

(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14日~17日.

- | | |
|-----------|------|
| 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 |

- 15) 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.
- 16) Atsufumi Matsumoto, Yusuke Tando, Miyuki Yanagimachi, Hikaru Tanaka, Yuki Matsuhashi, Eri Sato, Sinji Chikazawa, Akihito Kon, Teruo Nakamura『Investigation of the cutoff value for the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in both the Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C] Alanine breath test and the BT-PABA test.』IAP & JPS 2010. Fukuoka. 2010. 7. 11-13.
- 17) 松本敦史, 丹藤雄介, 中村光男²⁾『¹³C呼気試験を用いた消化吸収機能検査法』第41回日本消化吸収学会総会. パシフィコ横浜. 平成22年10月13-14日.
- 18) 工藤大樹, 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『膵外分泌機能不全診断のための cut-off 値の検討—呼気試験及び PFD 試験—』第41回日本消化吸収学会総会. パシフィコ横浜. 2010. 10. 13-14.
- 19) 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, 工藤大樹, 明樂一己, 見留英路, 中村光男『¹³C呼気試験を用いた膵外分泌機能の評価と治療への応用』第2回日本安定同位体・生体ガス医学応用学会. 東邦大学医療センター大森病院. 2010. 10. 29-30.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

超音波内視鏡による早期慢性膵炎診断について —早期慢性膵炎の病態解析への試み—

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】

目的：超音波内視鏡(EUS)を用いた早期慢性膵炎の病態解析を目的に、平成20年から22年まで、1)「早期慢性膵炎症例のEUSによる経過観察」、2)「造影EUSによる早期慢性膵炎診断」、3)「EUSで早期慢性膵炎を呈する症例における臨床所見」について検討を行った。

結果：1)早期慢性膵炎はその自然史において、増悪する可能性が示唆されたと同時に、薬物治療や禁酒禁煙などにより可逆性の疾患である可能性が考えられた。2)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。3)早期慢性膵炎診断基準に合致しないまでも、EUSで早期慢性膵炎像を呈する症例においては、特に胆石症の合併や、何らかの腹部症状を訴える飲酒歴のある場合は早期慢性膵炎に進展する可能性が示唆された。

A. 研究目的

慢性膵炎の病期は、無症候期、代償期、移行期、非代償期に分けられるが、無症候期から早期代償期の状態では血中膵酵素の上昇ほとんどなく膵外内分泌機能異常も軽度で、その診断は困難とされてきた。1990年頃から超音波内視鏡(EUS)による慢性膵炎診断が試みられてきた。EUSは膵を至近距離から高解像度で観察する事が可能で、微細な膵実質変化をとらえる事ができる¹⁻³⁾。2009年の慢性膵炎診断基準改定において早期慢性膵炎が提唱され、その診断法において超音波内視鏡(EUS)の役割が明記された⁴⁾。しかし、その画像はいわゆるoperator dependentであり、客観性に欠けるとの見解もある。我々は、平成20年度から22年度まで、早期慢性膵炎の病態解析を目的とし、EUSによる早期慢性膵炎診断の観点から研究を重ねてきた(平成20年度は、「早期慢性膵炎症例のEUSによる経過観察」、平成21年度は「造影EUSによる早期慢性膵炎診断」、平成22年度は「EUSで早期慢性膵炎を呈する症例における臨床所見」)。以下にその成果を報告す

る。

B. 研究方法

各年度共通の方法：慢性膵炎のEUS像については、Sahaiら²⁾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。また、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2009⁴⁾を用いた。

1) 平成20年度：早期慢性膵炎症例のEUSによる経過観察

1. 対象

福島県立医科大学附属病院において、2001年12月から2008年6月までの間で経験した、3回以上のEUS観察を施行した早期慢性膵炎7例を対象とした。男性6名・女性1名、平均

年齢は53.7歳．全例が1日80g以上の飲酒をしていた．

2. 方法

基準に当てはまる所見をカウントし施行毎の所見数とした．所見数の増減をもって，慢性膵炎は増悪(所見数増)または改善(所見数減)したものと定義した．対象症例全例に，禁酒禁煙指導を行い，上腹部痛発作が持続する場合は必要に応じてメシル酸カモスタットの投与を行った．

