内科学の展望（第11回）

一肝・胆・膵疾患について一

B2. 膵疾患の診断と治療

東京女子医科大学消化器内科

竹内 正

REVIEW ON INTERNAL MEDICINE, 1983 —HEPATOBIILIARY AND PANCREATIC DISEASES—

B2. TREND OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THE PANCREATIC DISEASES

Tadashi TAKEUCHI, MD

Department of Medicine and Gastroenterology, Tokyo Womens' Medical College

はじめに

現在行なわれている膵疾患診断のための検査法は多岐にわたっている(表1)。このことはとりもなおさず、診断が困難なことが多いことを物語っている。しかしながらすべての検査を行なわなければ診断できないわけではない。第一に臨床症状から膵疾患を考えながら、急性疾患であるか、慢性疾患であるかによつて、検査項目を選択し、それぞれの検査法の限界を知つた上で、総合的な判断が必要である。

検査法を大きく分けて、機能面からの検査法と、形態面からの検査法がある。形態面での検査法である超音波診断、CTスキャンなどの画像診断が、最近、長足の進歩をとげた。一方、機能的診断法ないし生化学検査も地味ではあるが、着実に進歩しているといつてよい。

ここでは、膵疾患（主として膵炎、膵癌）の機能的診断と治療法の二、三の問題についてふれる。

膵の酵素診断

膵の機能検査ないし生化学検査は、肝のそれと比べると、臨床応用できる種類は少ない。かつては、血液・尿のアミラーゼの測定がすべてであり、しかも、半定量法であるWohlgemuth法が多くを占めていた。最近では、アミラーゼの測定法が改良され、色素でんぶんを基質とする方法や、オー

表1. 膵臓疾患が疑われるとき（膵疾患の検査法）

I. 主として除外診断のための検査	
腹部単純X線撮影（正面・側面）	○ ◎
胃・十二指腸X線撮影	◎
胃内視鏡	◎
胆道造影検査（経口・経静脈）	◎
II. 膵の特異的検査法	
1) 機能面から	
血清・尿アミラーゼ測定	○ ◎
アミラーゼアイソザイム	○ ◎
アミラーゼ クレアチニンクリアランス比 (ACCR)	○ ◎
パンクレオザイミン・セクレチン試験 (細胞診を含む)	◎
PFDテスト	◎
消化吸収試験 (balance study, ¹³¹ I-トリオレイン試験)	
2) 形態面から	
a) 直接的形態	
膵シンチグラム	
CTスキャン	○ ◎
超音波診断	○ ◎
b) 間接的形態	
低緊張性十二指腸造影	◎
膵の動脈造影	◎
内視鏡的膵胆管造影(EPCP)	◎
経皮経肝胆道造影(PTC)	◎
III. その他 CEA, CA 19-9, ブドウ糖負荷試験	◎

○：急性膵炎、慢性再発性膵炎の急性再燃時の診断に適するもの

◎：慢性膵炎、膵癌の診断に適するもの

表2. Amylaseに関するparameters

1. serum amylase activity.
2. serum amylase isoenzyme value.(Pam & Sam)
3. urinary amylase activity.
4. urinary amylase isoenzyme value.(Pam & Sam)
5. urinary amylase output.
6. urinary amylase isoenzyme output.
7. urinary amylase-creatinine concentration ratio.(u-am/cr)
8. amylase clearance.(Cam)
9. amylase-creatinine clearance ratio.(Cam/Ccr)
10. amylase isoenzyme clearance.(Cpam & Csam)
11. amylase isoenzyme-creatinine clearance ratio.(Cpam/Ccr & Csam/Ccr)

トアナライザーに適した基質が開発され、迅速に測定され、かつ精度の向上がみられ、それにつれて、高アミラーゼ血症に気づかれる症例が増えてきた。高アミラーゼ血症の鑑別には、アミラーゼ・アイソザイムの分離が日常検査として行なわれるようになっていく。その他の膵酵素については、リパーゼを簡便に定量する方法が普及し、エラスターゼ・1,トリプシンはRIAの方法で測定可能となってきた。

1) アミラーゼおよびその関連情報

アミラーゼに関しては、アミラーゼ、クレアチニンクリアランス比(ACCR)を始めとし、parameterを増やし、情報量を多くすることによって、より適正な鑑別診断が可能となつてきている(表2)。

