

◎総説

慢性膵炎診療における内視鏡的純粋膵液採取法の意義

越智 浩二, 松村 直樹, 加藤 匡宏, 水島 孝明¹⁾,
一村 光子¹⁾, 原田 英雄¹⁾, 谷崎 勝朗²⁾, 光延 文裕²⁾,
蓮岡 英明³⁾, 鶴見 哲也⁴⁾

岡山大学中央検査部

¹⁾同臨床検査医学

²⁾岡山大学三朝分院

³⁾勝山病院

³⁾岡山赤十字病院

要約: 内視鏡的純粋膵液採取法の慢性膵炎診療における意義を検討した。本法を用い、セクレパン100単位静注後10分間膵液を採取するintaraductal secretin test (IDST, 膵管内セクレチン試験)はこれまで膵外分泌機能検査のgold standardである十二指腸液を採取するセクレチン試験に代用ができ、しかも10分間の採取時間で終了する利点を有する。本法を施行することにより、蛋白栓が除去され、疼痛の消失に有用である。また、慢性膵炎と鑑別を要する膵癌を除外診断するために、本法によって採取した膵液の細胞診、腫瘍マーカー、癌遺伝子の検出は有用である。

検索用語: 慢性膵炎, 膵液, 内視鏡, 膵外分泌機能検査

Key word: chronic pancreatitis, pancreatic juice, endoscopy, exocrine pancreatic function test

はじめに

内視鏡的純粋膵液採取法はERCPの手技を応用し、主膵管内にカニューレを挿入し、胆汁や十二指腸が混入しない純粋膵液を採取する方法である。本法は慢性膵炎の診療に有用な検査法である。すなわち、本法を用いた膵外分泌機能検査(膵管内セクレチン試験, IDST (intraductal secretin test)¹⁾)は慢性膵炎の診断に有用である。また、本法は慢性膵炎の疼痛の除去や慢性膵炎と鑑別を要する膵癌の診断にも応用できる。

本稿では内視鏡的純粋膵液採取法の手技の詳細

と慢性膵炎の診療における有用性を膵管内セクレチン試験による膵外分泌機能検査、膵液ドレナージによる疼痛の治療や膵液を用いた膵癌との鑑別などについてのべる。

内視鏡的純粋膵液採取法の手技

早朝空腹時に通常のERCPと同様にキシロカインで咽頭麻酔を行い、セルシン5 mg筋注を前処置として用いる。膵外分泌を抑制する抗コリン剤やグルカゴンなどの消化管運動抑制は原則として使用しない。ファーター乳頭部まで速やかに十二指腸スコープを挿入する。十二指腸スコープの挿入

法はpull法あるいはpush法いずれを用いてもよいが、前者の場合には採液中のカニューレが膵管から抜け落ちやすいので、注意を払う必要がある。

フエーター乳頭部を正面視し、通常のERCP用カニューレを主膵管内に選択的に1.5cm～3.0cm挿入する。挿管に際してはカニューレを開口部に浅く入れた後、蠕動運動で十二指腸内壁がスコープの先端に近づくタイミングに合わせて軽くカニューレを進めるか、または内視鏡の角度をアップにするとよい。挿管に成功したら、20mlのディスポーザル注射器を用いて、軽く用手吸引する。吸引に反応してカニューレ先端に無色透明の膵液が入ってくるのを確認する。この時点でセクレチン（セクレパン®、エイザイ）100単位を10mlの生食に溶解し、2分間かけてゆっくり静注し、膵液の用手吸引を続ける。最初の膵液が滴下するのを確認し、以後2分毎に10～20分膵液を分画採取する。採液が不良であれば、内視鏡のレバーや角度操作や軸の回転を行い、スムーズな採液状態を保つように心掛ける。採液中に十二指腸の不規則な蠕動運動によってカニューレが膵管から抜け落ちることがあるので、術者は常に注意する必要がある。

このように採取した純粋膵液の液量を測定後、直ちに氷冷保存する。採液終了後速やかに重炭酸塩濃度、アミラーゼ濃度、リパーゼ濃度を測定する。膵癌の疑いのある場合には、膵液の細胞診、CEAの測定、およびPCR法によるK-ras遺伝子のcodon12点突然変異の検査を行う。