3. 倫理面への配慮

本研究は通常診療の一環としてEUSを施行しその結果をまとめたものである．経過観察については倫理委員会の承認を得ており倫理面の問題はないと考える．EUSを施行する際には，各検査の必要性和偶発症については十分に説明し，文書によるinformed consentを得て施行した．

2) 平成21年度：造影EUSによる早期慢性膵炎診断

1. 対象

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)．

2. 方法

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⁵⁾，慢性膵炎患者にマイクロバブルを有する超音波造影剤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できると仮定し検討を行った．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)の経時的変化を観察した．

3. 倫理面への配慮

当院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．

3) 平成22年度：EUSで早期慢性膵炎を呈する症例における臨床所見

1. 対象

福島県立医科大学附属病院で2003年から2010年までに経験した，早期慢性膵炎症例26例，早期慢性膵炎には合致しないがEUSで慢性膵炎所見を有する症例(EUS的早期慢性膵炎)67例．

2. 方法

上記2群の臨床的特徴をretrospectiveに比較検討した．

3. 倫理面への配慮

本研究は通常診療の一環としてEUSを施行しその結果を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．倫理面の問題はないと考えた．

C. 研究結果

1) 早期慢性膵炎症例のEUSによる経過観察

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

表1 EUS 所見数の変化

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

表2 ソナゾイド静注射後での膵実質高エコー所見の経時的変化

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: 線状高エコー
L: 分葉状エコー

表3 EUS 的早期慢性膵炎例と早期慢性膵炎確定例の臨床的特徴

	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) 造影 EUS による早期慢性膵炎診断

正常例では、造影前から所見を認めなかった膵実質は、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、早期慢性膵炎例例においては、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2)。

3) EUS で早期慢性膵炎を呈する症例における臨床所見(表3)

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

慢性膵炎は非可逆性の病態と考えられており、その予後は芳しくない。しかし、従来の診断基準を満たす以前の早期慢性膵炎は可逆性かも知れず、この段階から治療を施すことで予後を改善させる可能性がある。2009年に改定された慢性膵炎診断基準には、早期慢性膵炎が提唱されており、今後の慢性膵炎診療の新たな展開が期待される。

この早期慢性膵炎診断に EUS が大きな役割を果たしている。以前から慢性膵炎診断における EUS の有用性に関しては様々な検討がなされてきた。EUS 所見は病理所見とも対比され、hyperechoic foci(点状高エコー)は focal fibrosis を、hyperechoic strands(索状高エコー)は bridging fibrosis を、lobularity(分葉状エコー)は interlobular fibrosis を、そして hyperechoic ductal margin(膵管壁の高エコー化)は periductal fibrosis を表しているものと考えられている。しかし、これらの所見は客観性や再現性、ひいては実際に炎症性変化をもたらす所見か否か、と言った点が問題視されてきた。我々はこれらの問題点に対して検討を行ってきた。

平成20年度の検討は、EUS による早期慢性膵炎の経過観察であった。対象7例中4例では EUS 所見の経時的変化(悪化もしくは改善)が観察されており、やはり EUS は何らかの膵実質障害をとらえていたと考えられる。また、提示したデータでは生活習慣の改善・非改善、または治療薬の投与など、対象症例の背景は一様ではなく、早期慢性膵炎の自然史について一概に述べることはできない。しかし、対象症例の生活習慣や治療薬などの因子を考慮すると、早期慢性膵炎が自然経過において進行する可能性や、医療の介入により改善する可能性が示唆

される。特に、禁酒に関しては自己申告であるためその評価が難しいことが問題であるなか、メシル酸カモスタットを内服していた5例中4例では、禁酒の有無にかかわらずEUS所見は不変もしくは改善していた。このことから同薬の内服は膵実質変化を少なくとも増悪させない可能性も考えられ、今後の早期慢性膵炎診療に重要な役割を果たすかもしれない。

