

急性膵炎における細胞性免疫—CD4の変動を中心に—

研究報告者 上原 総一郎
斗南病院内科

要旨：急性膵炎症例の細胞性免疫を、①顆粒球，リンパ球，CD4数，②血漿中sCD4，sCD8，sIL-2R，IL-12，IFN- γ ，③顆粒球，リンパ球，単球のエラスターゼ活性，を測定し，解析した。その結果，急性膵炎重症例で顆粒球 (> 2 万/ μ l) の増加，リンパ球 (< 1 千/ μ l)，CD4数 (< 500 / μ l) の減少を認めた。さらに，急性膵炎症例でsCD4，sCD8，sIL-2Rの増加を認めたが，sCD4とsIL-2Rとの間に有意の正相関を認めた他，sCD8とsIL-2R間には相関関係を認めなかった。加えるにIL-12やIFN- γ もCD4と同様に急性膵炎で増加し特にその重症例で著増することと，sCD4との間に互いに有意の正相関関係を示した。次いで急性膵炎症例での顆粒球，単球エラスターゼ活性の有意の増加を認めるが，特に重症例での単球エラスターゼ活性の増加が著しかった。これらは急性膵炎での細胞性免疫機構はリンパ球T細胞“Th1”優位の機構が作用していると考えられた。

はじめに

膵炎の重症度は膵壊死の広がりに関係するとされ，host immune functionとの関連の重要性が指摘されてきた。従来から，その代表的なものとして重症膵炎でのdelayed hypersensitivity skin testの欠如 (Garcia-Sabrido et al. '89, Schultz et al. '93)^{1,2)} や'90年の始め頃からヘルパーTリンパ球の減少が著しいとする報告 (Curly et al. '93, Galloway et al. '94, Pezzili et al. '95, Widdison et al. '96, Pezzili et al. '97)³⁻⁷⁾ やサイトカインについての報告が多くなってきている。そこで，われわれも急性膵炎症例の細胞性免疫について①Tリンパ球とそれに関連するサイトカイン②白血球酵素，特にGranulocyte elastaseについて検討を加え，それらの相互関係から急性膵炎における細胞免疫機構の解明をめざした。

対 象

健常者群10例に急性膵炎群38例(重症群9例，中等症群23例，軽症群10例)，参考的に慢性膵炎(再燃)群33例(重症群1例，中等症群22例，軽症群10例)を加えた。病型分類と重症度分類については日本膵臓病学会案に準拠して行なった。

方 法

①血球数はWBC，Lymphocyte，CD4 (Flowcytometry)，②サイトカイン等についてはsCD4，sCD8，sIL-2R，IL-12，IFN- γ (ELISA)，③顆粒球エラスターゼはGranulocyte elastase (AAPV-Elastase: Cell Probe. Coulter) を測定した。

成 績

1) 急性膵炎における白血球およびリンパ球, CD4 数: 急性膵炎の急性期には一般に白血球数の増加をみる。特に重症例では白血球数 2 万以上を見ることも多いが, リンパ球数は逆に減少し 1 千/ μ l 以下を示すことが多かった (図 1)。

また CD4 と CD8 を測定すると正常群に比べ, 急性膵炎群での CD4 は CD8 に比べ少ない (図 2)。

このように, 特に重症急性膵炎例での CD4 数は特に減少し, 500 個/ μ l 以下を示すことも稀ではなかった (図 1)。

2) 急性膵炎での CD4 とサイトカインとの関係: 膵炎での CD4 数の減少から, その可溶性部分の sCD4 と sCD8 の測定を行なった。両者共に健常者群に比べ, 有意の増加を示した。さらに重症群は軽, 中等症群に比較し有意の増加を示した。また sIL-2R, IL-12, IFN- γ についても sCD4 と同様に重症膵炎群では軽症や中等症群に比べ有意の増加を認めた。さらに sCD4 とこれら sIL-2R, IL-12, IFN- γ との相関をみると, sCD4 と sIL-2R とは $r=0.508$ ($p<0.05$) と有意の正相関関係を認めた (図 3)。