本法施行後は昼食をとらず、夕食より少量の低脂肪食をとるように指導する。翌朝から元の食事に戻す。

本法の偶発症、禁忌はERCPと同様である。

膵管内セクレチン試験

内視鏡的純粋膵液採取法を膵外分泌機能検査として応用したのが、膵管内セクレチン試験である¹⁾。従来もっとも信頼性が高い膵外分泌機能検査法であるセクレチン試験は十二指腸液を採取するため、膵管内セクレチン試験と区別するために十二指腸セクレチン試験と本稿では称する。十二指腸

腸セクレチン試験は前採液20分、セクレチン刺激後60分と計80分以上かかる検査であることや手法が煩雑なことなどにより、広く普及してはいない。

慢性膵炎ではしばしば膵機能障害が画像診断より先行して出現する²⁾。膵外分泌機能検査による慢性膵炎の診断は画像での変化が軽微であるが、慢性膵炎を疑う症例に対して行うことにより、慢性膵炎の初期の診断が可能となり、適切な治療を早い時期から開始できる。

そこで、われわれは膵管内セクレチン試験が従来の十二指腸セクレチン試験と比較検討して、以下のように劣らない成績が得られ、十二指腸セクレチン試験の代用となりうる検査法であると考えている。

(1) 正常下限値の設定

正常対照群12例より求めた正常下限値と変動係数を表1³⁾に示す。正常下限値は $m - 1.5 \times SD$ に設定したが、正常対照群ではいずれも正常下限値以上であった。正常対照群での変動係数は十二指腸セクレチン試験と同等あるいはそれ以下であった³⁾。また、10分間採取と20分間採取との間に、正常対象群より求めた変動係数に差を認めず、以下に述べる再現性や異常検出能にも20分採液が10分採液を上回る有用性を認めなかったため、以後は10分採液の結果について述べていく。

表1. 膵管内セクレチン試験の正常下限値と正常対照群の変動係数

	Lower Limits	CV (%)
Secretory Volume		
10 min	28.6 ml	14.9%
20 min	53.1	15.6%
Peak flow rate	3.3 ml/min	14.1%
Bicarbonate Output		
10 min	3.3 mEq	17.9%
20 min	7.1	15.9%
Max Bicarbonate Conc		
10 min	129 mEq/L	4.4%
20 min	133	4.3%
Amylase Output		
10 min	9.5 × 1000U	46.5%
20 min	16.5	41.9%
Lipase Output		
10 min	1.2 × 1000IU	46.1%
20 min	2.0	44.1%

(2) 再現性の検討

膵管内セクレチン試験を6カ月以内に反復施行し得た症例について本法の再現性を検討した。表2³⁾に反復施行例の各因子の変動係数、相関係数、2回の診断一致率を示す。最高重炭酸塩濃度については変動係数は小さいものの、反復施行による診断の一致率が低く、その再現性に問題がある。同様にpeak flow rateも液量に比べると、診断の一致率が低く、最高重炭酸塩濃度は採液漏れのある場合は有用であると考えられたが、再現性の点では重炭酸塩分泌量のほうが優れていることが判明した。

これまで文献的に報告されている十二指腸セクレチン試験の成績^{4, 5)}と比較しても、劣らない再現性を膵管内セクレチン試験は有している。

表2. 膵管内セクレチン試験の再現性の検討

	変動係数(%)	相関係数	診断一致率
Secretory Volume	8.2	0.96	90.9%
Peak flow rate	10.3	0.90	81.8%
Bicarbonate Output	11.3	0.95	95.5%
Max Bicarbonate Conc	4.5	0.92	72.7%
Amylase Output	25.0	0.83	90.9%
Lipase Output	32.1	0.81	81.8%

表3. 膵管内セクレチン試験の異常検出能, 特異性

	sensitivity	specificity	diagnostic accuracy
Secretory Volume	87.5%	90.9%	89.5%
Peak flow rate	87.5%	81.8%	84.2%
Bicarbonate Output	87.5%	87.5%	87.5%
Max Bicarbonate Conc	100.0%	66.7%	82.4%
Amylase Output	100.0%	72.7%	82.4%
Lipase Output	100.0%	87.5%	93.8%