アミラーゼ・クレアチニンクリアランス比(ACCR)の上昇は、急性膵炎、慢性再発性膵炎の急性再発のときの一つの指標となる。血清アミラーゼや尿アミラーゼが正常化するよりもややおくれて正常化する傾向があるため、上腹部痛を主訴として経過がたつた時点で、血清・尿アミラーゼが正常のとき、遡及的に膵炎を推定する可能性もあり、さらに、のちにのべるエラスターゼ・1が高値であればその可能性は大きい。

アミラーゼアイソザイムの分離は、電気泳動法によることが多いが、最近では、小麦から抽出したアミラーゼがインヒビターを用いて定量することができる。膵型(P型)アミラーゼと、唾液腺型(S型)アミラーゼに分けられる。P型は膵由来で、

表3. アミラーゼアイソザイムの変動と疾患との関連性

P型amylaseの上昇・増加を示す
1) 急性膵炎およびその合併症
2) 慢性膵炎(再燃期)
3) 膵癌で随伴性膵炎を伴う
4) 膵管内圧亢進(ERCP, PSテスト後)
P型amylaseの低下・減少を示す
1) 慢性膵炎(確診例・高度障害)
2) 膵癌(進行癌・末期)
3) 膵切除(全摘)
S型amylaseの上昇・増加を示す
1) 流行性耳下腺炎
2) マクロアミラーゼ血症(特異なバンドを示す)
3) アミラーゼ産生腫瘍
4) 術後高アミラーゼ血症
5) ショック
6) 不明の原因
P型・S型どちらとも明確ではない
1) 慢性腎不全
2) 肝疾患

膵の炎症や傷害を反映するものとして評価できるが、S型では、唾液腺由来(耳下腺炎などのとき)もあるが、非特異的に上昇していることが少ない(表3)。

高アミラーゼ血症のとき、アイソザイムの分離を行なわなくても、ACCRを計算することによって、ある程度それを推定することができる。すなわち、高アミラーゼ血症がACCRの高値を伴うときには、P型アミラーゼの上昇によることが大部分(98%)であり、同時に、尿アミラーゼも高値であれば、100%P型アミラーゼ高値によるものである。また、高アミラーゼ血症があり、ACCRが正

常であると、S型高アミラーゼ血症のことが多い(65%)。

尿アミラーゼに関しては、濃度(IU/l)よりも単位時間の排泄量(IU/h)の方が、さらに、尿アミラーゼ・クレアチニン比(U-am/cr)の方が膵疾患における異常率が高い。

2) その他の膵酵素

リパーゼはその測定上の難点から長い間臨床応用されなかったが、基質を改良したりすることによつて、短時間に測定することが可能となつた。急性膵炎の患者で、血清リパーゼの経過をみると、アミラーゼより正常化が遷延する傾向があることや、P型アミラーゼの上昇とはほぼ平行して上昇し、S型アミラーゼの上昇のときは高値を示さないなど、アミラーゼと平行して測定する診断的な意味がある。

エラスターゼ・1、トリプシンは現在のところ、RIA法によつて測られる。緊急検査に適さないにしても膵疾患の診断と経過の追跡には有用である。ここでは、とくにエラスターゼ・1についての経験をのべる。

急性膵炎、慢性再発性膵炎の急性再発期のとき、血清アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ・1を同時測定して経過をみると、エラスターゼ・1が最もおくれて正常化し、臨床症状とも一致することが多い。アミラーゼの測定はblue starch法、リパーゼは比濁法による。図1はその1例である。さらに、比較的経過の良好な軽症から中等症の急性膵炎9例について、治癒まで詳細に観察し、血清アミラーゼ・エラスターゼ・1の正常化に要する日数が、アミラーゼで 7 ± 5 日であるのに対して、エラスターゼ・1では 25 ± 14 日で、正常化までに約3倍の期間を要した。膵炎の急性発作後、なぜエラスターゼ・1がアミラーゼより長期間高値を持続するか明らかでないが、測定法に本質的な差があることを考えると、RIAの感度が優れていることによると考えられる。エラスターゼ・1の動向が、絶食から食事を開始する時期、抗トリプシン剤などの薬剤の投与期間、膵に負荷のかかる検査の適応の決定などに参考になる。

図1. 慢性再発性膵炎における急性再発期の血清アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ・1の測定値

次に、エラスターゼ・1の膵疾患のスクリーニング検査としての有用性を検討したのが、表4である。膵疾患63例の初診時1回検査におけるアミラーゼとエラスターゼ・1の上昇の頻度をみたものであるが、急性膵炎・再発性急性膵炎、慢性再発性膵炎の急性期のアミラーゼ上昇率は、平均して85%であるが、エラスターゼ・1は、100%の異常上

