

MM: nafamostat mesilate, CAI: continuous arterial infusion

図 5. 臨床経過 (文献6) より引用改変)

ま と め

当科における急性膵炎治療成績を分析, 報告し, さらに double catheter を用いた動注療法について報告した。

参 考 文 献

- 1) Ranson JHC, Balthazar E, Caccavale R, et al. Computed tomography and prediction of pancreatic abscess in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1985; 201: 656-65.
- 2) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE-II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-29.
- 3) 武田和憲, 松野正紀, 砂村真琴, 他. 実験的急性膵炎に対するトリプシン阻害剤持続動注療法の効果. *膵臓* 1987; 2: 27-34.
- 4) Takeda K, Matsuno S, Sunamura M, et al. Surgical aspect and management of acute necrotizing pancreatitis: resent results of a cooperative national survey in Japan. *Pancreas* 1998; 16: 312-22.
- 5) Takeda K, Matsuno S, Sunamura M, et al. Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotics in acute necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1996; 171: 394-8.
- 6) 吉田雅博, 高田忠敬, 安田秀喜, 他. Double catheter 法による膵酵素阻害剤・抗生剤持続動注療法が有効であった重症急性膵炎の1例. *膵臓* 1999; 14 (in press).
- 7) Beger HG: Surgical management of necrotizing pancreatitis. *Surg Clin North Amer* 1989; 69: 529-49.
- 8) 武田和憲, 砂村真琴, 松野正紀. 急性壊死性膵炎に対する膵酵素阻害剤および抗生物質持続動注療法の有用性と適応. *外科治療* 1994; 71: 655-60.
- 9) 川崎君王, 有村佳昭, 平田博巳, 他. 蛋白分解酵素阻害剤メシル酸ナフモスタットの動注療法が奏効した急性重症膵炎の1例. *日消誌* 1996; 93: 588-93.
- 10) 原 歩, 伊藤 貴, 吉岡政洋, 他. 蛋白分解酵素阻害剤の持続動注療法が奏効した重症急性膵炎の1例. *日消誌*

1994 ; 91 : 2021-5.

- 11) 水本龍二, 大藤正雄, 高田忠敬, 他。急性膵炎の診断基準・重症度判定基準の再検討 (画像診断の評価も含めて), 厚生省特定疾患難治性膵疾患研究班平成二年度研究報告書。1991 ; 43-58.
- 12) Yasuda H, Takada T, Amano H, Yoshida M, Ando H, Miyakawa S. Diagnosing acute pancreatitis and assessing its severity by enhanced computed tomography : correlations with Ranson's assessment method. J Hep Bil Pancr Surg 1996 ; 13 : 234-49.

重症急性膵炎の推移と膵酵素及びサイトカインの動態

研究報告者 竹田 喜信
大阪医科大学第二内科
共同研究者 塩崎 道明

要旨：重症急性膵炎2例（死亡例と生存例各1例）において、経時的に TAP, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, 好中球エラスターゼを測定した。TAP, TNF- α , IL-1 β は膵内トリプシン活性化や膵局所での侵襲の程度を表す早期の重症化マーカーとして有用であった。一方、IL-6, IL-8 や好中球エラスターゼは全身状態の重症度の推移とよく相関していた。これらを制御する治療が MOF への進展を阻止して救命率のさらなる向上につながるものと思われる。

目 的

血中膵酵素の逸脱の程度は急性膵炎の重症度を反映するものではないことは周知のことである。重症急性膵炎における治療方法の選択判断の基準となる重症化マーカーの開発や臨床評価が待ち望まれる。そこで、重症急性膵炎症例の検体を用いて、血漿及び尿中 TAP, 血清中 TNF- α , IL-1 β , IL-6, 血漿中 IL-8, 好中球エラスターゼなどの重症化マーカーを測定し、入院時の重症度評価と臨床経過におけるその意義を検討した。

対 象 と 方 法

症例1は56歳の大酒家男性で、アルコール性慢性膵炎の初回急性増悪発作として重症急性膵炎を発症した。膵仮性嚢胞が形成され嚢胞内出血をきたし、第30病日には経皮的ドレナージ、第31病日には開腹ドレナージが施行されたが、第35病日に敗血症とDICにより死亡した。

症例2は46歳男性で、飲酒を誘因とすることなく重症急性膵炎を発症し、入院時著明な高脂血症が認められた。第4病日には両側胸水と無気肺が進行したので、第5病日以降血液浄化療法を施行することにより救命することができた。

これらの2症例の臨床経過のポイントとなった時点において検体を採取して、活性化トリプシンのマーカーである血漿及び尿中 TAP, 炎症性サイトカインである血清中 TNF- α , IL-1 β , IL-6, 血漿中 IL-8, 活性化好中球のマーカーである血漿中好中球エラスターゼを測定した。

結 果

症例1は、TNF- α や IL-1 β は測定感度以下で経過したが、その他のマーカーは全て入院時には明らかに高値であった。とくに血中 TAP が著明高値を持続し経過した。IL-6, IL-8 や好中球エラスターゼは臨床経過における全身状態の重症度の推移とよく相関していた。しかし、治療によってもそれらの増

加は抑制されることなく死亡に至った (表1)。

症例2は,入院時には血中TAP以外のマーカーは全て明らかに高値であった。しかし,IL-1 β 以外のマーカーは全て治療によりすみやかに低下がみられ救命することができた。急性膵炎重症化の阻止を目的として炎症性サイトカインをはじめとする humoral mediator を除去する血液浄化療法の意義が認識された (表2)。

表1 Case 1

		DAY3	DAY7	DAY20	DAY22	OPE ↓ DAY30	DAY34
Plasma TAP	(n mol/ l) (<0.3)	9.9	10.0	5.6	2.8	7.3	0.9
Urinary TAP	(n mol/ l) (<0.3)	1.5	<0.3	1.5	1.4	—	—
Serum TNF- α	(pg/ml) (<4.0)	<4.0	<4.0	<4.0	<4.0	<4.0	<4.0
Serum IL-1 β	(pg/ml) (<10.0)	<10.0	<10.0	<10.0	<10.0	<10.0	<10.0
Serum IL-6	(pg/ml) (<25)	31.5	<25.0	<25.0	39.2	58.6	55.0
Plasma IL-8	(pg/ml) (3.0~10.0)	6.8	16.3	11.8	13.8	24.7	27.1
Plasma PMN-Elastase	(μ g/ l) (21~165)	312	113	205	347	233	440

表2 Case 2

		DAY2	DAY5*	DAY6**	DAY22
Plasma TAP	(n mol/ l) (<0.3)	<0.3	<0.3	<0.3	<0.3
Urinary TAP	(n mol/ l) (<0.3)	3.3	0.6	<0.3	<0.3
Serum TNF- α	(pg/ml) (1.5~12.0)	2.87	6.53	3.57	4.26
Serum IL-1 β	(pg/ml) (<0.567)	3.62	2.48	1.78	1.10
Serum IL-6	(pg/ml) (<25)	440	32	45	5
Plasma IL-8	(pg/ml) (<10.0)	38.7	12.0	18.0	<10.0
Plasma PMN-Elastase	(μ g/ l) (21~165)	430	301	262	179