平成21年度は、造影EUSによる早期慢性膵炎診断がテーマであった。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高いと考えられてきたが、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)の鑑別は問題点であった。この検討では、超音波造影剤を用いた炎症の画像化を試みる事で、EUSでみられる所見の鑑別(炎症性か否か)を試みた。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。実際に、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。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として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定・準確定への進展の有無を確認する必要がある。

平成22年度はEUSで早期慢性膵炎を呈する症例における臨床所見について検討を行った。平成21年に早期慢性膵炎診断基準が呈示さ

れ、その診断におけるEUSの役割が明記されたが、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定もしくは準確定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

早期慢性膵炎の病態は、これまで非可逆性と考えられてきた慢性膵炎とは異なる可能性が示唆された。また、その発症にはアルコールだけではなく、胆道疾患も関連している可能性もあ

る。早期慢性膵炎例の長期経過観察はきわめて重要な今後の研究課題であると考えられた。

F. 参考文献

1. 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.
2. Sahai AV, Zimmerman M, Aabakken L, Tarnasky PR, Cunningham JT, van Velse A, Hawes RH, Hoffman BJ. Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc*, 1998, 48, 18-25.
3. 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. 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.
5. 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.

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

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ー血清フリーグリセロール(FG)測定の有用性ー

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

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。まず基礎研究として、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。そこでアルコール性慢性膵炎患者6名で測定を行った結果、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把握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¹⁾。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²⁾。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した。
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した。

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. 次に当研究班の分担研究者および研究協力者より、アルコール性慢性膵炎患者血清6検体および特発性慢性膵炎患者血清

5 検体を送付して頂いた。

8. 自動分析機により血清 FG の測定を行った。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。
9. 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した。
10. こ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。
11. 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)

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。
4. 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。
5. 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 (表)。

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

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

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。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、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 颯, 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

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】

観察用ファイバとレーザー導光ファイバが一体化した複合型光ファイバスコープシステムにより、観察した結石を直接、破砕することができる。このスコープは直径1.1 mmで、中心部に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ため、ESTを行わなくても膵管内に挿入することが可能である。手術で取り出した膵石を用いて、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。さらに、この超細径複合型スコープと同径の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ところ、膵管内観察と膵石観察が可能であった。膵石の内視鏡治療の際、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

内視鏡を用いて膵石を破砕するには内視鏡的乳頭括約筋切開術（EST）を行ってから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。そこで、膵石のレーザー破砕に超細径膵管鏡を用いることで、ESTを行わず負担の少ない内視鏡治療の確立を検討した。すなわち、膵石破砕用の新しい超細径内視鏡を試作し、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ことと、実際に膵管内に誘導して膵石を観察する方法を確立することを検討した。

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ことと膵管内に誘導して膵石を観察する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、複合型光ファイバスコ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、

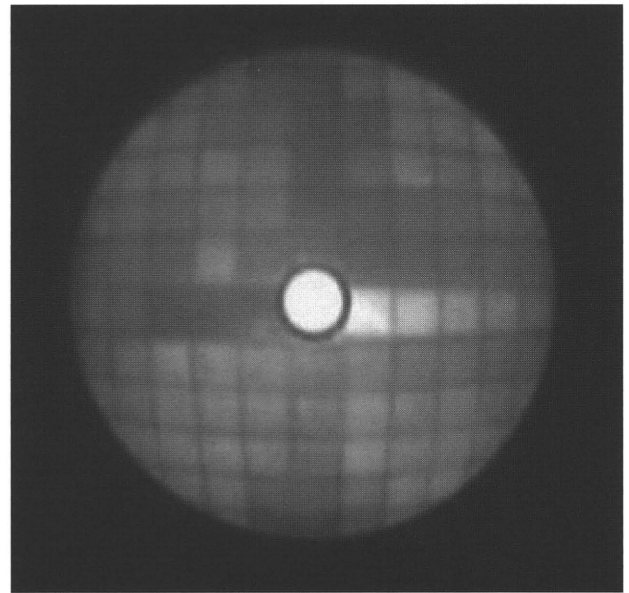


図1 複合型ファイバの内視鏡画像。中心の円の部分にレーザー照射が行われる。周囲は良好な観察が可能である。

観察した結石を直接、破砕することができる。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（図1）。

1) 膵石のレーザー照射実験

基礎的実験として手術で得た膵石を水中に浸し、その破砕実験を行った。はじめに、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。