表4. 膵疾患の血清アミラーゼ、エラスターゼ・1の異常上昇率(初診時)

	症例数	アミラーゼ	エラスターゼ・1
急性膵炎	8	7(87.5%)	8(100%)
慢性再発性膵炎 (急性期)	12	10(83.3%)	12(100%)
慢性膵炎	29	2(6.9%)	12(41.4%)
膵 癌	14	7(50.0%)	10(71.4%)
計	63	26(41.3%)	42(66.7%)

表 5. 膵癌・胃癌におけるエラスターゼ・1, CEAの異常上昇率

			エラスターゼ (%)	CEA (%)
膵 癌 n=22			72.7	68.2
胃 癌 n=79	進 行 癌 n=22	＋ n= 9	77.8	66.7
	膵 転 移 又は 浸 潤	－ n=12	0	33.3
		早 期 癌 n=17	0	25.0

昇を示した。慢性膵炎、膵癌についてもエラスターゼ・1の方が異常率が高い

膵腫瘍マーカー

膵酵素自体は腫瘍マーカーではないが、膵癌のときに随伴する膵炎によると考えられる膵酵素の上昇と、CEAなどの腫瘍マーカーの高値が膵癌の診断に役立つことが多い。表 4 にみられるように、アミラーゼよりもエラスターゼ・1の方が膵癌で高値を示すことが多く、さらに、表 5 にみられるように、膵癌のエラスターゼ・1とCEAの上昇する頻度は高い。胃癌では、進行癌の場合、膵に転移又は浸潤があると高頻度でエラスターゼ・1とCEAが高値となり、胃癌でも膵に転移・浸潤のないもの、早期癌ではエラスターゼ・1の上昇がみられないのは注目すべきであろう。

最近では、膵癌により特異的なモノクローナル抗体CA・19-9が検討されており、膵癌の18例中16例(88.8%)に高値を示し、同時に測定したCEAは18例中9例(50%)が異常高値を示したにすぎなかった。

膵外分泌機能検査

膵外分泌機能検査としては、バンクレオザイミン・セクレチン試験(P・Sテスト)が、現在のところ、最も信頼性のある検査であることは多くの一致した見解である。しかしながら、膵の予備力にカバーされて、必ずしも膵病変を反映する機能低下がみられるとは限らない。膵癌でも、20~30%は膵外分泌低下を示さない。したがって、膵外分泌が正常であるからといって、膵病変を否定する

ことにはならない。

P-Sテストは煩雑な検査であるので、膵に特異的なキモトリプシンによつて分解・吸収される合成基質、N-benzoyl-L-tyrosyl-paraaminobenzoic acid (BT-PABA) を経口投与し、消化吸収され、尿中に排泄されるPABAを測定する検査法(PFDテスト)が、簡便な検査法として用いられる。P-Sテストによる2因子低下以上、すなわち、中等度以上の膵外分泌低下のスクリーニングに適している。1因子低下(軽度低下)例では、その約50%が尿中PABAの低下として認められる。非特異的に尿中PABAの排泄低下が認められるなどの難点があるが、患者に負担をかけない検査であり、多数例に行なうことができるなどの利点も多い。糖尿病患者でも、この検査によつて膵外分泌低下がしばしば認められ、罹病年数、合併症の進展によつて、その程度が著明になる傾向がみられる。

治療についての二、三の問題

膵疾患の治療を大きく進歩させたものに、栄養管理法の発達がある。すなわち、経中心静脈高カロリー輸液(IVH)や経管栄養法によつて長期間の絶食・絶食を可能にしたため、急性膵炎の治療を容易にし、また、膵癌患者の栄養状態を良好に保つことによつて、化学療法を長期間可能にし、生存期間の延長も認められる。

急性膵炎のとき、経中心静脈高カロリー輸液から経口栄養に移行するのに先立つて、経鼻的に細いチューブを挿入し、先端を空腸上部におき、ED食(elemental diet)を注入し、経管栄養を行なっているが、われわれの検討では、ED食(エレンタル)を1日当たり1,200Kcalの注入によつては、血中セクレチンの有意の上昇を認めず、膵に対する刺激を最小にして栄養管理ができています。

次に、膵消化酵素剤の投与が膵外分泌低下に対する補充療法としてばかりでなく、投与により膵刺激が軽減され、膵外分泌が抑えられるという事実が報告されている。臨床的には、慢性再発性膵炎患者に長期間の消化酵素の投与が良好な効果をもたらすことが経験的に知られる。