

I. 急性膵炎
2) 各個研究プロジェクト

膵 Perfusion CT における被曝線量と安全性

研究報告者 多田真輔 京都大学 消化器内科 助教

共同研究者

辻 喜久, 上野憲司, 千葉 勉 (京都大学消化器内科)

小泉幸司, 磯田裕義 (京都大学放射線科)

【研究要旨】

【背景と目的】膵臓への Perfusion CT における被曝に関して、人体モデルを用い検討した。

【方法】人体モデルに線量計を設置し以下の条件で Perfusion CT を撮像し被曝線量(CTDI_v)を測定した。①80 kV, 30 mA, 1.5 s/1 回転, 36回転(連続54 sec)(実際の撮像条件) , ②120 kV, 30 mA, 1.5 s/1 回転, 10回転*(間欠的54 sec)

【結果】被曝線量 ; ①63.8 mGy, ②38.1 mGy

【考察】通常 Dynamic CT は120 kV, 80-200 mA で撮像されることが多く被曝線量は70-80 mGy 以上である。①の条件では、Dynamic CT と比べ、被曝線量は同程度であると考えられた。

A. 研究目的

近年、膵血流評価に Perfusion CT を応用する試みが盛んである¹⁻⁶⁾。難治性膵疾患に関する調査研究班においても、重症急性膵炎に Perfusion CT を用い、予後予測が可能か、前向き研究を行う予定である。

一方、Perfusion CT が開発された当初、被曝線量の多さが問題になった症例があった。このため、「Perfusion CT は被曝線量が多い」と信じている放射線科医は少なくない。しかし、実際に膵 Perfusion CT の被曝線量を測定し、安全性について検討した報告はない。そこで、Body perfusion CT において、広く用いられている条件⁷⁾における被曝線量に関して、人体モデルを用い検討した。

B. 研究方法

人体モデルに線量計を設置し以下の条件で Perfusion CT を撮像し被曝線量(CTDI volme)を測定した。なお、本研究では、対象は、市販されている人体模型であって、生体試料を一切用いないので、倫理的な問題は発生しないと判断した。

①80 kV, 30 mA, 1.5 s/1 回転, 36回転(連続54 sec)(実際の撮像条件)

②120 kV, 30mA, 1.5 s/1 回転, 10回転*(間欠的54 sec)

C. 研究結果

被曝線量 ; ①63.8 mGy, ②38.1 mGy

D. 考察

通常 Dynamic CT は120 kV, 80-200 mA で撮像されることが多く被曝線量は70-80 mGy 以上である。我々は、80 kV が最も造影剤による Contrast がつく条件であったため、120 kV ではなく、80 kV (①の条件)で Perfusion CT を撮像している。脳 Perfusion CT でも120 kV と80 kV の条件で検討が加えられた経緯もあり⁸⁾、我々も同様に検討したが、80 kV にて、Dynamic CT と被曝線量は同程度となり、安全性は高いと考えられた。

E. 結語

本条件における膵 Perfusion CT は被曝の面において Dynamic CT と同程度の被曝線量であり、安全性も同程度である。

F. 参考文献

1. Park MS, Klotz E, Kim MJ, Song SY, Park SW,

- Cha SW, Lim JS, Seong J, Chung JB, Kim KW. Perfusion CT: noninvasive surrogate marker for stratification of pancreatic cancer response to concurrent chemo- and radiation therapy. *Radiology* 2009; 250: 110-7.
2. Sheiman RG, Sitek A. Feasibility of measurement of pancreatic perfusion parameters with single-compartment kinetic model applied to dynamic contrast-enhanced CT images. *Radiology* 2008; 249: 878-82.
 3. d'Assignies G, Couvelard A, Bahrami S, Vullierme MP, Hammel P, Hentic O, Sauvanet A, Bedossa P, Ruszniewski P, Vilgrain V. Pancreatic Endocrine Tumors: Tumor Blood Flow Assessed with Perfusion CT Reflects Angiogenesis and Correlates with Prognostic Factors. *Radiology* 2008.
 4. Tsuji Y, Yamamoto H, Yazumi S, Watanabe Y, Matsueda K, Yamamoto H, Chiba T. Perfusion computerized tomography can predict pancreatic necrosis in early stages of severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1484-92.
 5. Bize PE, Platon A, Becker CD, Poletti PA. Perfusion measurement in acute pancreatitis using dynamic perfusion MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 114-8.
 6. 武田和憲, 木村憲治, 佐藤明弘. Perfusion CTによる急性壊死性膵炎の診断. *膵臓*. 22巻5号 547-555. 2007. 10.
 7. Avinash R, Kambadakone, Dushyant V, Sahani, Body Perfusion CT: Technique, Clinical Applications, and Advances, *Radiol Clin N Am* 2009; 47: 161-178.
 8. Wintermark M, Maeder P, Verdun FR, Thiran JP, Valley JF, Schnyder P, Meuli R. Using 80 kVp versus 120 kVp in perfusion CT measurement of regional cerebral blood flow. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1881-4.
- G. 研究発表
1. 論文発表
 - 1) Tsuji Y, Chiba T. Are prophylactic antibiotics really ineffective in reducing the risk of pancreatic necrosis? *Am J Gastroenterol* 2008; 103(8): 21: 2145-2146.
 - 2) Ueno K, Watanabe T, Kawata Y, Gotoh T, Tsuji Y, Ida H, Tada S, Yazumi S, Chiba T. IgG4-related autoimmune pancreatitis involving the colonic mucosa. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20(11): 1118-1121.
 - 3) Watanabe T, Ohta S, Iwamoto S, Tsuji Y, Morita S, Doi I, Ueda Y, Chiba T. Small bowel anisakiasis with self-limiting clinical course. *Intern Med* 2008; 47(24): 2191-2192.
 - 4) Shio S, Yazumi S, Ogawa K, Hasegawa K, Tsuji Y, Kida M, Yamauchi J, Ida H, Tada S, Uemoto S, Chiba T. Biliary complications in donors for living donor liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(6): 1393-1398.
 - 5) 辻 喜久, 山本 博. 【症例からみた「消化器病」の診断と治療の進め方】膵胆道疾患 胸いっぱい痛み(解説/特集). *月刊レジデント* 2008; 1(9): 82-86.
 - 6) 辻 喜久. 急性膵炎の重症化 重症急性膵炎の急性期治療. *侵襲と免疫* 2008; 17(3): 73-82.
 - 7) 辻 喜久. 【急性膵炎をめぐる最近の動向】急性膵炎画像診断における Perfusion CTの有用性. *胆と膵* 2008; 29(4): 307-311.
 2. 学会発表
 - 1) Yoshihisa Tsuji, Hiroshi Yamamoto, Shujiro Yazumi, Shinsuke Tada, Yuji Watanabe, Kazuhiro Matuseda, Hiroyuki Yamamoto, Tsutomu Chiba. Perfusion Computerized Tomography Can Predict Pancreatic Necrosis in Early Stage of Severe Acute Pancreatitis. Joint meeting of the European pancreatic club and the international association of pancreatology, lodz, Poland 25-28 june 2008.
 - 2) Yoshihisa Tsuji, Hiroshi Yamamoto,

Shujiro Yazumi, Shinsuke Tada, Yuji Watanabe, Kazuhiro Matuseda, Hiroyuki Yamamoto, Tsutomu Chiba. Perfusion Computerized Tomography Can Predict Pancreatic Necrosis in Early Stage of Severe Acute Pancreatitis. The International Pancreatic research forum, Tokyo, March 2008.

- 3) 菊池 理, 山下茂樹, 辻 喜久, 濱口京子, 衣笠秀明, 松枝和宏, 山本 博. 重症急性膵炎・非閉塞性腸管膜虚血合併例に対する選択的消化管除菌は予後を改善するか? 第36回日本集中治療医学会学術集会. 大阪. 2009年2月.
- 4) 菊池 理, 辻 喜久, 濱口京子, 山本直樹, 酒井章裕, 清輔良江, 堤康一郎, 平尾謙, 松枝和宏, 山本 博, 厚生労働省の急性膵炎新重症度判定基準案に基づく重症度スコアの旧基準との比較. 消化器病学会 福岡. 2008年5月.
- 5) 衣笠秀明, 辻 喜久, 菊池 理, 山本直樹, 松枝和宏, 下村宏之, 山本 博, 当院における薬剤性膵炎の現状. 膵臓学会. 2008年7月.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

新急性膵炎重症度スコアの有用性と新スコアによる 動注療法と経腸栄養の適応決定

研究報告者 黒田嘉和 神戸大学 外科学 教授

共同研究者

新関 亮（神戸大学外科学）

【研究要旨】

【背景】急性膵炎重症度判定基準が改訂(新 JSS)され、従来の判定基準(旧 JSS)に比べて判定項目が少なく簡便となった。急性膵炎における蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所動注療法(CRAI)や経腸栄養(EN)は広く行われているが、その適応は未だ定まっていない。

【方法】旧 JSS による重症急性膵炎138例を対象とし、新 JSS と致命率の相関および CRAI, EN の適応について検討した。

【結果】新 JSS では93例が重症と判定であり、死亡率は40%であった。新 JSS は他のスコアに比べて最も予後予測に最も優れていた。

新 JSS 6 点以上では CRAI 施行例は死亡率が低い傾向にあり、新 JSS 4 点以上の症例では EN 施行例は非施行例に比べて有意に死亡率が低値であった。

【考察】新 JSS は他のスコアに比べて致命率予測に有用であった。新 JSS 4 点以上の症例において EN は死亡率を低下させる効果が期待できる。CRAI については一過性の血流低下と非可逆性の虚血が鑑別できる modality による評価、適応検討が必要であると考えられた。

A. 研究目的

改訂された急性膵炎重症度スコアの有用性を検証するとともに新 JSS による CRAI と EN の適応を検討する。

B. 研究方法

1990年から2006年の間に当科で加療を行った重症急性膵炎138例(改訂前の重症度スコアで判定)を対象とし、診療録を用いて後ろ向きにデータ解析を行った。

C. 研究結果

旧 JSS による重症例138例のうち、45例(33%)が新 JSS において軽症例と判定された。新 JSS における軽症例と重症例の致命率はそれぞれ7%(3/45)と40%(37/93)であり、有意差を認めた($p < 0.001$)。ROC 曲線による解析では致命率予測における AUC は Ranson スコア(0.820)、Glasgow スコア(0.754)、APACHE II スコア(0.801)、旧 JSS (0.814)に比べて新

JSS で最も高く(0.822)、新 JSS における至適カットオフ値は5点であった。

新 JSS ≤ 5 の症例では CRAI 施行の有無による致命率の差は認めなかったが、新 JSS ≥ 6 の症例では CRAI 非施行例の致命率85%(11/13)に対して施行例56%(10/18)と低い傾向にあった($p = 0.129$)。

新 JSS ≤ 3 の症例では EN 施行の有無による致命率の差は認めなかったが、新 JSS ≥ 4 の症例では EN 非施行例の致命率63%(27/43)に対して施行例31%(9/29)と有意に低下していた($p = 0.026$)。

CRAI と EN の相互効果を除外するために EN 非施行例における CRAI の効果、CRAI 非施行例における EN の効果を検討した。EN 非施行例において、CRAI 施行の有無による致命率の差は認めなかった。これは新 JSS ≥ 6 の症例においても同様であった。CRAI 非施行例においては、新 JSS ≥ 4 の症例で EN 非施行例の致命率68%(19/28)に対して EN 施行例14%

(2/14)と有意に低下していた($p=0.003$).