その他に sCD4 と IL-12, IFN- γ とは各々 $r=0.404, 0.351$ ($p<0.05$) と有意の正相関を認めた (図 4)。

しかし, sCD4 と同様に急性膵炎で増加する sCD8 は sIL-2R, IL-12, IFN- γ との間には有意の相関関係を認めなかった。

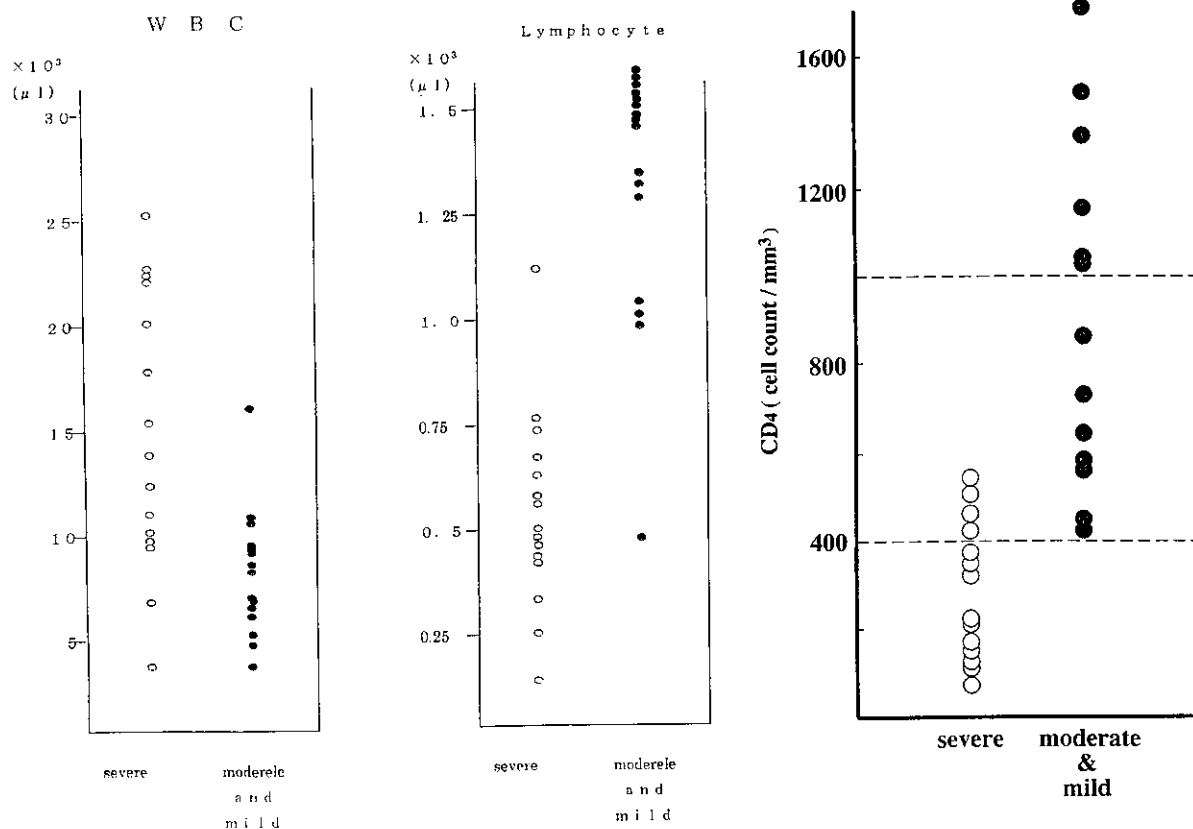
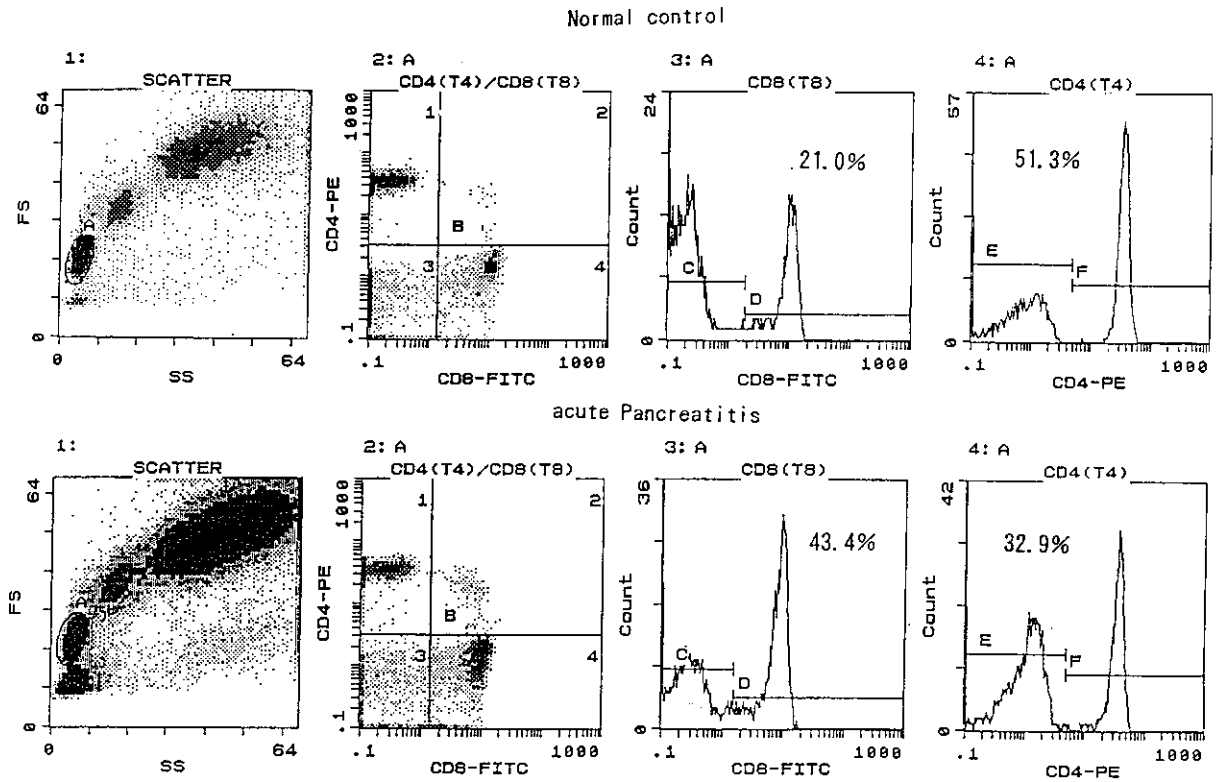
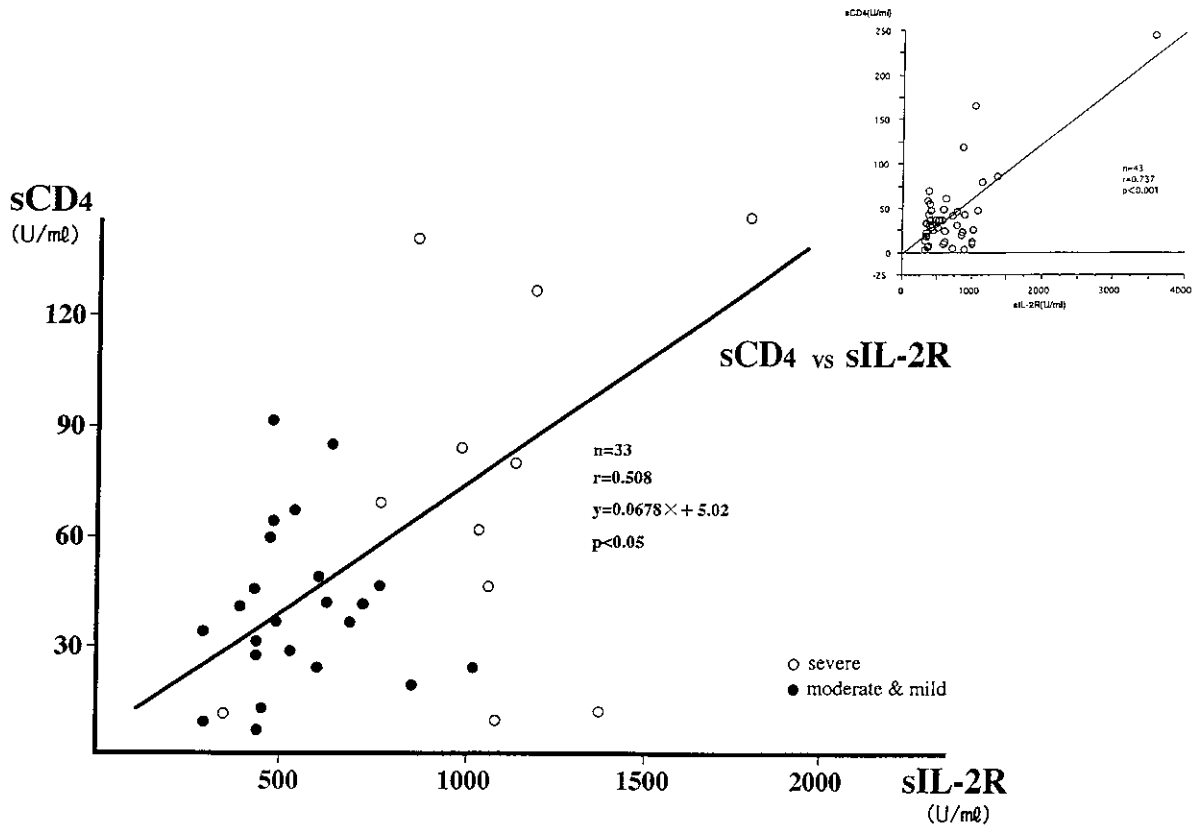


