

症 例 報 告

バルプロ酸ナトリウム(VPA)によると考えられる 慢性膵炎の診断にMRCP検査が有用であった 1小児例—小児膵疾患におけるMRCPの有用性

村尾吉規, 尾迫貴章, 服部益治, 谷澤隆邦
兵庫医科大学 小児科学教室

Clinical Usefulness of MRCP for Diagnosis of Chronic Pancreatitis
in a Child with Epilepsy under Valproic Acid Therapy

Yoshinori Murao, Takaaki Osako, Masuji Hattori, Takakuni Tanizawa

Department of Pediatrics, Hyogo College of Medicine

Abstract We reported a child with chronic pancreatitis who had chronic abdominal pain and hyperamylasemia under valproic acid (VPA) therapy for epilepsy and was successfully diagnosed by MRCP(Magnetic Resonance Cholangio Pancreatography) instead of invasive ERCP(Endoscopic Retrograde CholangioPancreatography).

Previously healthy 8 year-old girl had a convulsion with high fever at the end of March 1994. The diagnosis of febrile convulsion was made because of no abnormal findings including EEG(Electroencephalograph) and then treatment with VPA was started from May 1994 (First episode). On February 21,1995, another convulsion with fever occurred. It was diagnosed as epilepsy by abnormal EEG findings of generalized spike & waves, while no abnormalities were detected by head MRI. Thus, the treatment with VPA of 150mg/day was restarted. No more convulsions were noted thereafter. On January 27 1996, she complained of sudden abdominal pain with fever. She was examined by a pediatrician of a nearby clinic. Showing WBC:14,700/ μ l or over and CRP:0.5 mg/dl, acute enterocolitis was suspected and was treated with Fosfomycin(FOM)at 1,500mg/day for 2 days. Concerning the high level of serum amylase, detailed tests could not make clear an appropriate cause. Therefore, it was diagnosed as idiopathic hyperamylasemia. After that, as she complained of abdominal pain 2 or 3 times a month with the higher level of S-AMY (Serum Amylase)maintained, she visited our hospital. At our department of radiology, MRCP was first performed instead of ERCP and revealed a moniliform dilation of the pancreatic duct toward the tail. Thus, the diagnosis of chronic pancreatitis was established without invasive ERCP.

Key words *Chronic pancreatitis, Epilepsy, VPA, MRCP(Magnetic resonance cholangiopancreatography), MRI*

原稿受付日: 1999年8月2日, 最終受付日: 1999年9月24日

別刷請求先: 〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1 兵庫県医科大学小児科学教室 村尾吉規

はじめに

小児科の日常診療において膵疾患の患児を診察することは稀である。小児の膵疾患の病因は多彩で、感染症、先天性胆道拡張症、薬剤、外傷が主であるといわれている。特に薬剤性による膵炎は小児において比較的頻度が高く、なかでもステロイドによる膵炎の死亡率が高いことは広く知られている。このほか免疫抑制剤、抗ガン剤、抗凝固剤、抗けいれん剤等が知られている。今回我々はEpilepsyの患児に投与したバルプロ酸ナトリウム(Sodium Valproate, 以下VPA)が原因と思われる膵炎を経験し、MRCP(Magnetic resonance cholangiopancreatography)は小児に対して非侵襲的に有用な膵胆管の情報を得ることが可能であったので報告する。

症 例

症例：7歳7ヵ月，女児

主訴：上腹部痛

家族歴：血族結婚はなし，同胞2人中第2子，姉1人（9歳）は健康，流産はない。

既往歴：在胎40週，仮死(-)，出生時体重2,500g。出生時より心室中隔欠損症，気管支喘息，アレルギー性鼻炎，アトピー性皮膚炎。

現病歴：平成6年3月末日発熱と共に全身性強直性痙攣が出現，近医で熱性痙攣と診断された。その後約1ヵ月後に詳細は不明であるがEEG上異常波を認めたため平成6年5月よりVPA投与開始となる。またVPA投与開始から9ヵ月後に血清アミラーゼ値400IU/mlと上昇を認め，その前より軽度の腹痛が出現するも放置されていた。

平成7年2月21日，38.5℃以上の発熱とともに全身性強直性痙攣が出現，近医にて診察，数日後再度EEG施行全般性にspike & waveを認めたためEpilepsyと診断。同時に施行された頭部MRIでは頭蓋内病変は認められなかった。