D. 考察

これまでの急性膵炎重症度判定基準は予後判定に有用であったが、予後因子の評価項目が多いこと、予後を反映しない因子が含まれていること、緊急時に評価困難である因子が含まれていることなどが問題であった。新JSSでは予後因子が9項目に整理され、CRPが新たに追加された。さらに造影CTグレード分類が予後因子と独立した重症度判定因子なり、予後因子または造影CTグレード分類のいずれか単独で重症度判定が可能となった。本検討では対象症例(旧JSSでの重症例)の33%が新JSSによって軽症と判定され、重症例の致命率40%に対して7%であり、有意な差を認めた。また、他のスコアリングと比較して新JSSは予後(致命率)予測に最も優れていた。

これまでにENとCRAIの有用性が報告されているが、その適応については未だ定まっていない。CRAI施行例では非施行例に比べて致命率が低下したが、有意差は得られなかった。我々はdynamic CTで造影不領域を認めた症例をCRAIの適応としているが、これらには可逆性の虚血と非可逆性の虚血、つまり壊死の両者が含まれていると考えられる。一過性の血流低下、虚血に対してはCRAIの効果は少ないと考えられる。今後、造影CTグレード分類による造影不領域の範囲やperfusion CTなどによるCRAI適応の検討が必要である。

旧JSSにおける重症例をEN適応としていたが、旧JSSによる検討ではENの効果に有意差は認められなかった。一方で、新JSS ≥ 4 点の症例においてEN施行群は非施行群に比べて有意に致命率が低下しており、従来のEN適応に比べて新JSS ≥ 4 点をEN適応とした方がより効果が高いと考えられた。

E. 結語

新JSSは旧JSSや他のスコアリングと比較して予後(致命率)予測に有用であり、新JSSにより重症例と判定された症例は高次医療施設での集中治療が望ましいと考えられた。新JSS

≥ 4 の症例ではENによる予後の改善が期待できる。CRAIの適応は新スコアでは判定できなかった。今後、造影CT grade分類やperfusion CTを用いた解析が必要であると思われる。

F. 参考文献

1. Nathens AB, Curtis JR, Beale RJ, Cook DJ, Moreno RP, Romand JA, et al. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2004; 32: 2524-36.
2. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13: 10-24.
3. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139: 69-81.
4. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 1340-6.
5. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-29.
6. Saitoh Y, Yamamoto M. Evaluation of severity of acute pancreatitis. According to a report of the cooperative national survey in Japan. *Int J Pancreatol* 1991; 9: 51-8.
7. Ogawa M, Hirota M, Hayakawa T, Matsuno S, Watanabe S, Atomi Y, et al. Development and use of a new staging system for severe acute pancreatitis based on a nationwide survey in Japan. *Pancreas* 2002; 25: 325-30.
8. Takeda K, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13: 42-7.
9. Takeda K, Matsuno S, Sunamura M, Kakugawa Y. Continuous regional arterial infusion of pro-

- tease inhibitor and antibiotics in acute necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1996; 171: 394–8.
10. Takeda K, Yamauchi J, Shibuya K, Sunamura M, Mikami Y, Matsuno S. Benefit of continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic in the management of acute necrotizing pancreatitis. *Pancreatol* 2001; 1: 668–73.
 11. Takeda K, Matsuno S, Ogawa M, Watanabe S, Atomi Y. Continuous regional arterial infusion (CRAI) therapy reduces the mortality rate of acute necrotizing pancreatitis: results of a cooperative survey in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 216–20.
 12. Imaizumi H, Kida M, Nishimaki H, Okuno J, Kataoka Y, Kida Y, et al. Efficacy of continuous regional arterial infusion of a protease inhibitor and antibiotic for severe acute pancreatitis in patients admitted to an intensive care unit. *Pancreas* 2004; 28: 369–73.
 13. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 1997; 84: 1665–9.
 14. McClave SA, Greene LM, Snider HL, Makk LJ, Cheadle WG, Owens NA, et al. Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997; 21: 14–20.
 15. McClave SA, Chang WK, Dhaliwal R, Heyland DK. Nutrition support in acute pancreatitis: a systematic review of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 143–56.
 16. Yasuda T, Ueda T, Takeyama Y, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, et al. Treatment strategy against infection: clinical outcome of continuous regional arterial infusion, enteral nutrition, and surgery in severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2007; 42: 681–9.
 17. Lusted LB. Decision-making studies in patient management. *N Engl J Med* 1971; 284: 416–24.
 18. Robertson EA, Zweig MH. Use of receiver operating characteristic curves to evaluate the clinical performance of analytical systems. *Clin Chem* 1981; 27: 1569–74.
 19. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl: S15–39.
 20. Working Party of the British Society of Gastroenterology; Association of Surgeons of Great Britain and Ireland; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland; Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005; 54 Suppl 3: iii 1–9.
 21. Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993; 128: 586–90.
 22. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imrie CW, McMahon MJ, et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol* 1999; 25: 195–210.
- G. 研究発表**
1. 論文発表
 - 1) 上田 隆, 竹山宜典, 安田武生, 亀井敬子, 里井俊平, 沢 秀博, 新関 亮, 具英成, 黒田嘉和, 大柳治正, Utility of new Japanese severity score and indication for specialtherapies in acute pancreatitis. *Journal of Gastroenterology* 投稿中
 - 2) Shinzeki M, Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Matsumura N, Sawa H, Nakajima T, Matsumoto I, Fujita T, Ajiki T, Fujino Y, Kuroda Y. Prediction of early death in severe acute pancreatitis. *Journal of Gastroenterology* 2008; 43(2): 152–158
 - 3) Yasuda T, Ueda T, Matsumoto I, Shirasaka D, Nakajima T, Sawa H, Shinzeki M, Kim Y, Fujino Y, Kuroda Y. Cronkhite-

Canada syndrome presenting as recurrent severe acute pancreatitis.

Gastrointestinal Endoscopy 2008; 67(3): 570-572

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

急性膵炎における renal rim sign の意義

研究報告者 廣田昌彦 熊本地域医療センター外科 副院長

【研究要旨】

急性膵炎時には、腹腔内に脂肪識炎が広がるが、いったん腹腔内と後腹膜腔を境する Gerota 筋膜で脂肪識炎の進展がストップする。そして、さらに重症化した場合にかぎって、脂肪識炎が Gerota 筋膜を超えて腎周囲脂肪識炎を発症する。本現象に基づいて、Gerota 筋膜にまで脂肪識炎の広がりが達さないものを Grade I、腹腔内には広範囲に脂肪識炎が広がるが、腎周囲脂肪識炎は伴わず腎周囲が rim 状に見える状態を Grade II (renal rim sign+)、腎周囲脂肪識炎を伴うものを Grade III と分類した。本 Grade 分類は急性膵炎の重症度を反映した。

A. 研究目的

急性膵炎時には、腹腔内に脂肪識炎が広がるが、いったん腹腔内と後腹膜腔を境する Gerota 筋膜で脂肪識炎の進展がストップする。そして、さらに重症化した場合にかぎって、脂肪識炎が Gerota 筋膜を超えて腎周囲脂肪識炎を発症する。本現象について紹介するとともに、本現象が急性膵炎の重症度を反映するかどうかを検討した。

B. 研究方法

腹部 CT 上、Gerota 筋膜にまで脂肪識炎の広がりが達さないものを Grade I、腹腔内には広範囲に脂肪識炎が広がるが、腎周囲脂肪識炎は伴わず腎周囲が rim 状に見える状態を Grade II (renal rim sign+)、腎周囲脂肪識炎を伴うものを Grade III と分類した。本 Grade 分類と、Ranson スコアおよび致死率との相関を、熊本大学病院で診療した急性膵炎、計116症例を対象として、解析した。

(倫理面への配慮)

腹部 CT は、その目的の他、有害側面についても説明をし、同意文書を得た上で、施行した。

C. 研究結果

1. Renal rim sign の出現

急性膵炎時には、腹腔内に脂肪識炎が広がるが、いったん腹腔内と後腹膜腔を境する Gerota

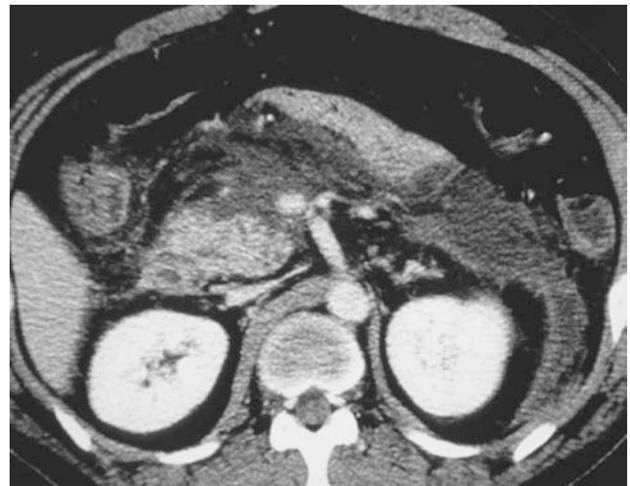


図1 入院時 CT

ta 筋膜部で脂肪識炎の進展がいったんストップする。本状態下では、腎周囲脂肪識は炎症性変化を受けていないため、腎周囲脂肪識が Gerota 筋膜より腹腔側の density の上昇した脂肪識に囲まれ、帯状にくっきりと描出される。この所見を renal rim sign と名づけた(図1)。本状態が Grade II に分類される。

2. Renal rim の消失(loss of renal rim)

さらに重症化すると、脂肪識炎が Gerota 筋膜を超えて腎周囲脂肪識炎を発症する。そして、腎周囲の黒色の脂肪識帯が消失する(図2)。本状態が Grade III である。

3. Grade 分類と重症度との関係

腎周囲脂肪識炎の程度に基づいて、本現象を Grade 化すると、本 Grade 分類は、Ranson ス

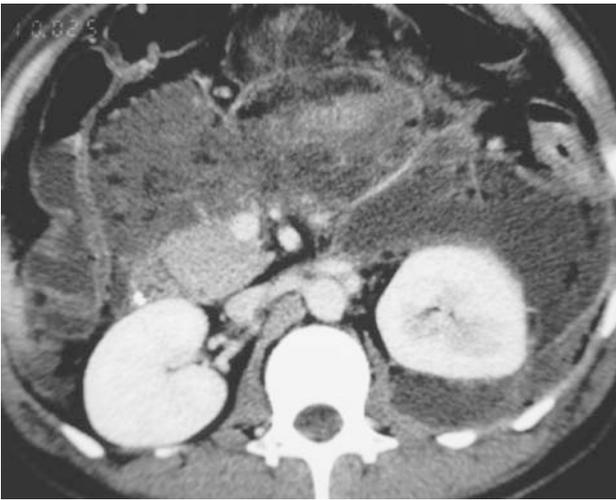


図2 入院2週間後のCT

コアおよび致死率と有意に相関していた($p < 0.01$).