図 1



☒ 2



☒ 3

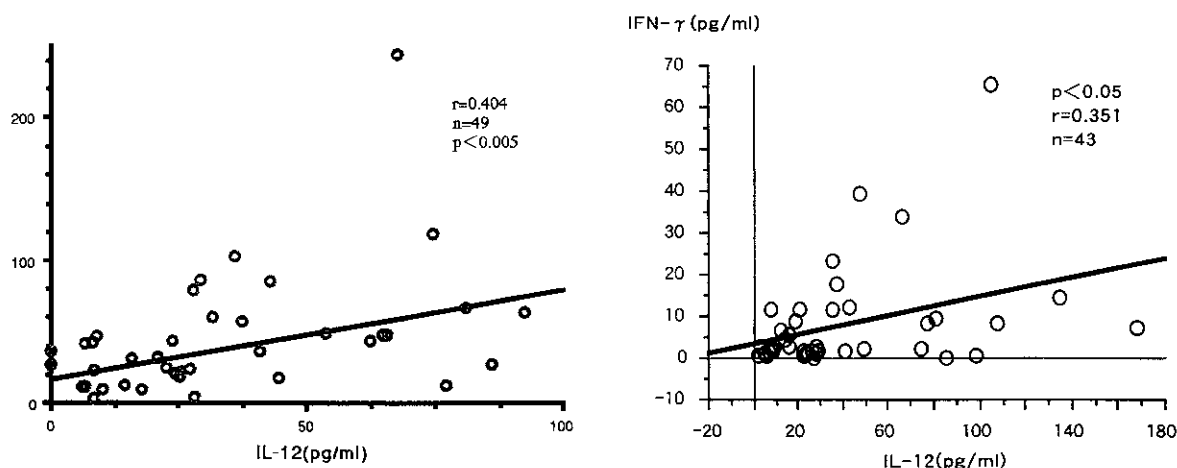
Correlation between sCD4 and Interleukin-12(IL-12) Correlation between IFN- γ and IL-12 in pancreatitis

