

《原 著》

慢性膵炎における膵酵素合成能測定の臨床的有用性

鈴木 輝雄* 高瀬 泰和* 佐藤 秀明* 須賀 俊博**
村島 義男**

要旨 慢性膵炎の消化酵素合成能を検討する目的で Caerulein (60 ng/kg/2 h), セクレチン (2 U/kg/2 h), Se-75-セレンメチオニン (3.0 μ Ci/kg/2 h) を点滴静注して, 十二指腸液中に流出する蛋白放射能を経時的に測定した. 内視鏡的逆行性膵胆管造影 (ERCP) を含む諸検査で膵疾患を否定された対照群 6 例と慢性膵炎 7 例の計 13 例に施行した. アミラーゼ, トリプシン排出量に対する Se-75 蛋白放射能の比で検討すると, 慢性膵炎ではいずれも対照群より高値を示し, 統計学的に有意差が認められ, 消化酵素の合成能は亢進していると思われた.

I. はじめに

慢性膵炎の診断には, 膵の形態学的変化をとらえる低緊張性十二指腸造影法, 内視鏡的逆行性膵管造影法, シンチグラム, 超音波検査, CT などが行われており, 機能面より検討する検査としては P-S テスト (パンクレオザイミン, セクレチンテスト), または C-S テスト (セルレイン, セクレチンテスト), PFD, 酵素誘発試験, 糖負荷試験などが用いられている. 形態学的検査としての超音波検査, CT などの画像診断は, 最近目覚ましい発展をとげているが, 外分泌機能検査の方はその限界が言われてすでに久しい.

最近, Boyd ら¹⁾は Se-75-セレンメチオニンを利用した外分泌機能検査を報告しており, その中で慢性膵炎では酵素合成能が亢進していると述べており注目される. このアイソトープを利用する方法はわが国でもすでにいくつかの報告があり, いずれも合成能は分泌能と同様, 低下するとされている. しかし, Boyd らの方法は, ホルモンや

Se-75-セレンメチオニンの投与方法に若干の工夫があり, 合成速度やその時間経過をみるのに優れていると思われる. われわれは, この方法に準じて以下の検討を行った.

II. 対 象

対象 (Table 1) は, 当院消化器内科に膵疾患ならびに腹部精査のため入院した患者 13 例で, 慢性膵炎 7 例, 膵疾患を否定された 6 例である. 慢性膵炎の根拠は, 膵石および C-S テストによるもの 3 例, 内視鏡的膵管造影 (ERP) によるもの 3 例, 臨床的疑診 (II 群) 1 例である. 年齢は 39 歳から 72 歳, 平均年齢 55.4 歳, 男性 8 名, 女性 5 名である.

III. 方 法

Figure 1 に方法を示す. 被検者は検査 12 時間前より絶食とした. 検査当日二重バルーンゾンデを挿入して, X 線透視下に胃幽門前庭部および十二指腸第 III 部でそれぞれバルーンを膨らませ, 胃液の混入や十二指腸液の流失を防いだ. 前液を 10 分間吸引した後, セルレイン (60 ng/kg/2 h), セクレチン (2 U/kg/2 h, エーザイ), Se-75-セレンメチオニン (3 μ Ci/kg/2 h) を点滴静注で開始する. 15 分間隔にて 120 分まで計 8 回十二指腸液を吸引する. また, 同時に開始後 30 分より 15 分間隔

* 札幌厚生病院放射線科

** 同 消化器内科

受付: 58 年 11 月 24 日

最終稿受付: 59 年 11 月 20 日

別刷請求先: 札幌市中央区北 4 条西 7 丁目 (☎ 060)