* ; after LDL-apheresis

** ; after Plasma Exchange

考 察

TAP はトリプシノーゲンがエンテロキナーゼによりトリプシンに活性化される際に遊離されるペプチドである¹⁾。また、TNF- α 、IL-1 β は炎症という侵襲によって臓局所に最初に誘導される一次性サイトカインである。IL-6 は一次性サイトカインの刺激により誘導され好中球の活性化や肝での CRP 産生などを担い²⁾、IL-8 も好中球の遊走を刺激する二次性サイトカインである³⁾。以上の高サイトカイン血症による SIRS では、活性化した好中球が血管内皮細胞を介して遠隔重要臓器に集積し、放出されたエラスターゼなどの作用により組織破壊を起こし MOF に至るわけである⁴⁾。

今回、詳細に検討した 2 症例においても、まず、TAP や一次性サイトカインは、膵内トリプシン活性化や臓局所での侵襲の程度を表す早期の重症化マーカーとして有用であることが認識された。二次性サイトカインは、一次性サイトカインの刺激から好中球活性化までの mediator として重要な位置を占めると考えられる。好中球から放出されるプロテアーゼや活性酸素などの作用によって組織破壊に至るので、好中球エラスターゼは MOF のマーカーの一つになりうる可能性がある。

最近、重症急性膵炎の治療に動注療法や血液浄化療法が導入され有効性が報告されている。プロテアーゼインヒビターの大量静注療法の意義については、膵内トリプシン活性化の阻害のみならず、二次性サイトカイン活性や好中球活性化の制御という意味からも広く受け入れられている⁵⁾。

本報告を通じて、TAP や一次性サイトカインの上昇により重症化を早期に察知した上で、二次性サイトカインや顆粒球エラスターゼを追跡してそれらを制御する治療が、SIRS から MOF への進展を阻止して救命率のさらなる向上につながるものと思われる。

結 語

TAP、炎症性サイトカインや好中球エラスターゼの経時的な変化の追跡は、急性膵炎の重症度の評価やその推移と予後を検討する上で有用である。

参 考 文 献

- 1) Gudgeon AM, et al. Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis. *Lancet* 1990; 335: 4-8.
- 2) Heath DI, et al. Role of interleukin-6 in mediating the acute phase protein response and potential as an early means of severity assessment in acute pancreatitis. *Gut* 1993; 34: 41-5.
- 3) Gross V, et al. Interleukin-8 and neutrophil activation in acute pancreatitis. *Eur J Clin Invest* 1992; 22: 200-3.
- 4) 小川道雄. 急性膵炎の病態と重症化機序. *外科診療* 1994; 36: 1209-15.
- 5) 広田昌彦, 他. 重症急性膵炎の重症化および治療におけるプロテアーゼとプロテアーゼインヒビターの意義. *Surgery Frontier* 1998; 5: 113-21.

糖尿病状態から評価した重症急性膵炎

研究報告者 中村 光 男

弘前大学第三内科

共同研究者 長谷川 範 幸 松 井 淳 小 川 吉 司

要旨：我々は糖尿病状態での急性膵炎における重症度と膵内分泌動態について検討した。空腹時血糖と重症度の関係は、糖尿病先行急性膵炎の方がより高血糖を認め、発症早期から糖尿病性ケトアシドーシスを併発することが多かった。内因性インスリンは糖尿病非先行重症急性膵炎で過剰分泌を、糖尿病先行重症急性膵炎では低下を認めた。グルカゴン分泌については、糖尿病先行急性膵炎では発症早期には分泌亢進を認めた。また、糖尿病の有無を問わず血糖コントロールには、早期から大量のインスリンが必要であった。重症急性膵炎における血糖上昇の機序として急性膵炎による(1)カウンターホルモンの上昇(2)サイトカインの大量放出(3)インスリン抵抗性(4)ランゲルハンス島 β 細胞障害の可能性がある。糖尿病の存在は急性膵炎の予後を悪化させる因子であり、急性膵炎重症度判定において糖尿病の存在を加味する必要がある。

はじめに

厚生省難治性膵疾患研究班急性膵炎重症度判定基準項目の一つに空腹時血糖がある。急性膵炎入院時検査所見中、空腹時血糖 200mg/dl 以上における死亡率は 30.0% と高率である¹⁾。しかし、糖尿病を有している患者が急性膵炎を発症したときには、すでに高血糖状態のことが多く存在する²⁾。したがって、糖尿病患者における重症化および予後に関しては、糖尿病を有していない急性膵炎と異なることが予想され、糖尿病であることを加味する必要がある。さらに、急性膵炎を契機に糖尿病性ケトアシドーシスを合併する重篤な病態が存在するため、内分泌学的立場から急性膵炎時の内因性インスリンや血中グルカゴン、及びインスリン投与量の変動などについて検討が必要である。

目的

糖尿病の有無による急性膵炎時の空腹時血糖と重症度の相関について、さらに内因性インスリン分泌量、インスリン投与量、血中グルカゴン値の経時的变化を検討し、急性膵炎時の内分泌・代謝動態を検討する。

対象

当教室および関連施設で経験した急性膵炎（慢性膵炎急性増悪を含む）69例のうち血糖測定を行っていた57例及び、入院経過中に内因性インスリン分泌量、血中グルカゴン値、投与インスリン量について経時的に分析できた3例を対象にした。

結 果

初診時の空腹時血糖と重症度の関係については(図1), 糖尿病先行のない急性膵炎では空腹時血糖が200mg/dl以上で重症化(空腹時血糖以外の項目が陽性)を認めた(50%)。一方, 糖尿病先行急性膵炎では, 空腹時血糖が500mg/dl以上で重症化(空腹時血糖以外の項目が陽性)を認めた(100%)。

また, 入院経過中に内因性インスリン分泌量, 血中グルカゴン値, 投与インスリン量について経時的に分析できた3症例については各症例について以下に検討した。

症例1 37歳 男性(糖尿病先行のない重症急性膵炎)

本症例はアルコールが原因と考えられる急性膵炎である。平成10年1月飲酒後上腹部痛を主訴に来院。血清アミラーゼ250U/l, 来院時血糖177mg/dlを認め入院となった。初診時急性膵炎重症度スコア0点(CT grade II)であった。第2病日になり初診時急性膵炎重症度スコア19点(CT grade V), 第3病日には21点(CT grade V)となり(空腹時血糖165mg/dl)人工呼吸器管理, 持続式緩徐式血液濾過法, 腹膜灌流法, インスリン持続注入法を併用しその後軽快した。入院時HbA1cは不明であるが, 発症3月後には75gOGTTで正常反応を認めた(図2)。

症例2 24歳 男性(糖尿病先行重症急性膵炎 4日目からインスリン導入)

本症例は高脂血症が原因と考えられる急性膵炎である。糖尿病は19歳時に指摘されたが放置。平成8年2月上腹部痛を主訴に某院来院。血清アミラーゼ618U/l, 血清中性脂肪2303mg/dl, 3-ヒドロキシ酪酸1610umol/l, 来院時血糖317mg/dl, HbA1cは12.9%を示し入院となった。初診時急性膵炎重症度スコア6点(CT grade III)であった。空腹時血糖は300mg/dl台であったが, インスリン持続注入法なしに治療していたところ第3病日に糖尿病性ケトアシドーシスを併発し, 第4病日からインスリン

BS(mg/dl)	~200	~300	~400	~500	500~
急性膵炎	36(2)	2(1)	1(1)	0	0
糖尿病先行 急性膵炎	1	2	2	0	5(4)
慢性膵炎	7	1	0	0	0

