

## 重症度スコア

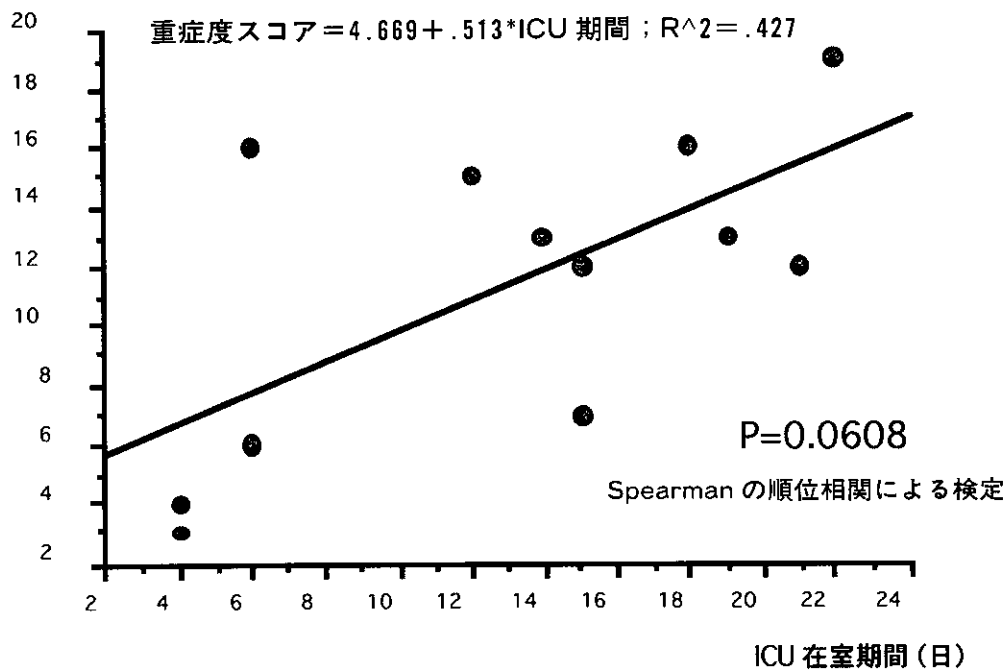


図 2. 入院時の重症度スコアと ICU 在室期間

## 重症度スコア

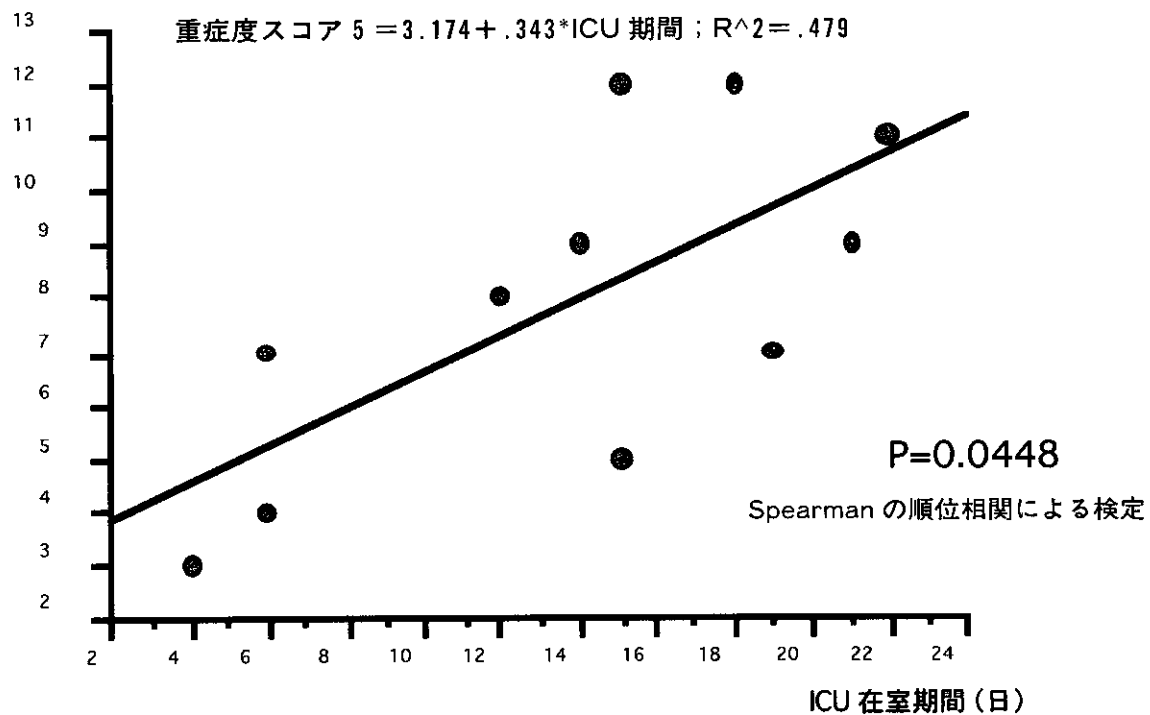


図 3. 入院 5 日目の重症度スコアと ICU 在室期間

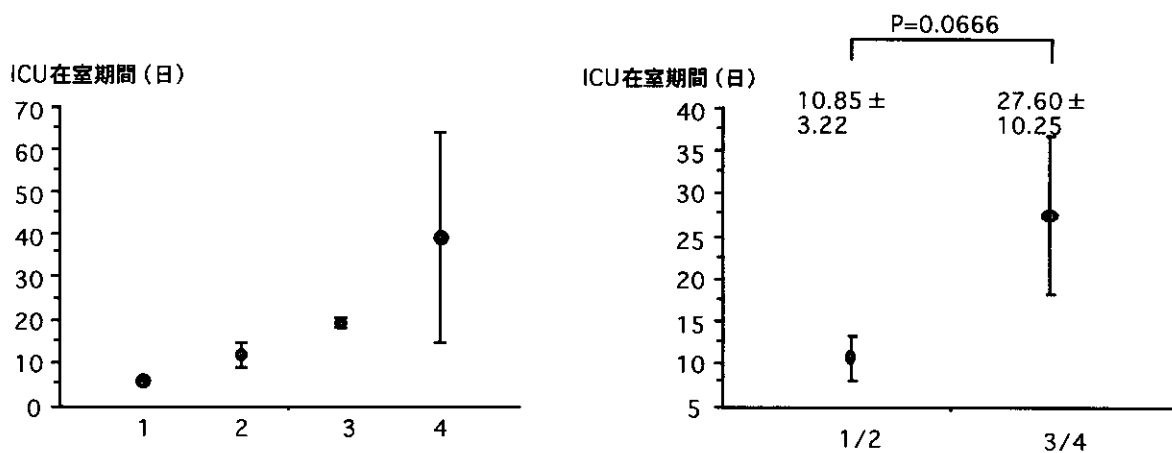


図4. SIRS 陽性項目数と ICU 在室期間

### 陽性項目数

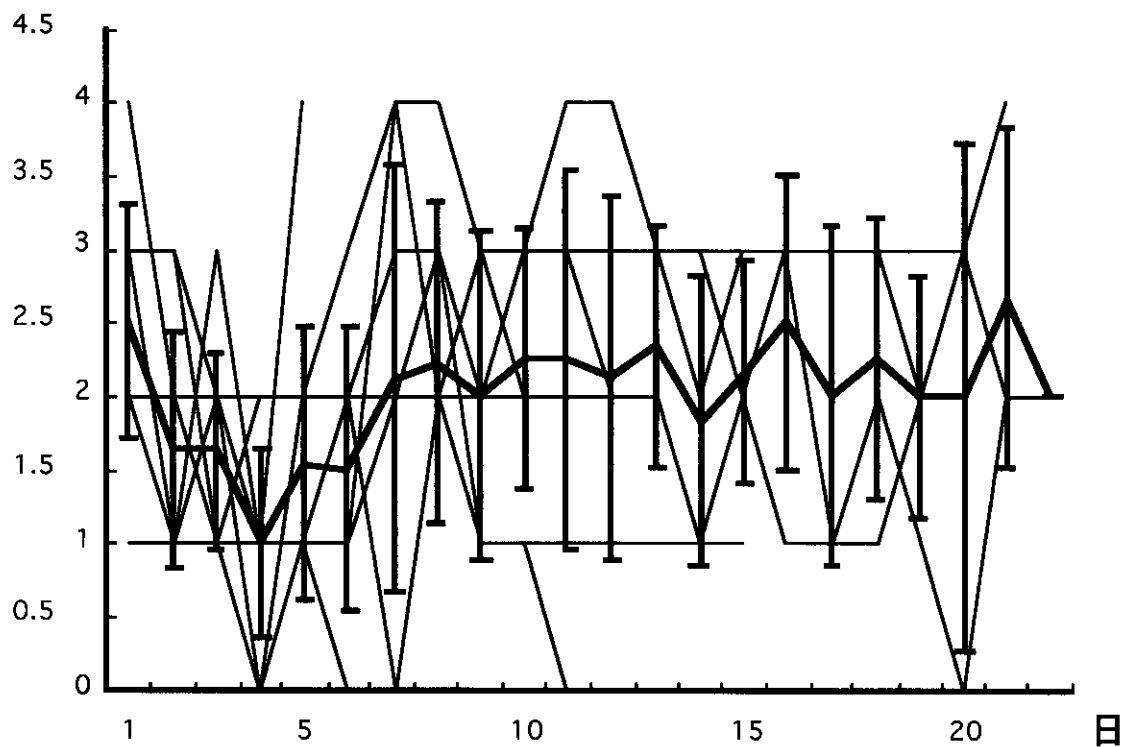


図5. SIRS 陽性項目数の推移

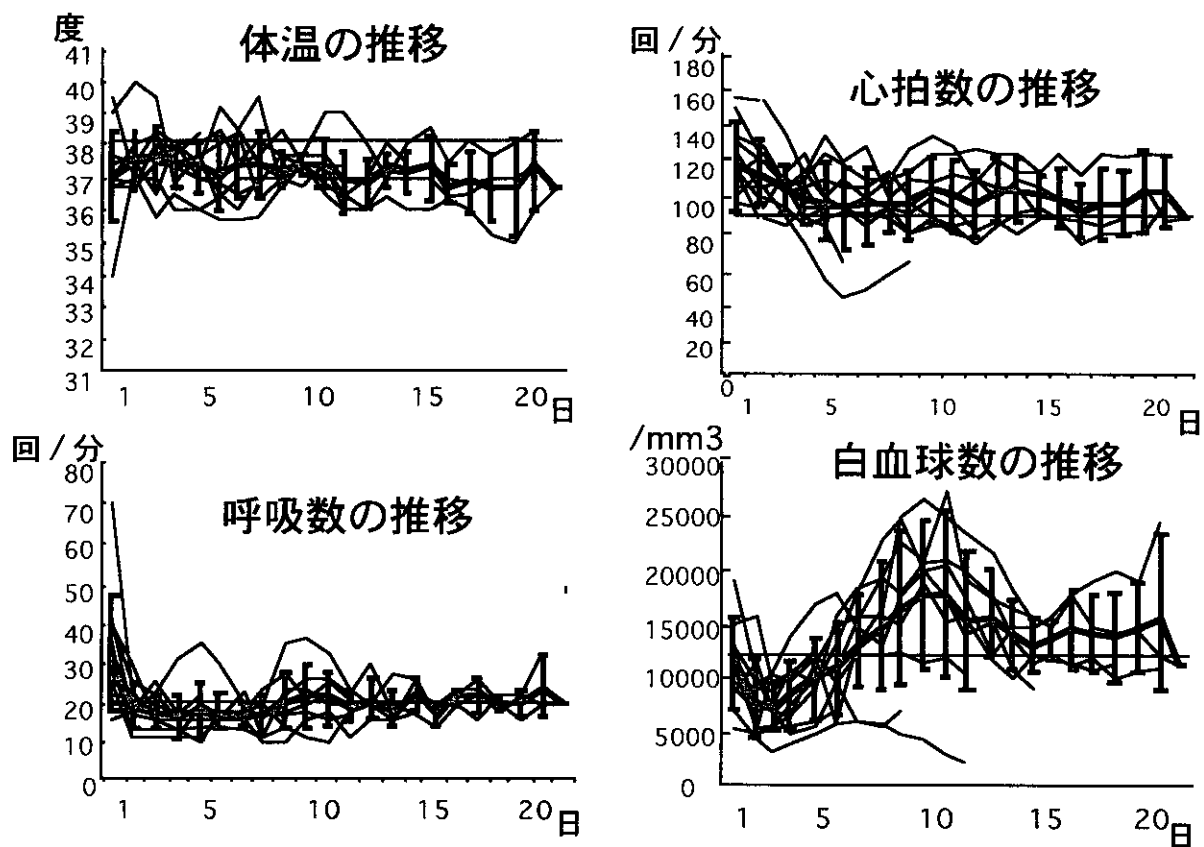


図6. 各 SIRS 項目の陽陰性の推移

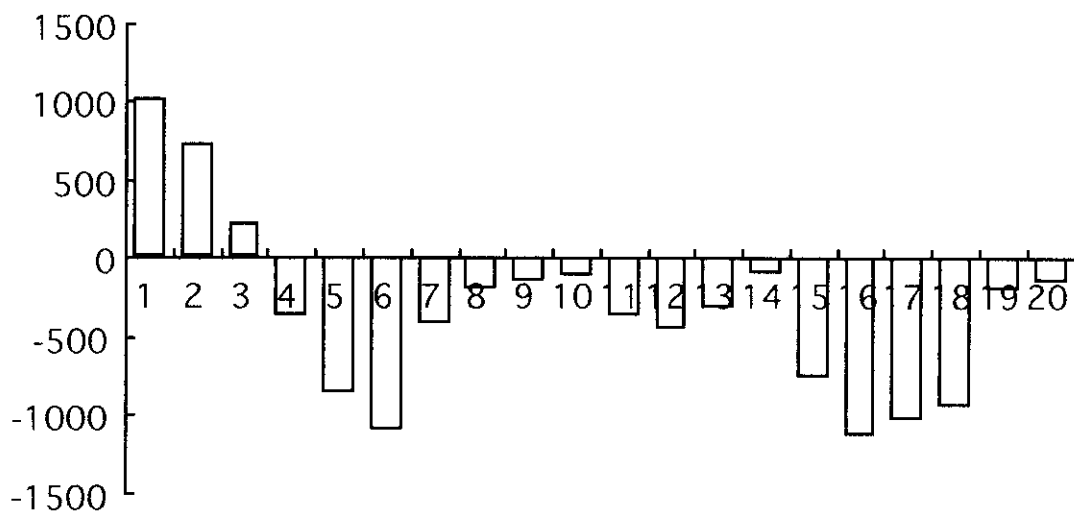


図7. 入院後の水分バランス

## 考 察

急性肺炎の重症化に、サイトカインが重要なかわりを持つことが示唆され<sup>12,13)</sup>、現在までに抗サイトカイン治療の報告が数多くされており、動物実験レベルでは非常に良い成績が目立つ<sup>3~7)</sup>。しかしながら人体における同様の報告はなく、免疫応答の複雑さをうかがわせる。わが国では重症急性肺炎における抗サイトカイン治療を念頭にした血液浄化は、特殊治療のひとつとして既に一般的で、CHDF を選択する平澤らは良好な治療成績を報告している<sup>14)</sup>。我々はCHDFを、抗サイトカイン治療の一面と全身管理、特に輸液、栄養管理を担う有力な武器として救命に重要な治療法と位置付けている。今回の自験例は重症度 stage 3 が 9 例、stage 4 が 4 例と重症例が多く、当センターの致命率も極めて良好で、CHDF が有効な治療手段であることは肯定的に考えられる。自験例は既に入院時に臓器不全を呈していることが多く、遠隔臓器の機能障害については、結果的にはさらなる進展を予防し得ている症例が多いと考えている。CHDF の有効性について、特に抗サイトカイン治療の治療指標として何が適当か模索中である。

