

BT-PABAによる膵外分泌機能検査法 に関する研究

第 1 編

異常検出能の改善を目的とした投与法の比較検討

岡山大学医学部第2内科（主任：木村郁郎教授）

井 久 保 伊 登 子

（昭和58年6月25日受稿）

Key words：膵外分泌機能検査法，PS試験，
PFD，DACA，試験食併用PFD

緒 言

膵外分泌機能検査法のうち、もっとも信頼性の高いものとして、従来pancreozymin secretion試験（以下PS試験と略）が用いられて来たが、実施手技および測定の煩雑さ、患者に与える苦痛、実施可能症例の制約、などの難点があった。それに対して、最近、より簡便な膵外分泌機能検査法としてPFD（pancreatic function diagnostant）が開発された。試薬BT-PABA（N-benzoyl-L-tyrosyl-p-aminobenzoic acid）を経口的に投与すると、上部小腸で膵キモトリブシンによって加水分解されてPABA（p-amino benzoic acid）を遊離し、腸管で吸収され、肝抱合の後、血中を経て尿中に排泄される。PFDはこの尿中PABA回収率によって膵外分泌機能を評価する検査法である。PFDはPS試験^{1),2)}あるいはLundh test^{3),4)}と高い相関を示し、膵外分泌機能の評価および経過観察に有用な検査法であるが、その異常検出能と特異性に問題があることが明らかにされてきた¹⁾⁻¹¹⁾。

異常検出能を改善する方法としては、BT-PABAの投与量を増量する試み¹²⁾⁻¹⁵⁾、試験食を併用する試み^{3)-5),14)-17)}が報告されている。しかし、その成績は報告者によって様々で、各投与法の評価に関しては意見の一致を見るにいたっていない。加えて、BT-PABA増量法と試験食併用法を同一患者または同一施設において比

較検討した成績の報告は未だみられない。そこで、今回、著者はBT-PABA試薬0.5g（エーザイ製1 ampoule）を投与する従来の方法、BT-PABAを増量して1.0g（2 ampoule）を投与する方法、および桑原¹⁶⁾が報告したBT-PABA試薬0.5gに試験食（Sustagen 50g）を加えて投与する方法（以下試験食併用法）を同一患者に施行し、その異常検出能を比較検討したので報告する。

対 象

1979年9月から1980年2月までの期間に、岡山大学医学部第2内科においてPFDを反復施行した正常対照者、慢性膵炎疑診患者および慢性膵炎確診患者を対象とした。0.5g投与法、1.0g投与法、試験食併用法の3種類の検査をほぼ同時期（2週間以内）に施行できたのは、正常対照群18例、慢性膵炎疑診群14例、非石灰化慢性膵炎群22例、石灰化慢性膵炎群10例、計64例であった。なお、肝、胃腸、腎疾患合併例はあらかじめ除外した。そのうち、正常対照者2例を除く62例についてはPS試験を施行した。

正常対照群は、16歳から76歳まで（平均45.7歳）の健康な医師、看護婦およびその家族からなる。慢性膵炎疑診群は、慢性膵炎を疑わせる病歴と臨床所見があり、夕食後2時間尿中アミラーゼ定量1週間連続検査法で異常を認め、PS試験で血清酵素誘発試験は陽性であるが膵外

分泌機能の低下を認めなかった症例である。非石灰化慢性膵炎群は、慢性膵炎を疑わせる病歴と臨床所見があり、PS試験で膵外分泌機能の低下を認めるが、腹部単純撮影および内視鏡的膵管造影で膵に石灰化を認めなかった症例からなる。石灰化慢性膵炎は、腹部単純撮影で膵臓の部に一致した石灰化像を認め、内視鏡的膵管造影またはcomputed tomography (CT)によって膵石であることを確認した症例からなる。

方 法

BT-PABA 0.5g 投与方法では、BT-PABA 0.5g (PABA 量として169.5mg)を含む試薬(エーザイ製) 1 ampoule を早朝空腹時に250mlの水と共に服用させ、その後6時間畜尿し、尿中PABA濃度をDACA法¹⁸⁾キット(エーザイ製)で測定し、6時間尿中PABA回収率を算出した。なお、検査施行前48時間は消化酵素剤の投与を行なわないようにした。

DACA法キットは次の4種の試薬液からなる。

- A 標準液：p-acetoaminobenzoic acid (PABA 200 μ g/dlに相当)
- B 1.5規定の塩酸液
- C 0.1% p-dimethylamino-cinnamaldehyde (DACA) 溶液
- D 第二クエン酸ナトリウム-塩酸緩衝液 (pH 1.5)

この4液を用いて以下の方法で尿中PABA濃度を測定した。すなわち、被検尿、蒸留水、標準液A各1mlを、スクリューキャップ付試験管(5~10ml容)に入れ、薬液Bを2ml加えて密栓し、100°Cで正確に15分間加温してPABAの脱抱合を行なった後、直ちに水冷した。この検体0.1mlをとって、試薬C、D各3mlを入れておいた試験管に洗いこむように注入して10分間放置後、赤褐色に発色した試料の吸光度を波長550nmで測定した。この際、蒸留水をブランクとして同様の操作を行い、分光光度計のreference側において測定した。同時に、標準液A(200 μ g/dl PABAに相当)についても同じ操作を行なったのち測定し、以下の比例計算で被検尿中PABA濃度および6時間尿中PABA回収率を算出した。

$$\text{尿中PABA濃度(mg/dl)} = \frac{200 \times \text{尿試料吸光度}}{\text{標準液吸光度}}$$

$$\text{尿中PABA排泄率(\%)} = \frac{\text{尿中PABA濃度} \times \text{尿量(ml)}}{169.5 \times 10^3} \times 100$$