D. 考察

急性膵炎時における脂肪織炎の腎周囲への進展様式について紹介した。腎周囲の脂肪織炎は、単純に前腎傍腔から後腎傍腔へと進展するのではなく、前腎傍腔、後腎傍腔を含む Gerota 筋膜の腹腔側でいったん進展がストップする。さらに重症化した場合に限って、Gerota 筋膜を超えて、腎周囲脂肪織炎を発症する。

本現象に基づいて、Grade 分類を行ったが、本 Grade 分類は、Ranson スコアおよび致死率と有意に相関しており、急性膵炎の重症度を表すといえる。従来の CT 重症度分類は、「結腸間膜根部」の評価など評価に専門性を必要とするややトリッキーな分類であったが、本 Grade 分類は、評価法が単純で専門性を必要としない点が利点である。

E. 結語

Renal rim の出現 (renal rim sign)、および renal rim の消失 (loss of renal rim) は、いずれも急性膵炎の重症度を表す。

F. 参考文献

1. 広田昌彦, 大村谷昌樹, 陶山浩一, 尾崎宣之, 井田 智, 田中 洋, 高森啓史, 馬場秀夫: 急性膵炎重症化の分子機構. 胆と膵 29: 313-316, 2008.

2. 広田昌彦, 大村谷昌樹, 馬場秀夫: 急性膵炎: 成因・発症機序・重症化機序. In: 膵疾患へのアプローチ, 下瀬川徹編, 中外医学社(東京), pp. 11-17, 2008.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 広田昌彦, 大村谷昌樹, 陶山浩一, 尾崎宣之, 井田 智, 田中 洋, 高森啓史, 馬場秀夫: 急性膵炎重症化の分子機構. 胆と膵 29: 313-316, 2008.
- 2) 広田昌彦, 大村谷昌樹, 馬場秀夫: 急性膵炎: 成因・発症機序・重症化機序. In: 膵疾患へのアプローチ, 下瀬川徹編, 中外医学社(東京), pp. 11-17, 2008.
- 3) 広田昌彦, 高森啓史, 田中 洋, 生田義明, 佐藤伸隆, 田中洋平, 馬場秀夫: 急性膵炎(重症膵炎を含む). 救急・集中治療 20: 381-386, 2008.

2. 学会発表

- 1) 広田昌彦. 急性膵炎の発症にはオートファジーの機構が関与する. 第15回外科侵襲とサイトカイン研究会, 盛岡市, 2008年12月13日.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

ラット重症急性膵炎モデルにおける IL-15の動態

研究報告者 竹山宜典 近畿大学医学部外科学肝胆膵部門 教授

共同研究者

亀井敬子, 安田武生（近畿大学医学部外科学肝胆膵部門）

【研究要旨】

IL-15は急性膵炎臨床例においてその発症早期から上昇し、予後予測因子となることを報告している。今回、動物実験モデルにおける IL-15の発現と recombinant IL-15蛋白投与による治療効果を検討した。ラット重症急性膵炎モデルにおける IL-15の臓器発現を Western blot 法・免疫染色にて検討した結果、肺や肝臓などの障害臓器において IL-15の強発現が確認されたが、腎臓における発現は認めなかった。次に、recombinant IL-15蛋白を膵炎作成時に投与し、その治療効果を検討したところ、血清アミラーゼ、ALT 値の改善および、肺組織像の改善が認められた。IL-15は重症急性膵炎における治療のターゲットとなりうる可能性が示された。

A. 研究目的

IL-15とは、IL-2 と構造的類似性を有する炎症性サイトカインであり、単球やマクロファージなどで産生される。活性化 T 細胞におけるアポトーシスの抑制、細胞障害性 T 細胞や NK 細胞の活性化、接着分子の発現増強、各種サイトカインの産生を誘導する¹⁻³⁾。急性膵炎においては、その早期から上昇し、経過中の臓器障害、致死などの予測因子となることを、我々は報告している⁴⁾。そこで、本研究では、動物実験モデルにおける IL-15の発現と、recombinant IL-15蛋白を用いて、治療薬としての可能性を検討した。

B. 研究方法

Wistar 系雄性 rat 9 週齢を用いて、膵管内へ逆行性に 3%、20%デオキシコール酸を投与し、重症急性膵炎モデルを作成した。IL-15の発現は Western blotting 法、免疫染色にて確認した。次に、recombinant IL-15蛋白を膵炎作成直前に腹腔内投与し、その効果を確認した。（倫理面の配慮）

本研究のプロトコールに関しては、近畿大学動物実験委員会において審査を受け、動物愛護の観点からも、倫理面で問題なき事の承認を得て行った。

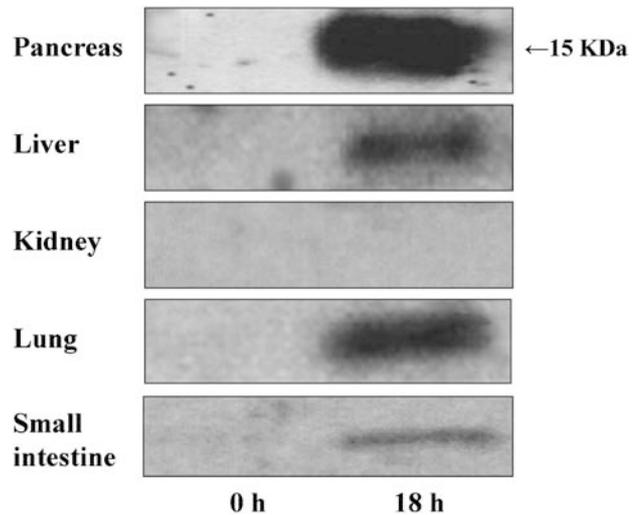


図1 障害臓器における IL-15発現(Western blotting 法) ピークは18時間でその後減弱した。膵、肝、肺、小腸では発現の増強が認められたが、腎での発現は認められなかった。

C. 研究結果

障害臓器における IL-15の発現を Western blotting 法で確認したところ、IL-15の発現は膵炎作成直後から徐々に増強し、18時間でピークを迎え、その後減弱した。膵、肝、肺、小腸では発現が増強していたが、腎での発現は認められなかった(図1)。免疫染色でも同様の結果であった。次に、3%デオキシコール酸18時間モデルにおいて、recombinant IL-15蛋白投与群では血清中の ALT 値の改善を認めた。AMY 値では改善は認めず、IL-15の発現を認

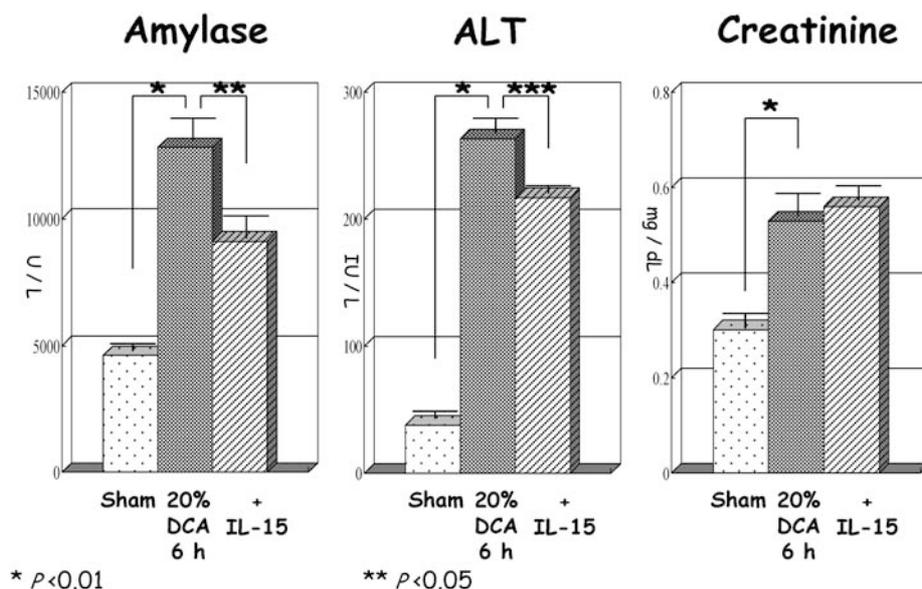


図2 recombinant IL-15蛋白投与効果-2

20%デオキシコール酸6時間モデルにおいては、recombinant IL-15蛋白投与群では、AMY, ALT 値の改善を認めた。

めなかった腎では効果はなかった。18時間の時点で、肺胞壁の炎症細胞浸潤、壁肥厚は著明に改善されていた。より短時間で臓器障害を起こすために、モデルを20%デオキシコール酸に変更し検討した。このモデルにおいては、recombinant IL-15蛋白投与群において、血清中のAMY, ALT 値の改善を認めた(図2)。