SIRS 陽性項目数と年齢の要素を加えた今回の重症スコアは、入院時においても治療開始後においても治療経過と良く相関し、治療選択基準、治療経過指標として有用と考えられる。ただし各項目には重みの違いがあり、前年度に報告したように当センターでは臨床徴候と BE を重要視している<sup>8,9)</sup>。

入院時の SIRS 陽性項目数も入院後の経過と相関しており、入院時の重症度判定の一項目としては妥当と考えられる。しかし、入院後は人工呼吸管理、輸液などの影響が大きく受けて変動していた。特に白血球数は体液バランスの変動と関連しており、少なくとも治療開始 7 - 8 日後に refill 期がおとずれて体液量が安定するまでは、早期の SIRS 指標としては問題がありそうである。また体温も血液浄化療法中は影響があり、SIRS 項目は集中治療中の患者の病態の指標としては適当ではないと考える。SIRS の判定においては、疾患、病態毎の配慮項目は抗癌剤治療に限られ、疼痛や脱水などの肺炎に必発の症状によって修飾されることが予想される。ある程度重症の急性肺炎において治療前に SIRS を呈するのは当然ともいえる。SIRS の項目を含め、重症度判定基準の多くの項目は疼痛、脱水などの、肺炎において一般的な同一の病態を原因に惹起された結果を違うデータとして捉えているかもしれないという側面がある。総点としての重症度スコアの適切な利用にはこういった点で注意を要する。各項目が陽性となった機序や治療開始後の変動には注意が必要で、項目毎の詳細な検討が必要である。

今回の検討では抗サイトカイン治療の指標として SIRS 項目そのものは利用しづらいことが判明したが、現在のところ、抗サイトカイン治療の臨床における簡便な治療指標がなく、CHDF がどのような病態に対して最も貢献しているのか、離脱の指標が何か明らかではない。今後の検討課題である。