2) 膵管内観察の臨床的検討

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、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、前処置は通常の 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

1) 膵石のレーザー照射実験

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。しかしながら、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。そこで、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 $Y=0.0007X-0.0012$ (図2) 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^2 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。

2) 膵管内観察の臨床的検討

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

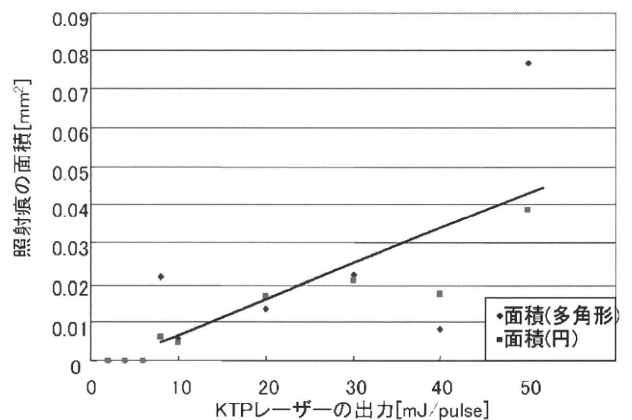


図2 照射痕面積と KTP レーザーの出力の関係を表す近似直線

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

膵石に対する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^{1,2)}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³⁾。しかしながら、従来の膵管鏡は外径が3 mm 以上あるため、膵石治療を行う前にあらかじめ内視鏡的乳頭括約筋切開術(EST)を行っておく必要がある。ESTによる出血などの偶発症もあるので、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、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検討した。

複合型光ファイバスコープシステムは、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。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。

このような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レーザーは破砕力が強く、硬い膵石の破砕には有効であると考えられ、実際に、膵石の破砕は容易であったが、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1mm²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。

一方、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例は膵石を観察可能であった。しかしながら、確実に膵石を観察できるというわけではないため、臨床的にすべての膵石を破砕するには不十分だと言わざるを得ない。今後、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、膵石破砕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 instru-

ment: 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.

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.
- 4) 鈴木 裕, 杉山政則, 乾 和郎, 五十嵐良典, 大原弘隆, 田妻 進, 辻 忠男, 宮川宏之, 跡見 裕. 膵石症治療に関する他施設症例調査. 膵臓 2009; 24(1): 25-33.
- 5) 奥嶋一武, 乾 和郎, 芳野純治, 三好広尚, 中村雄太, 内藤岳人, 服部昌志, 山本智支, 塩田國人. メタリックステントを用いた膵石症の治療. 膵臓 2009; 24(1): 52-55.
- 6) 乾 和郎, 入澤篤志, 大原弘隆, 廣岡芳樹, 藤田直孝, 宮川宏之, 佐田尚宏, 下瀬川徹. 膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン2009. 膵臓 2009; 24(5): 571-593.
- 7) 三好広尚, 乾 和郎, 芳野純治, 奥嶋一武, 服部昌志, 内藤岳人, 山本智支. 膵管ステントニング. 胆と膵 2009; 30(10): 1169-1172.
- 8) 乾 和郎, 芳野純治, 若林貴夫, 奥嶋一

武, 三好広尚, 服部昌志, 小林 隆, 渡邊真也, 内藤岳人, 服部信幸, 小阪俊仁, 磯部 祥, 友松雄一郎, 山本智支, 成田賢生. 膵石を伴う慢性膵炎に対するESWLの有用性と限界. 胆と膵 2009; 30(11): 1373-1376.

- 9) 乾 和郎, 芳野純治, 若林貴夫, 奥嶋一武, 三好広尚, 小林 隆, 渡邊真也, 中村雄太, 服部昌志. ESWLによる膵石症の治療. 肝胆膵 2009; 58(4): 507-510.

