



Title	膵疾患における血中Elastase1測定の臨床的検討 膵管造影所見との対比を含めて
Author(s)	村中, 光; 桑原, 康雄; 一矢, 有一 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1984, 44(7), p. 972-978
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19326
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

膵疾患における血中 Elastase 1測定の臨床的検討

膵管造影所見との対比を含めて

* 九州大学医学部放射線科学教室

** 佐賀県立病院好生館放射線科

村中 光* 桑原 康雄* 一矢 有一*
 駕海 良彦* 鴨井 逸馬** 松浦 啓一*

(昭和58年9月12日受付)

(昭和58年12月9日最終原稿受付)

Clinical Evaluation of Measurement of Serum Elastase 1 Levels in Pancreatic Diseases

Including Comparison with Endoscopic Retrograde Pancreatogram

Tohru Muranaka*, Yasuo Kuwabara*, Yoshihiko Oshiumi*, Yuichi Ichiya*,
 Itsuma Kamoi** and Keiichi Matsuura*

*Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyusyu University, Fukuoka

**Department of Radiology, Saga Prefectural Hospital, Saga

Research Cord No. : 725.5

Key Words : Pancreatic disease, Serum elastase 1, Radioim-
 munoassay, Endoscopic retrograde pancreatogram
 (E.R.P.)

The clinical significance of serum Elastase 1 levels in various pancreatic diseases were evaluated using a radioimmunoassay kit.

In patients with acute and recurrent chronic pancreatitis, both serum elastase 1 and amylase levels were always elevated. Superiority of elastase 1 measurement was not demonstrated in these entities.

22% of 37 chronic pancreatitis showed elevated elastase 1 levels. However, in correlation with ERP, all of "minimal diffuse" and "moderate localized" types demonstrated elevation of serum elastase 1 levels.

In 47% of patients with pancreatic cancer, serum elastase 1 levels are elevated. There was higher frequency of elevated elastase 1 levels in resected cases (5 out of 6 cases).

Serum elastase 1 levels in patients with pancreatic cancer were much more frequently elevated than serum amylase levels. These finding confirmed the clinical usefulness of the measurement in detection of pancreatic cancer.

Comparison with the surgical and ERP findings suggested that serum elastase 1 levels directly depended on the severity of the secondary pancreatitis due to obstruction of the pancreatic duct.

I. 緒 言

elastase は elastin を分解し得る protease であり、1952年 Banga ら¹⁾により膵組織内に存在することが確認された。その後 Feinstain ら²⁾はヒト膵

液中に性質の異なる2種類の isozyme (elastase 1, elastase 2)の存在することを指摘した。血中 elastase の測定には免疫学的特性を利用した酵素学的方法が試みられてきたが³⁾⁴⁾、血中 elastase の定

量は大量に存在するprotein inhibitorのため困難とされていた⁵⁾。しかしながら1977年にGeokas⁶⁾、ついで1978年、大山ら⁷⁾によりRadioimmunoassay (RIA) を用いた測定系が報告され、簡便な血中 elastase 測定が可能となった。最近日常臨床に利用できる Elastase 1 RIA kit (Dainabot 社) が開発され、これを用いた臨床的検討が散見されるようになり^{8)~10)}、従来の amylase 値に比し、膵特異性にすぐれ、鋭敏であることから¹¹⁾¹²⁾、膵疾患の新しい血清学的検査法として期待がよせられている⁸⁾。

今回われわれは Elastase 1 RIA kit を用いて各種膵疾患の血中 elastase 1 値を測定し、血清 amylase 値、ならびに膵管造影所見(ERP)、手術所見との対比を行い、血中 elastase 1 値測定の臨床的意義を検討した。

II. 対象ならびに方法

対象は1981年6月から1982年4月までの膵癌25例(うち切除例6例)、慢性膵炎37例、慢性再発性膵炎1例、急性膵炎4例および膵炎様症状を有するERP正常例(ERP正常例)9例の計76例である。

膵癌の診断は開腹手術による確診23例、剖検によるもの1例、臨床診断によるもの1例である。部位別内訳は、頭部癌15例、体部癌8例、局部癌2例である。全体癌は含んでいない。

慢性膵炎の診断は1982年日本消化器病学会慢性膵炎検討委員会による臨床診断基準試案¹³⁾に準拠しておこない、内訳はI群24例、II群31例である。膵炎は臨床症状ならびに既往歴から Sarles の分類に従って区別した。