BT-PABA 1.0g 投与方法は、試薬2 ampoule (PABA量339mg)を投与し、上記と同じ方法で蓄尿、測定を行なった。

試験食併用法は、桑原ら¹⁶⁾の方法に準じて、Sustagen(日本プリストル社、炭水化物66.5%、蛋白質23.5%、脂肪3.5%、無機質、ビタミンなど6.5%含有)50gを試薬1 ampouleとともに250mlの微温湯にとかして服用させ、あとは同じ方法で蓄尿、測定を行なった。なお、試薬投与後は、できるだけ水分をとらせて6時間の尿量が300ml以上になるようにした。試薬服用のあと、4時間までは水以外の経口摂取を禁じ、その後は自由に食事をとらせた。

PS試験は、日本膵臓病研究会PS試験小委員会が試案として出した方法に準じて行なった。すなわち、患者を一晚絶食させた翌日早朝に、Dreilingの二重ゾンデを経口的に十二指腸に挿入し、まず基礎分泌液を20分間吸引採取し、ついでpancreozymin(ブーツ社製、体重1kgあたり1単位)を静注して分泌されてくる膵液を20分間吸引採取し、これをP分画とした。続いてsecretin(ブーツ社製、体重1kgあたり1単位)を静注して分泌されてくる膵液を10分ごとに60分間分画採取し、それぞれの分画をS₁~S₆分画とした。各分画について、液量、Meulengracht, pH、重炭酸塩濃度、アミラーゼ活性、リパーゼ活性を測定した。

重炭酸塩濃度は、ETS 600 (Copenhagen)を用いて、back-titration methodによって測定した。アミラーゼはアミラーゼテストキット(wako)、リパーゼはリパーゼ測定キット(大日本製薬)を用いて測定した。

PS試験の異常の有無の判定は、液量、最高重炭酸塩濃度、アミラーゼ総排出量、リパーゼ総排出量の4因子について行なった。

成 績

1 投与方法別正常値の検討

正常対照群18例のPFD値は、0.5g投与方法で

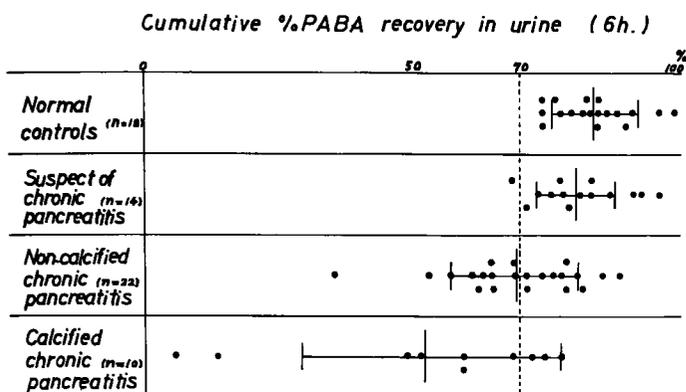


Fig. 1 PABA recovery in urine after oral administration of 0.5g BT-PABA

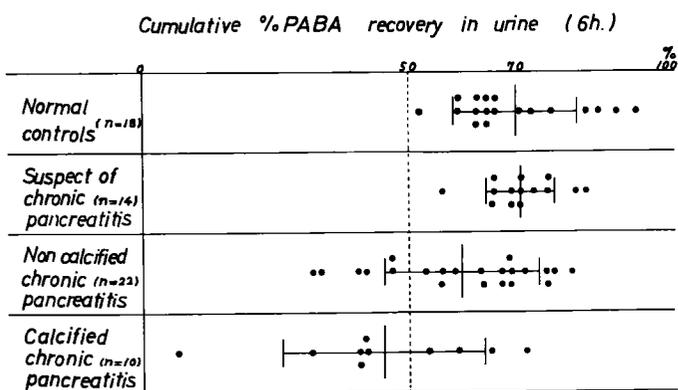


Fig. 2 PABA recovery in urine after oral administration of 1.0g BT-PABA

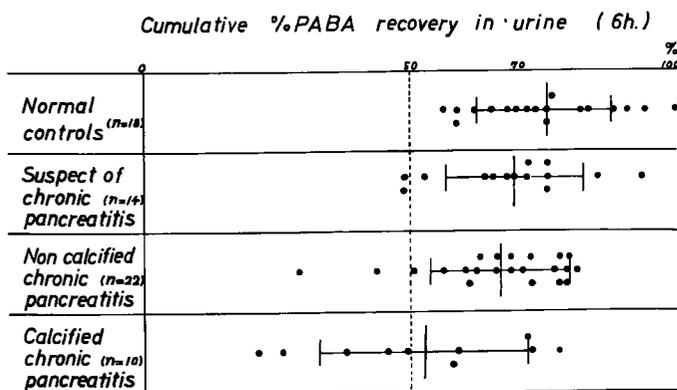


Fig. 3 PABA recovery in urine after oral administration of 0.5g BT-PABA and test meal (Sustagen 50g)

85.0±7.7% (以下M±SD) (図1), 1.0g投与法で70.2±11.3%(図2), 試験食併用法で75.1±12.6%(図3)であった。

そこで正常下限値を、0.5g投与法で70%, 1.0g投与法で50%, 試験食併用法で50%, (いずれもM-2SDに相当)とした。いずれの方法においても、正常対照群のなかに、正常下限値を下まわるPFD値を示す例はなかった。

なお、正常対照群の変異係数(SD/M)は、0.5g投与法で9.1%, 1.0g投与法で16.0%, 試験食併用法で16.7%であった。すなわち0.5g投与法でバラツキが最も小さかった。

なお、BT-PABA増量による正常対照群のPFD値の変動をさらに確認する目的で、あらためて正常対照群5例について、0.5g投与法と1.0g投与法をほぼ同時期に施行したところ、0.5g投与法によるPFD値の平均は82.3%, 1.0g投与法によるPFD値の平均は67.1%で、それぞれ前回同様の平均値を示し、両検査の間に有意差(P<0.001)が認められた。

