

慢性アルコール性膵炎の発生機序に関する実験的検討 —膵管癒合不全モデルの有用性について—

藤 井 辰 義

広島大学医学部外科学第二講座 (主任: 浅原利正教授)

受付 平成12年1月11日

受理 平成12年5月1日

慢性アルコール膵炎 (Chronic alcoholic pancreatitis: 以下 CAP と略す) の発生機序は未だに不明な部分が多い。そしてアルコールの投与のみではヒト CAP に相当する実験モデルは作製されておらず, アルコール以外の何らかの要因が発生機序として関与することが考えられる。田中らはアルコール投与に軽い膵管狭窄を加えることによりヒト CAP に酷似したモデルを作製することに成功し, 膵管狭窄因子は CAP の発生機序に関与していることが明らかになった。しかし, 田中らのモデルの膵管狭窄の作製方法は十二指腸乳頭部にチューブを挿入固定することにより作製されており, はたしてヒト CAP においても同様の機序により発症しているか否か疑問点も残る。

一方, 膵管癒合不全 (Pancreas divisum) は背側膵と腹側膵の膵管が癒合しない発生学的な異常で, 膵液は背側膵では副乳頭 (Santorini 管) より腹側膵では主乳頭 (Wirsung 管) より排出される。また, 背側膵領域の膵実質の体積は腹側膵領域のそれよりも多く, 結果的に背側膵は膵液のドレナージ不良に陥りやすいことが判明している。

そこで, イヌの膵管系の形態を利用し, 膵の大膵管 (ヒトの Wirsung 管に相当) と小膵管 (ヒトの Santorini 管に相当) の間で切離することで pancreas divisum モデルを作製し, このモデルにアルコールが与える影響を肉眼的, 病理組織学および膵液成分について比較検討した。

pancreas divisum モデルに3ヶ月間アルコールを投与することで, 背側膵にのみ硬度の増加, 被膜の肥厚, 膵表面の不整および結節状変化が認められ, 小葉間を中心に炎症細胞浸潤を伴う中等度の膵線維化および腺房細胞の脱落が認められ, 中等度の慢性アルコール性膵炎像とみなされた。また背側膵からの膵液のみ総蛋白とヘキソサミンの上昇, 粘稠度の増加および重炭酸濃度の低下が認められた。また pancreas divisum のみのモデルでは3ヶ月後の背側膵に組織学的に軽度の膵管周囲の線維化が認められた。アルコール投与, 非投与群の腹側膵では肉眼的, 病理組織学および膵液分析において変化がなかった。

アルコールを投与したモデルでは同一個体において, 背側膵は肉眼的, 病理組織学的所見および膵液分析とすべての因子において膵炎の所見が得られ, 副乳頭と主乳頭のドレナージの差によりドレナージ不良な背側ではアルコールの細胞障害が起こり膵炎に進展すると考えられた。このモデルの背側膵と腹側膵において, 膵管狭窄因子以外はすべて同一条件であり, CAP の発生において膵管狭窄は増悪因子として作用していることが分かり, Pancreas Divisum モデルは CAP モデルとして有用であることが立証された。

Key words : Chronic pancreatitis, Pancreas divisum, Alcohol, Ductal obstruction

慢性アルコール膵炎 (Chronic alcoholic pancreatitis: 以下 CAP と略す) の発生機序は未だに不明な部分が多い。

慢性膵炎全国集計調査報告においても, アルコール

多飲者のうち, 1~3%しか慢性膵炎に移行しないとされている³⁰⁾。また, これまでにアルコールの投与のみではヒト CAP の病態に相当する実験モデルは作製されていない。したがって, アルコール以外の何らか

の要因が発生機序として関与することが考えられる。

田中³¹⁾, 三浦²¹⁾はアルコール投与に軽い膵管狭窄を加えることによりヒト CAP に酷似したモデルを作製することに成功し報告した。したがって, 膵管狭窄因子は CAP の発生機序に関与していることが明らかになった。しかし, 田中らのモデルの膵管狭窄の作製方法は十二指腸乳頭部にチューブを挿入固定することにより作製されており, はたしてヒト CAP においても同様の機序により発症しているか否か疑問点も残る。

膵管癒合不全 (Pancreas divisum) は発生学的な異常によっておこる形態である。膵臓は胎生 4 週頃に腹側膵原基と背側膵原基が別々に発生し, その後両原基は癒合する。しかし, 膵管系の癒合がおこらない場合には膵管癒合不全となる^{1,25)}。この膵管癒合不全状態では背側膵の膵液は副乳頭 (Santorini 管) より排出され, 腹側膵の膵液は主乳頭 (Wirsung 管) より排出される。また, 背側膵領域の膵実質の体積は腹側膵領域のそれよりも多く, 結果的に背側膵は膵液のドレナージ不良に陥りやすいことが判明している。すなわち, 臨床的には背側膵は閉塞性膵炎をおこしやすい病態で

あり, 腹側膵にくらべて相対的に膵管狭窄状態と考えられる。

そこで, 著者はイヌの膵管系の形態を利用し, 膵の大膵管 (ヒトの Wirsung 管に相当) と小膵管 (ヒトの Santorini 管に相当) の間で膵管を切離することで pancreas divisum モデルを作製し, このモデルにアルコールが与える影響を比較検討した。