膵癌の ERP 施行例19例については主膵管所見を狭窄型と閉塞型に区別した。慢性膵炎のうち ERP 像で確診所見の得られた18例については、春日井¹⁴⁾、大井ら¹⁵⁾の分類にならない病変の広がり、びまん性(diffuse)、限局性(localized)に、また程度を軽度(minimal)、中等度(moderate)、高度(advanced)に分けた。

膵癌における非癌部中枢側膵(尾側膵)ならびに膵管(尾側膵管)の把握は、測定時より2週間以内のERP像、CT像、手術所見を総合して行い、

皮質の萎縮、主膵管の拡張の程度をそれぞれ軽度(±)(皮質は比較的保たれているが硬度をましているもの、分枝レベルの明らかな拡張を示すが主膵管径の拡張は軽度で数珠玉様変化を伴わないもの)、中等度(+) (皮質の明らかな萎縮のあるもの、主膵管の数珠玉様変化を伴う拡張のあるもの)、高度(++) (皮質はほとんど消失し、あたかも拡張した膵管のみの様相を呈するもの)の三段階に分けた。

血中 elastase 1 測定は二抗体法を用いた、Dainabot 社製 Elastase 1 RIA kit[®]で行い、健康者80名(男40名、女40名)での平均値218ng/dl(±11S.E.)の結果を参考とし、今回、400ng/dl以上を異常高値とした。

血中 amylase 測定は、ヨード・デンプン反応により行ない、正常値は40~190Somogyi U/dl とした。

III. 結 果

1) 各種膵疾患における血中 elastase 1 値と amylase 値 (Table 1)

急性膵炎4例と、慢性再発性膵炎1例の血中 elastase 1 値は491~2,574ng/dl であり、全例異常高値を示した。慢性膵炎37例の血中 elastase 1 値は150~549ng/dl の範囲にあり、8例(22%)で軽度上昇をみた。ERP 正常9例における血中 elastase 1 の平均値は246ng/dl (±34S.E) であり、健常群と近似しており異常高値例はなかった。

一方、これらの良性膵疾患における血中 amylase 値は急性膵炎、慢性再発性膵炎の全例、慢性膵炎37例中の6例(16%)、ERP 正常9例中2例(22%)で高値を呈し、異常高値の頻度は elastase 1 値と大差なかった。慢性膵炎、ERP 正常例には、血中 elastase 1 高値例と血中 amylase 高値例が一致しない症例がみられた。

膵癌25例の血中 elastase 1 値は79~2,550ng/dl であり、12例(47%)に異常高値がみられた。一方、amylase 高値例は5例(20%)であり、これらの症例の elastase 1 値は全て高値を示していた。

血中 elastase 1 値が800ng/dl 以上を示した症例は急性膵炎の4例中1例、慢性再発性膵炎1例中

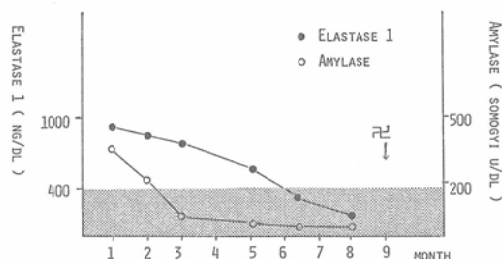


Fig. 3 Changes of serum elastase 1 & amylase in a patient with pancreatic cancer of the head

ちいていた。

IV. 考 察

膵 elastase は他の膵外分泌酵素と同様の逸脱酵素の一種であるが、一般に広く用いられている amylase に比し、膵特異性が高く、鋭敏であるといわれている^{9)~12)}。

膵疾患の中では、急性膵炎、ことに出血性膵炎時の血管壁の弾性線維破壊に関与し、高値発現頻度が著しく高いことから、その診断的価値が強調されている¹⁶⁾¹⁷⁾。われわれの急性膵炎、慢性再発性膵炎症例の血中 elastase 1 値も 491 ng/dl から 2,574 ng/dl であり、全例で高値を示していた。これらの疾患において血清 amylase 値と比較すると、陽性率には差異はみられなかったが、慢性再発性膵炎患者の経過中における両酵素の推移には差異がみられ、血中 elastase 1 値は amylase 値に比し、症状との相関がみられた。このような経過中における酵素間の消長の差異は木村の報告¹¹⁾にもみられ、さらに菅野¹⁹⁾、鄭ら⁹⁾は血中 elastase 1 値は amylase に比し高値持続時間が長い傾向があることを指摘している。したがって、これらの膵炎では、診断には血清 amylase で充分であるが、その経過観察、病態の把握には両酵素の測定が重要である。