(3) 膵管内セクレチン試験の異常検出能, 特異性の検討

12例の慢性膵炎, 11例の非慢性膵炎について、膵管内セクレチン試験の異常検出能, 特異性の検討を行った。膵外分泌機能検査のgold standardである十二指腸セクレチン試験の異常を示す慢性膵炎例で膵管内セクレチン試験が異常を示す率をsensitivity, 十二指腸セクレチン正常にでる非慢性膵炎例で膵管内セクレチン試験が正常である率をspecificityとした。その

成績を表3³⁾に示す。いずれの因子も85%以上の検出能を有している。しかし、最高重炭酸塩濃度に関しては特異性に問題があることが明らかになった。

(4) 膵管内セクレチン試験と十二指腸セクレチン試験の相関

膵管内セクレチン試験と十二指腸セクレチン試験の両検査を6カ月以内に施行し得た例について、両者の相関を表4に示す。リパーゼ分泌量以外の全ての因子で膵管内セクレチン試験と十二指腸セクレチン試験は有意の相関を認めた。リパーゼは胃液や十二指腸液による失活があるため⁶⁾、純粋膵液が得られる膵管内セクレチン試験と胃液や十二指腸液の混入がある十二指腸セクレチン試験との間に解離が生じたものと考えられる。

以上まとめると、膵管内セクレチン試験は膵外分泌機能検査法として、十二指腸セクレチン試験の代用となりうる検査法である。内視鏡を用いることがあるものの、10分の採取時間で終了するため、患者への負担が少ない膵外分泌機能検査法であるといえる。また、膵外分泌の判定因子項目としては液量, 重炭酸塩分泌量, 酵素分泌量が有用である。

表4. 膵管内セクレチン試験と十二指腸セクレチン試験の相関

パラメーター	相関係数
Secretory Volume	0.66 *
Bicarbonate Output	0.81 *
Max Bicarbonate Conc	0.61 *
Amylase Output	0.85 **
Lipase Output	0.36 n.s.

*:p<0.05 **:p<0.01

内視鏡的膵液ドレナージによる慢性膵炎の疼痛の治療

内視鏡的に膵液を採取することによって、慢性膵炎の疼痛を除去することができる^{7, 8)}。慢性膵炎の疼痛の発生機序としては、種々の要因があるが、そのうち膵液の粘調度の上昇や膵管内のpro-

tein plugの存在による膵液の流出障害に基づく膵管内圧の上昇が疼痛の発生機序と考えられる場合に、適応となる。膵液中にprotein plugが存在すれば、カニューレ内をplugが流れる状態を内視鏡下に観察できる。多数のprotein plugが採取される例もある。疼痛の改善率は約66%で、主膵管の著明な狭窄像を認めない症例や膵内・外分泌機能障害の軽度な症例で高い有効率が得られる。しかし、その効果を長期間にわたって維持するためには禁酒を含む成因の除去および食事療法が必須である。

膵液細胞診、腫瘍マーカー、癌遺伝子

慢性膵炎を診断する場合、膵癌を否定することが重要なことである。膵管像を含む画像診断によって膵癌が否定できない場合には、内視鏡的に採取した膵液を用いて、細胞診、腫瘍マーカー、癌遺伝子の検出を行う⁹⁾。用いる膵液はセクレチン静注後最初に得られる約8mlの膵液を用いるが、症例によっては10分の採液終了後、カニューレを病変部に可能な限り近づいて膵液を採取する。

(1) 膵液の細胞診

採取した膵液を直ちに3,000回転5分間遠心分離し、沈渣の細胞診を行う。膵液の細胞診では膵頭部の癌では陽性率が高いが、膵体部、尾部では陽性率が低い¹⁰⁾。

(2) 膵液の腫瘍マーカー

膵液中の腫瘍マーカーとして、有用性が高いのは、CEAである¹¹⁾。細胞診に用いる沈渣を除いた膵液の上清を用いる。採取される膵液の量によっては、希釈される。そのため、われわれの施設ではセクレチン刺激後最初に得られる約8mlの膵液で測定し、そのカットオフ値を40ng/mlに設定しており、早朝膵癌での陽性率は71.4%である¹¹⁾。

(3) 膵液の癌遺伝子

膵液中で検討されている遺伝子として、K-ras遺伝子のcodon12の点突然変異がある¹²⁾。細胞診での陽性率が低い体尾部癌の補助診断としては有用であるが、K-ras点突然変異は癌に特異的ではなく、腺腫や過形成からも検出され