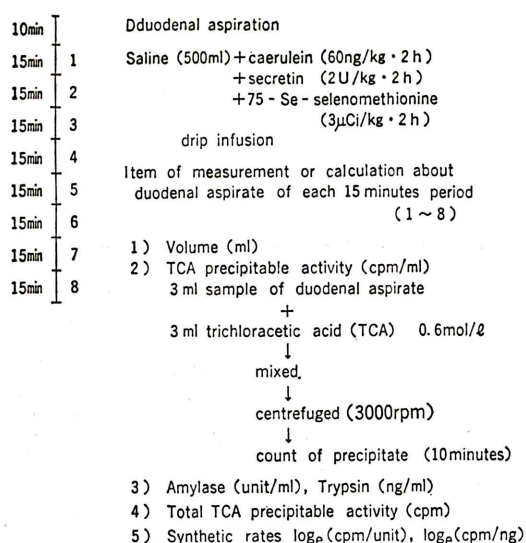
札幌厚生病院放射線科

鈴木 輝雄

Table 1 Clinical features and response to caerulein plus secretin (C-S Test)

| No. | Name | Age | Sex | ERP findings | Pancreas scan | C-S Test | | | Final diagnosis |
|-----|-------|-----|-----|------------------|------------------------------|----------------|----------------|-------------------------------|--------------------------------------------|
| | | | | | | Amylase (U/kg) | Volume (ml/kg) | Max. HCO ₃ (mEq/l) | |
| 1 | H. T. | 63 | M | normal | normal study | 14,209 | 9.26 | 121.4 | cholecystolithiasis |
| 2 | A. K. | 51 | M | normal | normal study | 14,332 | 6.72 | 116.5 | irritable colon syndrome |
| 3 | M. K. | 40 | F | normal | normal study | 6,366 | 5.07 | 81.2 | myoma uteri |
| 4 | M. N. | 53 | F | normal | normal study | 9,992 | 4.21 | 76.8 | cholecystolithiasis |
| 5 | T. S. | 39 | F | MI P | normal study | 15,246 | 8.51 | 106.7 | renal cyst |
| 6 | K. H. | 54 | F | normal | normal study | 19,410 | 5.09 | 114.4 | normal |
| 7 | N. M. | 56 | M | A D P | severely decreased up take | 3,613 | 12.40 | 44.5 | chronic pancreatitis (calcified) |
| 8 | T. O. | 63 | M | A D P | normal study | 45,872 | 9.61 | 97.4 | chronic pancreatitis |
| 9 | R. N. | 68 | M | A D P (stenosis) | SOL (neck) | 5,546 | 3.22 | 73.7 | chronic pancreatitis (with cyst) |
| 10 | T. R. | 44 | F | MI P | normal study | 16,100 | 7.18 | 93.2 | chronic pancreatitis suspected |
| 11 | H. S. | 64 | M | A D P | moderately decreased up take | 10,046 | 6.28 | 93.8 | chr. pancreatitis D M early gastric cancer |
| 12 | M. I. | 72 | M | A D P | normal study | 21,505 | 7.20 | 97.8 | chr. pancreatitis early gastric cancer |
| 13 | N. S. | 53 | M | A D P | normal study | 19,390 | 9.93 | 87.9 | chronic pancreatitis (calcified), D M |

No. 1 ~ 6 : control cases No. 7 ~ 13 : chronic pancreatitis
 M I P : minimal pancreatitis A D P : advanced pancreatitis

**Fig. 1** A method of C-S infusion test using together with 75-Se-selenomethionine.

にて 90 分までシンチグラムを撮影した。得られた試料についてそれぞれ液量、重炭酸濃度、アミラーゼ、トリプシン、蛋白放射能、pH、黄疸指数を測定した。蛋白放射能は No. 1~No. 8 の採取液 3 ml と同量の 0.6 M トリクロル酢酸 (TCA) を加え mixing を行った後、3,000 rpm で 20 分間遠心分離し、上清液を除去し、オートウェルカウンターにて Se-75 エネルギー フォト ピーク 270 KeV, 140 KeV を選定して 10 分間計測した。