材 料 と 方 法

1. 実験モデルの作製方法

実験動物として 9~18 kg の雑種成犬を用いた。モデルの作製方法は, 手術前 24 時間絶食の後 Pentobarbital Sodium 25 mg/kg による静脈麻酔下に無菌的に開腹し, 以下の 3 群のモデルを作製した。術前, 術後共に同一の固形飼料 (オリエンタル酵母社製イヌ標準飼料) にて飼育した。

Pancreas divisum 群: PD 群 (n=5)

大膵管と小膵管の間の膵組織と膵管を離断し, 膵液採取のため背側膵断端の膵管内に 3 Fr のポリエチレンチューブ (内径 0.6 mm, 外径 1.0 mm) を挿入固定

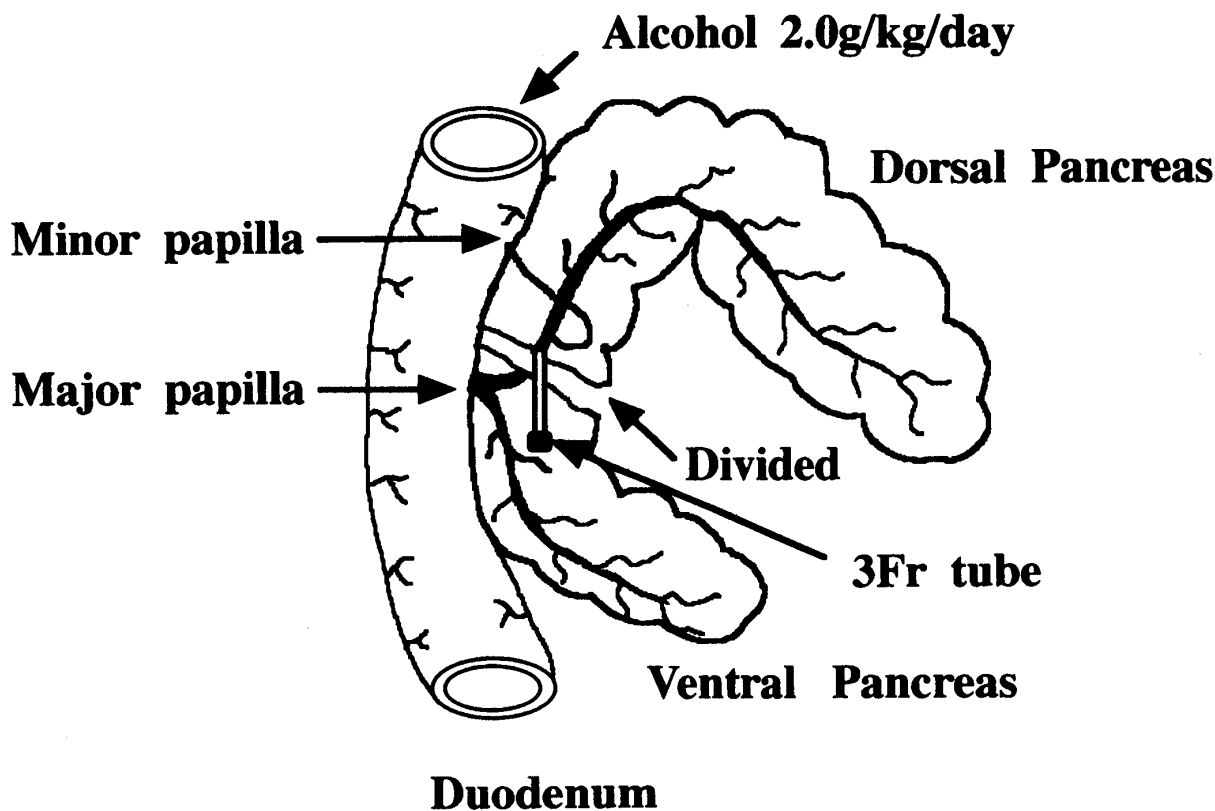


Fig. 1. Schema of PD+A model

The pancreas is divided between the greater and the lesser pancreatic ducts. Polyethylene tube is inserted into the pancreatic duct from the cut end of the dorsal pancreas.

Alcohol is administered into the stomach from the gastric canula.

し、反対側を盲端とした。膵断端を各々4-0吸収糸で縫合処置した。その結果、背側膵は小膵管より、腹側膵は大膵管よりそれぞれドレナージされ、背側膵領域は、小膵管の径が大膵管に比べて小さいため、相対的に膵管狭窄状態となる。

Pancreas divisum + アルコール投与群：PD+A 群 (n=5)

PD 群と同様の処置に加え、胃体部前壁にステンレス性の胃瘻管 (外径 12 mm) を挿入固定し、腹壁を貫通させ体外に誘導した。術後2週間目より無水エタノール 2.0 g/kg/day を 100 ml の水に溶解し経胃瘻管的に、6回/週、3ヶ月間投与したものを PD+A 群とした。(Fig. 1)

対照群：C 群 (n=5)

単開腹のみを行ったイヌを対照とした。

なお、動物の飼育、管理は広島大学医学部動物飼育規定にしたがった。

2. 観察および測定方法

術後3ヶ月目に以下の所見について検討した。

i) 肉眼的所見

開腹時ならびに摘出標本における膵の肉眼的所見を比較検討した。

ii) 病理組織学的所見

腹側膵と背側膵のそれぞれの2カ所から組織を採取し、20%ホルマリン液にて固定後、Hematoxylin Eosin 染色 (以下 HE 染色と略す) による標本作製し光顕的に比較検討した。病理組織学的判定は Howard らの分類¹³⁾の診断基準に準じた。(Table 1)

Table 1. Howard's pathological classification of chronic pancreatitis

1. Minimal pancreatitis

Accentuation of coarse lobulations due to an increase in connective tissue which insinuated between the pancreatic lobules with moderate inflammatory reaction.