一方慢性膵炎における血中 elastase 1 値は報告者によりかなりのばらつきがみられその評価も一定していない。即ちわれわれの慢性膵炎 37 例の elastase 1 値は 150~549 ng/dl、陽性率 22% であったのに対し、中野ら¹⁰⁾は 78% に高値をみたとし、木村¹¹⁾は石灰化、非石灰化をとわずむしろ低値例が多いとしている。このようなばらつきの原因の 1

つは、疾患の病型別の検討がなされておらず、対象とした症例の病期構成が異なるためと考えられる。従来慢性膵炎の診断には 1971 年の診断基準²⁰⁾が用いられてきたが、これに合致する症例は荒廃著しい進行例が多くを占めていた。最近その診断に ERP が導入され、膵破壊の程度、広がり、形態的に把握できるようになると同時に、軽症あるいは限局性膵炎の存在が明らかとなっている^{14)15)21)~24)}。われわれの ERP 像による検討では、高度群に比し、軽度・中等度症の血中 elastase 1 値は高く、ことに軽度びまん型、中等度限局型症例は全例で高値を示していた。軽度、中等度症例の診断が慢性膵炎の診断の重要課題となっている現状下において、これらの病型間における血中 elastase 1 値の陽性率の差異は注目される。

血中 elastase 1 値の膵癌 25 例における高値例は 12 例 (47%) であり、なかでも切除例での陽性率は 83% と高率であった。頭部癌症例の経時的推移をみると、血中 elastase 1 は amylase に比し高値持続時間が長い傾向がみられ、また全体の陽性率も有意に高率であることから膵癌の pick up 検査法として、従来の amylase より明らかにすぐれている印象が強い。

膵癌における血中 elastase 1 値の変動には、elastase 1 が amylase 同様の逸脱酵素であることから癌による随伴性膵炎との関連が考えられる。Hauntz ら²⁵⁾は癌の排出導管である膵管を閉塞ないし狭窄することにより、尾側膵に腺房中心細胞増生に始まる種々の程度の急性あるいは慢性炎症がみられることを指摘している。さらに井上²⁶⁾は、この変化は終局的には高度な実質の萎縮と線維化へと進むが、その程度は膵管の閉塞期間の長短に基くと述べている。われわれの検討では、血中 elastase 1 値はこの尾側膵の荒廃の程度を反映しており、変化の軽度のものに高値例が多く、400 ng/dl 以下の症例は拡張した膵管のみの様相を呈するものが大半を占めていた。また、膵管系との関係をみると、閉塞型に比し狭窄型での陽性率が高く、さらに頭部 Wirsung 管のみに変化をきたしたのに対し、Santrini duct ないしそれより尾側膵管に所見を呈した症例に高値傾向がみられた。

これらの点から、血中 elastase 1の上昇時期と程度を左右する直接的な因子は、癌の膵管系への影響の強さと期間であり、癌により膵液排出障害が生じた初期において上昇し、尾側膵の線維化、実質の萎縮の進行とともに漸時低下するといえる。

高木ら²⁹⁾の報告のように、膵癌の多くは主膵管近傍より発生するため、一般に尾側膵の荒廃の程度と癌の進行程度とは平行する。これが比較的最早い時期の膵癌で血中 elastase 1値が高値となり、進行癌ではむしろ低値傾向をとる一因であろうと思われる。しかし鉤部癌あるいは末梢膵管発生癌では、初期には膵管系への影響が少く、血中 elastase 1値の上昇はないと考えられ、また、これらの部位の癌ではわれわれの鉤部癌症例のごとく、進行癌であるにもかかわらず血中 elastase 1値の異常高値がみられる場合もあり、膵癌のスクリーニング検査法として血中 elastase 1値をみる際留意すべきである。

従来の報告をみると⁹⁾¹⁰⁾¹⁸⁾、癌の占拠部位で血中 elastase 1値の検出率にかなりの差がみられている。われわれの今回の成績でも、血中 elastase 1高値例の大部分は頭部癌であり、体部癌は全て400 ng/dl 以下であった。Santrini duct との位置関係から体部癌における膵液排出障害は最も著しいと考えられ、この結果は前述の血中 elastase 1の上昇機構に一見矛盾する結果であるが、最近高アミラーゼ血症を契機として発見された早期体部癌症例の報告があいついでなされていることから^{27)~30)}、これらの部位による差は今回の体部癌が全例末期癌であったことに起因していると思われる。この点については今後検討を加える必要がある。

V. 結 論

Dainabot 社製 Elastase 1 RIA Kit®を用いて各種膵疾患について血中 elastase 1値の測定を行い、従来の血清 amylase 値との比較ならびに膵癌、慢性膵炎における ERP 像との比較検討から以下の結果を得た。