図 4

3) 急性膵炎における血球中エラスターゼ値：急性膵炎症例でのエラスターゼ活性（蛍光強度）を測定すると、顆粒球，単球で健常対照群に比べ有意の増加を認めた。特に重症例でのエラスターゼ活性の増加は顆粒球より単球の増加が顕著であった（図5）。

考 察

急性膵炎の重症化の因子については従来から膵酵素を始め，'90年代では bradykinin, complement, nitric oxide (NO), Platelet-activating factor (PAF), サイトカインなどがあげられている。特にサイトカインは IL-1 を始め TNF, IL-6, IL-8, IL-10 等が測定され，それぞれが重症膵炎症例と中等症膵炎症例以下との間に差を認めるとされる。しかも anti-inflammatory agent としての作用のあるものは治療剤としても考慮されている。又，etiology 的には急性膵炎は HIV 感染例に多く，米国のある group の HIV 症例で'93~'94年間に14%が膵炎を発生している⁹⁾。これら症例でのリンパ球 CD4 数と膵炎症状の発生との関連が云々されている。これらを踏まえ，急性膵炎における細胞性免疫機構を検討し，その結果から急性膵炎の重症化の防御を考慮することとした。

そこで急性膵炎症例での白血球，リンパ球，リンパ球 CD4 数をみると重症例での白血球数の増加，リンパ球，CD4 数の減少が著しく他の報告と同様の結果をえた。また CD8 との比較では CD4 の減少（図1）が著明と考えた。しかし急性膵炎の経過でみると CD4 数の減少は発症初期に多いこと，数の減少と回復の回転は速いことが指摘されて CD4 は CD8 と比べ差がないとする報告⁶⁾もあり，これらを確認のため CD4 と CD8 の可溶性成分の測定を行なった。それによると，可溶性 CD4, CD8 は共に急性膵炎で増加した。これを急性膵炎での経過でみると発症初期に高値を示すものもあつたが低値を示すものもあり，症例毎の再度の検討が必要と考えられる⁹⁾。しかし炎症増強因子⁹⁾である IL-2 の receptor (IL-2R) の可溶性分 (sIL-2R) も急性膵炎で増加し，同時測定したこれと sCD4 が有意の正相関を示し，sCD8 とは相関関係を示さなかつた。さらに sCD4 は同時測定した IL-12 やこれが産出を促す IFN- γ とも有意の正相関を認めたことから，急性膵炎での活性化 T リンパ球の過程は“いわゆる Th1” 活性優位に作用