() は重症急性膵炎

図1. 急性膵炎患者初診時の血糖値

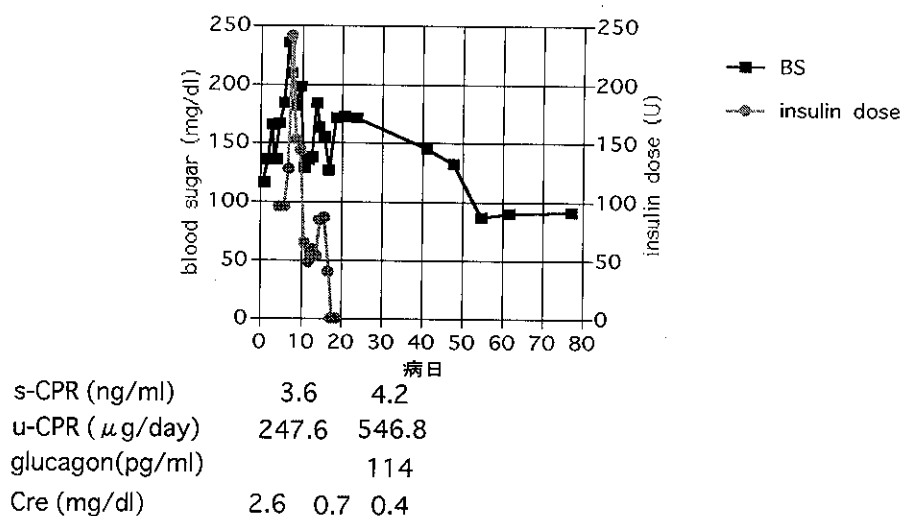


図2. 糖尿病非先行重症急性膵炎の経過

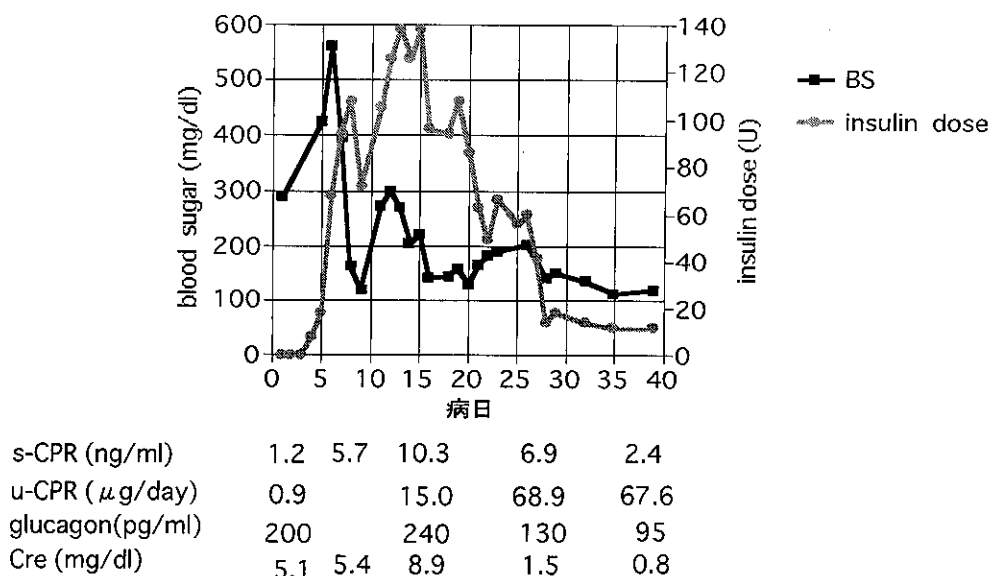


図3. 糖尿病先行重症急性膵炎の経過 (第4病日からインスリン使用)

持続注入法開始となった。第5病日に当科転科，転科時急性膵炎重症度スコア-13点(CT grade III 空腹時血糖594mg/dl)であった。その後ICUで全身管理及びHD療法併用し軽快している(図3)。

症例3 29歳 男性(糖尿病先行重症急性膵炎 早期からインスリン導入)

本症例は成因不明の急性膵炎である。糖尿病は24歳時に指摘されたが放置。平成9年1月上腹部痛を主訴に某医受診，血糖500mg/dlを指摘され当院紹介となった。来院時血清アミラーゼ277U/l，血糖値913mg/dl，HbA1cは12.4%，さらに糖尿病性ケトアシドーシスを併発していたため入院し全身管理

及びインスリン持続注入法を開始した。当院初診時急性膵炎重症度スコア6点(CT grade III)であった。第3病日には急性膵炎重症度スコア0点(CT grade I)となりその後軽快した(図4)。

内因性インスリンについて

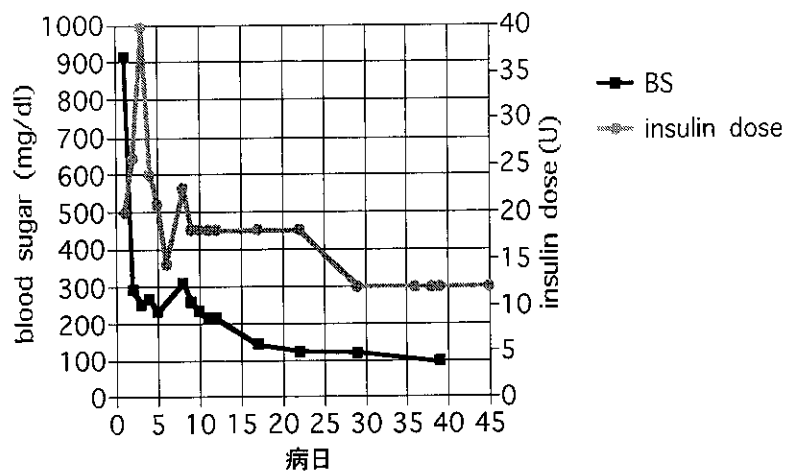
糖尿病の先行のない重症急性膵炎では、内因性インスリン(尿中C-peptide)は、発症早期から過剰分泌(247.6 μ g/day)を認め正常上限(正常42~79 μ g/day)の3.5倍の上昇を認めた。さらに、膵炎が鎮静化しインスリン療法離脱後も約7.5倍の分泌を認めた(図2)。一方、糖尿病先行重症急性膵炎では内因性インスリンは発症早期から低下(尿中C-peptide 0.9 μ g/day, 血中C-peptide 1.2ng/ml)を認め膵炎鎮静後も、尿中C-peptideは低下~正常範囲内の分泌であった(図3)。しかし、2症例ともにインスリン療法は離脱できなかった。

インスリン投与量について

糖尿病の有無にかかわらず、血糖値を100~200mg/dlに維持するためには大量のインスリンを必要とする(1日の最大インスリン投与量は、症例1で250単位 症例2で140単位 症例3で40単位)。しかし、糖尿病の先行のない重症急性膵炎例では第17病日にはインスリン療法からの離脱が可能であった(図2, 3, 4)。

グルカゴン分泌について

糖尿病の先行しない重症急性膵炎では発症早期にグルカゴンの測定は行っていないので言及できなかった。糖尿病先行急性膵炎では、発症早期に正常上限(正常40~180pg/ml)の1.1~1.4倍の分泌を認めていた(図3, 4)。しかし、急性膵炎鎮静後にはグルカゴン分泌は正常範囲内であった。



s-CPR (ng/ml)	2.0	1.8
u-CPR (μ g/day)		20.9 22.4
glucagon(pg/m)	260	
Cre (mg/dl)	1.5	0.7 0.7