2 慢性膵炎疑診群および慢性膵炎における各投与法のPFD値および異常検出率

(1) 慢性膵炎疑診群

慢性膵炎疑診群14例のPFD値は、0.5g投与法で80.5±7.5%(図1), 1.0g投与法で70.9±6.3%(図2), 試験食併用法で69.4±12.9%(図3)であった。正常対照群と比較して

ずれも有意差が認められなかった。異常検出率は、0.5g投与法で7.1%(1例)、1.0g投与法で0%、試験食併用法で14.3%(2例)であった。

(2) 非石灰化慢性膵炎群

非石灰化慢性膵炎群22例のPFD値は、0.5g投与法で $69.5 \pm 11.8\%$ (図1)、1.0g投与法で $59.9 \pm 14.3\%$ (図2)、試験食併用法で $66.7 \pm 13.1\%$ (図3)であった。0.5g投与法($p < 0.001$)、1.0g投与法($p < 0.002$)、試験食併用法($p < 0.05$)のいずれにおいても、非石灰化慢性膵炎群は正常対照群にくらべて有意のPFD低値を示した。さらに慢性膵炎疑診群とくらべた場合、0.5g投与法($p < 0.01$)、1.0g投与法($p < 0.01$)は有意の低値を示したが、試験食併用法では慢性膵炎疑診群と非石灰化慢性膵炎群の間に有意差が認められなかった。異常検出率は、0.5g投与法で50%(11例)、1.0g投与法で27.3%(6例)、試験食併用法で9.1%(2例)であった。すなわち0.5g投与法が最も高い異常検出率を示し、試験食併用法が最も低い異常検出率を示した。

(3) 石灰化慢性膵炎群

石灰化慢性膵炎群10例のPFD値は、0.5g投与法で $53.2 \pm 24.6\%$ (図1)、1.0g投与法で $45.4 \pm 18.5\%$ (図2)、試験食併用法で $52.7 \pm 19.5\%$ (図3)であった。0.5g投与法($p < 0.001$)、1.0g投与法($p < 0.001$)、試験食併用法($p < 0.01$)のいずれも正常対照群とくらべて有意の低値を示した。また慢性膵炎疑診群と比較した場合にも、0.5g投与法($p < 0.001$)、1.0g投与法($p < 0.001$)、試験食併用法($p < 0.01$)のいずれも有意の低値を示した。さらに非石灰化慢性膵炎群とくらべた場合にも、0.5g投与法($p < 0.02$)、1.0g投与法($p < 0.05$)、試験食併用法($p < 0.05$)のいずれにおいても石灰化慢性膵炎群は有意の低値を示した。異常検出率は、0.5g投与法で70%(7例)、1.0g投与法で60%(6例)、試験食併用法で50%(5例)であった。すなわち、石灰化慢性膵炎群においても、0.5g投与法が最も高い異常検出率を示した。

3 投与法別にみた正常対照群、慢性膵炎群のPFD値の比較

各投与法における正常対照群18例のPFD値は前述したように、0.5g投与法で $85.0 \pm 7.7\%$ 、1.0g投与法で $70.2 \pm 11.3\%$ 、試験食併用法で

$75.1 \pm 12.6\%$ であった。正常対照群について後者の2法におけるPFD値を0.5g投与法におけるPFD値と比較すると、1.0g投与法においては $p < 0.001$ で、試験食併用法においては $p < 0.02$ とともに有意の低値を示した。各症例について0.5g投与法によるPFD値との差を求めた場合、1.0g投与法では $13.3 \pm 7.3\%$ 、試験食併用法では $9.1 \pm 14.0\%$ であった。

これに対して、非石灰化慢性膵炎群と石灰化慢性膵炎群をあわせた慢性膵炎群32例のPFD値は、0.5g投与法で $64.4 \pm 18.2\%$ 、1.0g投与法で $55.4 \pm 16.9\%$ 、試験食併用法で $62.3 \pm 21.9\%$ であった。0.5g投与法と比較して、1.0g投与法は $p < 0.05$ で有意の低値を示したが、試験食併用法は0.5g投与法との間に有意差を示さなかった。各症例について0.5g投与法によるPFD値との差を求めると、1.0g投与法では $9.0 \pm 11.1\%$ 、試験食併用法で $2.0 \pm 17.7\%$ であった。すなわち、投与する試薬の増量、あるいは試験食の併用によって、正常対照群と慢性膵炎群との間のPFD値の差を増幅させることはできず、むしろ縮小させる結果となった。

その結果、慢性膵炎32例の異常検出率は、0.5g BT-PABA単独投与で56.3%(18例)であった

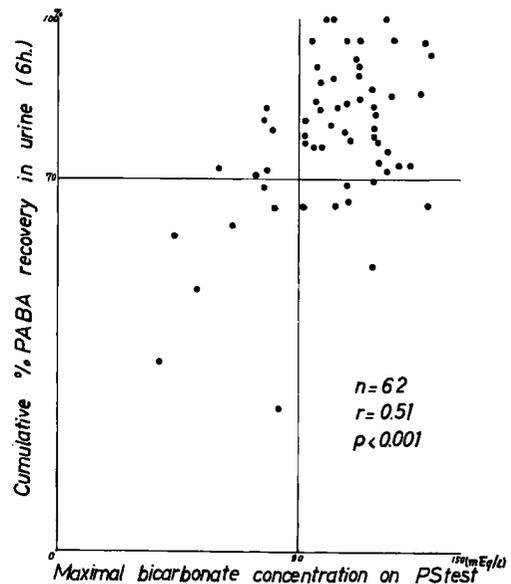


Fig. 4 Correlation of PABA recovery following oral administration of 0.5g BT-PABA and MBC on PS test