## 参 考 文 献

- 1) Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. American college of chest physicians/society of critical care medicine consensus conference: definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20: 864-74.
- 2) 小川道雄, 広田昌彦, 早川哲夫, 他. 急性肺炎の Stage 分類. 厚生省特定疾患消化器疾患調査研究班難治性肺炎疾患分科会 平成10年度研究報告書. 1999: 6-9.
- 3) Norman J, Franz M, Messina J, et al. Interleukin-1 receptor antagonist decreases severity of experimental

- acute pancreatitis. *Surgery* 1995; 117: 648-55.
- 4) Norman J, Franz M, Fink G, et al. Decreased mortality of severe acute pancreatitis after proximal cytokine blockade. *Ann Surg* 1995; 221: 625-34.
  - 5) Tanaka N, Murata A, Uda K, et al. Interleukin-1 receptor antagonist modifies the changes in vital organs induced by acute necrotizing pancreatitis in a rat experimental model. *Crit Care Med* 1995; 23: 901-8.
  - 6) Inoue S, Nakano A, Kishimoto W, et al. Anti-neutrophil antibody attenuates the severity of acute lung injury in rats with experimental acute pancreatitis. *Arch Surg* 1995; 130: 93-8.
  - 7) Kusske A, Rongione A, Ashley S, et al. Interleukin-10 prevents death in lethal necrotizing pancreatitis in mice. *Surgery* 1996; 120: 284-9.
  - 8) 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.
  - 9) 杉山 貢, 荒田慎寿. 重症急性膵炎における集中治療 重症度に見合った治療法の選択を目指して. 重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班 平成10年度研究報告書 1999: 93-100.
  - 10) 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. 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班 平成元年度研究報告書. 1991: 18-26.
  - 11) 救命救急医療研究会. 多臓器障害の診断基準(案). *救命救急医療研究会雑誌* 1990; 4: 134.
  - 12) Gross V, Leser H, Scholmerich H. Inflammatory mediators and cytokines-new aspects of the pathophysiology and assessment of severity of pancreatitis. *Hepato-Gastroenterol* 1993; 40: 522-30.
  - 13) Norman J, Fink G, Franz M, et al. Active interleukin-1 receptor required for maximal progression of acute pancreatitis. *Ann Surg* 1996; 223: 163-9.
  - 14) 平澤博之, 菅井桂雄, 織田成人, 他. 重症急性膵炎と血液浄化法. *集中治療* 1997; 9: 528-36.

# 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—

研究報告者 中野 哲  
大垣市民病院

共同研究者 桐山 勢生 谷川 誠 熊田 卓

**要旨：**近年，膵炎の発症早期での重症度判定，重症化予測のマーカーとして尿中 trypsinogen activation peptide (TAP) が注目されている。今年度，我々は尿中 TAP 濃度測定の有用性について検討を行った。【対象，方法】対象は，当院に入院した急性膵炎79例（重症19例，中軽症60例）である。TAP 濃度の判定には，オリエンタル酵母工業㈱による「TAP プレート」(EIA 法)を用い，尿中クレアチニンによる尿量の補正も行なった。【結果】尿中 TAP 濃度は，来院後早期（48時間以内）に上昇し，その後急速に低下していた。重症例での尿中 TAP 濃度は，既に入院後48時間以内の中・軽症例に比べて有意に高値を示していた（クレアチニン補正值： $0.35 \pm 0.073 \text{ nmol/l}$  vs.  $0.11 \pm 0.025 \text{ nmol/l}$ ， $p < 0.0001$ ）。なお，この尿中 TAP 濃度は同じ重症度では成因による影響はみられなかった。【まとめ】尿中 TAP 濃度の測定は，急性膵炎の早期での重症度判定，その後の重症化予測のマーカーとして有用であることが示唆された。

## はじめに

急性膵炎は，軽症例は良好な臨床経過をとるが，重症例では良性疾患でありながら現在においても約30%という高い死亡率が報告されている。予後の改善には，できるだけ早期に正確な重症度判定を行なって病態を的確に把握することが求められる。近年，膵炎の発症早期での重症度判定，重症化予測のマーカーとして尿中 trypsinogen activation peptide (TAP) が注目されている。

今年度，我々は TAP 研究会を通じオリエンタル酵母工業株式会社と共同研究の機会をえて，急性膵炎例において尿中 TAP の測定が重症度の予知に有用かどうか検討を行ったので報告する。

## 対象および方法

対象は，1990年9月から1998年2月までに当院消化器科に入院した急性膵炎79例で，入院後48時間以内の随意尿を採取し直ちに $-80^{\circ}\text{C}$ で凍結保存した。さらに経時的変動をみるため入院後約7日間にわたって可能な限り早朝の随意尿を採取した。さらにボランティアの健常者106名を対象群とした。

TAP 濃度の測定には，オリエンタル酵母工業㈱が開発した EIA 競合法による TAP 測定試薬「TAP プレート」を用いた。また，尿量による変動を補正する目的で，尿中 TAP 濃度を尿中クレアチニン濃度に対する比を求めて尿量の補正を行った。

重症度別および成因別に急性膵炎患者尿中の TAP 濃度を比較検討した。なお，重症度判定は厚生省

の重症度判定基準を用いて行なった。

結果は mean±S.E. で示し、統計学的有意差の検定は、F 分布により分散の検定後 t 検定により行なった。

## 結 果

### 1) 患者背景 (表 1)

重症は19名であり、年齢は54.6±15.8歳、男女比は14：5であった。また中・軽症は60例、年齢55.8±14.9歳で、男女比は36：24であり、年齢および性別に有意差は認められなかった。

成因別にはアルコール性が31例、胆石性30例、その他が18例であり、重症例ではアルコールが58%、中・軽症では胆石が43%と高い傾向があったが有意な差は認められなかった。

### 2) 入院後48時間以内での尿中 TAP 濃度

#### ① 重症度別による比較

重症での入院後48時間以内の尿中 TAP 濃度は、45.66±16.98nmol/l であり、中・軽症例11.54±2.16nmol/l および健常者4.47±0.40nmol/l と比較して有意 (p<0.0001) に高値であった (図 1)。また、クレアチニン補正值においても同様に重症例 (0.35±0.073) は、中・軽症例 (0.11±0.025) および健常者 (0.035±0.002) と比較して有意 (p<0.0001) に高値であった (図 2)。

#### ② 重症度別成因による尿中 TAP 濃度

成因による尿中 TAP 濃度への影響をみるため、重症度をそろえて成因による尿中 TAP 濃度、そのクレアチニン補正值を比較検討したが、有意差はみられなかった (図 3)。

#### ③ 重症度判定での感度、特異度 (表 2)

急性膵炎重症化予知のため、重症化例と中・軽症とのカットオフ値を ROC 曲線より求めると、尿中 TAP 濃度17.0nmol/l で感度68.4%、特異性77.6%の最適値となり、クレアチニン補正值では0.15とすると感度68.4%、特異性81.0%と最適値となった。

### 3) 尿中 TAP 濃度の経時的変動

重症度別に尿中 TAP 濃度の経時的な推移をみると、発症早期の来院時から両群とも高値を示しその

表 1. 患者背景

| [膵炎重症度] | 重 症<br>n=19 | 中・軽症<br>n=60 |
|---------|-------------|--------------|
| 年齢      | 54.6±15.8   | 55.8±14.9    |
| 男女比     | 14：5        | 36：24        |
| [成 因]   |             |              |
| アルコール性  | 11 (57.9%)  | 20 (33.3%)   |
| 胆石性     | 4 (21.1%)   | 26 (43.3%)   |
| その他     | 4 (21.1%)   | 14 (23.3%)   |

尿中TAP濃度  
(nmol/l)