2. Moderately advanced pancreatitis

A greater increase in interstitial connective tissue, with further acinar loss in irregular manner, varying greatly in extent from one area to another. Individual acini were much reduced in size with diffuse, but marked, infiltration of fibroblasts between the cells, leading to prominence of the intralobular ductules.

3. Advanced stage of pancreatitis

Extensive loss of acinar epithelium, with concomitant relative increase in the number and size of the Langerhans' islets.

iii) 膵液分析

膵外分泌機能としてセクレチン試験を行った。静脈麻酔下に開腹後、十二指腸を切開し主乳頭を露出し、膵液採取用に 5 Fr ポリエチレン製栄養チューブ (内径 1.0 mm, 外径 1.7 mm) を経乳頭的に挿入固定し、腹側膵からの膵液を採取した。背側膵は、初回手術時に背側膵断端の膵管内に挿入固定した 3 Fr ポリエチレンチューブの盲端部をカットし膵液を採取した。

膵液採取は secretin (セクレパン：エーザイ) 5 U/kg の60分間持続点滴静注法を行い、各10分間、合計6分画採取し3, 4, 5分画を測定に用いた。重炭酸塩、アミラーゼ、総蛋白、ヘキソサミンおよびカルシウムのそれぞれの濃度、膵液の粘稠度を測定した。測定方法は重炭酸塩は Natelson の方法²³⁾で、アミラーゼは酵素法 (CNP-G7 基質法)¹¹⁾、総蛋白は Lowry 法¹⁹⁾、ヘキソサミンは Elison-Morgan 法の Winzler 法³⁵⁾で、カルシウムは OCPC 法⁵⁾で測定し、膵液の粘稠度測定は R 500 型粘度計 (東機産業) を用い、恒温装置はラウダ低温循環恒温槽 RM 6 B (アーストン、ハンセン商会) を接続し、粘度校正用の標準液には JS 10 (JIS Z8809, 昭和石油) を用いた。

iv) 統計学的処理

検査成績は mean ± SE で表した。各モデル群間と C 群との統計学的検定は Mann-Whitney U test を用いた。

成 績

3ヶ月の飼育期間において実験動物は食欲良好で体重減少はなく、3ヶ月後の生化学検査においても肝腎機能、胆道系酵素、空腹時血糖、総蛋白および総コレ

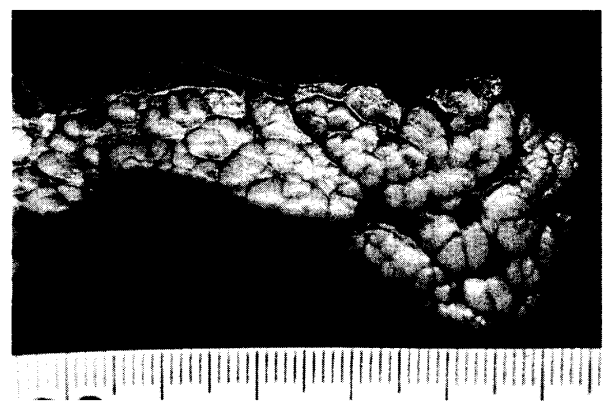


Fig. 2. Gross appearance of the dorsal pancreas in PD+A model

Consistency of the pancreatic parenchyma is elastic hard and the surface is irregular.

ステロール値に異常は認められず, 栄養管理を含め全身状態は良好に保たれていた。

i) 肉眼的所見

再開腹時, すべての症例において肝臓, 胆嚢に異常所見は認められなかった。

PD 群では5例すべて背側膵, 腹側膵ともに C 群に比較して, ほとんど変化はなかった。

PD+A 群においては5例とも背側膵のみ硬度の増加, 膵表面の不整および結節状変化が認められ慢性膵炎とみなされた (Fig. 2)。腹側膵は変化がみられなかった。

ii) 病理組織学的所見

PD 群の腹側膵では C 群に比較すると5例全例に変化はなかった。また PD+A 群の腹側膵にも5例全例変化は認めなかった (Fig. 3)。

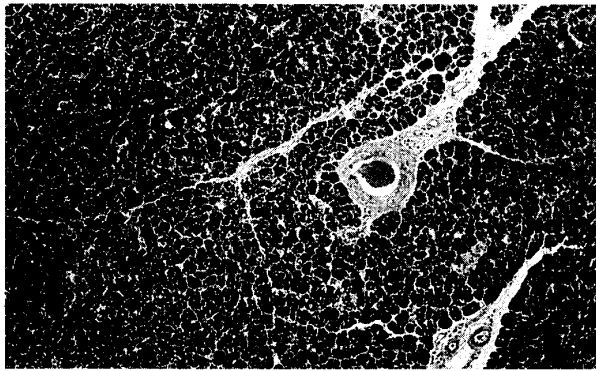


Fig. 3. Histopathological findings of the ventral pancreas in PD+A model. H. E., ×50
The pancreatic parenchyma is preserved. There is no remarkable change compared with the control group.