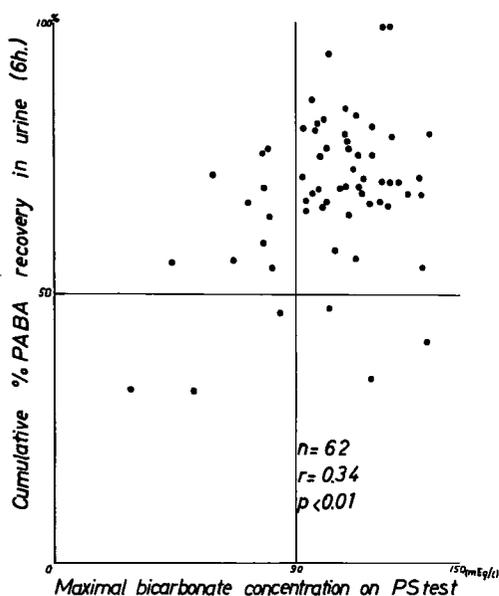


Fig. 5 Correlation of PABA recovery following oral administration of 0.5g BT-PABA and MBC on PS test

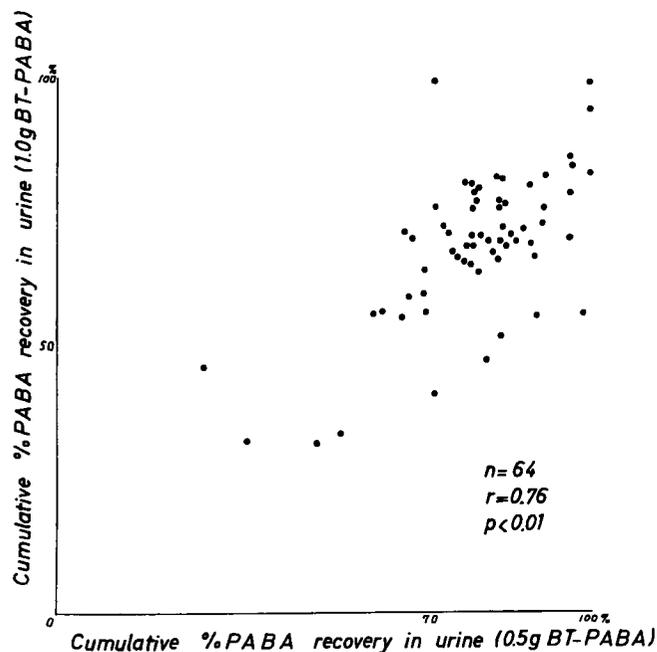


Fig. 6 Correlation of PABA recovery following oral administration of 0.5g BT-PABA and that of 1.0g BT-PABA

のに対して、1.0g投与法で37.5%(12例)、試験食併用法で21.9%(7例)と低下した。

4 各投与法における PFD 値と PS 試験各因子との相関

まず、62例について、PS 試験における液量と PFD 値との間の相関を検討した。0.5g 投与法では $r=0.41$ ($p<0.001$)、1.0g 投与法では $r=0.39$ ($p<0.01$)、試験食併用法では $r=0.26$ ($p<0.05$) で、いずれも有意の相関が認められた。すなわち、3法のいずれを用いて求めた PFD 値も、PS 試験における液量との間に有意の相関を示したが、その相関係数は 0.5g 投与法において最も高く、試験食併用法において最も低かった。

つぎに、PS 試験における最高重碳酸塩濃度との間の相関を検討した。0.5g 投与法では図 4 の如く $r=0.51$ ($p<0.001$)、1.0g 投与法では図 5 の如く $r=0.34$ ($p<0.01$)、試験食併用法では $r=0.36$ ($p<0.01$) で、いずれも有意の相関を示した。

すなわち、3法いずれを用いて求めた PFD 値も、PS 試験における最高重碳酸塩濃度との間に有意の相関を示したが、その相関係数は 0.5g 投与法において最も高く、他の 2 法はほぼ同様の相関係数を示した。

つぎに、PS 試験におけるアミラーゼ総排出量と PFD 値との間の相関を検討した。0.5g 投与法では $r=0.43$ ($p<0.001$)、1.0g 投与法では $r=0.37$ ($p<0.01$)、試験食併用法では $r=0.30$ ($p<0.05$) で、いずれも有意の相関を認めた。すなわち、3法のいずれを用いて求めた PFD 値も、PS 試験におけるアミラーゼ総排出量との間に有意の相関を示したが、その相関係数は 0.5g 投与法において最も高く、試験食併用法において最も低かった。

つぎに、PS 試験におけるリパーゼ総排出量と PFD 値との相関を検討した。0.5g 投与法では $r=0.44$ ($p<0.001$)、1.0g 投与法では $r=0.38$ ($p<0.01$)、試験食併用法では $r=0.29$ ($p<0.05$) で、いずれも有意の相関が認められた。すなわち 3 法のいずれを用いて求めた PFD 値も、PS 試験におけるリパーゼ総排出量との間に有意の相関を示したが、その相関係数は 0.5g 投与法において最も高く、試験食併用法において最も低かった。

以上 62 例について、0.5g 投与法、1.0g 投与法、試験食併用法の 3 法を用いて求めた PFD 値と、PS 試験各因子との相関を総括すると以下の通りであった。

3 法のいずれを用いた場合にも PFD 値と PS 試験各因子との間に有意の相関が認められた。3 法のうち、PS 試験のいずれの因子との間にも最も高い相関係数を示したのは 0.5g 投与法による PFD 値であった。これに反し最も低い相関係数を示したのは試験食併用法であったが、最高重炭酸塩濃度との相関係数に関しては、試験食併用法は 1.0g 投与法に類似した値を示した。