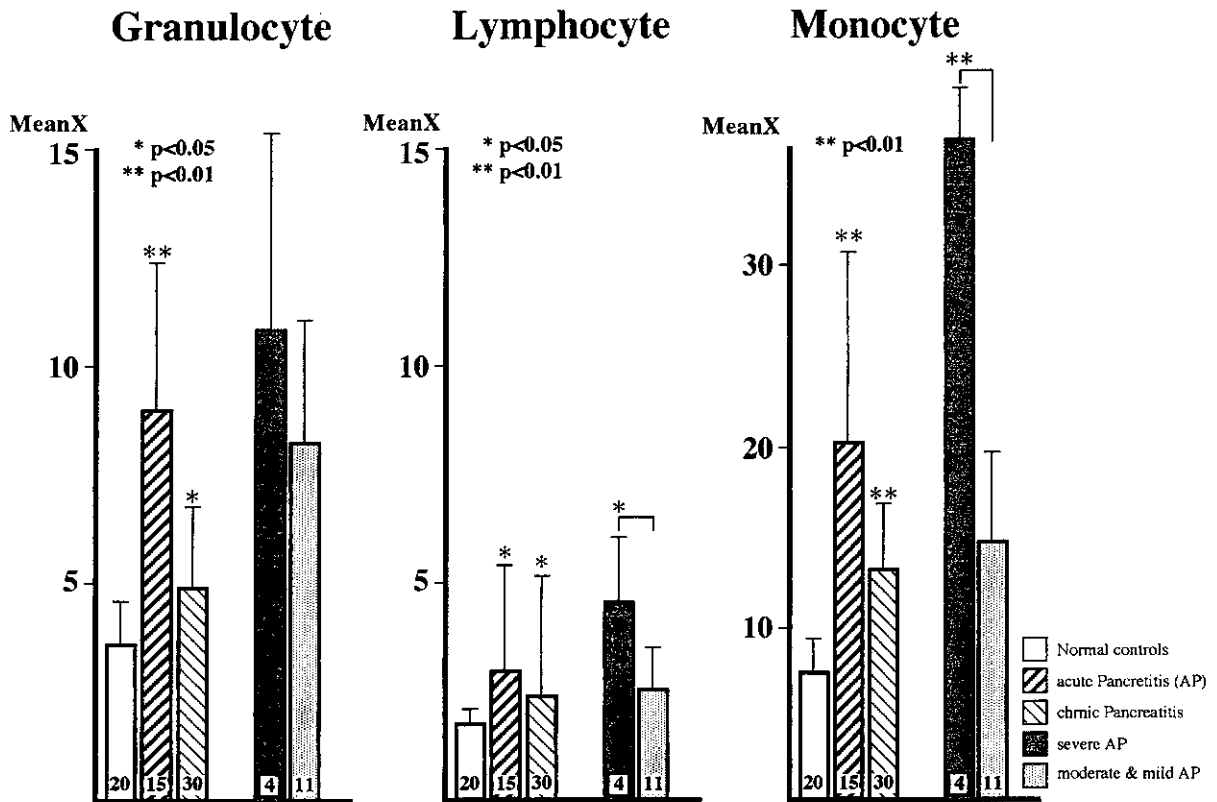


図 5

しているものと考えられた^{11,12)}。さらに白血球中の酵素で重症化因子の1つにあげられているエラスターゼ活性¹⁰⁾を蛍光強度で測定すると、急性膵炎症例での顆粒球エラスターゼ活性の増加、特に重症例での増加を認めた。その際に、顆粒球の増加に比べ単球でのエラスターゼ活性の増加が著しいことが特徴的であった。これらの成績から、急性膵炎での細胞免疫機構は外来性の抗原がマクロファージに貪食、その情報がリンパ球CD4に伝達され、このCD4の活性化が中心となって情報が脾に伝達される過程で細胞性免疫が成立すると考えられる。即ち、細胞性免疫から急性膵炎をみると、その過程は①Th-1優位の活性化が行われていると考えられる。②またその際、顆粒球(>2万/ μ l)やリンパ球(<1千/ μ l)、CD4(<500/ μ l)数の測定も簡便で良い重症化因子の情報になると思われるが、③これらの背景には単球からの免疫情報伝達の解析も重要であると思われた。従って、免疫学的な急性膵炎重症化の防御を考えた場合、この過程を考慮する必要があると考えられた。

参 考 文 献

- 1) Garcia-Sabrido JL, Valdecantos E, Bastida E, Tellado JM. The anergic state as a predictor of pancreatic sepsis. *Zentrabl Chir* 1989; 114: 114-20.
- 2) Schulz HU, Schmidt D, Kunz D, Meyer F, Lippert H. Altered immune function in acute pancreatitis; pathogenic role and prognostic indicator? *Digestion* 1993; 54: 307-8.
- 3) Culey PJ, McMahon MJ, Lancaster F, et al. Reduction in circulating levels of CD4-positive lymphocytes in acute pancreatitis: relationship to endotoxin, interleukin-6 and disease severity. *Br J Surg* 1993; 80: 1312-5.

- 4) Pezzilli R, Billi P, Gullo L, et al. Behavior of serum soluble interleukin-2 receptor, soluble CD8 and soluble CD4 in the early phases of acute pancreatitis. *Digestion* 1994 ; 55 : 268-73.
- 5) Pezzilli R, Billi P, Beltrandi E, et al. Circulating lymphocyte subsets in human acute pancreatitis. *Pancreas* 1995 ; 11 : 95-100.
- 6) Widdison AL, Cunningham S. Immune function early in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1996 ; 83 : 633-6.
- 7) Pezzilli R, Billi P, Beltrandi E, et al. Impaired lymphocyte proliferation in human acute pancreatitis. *Digestion* 1997 ; 58 : 431-6.
- 8) Curley P, Nestor M, Collins K, Saporoschetz I, et al. Decreased interleukin-2 production in murine acute pancreatitis : potential for immunomodulation. *Gastroenterology* 1996 ; 110 : 583-8.
- 9) Dutta SK, Ting CD, Lai LL. Study of prevalence, severity, and etiological factors associated with acute pancreatitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am J Gastroenterol* 1997 ; 92 : 2044-8.
- 10) Malfertheiner P, Dominguez-Munoz JE. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1993 ; 14 : 1-8.
- 11) Romagnani S. Human Th1 and Th2 subsets : doubt no more. *Immunol Today* 1991 ; 12 : 256-7.
- 12) Davies MG, Hagen PO. Systemic inflammatory response syndrome. *Br J Surg* 1997 ; 84 : 920-35.