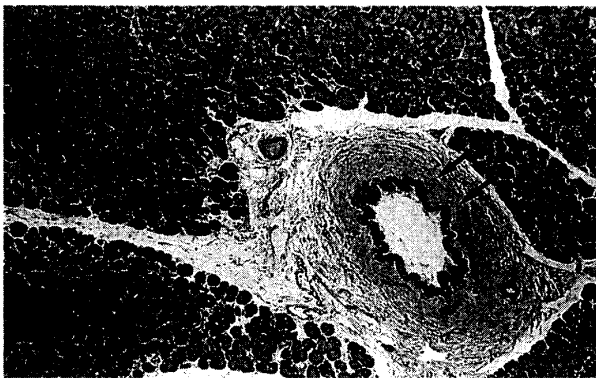


Fig. 4. Histopathological findings of the dorsal pancreas in PD+A model. H. E., ×100
There is mild fibrosis around the pancreatic duct (black arrows).

PD+A 群の背側膵では5例中4例で膵管周囲に軽度の膵線維化がみられた (Fig.4)。しかし, PD+A 群の背側膵では5例全例において小葉間の線維化に加え, 腺房細胞の脱落がみられ, また炎症細胞浸潤を伴う中等度の膵線維化を認め, 病理組織学的に中等度の慢性膵炎と診断された (Fig. 5) (Fig. 6)。

iii) 膵液分析

これらの実験群の中で重炭酸濃度は PD+A 群の背側膵で C 群, PD 群と比べて有意に低値であった ($p < 0.05$)。

ヘキソサミン濃度は PD+A 群の背側膵で C 群, PD 群と比べて有意に高く ($p < 0.01$), 加えて総蛋白濃度, 膵液粘稠度も PD+A 群の背側膵で C 群, PD 群と比べて有意に高値を示した ($p < 0.05$)。



Fig. 5. Histopathological findings of the dorsal pancreas in PD+A model. H. E., ×50
There is a progressive increase in inter-lobular fibrosis (black arrows) and a mild increase in intra-lobular fibrosis with the loss of acini (white arrows).

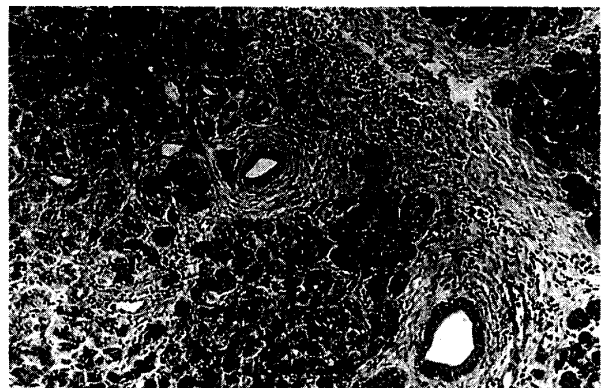


Fig. 6. Histopathological findings of the dorsal pancreas in PD+A model. H. E., ×100
There is a progressive increase in inter-lobular fibrosis with infiltration of inflammatory cells.

