

厚生省特定疾患対策研究事業

重症急性膵炎の救命率を 改善するための研究班

平成11年度 研究報告書

班長 小川道雄

序 文

重症急性膵炎は良性の炎症性疾患でありながら、治療成績は不良で、全国調査（平成9年度厚生省特定疾患調査研究事業難治性膵疾患分科会）での致死率は27%にも達しております。その治療成績の改善をめざして、昨年度から「重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班」が発足し、初代班長（主任研究者）を仰せつかっております。「特定疾患患者の生命予後の改善・生活の質（QOL）の向上を図ること」を目的として新たに発足した重点研究事業の16の研究班のうちの一つであります。ここに平成11年度研究報告書を刊行することができ、関係各位の絶大なご協力に対して心からお礼申し上げます。

本研究班では、①重症化の予知、②早期重症化対策、③後期重症化対策、④内視鏡的乳頭処置（適応と重症化対策）、の4つを主研究課題としてとりあげ、それぞれに小委員会を組織しました。多施設の協力による研究活動が必ず重症急性膵炎の救命率の改善につながるものと考えております。膨大な、多項目にわたる症例調査であり、初年度は調査項目の検討、および調査票の作成に、二年目であります本年度は、主に調査票の記入、および集計が行われました。解析作業がはじまったばかりの段階であり、本格的な解析結果の報告、および治療体系の検討は次年度になります。

本年度は、酒匂 崇先生、武藤徹一郎先生、矢野右人先生、渡邊英伸先生の4人の先生方に本研究班の評価委員を担当していただき、適切なお助言をいただきました。関連班会議であります難治性膵疾患に関する調査研究班とも連携をとることにより、より一層の研究の進展が期待されます。

評価委員、分担研究者、研究協力者をはじめ、活動にご協力くださった全国各施設の諸先生、終始ご助言とご理解をいただいた厚生省保健医療局エイズ疾病対策課の技官、事務官の方々に深く感謝いたします。

平成12年3月

班長 小 川 道 雄

目 次

平成11年度研究班構成員名簿

総括研究報告	小川 道雄	11
共同研究プロジェクト		
○ 急性膵炎の重症化の予知に関する研究	早川 哲夫	15
○ 急性膵炎の早期重症化対策に関する研究	加嶋 敬	24
○ 急性膵炎の後期重症化対策に関する研究	松野 正紀	30
○ 内視鏡的乳頭処置に関する研究	跡見 裕	31
各個研究 I - 実験研究 -		
○ 急性膵炎進展に及ぼす慢性膵障害の影響	跡見 裕	37
○ 重症急性膵炎の遠隔臓器障害における II 型 PLA ₂ の役割	大槻 眞	40
○ 血管内皮細胞障害の機序の検討 - 血管内皮細胞単層培養系での透過性亢進抑制 -	島崎 修次	45
○ IL-10 を用いた急性膵炎に対する遺伝子治療	松野 正紀	48
○ ラットセルレイン急性膵炎重症化モデルにおける低体温療法の 重症化防止効果についての検討	岡 正朗	52
○ 重症急性膵炎における免疫機能解析と治療への応用	小泉 勝	55
○ 重症急性膵炎におけるサイトカインの治療的意義	白鳥 敬子	59
○ 膵障害における炎症性サイトカインの関与について	真辺 忠夫	63
各個研究 II - 重症化予知 -		
○ 重症急性膵炎における MRI の意義	小川 道雄	73
○ 超音波ドプラ法を用いた重症急性膵炎の血流解析	加嶋 敬	79
○ 重症急性膵炎における CHDF-SIRS の立場から -	杉山 貢	87
○ 発症早期での急性膵炎重症度診断の臨床的検討 - 尿中 TAP 濃度測定の有用性について -	中野 哲	95
○ 重症急性膵炎における血中・尿中 TAP の動態	早川 哲夫	103
○ 急性膵炎における細胞性免疫 - CD4 の変動を中心に -	上原総一郎	110
○ 急性膵炎時の interleukin 18 の検討	遠藤 重厚	116
○ 重症急性膵炎患者の血中 II 型ホスホリパーゼ A ₂ (II 型 PLA ₂) 値の変動と多臓器障害	岡元 和文	122
○ 急性膵炎の重症度スコアによる評価判定と治療方針決定及び 予後判定について	竹田 喜信	127

○ 重症急性膵炎と糖尿病 —膵内分泌及びカウンターホルモンについて—	中村 光男	131
○ 重症急性膵炎の evidence-based medicine (EBM) : 3. 厚生省重症度 score および APACHE II score を用いた 重症急性膵炎の死亡リスク比の比較検討	野田 愛司	140
各個研究Ⅲ—重症化対策—		
○ 急性膵炎における DIC の発症	小川 道雄	149
○ 急性膵炎重症化の予知と重症急性膵炎の集学的治療	島崎 修次	154
○ 重症急性膵炎における humoral mediator からみた持続的 血液濾過透析 (CHDF) の有効性に関する検討	平澤 博之	162
○ ERCP 後膵炎の重症化機序とその予防法	明石 隆吉	171
○ 重症急性膵炎に対する動注療法—重症度の指標の推移から—	恩田 昌彦	181
○ 重症急性膵炎に合併した膵仮性嚢胞・膵膿瘍の治療方針 に関する検討	税所 宏光	187
○ 原発性 V 型高脂血症により発症した重症急性膵炎に対する血漿 交換+膵酵素阻害剤・抗生物質持続動注療法による治療効果	坂田 育弘	190
○ 急性重症膵炎に対する multiple catheter を用いた 持続動注療法	高田 忠敬	195
○ 動注療法を行った重症急性膵炎症例の検討	馬場 忠雄	198
○ 急性壊死性膵炎における壊死とアポトーシスとの関連, その意義の研究	原口 義座	204
○ 急性膵炎におけるステロイド投与の可能性について	山本 正博	210
各個研究Ⅳ—その他—		
○ 心肺蘇生後に発症した若年者重症急性膵炎例	野田 愛司	217
○ 急性リンパ性白血病の寛解導入中に発症した 小児重症急性膵炎例	野田 愛司	225
研究成果の刊行に関する一覧		233