D. 考察

IL-15の代謝経路やどの程度の期間、効果があるかは未だ不明であるが、おそらく早期に代謝されていると考えられる。3% 18時間モデルで、Recombinant IL-15投与群においてAMY値が改善されなかったが、20% 6時間モデルで改善された理由として、早期にまず膵炎が抑えられ、時間経過とともに、IL-15効果が消失するものと推測される。臓器障害においては、膵炎が抑えられたことにより、アポトーシスが抑制され、臓器障害が改善しているものと考えられた。IL-15の代謝に関しては、今後の検討が必要である。

E. 結論

急性膵炎実験モデルにおいて、IL-15は障害臓器において発現が増強していた。IL-15投与により膵炎、肝機能障害改善効果が認められ、IL-15は、急性膵炎時に protective に作用して

いる可能性が示唆された。

F. 参考文献

1. Grabstein KH, Eisenman J, Shanebeck K, et al. Cloning of a T cell growth factor that interacts with the beta chain of the interleukin-2 receptor. *Science*. 1994; 264: 965-968.
2. Carson WE, Giri JG, Lindemann MJ, et al. Interleukin (IL) 15 is a novel cytokine that activates human natural killer cells via components of the IL-2 receptor. *J Exp Med*. 1994; 180: 1395-1403.
3. Burton JD, Bamford RN, Peters C, et al. A lymphokine, provisionally designated interleukin T and produced by a human adult T-cell leukemia line, stimulates T-cell proliferation and the induction of lymphokine-activated killer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994; 91: 4935-4939.
4. Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, et al. Serum interleukin-15 level is a useful predictor of the complications and mortality in severe acute pancreatitis. *Surgery*. 2007; 142: 319-326.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

EST 後膵炎の予防におけるメシル酸ナファモスタットの効果に関する検討

研究報告者 山口武人 千葉県がんセンター 診療部長

共同研究者

石原 武, 横須賀 収 (千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学)

【研究要旨】

メシル酸ナファモスタット (nafamostat mesilate : 以下 NM) は本邦で開発された合成蛋白分解酵素阻害薬である。ERCP 後に NM を投与した臨床研究において血中膵酵素上昇の抑制効果が報告されている。そこで EST 施行症例において NM の単回、術前～術中投与が、処置後の膵炎発症、高アミラーゼ血症発症の予防に有効であるか検討を行う。胆道系疾患にて EST を施行する patients に対し NM を投与し、治療直後、治療後 4 時間後、24 時間後の時点で、血液、尿 sample を採取し、血中アミラーゼ、尿中 TAP、臨床徴候を評価する。

A. 研究目的

急性膵炎は ERCP, EPT における主要な合併症の一つである。これら ERCP に関連した手技による急性膵炎 (以下 ERCP 膵炎 : Post-ERCP pancreatitis) の発症率は 1.3%~6.7% と報告されている。ERCP 膵炎を回避するため、risk 群の設定などさまざまな対策が講じられている。しかしながら、複数の論文をメタ解析した最近の報告でも、診断的 ERCP と治療的 ERCP において、急性膵炎の平均的発症率はそれぞれ 5.2%, 4.1% とされている¹⁾。

ERCP, EST 後には術後膵炎発症の有無を問わず血中 amylase 高値を示すことは従来より知られており、Pieper-Bigelow ら²⁾は ERCP 施行例の 75% にみられたとしている。多くは処置後 90 分から 4 時間後に peak となり、48 時間以内に正常化することから病的意義は少ないとされているが、この中に膵炎発症例も含まれることより処置に伴う膵障害の関与が示唆されている。この術後の高 amylase 血症に関する臨床的意義について、膵炎発症との関連性から検討が加えられており、LaFerla ら³⁾は ERCP 後早期 (2 時間後) より高値を示す例は有意に膵炎発症が多かった報告している。Gottlieb ら⁴⁾は ERCP 後 2 時間の血中 amylase 値 > 276 U/l, 血中 lipase 値 > 1000 U/l が膵炎発症の指標として有用であったと報告している。

ERCP 膵炎に関しては、現在までさまざまな chemoagent が予防目的で検討されてきたがいずれも確立した評価は得られていないのが現状である。

メシル酸ナファモスタット (nafamostat mesilate : 以下 NM) は分子量 540 の非ペプチド性合成蛋白分解酵素阻害薬である。酵素阻害作用はトリプシン、トロンビン、プラスミン、カリクレイン、ホスホリパーゼ A2, Xa 因子, XIIa 因子および補体系に対して認められている。分子量が小さいため特異抗体は産生されにくい反面、半減期が短いという特徴がある。ERCP 後に NM を投与した臨床研究においても、血中膵酵素上昇の抑制効果が報告^{18,19)}されており、ERCP 後の膵障害に対して NM が予防的に作用していることが示唆されている。

今回、我々は胆道疾患に対する EST 施行症例において NM の単回、術前～術中投与が、処置後の血液、尿サンプルの膵酵素値に影響を与えるかどうか検討することとした。

B. 研究方法

胆道系疾患にて EST を施行する patients に対し、NM 20 mg を単回、術前 15 分前より術中にかけて点滴静注し、治療直後、治療後 4 時間後、24 時間後の時点で、血液、尿 sample を採取し、血中アミラーゼ、尿中 TAP、臨床徴

候を評価する。参加施設は当科および関連施設で内視鏡治療の件数の多い center 病院である。EST 施行時に NM を投与することに対し同意が得られた症例を対象とし、同意が得られなかった症例に対しても、術後膵炎診断の必要性から血液、尿検査での monitoring に同意された症例に対しては術後の諸検査を施行することとした。いずれにも同意されなかった症例に対しては、厳重に経過観察し通常の routine 検査（術翌日の血液、尿検査）と臨床徴候により術後膵炎の評価を行なうこととした。術後膵炎の定義は、術後より少なくとも24時間持続する腹痛で、血中膵酵素(amylase)が施設基準値上限の2倍以上とし、重症度は Cotton 分類に準じた⁷⁾。高アミラーゼ血症は腹痛等伴わず、血中膵酵素(amylase)が施設基準値上限の2倍以上のものと定義した。

除外基準は、急性膵炎症例、慢性膵炎症例、膵十二指腸領域の腫瘍、EST 既施行例、steroid や somatostatin, octreotide を使用中の症例、腎不全症例、NM に対しアレルギー歴のある症例である。

C. 研究結果(倫理面への配慮)

EST 施行時に NM を投与することに対し同意が得られた症例に対しては、NM 投与にとりなう合併症(皮疹、アレルギー症状など)に十分留意し、同意が得られなかった症例に対しても、厳重に経過観察し、少しでも膵炎の兆候が認められた場合には通常の膵炎治療を即刻開始し、研究参加の有無によって治療開始に差が生じないように配慮した。また、集計、報告にあたっては個人情報保護の管理に十分留意する。

D. 考察

我が国においては、NM をはじめ、メシル酸ガベキサート、ウリナスタチンといった蛋白分解酵素阻害剤は急性膵炎の治療に用いられており、特に浮腫性急性膵炎に対しては経静脈投与により血中膵酵素上昇を抑制する効果が認められている。術後膵炎に対しても、ひとたび膵炎が発症すれば進展範囲を予測することは困難であり重症化する危険性もあることから、上記

蛋白分解酵素阻害剤は積極的に使用されているのが現状である。

ERCP 後に NM を投与した臨床研究において血中膵酵素上昇の抑制効果が報告されているが、無作為化比較対照試験は現在まで施行されていない。EST 施行時にあらかじめ NM を投与しておくことは、EST 手技に伴い活性化した膵逸脱酵素を早期より阻害し、膵障害の進展や臓器障害を防止する効果が期待される。

E. 結論

ERCP 後に NM を投与した臨床研究から、血中膵酵素上昇の抑制効果が報告されている。今回の臨床研究は、ERCP 後の膵障害に対する術前～術中の NM 単回投与の効果をみるのが目的である。

F. 参考文献

1. Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, Minoli G, Crosta C, Comin U, Ferritta A, Prada A, Passoni GR, Testoni PA. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 417-423.
2. Pieper-Bigelow, Strocchi A, Levitt MD. Where does serum amylase come from and where does it go? *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 19: 793-810.
3. LaFerla G, Gordon S, Archibald M, Murray WR. Hyperamylasemia and acute pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Pancreas* 1986; 1: 160-163.
4. Gottlieb K, Sherman S, Pezzi J, Esber E, Lehman GA. Early recognition of post-ERCP pancreatitis by clinical assessment and serum pancreatic enzymes. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1553-1557.
5. Fukumoto K, Yoshikawa T, Kogawa T. Effects of a protease inhibitor, FUT-175, on pancreatic enzymes released after endoscopic retrograde cholangio-pancreatography. *J Clin Biochem Nutr* 1988; 4: 157-163.
6. Ohnishi H, Katagiri K, Hoshino M. Increases in

serum pancreatic enzymes following endoscopic retrograde pancreatography and the suppressive effects of synthetic protease inhibitors. Nagoya Med J 1989; 34: 29-37.

7. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. Gastrointest Endosc 1991; 37: 383-393.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願，取得状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

ERCP 関連膵炎予防法としての膵管ステント留置術 第2報

研究報告者 明石隆吉 熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター 所長

共同研究者

清住雄昭, 上田城久朗, 相良勝郎 (熊本地域医療センター・医師会病院)

浜田知久馬 (東京理科大学工学部経営工学科)

【研究要旨】

ERCP 関連膵炎は乳頭浮腫や乳頭括約筋攣縮による膵液流出障害により発症し重症化する可能性が高い。我々は、膵炎発症頻度の高い pancreatic sphincter precutting 施行後に、膵管内圧上昇阻止を目的とした膵管ステント留置術を施行している。

今回、膵管ステント留置群(n=23)と、膵管ステント非留置群(n=157)での、血清アミラーゼの検査前値と後値を比較検討した。

膵管ステント留置術施行群の術前後の血清アミラーゼ値は、前値は最小値26.00 IU/L, 最大値562.00 IU/L, 平均値(中央値)130.17 IU/L(101.00 IU/L), 後値は最小値35.00 IU/L, 最大値1340.00 IU/L, 平均値(中央値)181.04 IU/L(107.00 IU/L), 前後値の差は、最小値-390.00 IU/L, 最大値1263.00 IU/L, 平均値(中央値)50.87 IU/L(15.00 IU/L)であった。

膵管ステント留置術非施行群の術前後の血清アミラーゼ値(n=157)は、前値は最小値26.00 IU/L, 最大値583.00 IU/L, 平均値(中央値)123.40 IU/L(95.00 IU/L), 後値は最小値32.00 IU/L, 最大値7250.00 IU/L, 平均値(中央値)368.14 IU/L(126.00 IU/L), 前後値の差は、最小値-343.00 IU/L, 最大値7135.00 IU/L, 平均値(中央値)244.78 IU/L(12.00 IU/L)であった。