急性膵炎時の interleukin 18 の検討

研究報告者 遠藤重厚

岩手医科大学高次救急センター

共同研究者 井上義博 稲田捷也

岩手医科大学高次救急センター 岩手医科大学細菌学

要旨：急性膵炎時には interleukin 18 (IL-18) が重症であるほど有意に上昇した。IL-18 値と TNF- α 値の間には有意の相関関係がみられた。IL-18 値とビリルビン値間にも有意の相関関係がみられた。IL-18 は急性膵炎時の肝機能障害に関与している可能性が示唆された。

はじめに

我々はこれまで急性重症膵炎の重症度とさまざまな液性因子との関わりについてこれまで報告してきた¹⁾。

Propionibacterium acnes (*P. acnes*) の加熱死菌を前投与したマウスに少量の lipopolysaccharide (LPS) を投与すると、血液中に interleukin 12 (IL-12) とは異なる interferon γ (IFN- γ) 産生誘導因子が産生された²⁾。これが interleukin 18 (IL-18) と呼称されることになった。われわれは、既に敗血症に IL-18 が上昇し重症度と IL-18 値間に有意の相関関係があることについて報告した³⁾。

IL-18 はマクロファージ、特に肝臓の Kupffer 細胞から産生される。*P. acnes* 処理 1 週間後に lipopolysaccharide でチャレンジする前に抗 IL-18 抗体を投与しておくで肝組織の壊死像はみられないし、GOT, GPT の値も上昇しないとの報告がある⁴⁾。

今回、急性膵炎患者の重症度、肝機能障害と血中の IL-18 との関係について検討した。

対象および方法

対象は当センターで発症早期より治療を行った急性膵炎17例(男性：14名, 女性3名, 平均年齢48.7±12.8歳)であった。軽症群が4例(平均年齢53.6±14.7歳), 中等症群が5例(43.0±8.4歳), 重症群が8例(50.5±14.1歳)で、いずれも群間に有意の差はみられなかった。

IL-18 は enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (MBL, 名古屋) で測定した。tumor necrosis factor α (TNF- α) も ELISA (Medogenix, Fleurus, Belgium) で測定した。

相関は経過中に IL-18 が最大となり、その時点に対応する TNF- α , IL-6, IL-8 との間で行った。

有意差は対応のない Wilcoxon の式を、相関関係は Pearson の式を用い、いずれも $p < 0.05$ で有意差ありとした。

結 果

1. 重症度と IL-18 値 (図 1)

軽症群の IL-18 値は 4.3 ± 5.3 pg/ml, 中等症群の IL-18 値は 18.7 ± 67.1 pg/ml, 重症群の IL-18 値は 269.6 ± 2482.1 pg/mlと重症であるほど有意に IL-18 は高値であった。

2. 多臓器不全症 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) の合併有無と IL-18 値 (図 2)

多臓器不全症を合併した群では, 多臓器不全症非合併群に対して IL-18 値は有意に高値を示した。

3. 予後と IL-18 値 (図 3)

生存群の IL-18 値は 132.0 ± 130.7 pg/ml, 死亡群の IL-18 値は 3028.6 ± 2480.8 pg/mlと死亡群で有意に高値であった。