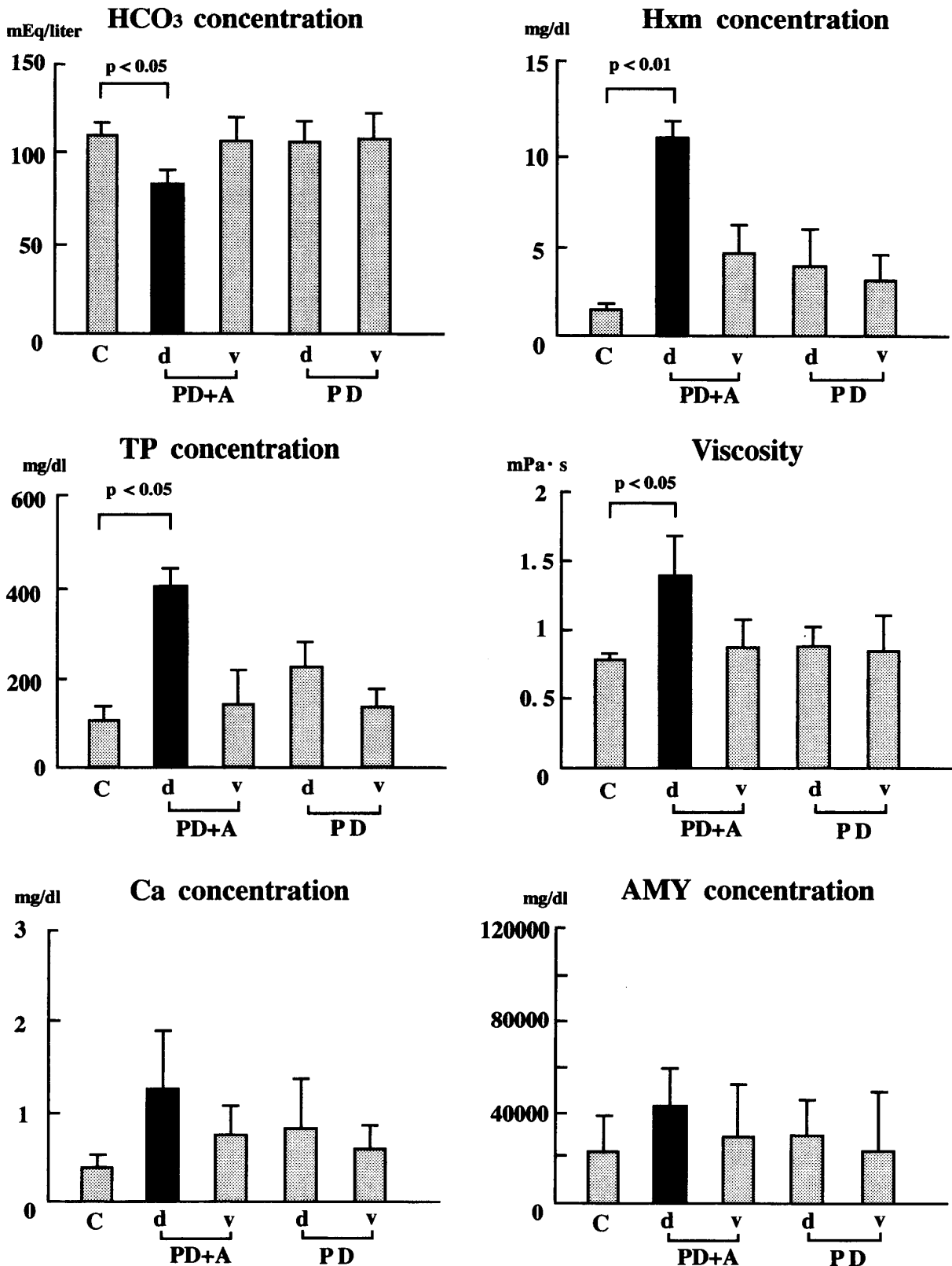


Fig. 7. Pancreatic juice analysis

Bicarbonate concentration was significantly decreased in the dorsal pancreas in PD+A. Concentrations of TP and Hxm were significantly elevated, and the viscosity of the pancreatic juice was significantly increased in the dorsal pancreas in PD+A (HCO₃: Bicarbonate. TP: Total protein. Hxm: Hexosamine. Ca: Calcium. AMY: Amylase. d: Dorsal pancreas. v: Ventral pancreas.)

また、アミラーゼ、カルシウム濃度は PD+A 群の背側膵で高い傾向がみられたが C 群, PD 群との間に統計学的な差は認めなかった。

腹側膵の膵液のヘキソサミン, 総蛋白, 重炭酸, アミラーゼおよびカルシウム濃度, 膵液粘稠度はいずれも C 群, PD 群, PD+A 群間で差を認めなかった (Fig. 7)。

考 察

CAP の実験モデルの報告は多数認められる。Sarles ら²⁸⁾はラットに20%エタノールを20~30ヶ月間自由摂取させ、ヒト CAP に類似した組織像が得られたと報告した。しかしその後の追実験にて同様の組織像が認められていない^{8,22)}。またイヌにおいても Sarles ら²⁷⁾はエタノール 2.0 g/kg/day を経胃瘻管的に2年間投与しているが組織学的にヒト CAP 類似の変化はなく、黒田ら¹⁶⁾は最長20ヶ月間同様にエタノールを投与した結果、5頭中2頭に組織学的に軽度の CAP 像が得られたのみであると報告している。このように、これまでヒト CAP に酷似した有用な CAP モデルの報告はない。

田中³¹⁾のモデルはエタノール投与に軽度の膵管狭窄を加え、3ヶ月という短期間で膵石を伴うヒト CAP に類似するモデルを作製することに成功した。しかし、乳頭部にチューブを挿入しているため、ヒトにおいて、同様の病態が存在するか否かという点に関しては問題が残る。

今回のモデルにおいては乳頭を含めた膵管に操作を加えずに、生理的状態での大膵管と小膵管のドレナージの差を利用して、膵管系の狭窄因子を加えてモデルを作製した点が特徴である。

CAP の発生機序に関する仮説としては現在、Small Duct Theory²⁶⁾と Toxic Metabolic Theory^{12,24,29)}が注目されている。Small Duct Theory²⁶⁾は、長期間のアルコール過剰摂取により、膵液の性状変化が先行し蛋白、ムチン等に富む粘稠な膵液よりプロテイン・プラグが形成され膵管の閉塞機転が働き、上流域の膵組織の破壊と膵線維化に進展するというものである。しかし、アルコール多飲者は初期には過分泌の時期があり、しかも毎食後に膵液は流出しているわけであり、たとえプロテイン・プラグが形成されたとしても膵液の流出障害は起こりにくい。Toxic Metabolic Theory^{12,24,29)}は、エタノールおよびその代謝物であるアセトアルデヒドなどが、直接あるいは間接的に膵実質を障害するというものであり、障害機序により以下のように分類されている。1. 腺房細胞内代謝障害説²⁴⁾: エタノールや

アセトアルデヒドが直接腺房細胞を障害するという説で、アルコール性肝炎と同じ代謝障害を想定している。2. 細胞内酵素活性化説²⁹⁾: セルレイン投与膵炎をモデルにしており、アルコールがゴルジ装置においてチモーゲン顆粒とライソゾーム酵素の複合体を形成し、それぞれの酵素を活性化することから、腺房細胞が壊死に陥る。3. 膵管細胞障害説¹²⁾: 膵液中に分泌されるエタノールが膵管細胞を直接障害するという3つの説に分けられる。しかしアルコール投与実験モデルの結果からみても、アルコールのみではヒト CAP モデルは作製できず、またアルコールは肝に比較して膵では代謝される量は非常に少ない²⁾ので、肝障害の方が膵障害より早期に発生するはずであるが、実際には膵障害の方が早く発生している³²⁾といった矛盾点があり、臨床との関連性、類似性にはいまだ疑問が残っている。