平成11年度 重症急性膵炎の救命率を
改善するための研究班構成員名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	小 川 道 雄	熊本大学医学部第二外科	教 授
分担研究者	跡 見 裕	杏林大学医学部第一外科	教 授
	大 槻 眞	産業医科大学医学部第三内科	教 授
	加 嶋 敬	京都府立医科大学医学部第三内科	教 授
	島 崎 修 次	杏林大学医学部救急医学	教 授
	杉 山 貢	横浜市立大学医学部救急救命センター	教 授
	中 野 哲	大垣市民病院	院 長
	早 川 哲 夫	名古屋大学医学部第二内科	教 授
	平 澤 博 之	千葉大学医学部救急医学	教 授
	松 野 正 紀	東北大学医学部第一外科	教 授
研究協力者	青 木 靖 雄	国立千葉病院外科	医 長
	明 石 隆 吉	熊本地域医療センター内科	部 長
	上 原 総一郎	斗南病院消化器内科	部 長
	遠 藤 重 厚	岩手医科大学医学部高次救急センター	助教授
	岡 正 朗	山口大学医学部第二外科	教 授
	岡 元 和 文	熊本大学医学部救急部集中治療部	助教授
	恩 田 昌 彦	日本医科大学医学部第一外科	教 授
	小 泉 勝	塩釜市立病院内科	副院長
	税 所 宏 光	千葉大学医学部第一内科	教 授
	坂 田 育 弘	近畿大学医学部救命救急センター	助教授
	白 鳥 敬 子	東京女子医科大学消化器病センター消化器内科	助教授
	高 田 忠 敬	帝京大学医学部第一外科	教 授
	竹 田 喜 信	大阪医科大学医学部第二内科	助教授
	中 村 光 男	弘前大学医学部第三内科	助教授
	野 田 愛 司	愛知医科大学医学部第三内科	助教授
	馬 場 忠 雄	滋賀医科大学医学部第二内科	教 授
	原 口 義 座	国立病院東京災害医療センター	医 長
	真 辺 忠 夫	名古屋市立大学医学部第一外科	教 授
	山 本 正 博	神戸労災病院外科	部 長
	経理事務 連絡担当	広 田 昌 彦	熊本大学医学部第二外科

総括研究報告

総括研究報告

班長 小川道雄

熊本大学第二外科

I. 研究目標

重症急性膵炎は良性疾患でありながら、治療成績は不良で、関連班会議である難治性膵疾患調査研究班が平成9年度に実施した全国調査では、致死率が27%にも達している。重症急性膵炎の実態を疫学的に調査し成因や病態を解明するとともに、最も適切な診断法、治療法を確立し、重症急性膵炎患者の救命率を改善することを目標とした。各研究者が成因、病態、治療に関する各個研究を行うとともに、以下の四つの共同研究を開始した。①**急性膵炎の重症化の予知に関する研究**：重症化の予知に有用な因子を明らかにし、急性膵炎の発症早期に重症化する可能性の高い症例を把握できるようにする。②**急性膵炎の早期重症化対策に関する研究**：早期重症化例には、循環不全、呼吸不全、腎不全、DIC、など高度の炎症反応の結果、遠隔臓器の障害を生じる例が多い、などの特徴がある。後期重症化例との病態の違いを明らかにし、早期重症化例に対する治療指針を作成することを目標とする。③**急性膵炎の後期重症化対策に関する研究**：後期重症化例には、感染がひきかねとなって悪化する例が多い、などの特徴がある。早期重症化例との病態の違いを明らかにし、後期重症化例に対する治療指針を作成することを目標とする。④**内視鏡的乳頭処置に関する研究**：内視鏡的乳頭処置後に生ずる急性膵炎は、医療行為に伴うものであること、致死率が高いこと、などの問題点が存在する。内視鏡的乳頭処置後に生じる急性膵炎の現状を把握し、また、胆石性急性膵炎に対する内視鏡的乳頭処置の適応を検討する。

II. 研究成果

研究班の構成施設、及びその主な関連施設の合計117施設を対象として、平成7年1月から平成10年12月までに発症した急性膵炎（軽症、中等症膵炎を含む）のアンケート調査を行うこととした。詳細な情報を得るため、上記四つの共同研究プロジェクトに共通の調査票を作成した。特に、発症時の状況、急性膵炎と診断した時の状況、重症化した際の状況、さらにその後の経過を詳細に調査し、目標とする重症化の予知に有用な因子や、早期重症化例と後期重症化例の病態の違い、を明らかにできるように工夫した。

①**急性膵炎の重症化の予知に関する研究**：重症化予知の指標を、症例調査からの予知因子の抽出、重症度スコアの簡便化と治療指針への応用、及び新しい血中マーカーによる重症化予知、の三方向より検討した。その結果、1) 最重症度スコア (CT grade V, LDH ≥ 900 IU/l, BUN ≥ 25 mg/dl, の三因子のうちの陽性項目数)、重症度スコア、APACHE IIスコア、は予後、合併症、ICU在室期間などを反映しており、特殊治療や集中管理を施行する上での指標になりうること、2) 発症48時間以内の尿中・血中 trypsinogen activation peptide (TAP) 値は重症度を反映するので、尿中・血中 TAP 測定の迅速化が初期治療の指標として有望であること、3) 入院時血中 soluble TNF-receptor 値、及び IL-18 値は重症度を反映し、MOFの予知指標となりうること、が明らかとなった。

②急性膵炎の早期重症化対策に関する研究：重症化の日に先行してなんらかの特殊治療が実施された症例では、その後重症化しても全例治癒したことから、早期加療の有効性が示された。また、感染症の併存は早期重症化例の死亡率を著しく悪化させており、感染対策の重要性が示された。

③急性膵炎の後期重症化対策に関する研究：調査結果をもとに、1) 後期重症化症例の概要、2) 死亡症例の解析、3) 重症化症例の画像 (CT) の推移、4) 重症化症例の検査成績の推移、5) 早期治療が後期重症化に及ぼす影響、6) 特殊治療が後期重症化の有無に及ぼす影響、7) 後期重症化症例の外科的治療、8) 感染の合併と後期重症化、9) 後期重症化への対策 (治療指針の作成)、などの観点からの解析を開始した。