4. IL-18 値と TNF- α の関係 (図 4)

IL-18 値が最大となる時点に対応する TNF- α 値との間には有意の相関関係がみられた。

5. IL-18 値とビリルビンの関係 (図 5)

総ビリルビン値と IL-18 値間には有意の相関関係がみられた ($r=0.617$, $p=0.0003$)。

6. 症例

中等症と重症化し多臓器不全症に陥り死亡した 2 症例の経過を図 6, 7 に呈示する。

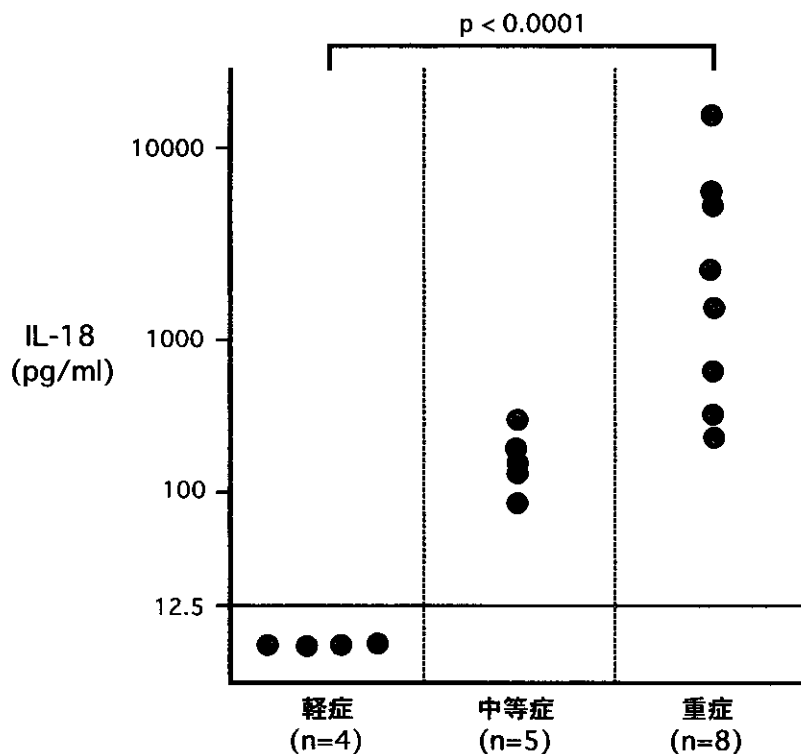


図 1. 急性膵炎の重症度と IL-18 値