5 各投与法による PFD 値相互の相関

正常対照群 18 例、慢性膵炎疑診群 14 例、慢性膵炎群 32 例、計 64 例についての各投与法による PFD 値相互の相関は以下の通りであった。0.5g 投与法による PFD 値と、1.0g 投与法による PFD の相関は $r=0.76$ で有意の相関が認められた ($p<0.001$) (図 6)。また 0.5g 投与法と試験食併用法による PFD 値の間にも $r=0.45$ で有意の相関が認められた ($p<0.001$) (図 7)。さらに 1.0g 投与法による PFD 値と、試験食併用法による PFD 値の間にも、 $r=0.34$ で有意の相関が認められた ($p<0.001$)。

すなわち、各投与法における PFD 値相互の間には、すべて有意の相関が認められたが、0.5g

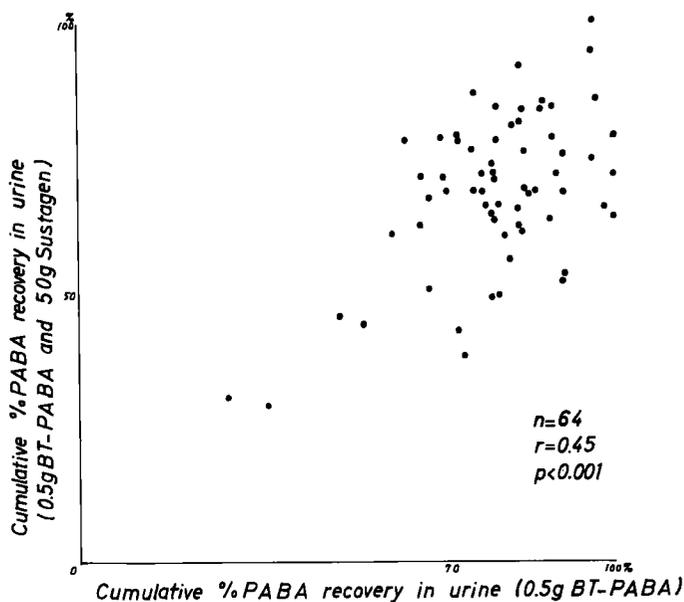


Fig. 7 Correlation of PABA recovery following oral administration of 0.5g BT-PABA and that of 0.5g BT-PABA combined with test meal (Sustagen 50g)

投与法と試験食併用法との間の相関、1.0g 投与法と試験食併用法との相関は、有意といえども低かった。

考 察

1972年に Imondi ら¹⁾が動物を用いて、BT-PABA の経口投与による膵外分泌機能検査法 PFD の有用性を報告し、続いて 1976年に Gyr^ら³⁾、Arvanitakis ら⁴⁾がヒトにおいても PFD が膵外分泌機能検査法として有用であることを報告した。それ以後、PFD については欧米および日本において広範な臨床的検討が行なわれ、PFD が膵外分泌機能障害をかなりの確にとらえ、PS 試験、Lundh test とよい相関を示すことが明らかにされた^{1)~4)}。しかし、PFD は簡便である反面、PS 試験や Lundh test に比較して、異常検出率と特異性において劣っていることも明らかとなり、この短所を改善するために様々な試みがなされていることは前述した通りである^{1)~11)}。

異常検出率を改善する試みとしては、基質(投与する試薬)の増量および試験食の併用が提案

されている。PFDには基質過少の傾向があり、これが異常検出率が低い原因となっている可能性がある、としたSalway²¹⁾の報告が上記のような試みの根拠となっているわけである。

1 試薬投与量の増量について

欧米において、Gyrら³⁾、Arvanitakisら⁴⁾は当初から1.0g BT-PABAを用いてPFDを行ない、Bornscheinら⁵⁾はカプセルとした150mg BT-PABAを用いている。Thienhausら²⁰⁾は1.0g BT-PABA投与法と、150mg BT-PABA投与法とを比較検討した結果、慢性膵炎異常検出率が、1.0g投与法で94.4%であったのに対して、150mgカプセル投与法では88.0%とやや低かった、と述べている。Salway²¹⁾は理論的解析の結果から、PFD試薬として1.0g BT-PABAではなお不足であるとして、2.0g投与をすすめた。Mitchellら²²⁾はBT-PABA 2.0g投与を行なった結果、慢性膵炎の異常検出率は100%と高い値を示したが、その反面、肝、腸疾患の16例中7例に偽陽性を認めたと報告している。

一方わが国では、Hosoda²³⁾の全国集計によると、ほとんどの施設が、BT-PABA 0.5g単独投与法によってPFDを施行している。衣笠¹³⁾、石ら¹⁴⁾、Moritaら¹⁵⁾は、1.0g投与法によるPFD値を0.5g投与法のPFD値と比較して、両検査の成績に有意差がなかったと報告した。しかし、升島ら¹²⁾は、正常対照群のPFD値が0.5g投与法で83.7±6.8%、1.0g投与法で86.5±4.7%と差がなかったのに対して、慢性膵炎群のPFD値は0.5g投与法で74.6±12.0%、1.0g投与法で57.6±12.2%で後者が有意の低値を示した結果、慢性膵炎の検出率は0.5g投与法の56.2%から1.0g投与法では100%にまで向上した、と報告している。

今回著者の得た結果において、正常対照群のPFD値は、0.5g投与法で85.0±7.7%、1.0g投与法で70.2±11.3%であり、投与量を1.0gに増量することによってPFD値は有意の(p<0.001)低値を示した。それに対して慢性膵炎群のPFD値は0.5g投与法で64.4±18.2%、1.0g投与法で55.4±16.9%であり、試薬増量によるPFD値の低下は有意(p<0.02)ではあったが、その低下の度合は正常対照群における場合と有意差が

なく、正常対照群における標準偏差が大きいぶんだけ正常下限値を大幅にひき下げざるを得なかった。そのため、慢性膵炎の検出率は、0.5g投与法で56.8%であるのに対して、1.0g投与法では37.5%と低下した。