④内視鏡的乳頭処置に関する研究：胆石性急性膵炎の病態と治療成績を検討し、内視鏡的乳頭処置の有用性について評価すること、及び ERCP 後膵炎の発生頻度と病態を検討すること、を目的として解析を開始した。

Ⅲ. お わ り に

研究発表会には、評価委員の先生方にもご出席いただいた。その際、いただいたご助言は以下の通りである。

- 1) アンケート調査 (急性膵炎症例調査) は良い。回収をしっかりとしてほしい。
- 2) 結論をひとつずつ出していくことにより、治療成績を改善する方策を確立してほしい。
- 3) 死亡の内容の分析をもっと詳細にしてほしい。
- 4) 治療の前進はあるのではないか。致死率も改善していると思われる。医療施設による治療成績の差はないか。
- 5) 重症化の早期予知法、治療指針を確立してほしい。
- 6) 中等症に的をしぼるのはどうか。
- 7) 薬剤の予防的投与や治療の早期開始がよいというデータをはっきり出して欲しい。

本研究班ではこれらのご助言をふまえて、それぞれの疾患におけるもっとも適切な診断法、治療法の確立をめざし、今後の研究を進める予定である。平成12年度は、本研究班における研究期間の最終年度にあたる。これだけの本格的な調査はこれまで国内、国外とも全く行われてはおらず、また、今後行うのは困難と思われる。それだけに、なんとか成果をあげ、ぜひとも、本研究班の目標である最も適切な診断法と治療法を確立し、重症急性膵炎患者の救命率の向上につなげたい。

共同研究プロジェクト

急性膵炎の重症化の予知に関する研究

早川 哲夫

名古屋大学第二内科

中野 哲

大垣市民病院

小泉 勝

塩釜市立病院内科

小川 道雄

熊本大学第二外科

鳥崎 修次

杏林大学救急医学

上原 総一郎

斗南病院消化器内科

野田 愛司

愛知医科大学第三内科

杉山 貢

横浜市立大学救命救急センター

遠藤 重厚

岩手医科大学高次救急センター

山本 正博

神戸労災病院外科

要旨：重症急性膵炎の救命率改善のためには、早期に重症化を予知し、集中治療を開始し、全身状態の改善と合併症の発生を防ぐことが大切である。重症化予知の指標を、1. 症例調査からの予知因子の抽出、2. 重症度スコアの簡便化と治療指針への応用、3. 新しい血中マーカーによる重症化予知、の3方向より検討し、以下の結論を得た。1. 最重症スコア(3因子の判定)、重症度スコア、APACHE IIは予後、合併症、ICU在室期間などを反映し、特殊治療、集中管理の指標になりうる。2. 発症48時間以内の尿中・血中TAP, PROPは重症度を反映するので、尿中TAP測定の迅速化が初期治療の指標に有望である。3. 入院時血中sTNF-R1, IL-18は重症度を反映し、MOFの予知指標となりうる。

はじめに

急性膵炎の救命率改善のためには、早期に膵炎の重症化を予知し、その予防と治療のための集中治療を開始することが最も重要かつ実行可能な効果のある対応と考えられる。今年度の共同研究の目標として、重症化予知の指標を検討するために、1. 症例調査からの重症化予知因子の抽出、2. 重症度スコア(難治性膵疾患調査研究班の平成10年度報告書P20参照)とRanson, APACHE IIなどのスコアとの比較、さらに、臨床経過判定指標への応用、3. 新しい血中マーカーによる重症化予知の可能性、などを挙げた。これらの成績について以下に述べる。

研究方法および成果

1. 症例調査からの検討

1) 重症急性膵炎の入院時APACHE IIスコアと相対的死亡リスク(図1)¹⁾

難治性膵疾患分科会平成9年度研究報告書発表の松野らの報告症例(松野正紀, 他P29-39)のうち重症急性膵炎179例の入院時APACHE IIと死亡率のデータを基に分析した。図1のように、入院時APACHE IIスコアの10以下と11-15の間には相対的死亡リスク(RR)に有意差がなかった。しかし、スコア11-15とそれ以上の3群の間には有意差があった。救命率改善のためには入院早期の集中治療によりAPACHE IIスコアを少なくとも15以下に下げる工夫が必要なことを示唆している。

2. 重症度スコアの治療指標への応用

1) 最重症スコアの設定と臨床応用²⁾

重症急性膵炎の中から致命率の高い最重症症例を入院時に簡単に選別し、積極的に集中治療を施行し、救命率を改善するために、重症急性膵炎66例の入院時検査成績を検討し、重症度スコアの導入を試みた。

表1に予後、感染（感染性膵壊死、敗血症）、臓器障害（肝、腎、肺）に関して有意差を認めた因子とその至適カットオフ値、有用度の順位を示した。予後、感染、臓器障害のすべてに有意差を認めたのはCT grade, LDH, BUN, FBS, Ca, CRP, リンパ球数の7因子であり、CT, LDH, BUNはいずれに関しても3位以内に2回以上含まれていた。最重症スコアを表2のように設定し、陽性項目各1点の合計をスコアとした。66例中23例の死亡例に最重症スコアを適用すると、死亡率は0点4.5%、1点16.7%、2点52.9%、3点73.3%であった。最重症スコア1点以下と2点以上での死亡率は9%と16%、感染の併発率は9%と47%、臓器障害の併発率は33%と88%と明らかな差があり、スコア2点以

