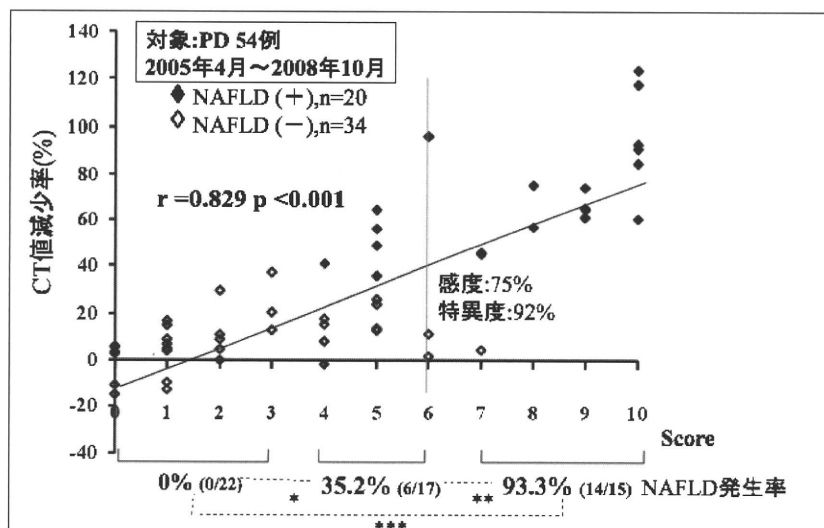


図2 NAFLD scoring system と NAFLD 発生率

た。これらの危険因子に回帰係数高値の2項目(膵線維化の有無, 術後摂食状態)を加えた5項目から NAFLD scoring system (2×5=10) を策定したところ, Score が7点以上の症例では93%(14/15)で NAFLD が発生した。

平成21年度

膵酵素大量投与群(n=12)では NASH と診断された2例も含め, 11例(91.7%)で寛解が得られたが, 通常投与群(n=8)では1例(12.5%)しか寛解しなかった(p<0.01)(図3)。さらに大量投与群では通常投与群に比して Alb 値, Chol 値などの有意な改善が得られた。NAFLD を発生した3例を対象に膵酵素剤を一旦中止して1日便中脂肪量を測定したところ全症例で50 g/day 前後の大量便中脂肪排泄を認めた(表1)。

平成22年度

上記研究方法のなかで, 膵管結紮+胆道再建モデル作成後約1ヶ月のCTでは肝臓のCT値の低下が認められ脂肪肝の存在が疑われた。しかし90%膵切除や50%膵切除では肝臓CT値の低下は認めなかった。

寛解率: 91.7% vs. 12.5% (p<0.001)

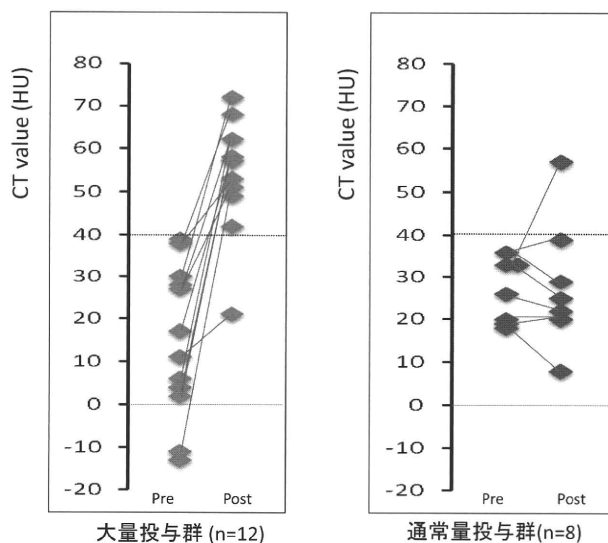


図3 NAFLD 寛解率の比較

D. 考察

最近の新規抗癌剤の登場や手術手技の向上に伴い, 膵癌治療成績が向上し, 膵癌術後長期生存症例が増加しており, 手術が原因と考えられる晩期合併症が問題となってきた。最近当科では膵頭十二指腸切除(PD)後, 特に膵癌切除後の患者に高率に脂肪肝が出現することを発見