1) 急性膵炎、慢性再発性膵炎では、血中 elastase 1値、血清 amylase 値とも全例で高値を示し検出率に差はみられなかった。

慢性再発性膵炎患者の経過中における変動では、血中 elastase 1値は amylase 値に比し症状の増悪をよく反映した。

2) 慢性膵炎37例の血中 elastase 1値は8例(22%)で高値であった。ERP 像による病型別の検討では、限局性中等度、びまん性軽度の全例で高値を示したのに対し、その他の型は全て正常範囲であった。

所見の程度別にみると、中等度群で最も高く、ついで軽度群であり、高度群ではむしろ低値傾向がみられ、中等度群との間で有意差($p < 0.01$)がみられた。

3) 膵炎症状をもった ERP 正常症例9例の血中 elastase 1値は全て正常範囲であった。

4) 膵癌25例の血中 elastase 1値高値例は12例(47%)であり、血清 amylase 値より明らかに高率であった。

切除例における検出率は6例中5例(83%)であり、非切除例は19例中7例(37%)であった。血中 elastase 1値と尾側膵形態を対比した検討では、血中 elastase 1値、正常例では皮質の萎縮、荒廃が著しいものが大部分を占めていたのに対し、高値例では荒廃の程度が比較的軽いものが多かった。

ERP 像による検討では、狭窄型が閉塞型に比し、血中 elastase 1値の高値傾向がみられ、また頭部 Wirsung 管のみに所見を呈したもののより Santrini duct 分岐部付近に所見を呈していたものが高値の幅は顕著であった。膵頭部癌患者の経過における推移をみた成績では、血中 elastase 1値は amylase 値に比し高値持続時間が長い傾向がみられた。

癌占拠部位別にみると、高値例のほとんどは頭部癌症例であり、体部癌症例は全て正常範囲であったが、これは今回の体部癌が全例進行癌であったことに起因すると思われた。

(本論文の要旨は第42回日本医学放射線学会総会(大阪)において発表した。

稿を終るに臨み、多大な御協力をいただいた国立福岡中央病院外科牛島賢一博士、高野胃腸科高野平八郎博士、ならびに九大病院放射線部山口育子女史に深謝いたします。)