真次²⁰⁾は、田中らのアルコール投与に、十二指腸乳頭部にチューブを挿入し軽い膵管狭窄を加えたイヌ CAP モデルを使用し、アルコール投与期間を変える事で膵液成分、膵外分泌機能、および病理組織学的所見の経時的変化を比較検討した。アルコール投与期間を1, 2, 3ヶ月として検討したところ、1ヶ月目からすでにカルシウム、総蛋白およびヘキソサミンの濃度は上昇し、セクレチン試験でも2因子の低下を認めた。ところが、病理学的には炎症細胞浸潤が主体で線維化、実質細胞の脱落などは1ヶ月目では見られず、3ヶ月目に中等度のヒト CAP に相当する所見が得られた。

そこで著者は予備実験として、Pancreas Divisum モデルにアルコール投与を併用し、観察期間を1, 2, 3ヶ月とした3つのグループを作製した。その結果、3ヶ月目で中等度のヒト CAP に相当する組織学的所見が得られた結果をふまえて、アルコール投与期間を3ヶ月と設定した。また、三浦²¹⁾はイヌに3ヶ月間、経胃瘻的にアルコールを投与したが、組織学および外分泌能において単開腹群と差異を認めなかった。よって、胃瘻管挿入によるストレスは影響ないものと考え、C 群, PD 群には胃瘻管は挿入しなかった。

膵液採取に関しては、腹側膵では主乳頭部よりの採取が可能であった。しかし、背側膵では解剖学的に副乳頭から膵管へのチュービングが困難であり、かつ副乳頭部で胆管との共通管が形成され胆汁の混入があるため、背側膵の膵断端部にポリエチレンチューブを挿入し、膵液採取時は小膵管を結紮し、ポリエチレンチューブより採液した (Fig. 1)。

今回外分泌機能の評価としてセクレチン試験を用い

た。一般に臨床におけるセクレチン試験では重炭酸濃度、膵液流量、膵酵素排泄量の3因子を測定するが、慢性膵炎の診断では重炭酸濃度の低下が最も重要視されており、鋭敏であると言われている¹⁰⁾。本実験では背側、腹側膵の実質量の相違もあり、膵液流量、膵酵素排泄量ではなく、重炭酸濃度を使用し外分泌機能を評価した。

PD+A 群の背側膵では、膵液分析において重炭酸濃度の低下を認め、慢性膵炎の診断基準を満たし、加えて総蛋白およびヘキサミン濃度の有意な上昇、粘稠度の増加を認めた。肉眼的所見にて硬度の増加、被膜の肥厚、膵表面の不整および結節状変化を認め、病理組織学的所見において炎症細胞浸潤を伴う中等度の膵線維化および腺房細胞の脱落が小葉間を中心に認められ Howard らの分類¹²⁾による中等度の慢性膵炎とみなされ、膵液分析および組織学所見は一致した。

PD 群の背側膵では、膵管周囲に軽度の膵線維化がみられ、これは軽度の閉塞性膵炎の像に一致したが、外分泌機能の低下は認められなかった。

PD+A 群および PD 群の腹側膵は共に病理学的および外分泌機能の変化を認めなかった。

以上より、アルコールを投与した PD+A 群では同一個体において、背側膵は肉眼的、病理組織学的所見および膵液分析とすべての因子において膵炎の所見が得られた。一方、腹側膵ではすべて正常であった。つまり副乳頭と主乳頭のドレナージの差によりドレナージ不良な背側ではアルコールの細胞障害が起り、膵炎に進展したと考えられる。両群とも、膵管狭窄因子以外はすべて同一条件であり、CAP の発生において膵管狭窄は増悪因子として作用していることが明らかとなった。本研究で作製した Pancreas Divisum モデルは、慢性膵炎の大多数を占める CAP に対するドレナージの重要性を考える上で示唆に富むモデルであり、CAP モデルとして極めて有用であることが立証された。

文献的に膵炎を発症した膵管癒合不全症例のうち約半数にアルコール多飲歴が認められた³⁰⁾。また、膵管癒合不全に膵炎が高率に発症することはよく知られている^{3,6)}。しかも、その膵炎の大部分が背側膵に認められている。Cotton ら⁷⁾による膵管癒合不全50例の内視鏡的逆行性膵管造影 (Endoscopic retrograde pancreatography: 以下 ERP と略す) においても、14例に背側膵管の拡張などの異常所見が認められ、腹側膵管の異常は3例のみ報告され、膵頭十二指腸切除術を施行した膵管癒合不全患者13例において9例に背側に局限した膵炎を認めている。膵頭十二指腸切除術を

施行した4例の大酒家も背側の膵炎の方が高度であった。これらの臨床的事実は、今回の著者の実験結果、すなわち、アルコールを多飲した場合、膵液ドレナージが不良である背側に慢性膵炎が発生することと一致する。