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	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

し、報告してきた。

一般的に脂肪肝，特に非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) は生活習慣病の一つとして捉えられており，時として脂肪肝炎 (NASH) や肝硬変へ変化し重篤な病態を引き起こす可能性もあり，NAFLD や NASH の予防を目的とした研究が現在盛んに行われている．それらの研究から，NAFLD の原因として①糖尿病にみられるインスリン抵抗性，②肥満にみられる脂質代謝障害などが指摘されている．しかしながら，膵機能低下に伴う NAFLD/NASH の発生機序はこれらのものとは全く異なると考えており，我々は本研究の結果から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．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⁴⁾．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が認められており，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．さらには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おり，今後，膵酵素大量補充療法を用いた前向き試験を施行しさらにエビデンスレベルを高めたいと考えている．

さらに平成20年，21年の臨床研究結果を踏まえて，膵機能低下と脂肪肝発生の関連性を動物実験レベルで解明するために，当初ラット90%尾側膵切除モデルを作成した．当科では犬を用いた動物実験にて膵切除と脂肪肝の発生に関する研究を20年前より行っていた⁵⁾が，管理の煩雑さと機序研究の解明方法が困難でありこれまでには報告のないラットを用いたモデルの作成を試みた．結果は90%尾側膵切除モデルの術後1ヶ月目の腹部CTでは脂肪肝の発生を確認することは出来なかったが，膵の完全な機能低下と胆管炎の存在が必要と考え膵管結紮+胆道再建モデルを作成したところ肝臓CT値の低下を認めたため脂肪肝が形成されたと考えられる．今後，膵組織や各種脂質代謝関連物質を測定し脂肪肝の形成機序について考察を加える予定である．また Yu らの臨床研究によると PD 症例と体尾部切除症例を比較し有意に体尾部症例で NAFLD の発生が少なかったと報告しており⁶⁾，体尾部切除のみでは何らかの膵臓の代償機能が働くのではないかと考えている．したがって，膵切後脂肪肝の発生には膵大量切除だけでなく，消化管再建などの他因子も深く関与している可能性が高いと考えられ，今後は90%膵切除に胃空腸吻合などの消化管再建を加えたラット PD モデルを作成し膵切後脂肪肝の発生についての研究を行いたいと考えている．

E. 結論

PD 後の膵機能低下により 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。動物実験においては90%尾側膵切除のみでは脂肪肝は発生せず，PD 後の脂肪肝発生には消化管再建などの他因子も寄与していることが示唆された。

F. 参考文献

- 1) 矢島義昭，大槻昌夫，鈴木勲志，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
- 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) Kato H, Isaji S, Hamada T, et al. Development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) after pancreaticoduodenectomy: proposal of postoperative NAFLD scoring system. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2010; 17: 296-304.
- 5) Kawarada Y, Sanda M, Kawamura K et al. Simultaneous extensive resection of the liver and the pancreas in dogs. Gastroenterol Jpn. 1991; 26: 747-56
- 6) Yu HH, Shan YS, Lin PW . Effect of pancreaticoduodenectomy on the course of hepatic steatosis. World J Surg. 2010; 34: 2122-7.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kato H, Isaji S, Hamada T. Development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) after pancreaticoduodenectomy: proposal of a postoperative NAFLD scoring system. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2010; 17: 296-304.
- 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
- 5) 加藤宏之，水野修吾，伊佐地秀司 膵機能低下による NAFLD/NASH の発生メカニ

ズムと治療ストラテジー～膵切除後
NAFLD/NASHは可逆的である～ 第52
回 JDDW 横浜 2010.10/13-15

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

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

研究報告者 中村光男 弘前大学医学部保健学科病因・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
(弘前大学医学部内分泌代謝感染症内科)