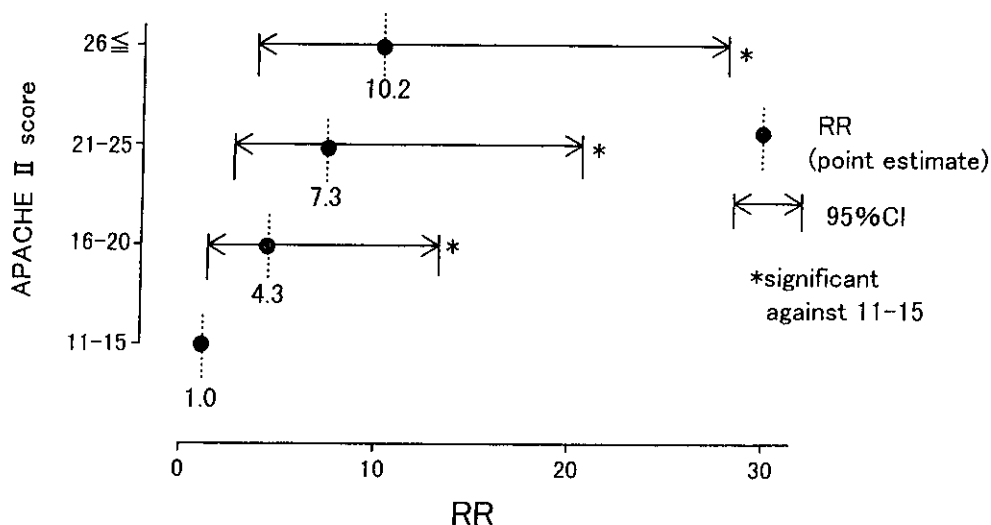


図1. 入院時 APACHE IIスコアと相対的死亡リスク (RR)

表1. 入院時血液検査成績において予後、感染、臓器障害に関して有意差を認めた因子（至適カットオフ値）とその有用度の順位

順位	予後	感染	臓器障害
1	CT grade V	CT grade V	LDH \geq 900IU/ℓ
2	LDH \geq 900IU/ℓ	LDH \geq 900IU/ℓ	BUN \geq 25mg/dl
3	BUN \geq 25mg/dl	Ca \leq 7.2mg/dl	B.E. \leq -0.7mEq/ℓ
4	FBS \geq 170mg/dl	PaO ₂ \leq 70mmHg	FBS \geq 170mg/dl
5	B.E. \leq -2mEq/ℓ	リンパ球数 \leq 800/mm ³	CRP \geq 16mg/dl
6	Ca \leq 7.2mg/dl	CD4/8 \geq 1.9	Cr \geq 0.9mg/dl
7	CRP \geq 17mg/dl	CRP \geq 16mg/dl	リンパ球数 \leq 750/mm ³
8	Cr \geq 1.0mg/dl	BUN \geq 20mg/dl	CT grade V
9	リンパ球数 \leq 900/mm ³	FBS \geq 170mg/dl	Ca \leq 7.2mg/dl
10	PaO ₂ \leq 70mmHg	なし	なし

上を最重症例として集中治療を積極的に行う必要があると考えられる。

2) 重症度スコアによる特殊治療の選択基準³⁾

入院時の臨床症状および検査値がその後の経過を反映するかについて、入院時の重症度判定基準における臨床徴候の有無、検査値、重症度スコアなどと ICU 在室期間との相関を検討した。ICU 在室期間は個々の臨床徴候とは相関しなかったが、徴候 1 つ以上有と無では有の方が長期であった。検査値では base excess のみに相関があった。重症急性膵炎 11 例の ICU 在室期間と入院時の重症度スコアは有意差にわずかに及ばなかったが ($P < 0.06$)、5 日目の重症度スコアとは有意差があった ($P < 0.05$) (図 2)。入院時の重症度スコアはその後の治療経過と良く相関し、特に特殊治療の選択の指針には表 3 のような基準が有用と考えられるので、今後の検討により確認したい。

3. 新しいマーカーによる重症化予知

新しいマーカーとしては膵酵素の活性化を反映する膵酵素活性化ペプチドと膵炎による全身反応を反映するサイトカインがある。

1) 血中・尿中 TAP (trypsinogen activation peptides) による膵酵素活性化および膵炎重症化の判定⁴⁾

表 2. 重症急性膵炎における入院時最重症度スコア

- ① CT grade V
- ② LDH ≥ 900
- ③ BUN ≥ 25

陽性項目数をスコア (0 - 3 点) とし、2 点以上を最重症膵炎とする

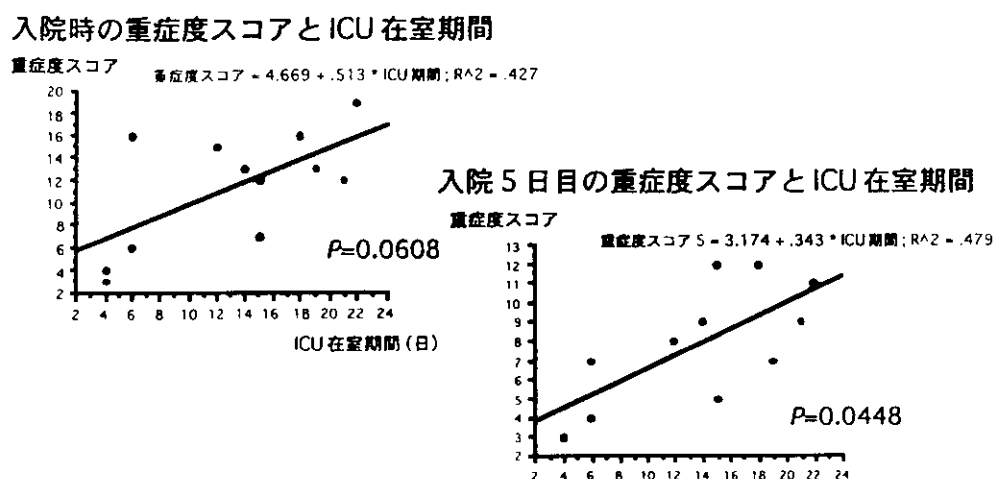


図 2. 入院時および 5 日目の重症度スコアと ICU 在室期間

表 3. 特殊治療選択基準の試案
(高次施設転送の指標?)