臨床的にも内視鏡的副乳頭切開術⁹⁾やステント挿入²⁰⁾および外科的副乳頭形成術³⁴⁾により明らかに症状や膵炎が改善する症例が存在する。Lans ら¹⁷⁾の報告では2回以上に膵炎発作を起こした10例に対してステント挿入を行い全例その後の入院、緊急受診がなく、90%に自覚症状の改善を認めた。また Warshaw ら³⁴⁾によると66例の副乳頭に狭窄がある症例に副乳頭形成術を施行し85%に臨床症状と膵炎発作の改善を認めた。このように狭窄因子の除去が症状や膵炎の改善に関与しているのは、臨床的にも明らかである。

したがって、Pancreas Divisum モデルは CAP に対する内視鏡的副乳頭切開術やステント挿入および外科的副乳頭形成術などの治療の理論的根拠になり得る。しかしながら膵炎が進行し外分泌機能の低下した非代償期の慢性膵炎におけるこれらの治療による改善率は低い。よって磁気共鳴胆道膵管画像 (magnetic resonance cholangiopancreatography: MRCP)⁴⁾や ERP などによるスクリーニングにて早期に膵管癒合不全を診断し、飲酒歴などの危険因子を有する者は慎重に follow し、早期治療を心がける事が肝要である。

謝 辞

稿を終わるに臨み、懇篤なる御指導、御校閲を賜りました広島大学医学部外科学第二講座、浅原利正教授、ならびに本研究に対し、終始適切な御指導、御教示を賜りました県立広島病院外科、田中恒夫博士に心より深謝いたします。また、本研究に御協力、御援助を賜りました広島大学医学部外科学第二講座の諸兄にあわせて深甚なる謝意を表します。

本論文の要旨は、第29回日本膵臓学会 (1998年4月横浜市)、第99回日本外科学会総会 (1999年3月福岡市)、7th United European Gastroenterology week (1999, 11, Rome) において発表した。

参 考 文 献

1. 安藤久実 1997. 膵の発生とその異常. 胆と膵 18: 217-221.
2. Beck, I. T., Paloschi, G. B., Dinda, P. K. and Beck, M. 1974. Effect of intragastric administration of alcohol on the ethanol concentrations and osmolality of pancreatic juice, bile, and portal and

- peripheral blood. *Gastroenterology* 67 : 484-489.
3. **Bernard, J. P., Sahel, J., Giovannini, M. and Sarles, H.** 1990. Pancreas divisum is a probable cause of acute pancreatitis: a report of 137 cases. *Pancreas* 5 : 248-254.
 4. **Bret, P. M., Reinhold, C., Taourel, P., Guibaud, L., Atri, M. and Barkun, A. N.** 1996. Pancreas Divisum: evacuation with MR cholangiopancreatography. *Radiology* 199 : 99-103.
 5. **Connerty, H. V. and Briggs, A.** 1966. Determination of serum calcium by means of orthocresolphthalein complexone. *Am. J. Clin. Pathol.* 45 : 290-296.
 6. **Cotton, P. B.** 1980. Congenital anomaly of pancreas divisum as cause of the obstructive pain and pancreatitis. *Gut* 21 : 105-114.
 7. **Cotton, P. B.** 1985. Pancreas divisum-curiosity or culprit? *Gastroenterology* 89 : 1431-1435.
 8. **Darle, N., Ekholm, R. and Edlund, Y.** 1970. Ultrastructure of the rat exocrine pancreas after long term intake of ethanol. *Gastroenterology* 58 : 62-72.
 9. **Gregg, J. A.** 1977. Panceas divisum: Its association with pancreatitis. *Am. J. Surg.* 134 : 539-43.
 10. **原田英雄** 1980. 膵液直接採取法による膵疾患診断. 胆と膵 1 : 585-591.
 11. **Henkel, E., Morich, S. and Henkel, R.** 1984. 2-chloro-4-nitrophenyl- β -D-maltoheptaoside: A new substrate for the determination of α -amylase in serum and urine. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 22 : 489-495.
 12. **Honma, T., Nagata, A., Yoshizawa, S., Fujii, S. and Mimura, H.** 1979. Studies on pancreatic duct system II) Comparative study of histological features, and three-dimensional reconstructions of pancreatic ducts. *Gastroenterol. Jpn* 14 : 475-482.
 13. **Howard, J. M. and Nedwich, A.** 1971. Correlation of histologic observations and operative findings in patients with chronic pancreatitis. *Surg. Gynecol. Obstet* 132 : 387-395.
 14. **Keith, R. G., Shapero, T. F., Saibil, F. G. and Moore, T. L.** 1989. Dorsal duct sphincterotomy is effective long-term treatment of acute pancreatitis associated with pancreas divisum. *Surgery* 106 : 660-666.
 15. **小林 剛, 藤田直孝, 野田 裕, 木村克巳, 八子章生, 山崎 匡, 高橋正倫, 土屋 誉** 1997. pancreas divisum の臨床像と治療適応. 胆と膵 18 : 835-841.
 16. **黒田 慧, 八幡和彦, 石川 功** 1980. アルコール性慢性膵炎の発生機序に関する実験的研究. 厚生省特定難治性膵疾患調査研究班 (竹内 正 班長) 昭和55年度研究報告書 : 23-27.
 17. **Lans, J. I.** 1992. Endoscopic therapy in-patients with pancreas divisum and acute pancreatitis: a prospective, randomized controlled clinical trial. *Gastrointest Endosc* 38 : 430-434.
 18. **Lehman, G. A., Sherman, S., Nisi, R. and Hawes, R. H.** 1993. Pancreas divisum: results of minor papilla sphincterotomy. *Gastrointest Endosc* 39 : 1-8.
 19. **Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J.** 1951. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193 : 265-275.
 20. **真次康弘** 1997. 慢性アルコール性膵炎における膵石形成因子に関する実験的研究. 広大医誌 45 : 163-174.
 21. **三浦義夫** 1994. 慢性アルコール性膵炎の成因に関する実験的研究. 広大医誌 42 : 309-318.
 22. **長田敦夫, 吉沢晋一, 本間達二, 小田正幸** 1977. 各種実験的慢性膵障害およびヒト慢性膵炎の電顕像による比較. 日消誌 74 : 1650-1659.
 23. **Natelson, S.** 1951. Routin use of ultramicro methods in the clinical laboratory estimation of sodium, potassium, chloride, protein, hematocrit value, sugar, urea, and nonprotein nitrogen in fingertip blood. Construction of ultramicro pipets. A practical microgasometer for estimation of carbon dioxide. *Am. J. Clin. Pathol.* 21 : 1153-1172.
 24. **Noronha, M., Salgado, A., Ferreira De Almedia, M. J., Dreiling, D. A. and Bordalo, O.** 1982. Alcohol and the pancreas: Clinical association and histopathology of minimal pancreatic inflammation. *Am. J. Gastroenterol* 77 : 827-832.
 25. **大池信之, 国村利明, 榎澤哲司, 田所賢也, 石川祐輔, 宮坂信雄, 榎 政彦, 丸岡義史, 諸星利男** 1997. 膵管癒合不全 (膵 divisum) 発生と解剖. 胆と膵 18 : 813-819.
 26. **Sarles, H.** 1974. Chronic calcifying pancreatitis-chronic alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology* 66 : 604-616.
 27. **Sarles, H. and Laugier, R.** 1981. Alcoholic pancreatitis. *Clin. Gastroenterol.* 10 : 401-415.
 28. **Sarles, H., Lebreuil, G., Tasso, F., Figarella, C., Clemente, F., Devaux, M.A., Fagonde, B. and Payan, H.** 1971. A comparison of alcoholic pancreatitis in rat and man. *Gut* 12 : 377-388.
 29. **Steer, M. L. and Meldolesi, J.** 1987. The cell biology of experimental pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 316 : 144-150.
 30. **竹内 正, 佐藤寿雄, 本間達二, 斉藤洋一, 神津忠彦, 黒田 慧, 早川哲夫, 建部高明, 中村耕三, 松本道男, 宮崎逸夫, 水本龍二, 梅山 馨, 原田英雄, 古味信彦, 若杉英之, 土屋涼一, 村島義男, 小泉 勝, 大藤正雄, 阿部道夫, 吉田奎介, 細田四郎, 内田耕太郎, 香月竹人** 1987. 慢性膵炎全国集計調査報告. 胆と膵 8 : 359-387.