十二指腸液中アミラーゼ活性は酵素法で、トリプシン活性は凍結保存 48 時間以内に RIA2 抗体法 (ヘキスト社) にて測定した。酵素合成能の指標として十二指腸液中 Se-75 蛋白放射能とアミラーゼ、トリプシン排出量に対する Se-75 蛋白放射能の比を算出し、それぞれ cpm, cpm/unit/kg, cpm/ng/kg の対数で表わした。統計処理は t 検定にて行った。

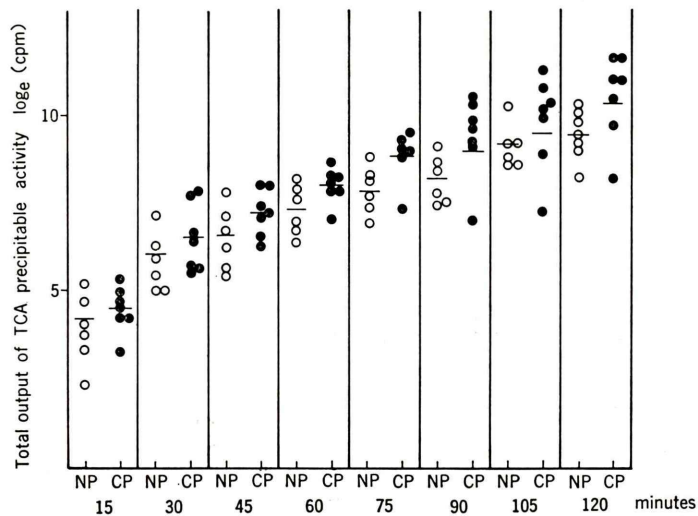


Fig. 2 Total output of ^{75}Se -labelled proteins.
NP=normal pancreas, CP=chronic pancreatitis.

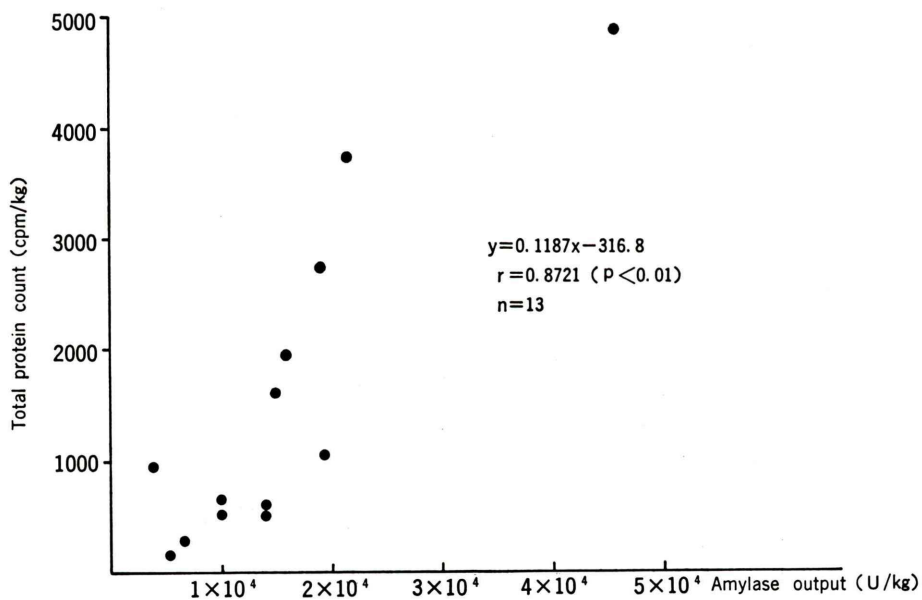


Fig. 3 Correlation of total protein count (cpm/kg) and amylase output (U/kg).