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, 渡邊真也, 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, 渡邊真也, 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.
- 5) K. Inui, J. Yoshino, K. Okushima, H. Miyoshi, M. Hattori, T. Naito, S. Yamamoto. Treatment of pancreatic stricture with short-term metallic stent

placement The 40th anniversary of the annual meeting of American pancreatic Association and Japan pancreas Society. Honolulu. 2009. 11. 7.

- 6) 山本智支, 乾 和郎, 芳野純治. 慢性膵炎・膵石症に対する経十二指腸副乳頭的内視鏡治療. 第77回日本消化器内視鏡学会総会. 名古屋. 2009. 5. 22.
- 7) 山本智支, 芳野純治, 乾 和郎, 若林貴夫, 奥嶋一武, 三好広尚, 小林 隆, 中村雄太, 渡邊真也, 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. 膵石除去療法後における膵外分泌機能の長期経過. 第51回日本消化器病学会総会 (JDDW2009). 京都. 2009. 10. 16.

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 |

膵筋線維芽細胞に発現する IL-32 の意義について

研究報告者 安藤 朗 滋賀医科大学大学院感染応答・免疫調節部門 教授

共同研究者

稲富 理（滋賀医科大学 消化器内科）

【研究要旨】

膵腺房周囲に存在する筋線維芽細胞は膵線維化において中心的役割を担っていることが知られている。一方、IL-32は比較的近年同定された炎症性サイトカインである¹⁾。今回の研究ではヒト膵筋線維芽細胞からの IL-32発現について、慢性膵炎組織および単離培養細胞を用いて検討した。慢性膵炎組織では IL-32を発現した筋線維芽細胞が認められ、培養筋線維芽細胞では炎症性サイトカインの刺激により IL-32の発現が誘導された。これらの結果により、IL-32は膵局所の炎症および線維化の進展に深く関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

難治性疾患である慢性膵炎の病態と IL-32の関連を追求する目的で、膵腺房周囲筋線維芽細胞からの IL-32の誘導機構を解析した。

B. 研究方法

- 膵切除標本から作製されたパラフィン包埋ヒト膵組織(正常膵部, 慢性膵炎部)を用いて IL-32 α および活性化された筋線維芽細胞の発現を α SMA との免疫二色にて検討した。
- 膵切除標本から分離した正常膵組織を用いて、ヒト膵腺房周囲筋線維芽細胞を単離培養した。
- 継代培養した膵腺房周囲筋線維芽細胞を炎症性サイトカインである IL-1 β , TNF α , IFN γ (10 ng/ml, 100 ng/ml, 100 ng/ml) により刺激し、IL-32 α の mRNA, 蛋白発現を Northern blot 法および Western blot 法にて解析した。
- IL-32 α 発現経路を確認するため、I κ B の安定化体 Δ N および Dominant negative (DN)c-jun 蛋白を強制発現させたウイルスベクターを用いて NF- κ B および AP-1 の関与を検討した。また、各種リン酸化酵素阻害剤を用いて MEK, p38MAPK および PI3K/Akt の関与について検討した。

ヒト組織を用いた実験においては、組織の提供者に対して事前に、研究の意義・目的・方法・提供者が被る可能性のある不利益などについて十分な説明を行った上で、自由意志に基づき試料の提供を受けている。また、培養細胞における遺伝子導入については、文部科学省および学内の「遺伝子組換え実験安全管理規定」に基づき行った。

C. 研究結果

- 正常膵組織では IL-32 α の発現を認めなかったが、慢性膵炎組織では IL-32 α を発現する膵腺房周囲筋線維芽細胞が認められた。
- 培養筋線維芽細胞において、IL-32mRNA の発現は IL-1, TNF α , IFN γ の刺激により有意に誘導された。また、NF- κ B および AP-1 を阻害することにより、IL-1, TNF α , IFN γ により誘導される 4IL-32 α mRNA 発現は有意に低下した。
- また、PI3K 阻害剤により IL-1, TNF α , IFN γ により誘導される IL-32 α mRNA 発現は有意に低下した。一方、MEK, p38MAPK の阻害剤は IL-32 α mRNA の発現に影響を与えなかった。