図4. 糖尿病先行重症急性膵炎の経過(第1病日からインスリン使用)

考 察

当教室において経験した57症例について糖尿病の先行しない急性膵炎では、空腹時血糖200mg/dl以上で重症化(空腹時血糖以外の項目が陽性)を認めた。一方、糖尿病先行急性膵炎では空腹時血糖500mg/dl以上で重症化(空腹時血糖以外の項目が陽性)を認め、糖尿病先行重症急性膵炎では、発症早期から糖尿病性ケトアシドーシスを併発することがまれではなかった。急性膵炎重症度判定基準と糖尿病性ケトアシドーシス血液所見においては、Bese excessの低下、BUN、Creの上昇、空腹時血糖の上昇が共通項目に挙げられ、また、これらの因子は病態の増悪因子(重症度の指標)として重要と考えられる。糖尿病の存在は急性膵炎発症時における代謝障害を助長し、急性膵炎の予後を悪化させる一つの因子であると考えられる。したがって、急性膵炎においては、早期からのインスリン導入による血糖の良好なコントロールが重要である²⁾と考える。一方、糖尿病先行重症急性膵炎においては血糖値を考慮すると内因性インスリン分泌は低下していた。また、糖尿病の有無にかかわらず良好な血糖コントロールを維持するためには、入院早期から大量のインスリンが必要であることが判明した。重症急性膵炎における血糖上昇の機序として(1)急性膵炎自体によるストレスにともなうカウンターホルモンの上昇^{4,5)}(2)全身性炎症性変化にともなうサイトカインの大量放出(3)全身性炎症性変化にともなうインスリン抵抗性(4)急性膵炎によるランゲルハンス島 β 細胞障害の可能性⁶⁾がある。今回提示した糖尿病の先行のない重症急性膵炎では内因性インスリン分泌は発症早期から鎮静化に至るまで過剰分泌を認めた。しかし、発症早期において大量のインスリン投与を必要としたことは前述(1)~(3)の存在を示唆すると考えられた。一方、(4)については、広範な壊死性膵炎に陥った際ランゲルハンス島が減少・消失し、内因性インスリン分泌は低下すると考えられる。

今後、さらに多くの重症急性膵炎症例での膵内分泌・代謝動態を把握し前述した可能性について明らかにする必要があると考えらる。糖尿病の存在は急性膵炎の予後を悪化させる因子であり、急性膵炎重症度判定においては糖尿病であることを加味する必要がある。

参 考 文 献

- 1) 松野正紀編. 難病・重症急性膵炎. 診療の手引き. 医学図書出版, 1997.
- 2) 中村光男他. 急性膵炎経過中の糖代謝異常. 肝胆膵 1990; 20: 215-22.
- 3) 齋藤洋一編. 日本における重症急性膵炎. 診断と治療の手引き. 国際医書出版, 1990.
- 4) Donowitz M, Hendler R, Spiro HM, et al. Glucagon secretion in acute and chronic pancreatitis. Ann Intern Med 1975; 83: 778-81.
- 5) Paloyan E, Paloyan D, Harper PV. The role of glucagon hypersecretion in the relationship of pancreatitis and hyperparathyroidism. Surgery 1967; 62: 167-73.
- 6) Warren KW, Fallis LS, Barron J. Acute pancreatitis and diabetes. Ann Surg 1949; 132: 1103-10.

急性膵炎における Evidence-Based Medicine (EBM) :

1. 血清 PSTI 値に関する Bayesian analysis

研究報告者 野田 愛司
愛知医科大学第三内科

共同研究者 泉 順子 村山 英生

要旨 : Evidence-Based Medicine (EBM) の手法を用いて、急性膵炎における血清 PSTI 値に関する Bayesian analysis を行った。その理由は、急性膵炎発症後約 2 週間で腹部自覚症状の消失、血清 PSTI 値の正常化および膵酵素の正常化ないし著しい低下にもかかわらず、腹部 CT 所見が grade 3 から grade 4~5 にアップした症例の病態を把握 (理解) するためであった。検査前確率と検査後確率のカーブは、層別化した血清 PSTI 値が高くなるにしたがって、左上コーナーに移動し、“SpPin”を示した。一方、血清 PSTI 値が正常の場合、カーブは45°の対角線より下にあった。すなわち、検査前確率が高くても、検査後確率 (膵炎である確率) は著しく低かった。したがって、本症例の2週間後の炎症の主座は膵ではなく膵外にあると考えられた。このように、EBM は病態の把握に迷うような時 (gray zone) に有用である。

はじめに

検査結果や病態の解釈に迷う時、いわゆる“gray zone”では Evidence-Based Medicine (EBM) における臨床疫学的手法は有用である。我が国でも次第に EBM の認識が深まり、厚生省も EBM に基づく治療ガイドラインの作成に着手しようとしているが、消化器領域における EBM はいまだ五里霧中の状態である。今回、急性膵炎例の病態把握のために、血清 PSTI 値に関する Bayesian analysis を行ったので報告する。

対象ならびに方法

1) 症例

56歳、男性。非アルコール性急性膵炎。平成7年10月31日、心窩部痛出現。一時軽減するも翌11月1日悪心を伴って腹痛が増強したため、当院に入院した。入院時の重症度判定は中等症であり、型のごとく治療を行った。腹痛は入院4日後より軽減し、血液諸検査成績は2週間後には正常ないしほぼ正常となり、腹痛は消失した (図1)。しかし、腹部 CT 所見は入院時 grade 3 あったが (図2 A)、経過とともに grade 4~5 とアップした (図2 B : 4日後, 図2 C & D : 17日後)。このような病態 (discrepancy の出現) の解釈のために、acute phase reactant である血清 PSTI 値を用いて Bayesian analysis¹⁾ を行った。