両群のアミラーゼ前値には有意差を認めなかったが(p=0.8112), 両群のアミラーゼ後値(p=0.0317)に有意差を認め、さらに両群のアミラーゼ前後値の差(p=0.0321), 比(p=0.0286)に各々有意差を認めたが、対数比には(p=0.0994)有意差を認めなかった。

以上より、膵炎発症の高危険群と考えられる pancreatic sphincter precutting 施行に際して、大きなアミラーゼ上昇のみを抑制した。すなわち、PEPの発症予防に対して膵管ステント留置術に併用して蛋白分解酵素阻害剤の十分量の投与が望まれる。

A. 研究目的

ERCP 関連膵炎(Post ERCP pancreatitis: PEP)は、膵管上皮損傷や膵腺房細胞障害、あるいは乳頭浮腫や乳頭括約筋攣縮による膵液流出障害が生じることにより発症し重症化する可能性が高い^{1~11)}。膵管閉塞や血流障害によって惹起される膵細胞のpH低下が加わると、膵腺房細胞内でのトリプシンの活性化が起きる¹²⁾。したがって、膵管内圧減圧術はPEPの膵炎発症及び重症化の予防策として有効な手技である可能性が高い。我々は、膵炎発症頻度の高い膵管括約筋切開術(pancreatic sphincter precutting: PSP)^{13,14)}に対する膵管ステント留置術の、術後膵炎発症及び重症化の予防策効果

を報告しているが、今回症例を追加し膵管ステント留置術のPEPの発症・重症化に対する予防効果を検討する。

B. 研究方法

2006年4月からPSP後に膵管ステント留置術を施行する。使用する膵管ステントは、ハナコ社製5Frの片側ピグテールチューブ、タイプ:TMI有効長30mm, サイドホール8個つき, 自然脱落型。PSP後に膵管ステントを留置する。膵管ステントを留置した群を膵管ステント留置群とする。対象として、1991年1月から2006年3月までにPSPのみを施行した群を膵管ステント非留置群とする。膵管ステント

表1 膵管括約筋切開術施行前後における膵管ステント留置群と非留置群のアミラーゼ値の変動に関する要約統計量

オブザーベーション group	数	変数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値
ステント	23	pre	130.17	128.86	26.00	562.00	101.00
		post	181.04	268.14	35.00	1340.00	107.00
		dif	50.87	294.85	-390.00	1263.00	15.00
		ratio	1.93	3.41	0.19	17.40	1.25
		log	0.20	0.82	-1.66	2.86	0.22
非ステント	157	pre	123.40	101.31	26.00	583.00	95.00
		post	368.18	816.30	32.00	7250.00	126.00
		dif	244.78	805.82	-343.00	7135.00	12.00
		ratio	4.23	9.36	0.21	63.04	1.15
		log	0.52	1.11	-1.54	4.14	0.14

dif = post-pre;
ratio = post/pre;
log = log(post/pre);

留置群と非留置群の両群間での膵炎の発症頻度、重症度、両群間での血清アミラーゼ値の検査前値と後値の比較、検査前後の血清アミラーゼ値の差により上昇の程度を統計学的に比較検討する。PEPの診断は厚生労働省の膵炎診断基準を満たした場合とする^{15,16}。PSPは入院を前提として施行する。PEPの重症度判定はRanson scoreを使用する¹⁷。血清アミラーゼ測定は5-Chloro-4-nitrophenyl-4-galactopyranosylmaltoside 基質法による(正常値40-135 IU/L)。基本的に入院時採決による血清アミラーゼ値を検査前値、検査後翌朝の採決による血清アミラーゼ値を検査後値とする。統計学的解析用ソフトにはSAS V9.1を使用する。これも一般的に行われている手技であり、倫理面での問題は無いと判断する。

C. 研究結果

2006年4月より2008年3月までに standard papillotome の選択的胆管内挿入困難例23例にPSPを施行し、その全例に膵管ステント留置術を施行した。症例の内訳は男性7例、女性16例、年齢37~91歳(平均72歳)で、対象疾患は胆管結石14例、胆管癌3例、膵頭部癌2例、乳頭機能不全1例、その他3例であった。これら膵管ステント留置術施行23例には術後膵炎の発症は認めなかった。一方、1991年1月から2006年3月までに施行したPSP後膵管ステント非留置群は250例であった。症例の内訳は男性108例、女性142例、年齢29~96

歳(平均69歳)で、対象疾患は胆管結石161例、胆管癌28例、膵頭部癌17例、胆嚢癌12例、乳頭部癌6例、乳頭機能不全3例、その他23例であった。これら250例には、軽症膵炎を13例(5.2%)に認めた。発症頻度には両群間に有意差は認めなかった(p=0.7716)。膵管ステント留置術施行群のPSP施行前後の血清アミラーゼ値であるが、表1のように、前値は最小値26.00 IU/L、最大値562.00 IU/L、平均値(中央値)130.17 IU/L(101.00 IU/L)、後値は最小値35.00 IU/L、最大値1340.00 IU/L、平均値(中央値)181.04 IU/L(107.00 IU/L)であった。前後値の差は、最小値-390 IU/L、最大値1263.00 IU/L、平均値(中央値)50.87 IU/L(15.00 IU/L)であった。PSP施行前後の血清アミラーゼ値が判明している膵管ステント非留置群は157例であった。これら膵管ステント留置術非施行群のPSP施行前後の血清アミラーゼ値(n=157)は表1のように、前値は最小値26.00 IU/L、最大値583.00 IU/L、平均値(中央値)123.40 IU/L(95.00 IU/L)、後値は最小値32.00 IU/L、最大値7250.00 IU/L、平均値(中央値)368.14 IU/L(126.00 IU/L)であった。前後値の差は、最小値-343.00 IU/L、最大値7135.00 IU/L、平均値(中央値)244.78 IU/L(12.00 IU/L)であった。等分散性が成り立たなかったため、統計学的検定はAspin-Welch検定によって行った。

図1のように、両群のアミラーゼ前値には有意差を認めなかったが(p=0.8112)、図2の

前値 Aspin-Welch検定
t=0.24 p= 0.8112

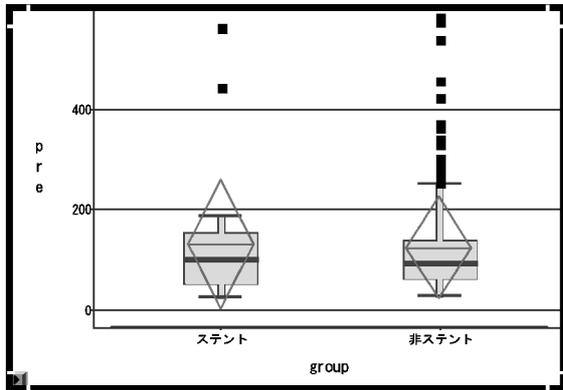


図1 膵管括約筋切開術施行前のアミラーゼ値に両群に有意差なし

前後差 Aspin-Welch検定
t=-2.18 p=0.0321

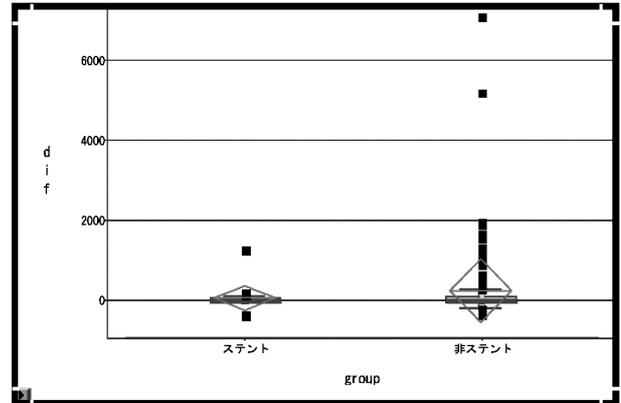


図3 膵管括約筋切開術施行前後のアミラーゼ値の差に両群に有意差あり

後値 Aspin-Welch検定
t=-2.18 p= 0.0317

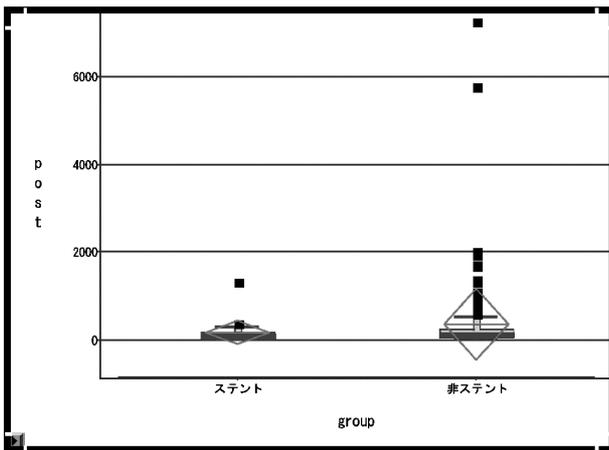


図2 膵管括約筋切開術施行後のアミラーゼ値に両群に有意差あり

前後比 Aspin-Welch検定
t=-2.23 p=0.0286

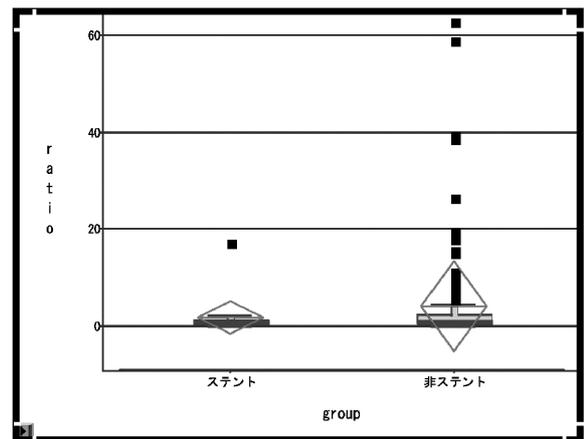


図4 膵管括約筋切開術施行前後のアミラーゼ値の比に両群に有意差あり

ように、両群のアミラーゼ後値に有意差を認めた(p=0.0317)。さらに図3, 4のように、両群のアミラーゼ前後値の差(p=0.0321)、前後値の比(p=0.0286)、図5のように前後値の対数比(p=0.0994)には有意差を認めなかった。