IV. 結 果

1) 蛋白放射能の経時的変化

慢性膵炎群 (CP) 7 例と対照群 (NP) 6 例の ^{75}Se 蛋白放射能を Fig. 2 に示した。対照群では全

例 30 分から 120 分まで対数関数上、ほぼ直線的に増加するのが認められた。慢性膵炎群では全域でやや高い放射能を示したが、有意差はなかった。

2) 総蛋白放射能とアミラーゼ排出量の相関

全症例についての総蛋白放射能とアミラーゼ排

出量との相関をみると, Fig. 3 のごとく, $y = 0.1187x - 316.8$, $r = 0.8721$ ($p < 0.01$) で正の相関が認められた.

3) C・S テストの成績

アミラーゼ排出量, 液量, 最高重炭酸濃度のいずれについても, CP 群と NP 群との間に有意の差はみられなかった (Fig. 4).

これは, 慢性膵炎診断の根拠を ERP によった症例が多かったことによるものと思われる. 最も鋭敏とされる重炭酸濃度は, No. 7 (膵石症) で 44.5 mEq/l, No. 5 (膵のラ胞症) で 73.7 mEq/l と低値を示し, これらは ERP, 膵シンチグラムでも異常と診断された.

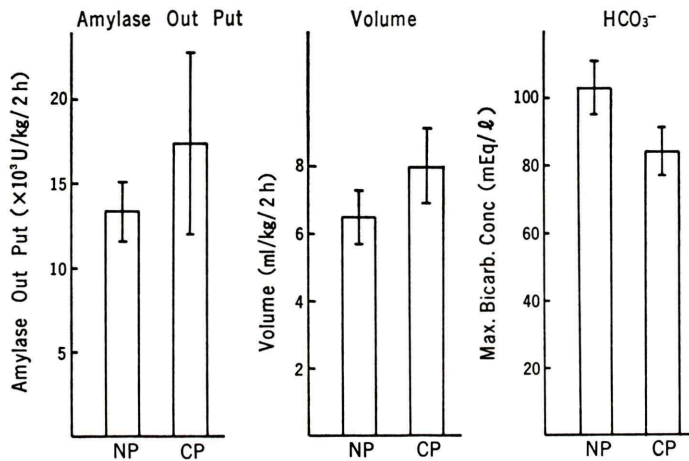


Fig. 4 Response to caerulein plus secretin.

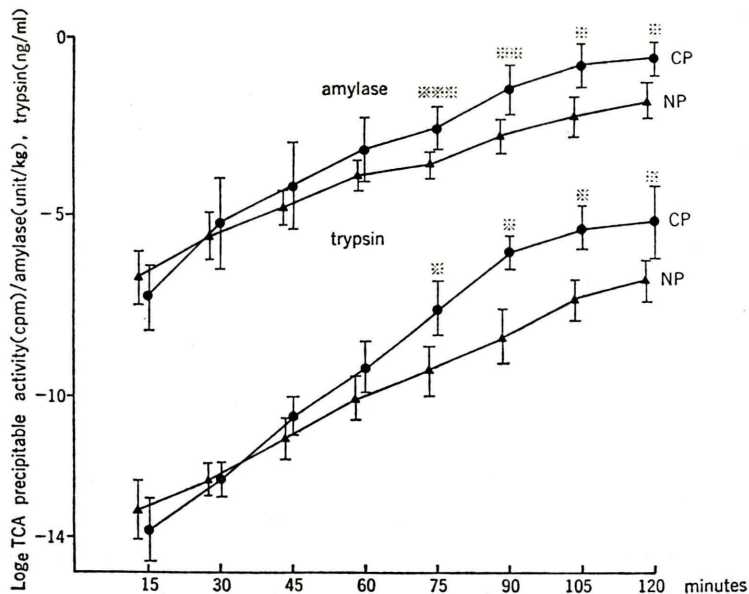


Fig. 5 Synthetic rates (ratio of labelled to unlabelled enzymes in duodenal aspirate).

* $p < 0.001$, ** $p < 0.005$, *** $p < 0.05$.