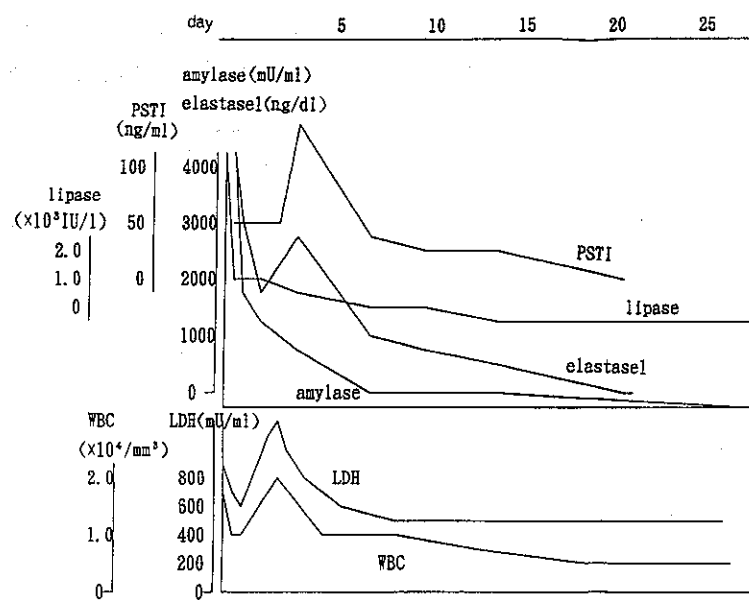


図 1 . 56歳, 男性。急性膵炎例の臨床経過

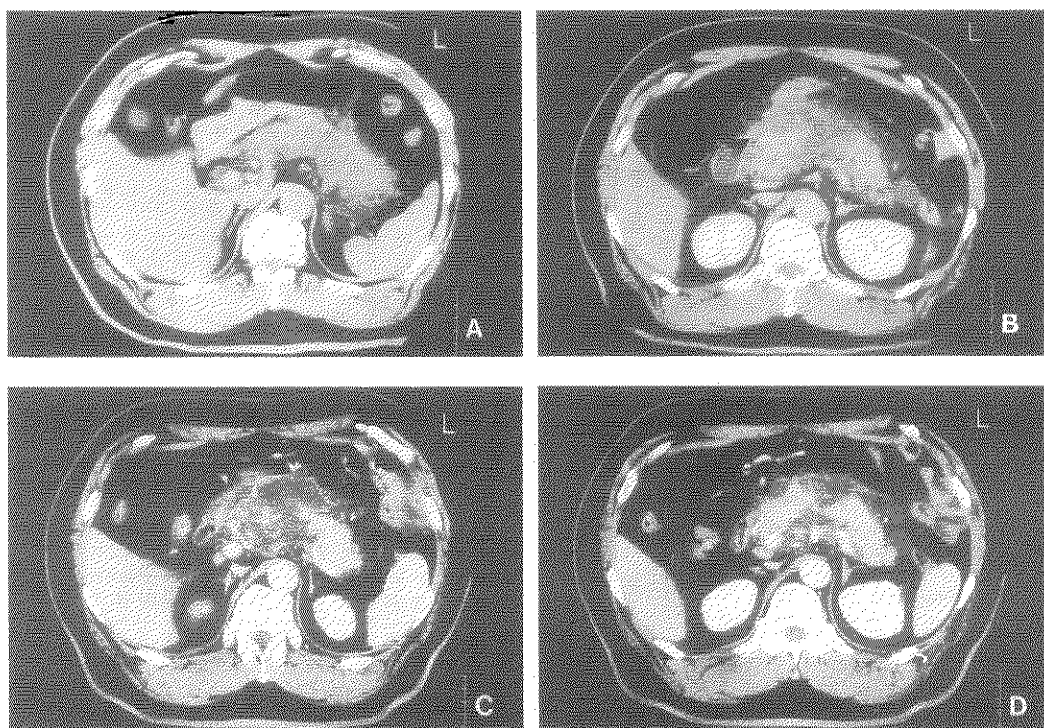


図 2 . 同症例の腹部 CT

- A : 入院時 (発症 2 日目)。grade 3
 B : 入院 4 日目 (発症 5 日目)。grade 4~5
 C & D : 入院 17 日目 (発症 18 日目)。grade 4~5

2) Bayesian analysis

data source は1985年発表の PSTI 研究会の報告である²⁾。血清 PSTI 値の cutoff point (reference value) を23ng/mlとし、膵疾患と非膵疾患にわけて sensitivity (感度), specificity (特異度) および likelihood ratio (lr, 尤度比) を計算した。得られた数値と検査前確率 (prior probability, before-test probability) を用いて, odds(オッズ)を算出し, それから検査後確率 (posterior probability, after-test probability) を計算した。

結 果

1. 腎不全を除く1,479例中, 膵疾患 (急性膵炎, 慢性膵炎, 膵癌) は304例である。2 × 2 表から血清 PSTI の sensitivity は58.9%, specificity は97.1%であった (表1)。
2. 膵疾患304例のうち, 急性膵炎と慢性膵炎再燃例98例において, 血清 PSTI 値を ≤23, 24-99, 100-399, ≥400ng/ml の4群に分類 (層別化) して, 各群における lr と95%CI を計算した (表2)。検査前確率を p とすると, 表2下段に示したような式から検査後確率を算出した。
3. 各群における検査前確率と検査後確率の関係

図3に示すごとく, 血清 PSTI レベルが24ng/ml以上では, 群別値が大きくなるにしたがってカーブは左上コーナーに移動した (すなわち, 検査前確率が低くても検査後確率は高い: 膵疾患, 特に膵炎である確率が高い)。これは, 血清 PSTI の specificity が97.1% (sensitivity は低い) と高いので, 検査が陽性である時には膵炎である確率が高い (“SpPin”)³⁾ ということと符合した。

一方, 血清 PSTI 値が23ng/ml以下では, 図3に示すごとくカーブは45°の対角線より下にあった。すなわち, 検査前確率が高くても検査後確率 (膵炎である確率) は低かった。例えば, 30%では6%, 50%でも12%にすぎなかった (図4)。

考 案

以上のような臨床疫学-EBM を基盤にした分析から, 当該患者に生じた discrepancy を解釈すると

表1. 膵疾患における PSTI の Clinical epidemiology

PSTI	Pancreatic diseases		
	+	-	
Abnormal	179	34	213
Normal	125	1,141	1,266
	304	1,175	1,479

(excl. renal failure)

{ Sensitivity = 0.589
 { Specificity = 0.971
 { Positive predictive value = 0.840
 (PPV)
 { Negative predictive value = 0.900
 (NPV)
 Overall accuracy = 0.892

表 2. 急性膵炎における血清 PSTI 値を 4 群に分類した場合の尤度比 (likelihood ratio)

PSTI (ng/ml)	Acute pancreatitis		Likelihood ratio (95%CI)
	+	-	
≥400	11	2	79.0 (17.8~351.6)
100-399	20	16	18.0 (9.6~33.6)
24-99	55	117	6.8 (5.3~8.6)
≤23	12	1,273	0.14 (0.08~0.24)
	98	1,408	

Pre · odds = $p/1-p$

Post · odds = Pre · odds × lr.

Post · probability = Post · odds / (1 + Post · odds)

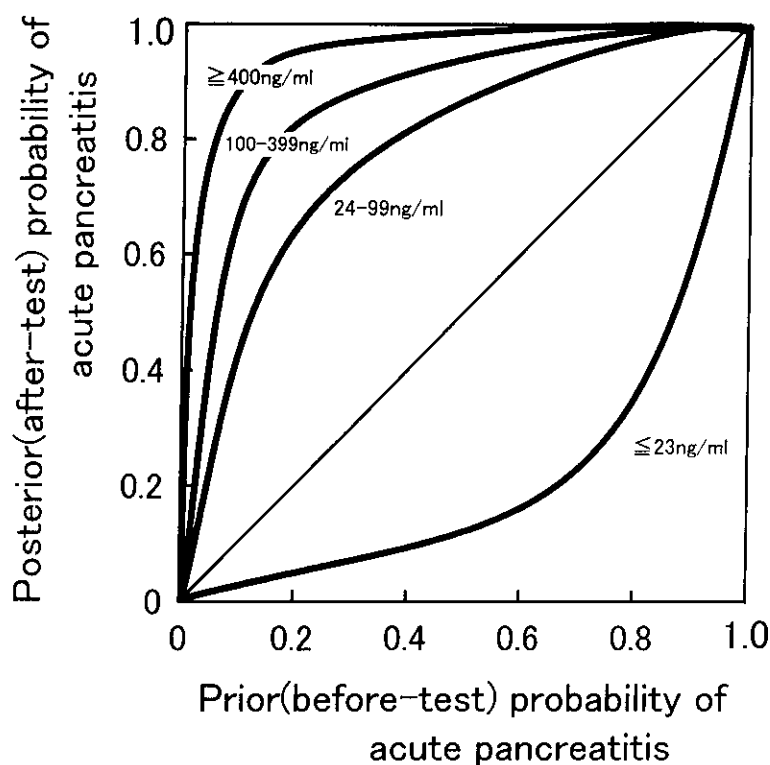


図 3. 血清 PSTI 値を 4 群に分類 (層別化) した場合の膵炎の検査前確率と検査後確率の関係

以下のごとくなる。発症 2 週間後には血清 PSTI 値は正常化し、かつ腹部自他覚症状の消失、良好な全身状態、血中膵酵素の正常化ないし著明な低下を考慮すると、この時点での膵炎と推定する検査前確率は低いと考えられる。例えば、検査前確率が 10% では膵炎である確率は 1.5% (1/7)、20% では 3.3% (1/6)、30% でも 5.8% (1/6) にすぎない (図 3)。