Epilepsyの診断にて同年8月よりVPA少量(150mg/day)投与開始後，痙攣は認めない。

内服開始約2年後の平成8年1月27日，突然の発熱と腹痛を訴え近医受診，受診時上腹部から右下腹部にかけて圧痛認め，特にMcBurney's点に圧痛を認めた。血液検査ではWBC 14,700/ μ l, CRP 0.5mg/dlと炎症所見を認め，急性虫垂炎が疑われたが，腹部所見が乏しく，浣腸をしたところ排便を認め腹部症状は消失した。炎症所見もあり，急性腸炎と診断し，FOM 1,500mg/dayを2日間投与，輸液と安静にて臨床症状は軽快した。また，入院初診時の血液検査にて血清アミラーゼ値が507IU/mlと上昇し，尿中アミラーゼ値も陽性であり，血液生化学検査においても肝機能等に異常がなく，特異性高アミラーゼ血症と診断を受けた。その後も月に2～3回腹痛を訴え，US並びに腹部CT検査等を施行するも異常所見は見つからず，血清アミラーゼ値の高値が持続するため原因不明の腹痛精査目的にて当科受診となる。血清アミラーゼ値は，上昇を認めた4歳時（平成7年1月）からの変動はTable 1の通りである。5歳時（平成8年1月）近医に入院したときは507IU/mlと上昇したが，安静，輸液，抗生剤の投与により181IU/mlと下降し，その後は300IU/ml前後で推移した。また当科初診時はすでにVPAの服薬中止後1ヵ月を経過していた。

当科初診時，体重20.9kg，身長121.8cm，腹部所見は乏しく，全身状態良好であった。血液検査では，WBC 7,400/ μ l, Hb 14.2g/dl, GOT 39U/l, GPT 9U/l, T-Bil 0.4mg/dl, γ -GTP 11U/l, Lipase 18U/l, S-AMY 145U/l, AMY-Iso:P1 25% S1 67% Minor 8%, P:S 2.7:7.3であり，その他の生化学検査でも特に異常を認めなかった。また腹部単純X線撮影でも異常所見を認めなかった。経過から慢性膵疾患を疑いERCP施行予定するも，年齢等も考慮に入れ，平成10年6月19日に当院放射線科にてMRI，並びにMRCP施行，T2強調像撮影並びにCPより膵体部から尾部にかけて膵管の数珠状拡張を認めた(Fig.1, 2)。また，他の膵管，胆管合流異常，先天性異常，並びに腫瘍等の異常所見は特に認めず慢性膵炎と

Table 1. Clinical course, The value of serum amylase with abdominal pain

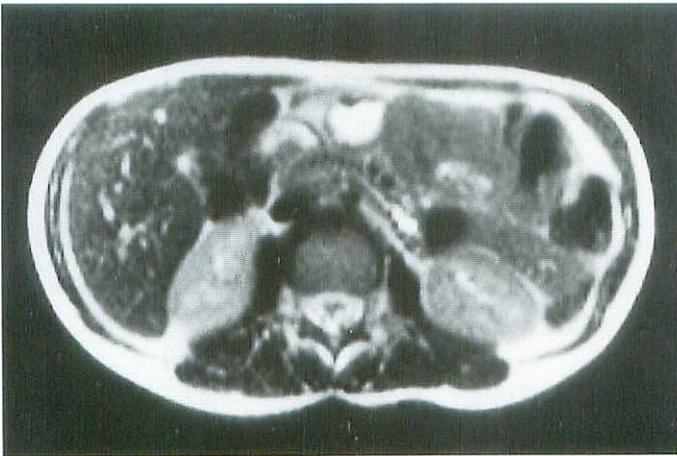
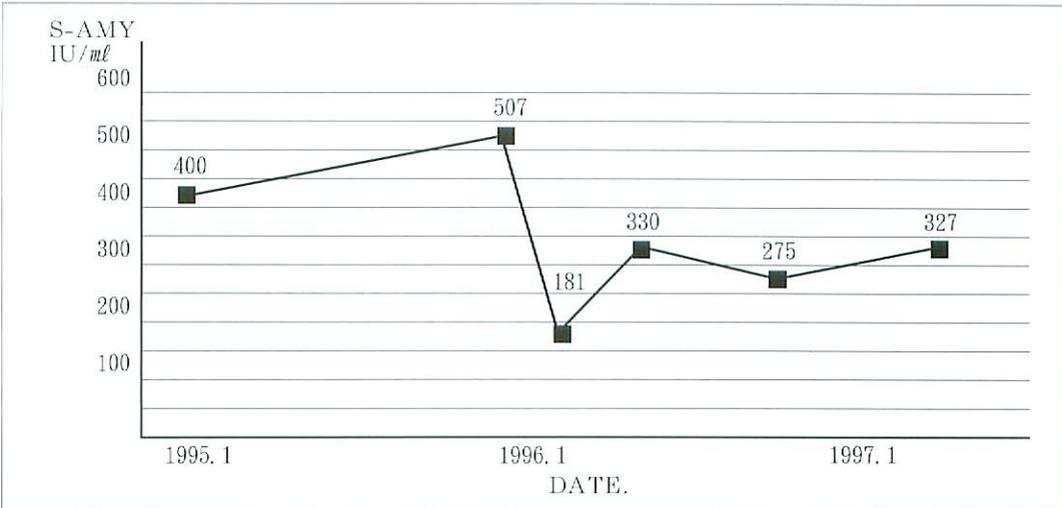