PFDの異常検出率に関して、試薬の増量によって改善をみた、という升島らと、試薬の増量によってかえって異常検出率が低下した著者との互いに相反する成績について、問題はBT-PABA投与量を0.5gから1.0gに増量することで、正常対照群のPFD値が有意に低下するのか、不変であるのかの相異にあると考えられる。すなわち、升島らの正常対照群のPFD値では、0.5g投与法と1.0g投与法との間に有意差を認めず、0.5g投与法で求めた正常下限値73.4%をそのまま1.0g投与法の下限値として用いることができた。それに対して著者の正常対照群のPFD値は0.5g投与法にくらべて1.0g投与法で有意に(p<0.001)低下し、正常下限値も0.5g投与法の70%から1.0g投与法で50%と大幅にひき下げざるをえなかった。そこで著者はこの点を確認する目的で、あらたに正常対照者5例について、0.5g投与法と1.0g投与法をほぼ同時期に施行したところ、そのPFD値は、0.5g投与法で平均83.2%、1.0g投与法で平均67.1%と前回同様の有意差(p<0.001)が認められた。U.S. National Cooperative TPFT study Group¹⁷⁾では、われわれの1.0g投与法と同一の方法、すなわちBT-PABA 1.0g単独投与後、6時間尿中PABA測定を行なっている。彼らの報告によれば、正常対照群の平均PFD値は66%と著者の場合に類似し、図示された分布も著者のそれに類似している。またThienhausら²⁰⁾も1.0g投与法で正常下限値を50%に設定している。すなわち、1.0g投与法では正常下限値が50%前後になるのはさけ難いと思われる。

さらに、PFD値とPS試験における各因子との相関では、1.0g投与法によるPFD値も0.5g投与法によるPFD値と同様に有意の相関を認めたが、いずれもより低い相関係数にとどまった。升島ら¹²⁾の報告でも、PS試験における液量、アミラーゼ総排出量、最高重炭酸塩濃度の各因子と両投与法によるPFD値との間にいず

れも有意の相関を認めている。このうち液量との相関では、1.0g 投与法 ($p < 0.02$) が 0.5g 投与法 ($p < 0.05$) よりすぐれているのに対して、他の 2 因子については、アミラーゼ総排出量で 0.5g 投与法 ($p < 0.01$) が 1.0g 投与法 ($p < 0.05$) より高く、最高重炭酸塩濃度でも 0.5g 投与法 ($p < 0.001$) が 1.0g 投与法 ($p < 0.01$) より高い相関を示している。このように、PS 試験各因子との相関に関するかぎり、升島らの報告においても、1.0g 投与法の 0.5g 投与法に対する優位性は認められていない。

以上、著者は試薬 BT-PABA の投与を 0.5g (1 ampoule) から 1.0g (2 ampoule) に増量する方法によっては異常検出率を改善することはできない、と結論し、その原因は、試薬投与量の増量によって正常下限値が著明に低下するにもかかわらず、慢性膵炎群がそれに見合うだけの PFD 値の低下を示さないためであることを明らかにした。著者はさらに BT-PABA 1.5g (3 ampoule) 投与法、2.0g (4 ampoule) 投与法を試みたが、これらの投与量では嘔気、腹部不快感などを訴える患者が多く、実地臨床における応用は無理と判断して検討を中止した。

2 試験食併用法

欧米では当初から、Gyr ら³⁾、Arvantakis ら⁴⁾、Bornschein ら⁵⁾、Lang ら²⁵⁾ によって試験食併用法が用いられてきた。Gyr ら、Bornschein らは Lundh test meal を、Arvanitakis らは Carnation breakfast を利用している。

この試験食の効果について、Bornschein ら²⁴⁾、Lang ら²⁵⁾、Arvanitakis ら¹⁷⁾ は、BT-PABA 単独投与、あるいはシロップ併用の場合と比較して、正常対照群、慢性膵炎群のいずれにおいても PFD 値に有意の差は認められなかった、と述べている。

一方、Imondi ら²⁶⁾ は動物実験で、キモトリプシンの inhibitor である卵白を用いることによって PFD の異常検出率をあげることができ、しかも投与量を増量した場合のように肝・腎機能の影響を受けるおそれがない、と述べている。

わが国では、前述したように、BT-PABA 0.5g 単独投与によって PFD を施行している施設が多い。Morita ら¹⁵⁾ は、牛乳 20ml、卵 1 個およ

び砂糖 10g より成る試験食を、0.5g BT-PABA と共に服用させた場合の PFD 値を 0.5g BT-PABA 単独投与の PFD 値と比較して、有意の差を認めなかった、と報告している。

一方、桑原ら¹⁶⁾ は、Sustagen 50g を、0.5g BT-PABA に併用投与することによって、正常対照群の PFD 値が BT-PABA 単独投与の PFD 値より僅かに (7.3%) 低下したのに対して、慢性膵炎群の PFD 値は 33% も低下し、その結果、慢性膵炎の異常検出率も BT-PABA 単独投与の 26.3% から一挙に 73.7% に改善したと述べている。

著者も桑原らの方法に準じて Sustagen 50g を用いて試験食併用法を施行したが、正常対照群における試験食併用法の PFD 値 ($75.1 \pm 12.6\%$) は BT-PABA 単独投与の PFD 値 ($85.0 \pm 7.7\%$) より 10% 低く、その差は桑原らの報告を上まわった。それに反して、慢性膵炎群における試験食併用法の PFD 値 ($62.3 \pm 21.9\%$) は、BT-PABA 単独投与のそれ ($64.4 \pm 18.2\%$) よりわずかに (2.1%) 低くなったのみで、桑原らの報告にみるような大きな差を認めなかった。その上、試験食を併用することによって正常対照群のバラツキが大きくなり、その結果正常下限値が 0.5g 単独投与法の 70% に対して、試験食併用法では 50% と大幅に低下した。そのため、PFD による慢性膵炎の異常検出率も、0.5g BT-PABA 単独投与法による 63.2% から 25.7% とむしろ低下する結果となった。