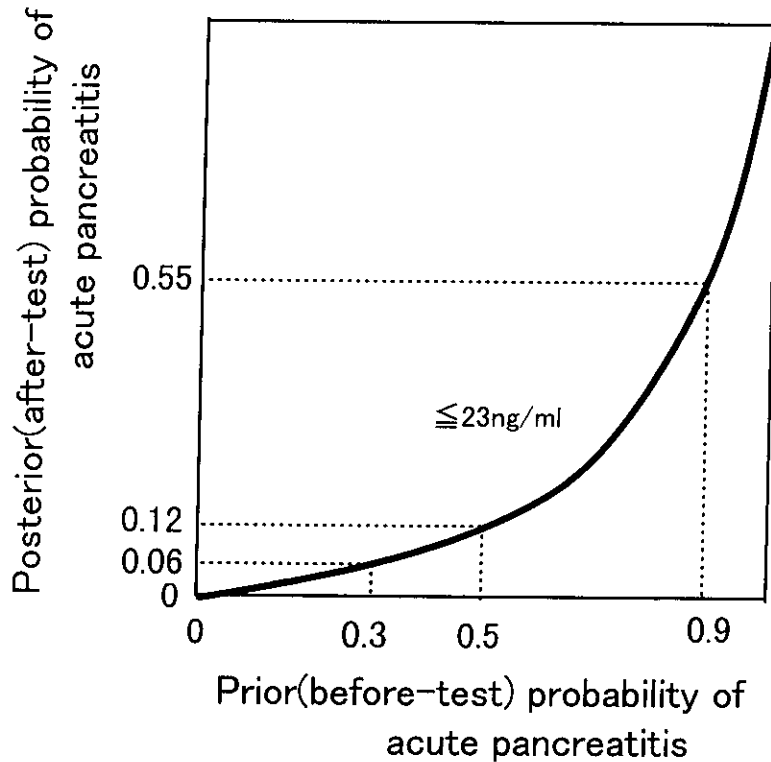


図4. 血清 PSTI 値が正常 ($\leq 23\text{ng/ml}$) の場合の膵炎の検査前確率と検査後確率

すなわち、発症2週間後の時点では、炎症の主座は膵というよりは膵外にある可能性が高い。したがって、腹部CT上のはなばなしい所見は膵外の炎症性変化(腫瘍)(従来のいわゆる pancreatic phlegmon)であると考えられる。事実、この腫瘍は次第に縮小し、ついには消失したが、その間に膵炎の発作は一度もなかった。このようにEBMの手法を用いることによって、discrepancyを含むgray zoneにある病態を客観的に把握することができ、食事の開始、安静度のアップさらには薬物治療の変更など患者のtotal managementに関わる決断が容易になる。

結 語

病態把握に迷うようなgray zoneでは、臨床疫学をbackgroundにしたEBMによる分析は有用である。

参 考 文 献

- 1) Goldman L. Introduction to clinical medicine. quantitative aspects of clinical reasoning. In: Fauci AS, Braun E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. volume 1. New York: McGraw-Hill, 1998: 9-14.
- 2) 大槻 眞, 三浦良史. 膵疾患の診断. 竹内 正編: 生化学的診断, 膵臓病学, 南江 堂, 東京, 1993: 205-8.
- 3) Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine. How to practice & teach EBM. London: Churchill Livingstone, 1998: 118-28.

急性膵炎における Evidence-Based Medicine (EBM) :

2. 重症急性膵炎の cohort study における死亡の 相対リスク (リスク比)

研究報告者 野田 愛司
愛知医科大学第三内科

共同研究者 泉 順子 村山 英生

要旨: 急性膵炎の重症化予知の研究の一環として、死亡を endpoint にした重症急性膵炎の cohort study (retrospective) を行った。曝露項目として入院時臓器障害数、重症化陽性項目数および入院時 APACHE II score を用いた。死亡相対リスク (リスク比) (RR) とこれらの項目との間には明らかな dose-response relationship が認められた。これは、これらの項目が死亡リスクと強い因果関係を有することを意味し、従来の考えを EBM の手法を用いて証明したことになる。入院時臓器障害数では 2、入院時 APACHE II score では 15 が死亡リスクの threshold であった。すなわち、死亡リスクからみた重症化の予知、予防の立場から、現時点では膵炎をこの段階までに抑える必要があることを意味する。重症化陽性項目数は少ない段階から死亡 RR との間に有意差が認められたので、重症化予知に寄与する「予後因子の組み合わせ」の検討が必要である。

はじめに

急性膵炎の重症化予知法の確立は、治療法、患者の予後あるいは医療経済面から早急かつきわめて重要な課題である。その研究の一環として、重症膵炎に関する cohort study (retrospective study) での死亡の相対リスク (relative risk, RR) (リスク比) を検討した。

方 法

1. 曝露項目として、入院時臓器障害数、重症化陽性項目数および入院時 APACHE II score を用いた。
2. 入院時臓器障害数
data source は 1997 年発表の全国集計 (1991 年～1995 年) 報告である¹⁾。入院時臓器障害数を 0, 1, 2, 3 および 4 ≤ の 5 段階にわけた。
3. 重症化陽性項目数
data source は 1997 年発表の、厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班による重症急性膵炎の治療指針である²⁾。予後因子のうち、2 項目以上で重症となる項目を 0.5 項目 (score 0.5) とし、陽性項目数を 0 - 0.5, 1.0 - 1.5, 2.0 - 2.5, 3.0 - 5.0, 5.5 - 6.0, および 6.0 ≤ の 6 群に層別化した。

4. 入院時 APACHE II score

data source は1998年発表の厚生省特定疾患難治性脳疾患分科会平成9年度研究報告書である³⁾。当報告書では APACHE II score が ≤ 10 , 11-15, 16-20, 21-25および $26 \leq$ の5群に層別化されているので、これを用いて分析した。

5. いずれの項目においても、まず最下層を非曝露、それ以外を曝露として計算し、その後、順に層を上げて計算した。

6. RR の点推定値 (point estimate) と95%信頼区間 (confidence intervals, CI) を計算した⁴⁾。95% CI に null value (RR=1) を含まない場合を推計学的に有意とした。

7. RR と入院時臓器障害数, 重症化陽性項目数および入院時 APACHE II score との dose-response relationship を検討した。

結 果

1. 入院時臓器障害数と死亡 RR

入院時臓器障害数が0と1では死亡RRに有意差はなかったが、0と2以上では後者の方が(図1), また1と2以上でも後者の方が有意に死亡RRが高かった。しかし、臓器障害数が2と3以上および3と4以上では死亡RRに有意差はなかった。すなわち、入院時臓器障害数が2以上では死亡RRに差がなかった。