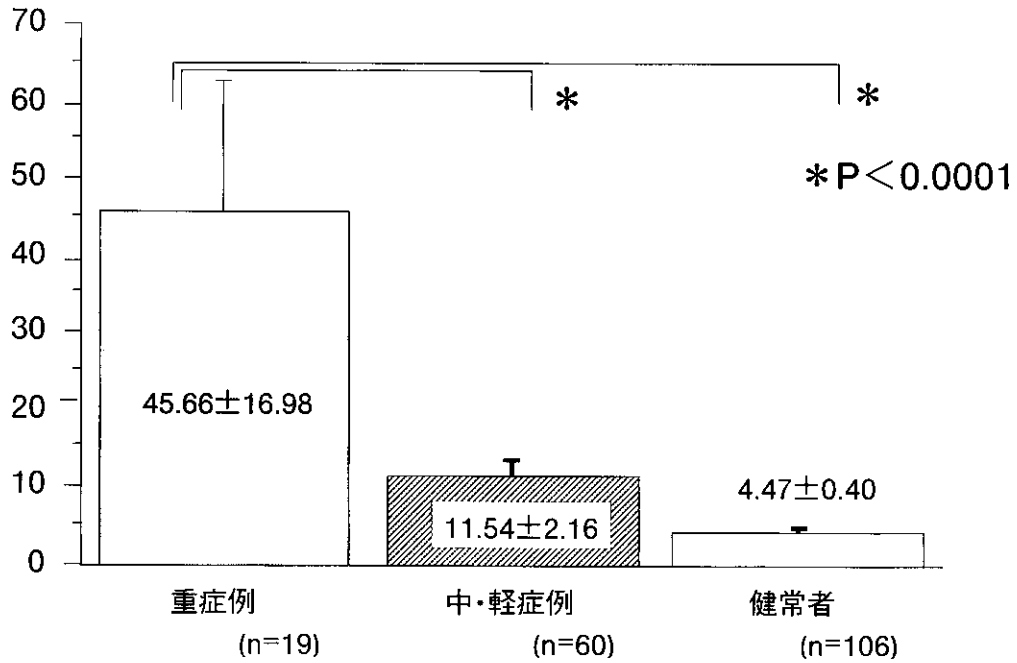


図 1. 入院日における尿中 TAP 濃度

TAP/CRE

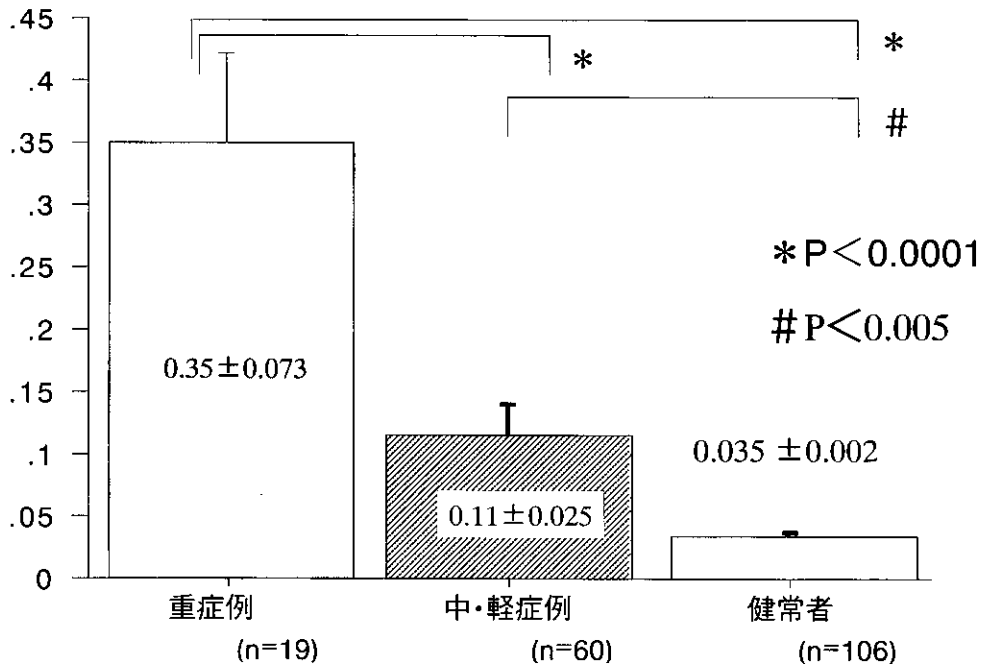


図 2. 入院日における尿中 TAP 濃度 (クレアチニンによる補正)



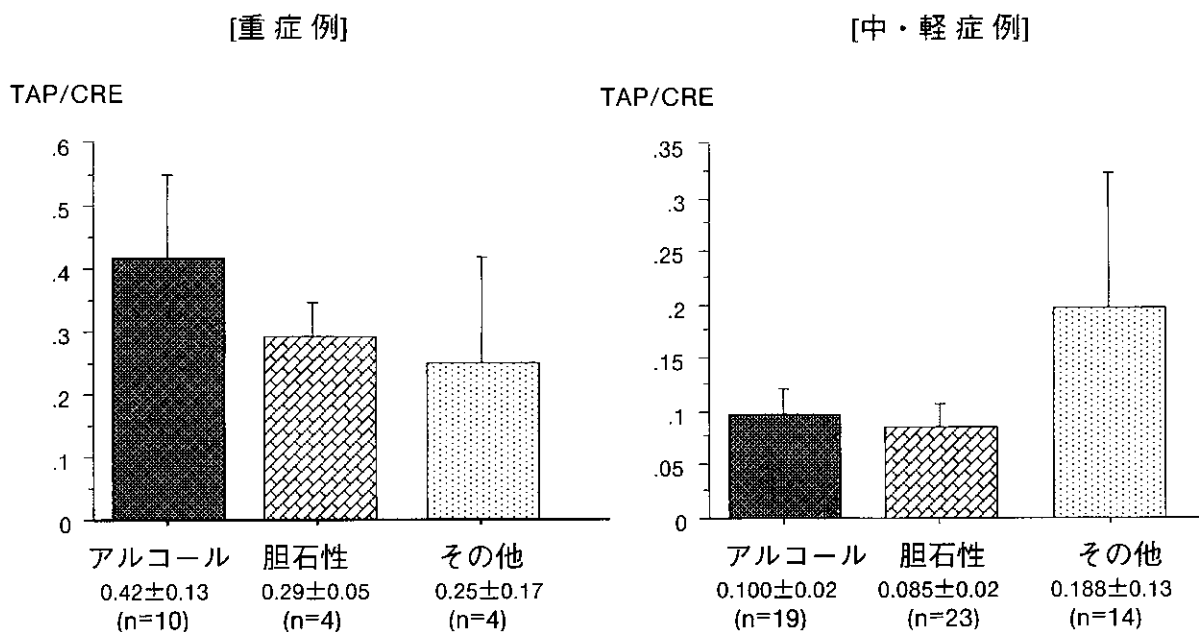


図3. 重症度別, 成因別にみた尿中 TAP 濃度 (クレアチニンによる補正)

表2. 重症度判定に対する尿中 TAP 濃度の感度, 特異性

|                     | (Cut-off 値) | 感度 (%) | 特異性 (%) |
|---------------------|-------------|--------|---------|
| 尿中TAP濃度<br>(nmol/l) | 10          | 78.9   | 56.9    |
|                     | 17          | 68.4   | 77.6    |
|                     | 25          | 52.6   | 84.5    |
| TAP/CRE比            | 0.08        | 84.2   | 55.2    |
|                     | 0.15        | 68.4   | 81.0    |
|                     | 0.25        | 57.9   | 91.4    |

後漸減した。入院直後では重症, 中・軽症との間に有意な差 ( $p=0.0017$ ) が認められたが, それ以後は認められなかった (図4)。

血中 CRP 値の推移と比較すると, 尿中 TAP 濃度では早期に最高値を示しその後漸減するが, CRP は入院後やや遅れて 2~3 日後にピークとなっていた (図5)。