特殊治療の絶対適応

1. 重症度スコア 6 点以上
かつ
臨床徴候を認めるか, あるいは,
BE が -6 以下のもの
2. 重症度スコア 8 点以上のもの

今後の randomized study

重症度スコア 6 点から 8 点未満

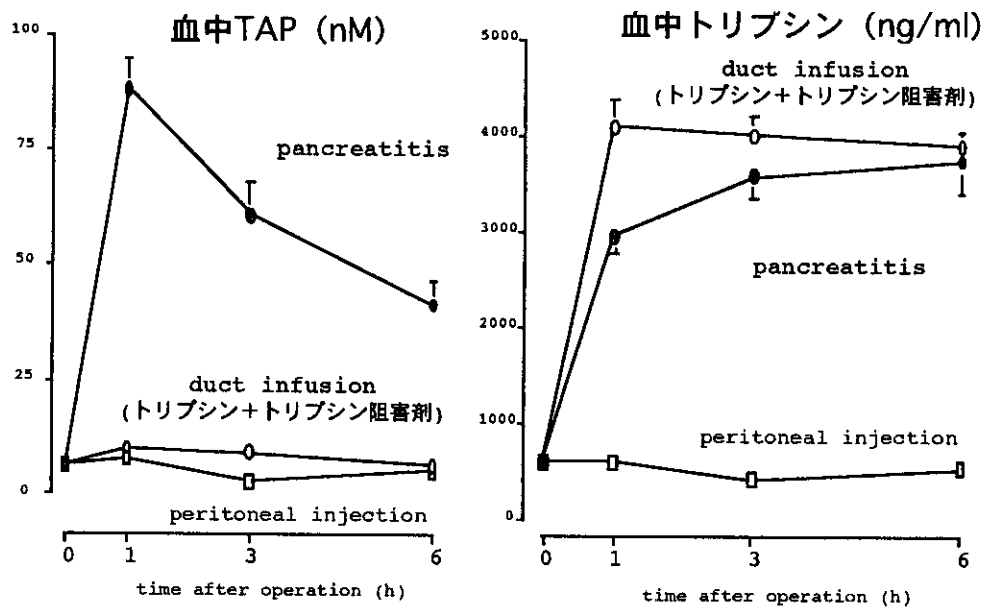


図 3. トリプシン・タウロコール酸膵炎モデル (出血性壊死性膵炎) と
トリプシン・タウロコール酸・トリプシン阻害剤膵管内注入モデル
(浮腫性膵炎) における血中 TAP とトリプシン

図 3 のように, トリプシンとタウロコール酸膵管内注入膵炎モデルではトリプシノーゲンの膵内活性化を反映する TAP および膵酵素逸脱を反映するトリプシンはともに上昇する。しかし, トリプシン・タウロコール酸にトリプシン阻害剤を混ぜてトリプシン活性を阻害すると, トリプシノーゲンの膵内活性化も阻害されるので, TAP は上昇しなかった。しかし, 膵管内注入により膵管内圧は上昇するので, 膵液の膵管内逆流による膵酵素逸脱がおり, 膵炎は発症しないが血中膵酵素, すなわち, トリプシン (この場合はトリプシノーゲン) の上昇は膵炎の場合と同程度に上昇する。血中トリプシンの測定のみではトリプシノーゲンの膵内活性化, すなわち膵炎発症と単なる膵酵素の血中逸脱は識別できない。しかし, TAP 測定では両者の識別が可能で, 膵炎の発症を早期に予知できる。尿中 TAP も血中とほぼ同様な変動を示し, 血中 TAP とほぼ同等の診断価値がある。

図4は発症後48時間以内に入院した急性膵炎の尿中TAPである。尿中TAPも早期(48時間以内)に上昇を示した。血中・尿中TAPは膵炎発症早期から上昇するので、早期治療が可能となり、膵炎重症化の予知と予防に役に立つと考えられる。

2) 尿中TAP測定法の開発と膵炎重症化予知⁵⁾

入院48時間以内の尿中TAP測定は急性膵炎の重症度を反映している。したがって、TAPの迅速測定とその成績にもとづく早期治療は救命率改善に有望である。現在開発中のTAP測定プレート(オリエンタル酵母工業)は簡便ではあるが、測定に6時間を要する。さらに改良すれば、ベッドサイドでの測定も可能である。急性膵炎重症19例、中等症以下60例、健常対照例106例を対象に尿中TAPを測定した。図5のように、重症例は中等症以下の急性膵炎、健常対照例に比し、明らかに高値であり、また、クレアチニン補正なしでも結果は大きく変わらないので、随時尿をそのまま測定しても、重症例の検出が可能と考えられる。

3) 血中PROPによる重症化予知⁶⁾

TAPと同様にプロホスホリパーゼでも膵内活性化に際しペプチドを遊離する。図6のように、重症急性膵炎19例の血中PROP($9.4 \pm 9.2 \text{ nM}$)は中等症(4.9 ± 4.1 , $n=15$)、対照例(1.0 ± 0.3 , $n=10$)より高値を示した。また、血中TAPとPROPは有意な相関があり、TAP、PROPなど膵酵素の活性化ペプチドは重症化予知の有望なマーカーと考えられる。

4) 血中soluble TNF-receptor I (sTNF-R I)による重症化予知⁷⁾

急性膵炎を治癒例と致死例に分けて各種の血中マーカーの入院時の値を比較すると、有意差は血小板、FDP-E、TNF- α 、sTNF-R II、IL-1ra、thrombomodulin、PMN-Eなどであったが、最も有意差のあったのはsTNF-R Iであった。sTNF-R Iを中心に各種の血中サイトカインの頂値(表4-a)、入院時値(表4-b)を多臓器不全の有無(A群 $n=6$ 、B群 $n=10$)に分けて比較すると、表4のようにsTNF-