【研究要旨】

Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanine を用いた呼気腓外分泌機能検査法は，外分泌不全の無い慢性膵炎の診断はできないが，糞便中脂肪排泄量による膵外分泌機能不全の診断(40 g/day 以上の脂肪摂取量で糞便中脂肪排泄量 5 g/day 以上)とよく一致するため，蓄便する事なく膵外分泌機能不全を診断し膵消化酵素補充療法の適応について判断できるのが最大の長所である．我々は今後の臨床応用に向け，膵疾患に合併する事の多い糖尿病患者での問題点について検討し，また従来の簡易膵外分泌機能検査法である PFD 試験との比較を行った．

A. 研究目的

我々は，Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanine¹⁾を用いた呼気検査による膵外分泌機能不全診断法の実用化に向けて以下の検討を行った．

(1) 本検査における胃運動機能障害の影響

糖尿病例の一部(60例中4例，6.7%)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²⁾．そこで胃運動機能障害の本検査法への影響を調べることが目的とした．

(2) 本検査法と PFD 試験との比較

PFD(pancreatic function diagnostant)試験³⁾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: para-aminobenzoic acid)の尿中排泄量により判定される．腎機能低下例では尿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⁴⁾が，これまで排尿障害による影響に関してはあまり考慮されていなかった．そこで PFD (pancreatic function diagnostant)試験の残尿による影響を明らかにした上で，両検査法を比較することを目的とした．

C. 研究結果

(倫理面への配慮)

(1) 対象および倫理面への配慮

健常者および弘前大学大学院医学研究科および関連施設に通院中・入院中の患者を対象とした．

また Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanine 呼気試験を実施するにあたり，弘前大学大学院医学研究科および関連施設の倫理委員会に倫理審査申請を行い，¹³C-診断薬を用いた臨床試験を行う許可を得た(整理番号2007-070)．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．

(2) 呼気腓外分泌機能検査法

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，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 (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 [$\Delta^{13}\text{CO}_2$ (‰)]

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、 $\Delta^{13}\text{CO}_2$ 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) と診断した⁵⁾。

(3) 本検査における胃運動機能障害の影響

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⁶⁾を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。 $\Delta^{13}\text{CO}_2$ 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⁶⁾。

(4) 本検査法と PFD 試験との比較

膵疾患を有する9例 [男性7例, 女性2例, 59.0 \pm 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 \pm 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。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⁷⁾ため、血清クレアチニン1.0 mg/dl 以上の例を除外した。

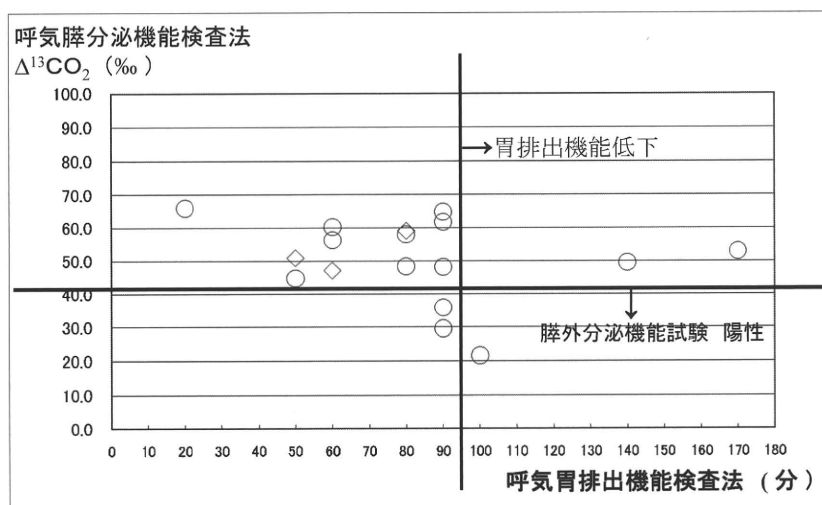
PFD 試験は以下のように施行した。早朝空腹時、被検者に完全排尿させ、その一部を採取した。その後 BT-PABA (N-benzoyl-L-tyrosyl-para-aminobenzoic acid) 500 mg を 200 ml の水と共に服用させ、十分な水分摂取を促し、6時間後までの全尿を採取、尿中 PABA 排泄量の総和をもとに尿中排泄率を算出し、これをもとに診断した。これまでの我々の便中脂肪排泄量および PFD 試験の検査結果をもとに、6時間蓄尿による PABA 排泄率が健常者の Mean-1.5SD (68.0%) 以下となる場合を陽性とした。