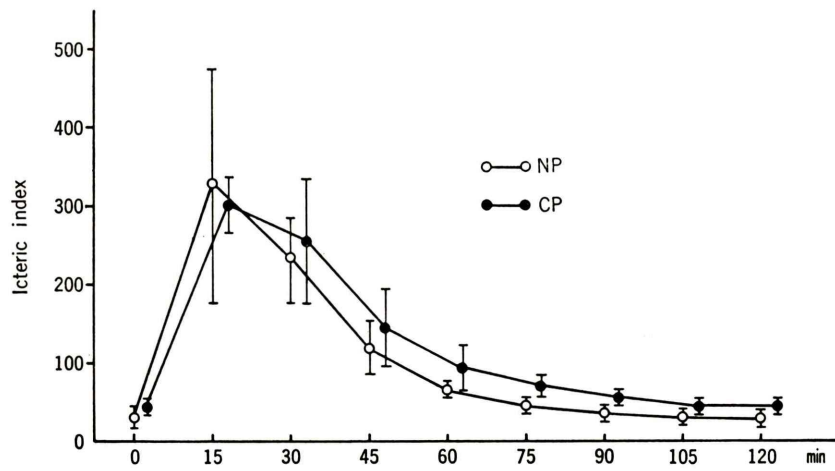


Fig. 6 Time course of icteric index.

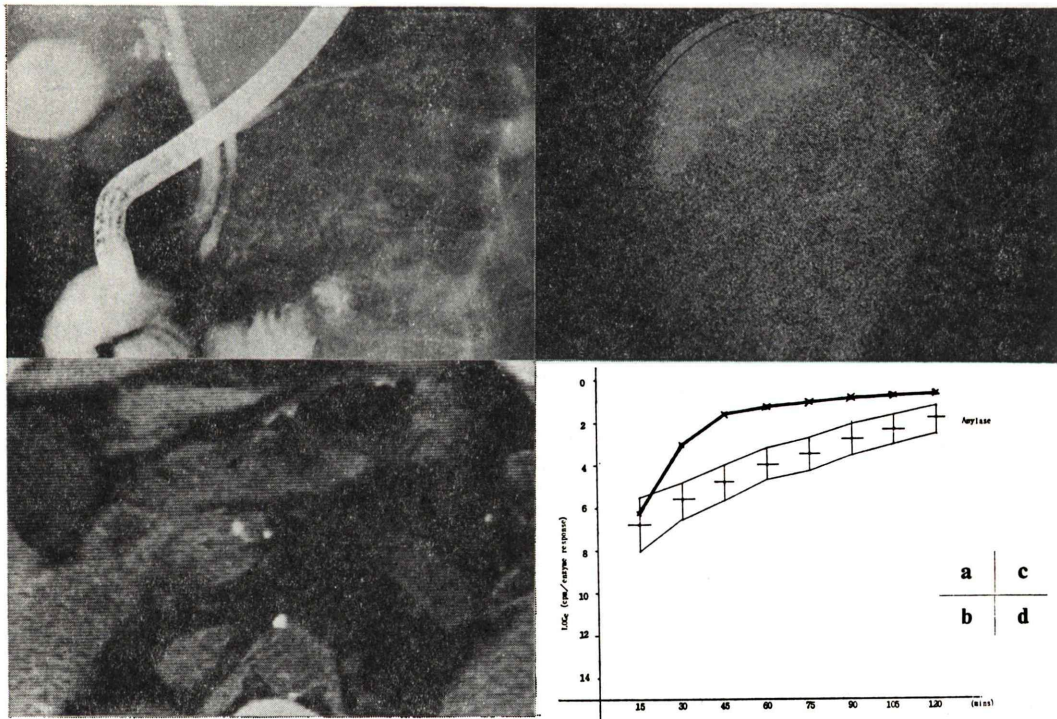


Fig. 7 Case 1. Pancreatolithiasis.

- ERP showed rigidity of pancreatic main duct and several stones.
- CT showed calcified image of pancreatic head and body.
- SCINTIGRAM showed severely decreased activity.
- Compared with normal pancreatic function (± 2 SD), the synthetic rate of amylase showed early rapid incorporation, later levelling off to a constant rate.