31. **Tanaka, T. and Ichiba, Y.** 1990. Pathogenesis of chronic alcoholic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol* **85** : 1536–1537.
32. **Tanaka, T., Ichiba, Y., Miura, Y., Ito, H. and Dohi, K.** 1990. Low frequency of associated liver cirrhosis in chronic alcoholic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* **85** : 213.
33. 土岐文武, 清水京子, 神津忠彦 1990. 膵管非癒合. *臨床医* **16** : 216–219.
34. **Warshaw, A. L., Simeone, J. F., Schapiro, R. H. and Flavin-Warshaw, B.** 1990. Evaluation and treatment of the dominant dorsal duct syndrome (pancreas divisumredefined). *Am. J. Surg.* **159** : 59–64.
35. **Winzler, R. J.** 1955. Determination of serum glycoprotein. *Methods of Biochem. Anal.* **2** : 279–311.

Experimental Investigation of the Onset Mechanism of
Chronic Alcoholic Pancreatitis
– Canine Model of Pancreas Divisum –

Tatsuyoshi FUJII

Second Department of Surgery, Hiroshima University, School of Medicine
(Director: Prof. Toshimasa ASAHARA)

Many aspects of the onset mechanism of chronic alcoholic pancreatitis (CAP) are still unclear. Tanaka succeeded in preparing an experimental model which is very similar to human CAP, by slightly narrowing the pancreatic duct prior to alcohol administration. It is known that in human pancreas divisum, pancreatitis only occurs on the dorsal side of the pancreas. I prepared a dog model of pancreas divisum by dividing the pancreas between the greater and the lesser pancreatic ducts and evaluated the effect of alcohol with and without duct narrowing in the same model.

In the dorsal pancreas with alcohol administration, consistency of the pancreas was hard and moderate fibrosis with accompanying infiltration of inflammatory cells was noted mainly in the interlobular areas, which indicates moderate chronic pancreatitis. In pancreatic juice analysis, the bicarbonate concentration was significantly decreased and the total protein concentration, the hexosamine concentration and the viscosity were significantly increased in the same segment.

The histopathological findings and pancreatic juice analysis of the dorsal pancreas with alcohol administration were very similar to those found in human CAP. It is therefore considered that narrowing of the pancreatic duct intensifies alcohol-induced damage to parenchymal cells of the pancreas. This model is a useful model for investigating human CAP.