さらに PS 試験各因子と PFD との比較において、試験食併用法による PFD 値は、0.5g 投与法および 1.0g 投与法による PFD 値とともにいずれの因子とも有意の相関を示したが、その相関性は最も低かった。

以上の結果から、著者は試験食併用法によっても異常検出率の改善は期待できないと結論し、その原因は、試験食併用によって正常下限値が著明に低下するにもかかわらず、慢性膵炎群がそれに見合うだけの PFD 値の低下を示さないためであることを明らかにした。

このように、試験食を併用することによって、慢性膵炎群の PFD 値が期待された程の低下を示さず、PS 試験各因子との相関が低下する原

因として以下のことが考えられる。試薬(基質)に試験食を加えて服用させた結果、試験食が単に基質補充的に作用してキモトリプシンを消費してPABA回収率を下げる要因となるのみでなく、逆に膵外分泌を刺激して回収率をあげる要因としても作用し、さらに胃、小腸の分泌および運動などのPFD値に対する影響因子を増すことなどが考えられる。

3種類の検査法相互の比較検討でも0.5g投与方法と1.0g投与方法が比較的高い相関を示したのに反し、試験食併用法のみがひとりかけ離れて低い相関を示したが、その原因も試験食併用法においては上記のような複雑な要因が関与しているためと考えられる。

以上、著者は今回3種類のPFD投与方法を同一患者に施行して、慢性膵炎における異常検出率を比較検討した結果、0.5g投与方法でもっともすぐれた成績が得られ、1.0g投与方法がこれに次ぎ、試験食併用法の成績がもっとも劣るという結論をえた。

すなわち、PFDの異常検出率に関しては、試薬投与量の増量、あるいは試験食併用によっては改善が得られず、現時点では各種投与方法のうちで0.5g投与方法がもっとも現実的ですぐれた方法であると言える。

結 語

PFDの異常検出率改善の試みとして、正常対照群18例、慢性膵炎疑診群14例、慢性膵炎群32例について、従来のBT-PABA 0.5g投与方法、試薬倍量の1.0g投与方法、試験食(Sustagen 50g)併用法の3法の結果を比較検討した。

- 1 3法とも慢性膵炎群は正常対照群と比較して有意のPFD低値を示した。
- 2 慢性膵炎群の異常検出率、PS試験との相関のいずれにおいても0.5g投与方法の成績が最もよく、1.0g投与方法がこれに次ぎ、試験食併用法で最も成績がわるかった。
- 3 各投与方法によるPFD相互の相関は、0.5gと1.0gの間で $r=0.76$ と高く、試験食併用法と他の2法との相関はきわめて低かった。
- 4 以上より、試薬の増量、試験食併用ではPFDの異常検出率の改善が期待できず、現行の0.5g投与方法が最適であるとの結論を得た。

謝 辞

稿を終るにのぞみ、御懇切なる御指導、御校閲下さいました木村郁郎教授に深甚なる謝意を表します。また終始温かい御指導をいただきました原田英雄教授に心からお礼を申し上げます。

(本論文の一部は、日本消化器病学会中国四国第36回地方会、日本消化器内視鏡学会中国四国支部会第30回例会で発表した)

文 献

1. Imamura, K., Nakamura, T., Miyazawa, T., Abe, Y., Kobayashi, M. and Takebe, K.: Oral administration of chymotrypsin labile peptide for a new test of exocrine pancreatic function (PFT) in comparison with pancreozymin secretin test. *Am. J. Gastroenterol.* 69, 572—578, 1978.
2. Harada, H., Mishima, K., Shundo, T., Yamamoto, N., Sasaki, T., Hinofuji, T., Hayashi, T., Uchida, Y. and Kimura, I.: Exocrine pancreatic function test by a synthetic peptide. *Am. J. Gastroenterol.* 71, 45—52, 1979.
3. Gyr, K., Stalder, G.A., Schiffmann, I., Fehr, C., Vonderschmitt, D. and Fahrlaender, H.: Oral administration of a chymotrypsin-labile peptide — a new test of exocrine pancreatic function in man (PFT). *Gut.* 17, 27—32, 1976.
4. Arvanitakis, C. and Greenberger, N.J.: Diagnosis of pancreatic disease by a synthetic peptide: a new test of exocrine pancreatic function. *Lancet.* 1, 663—666, 1976.
5. Bornschein, W.: Der Peptid-PABA-Test. Methodische und erste klinische Untersuchungsergebnisse