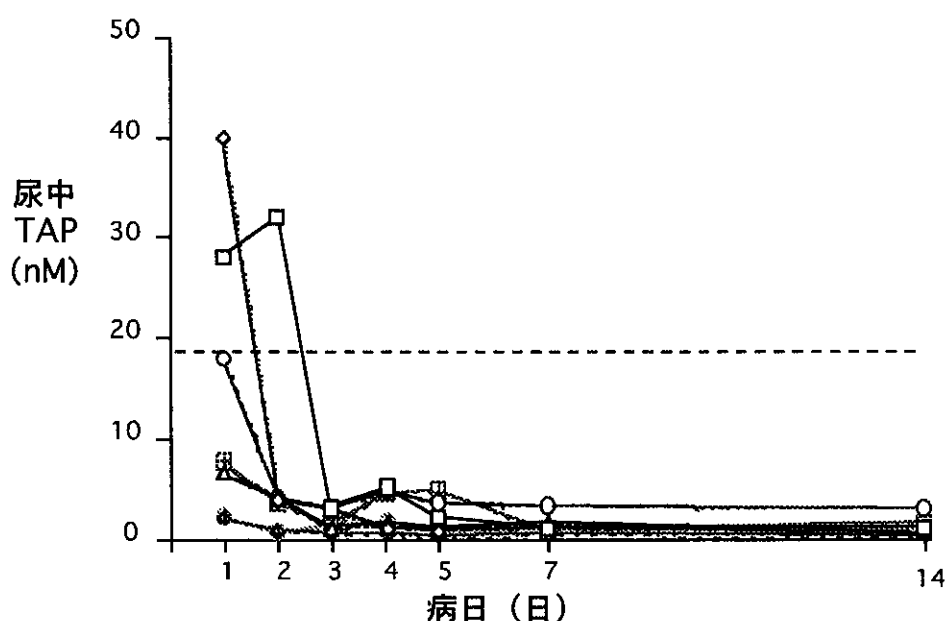


図4. 急性膵炎における尿中TAPの推移
(膵炎発症後48時間以内の入院症例)