Fig.1
MRI shows a moniliform dilatation of pancreatic duct toward the tail. (19th, June, 1998)



Fig.2
MRCP(MR cholangiopancreatography)shows a dilatation of pancreatic duct toward the tail. (19th, June, 1998)

診断した。現在Epilepsyに対してVPAから他剤に変更し経過観察しているが、その後腹痛等の症状の出現は認めず、血清アミラーゼ値は3ヵ月毎の検査でも正常域で推移している。

考 察

Epilepsy等の治療にVPAは比較的頻繁に使用されているが、本邦での膵障害の報告は稀である。VPAで治療中に血清アミラーゼ値の上昇を呈することがあることは、VPAが使われ始めた比較的早い時期から指摘されていた。

Jimenez-Rodriguezvilaらは134名のEpilepsyの患者の血液中ならびに尿中のアミラーゼ値を調べ、VPA単剤治療者の22%、VPAと他剤を併用している患者ではその1/4にアミラーゼ値の高値を認めたと報告している¹⁾。また単にアミラーゼ値の上昇だけでなく膵炎を呈する症例のあることがCamfield PR. らによって最初に報告されて以来、米国だけで1984年までに14例の報告がある^{2,3)}。本邦においてもVPAによるものと考えられる膵炎の報告が1988年から1998年までの10年間に9例の臨床報告があり⁴⁾、血清アミラーゼ値の上昇に関してはVPA投与患者の0.8%に認められる。

今回我々が経験した症例は、VPA投与開始後9ヵ月目に血清アミラーゼ値の上昇と腹痛を認め、その後も数回の腹痛を認めていた。約2年後に著明な腹痛を来し、血清および尿中アミラーゼ値の上昇を認めたため入院となり、特発性高アミラーゼ血症と診断を受けた。その後も頻回の腹痛と血清アミラーゼ値の上昇を認めたが、US、CT等の検査を施行するも膵障害の診断に至らず、約3年間VPAをそのまま継続投与の結果、数回の急性膵炎を繰り返した後、慢性膵炎へと移行したのと考えられる。

VPAによる膵障害は成人よりも小児に発症が多く、約6割が小児例である。また、多くは急性に経過し、服用から膵炎発症までの期間は4日から4.5年と広い幅があるが、約6割は半年以内に発症している。投与量に関しても幅があり、血中濃度が測定されている症例ではい

れも治療濃度内に維持されており、容量依存性はないといわれている⁵⁾。

VPAと急性膵炎の因果関係は蓄積したVPAの中間代謝産物が膵臓の細胞障害をもたらすものと考えられているがその発症機序は現在のところ不明である⁶⁾。また、VPAの再投与により高頻度に再発することから、これが膵障害の原因の証明ともいわれている。

一般にVPAの副作用として眠気、運動失調、肝毒性、胃腸障害等はよく知られている⁶⁾が、今回の症例のように膵障害についても注意深く観察し腹痛等の症状出現時には必ず精査する必要があると思われる。

小児期における膵疾患の診断は、膵機能検査¹⁰⁻¹¹⁾ (膵外内分泌機能検査、血液、尿および便中膵酵素測定) 画像検査(腹部単純X線撮影、低緊張性十二指腸造影、血管造影、CT、MRI、US、ERCP、MRCP)等の検査があるが、手技煩雑で患児に対する負担も大きいものが多い。その中でもUS、CT、MRIは非侵襲的検査であること、簡便で繰り返し施行が可能なことから小児においては非常に有用な検査である。

小児におけるUS、CT、MRI検査の長所と短所をTable 2に示した¹¹⁾。とくにMRI検査は、放射線被曝もなく、CT検査に比べても十分満足しうる解像度をもって画像を描出することができる。また最近では、短所に挙げているMotion artifactも高分解画像を伴った超高速撮像法の開発により息止めができず、絶えず体動のある小児においても鮮明な画像の描出が可能となってきている。

とくに今回我々が選択したMRCPは本邦における小児科領域での慢性膵炎症例に施行された報告例は非常に少ない。しかしながら小児外科、消化器外科領域においては胆道拡張症、胆管膵管合流異常症、嚢胞症、結石症、膵癌等の症例におけるMRCPの有用性の報告は散見される¹²⁻¹⁷⁾。すでに成人の症例においてはその有用性は実証され、外来で非侵襲かつ簡便に施行することのできる検査として普及しつつある。

Table 2. The merit and demerit of US, CT, MRI in children.