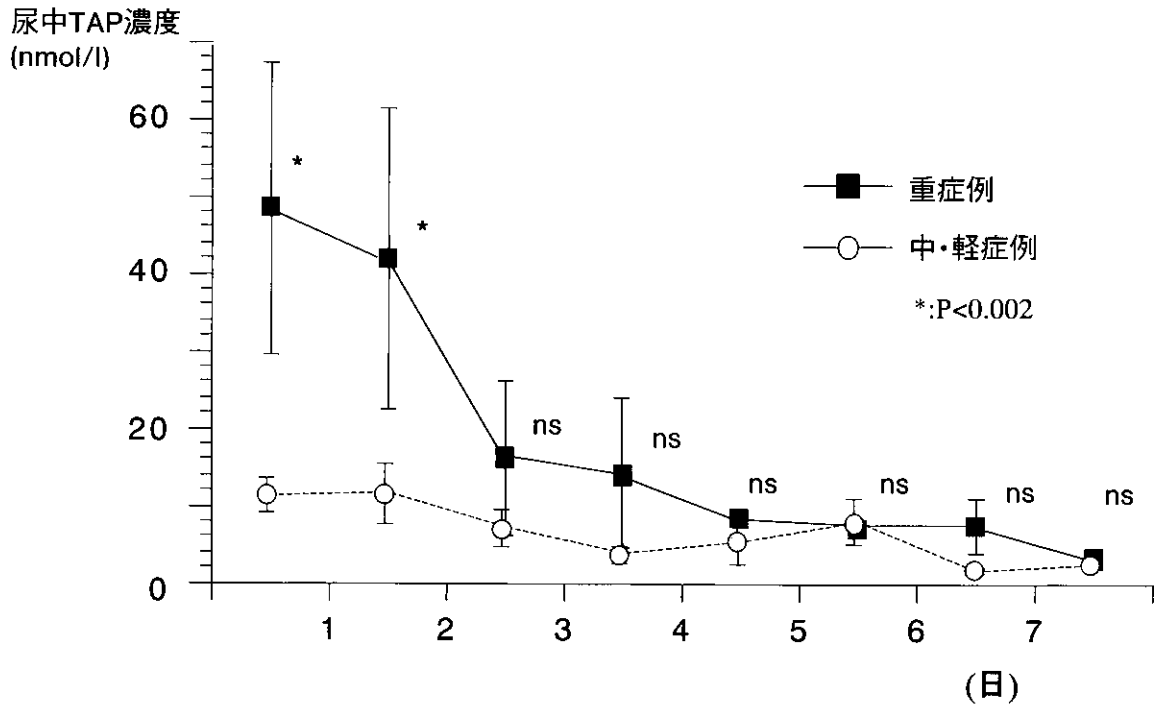


図4. 入院後の尿中 TAP 濃度の経時的変動

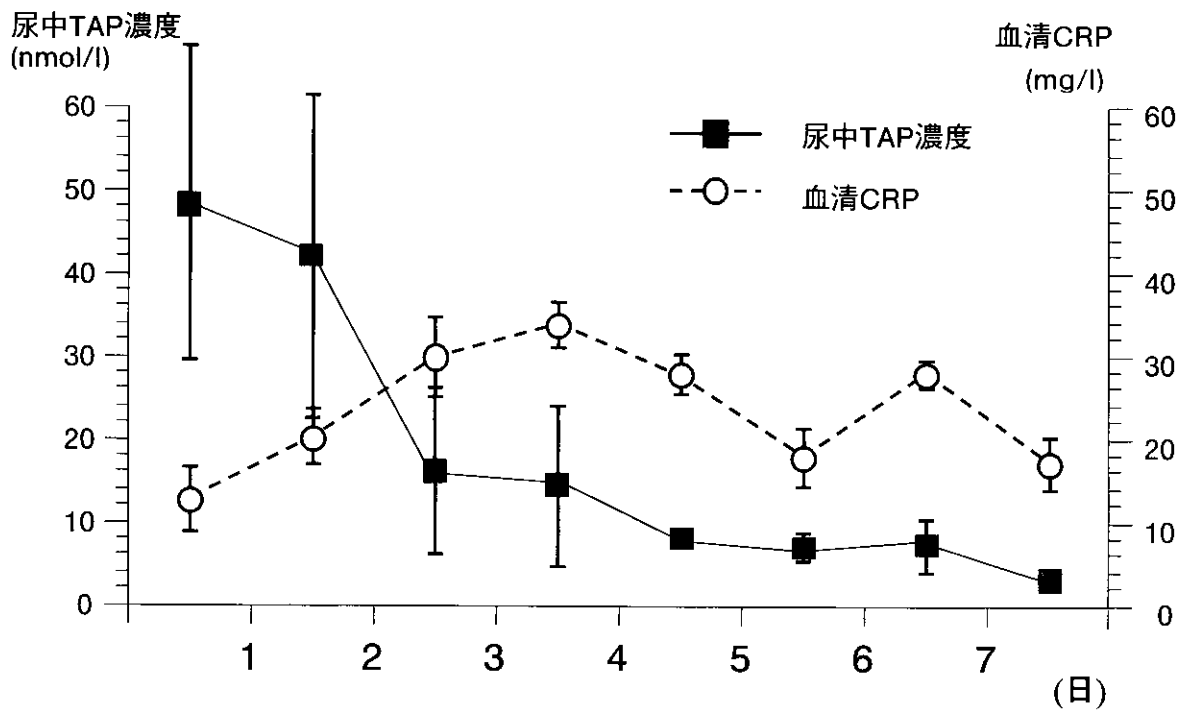


図5. 入院後の尿中 TAP 濃度の経時的変動 血清 CRP 値との比較

## 症 例

43歳・女性，胆石性膵炎。入院2日目のCTでは膵周囲の浸出液貯留を認めるが，膵実質は均一に造影され壊死は認めなかった。しかし，その後膵壊死，周囲の浸出液貯留が著明になり入院後遅れてCT所見が悪化，約1ヶ月後に膵膿瘍のため手術に至った。尿中TAP濃度とCRPの経時的推移をみると，入院直後で既に尿中TAP濃度のクレアチニン補正值で0.426と著明に上昇しており，この時点で重症化の予測が可能であったと考えられる。しかも尿中TAP濃度の高値は遷延しトリプシンの活性化機序が続いていたことが示唆され，その後の画像所見の悪化を裏づける結果であった（図6，7）。

## 考 察

急性膵炎は，何らかの機序により活性化された膵酵素による膵の自己消化が本態とされているが，この際に最初に活性化される膵酵素はトリプシンであり，key enzymeとしての活性化トリプシンの関連マーカーとして尿中TAPが着目され，理論的にも重症急性膵炎の新しいマーカーとなりうると期待されている<sup>2)</sup>。Gudgeon<sup>3)</sup>によれば，急性膵炎の症例から尿中TAPは急性膵炎の臨床経過とよく一致し，重症例の検出に有用であると報告，Tennerら<sup>4)</sup>も139例の急性膵炎例を50例の対照群と対比し，入院直後が最も高く，中等症より重症例の方が有意に高値を示したと報告し，何れも尿中TAPの測定は重症度の判定に有用であるとしている。

本研究においても，重症例での尿中TAP濃度は，既に入院後48時間以内で中・軽症例に比べて有意に高値を示したことから，膵炎発症後早期の段階で重症度を反映し，その後の重症化を予測するのに有用であることが示唆された。また，尿中TAP濃度は同じ重症度では成因による影響はみられなかったことから，急性膵炎全例で重症化予測に用いることが可能と思われた。

尿中TAP濃度は，尿を測定対象とすることから脱水や腎機能の変化に伴う尿量変化の影響を二次的に受けることが考えられる。急性膵炎の発症早期の病態の特徴の一つがhypovolemiaとされ，とくに重症例ではこれが顕著となっている。したがって，診断精度をより向上させるためには，濃度ではなく尿量を反映して尿中へのTAPの総排出量をみるか，腎機能の影響を反映する尿中クレアチニン量による補正を行なう必要があると思われる。迅速かつ簡便に重症度を判定するには，尿中クレアチニンによる補正を行うことが有用と考えられ，今回我々の検討においてもTAP濃度のみでなくクレアチニンによる補正を加えた。

なお，尿中TAP濃度の経時的な変動をみると，極めて発症早期に上昇するとともに，その後急速に低下していた。このため，本法を重症度判定に用いるにはできる限り発症早期に測定することが望ましいと思われる。しかし，呈示した症例のように一部には尿中TAP濃度の上昇が遷延したものもみられ，この症例はのちに病態が悪化していった。ワンポイントでなく経時的にTAP濃度を測定することも病態の推移の予測にさらに有用であることが示唆される。発症後どの段階までに測定すれば有用であるかは，今後さらに症例数を増して尿中TAP濃度の経時変動に関する詳細な検討を加える必要がある。

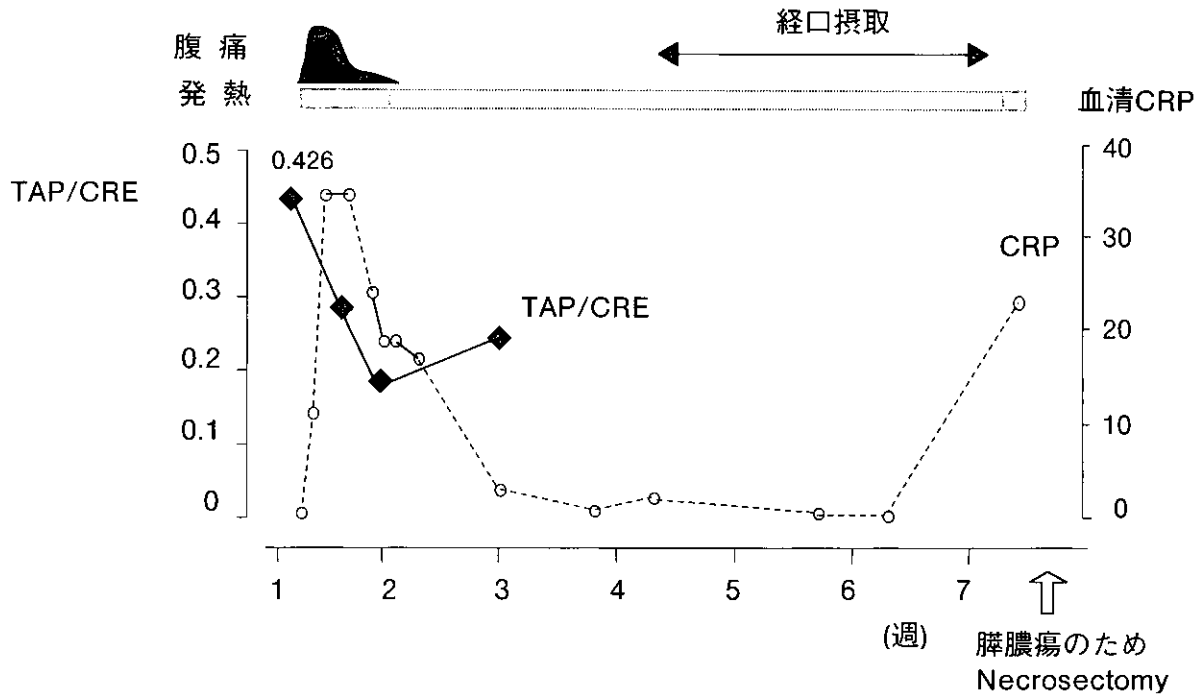


図 6 . 症例, 43歳・女性 (胆石性重症膵炎)

入院当日  
TAP/CRE 0.426



入院翌日

TAP/CRE  
0.263

2 週間後

TAP/CRE  
0.213

6 週間後

膵膿瘍のため手術

図 7 . 入院後の膵・造影 CT の経時的変化

## 結 語

尿中 TAP 濃度は、重症膵炎では膵炎発症早期の段階で著明に上昇して、しかも中等・軽症に比較して有意に上昇していた。したがって、急性膵炎の早期での重症度判定、その後の重症化予測のマーカーとして有用であることが示唆された。

## 参 考 文 献

- 1) 斎藤洋一編. 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: 11-26.
- 2) 中野 哲. 重症膵炎の新しいマーカー・急性膵炎の予後判定と尿中 TAP 測定の意義. 医学のあゆみ 1990; 155: 724.
- 3) Gudgeon AM, Heath DI, Hurley P, et al. Trypsinogen activation peptides assay, in the early prediction of severity of acute pancreatitis. Lancet 1990; 335: 4-8.
- 4) Tenner S, Castillo CF, Warshaw A, et al. Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts severity in patients with acute pancreatitis. Int J Pancreatol 1997; 21: 105-10.