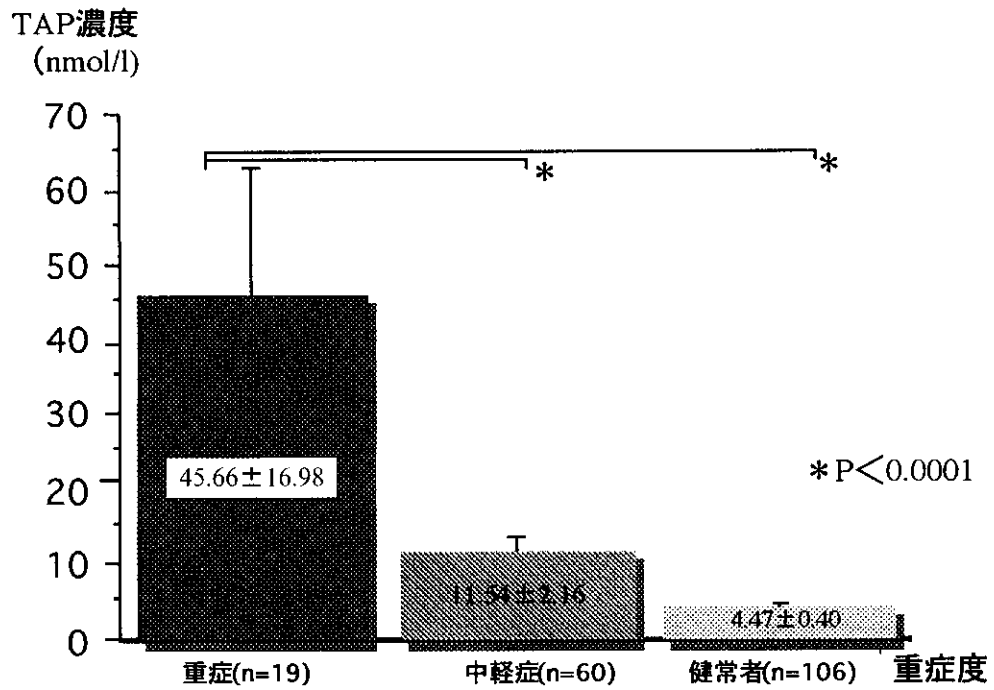


図5. 急性膵炎の重症度と尿中TAP
—入院48時間以内—

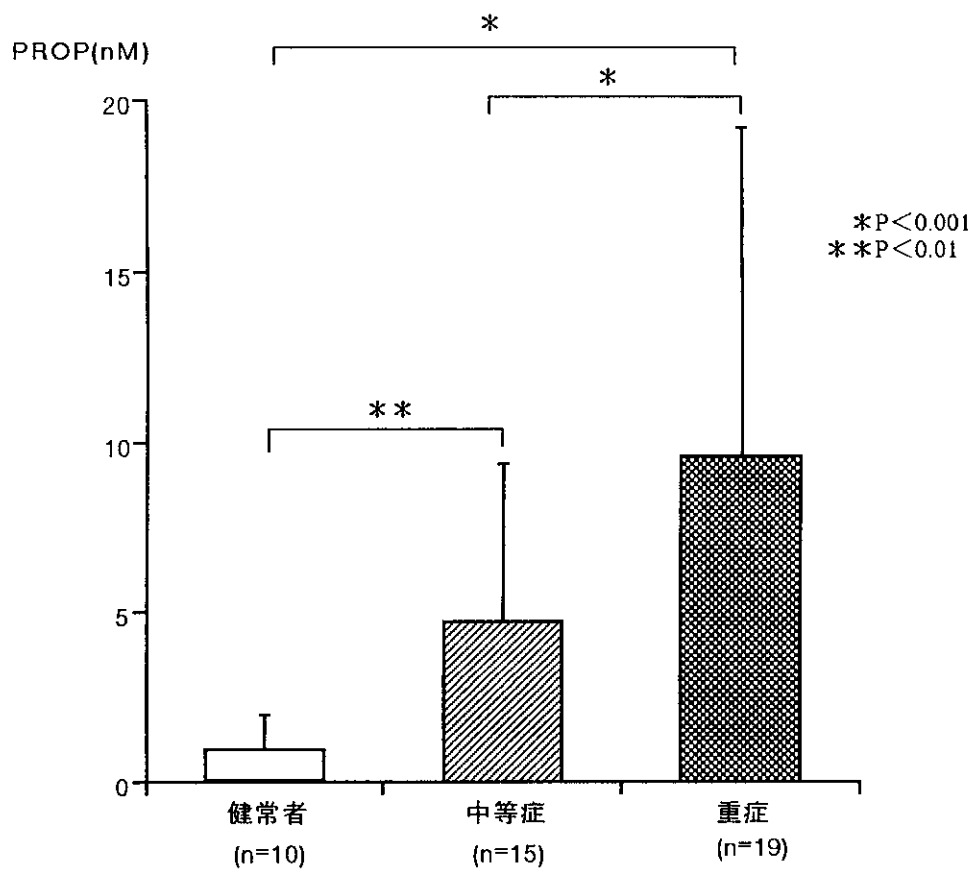


図6. 急性膵炎の重症度と血中PROP

表 4. 多臓器不全の有無別にみた血中サイトカイン濃度の比較

a: 血中最高値

markers	group A	group B	p (t-test)
TNF α	0.25 nM	0.02 nM	0.02
sTNF-RI	1.84 nM	0.28 nM	0.000001
sTNF-RII	3.64 nM	0.36 nM	0.0001
IL-1 β	0.41 nM	0.06 nM	0.003
IL-1ra	565 nM	238 nM	0.0003
IL-6	586 nM	22.3 nM	N. S.
IL-8	522 nM	43.2 nM	N. S.
IL-10	7.24 nM	3.59 nM	N. S.
CRP	28.7 mg/dl	22.6 mg/dl	N. S.

b: 入院後48時間以内最高値

markers	group A	group B	p (t-test)
TNF α	0.13 nM	0.02 nM	N. S.
sTNF-RI	1.07 nM	0.24 nM	0.0001
sTNF-RII	1.54 nM	0.30 nM	0.002
IL-1 β	0.31 nM	0.01 nM	0.02
IL-1ra	342 nM	161 nM	N. S.
IL-6	37.8 nM	20.1 nM	N. S.
IL-8	43.7 nM	40.6 nM	N. S.
IL-10	5.04 nM	3.23 nM	N. S.
CRP	12.6 mg/dl	14.4 mg/dl	N. S.

Group A, acute pancreatitis with MOF (n=6); group B, acute pancreatitis without MOF (n=10); N. S., not significant.

R I が最も有意差が高かった。また、不全臓器数と sTNF-R I, -R II の相関をみると、sTNF-R I ($r=0.93$) の方が -R II ($r=0.87$) より高い相関を示した。入院時の血中 sTNF-R I は多臓器不全発症の予知マーカーとして有望と考えられる。

5) 血中 IL-18 による重症化予知⁹⁾

血中 IL-18 を急性膵炎17例について測定し、重症度、臓器不全の有無、予後（生存と死亡）について比較すると、いずれも有意差があった。図7のように、重症例の IL-18 の最高値は中等症以下とほとんど重なりがなく、IL-18 が重症化予知マーカーとして有望なことを示唆している。

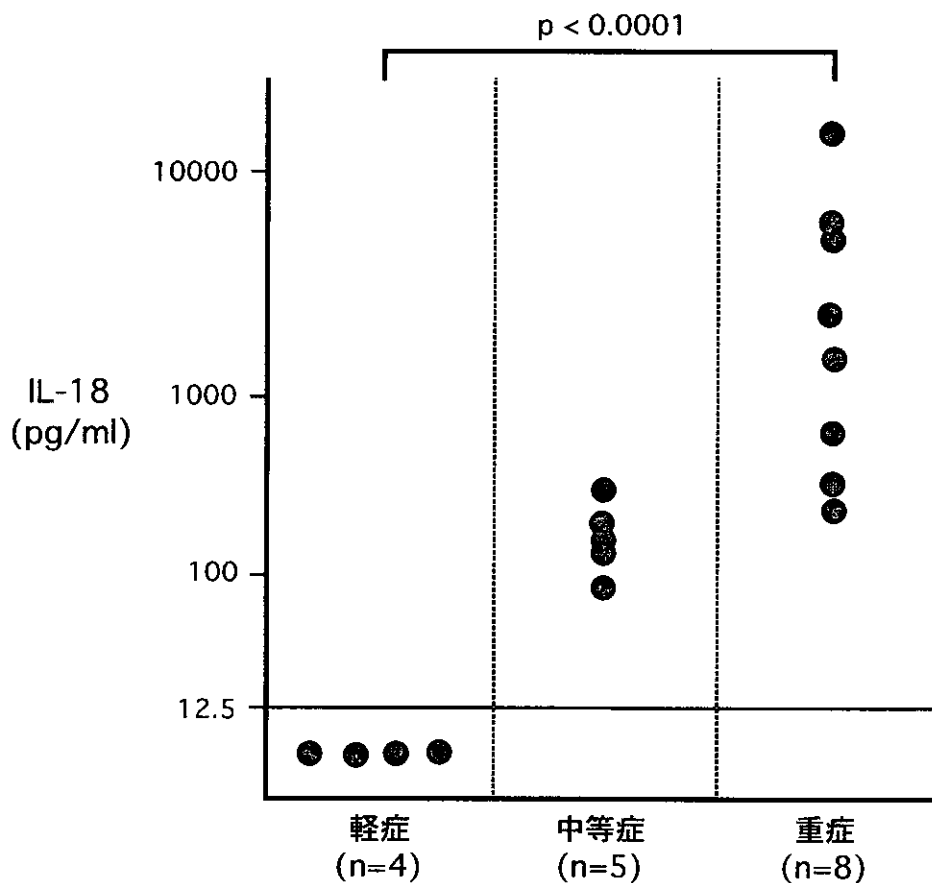


図7. 急性膵炎の重症度と血中IL-18

考察およびまとめ

難治性膵疾患調査研究班により設定した重症度スコアは重症急性膵炎の重症度、予後を反映し、昨年度本研究班の報告にもあるように、APACHE II, Ranson などの既存のスコアと比較しても同等以上の臨床的意義が確認されている。今回は、CT, LDH, BUN の3項目からなる最重症スコアが重症膵炎の予後、感染、臓器障害の予測に有望なことが判明した。このスコアにより入院早期に最重症例を同定し、早期から集中治療を開始し、予後改善に結びつける必要がある。また、入院時の重症度スコアが6あるいは8をこえた例にはCHDFなどの特殊治療適応が救命に役立つと考えられる。今後、前向き臨床研究を実施し、上記の最重症スコア、重症度スコアによる特殊治療の選択基準の有用性を確認する必要がある。さらに、重症度スコアの因子の中にはなくても判定に影響しない因子が入っていると考えられるので、逐次減数法などの解析手法を用いて簡便化を試みる必要もある。