4) 膵酵素合成能の検討

経時的蛋白放射能は、CP 群と NP 群と有意差は認められなかったが、アミラーゼとトリプシン排出量に対する蛋白放射能の比で示すと (Fig. 5, 値は対数変換による負の値), アミラーゼに対する蛋白放射能比 ($M \pm SD$) は、75 分で $NP=3.5 \pm 0.30$, $CP=2.7 \pm 0.70$ ($p<0.05$), 90 分で、 $NP=2.8 \pm 0.30$, $CP=1.6 \pm 0.70$ ($p<0.005$), 105 分で $NP=2.4 \pm 0.36$, $CP=0.94 \pm 0.63$ ($p<0.001$), 120 分で $NP=1.8 \pm 0.36$, $CP=0.76 \pm 0.39$ ($p<0.001$) であり、慢性膵炎群は対照群に比べ、75 分以降で有意に高値を示した。また、トリプシンに対する蛋白放射能比もアミラーゼと同様の経過を示した。すなわち、75 分で $NP=9.3 \pm 0.69$, $CP=7.5 \pm 0.71$ ($p<0.001$), 90 分で $NP=8.4 \pm 0.58$, $CP=$

5.3 ± 0.53 ($p<0.001$), 120 分で $NP=6.7 \pm 0.63$, $CP=5.2 \pm 0.95$ ($p<0.001$) となり、慢性膵炎群は 75~120 分で有意の高値を示した。

5) 黄疸指数

Figure 6 に十二指腸液の黄疸指数の経過を示す。NP, CP 間に差は認められなかった。

6) 症例呈示

症例 1: 膵石症の 1 例 (No. 7)

ERP (a) 上主膵管硬化, 壁不整, 分枝硬化で播種状に膵石が認められる。膵シンチグラム (c) では negative, 合成能 (アミラーゼ排出量に対する蛋白放射能の比) では早期から著明な高値を示した (Fig. 7, Case 1)。

症例 2: 膵のう胞症例

ERP (a) で膵管拡張, 頸部に protein plug 様陰

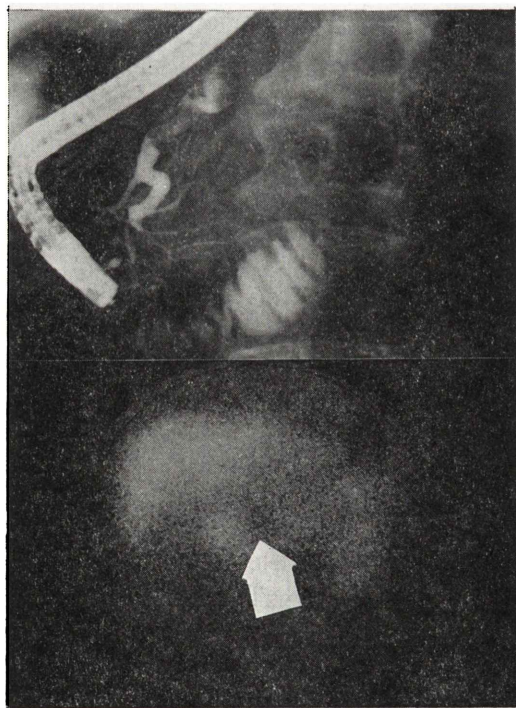
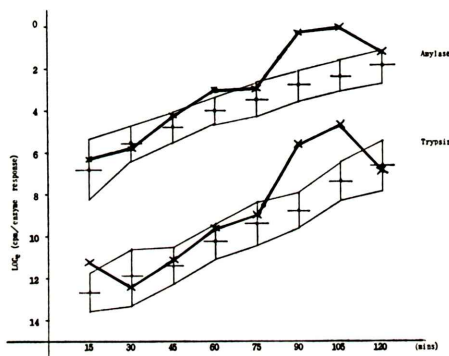


Fig. 7 Case 2. Pancreatic cyst.