- mit einem neuen indirekten Pankreasfunktionstest. *Clinica. Chimica. Acta.* 67, 21—27, 1976.
6. 阿部正秀, 桑原正道, 井上庄二, 谷口英之輔, 薬師寺英邦, 久保保彦, 谷川久一: 合成ペプチドによる新しい膵外分泌機能検査の検討. 日本膵臓病学会プロシーディングス, 7, 69—70, 1977.
 7. 井久保伊登子, 原田英雄, 春藤哲正, 武田正彦, 矢部英幸, 花房英二, 木村郁郎: 経口膵外分泌機能検査 PFT の評価—膵肝胆系疾患の膵外分泌の評価と P-S 試験との相関性. 日本消化器病学会雑誌, 76, 1842—1850, 1979.
 8. 木村寿成, 若杉英之, 船越顕博, 松本雅裕, 井林 博: 経口的膵外分泌機能検査法の臨床的検討—PABA 吸収試験を併用した PFD 試験—. 日本消化器病学会雑誌, 76, 259—265, 1979.
 9. 竹田喜信, 佐伯正彦, 斎藤振二, 天津 孝, 福本健治, 多田秀樹, 築山順一, 若林 明, 大柴三郎: BT-PABA, D-xylose 同時併用による膵外分泌機能検査の評価, 胆と膵, 2, 401—406, 1981.
 10. 稲田安昭, 加嶋 敬, 衣笠勝彦, 堀居雄二, 森永 理, 瀧野辰郎: PABA 吸収試験を併用した PFD の試験的意義. 日本消化器病学会雑誌, 78, 71—79, 1981.
 11. Mitchell, C.J., Humphrey, C.S., Bullen, A.W., Kelleher, J., and Losowsky, M.S.: Improved diagnostic accuracy of a modified oral pancreatic function test. *Scand. J. Gastroentrol.* 14, 737—741, 1979.
 12. 升島朋治, 藤田 肅, 石田修三, 中村光宏, 宮武遼平, 吉田晋一, 三好秋馬: 新しい経口膵外分泌機能検査法 (PFD) の臨床的検討. 薬理と治療, 6, 1244—1254, 1978.
 13. 衣笠勝彦: N-benzoyl-L-tyrosyl-p-aminobenzoic acid を用いた新しい膵外分泌機能検査. 第一編 基礎的検討および診断的意義について. 日本消化器病学会雑誌, 74, 1323—1336, 1977.
 14. 石昌 事, 長瀬 清, 水越陸朗, 高桑雄一, 南原康二, 浅香正博, 白石忠雄, 村島義雄, 長野一雄, 山英昭, 佐々木寧: N-benzoyl-l-tyrosyl-p-aminobenzoic acid (BT-PABA) を用いた膵外分泌機能検査法の検討. 臨床と研究, 55, 1595—1598, 1978.
 15. Morita, M., Kozu, T., Watanabe, S., and Takeuchi, T.: Fundamental and clinical evaluation of PFD test. In *Pancreatic Function Diagnostant*. Vol. I. ed. M. Masuda, Igakushoin, Tokyo, pp. 70—77, 1980.
 16. 桑原靖道: テストミール併用による膵外分泌機能検査 (PFD) の診断向上に関する研究. 日本消化器病学会雑誌, 76, 2242—2251, 1979.
 17. Arvanitakis, C. and Greenberger, N.J.: The use of BT-PABA (PFT) in chronic pancreatitis and other diseases—The experience in U.S.A.— In *Pancreatic Function Diagnostant*. Vol. I., ed. M. Masuda, Igakushoin, Tokyo, pp. 60—69, 1980.
 18. 井久保伊登子, 原田英雄, 木村郁郎: DACA 試薬による尿中 p-aminobenzoic acid の測定—経口剤による膵外分泌機能検査の簡便化—. 基礎と臨床, 13, 2987—2990, 1979.
 19. Imondi, A.R., Stradley, R.P. and Wolgemuth, R.: Synthetic peptides in the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in animals. *Gut* 13, 726—731, 1972.
 20. Thienhaus, von R. und Niederau, C.: Die Untersuchung der exokrinen Pankreasfunktion mit N-Benzoyl-L-Tyrosyl-p-Aminobenzoessäure. *Gastroentrol.* 17, 187—194, 1979.
 21. Salway, J.G., and Payne, R.B.: Diagnosis of exocrine pancreatic disease by synthetic peptide. *Lancet* II, 100—101, 1976.
 22. Mitchell, C.J., Humphrey, C.S., Bullen, A.W. and Kelleher, J.: The diagnostic value of the oral pancreatic function test. *Scand. J. Gastroenterol.* 14, 183—187, 1978.
 23. Hosoda, S., Kashima, K., Bamba, T., Kinugasa, K., Nakaki, T. and Masuda, M.: PFD, a new test of exocrine pancreatic function using BTPABA (bentromide). In *Pancreatic Function Diagnostant*. Vol. I. ed. M. Masuda, Igakushoin, Tokyo, pp. 27—37, 1980.
 24. Bornshein, W., Goldman, F.L., and Dressler, J.: Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz mit einem synthetischen chymotrypsinspezifischen Peptid. *Klin Wschr.* 56, 197—205, 1978.

25. Lang, C., Gyr, K., Borer, P., Kayasseh, L. und Stalder, G.A.: Die Prüfung der exokrinen Pankreasfunktion mit oral verabreichter N-Benzoyl-L-Tyrosyl-Paraaminobenzoesäure (BT-PABA-Test). *Schweiz. Med. Wschr.* **110**, 522—528, 1980.
26. Imondi, A. R., and Wohlgemuth, R.L.: Improved sensitivity of the BT-PABA pancreatic function test in animals with meals of raw egg white. *Digestive Dis. Sci.* **24**, 214—216, 1979.

**Studies on the exocrine pancreatic function test using
a synthetic peptide, BT-PABA**

Part I. Comparative studies on three methods of administration

Itoko IKUBO M.D.

Second Department of Internal Medicine, Okayama

University Medical School, Okayama, Japan

(Director: Prof. I. Kimura)

In order to evaluate the sensitivity of the exocrine pancreatic function test employing a new synthetic peptide, N-Benzoyl-L-tyrosyl-p-aminobenzoic acid (BT-PABA), studies were performed on 18 control subjects, 14 patients with suspected chronic pancreatitis and 32 patients with chronic pancreatitis, comparing three oral doses: 0.5g BT-PABA, 1.0g BT-PABA and combined use of 0.5g BT-PABA and 50g of test meal (Sustagen). Patients with chronic pancreatitis showed significantly lower PFD values than control subjects regardless of the dose. Administration of 0.5g BT-PABA gave not only the best result in detecting exocrine pancreatic dysfunction, but also the highest correlation with the results of the PS test, followed by the 1.0g BT-PABA administration and then by the combined use of 0.5g BT-PABA and 50g Sustagen. The highest correlation coefficient was noted between the first two methods, whereas only a poor correlation was noted between the combined method and the other two methods. No improvement in sensitivity was attained by administering 1.0g BT-PABA or 0.5g BT-PABA in combination with test meal.