また膵疾患の無い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⁷⁾。

C. 研究結果

(1) 本検査における胃運動機能障害の影響

健常者3例では、呼気膵外分泌機能検査法での疑陽性例は無く、呼気胃排出機能検査法でも正常であった。 $\Delta^{13}\text{CO}_2$ 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



◇ : 健常例 ○ : 糖尿病例

図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

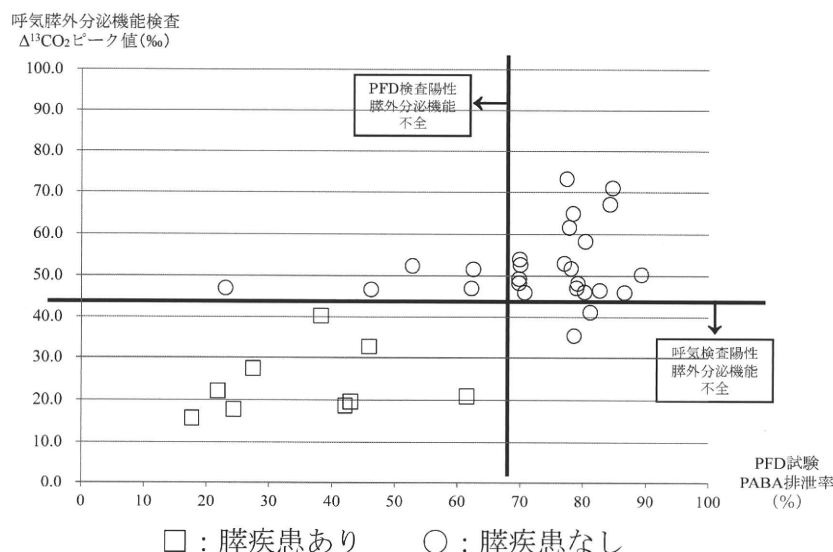


図2 呼気検査法とPFD試験の比較

表1 PFD試験後の残尿量評価(15例)

	呼気試験 Δ ¹³ CO ₂ 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

下限または低下を認めた(図1).

(2) 本検査法とPFD試験との比較

腺疾患を有する9例では、呼気腺外分泌機能検査法におけるΔ¹³CO₂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)であった(図2)。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)で呼気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た(図2)。その後、呼気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[1-¹³C]Alanineを使用した呼気試験および¹³C-acetateによる呼気胃排出能検査法⁶⁾を施行した。1例では呼気胃排出能検査法でTmax:180分と遅延しており胃排出能低下を認めた。1例では呼気腺外分泌機能検査法におけるΔ¹³CO₂ピーク値:34.9(%)に対し、同じmol数

の[1-¹³C]Alanineを使用した呼気試験での $\Delta^{13}\text{CO}_2$ ピーク値:32.8(%)と同様に低値を示し肝でのAlanine代謝能低下を認めた。

また、膵疾患の無い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

(1) 本検査における胃運動機能障害の影響

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、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。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。

糖尿病性胃運動障害を有する場合には通常、罹病期間が長く糖尿病性末梢神経障害(足の知覚異常、振動覚低下、アキレス腱反射消失)を認める²⁾ため、これらの症状を有する糖尿病患者では $\Delta^{13}\text{CO}_2$ ピーク値が低値であった場合は偽陽性の可能性があり注意を要する。

(2) 本検査法とPFD試験との比較

呼気試験では、膵疾患を認めない27例中2例(7.4%)に $\Delta^{13}\text{CO}_2$ 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[1-¹³C]Alanineを使用した呼気試験お