- ERP showed dilatation of main duct and interruption in the neck.
- SCINTIGRAM showed space occupying lesion (SOL) in the neck.
- Synthetic rates of amylase and trypsin were showed. Both of them showed the same pattern and the ratios were significantly increased after stimulation for 90,105 minutes.



| | |
|---|---|
| a | c |
| b | |

影と中断があり、膵シンチグラム (b) では頸部に SOL が認められた。合成能では 90 分, 105 分でアミラーゼ, トリプシンともに急激な上昇をし 120 分でほぼ正常域に復帰した (Fig. 7, Case 2).

V. 考 察

膵外分泌機能検査法としては、従来より P-S (C-S) テスト、またはその簡便法として PFD が一般的である。P-S テスト成績は、I 群慢性膵炎の診断所見の一つを占めており、その有用性については疑いのないところであるが、一方、その限界についても論議の対象となってきた。そして、その診断価値を高めるためにホルモン投与法、他のパラメータの検索、判定法等で種々の試みがなされている。Se-75-セレノメチオニンが膵腺房細胞での酵素合成により取り込まれる特性を外分泌機能検査に利用しようという検討もその一つであり、1971 年頃、すでに Young²⁾、沢武³⁾、榎谷⁴⁾、田口⁵⁾らによってなされている。そしていずれも、酵素合成能は低下していると述べている。しかし、これらの方法をみると、いずれも Se-75-セレノメチオニンを経静脈的に一度投与し、膵に取り込まれてほとんど最大量の貯蔵がなされたところで腺細胞を刺激して、十二指腸中に流出したアイソトープを測定している。考えてみると、この投与法で得られるものは、膵の酵素を貯える Capacity、すなわち総腺房細胞量に規制されることになり、膵酵素 (多くはアミラーゼ) を測定することと基本的に同じであり、同様の結果が得られることはむしろ当然である。アイソトープを利用することの利点の一つは、それを動的に観察できることである。Boyd らは、Se-75-セレノメチオニンを CCK, Secretin とともに持続点滴静注して、一定レベルの血中濃度を保ちながら十二指腸に流出する膵酵素中の放射能を経時的に測定して、酵素合成能を検討した。そして慢性膵炎では、膵酵素排出量に対する蛋白放射能の比、すなわち、十二指腸に排出された酵素中の、Se-75-セレノメチオニン持続投与開始後に腺細胞がそれを取り込んで合成、放出して酵素の占める割合が大きいことを証明した。

このことは慢性膵炎における外分泌機能障害とは別に合成能の亢進があることを示唆するものと思われる。

われわれは、CCK に換えて Caerulein を使用した以外は、彼らの方法に準じて同様の検討を行ってみたが、やはり同様に、慢性膵炎では消化酵素中の蛋白放射能の占める割合が大きいことが認められた。しかし、Boyd らの検討では、30~75 分の早期にこの傾向がみられているが、われわれの成績では 75~120 分で認められている。これは、主に扱った慢性膵炎群の違いによると思われる。すなわち、今回の症例は ERP が診断の根拠となった慢性膵炎が多かったためと推測している。しかし、症例 1 のごとき重症でアミラーゼ排出量の低下している膵炎では、Boyd らと一致したパターンであった。このような慢性膵炎における合成能の亢進は、残存した腺房細胞の代償性機能亢進によると思われる、その機序として消化管ホルモンの関与等が考えられるが、さらに検討を要するところである。また、慢性膵炎にこの代償作用があるとするれば、一般的に言われているような PS テストにおけるアミラーゼ排出量の Sensitivity の低さが、納得できるし、軽症、あるいは早期膵炎の過分泌の問題⁷⁾ も非常に興味あるところとなる。Se-75-セレノメチオニンをを用いたこの検査法は、今後、このような臨床上の問題点の解析にさらに必要と思われる。