## 重症急性膵炎における血中・尿中 TAP の動態

研究報告者 早川 哲夫  
名古屋大学第二内科

共同研究者 成瀬 達 北川 元二 石黒 洋  
洪 繁 水野 伸匡 吉川 俊之  
森 雅也 中島 守夫 鈴木 厚  
山本 明子 汪 幼学 濱田 広幸  
金 春香 馬淵 龍彦 近藤 孝晴

**要旨：**Trypsinogen activation peptides (TAP) はトリプシノーゲンがトリプシンに活性化される際に遊離されるペプチドで、急性膵炎において血中・尿中 TAP が上昇することが知られている。今回はラットの急性膵炎モデルにおいて血中・尿中 TAP の動態について検討した。ラットの重症膵炎モデルとしてはタウロコール酸膵管内注入膵炎、軽症膵炎モデルとしてはセルレイン膵炎を用いた。セルレイン膵炎では血中・尿中 TAP の上昇は認めなかったが、タウロコール酸膵炎では血中 TAP は発症 1 時間後に、尿中 TAP は発症 6 時間後にピークを認めた。膵管内にトリプシンと同時にトリプシン阻害剤を投与したところ、血中トリプシンは膵炎誘発群と同程度に上昇したが、血中・尿中 TAP は上昇しなかった。TAP はトリプシンの活性化マーカーおよび膵炎の重症度マーカーとして有用である。

### 目 的

Trypsinogen activation peptides (TAP) はトリプシノーゲンが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。従って、尿中 TAP はトリプシンの活性化マーカーとして感度・特異度が高く、急性膵炎において膵炎の重症度を反映することが知られている。TAP は膵炎発症直後より膵内で遊離され、その後血中に出現し、尿中より排泄されるので、血中 TAP の上昇と尿中 TAP の上昇には時間のずれがあると推定される。また急性膵炎の際には脱水や腎機能の低下により、尿中 TAP 濃度は正確には血中 TAP 濃度を反映せず、みかけ上高値をとる可能性があり、クレアチニン補正が必要とするとの報告もある。今回はラットの急性膵炎モデルにおいて血中・尿中 TAP の動態について検討するとともに、尿中 TAP 濃度、尿中 TAP 排泄量、尿中 TAP/クレアチニン比について検討し、急性膵炎における尿中 TAP の診断能についての基礎的検討を行った。

### 方 法

ウィスター系雄性ラット (200~220 g) を用いて、実験急性膵炎を作成した。重症の出血性・壊死性膵炎モデルは膵管内に 1.5% のタウロコール酸 0.5 ml を 5 分間で注入し作成した。軽症の浮腫性膵炎モデルはセルレイン 40  $\mu$ g/kg を 2 回腹腔内投与して作成した。

血中・尿中 TAP は市販の ELISA キット (オリエンタル酵母, 東京) を用いて測定した。尿中クレア

チニンはオートアナライザー（東芝 TBA20A, 東京）を用いて測定した。ラットの血中トリプシンは当研究室にて作成した抗体を用いてサンドイッチ法による EIA 系を確立し、測定を行った。

## 結 果

### 1. トリプシン阻害剤の膵管内注入の影響

膵管内に0.1%トリプシン+1.5%タウロコール酸の混合液0.5mlを注入する群（膵炎群）、膵管内に0.1%トリプシン+トリプシン阻害剤（0.05%ONO-3403）の混合液0.5mlを注入する群（膵管内注入群）、および腹腔内に0.1%トリプシン+トリプシン阻害剤（0.05%ONO-3403）の混合液0.5mlを注入する群（腹腔内注入群）において、血中および尿中の TAP 濃度およびラット・トリプシン濃度（免疫活性；IRT）の動態について検討した。