文 献

- 1) Banga, I.: Isolation and crystallisation of elastase from the pancreas of cattle. *Acta physiol. Acad. Sci. Hung.*, 3: 317—323, 1952
- 2) Feinstein, G., Hofstein, R., Koifmann, J., Sokolovsky, M.: Human proteolytic Enzymes and protein inhibitors. Isolation and molecular properties. *Eur. J. Biochem.*, 43: 569—581, 1974
- 3) Hall, D.A.: The identification and estimation of elastase in serum and plasma. *Biochem. J.*, 101: 29—36, 1966
- 4) Robert, B. and Robert, L.: Determination of elastolytic activity with ^{125}I and ^{131}I labelled elastin. *Eur. J. Biochem.*, 11: 62—67, 1969
- 5) Baumstark, J.S.: Studies on the elastase serum protein interaction. Molecular identity of inhibition in human serum and direct demonstration of inhibitor elastase complexes by zone and immunoelectrophoresis. *Arch. Biochem. Biophys.*, 118: 619—630, 1967
- 6) Geokas, M.C., Brodrick, J.W., Johnson, J.H. and Largman, C.: Pancreatic elastase in human seum. *J. Biol. Chem.*, 252: 61—67, 1977
- 7) 大山俊郎, 河村京子, 折茂 肇, 村上元孝: Radioimmunoassayを用いたヒト血清弾 elastase 1濃度の測定法, 医学のあゆみ, 105: 91—97, 1978
- 8) 桑原康雄, 村中 光, 駕海良彦, 一矢有一, 綾部善治, 和田 誠, 山口育子, 鴨井逸馬, 牛島賢一, 松浦啓一: Elastase RIA kitによる血清エラストラーゼ測定の基礎的および臨床的検討. 臨床と研究, 60: 486—490, 1983
- 9) 鄭 容錫, 佐竹克介, 梅山 馨: ヒト弾 elastase 1の radioimmunoassay 法および脾障害例の血中 elastase 1値の検討. 日外会誌, 82: 1248—1254, 1981
- 10) 中野 哲, 武田 功, 綿弘 元, 浜野博次, 熊田卓, 北村公男, 金森勇雄, 松尾定雄, 木村得治, 市川秀男: Elastase 測定の臨床的意義—RIA法による Elastase 1の測定から—, 胆と脾, 2: 1185—1192, 1981
- 11) 木村寿成: 脾疾患における elastase に関する研究. 日消会誌, 76: 2004—2016, 1979
- 12) 佐竹克介: Elastase 測定の臨床的意義. 胆と脾, 2: 1149—1155, 1981
- 13) 黒田 憲: 慢性脾炎臨床診断基準—本則試案と問題点—, 胆と脾, 3: 1103—1108, 1982
- 14) 春日井達造, 栗本組子, 藤原勝彦, 種広健治, 久野信義: 慢性脾炎臨床診断基準—細則試案. 脾管造影像—確診, 胆と脾, 3: 1123—1135, 1982
- 15) 大井 至: 慢性脾炎臨床診断基準—細則試案. 脾管造影像. 胆と脾, 3: 1137—1149, 1982
- 16) 藤本憲一, 小川道雄, 村田厚夫: Radioimmunoassayによる血中弾 elastase 量の測定. 胆と脾, 2: 1143—1147, 1981
- 17) 村田厚夫, 藤本憲一, 北原健志, 松田泰樹, 小川道雄, 神前五郎: ヒト弾 elastase 1の血中存在様式と radioimmunoassay によるその測定. 日消会誌, 78: 1985—1990, 1981
- 18) 早川哲夫: RIA 用キットを用いた血清弾エラストラーゼ測定の脾疾患診断に対する意義. 臨床成人病, 11: 1295—1299, 1981
- 19) 菅野 孝, 小泉 勝, 三浦守正, 平川秀紀, 田所慶一, 藤原由夫: RIA 法による血清 Elastase の測定の臨床的意義. 肝・胆・脾, 4: 787—793, 1982
- 20) 日本脾臓病研究会: 慢性脾炎の臨床診断基準 (試案). 68: No. 11, 1971
- 21) Kasugai, T., Kuno, N. and Kizu, M.: Manometric endoscopic retrograde pancreato-cholangiography. Technique significance and evaluation. *Am. J. Dig. Dis.*, 19: 485—502, 1974
- 22) 小栗 剛, 春日井達造, 久野信義, 大谷元彦: 慢性脾炎の形態と機能—Endoscopic retrograde cholangiopancreatography と pancreozymin-Secretin Test との対比における推計学的検討. 日消会誌, 73: 1188—1196, 1976
- 23) Nagata, A., Honma, T., Tamai, K., Ueno, K., Shimakura, K., Oguchi, H., Furuta, S. and Oda, M.: A study of chronic pancreatitis by serial endoscopic pancreatography. *Gastroenterology*, 81: 884—891, 1981
- 24) 大井 至: 軽度慢性脾炎と ERCP-脾管像からみた慢性脾炎の考え方—, 胆と脾, 1: 1603—1610, 1980
- 25) Haunz, E.A., Baggenstoss, A.H.: Carcinoma of the head of the pancreas —The effect of obstruction on the ductal and acinar system—. *Arch. Path.*, 49: 367—386, 1950
- 26) 井上照信: 原発性脾癌60剖検例の病理. 組織学的研究並びに脾癌随伴性脾炎について. 順天堂医学, 22: 62—90, 1972
- 27) 高木国夫, 大田博俊, 大橋一郎, 霞富士雄, 竹腰隆男, 大橋計彦, 丸山雅一, 村上義史, 権藤守男, 平岩隆男, 加藤 洋: 柳沢昭夫: HRCP による脾癌の診断能とその限界. 胃と腸, 17: 1065—1080, 1982
- 28) 瀬尾洋介, 大町彰二郎, 古澤元之助, 麻生宣則, 安部宗顕, 原 泰寛, 野口忠興, 清成秀康, 田中誠, 野辺奉文, 黒田裕介: 切除し得た小型脾体尾部癌の2症例. 日消会誌, 77: 3638—642, 1980
- 29) 高橋国雄, 竹腰隆男, 大橋計彦, 丸山雅一: 高アミラーゼ血症ならびに胃外圧排像により発見された粘液産生脾体部早期癌. 臨床外科, 37: 811—885, 1982
- 30) 原 泰寛, 安部宗顕, 西山立義, 桑野知夫, 内田康文, 平田義治, 大町彰二郎, 瀬尾洋介, 清成秀康, 野辺奉文, 奥村幸哉, 高橋 信, 麻生宣則: 脾癌および脾仮性嚢胞における血清, 尿アミラーゼ上昇発現機序について. 日脾研プロシーディングス, 10: 84—85, 1980