	US	CT	MRI
exposure	(-)	(+)	(-)
Merit	Handy and safe for repeated execution, especially suitable for screening.	Excellent concentration space resolution ability, the objectivity and reproducibility. It is possible to observe over the detail, and identify quite small tumor.	The concentration resolution of the soft tissue and the identification of blood vessels are superior. The boundary of the internal organs is clear.
Demerit	It is impossible to find pancreas when there is much digestive gas. The diagnostic ability depends on individual doctor. Objectivity and reproducibility are scarce	Motion artifact(+) The boundary of internal organs is unclear (especially the small in testines).	Motion artifact(+) The inspection time is long. Anesthesia or sedation medicine is needed sometimes.

Table 3. The merit and demerit of MRCP in children.

Merit	1. Radiational exposure(-) 2. Contrast medium(-) 3. Less painful 4. Complication(-) 5. Execution in acute stage is possible.
Demerit	a. The inspection time is long. b. Noise(+). Sense of fear(+) c. Understanding of the inspection to some extent is necessary. d. Pretreatment is necessary according to age.

小児においては、患児の年齢、理解力の程度、時間的制約等を十分に考慮に入れて施行すれば、他の検査法に比べて正確な情報が得ることができ、小児の膵疾患に対するERCPが技術修得の困難なことからなかなか普及しない現状では特に有用であり、近い将来外来スクリーニング検査として活用することができると思われる(Table 3)¹⁷⁾。

●文献

- 1) Jimenez-Rodriguezvila M, Caro-Paton, A, Conde M, et al : Side effects of sodium valproate, mainly related to its hepatic and pancreatic toxicity : *Int J Clin Pharmacol Res* 1986 ; 6 : 217-224.
- 2) Camfield PR, Bagnell P, Camfield CS, et al : Pancreatitis due to Valproic acid. *Lancet*.I 1979 ; 1198-1199.
- 3) Wyllie E, Wyllie P, Cruse RP, Pancreatitis Associated With Valproic Acid Therapy. *AJDC*.Oct 1984 ; 138 : 912-914.
- 4) 宮代英吉, 吉川明男, 上原俊宏, 他 : Sodium valproate による薬剤性膵炎の1例. *小児科臨床* 1983 ; 36 : 1129

- 5) 増田 宏, 佐々木真也, 田辺恭二: バルプロ酸ナトリウムによる急性膵炎の1例. 小児科 1989; 30.2: 227-230.
- 6) 斎藤 徹, 藤山純一, 渡辺真史, 他: バルプロ酸ナトリウム服用中に発症した急性膵炎の1例. 山形県医誌 1990; 21: 53-56.
- 7) 佐々木政一, 柿原美千秋, 竹井信夫, 他: バルプロ酸ナトリウムによると思われる小児急性膵炎の1例. 胆と膵. 1980; 1: 1259-1266.
- 8) Torelli D, Galeone D, et al: Serum amylase in patients treated with sodium valproate. Acta Neurol 1982; 37: 455-459.
- 9) 田中一宏: 抗けいれん剤の副作用. 小児内科 1990; 22: 104-108.
- 10) 清水俊明, 山城雄一郎: 膵機能検査. 小児内科 1991; 23: 867-879.
- 11) 黒堅賢仁, 大場 覚, 水谷弘和: 膵疾患の画像診断. 小児内科 1991; 23: 875-879.
- 12) Yamanaka A, Kuwatsuru R, Ahlma H, et al: Initial experience with non-breasthold magnetic resonance cholangiography: a new invasive technique for the diagnosis of choledochal cyst in children. J Pediatr Surg 1998; 32: 1560-1562.
- 13) Miyazaki T, Yamashita Y, Tang Y, et al: Single shot MR cholangiography of neonates, infants and young children. AJR AM J Roentgenol 1998; 170: 33-37.
- 14) Skinner R, Wright CM, Craft AW: How to organise the pediatric MRCP part II clinical examination. Arch Dis Child 1997; 76 p545-548.
- 15) Hirohashi S, Hirohashi R, Uchida H, et al: Pancreatitis: evaluation with MRCP in children. Radiology 1997; 203 p411-415.
- 16) 小池晋司, 本城和光, 高野勝之, 他: HASTE法によるMR cholangiopancreatography: Japanese Journal of Clinical Radiology 1996; 41: 1451-1456.
- 17) 崔 仁煥, 有山 襄, 須山正文, 他: 3D-MRCP. 消化器科 1998; 26: 233-239.