血中トリプシン濃度（IRT）は膵炎群および膵管内注入群では同程度に上昇したが、腹腔内投与群では上昇を認めなかった（図1）。

血中 TAP は膵炎群では1時間をピークに上昇し、以後漸減した。膵管内注入群および腹腔内注入群では血中 TAP の有意の上昇は認められなかった（図1）。

尿中 TAP も同様に膵炎群では有意の上昇を認めたが、膵管内注入群および腹腔内注入群では有意の上昇は認められなかった（図2）。

### 2. セルレイン膵炎

セルレイン膵炎では血中アミラーゼは9時間をピークに有意の上昇を認めたが、血中 TAP は有意の

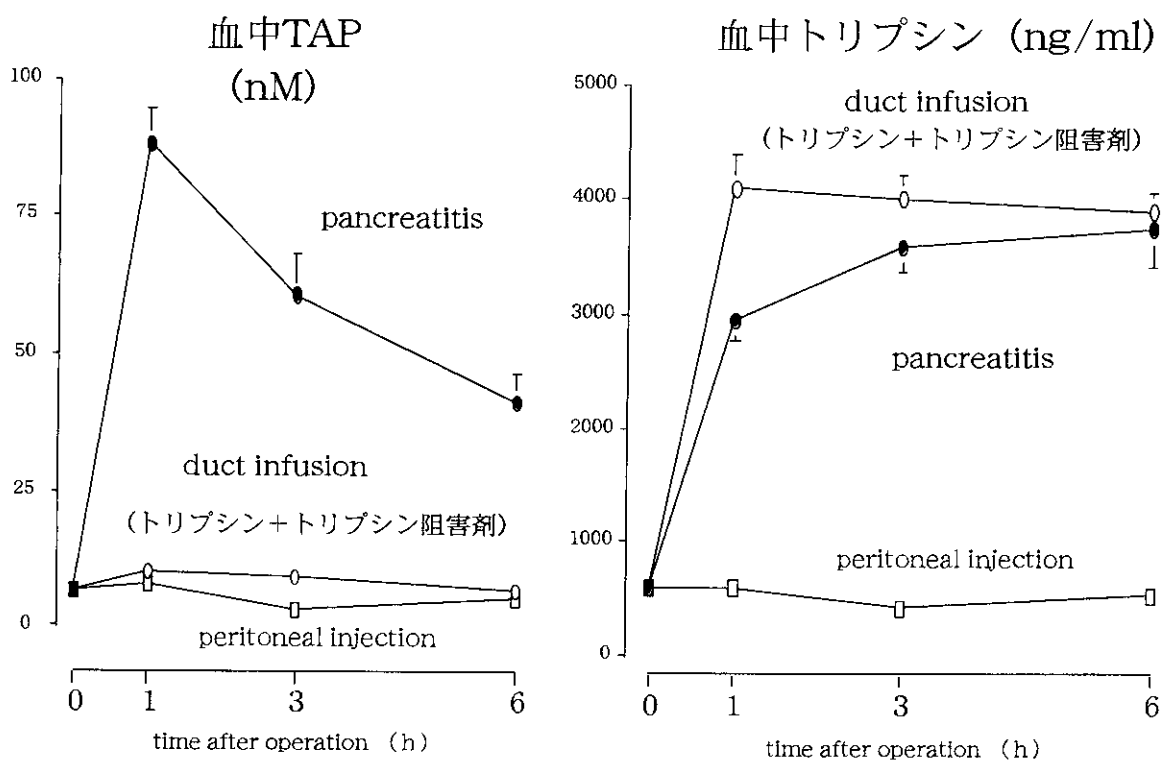


図1. ラットのトリプシン・タウロコール酸膵炎における血中 TAP と血中トリプシン

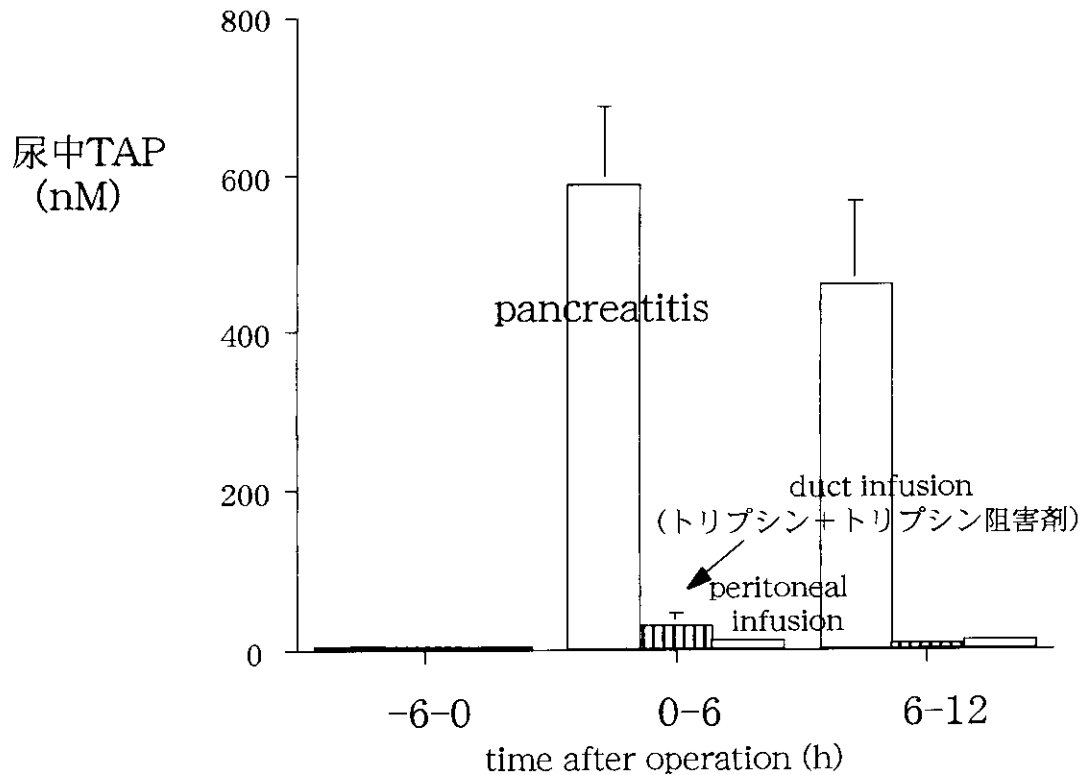


図2. ラットのトリプシン・タウロコール酸膵炎における尿中TAP

上昇を示さなかった (図3)。

### 3. タウロコール酸膵炎

血中のTAP濃度は膵炎誘発前 $8.6 \pm 1.7$  nMから誘発1時間後 $117.9 \pm 19.1$  nMまで上昇した。その後48時間後には $51.2 \pm 11.2$  nMと漸減したが、誘発前値より有意に高値であった (図4)。

膵炎誘発前6時間(6時間前～0時間)の尿中TAP濃度は $4.2 \pm 1.5$  nMであった。尿中TAP濃度は膵炎誘発後より漸増し、膵炎誘発6～12時間後の尿中TAPは $61.8 \pm 23.0$  nMと前値に比較して有意の上昇を認めた (図5)。尿量は膵炎誘発0～6時間では有意の減少を認めたが、その後回復した。尿中TAP排泄量と尿中TAP/クレアチニン比の経過は尿中TAP濃度の変化とほぼ同様であった (図5)。尿中TAP濃度と尿中TAP/クレアチニン比 ( $r=0.89$ ) (図6), 尿中TAP濃度と尿中TAP排泄量 ( $r=0.80$ ), 尿中TAP/クレアチニン比と尿中TAP排泄量 ( $r=0.81$ )の間にはいずれも有意の相関を認めた ( $p < 0.01$ )。

## 考 察

今回の検討では、まず、トリプシンの活性化マーカーとしてのTAPの特異性について検討した。膵管内にトリプシンとタウロコール酸の混合液を注入した場合、血中トリプシン (IRT) と血中TAPはともに上昇した。一方、膵管内にトリプシンとトリプシン阻害剤を注入してトリプシンの活性化を抑制した場合には、血中トリプシンは膵炎誘発群とほぼ同程度に上昇したが、TAPは上昇しなかった。尿中