D. 考察

膵炎発症頻度に関しては現時点では母数の要因から両群間に有意差は認めなかった。両群のアミラーゼ前値には有意差を認めなかったが、両群のアミラーゼ後値に有意差を認めた(p<0.05)。さらに、両群のアミラーゼ前後値の差

(p<0.05)、両群の前後値の比(p<0.01)に有意差を認めたが、両群の前後値の対数比(p<0.05)には有意差を認めなかった。

つまり、PSP 施行に際して膵管ステントにより膵管内圧の上昇を阻止することは、検査後のアミラーゼ値上昇を抑制するが、それは大きなアミラーゼ上昇に対してのみ有効であった。したがって、PEPの予防には、膵管ステントのみでは不十分であると考えられる。

蛋白分解酵素阻害剤の予防的投与については1970年代より試みられているが、その有効性は未だに明らかでない。予防的投与には、検査

log前後比 Aspin-Welch検定

t=-1.69 p=0.0994

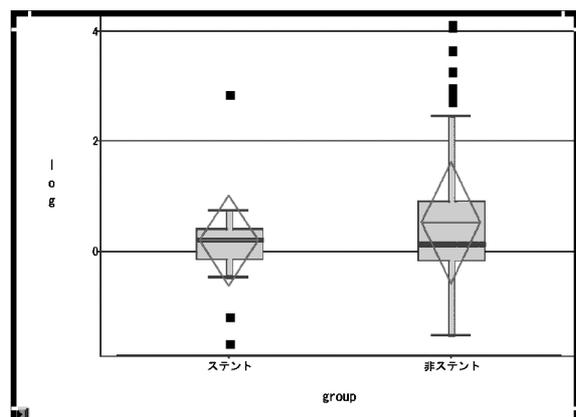


図5 膵管括約筋切開術施行前後のアミラーゼ値の対数比に両群に有意差なし

前より投与開始し、一定時間持続投与することが有効とする報告もあるが、一方、検査後投与でも薬剤の血中濃度を一定時間維持することのほうが重要とする報告もある^{18~23)}。

近年、蛋白分解酵素阻害剤の予防的投与は無効との報告が多いが、トリプシン阻害に必要な有効血中濃度の維持が薬理学的に困難な投与方法による成績を多重解析しても、その有効性の正当評価はできない^{24~27)}。

各蛋白分解酵素阻害剤は体重50 kgで換算した場合、メシル酸ナファモスタットではKi値0.16 nMでトリプシン阻害作用を示すが、投与速度10 mg/hrで作用の維持可能となり、有効血中濃度到達時間は投与開始後約15~20分後で、投与終了後5~10分後に血中から消失する²⁸⁾。ウリナスタチンでは投与速度50,000 U/hrでトリプシン阻害作用を示すIC₅₀値6.8 U/mlを維持可能とされ、血中濃度は投与開始後約30分後で20 U/mlに到達(生体内に通常10 U/ml存在する)し、投与終了後2 hr後に血中から消失する²⁹⁾。メシル酸ガベキセートはKi値0.22 μMでトリプシン阻害作用を示すが、投与速度100 mg/hr投与で0.26 μMを維持可能とされ、有効血中濃度到達時間は投与開始後約5分後で、投与終了後40~60秒後に血中から消失する³⁰⁾。

検査後24時間以降ではPEP発症の報告例が文献的には認められない。必要・十分量の蛋白

分解酵素阻害剤を検査前より投与し、その後も一定時間でできれば24時間持続投与することで、トリプシン阻害が可能な血中濃度を維持する必要があると考える。一方、その実施には副作用や費用面での問題が生じる。持続動注療法にさえ、その有効性に対するエビデンスは無い²³⁾。

また、膵外分泌抑制剤のSomatostatinや蛋白分解酵素阻害剤のメシル酸ガベキセートにはOddi氏筋の弛緩作用があるとする報告があり³¹⁾、その投与方法によっては膵管内圧上昇抑制によるPEP発症予防の可能性のあるものの明確ではない^{32~34)}。一方、somatostatin合成薬のoctreotideはOddi氏筋を収縮させる^{35,36)}。Oddi氏筋弛緩作用を持つとされる他の薬剤の効果も不明である^{37,38)}。

E. 結論

膵管ステントは膵炎発症の予防法として有用であると考えられるが、同時に十分量の蛋白分解酵素阻害剤を適切な時期から投与することが望ましいと考えられる。

F. 参考文献

1. Mairose UB, Wurbs D, Classen M. Santorini's duct-an insignificant variant from normal or an important overflow valve?. *Endoscopy* 1978; 10: 24-29.
2. Hamilton I, Lintott J, Rothwell J, Axon TR. Acute pancreatitis following endoscopic cholangiopancreatography. *Clinical Radiology* 1983; 34: 543-546.
3. Bub H, Burner W, Riemann JF, Stolte M. Morphology of the pancreatic ductal epithelium after traumatization of the papilla of Vater or endoscopic retrograde pancreatography with various contrast media in cats. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 581-592.
4. LaFerla G, Gordon S, Archibald M, Murray WR. Hyperamylasaemia and acute pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Pancreas* 1986; 1: 160-163.
5. Cohen N, Lipshutz W, Wright S, Aronchick C.

- Pancreatic duct occlusion: a possible etiologic factor in pancreatitis post-ERCP and sphincter of Oddi manometry (SOM). *Gastrointest Endosc* 1989; 35: 166A.
6. Nowak A, Nowakowska-Dutawa E, Rybicka J. Patency of the santorini duct and acute biliary pancreatitis. A prospective ERCP study. *Endoscopy* 1990; 22: 124-126.
 7. Lerch MM, Saluja AK, Runzi M, Dawra R, Saluja M, Steer ML. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in Opossum. *Gastroenterology* 1993; 104: 853-861.
 8. Arendt T, Stoffregen C, Kloehn S, Monig H, Nizze H, Folsch UR. Santorini's duct-risk factor for acute pancreatitis or protective morphologic variant? Experiments in rabbits. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1997; 9: 569-573.
 9. 明石隆吉. ERCP 後膵炎の重症化機序 —EST 後膵炎, 胆石膵炎と比較して—. *膵臓*. 2001; 16: 83-94.
 10. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JB, Bjorkman DJ, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 425-434.
 11. Akashi R, Kiyozumi T, Tanaka T, Sakurai K, Oda Y, Sagara K. Mechanism of pancreatitis caused by ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 50-54.
 12. Cook LJ, Musa OA, Case RM. Intracellular transport of pancreatic enzymes. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 219: 1-5.
 13. Akashi A, Kiyozumi T, Jinnouchi K, Yoshida M, Adachi Y. Pancreatic sphincter precutting to gain selective access to the common bile duct: a series of 172 patients. *Endoscopy* 2004; 36: 405-410.
 14. Akashi A, Kiyozumi T, Sagara K. What are the recent trends in precut papillotomy?. *Gastroenterological Endoscopy* 2005; 47: 2623-2631.
 15. Yamamoto M, Saitoh Y. Severe acute pancreatitis in Japan. *J Hep Bil Pancr Surg* 1996; 3: 203-209.
 16. Sunamura M, Lozonschi L, Takeda K, Kobari M, Matsuno S. Criteria for diagnosis of acute pancreatitis in Japan and clinical implications. *Pancreas* 1998; 16: 243-249.
 17. Ranson JHC. Acute pancreatitis: surgical management. *The Pancreas* In: Go VLW, DiMagno EP, Gardner JD et al (ed). *Biology, Pathology and Disease*, 2nd edn New York: Raven Press, 1993; 637-648.
 18. Tsujino T, Komatsu Y, Isayama H, et al. Ulinastatin for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 376-83.
 19. 辻野 武, 伊藤由紀子, 中井陽介, ほか. ERCP 後膵炎に対するウリナスタチンの予防効果. *胆と膵* 2006; 27: 545-50.
 20. Cavallini G, Tittobello A, Frulloni L, et al. Gabexate for the prevention of pancreatic damage related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *N Eng J Med* 1996; 335: 919-23.
 21. Pezzili R, Miglioli M. Multicentre comparative study of two schedules of gabexate mesilate in the treatment of acute pancreatitis. *Italian Acute Pancreatitis Study Group. Dig Liver Dis*. 2001; 33: 49-57.
 22. Pezzilli R, Gabbriellini A, Labate AMM, et al. Does gabexate mesilate affect serum concentrations of acute phase proteins after endoscopic retrograde cholangiopancreatography examination? *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 851-5.
 23. 急性膵炎の治療. 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会(編): エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン 第2版. 金原出版(株), 東京, 2007; 91-127.
 24. Testoni PA, Mariani A, Masci E, et al. Frequency of post-ERCP pancreatitis in a single tertiary referral centre without and with routine prophylaxis with gabexate: a 6-year survey and cost-effectiveness analysis. *Dig Liver Dis* 2006;

- 38: 588-95.
25. Fujishiro H, Adachi K, Imaoka T, et al. Ulinastatin shows preventive effect on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in a multicenter prospective randomized study. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1065-9.
 26. Fujishiro H, Adachi K, Imaoka T, et al. Ulinastatin shows preventive effect on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in a multicenter prospective randomized study. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1065-9.
 27. Rudin D, Kiss A, Wetz RV, Sottile VM. Somatostatin and gabexate for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis prevention: Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jun 7; [Epub ahead of print].
 28. 南保俊雄, 大槻俊治, 神 義容, ほか. FUT-175 (Nafamostat mesilate) の生体内動態に関する研究. *基礎と臨床* 1984; 18: 467-488.
 29. 大澤信雄, 高橋靖雄, 土屋徳弘, ほか. Ulinastatin の生体内動態(1): ラット, マウスおよびウサギにおける静脈内投与後の生体内動態. *薬物動態* 1990; 5: 103-17.
 30. 李晶熙, 大野博之, 田中美鈴, ほか. Serine Proteinase 阻害剤としての Gabexate Mesilate と Nafamostat mesilate の酵素阻害スペクトルの相違について. *現代医療* 1987; 19: 179-87.
 31. 山里晃弘, 森雅 信, 三村 久, ほか. 正常犬および胃切除犬の胆嚢, オッジ括約筋, 十二指腸に対する gabexate mesilate (FOY) の効果. *J. Smooth Muscle Res* 1991; 27: 87-96.
 32. 明石隆吉. ERCP 後膵炎の重症化機序—EST 後膵炎, 胆石膵炎と比較して—. *膵臓* 2001; 16: 83-94.
 33. Akashi R, Kiyozumi T, Sagara K, et al. Mechanism of pancreatitis caused by ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 50-4.
 34. 明石隆吉, 清住雄昭, 相良勝郎, ほか. ERCP 後膵炎の重症化機序とその予防. *胆と膵* 2006; 27: 563-70.
 35. Binmoeller KF, Dumas R, Harris AG, et al. Effect of somatostatin analog octreotide on human sphincter of Oddi. *Dig. Dis. Sci* 1992; 37: 773-7.
 36. Poon RTP, Yeung C, Lo CM, et al. Prophylactic effect of somatostatin on post-ERCP pancreatitis: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 593-8.
 37. Ohashi A, Tamada K, Tomiyama T, et al. Epinephrine irrigation for the prevention of pancreatic damage after endoscopic balloon sphincteroplasty. *J gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 568-71.
 38. Gorelick A, Barnett J, Chey W, et al. Botulinum toxin injection after biliary sphincterotomy. *Endoscopy*. 2004; 36: 170-3.