しかし、本法には P-S テストである以上胆汁の混入を避けられないという問題点がある。Se-75-セレノメチオニンの胆汁中への排泄は、無視できる程度であるとする報告が多いが、沢武ら³⁾は、P-S 点滴静注で、Se-75-セレノメチオニン静注後、2 時間では胆汁中放射能は膵液の 5~6 分の 1 だが、1 時間まではむしろ胆汁中への排泄が大きいことを指摘している。今回の検討では、膵炎、対照両群間の黄疸指数には差は認められていないので、やはり、膵機能を反映した成績と思われる、このままで十分実用的と考えているが、今後、本法における胆汁の影響についても検討することが必要であろう。なお、今回の検討で膵刺激ホルモン

として用いた Caerulein と Secretin は、両者とも膵酵素の放出のみならず酵合成をも促進することが知られており⁶⁾、絶食時とは違って、Se-75-セレンメチオニンの適切な投与量はまだ検討されなければならないであろう。

VI. まとめ

- 1) セルレイン、セクレチン、Se-75-セレンメチオニン持続点滴静注による膵外分泌機能検査法を施行し、酵合成能の検討を試みた。
- 2) 正常例における十二指腸液中の蛋白放射能/アミラーゼ比、蛋白放射能/トリプシン比は、刺激開始後から 120 分まで対数関数上、ほぼ直線的に増加した。
- 3) 2) を正常例の膵酵素合成能と見なすと慢性膵炎群では刺激開始後 75 分から 120 分にかけて、酵素合成能の亢進が認められた。
- 4) 本法は、慢性膵炎の病態解析のために有用な検査法と思われる。

文 献

- 1) Boyd EJS, Wood H, Clarke G, et al: Pancreatic synthetic rates: a new test of pancreatic function. *Scand J Gastroenterol* 17: 225-231, 1982
- 2) Youngs GR, Agnew JE, Levin GE, et al: Radio-selenium in duodenal aspirate as an assessment of pancreatic exocrine function. *Brit Med J* 2: 252-255, 1971
- 3) 沢武紀雄, 広瀬昭一郎, 高田 昭, 他: ⁷⁵Se-selenomethionine を応用した PS test. *日本臨床* 32: 113-121, 1974
- 4) 榎谷信彰: ⁷⁵Se-selenomethionine を用いた新しい膵外分泌機能検査法—Radioselenium Pancreozymin-Secretin 試験について—. *日本消化器病学会雑誌* 73: 769-778, 1974
- 5) 田口 進: Pancreozymin-Secretin Test の新しい試み(⁷⁵Se-selenomethionine 併用による). *日本消化器病学会雑誌* 71: 998-1007, 1972
- 6) 神前五郎, 小川道雄: 膵酵素の基礎と臨床. 医学図書出版, 東京, 1983, p. 17
- 7) 神津忠彦: PST 過分泌例の病態と臨床像. *胆と膵* 3: 1405-1411, 1982

Summary

Clinical Evaluation of Measurement of Pancreatic Enzyme Synthesis Activity in the Chronic Pancreatitis

Teruo SUZUKI*, Hirokazu TAKASE*, Hideaki SATO*,
Toshihiro SUGA** and Yoshio MURASHIMA**

*Department of Radiology, **Department of Gastroenterology, Sapporo Kosei Hospital

For the purpose of clinical evaluation of pancreatic synthetic rates, radioactivity of TCA precipitable protein in duodenal juice was measured during intravenous drip infusion of caerulein (60 ng/kg/2 h), secretin (2 U/kg/2 h) and ⁷⁵Se-selenomethionine (3.0 μ Ci/kg/2 h). The tests were performed in 6 control patients and 7 patients with chronic pancreatitis. The ratios of radioactivity to

amylase and trypsin activities were significantly higher in chronic pancreatitis than in control.

We conclude that this test is useful for the investigation of the chronic pancreatitis.

Key words: Chronic pancreatitis, Caerulein-secretin test, Se-75-selenomethionine, Synthesis of pancreatic enzymes.