よび¹³C-acetateによる呼気胃排出能検査法を施行した結果、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、膵疾患の無い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50 ml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。

罹病期間の長い糖尿病患者では神経性膀胱機能異常を高率に合併し⁸⁾、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排尿障害を来しやすい⁷⁾。このためPFD試験において、排尿障害をきたすリスクの高い、罹病期間の長い糖尿病患者や高齢者で尿中PABA排泄率が低値であった場合は偽陽性の可能性があり注意を要する。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、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。

E. 結論

呼気膵外分泌機能検査法は腎機能、膀胱機能(排尿障害)の影響を受けないため、PFD試験よりも優れた検査法である。ただし罹病期間の長い糖尿病患者の場合、糖尿病性胃運動障害により偽陽性を示すことがあるため注意を要する。

F. 参考文献

1. 石井敬基, 河野 匡, 伊藤あすか, 他: ¹³C-ジペプチド(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. 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
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. 竹内 正, 平沢 豊: 正常値・異常値—PFD 試験. 総合臨床, 34: 2028-2030, 1985
5. 松本敦史, 野木正之, 中村光男, 他: ^{13}C -dipeptide による膵性消化吸収不良診断のための呼気検査法. 消化と吸収 29(1); 6-10, 2006
6. 渡辺 拓, 中村光男, 梶 麻子, 他: ^{13}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. ^{13}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, 柳町 幸, 中村光男: Benzoyl-L-Tyrosyl-[1- ^{13}C]Alanine による膵性消化吸収不良診断呼気検査法の臨床応用の可能性: 消化と吸収, 2008, 30-2, 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: 呼気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関しての検討—. 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- ^{13}C]Alanine を用いた膵外分泌呼気検査法の信頼性: ^{13}C 医学, 2008, 18, 26-27
- 4) 丹藤雄介, 中村光男, 松本敦史, 柿崎綾女, 佐藤江里, 松橋有紀, 田中 光, 柳町 幸: ベッドサイドの膵外分泌機能検査: 臨床消化器内科, 2008, 23, 513-517
- 5) 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機能検査法の可能性: 胆膵の生理機能, 2008, 24-1, 33-36
- 6) 松本敦史, 丹藤雄介, 柳町 幸, 中村光男: 膵外分泌機能検査 ^{13}C 呼気試験によるアプローチ. 臨床消化器内科, 2009, 24: 1589-1596
- 7) 松本敦史, 丹藤雄介, 中村光男: Benzoyl-L-Tyrosyl-[1- ^{13}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 2009, 31: 176-181
- 8) 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, 2009, 25: 31-34
- 9) 牛木芳恵, 松本敦史, 丹藤雄介, 柳町 幸, 佐藤史恵, 三上恵理, 柳町悟司, 今 昭人, 近澤真司, 佐藤江里, 松橋有紀, 田中 光, 中村光男: PFD 試験における問題点—特に残尿量による影響に関して—. 安定同位体と生体ガス. 2010, 2, 51-54
- 10) 牛木芳恵, 松本敦史, 丹藤雄介, 柳町 幸, 佐藤史恵, 三上恵理, 柳町悟司, 今 昭人, 近澤真司, 佐藤江里, 松橋有紀, 田中 光, 中村光男: 簡易膵外分泌機能検査法の残尿量による影響—PFD 試験と呼気試験の比較—. 消化と吸収. 2010, 32, 162-168

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『呼気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, ぱるるプラザ京都, 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, JUNE 26-28, 2008 Łódź, Poland
- 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『Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanine を用いた呼気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30日~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『呼気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30日~31日
- 8) 松本敦史, 柳町 幸, 中村光男『Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C]Alanine による呼気膵外分泌機能検査法と PFD 試験との比較』シンポジウム(呼気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1日~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『呼気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回日本呼気病態生化学研究会 合同学術大会, 平成20年10月25日.
- 10) 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~9日.
- 11) 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.
- 12) 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『簡易膵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.
- 13) 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『呼気膵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30日~31日.
- 14) 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『簡易膵外分泌機能検査法