D. 考察

IL-32は単球から TNF α を誘導するサイトカ

インとして近年同定されたサイトカインであるが、膵局所における役割とその誘導機序は未だ解明されていない。筋線維芽細胞は今回の研究において、慢性膵炎組織においてIL-32 α の発現が膵腺房周囲筋線維芽細胞に認められ、またそれらの発現は炎症性サイトカインの刺激により、NF- κ BやAP-1, PI-3 K/Akt経路などを介して、強く誘導されることが証明された。IL-32は慢性膵炎において、膵局所の炎症および線維化の進展に深く関与している可能性が示唆された。

- 2. 実用新案登録 該当無し
- 3. その他 該当無し

E. 結論

膵筋線維芽細胞から誘導されるIL-32は、慢性膵炎において炎症および線維化の進展に関与している可能性がある。

F. 参考文献

1. Kim SH, Han SY, Azam T, Yoon DY, Dinarello CA. Interleukin-32: a cytokine and inducer of TNF α . *Immunity* 2005. 22: 131-142, 2005.
2. Atsushi Nishida, Akira Andoh, Makoto Shioya, Shokei Kim-Mitsuyama, Atsushi Takayanagi, Yoshihide Fujiyama. Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling mediates interleukin-32 α induction in human pancreatic periacinar myofibroblasts. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008. 294(3) 831-8.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Interleukin-32 expression in the pancreas. Atsushi Nishida, Akira Andoh, Osamu Inatomi, Yoshihide Fujiyama. *J Biol Chem.* 2009; 284(26) 17868-76

2. 学会発表

- 1) 西田淳史, 安藤 朗, 稲富 理, 藤山佳秀: 膵管上皮細胞からのIL-32 α の産生誘導機構の解析. 第40回日本膵臓学会大会, 東京, 2009. 7

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当無し

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いえない。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いえない。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¹⁻⁷⁾。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

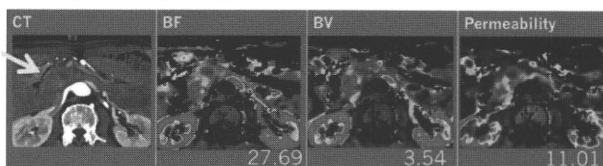
膵癌症例 3 例および腫瘍形成性膵炎 2 例 (アルコール性慢性膵炎 1 例 自己免疫性 (IgG4

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)