G. 研究発表

1. 論文発表, 別添

2. 学会発表

- 1) 明石隆吉. 第17回日本消化器内視鏡学会四国セミナー. 胆・膵・乳頭部疾患の診断と治療—ERCP 後膵炎の予防を含めて—.
- 2) 明石隆吉. 第20回日本消化器結石診療研究会. EST 大切開法のコツと工夫.
- 3) 明石隆吉. 第42回日本成人病(生活習慣病)学会. 一般演題 消化器5 メタボリックシンドロームと膵機能.
- 4) 上田城久朗, 明石隆吉, 清住雄昭. 第75回日本消化器内視鏡学会総会. PD-7: ERCP 後膵炎の予防と対策.
- 5) 清住雄昭, 明石隆吉, 上田城久朗. 第75回日本消化器内視鏡学会総会. MVS-30: EST 大切開法のコツと工夫—十二指腸憩室内乳頭例を中心に—.
- 6) 上田城久朗, 明石隆吉, 大内田義博, 清住雄昭. 第91回日本消化器病学会九州支部例会. 第85回日本消化器内視鏡学会九州支部例会. シンポジウム2: 九州地区での消化器内視鏡トレーニングの工夫と取り組み. S2-15: ERCP 習得のための教育システム.

- 7) 中原和之, 明石隆吉, 上田城久朗, 清住雄昭. 第44回日本胆道学会学術集会. ワークショップ3: 胆道へのアプローチ困難例に対する工夫. W3-7: 通常型パピロトームによるプレカッティング—膵管括約筋切開術.
- 8) 中原和之, 清住雄昭, 上田城久朗, 陣内克紀, 山之内健伯, 田村文雄, 宮本英明, 堤 英治, 明石隆吉. 第86回日本消化器内視鏡学会支部例会. 第92回日本消化器病学会支部例会. ワークショップ1: W1-010 ERCP 関連膵炎高危険群における膵管ステント留置の有用性—プレカット症例を中心に—.
- 9) 宮本英明, 中原和之, 上田城久朗, 清住雄昭, 陣内克紀, 山之内健伯, 田村文雄, 堤 英治, 明石隆吉. 第86回日本消化器内視鏡学会支部例会. 第92回日本消化器病学会支部例会. 総胆管結石に対して non-EST/EBD 施行後に重症膵炎を起した1例

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

当院における重症急性膵炎の治療成績，死亡例の臨床像

研究報告者 桐山勢生 大垣市民病院消化器科 医長

共同研究者

熊田 卓，谷川 誠，金森 明（大垣市民病院消化器科）

【研究要旨】

今回，現在の実地臨床病院における重症急性膵炎に対する治療の現状と限界を明らかにするため，大垣市民病院において1986年以降に経験された重症急性膵炎自験例114例の治療成績と死亡例の臨床像を調査検討した．重症度の内訳は重症度Ⅰ：94例(82.4%)，Ⅱ：13例(11.4%)，最重症7例(6.1%)であった．重症急性膵炎114例中死亡例は18例15.8%で，重症度Ⅰの死亡率は7.4%(7/94例)，重症度Ⅱでは46.2%(6/13例)，最重症では71.4%(5/7例)であった．死亡例の平均年齢は64.6歳(24～93歳)で，18例中5例が85歳以上の超高齢者であり，特に3例は90歳以上の超高齢者であった．この3例を除く15例の死亡例で8例53.3%が多臓器不全によるものであり，残りの7例46.7%が膵周辺の腹腔内臓機の合併症によるものであった．さらに3例は，来院後治療に対する反応がなく急速に病状が悪化し5日以内に死の転帰となっていた．重症急性膵炎の治療の原則は，循環血液量の低下を補う十分な輸液，ICUでの全身管理とされ，これにより重症度Ⅱでも半数は救命できるといえる．しかし，依然として最重症の予後は不良であり，なかには全く治療に反応せずに電撃的な経過で死に至った症例も経験された．

A. 研究目的

近年，重症急性膵炎の予後は，適切な輸液管理を中心とした集中治療により改善されてきているが，依然として良性疾患でありながら不幸な転帰となる症例は少なくない．今回，現在の実地臨床病院における重症急性膵炎に対する治療の現状と限界を明らかにするため，大垣市民病院・自験例での死亡例の検討を中心に重症急性膵炎の治療成績を検討し報告する．

B. 研究方法

1986年以降に当院で経験された急性膵炎474例中，厚生労働省重症度判定基準にて重症と判定された114例(24.1%)を対象に，その治療成績と死亡例の臨床像を調査した．なお，今回使用した重症度判定基準は，本年度改訂される以前の旧重症度判定基準を用いた．

(倫理面への配慮)

調査にあたっては，プライバシー保護のため患者氏名を用いず，ID番号，年齢，性別で患者の同定を行なった．

C. 研究結果

重症度の内訳は重症度Ⅰ：94例(82.4%)，Ⅱ：13例(11.4%)，最重症7例(6.1%)であり，膵炎の成因別には，アルコール性43例，胆石性33例，特発性31例，その他7例であった．なお，114例中3例は90歳以上の超高齢者であったが，いずれもICUでの集学的治療などの積極的な治療は希望されなかったため治療成績の検討からは除外した．

1. 重症急性膵炎の治療成績

重症急性膵炎114例中死亡例は18例15.8%であった．死亡率と年齢には関連はみられなかったが，81歳以上の高齢者では死亡率が高かった．また，成因別には，アルコール性・11.6%(5/43)，胆石性・15.2%(5/33)，特発性・25.8%(8/31)で，当院自験例では特発性で死亡率が高い傾向がみられた．

1) 重症度別にみた治療成績

重症度Ⅰの死亡率は7.4%(7/94例)，重症度Ⅱの死亡率は46.2%(6/13例)，最重症の死亡率は71.4%(5/7例)であった．(図1)なお，早期合併症とされる全身の重要臓器不全をきたし

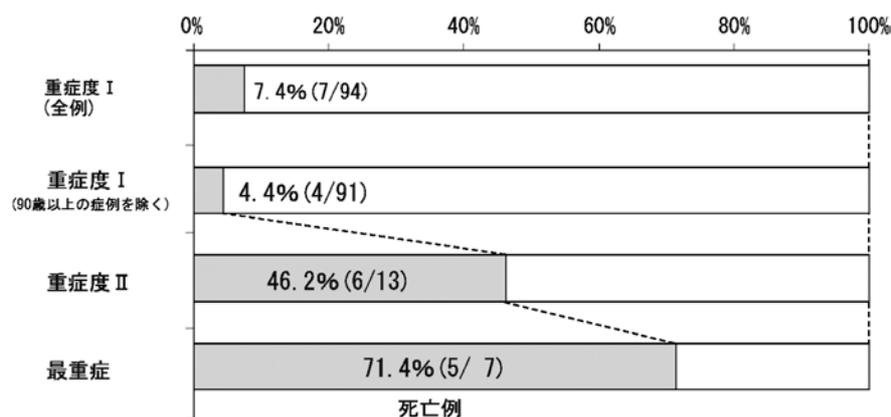


図 1 重症度別にみた死亡率

表 1 膵炎合併症と死亡率

	n =	死亡率
全身臓器不全	23	52.2% (12/23)
→膵局所合併症(-)	16	68.8% (11/16)
膵局所合併症	20	40.0% (8/20)
全身臓器不全(+)	13	38.5% (5/13)
〃 (-)	7	42.9% (3/ 7)
[内訳]		
膵膿瘍		9
膵仮性嚢胞(感染, 出血, 増大)		4
感染性膵壊死		3
腸管壊死		3
腹腔内出血		1
他病死(急性肺炎)	1	

表 2 重症急性膵炎(n=114)に対する治療法の選択とその死亡率

ICUでの全身管理	21(18.4%)	13(61.9%)
[特殊治療]		
蛋白分解酵素阻害剤・抗生剤の動注療法	15(13.2%)	7(42.1%)
CHDF	14(12.3%)	9(64.3%)
腹膜灌流	3(2.6%)	2(66.7%)
(膵炎合併症に対する)手術	11(9.6%)	3(27.3%)
[死亡例(n=15)における特殊治療]		
ICUでの全身管理		13(86.7%)
蛋白分解酵素阻害剤・抗生剤の動注療法		7(46.7%)
CHDF		9(60.0%)
腹膜灌流		2(13.3%)

た症例は21例であったが、その内10例(47.6%)が死亡、一方、後期合併症とされる膵局所合併症は20例にみられ、その内8例(40.0%)が死亡していた。(表2)

2) 治療内容とその治療成績

重症急性膵炎111例に対して施行されていた治療をみると、ICUでの全身管理は21例(18.4%)に行われていたが、その13例(61.9%)は死の転帰となっていた。また、特殊療法として蛋白分解酵素阻害剤・抗生剤の動注療法が15例27.0%に行われていたが、その7例(42.1%)が死亡、CHDFは14例13.5%に行われていたが、9例(64.3%)が死亡していた。(表1)

2. 重症急性膵炎・死亡例の臨床像

1) 年齢, 成因, 重症度

平均年齢は64.6歳(24~93歳)で、18例中5例が85歳以上の超高齢者であった。成因別にみると、特発性と特発性が最も多く8例(53.3%)で、そしてアルコール性ならびに胆石性が、各々5例(33.3%)であった。重症度別に

みると、重症度 I, II が各々4例(26.7%), 6例(40.0%), そして最重症が5例(33.3%)であった。(図2)