ることに注意を要する¹³⁾。

文 献

1. Gregg JA : The intraductal secretin test : An adjunct to ERCP. *Gastrointest Endosc* 28 : 199-203, 1992.
2. Hayakawa T, Kondo T, Shibata T, Noda A, Suzuki T, Nakano S : Relationship between pancreatic exocrine function and histological changes in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 87 : 1170-1174, 1992.
3. Ochi K, Harada H, Mizushima T, Tanaka J, Matsumoto S : Intraductal secretin test is as useful as duodenal secretin test in assessing exocrine pancreatic function. *Dig Dis Sci* 42 : 492-496, 1997.
4. Gyr NE : Tests of exocrine pancreatic function. In ed H. Achi, et al. (eds), Bern, Hans Huber, 1975.
5. Petersen H : The duodenal aspirates following secretin stimulation. A Variance study in man. *Scand J Gastroenterol* 4 : 407-412, 1969.
6. Layer P : The effect of camostat on exocrine secretion and luminal activity of pancreatic digestive enzymes. *Biomed Res* 10 (suppl 1) : 133-137, 1989.
7. 田中淳太郎, 越智浩二, 原田英雄 : 膵疾患に対する非手術的治療慢性膵炎疼痛に対する内視鏡的ドレナージ, 胆と膵15 : 1137-1141, 1994.
8. Harada H, Miyake H, Miki H, Kobayashi T, Sasaki T, Kimura I : Role of endoscopic elimination of protein plugs in the treatment of chronic pancreatitis. *Gastroenterol Jpn* 17 : 463-468, 1982.
9. 越智浩二, 原田英雄, 妹尾敏伸, 松本秀次, 田中淳太郎, 三宅啓文, 浜津和雄 : 慢性膵炎と鑑別が困難であった膵癌の1症例. *肝胆膵* 21 : 1171-1174, 1990.
10. 原田英雄, 松本秀次, 越智浩二, 三宅啓文 : 膵集検の試み. *膵癌の診断と治療の進歩*. pp47-

- 49, 医学図書出版, 東京, 1989.
11. Matsumoto S, Harada H, Tanaka J, Ochi K, Seno T, Tsurumi T, Kunichika K : Evaluation of cytology and tumor markers of pure pancreatic juice for the diagnosis of pancreatic cancer at early stages. *Pancreas* 9 : 741-747, 1994.
 12. Miki H, Matsumoto S, Harada H, Mori S, Ochi K, Kobayashi S, Ohmori M : Detection of c-Ki-ras point mutation from pancreatic juice. *Int J Pancreatol* 14 : 145-148, 1983.
 13. 多田 稔, 大橋 誠, 川邊隆夫, 小俣政男 : 膵液中のras遺伝子変異を指標とした膵癌診断. *胆と膵* 16 : 479-483, 1995.

Endoscopic aspiration of pure pancreatic juice is useful in diagnosis and treatment of chronic pancreatitis.

Koji Ochi, Naoki Matsumura, Tadahiro Kato, Takaaki Mizushima¹⁾, Mitsuko Ichimura¹⁾, Hideo Harada¹⁾, Yoshiro Tanizaki²⁾, Fumihiro Mitsunobu²⁾, Hideaki Hasuoka³⁾, Tetsuya Tsurumi⁴⁾.

Central Clinical Laboratory, Okayama University Medical School

Department of Laboratory Medicine, Okayama University Medical School¹⁾

Misasa Medical Branch, Okayama University Medical School²⁾

Katsuyama Hospital³⁾

Okayama Red-Cross Hospital⁴⁾

Endoscopic aspiration of pure pancreatic juice is useful in following aspects. Firstly, intraductal secretin test by using this method can be substituted for duodenal secretin test, which is a gold standard examination for estimation of exocrine pancreatic function. In addition, endoscopic aspiration of protein pluge eliminates abdominal pain of some painful patients with chronic pancreatitis. Cytological examination, determination of tumor marker, and detection of oncogene in the obtained pancreatic juice are complementary diagnostic approach to pancreatic cancer, which must be differentially diagnosed from chronic pancreatitis.