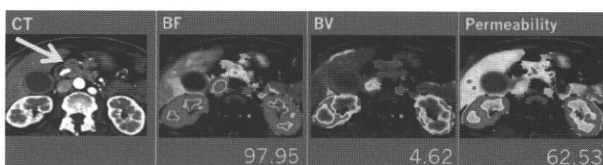


図 1 膵癌

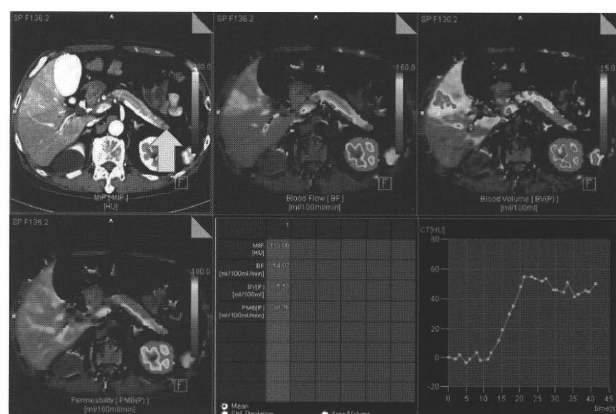


図 3 自己免疫性膵炎

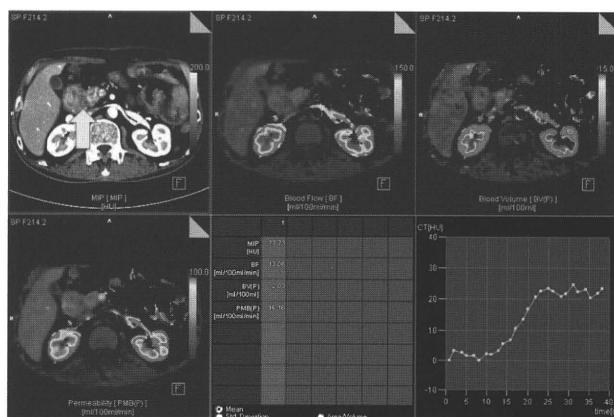


図 2 アルコール性慢性膵炎

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) Endo K, Sata N, Shimura K, Yasuda Y. Pancreatic arteriovenous malformation: a case report of hemodynamic and three-dimensional morphological analysis using multi-detector row computed tomography and post-processing methods. JOP. 10: 59-63, 2009

- 3) 佐田尚宏. 診断基準の解説-6. 早期慢性膵炎の概念. 膵臓 24(6): 676-679, 2009
- 4) 乾 和郎, 入澤篤志, 大原弘隆, 廣岡芳樹, 藤田直孝, 宮川宏之, 佐田尚宏, 下瀬川徹. 膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン2009. 膵臓 24(5): 571-593, 2009

2. 学会発表

- 1) 佐田尚宏, 小泉 大, 笠原尚哉, 栗原克己, 安田是和: 安全かつ確実な膵縮小手術—術前MD-CT simulationと論理的膵切除法(Single branch resection法, DOP法)—. 第108回日本外科学会定期学術総会(ビデオシンポ), 長崎市, 2008年5月(日本外科学会雑誌109 臨増(2): 112, 2008)
- 2) 佐田尚宏: 慢性膵炎診療ガイドライン—慢性膵炎の合併症と予後—. JDDW2008(特別企画) 東京 2008年10月
- 3) 佐田尚宏. 膵炎の最近の話題. 第13回外科難治症例検討会(特別講演) 姫路市 2009年2月
- 4) 佐田尚宏. 早期慢性膵炎の診断基準(案). 第95回日本消化器病学会 慢性膵炎診断基準公聴会 札幌市, 2009年5月(日本消化器病学会誌 106臨増: A502, 2009)
- 5) 遠藤和洋, 佐田尚宏, 森嶋 計, 笠原尚哉, 小泉 大, 笹沼英紀, 佐久間康成, 清水 敦, 俵藤正信, 安田是和. 膵癌診断におけるMDCTの新展開 multi-cholangiography法とmodified-perfusion

CT. 第40回日本膵臓学会大会 2009年7月(膵臓(0913-0071)24巻3号 Page392)

- 6) 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)
- 7) 佐田尚宏. 適切な膵切除術を目指して. 第44回東北膵臓研究会(特別講演) 仙台市 2010年2月
- 8) 佐田尚宏. 膵疾患の新たな画像診断. 第213回秋田県消化器病・内視鏡研究会(特別講演) 秋田市 2010年11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

「 ^{13}C 呼気テスト」による慢性膵炎、膵切除術後膵外分泌機能測定

研究報告者 江川新一 東北大学大学院消化器外科学 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、非放射性的の同位元素である ^{13}C を用いて呼気中の $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ の変化量をリアルタイムに測定記録することが可能で、患者の身体的・精神的な負担が少ない。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}C -ジペプチド (Benzol-L-Tyrosyl-[$1-^{13}\text{C}$]alanine : 以下, ^{13}C -BTA), および ^{13}C -脂肪酸, ^{13}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}C -BTA を経口投与し、プレス ID にて呼気中の ^{13}C を測定した。呼気中の ^{13}C は 30-60 分でピーク値に達し、すみやかに消失した。膵切除術後の膵機能評価、消化酵素剤の投与の増減、吸収バランスにもとづいた食事計画などの介入により栄養状態の評価と膵機能評価の相関の評価に有用である。

A. 研究目的

^{13}C を用いた難治性膵疾患の膵外分泌機能測定法を確立する。

B. 研究方法

^{13}C -BTA, ^{13}C -中性脂肪, ^{13}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}C -BTA, ^{13}C -中性脂肪, ^{13}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}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}C -アラニン (東京ガス)
3. ^{13}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}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}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