2) 治療内容

15例中13例(86.7%)ではICUでの全身管理が行われ、特殊療法として蛋白分解酵素阻害剤・抗生剤の動注療法が7例46.7%に、CHDFは9例60%, 腹膜灌流が2例13.3%に施行されていた。(表1)

3) 膵炎合併症

重症急性膵炎死亡例15例中8例53.3%が多臓器不全によるものであり、残りの7例46.7%が膵周辺の腹腔内蔵機の合併症によるものであった。重症度別にみると最重症では、8割が全身の臓器不全による死亡であったのに対し、重症度 I では75%が膵局所の合併症によるものであった。最重症例に対しては現在でも発症早期における MOF に対する治療成績には限界があるといえる。(図3)

4) 臨床経過

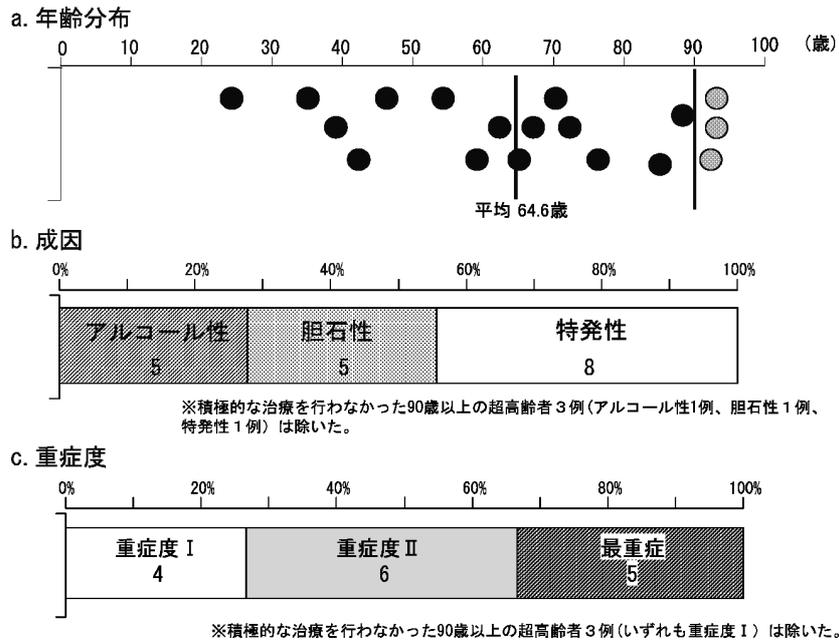


図2 重症急性膵炎・死亡例の臨床像

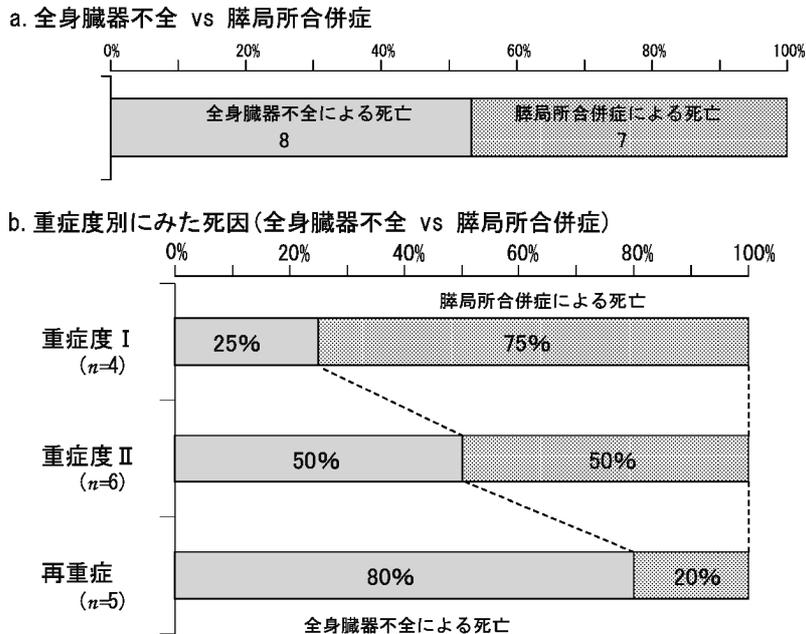


図3 重症急性膵炎死亡例の臨床像(2)：膵炎合併症

死亡までの日数をみると平均46.1日(1~197日)であった。なお、積極的な治療を行わなかった90歳以上の超高齢者は重症度Iであったが2例は3日以内に死亡していた。15例中10例は1ヶ月以内に死亡していたが、その内3例では大量輸液、ICUでの呼吸循環管理、CHDFや動注療法などの特殊治療に対する反応が全くみられず、5日以内に死の転帰となり急激な経過となっていた。(図4)その代表的な2例の臨床経過の概略を図5、6に示す。

D. 考察

実地臨床病院である当院の重症急性膵炎の死亡率は15.8%で、重症度II(Stage 3)でも半数は救命されていた。近年、急性膵炎の診療ガイドライン¹⁾が刊行され、十分な補液を中心とした初期の基本的治療の重要性が広く認識され、さらに重症度判定に基づいた搬送基準も示されて適切に高次専門医療施設に搬送されICUでの全身管理が適切に行われるようになっていく。わが国の急性膵炎の実態調査によると、1988年度の全国調査²⁾では、重症例の死亡率は

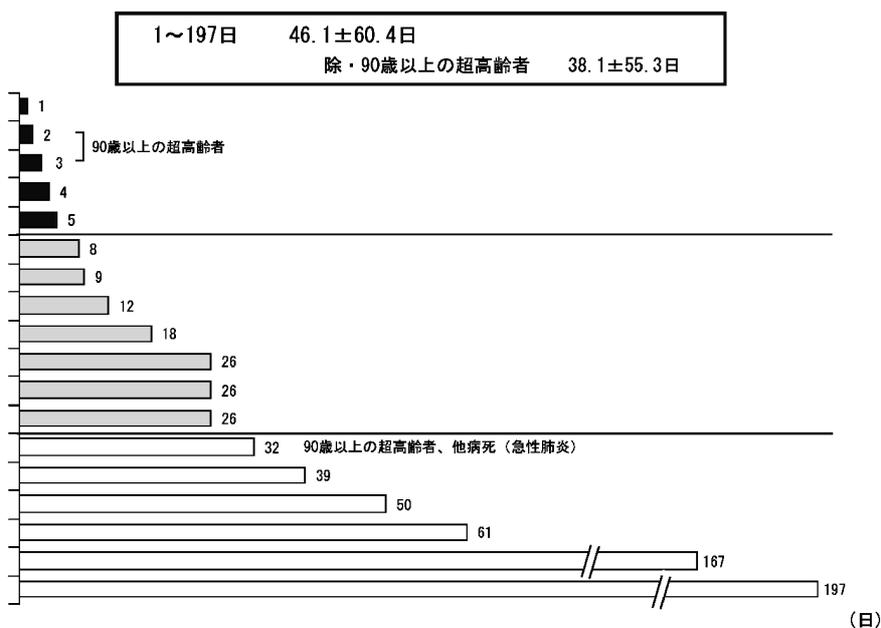


図4 死亡までの在院日数

症例：65歳・男性、アルコール性膵炎

主訴：心窩部痛

既往歴：急性膵炎(3年前)

臨床経過：

発症後経過時間	来院後経過時間
0	
11	0
12.5	1.5
14.5	3.5
15	4.5
27.5	16.5
28	17

図5 治療に対する反応が全くみられず急激に死の転帰に至った症例(図4・症例1)

症例：65歳・男性、特発性膵炎

主訴：心窩部痛

臨床経過：

発症後経過時間	来院後経過時間
0	
7	0
29	22
36	29
40	33
49	42
64	57

図6 治療に対する反応が全くみられず急激に死の転帰に至った症例(図4・症例4)

30%であったが、2000年度の全国調査³⁾では21%に、さらに2003年度⁴⁾では8.9%と報告され、重症膵炎の死亡率は確実に低下している。おそらく、この死亡率低下は、適切な治療の普及により重症度Ⅱまでの症例に対する治療成績が改善していることによると考えられる。しかし、一方で最重症の死亡率は71.4%と依然とし

て高率であり、なかには発症早期から適切に基本的治療を開始してICUでの全身管理を行っても、全く反応がみられずに電撃的な経過で死に至った症例も経験された。特に、初期の十分な輸液によっても治療に反応がみられず血圧が維持できない症例がみられ、このような症例は現在でも極めて予後が不良と言える。輸液や呼吸

循環管理を中心にした集中治療は広い意味では対症療法といえる。さらなる予後の改善には急性膵炎の重症化機序に直接作用する有効な治療法の確立が望まれる。

野 聡, 渥美裕之, 荒川恭宏. 当院における重症急性膵炎の治療成績—死亡例の検討を中心に—. 第39回日本膵臓学会大会, 横浜, 2008年7月30日.

E. 結語

現在においても, 急性膵炎に対する治療のコンセンサスとされている, 十分な輸液等の初期の基本的治療, ICUでの全身管理を行っても救命し得ない重症膵炎があると考えられる。

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

F. 参考文献

1. 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会編: エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン [第2版], 金原出版, 東京, 2007.
2. 山本正博. わが国における重症急性膵炎の臨床統計. 齊藤洋一編, 日本における重症急性膵炎診断と治療の手びき, 国際医書出版, 東京, 1991, p11-26.
3. 小川道雄, 広田昌彦, 跡見 裕, 他. 急性膵炎の実態調査. 厚生労働省特定疾患対策事業 重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班. 平成12年度研究報告書. 2001. p17-32.
4. 大槻 眞. 急性膵炎全国疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究. 平成16年度総括・分担研究報告書. 2005. p56-62.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 桐山勢生, 熊田 卓, 谷川 誠, 金森明. 胆石性急性膵炎の診療における診療ガイドライン改訂版の問題点とその運用. 胆と膵 2008; 29: 293-300.
- 2) 桐山勢生. 内科必携画像診断 Imaging Revolution II. 消化器 急性膵炎・慢性膵炎. 内科: 2008; 101: 1174-1178.
- 3) 桐山勢生. 胆石性急性膵炎の診断と治療. 下瀬川徹編. 膵疾患へのアプローチ. 中外医学社. 東京. 2008: 49-57.

2. 学会発表

- 1) 桐山勢生, 熊田 卓, 曾根康博, 谷川 誠, 久永康弘, 豊田秀徳, 金森 明, 中