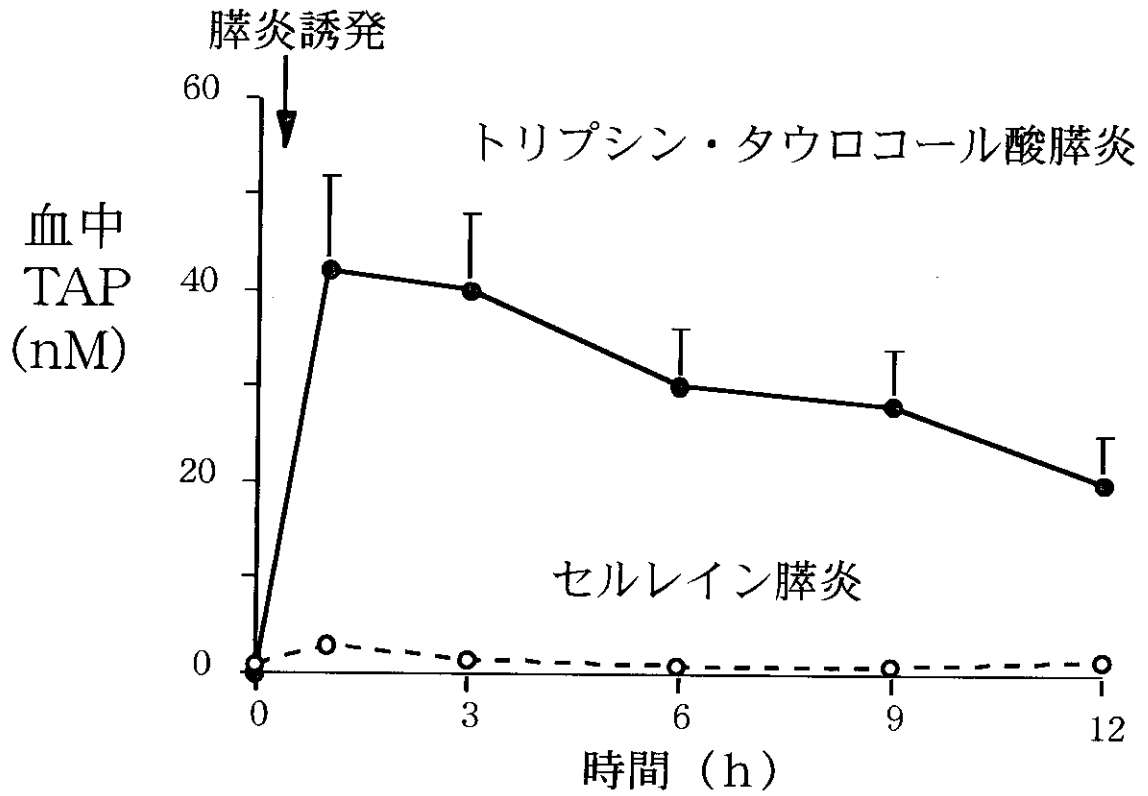


図3. ラットのセルレイン膵炎とトリプシン・タウロコール酸膵炎における血中 TAP

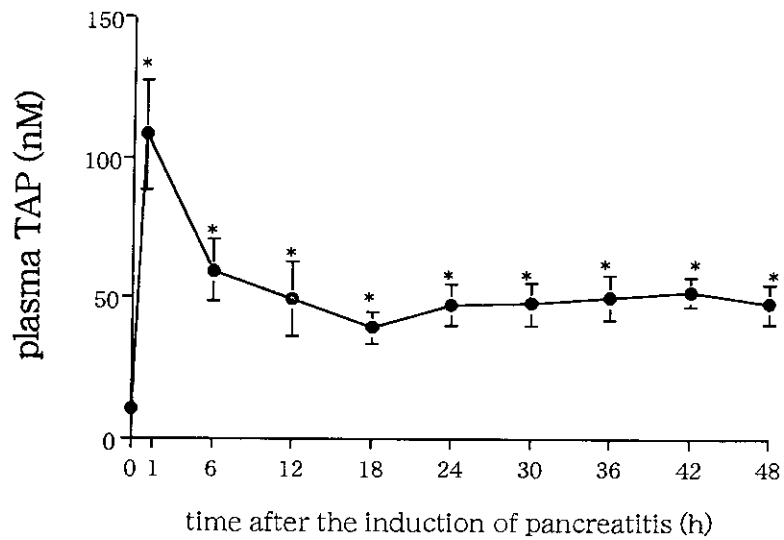


図4. ラットのタウロコール酸膵炎における血中 TAP

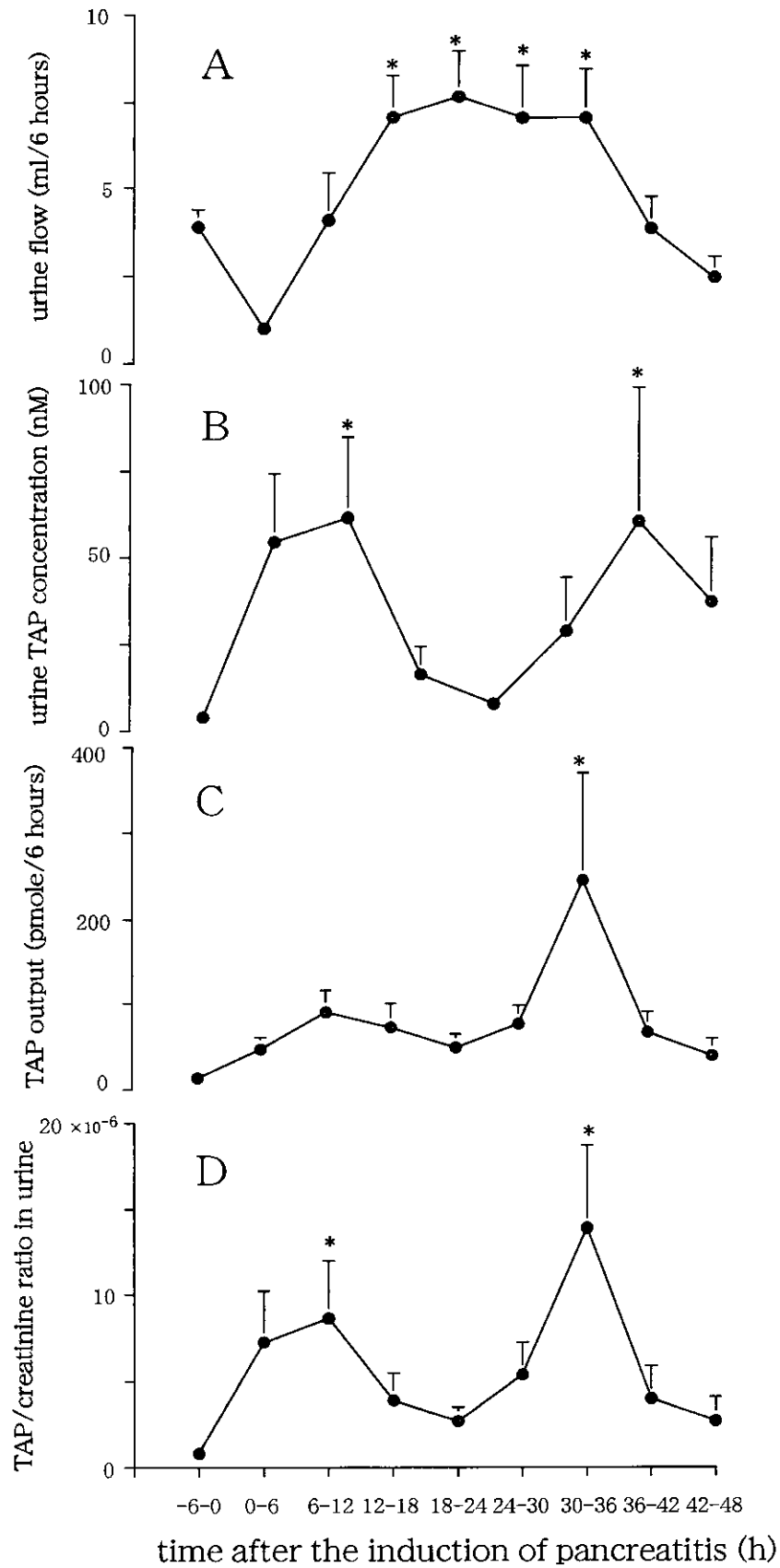


図5. ラットのタウロコール酸膵炎における尿量 (A), 尿中 TAP (B), 尿中 TAP 排泄量 (C), 尿中 TAP/クレアチニン比 (D) の動態

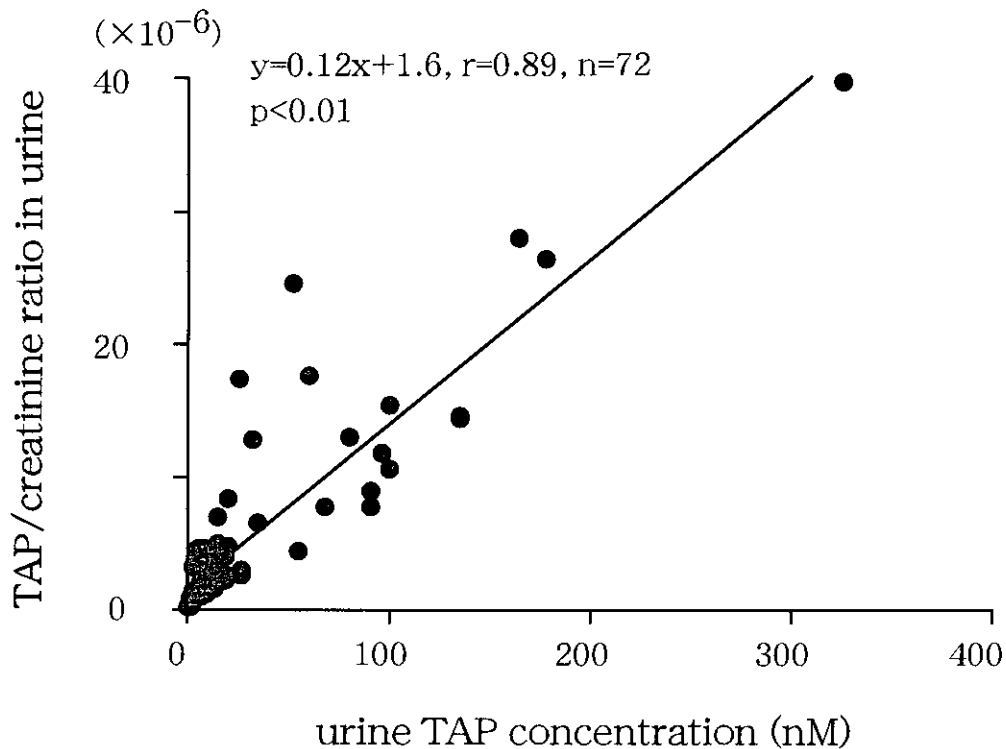


図6. 尿中 TAP 濃度と尿中 TAP/クレアチニン比との相関

TAP についても同様の結果であった。このことは、たとえ膵管内に活性化トリプシンを注入しても、トリプシン阻害剤でその活性を抑制しておけば、膵から TAP は遊離されないことを示している。従って、TAP はトリプシン活性化マーカーとして特異性の高いマーカーであると言える。また、膵炎誘発群とトリプシン阻害剤注入群ではほぼ同程度に血中トリプシン (IRT) が上昇したことは、血中トリプシン値ではトリプシンの活性化や膵炎の重症度を反映することができないことを示している。さらに、軽症の浮腫性膵炎では血中 TAP は上昇せず、重症の出血性・壊死性膵炎モデルであるトリプシン・タウロコール酸膵炎において上昇していることから、TAP は膵炎の重症化マーカーとして有用であると言える。

次に、重症急性膵炎モデルであるタウロコール酸膵管内注入膵炎における血中・尿中 TAP の動態について検討したところ、血中 TAP は膵炎誘発直後に速やかに上昇し、膵炎誘発 1 時間後にピーク値となった。一方、尿中 TAP は 6～12 時間後にピークをとることが明らかになった。このことから、臨床の急性膵炎患者においては血中 TAP はピークが早すぎて、発症から入院までに 2, 3 日経過した患者ではその上昇がとらえられない可能性がある。一方、尿中 TAP は比較的ゆっくりピーク値をとるので、実際の臨床上的の使用に適しているのは尿中 TAP であると考えられる。

さらに、今回の検討で尿中 TAP 濃度が尿中 TAP 排泄量および尿中 TAP/クレアチニン比とほぼ同様の動態を示し、さらにそれぞれの間に有意の相関を認めたことから、急性膵炎の診断においても尿中 TAP は尿量補正やクレアチニン補正を行う必要はなく、尿中 TAP 濃度で十分、膵から遊離された TAP 量を反映していると考えられた。

今後、臨床例についても同様の検討を行い、急性膵炎の重症度診断における TAP の有用性について検討していきたい。

## 結 語

尿中 TAP は血中 TAP よりやや遅れて上昇することから、膵炎の発症から入院までに一定時間経過している患者の重症度診断には尿中 TAP 濃度の測定が適している。尿中 TAP 濃度は尿量補正やクレアチニン補正した値とよく相関しており、急性膵炎の重症度診断には特に補正の必要はない。

## 参 考 文 献

- 1) Wang Y, et al. Plasma trypsinogen activation peptide (TAP) in experimental acute pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol* 1998; 23: 28 (abstract form).
- 2) Wang Y, et al: Effects of a new cholecystokinin antagonist, TS-941, on experimental acute pancreatitis in rats. *Pancreas* 1998; 17: 289-94.
- 3) Wang Y, et al: Does plasma and urine TAP really increase in trypsin-taurocholate-induced pancreatitis? *Pancreas* 2000 (in press).
- 4) Wang Y, et al: Urinary excretion of trypsinogen activation peptides (TAP) in taurocholate-induced pancreatitis in rats. *Pancreas* 2000 (in press).