死亡RRと入院時臓器障害数との間には明らかな dose-response relationship が認められた(図2)。

2. 重症化陽性項目数と死亡RR

重症化陽性項目数 (score) が0-0.5 (予後因子(2)が0ないし1項目) とそれ以上では、後者の方が有意に死亡RRが高かった(図3)。1.0-1.5とそれ以上, 2.0-2.5とそれ以上および3.0-5.0とそれ以上では後者の方が有意に死亡RRが高かったが, 5.5-6.0とそれ以上では有意差がなかった。

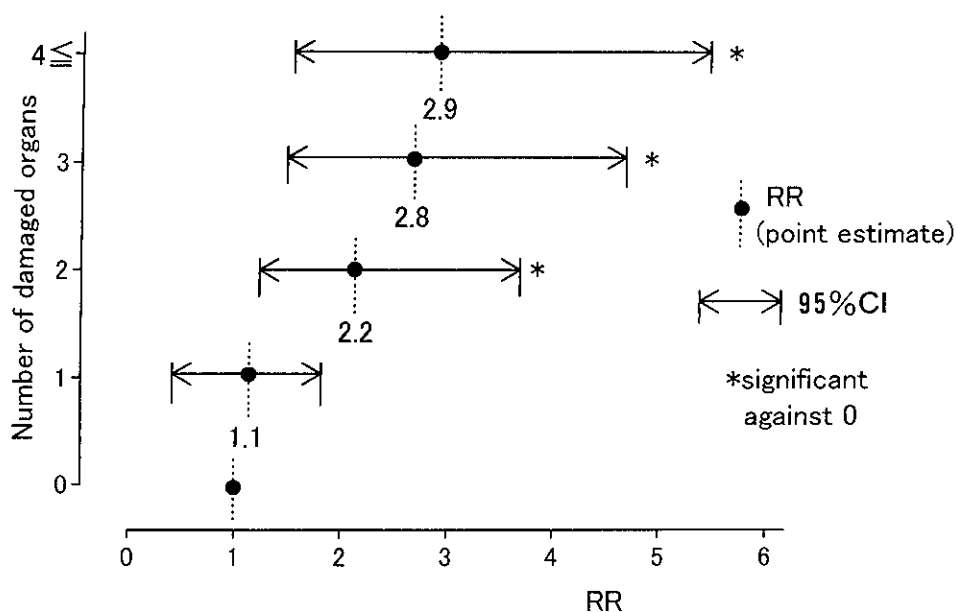


図1. 入院時臓器障害数と死亡相対リスク (RR)

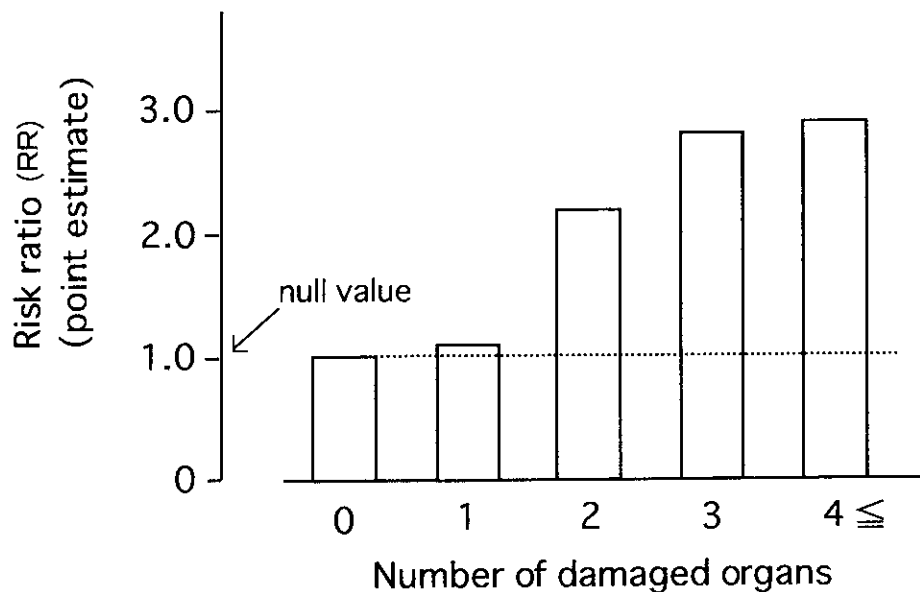


図 2. 死亡相対リスク (RR) と入院時臓器障害数との dose-response relationship

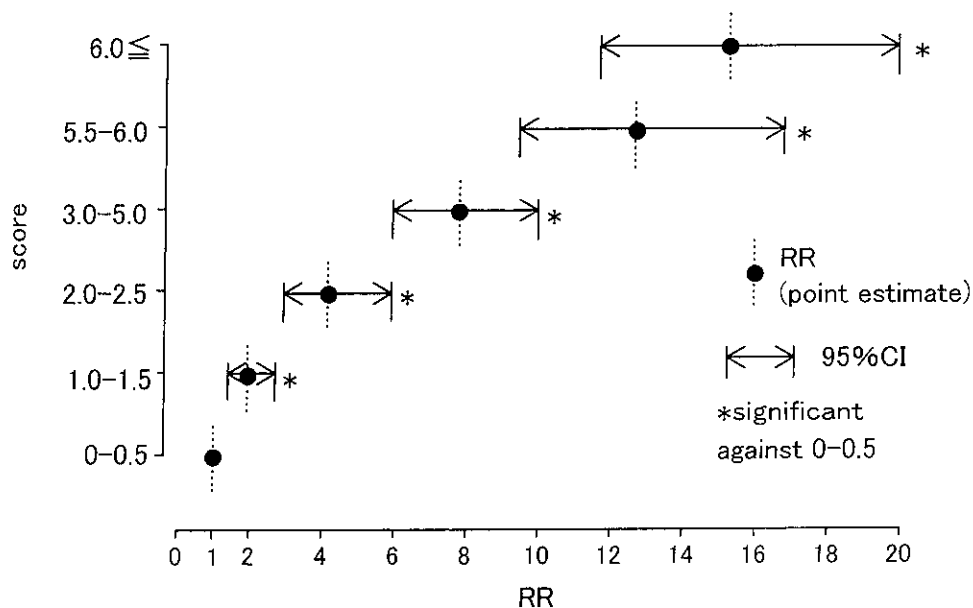


図 3. 重症化陽性項目数 (score) と死亡相対リスク (RR)

死亡 RR と重症化陽性項目数との間には、明らかな dose-response relationship が認められた (図 4)。

3. 入院時 APACHE II score と死亡 RR

入院時 APACHE II score が ≤ 10 と 11-15 との間には死亡 RR に有意差はなかったが、それ以上の score との間には有意差が認められた。score 11-15 とそれ以上では後者の方が有意に死亡 RR が高かったが (図 5)、score 16-20 とそれ以上および score 21-25 と 26 \leq との間には有意差がなかった。すなわち、score 15 以下とそれ以上では死亡 RR が有意に異なった。