重症化予知の新しいマーカーとしては膵酵素の膵内活性化を反映するTAP, PROPと膵炎による全身反応を反映するsTNF-R I, IL-18が有望なことがわかった。いずれのマーカーも入院時あるいは48時間以内の値と重症度と関連があるので、今後は測定方法の簡便・迅速化が望まれる。ベッドサイドで簡単に結果が出れば必要な症例に自信を持って早期から集中治療ができ、予後の改善に役立つと考えられる。

結 語

1. 最重症スコア, 重症度スコア, APACHE II は予後, 合併症, ICU 在室期間などを反映し, 特殊治療の選択, 早期集中治療管理など治療の指標となりうる。
2. 発症48時間以内の尿中, 血中 TAP, 血中 PROP は重症度を反映するので, TAP プレートによる尿中 TAP 測定の迅速化が初期治療の指標に有望である。
3. 入院時の血中 sTNF-R 1, IL-18 は重症度を反映し, 多臓器不全発症予知の指標となりうる。

参 考 文 献

- 1) 野田愛司, 他. 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). 厚生省特定疾患重点研究事業 重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班 平成10年度研究報告. 1999:143-8.
- 2) 上田 隆, 竹山宣典, 黒田嘉和. 重症急性膵炎の重症度判定基準と治療法の選択. 消化器科 1999;29:91-8.
- 3) 杉山 貢, 荒田慎寿. 重症急性膵炎の集中治療の現状. 外科治療 1999;80:167-72.
- 4) Wang Y, et al. Do plasma and urine trypsinogen activation peptides (TAP) really increase in trypsin-taurocholate-induced pancreatitis? Pancreas 20, 2000 (in press).
- 5) 中野哲, 他. (準備中).
- 6) 上原総一郎, 他. (準備中).
- 7) Hirota M, et al. Relationship between plasma cytokine concentration and multiple organ failure in patients with acute pancreatitis. Pancreas 2000; 21: 141-6.
- 8) 遠藤重厚, 他. (準備中).

急性膵炎の早期重症化対策に関する研究

加嶋 敬
京都府立医科大学第三内科

平澤 博之
千葉大学救急医学

大槻 眞
産業医科大学第三内科

松野 正紀
東北大学第一外科

青木 靖雄
国立千葉病院外科

恩田 昌彦
日本医科大学第一外科

坂田 育弘
近畿大学救命救急センター

高田 忠敬
帝京大学第一外科

馬場 忠雄
滋賀医科大学第二内科

小川 道雄
熊本大学第二外科

要旨：平成11年度の早期重症化対策委員会（急性膵炎の早期重症化対策に関する研究）の活動は、平成10年度に作成され、平成11年度に調査された急性膵炎調査票の郵送回答方式によるデータを解析し、早期重症化例に対する治療指針を作成することにあつた。調査票の回収率や回答率が僅少であり、早期重症化例における詳細なる疫学解析は不能であつたが、近年実施されることが増加している各種特殊治療別の解析を実施した。

はじめに

急性膵炎の早期重症化対策に関する研究（早期重症化対策委員会）では、調査票を用いての全国疫学調査を実施するため、平成10年度では、各構成員の意見をもとに調査票の粗案を作成した。粗案を5回にわたり改定し、調査票の試案としてまとめ主任研究者に提出し、その試案を基盤に最終的な調査票は主任研究者により作成された。症例の一次調査として、分担研究者および研究協力者の基幹病院と関連施設を対象にまず症例数（平成7年1月から平成10年12月までに発症した急性膵炎症例）を調べた結果、約1960例であつた。一次調査の回答施設に対し、調査票と入力用MOを送付しデータ入力を依頼し、主任研究者のもとに返送されたデータの統合が行われた。平成12年1月8日までに主任研究者のもとに返送された症例数は352例（回収率18%）であり、項目別の回答率は低率であつた。平成12年1月17日に統合が終了した352例のデータが小委員会長のもとに送付された。本年度は、この送付データをもとに早期重症化例に対する解析を行った。

方 法

本邦では、重症急性膵炎に対する持続動注療法の普及と血液浄化法の保険収載などにより、近年重症急性膵炎に対して各種の特殊治療が施される比率が増大していると考えられる。また、bacterial translocationの認識の普及から、SDDをはじめとする腸管内浄化殺菌を実施する施設が増加している。平成11年度は、早期重症化例における特殊治療の開始日と死亡率の検討を行った。また、早期重症化例における感染と死亡率の解析を行った。

結 果

重症化のパターンでは、発症2週までに重症化し、2週以降は非重症となった症例が62例と最も多く、発症2週以降にはじめて重症化する症例はみられなかった。また、発症2週までに重症化し一旦非重症となるが2週以降に再重症化した症例は全例死亡していた（表1）。

早期重症化例のうち特殊治療別の死亡率を検討したが、いずれの治療も早期重症化例全体としての死亡率25.5%を上回っていた（表2）。それぞれの特殊治療の開始日と死亡率の関係を図1～5に示す。調査票の回収率と開始日の回答率が低いいため症例数は少ないが、重症化の日に先行してなんらかの特殊治

表1. 重症化のパターン

	症例数
急性膵炎発症2週までに重症化し、2週以降は非重症	62[0]
急性膵炎発症2週までに重症化し、2週以内に死亡	14[14]
急性膵炎発症2週までに重症化し、2週以降も不変	11[3]
急性膵炎発症2週までに重症化し、2週以降さらに悪化	7[4]
急性膵炎発症2週までに重症化し一旦非重症となるも、2週以降に再重症化	4[4]
急性膵炎発症2週以降にはじめて重症化	0[0]

〔 〕内は死亡例

表2. 早期重症化例の死亡率

	症例数	死亡率(%)
早期重症化例	98[25]	25.5
持続動注	17[7]	41.2
血液浄化法	29[16]	55.2
SDD	11[3]	27.3
オクトレオチド	12[5]	41.7
ステロイド	11[8]	72.7

〔 〕内は死亡例