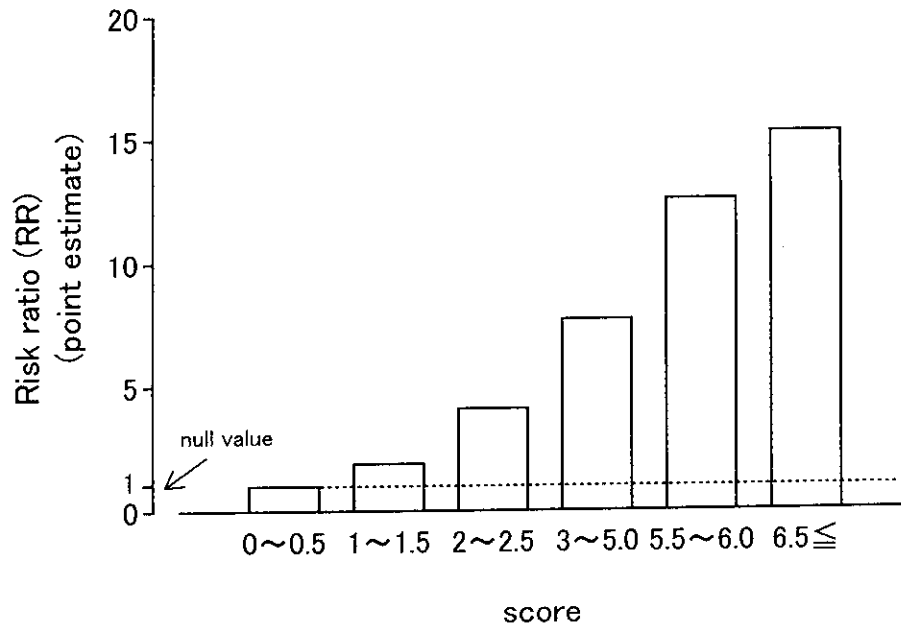


図4. 死亡相対リスク (RR) と重症化陽性項目数 (score) との dose-response relationship

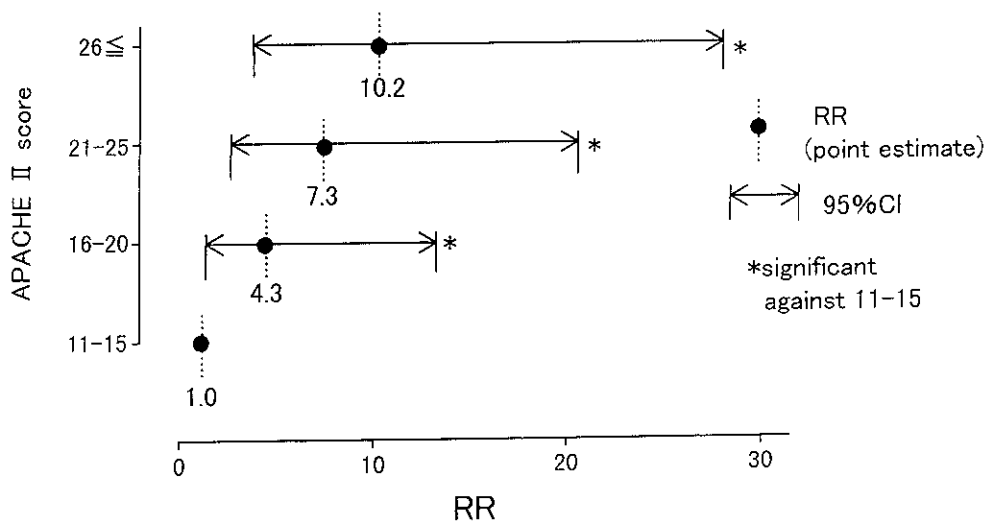


図5. 入院時 APACHE II score と死亡相対リスク (RR)

死亡 RR と入院時 APACHE II score との間には、明らかな dose-response relationship が認められた (図6)。

考 案

急性肺炎は一旦重症化するとその死亡率は高い。本疾患における total management の主目的は、重症化から死亡へという道筋を断つことにあるといっても過言ではない。その遮断の理念は“どこで” (どの時点で)、“どのように”のごとく表現しうる。後者には効果的治療法のほかに重症化の予知、予防方

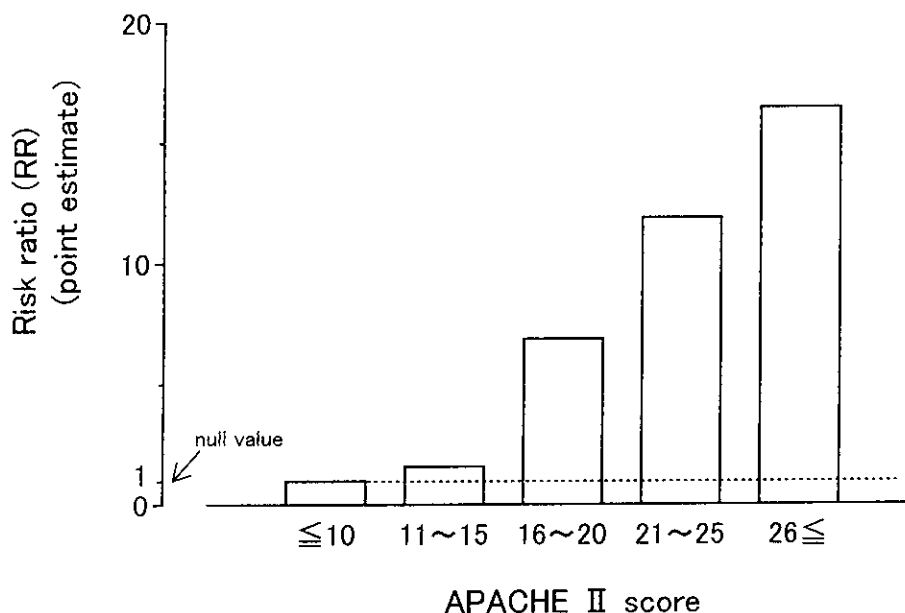


図 6. 死亡相対リスク (RR) と入院時 APACHE II score との dose-response relationship

法が含まれる。今回、重症化予知研究の手始めとして入院時臓器障害数、重症化陽性項目数および入院時 APACHE II score を曝露項目とし、死亡を endpoint と定めてその RR を検討した。

死亡 RR と曝露項目との間に明らかな dose-response relationship が認められたことは、これらの曝露項目と死亡との間には強い因果関係が存在することを意味する。これは従来死亡数や死亡率が“多い”“高い”“増加する”と定性的にいわれていたことを、EBM の手法を用いて定量的に証明したものである。すなわち、これらの曝露項目は特に死亡を endpoint とした場合に有用な予知項目であるといえる。

今回の検討では、入院時臓器障害数が 3 以上、入院時 APACHE II score が 16 以上では死亡 RR に有意差がなかった。すなわち、現時点では前者は 2、後者は 15 が死亡リスクに関する threshold であり、この段階までに積極的かつ有効な management が必要である。将来新しい有効な治療法が開発されれば、threshold は上がる可能性がある。

重症化陽性項目数の検討では、陽性項目数が少ない段階から多い段階まで死亡 RR に有意差が認められた。今後は陽性項目の内容、すなわち、重症化予知にもっとも有用な「予後因子の組み合わせ」を検索する必要がある。さらに、t-factor (時間因子) の導入が必要になるかもしれない。

結 語

今回の検討は死亡を endpoint とした retrospective cohort study であり、肺炎の重症化予知に関する若干の新知見が得られた。高い正確さと完全さを期すためには、種々の endpoint を設定して、prospective cohort study を行う必要がある。