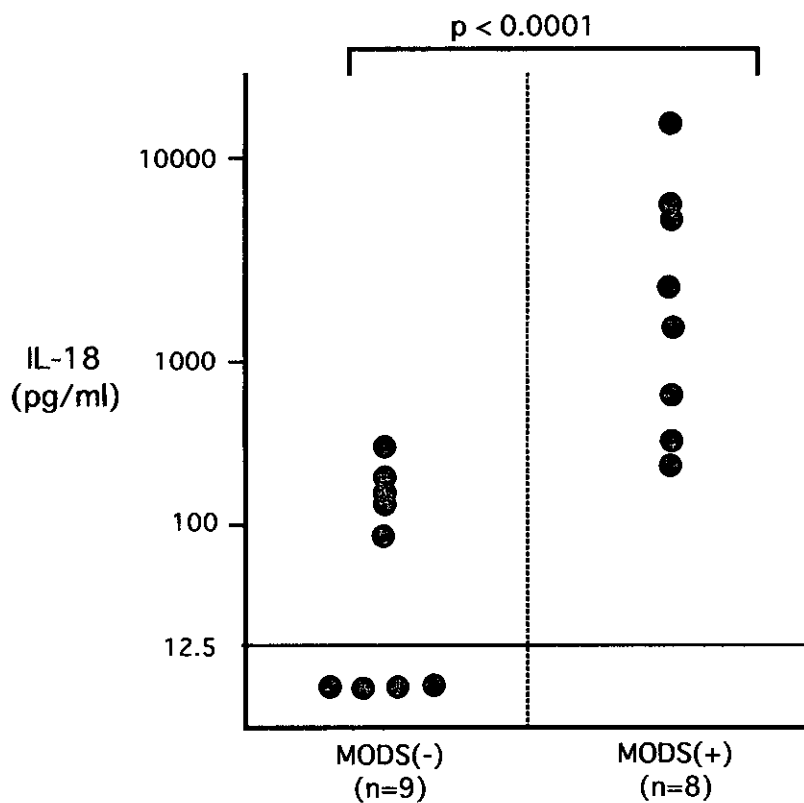


図 2 . MODS 合併の有無での IL-18 値

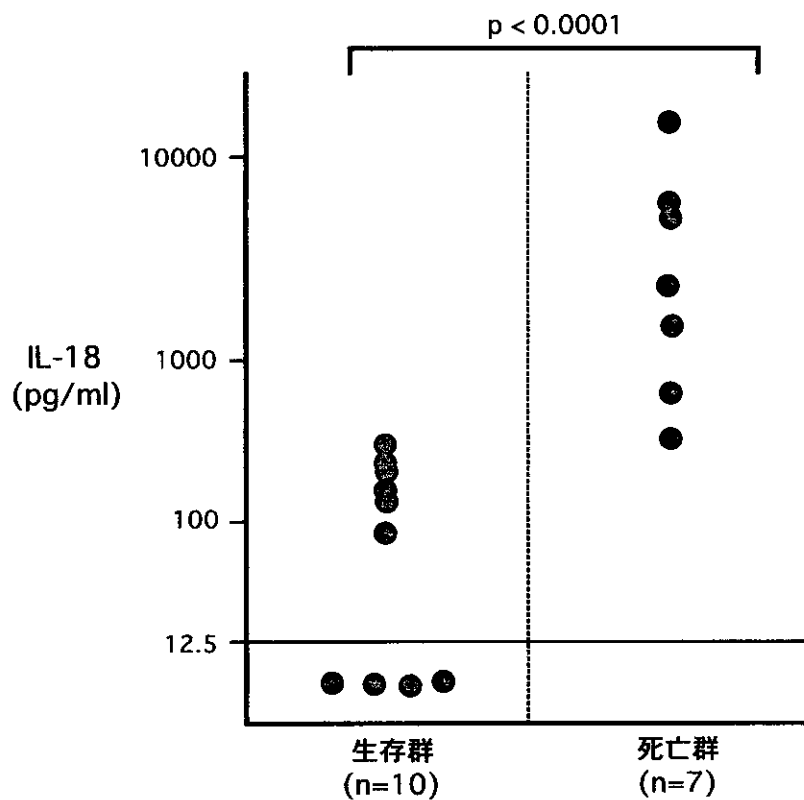


図 3 . 予後と IL-18 値

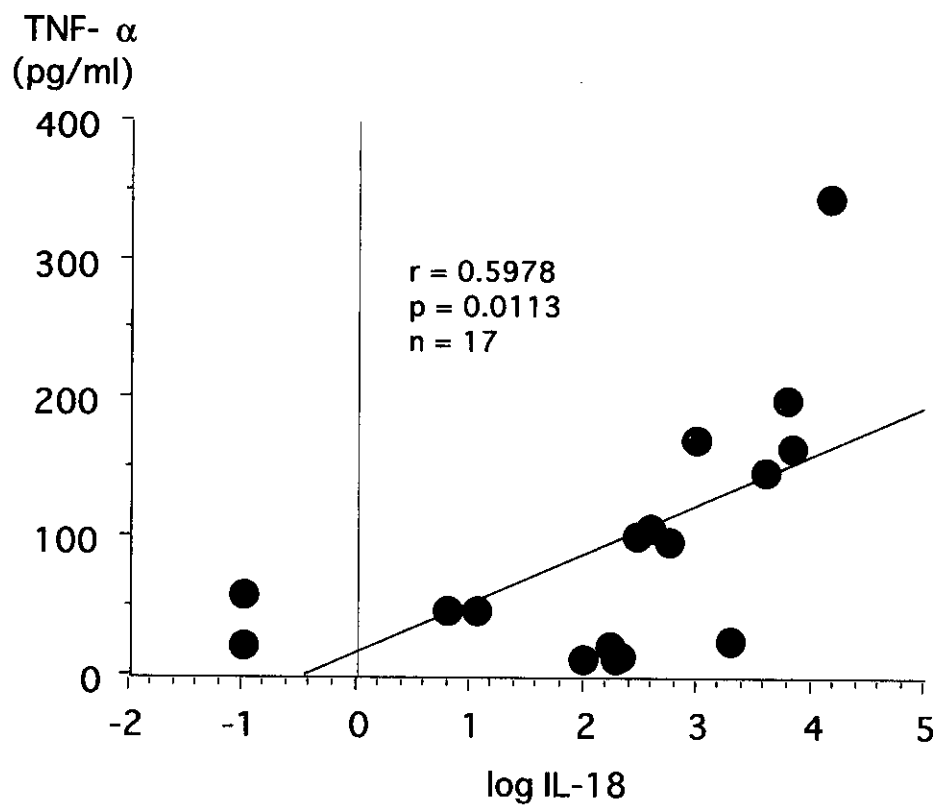


図 4 . IL-18 値と TNF- α 値の関係

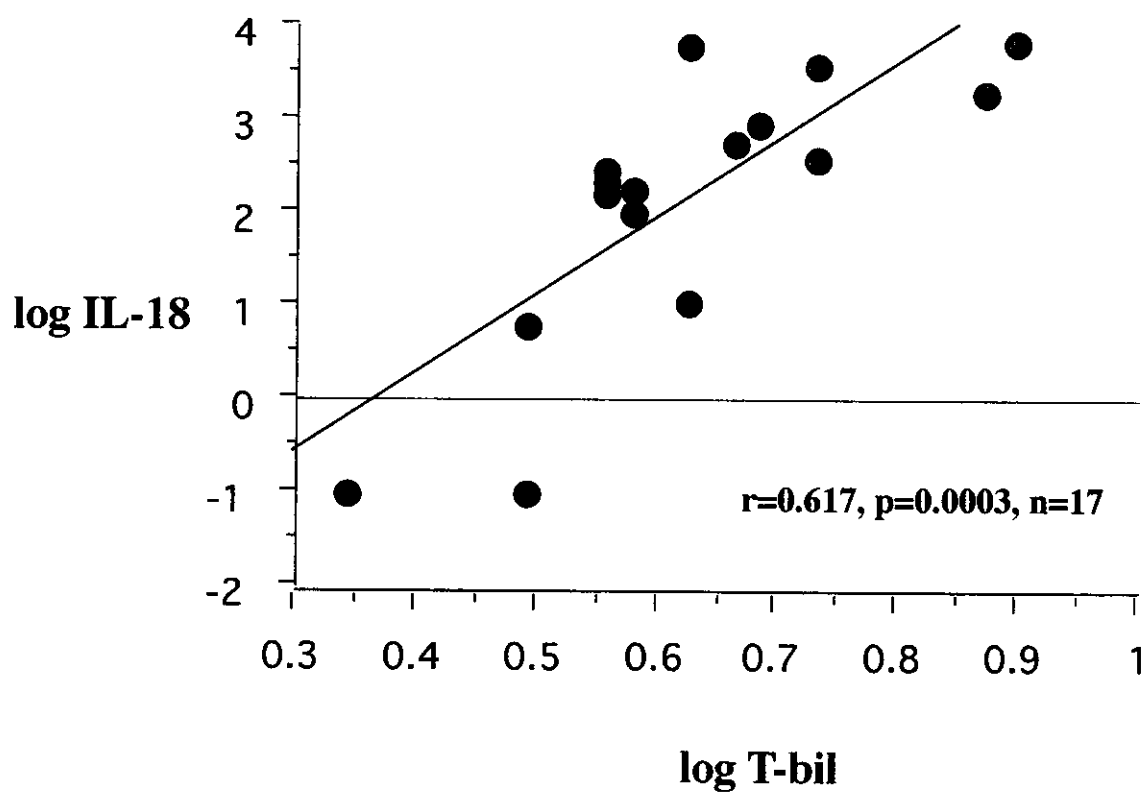


図 5 . IL-18 値と総ビリルビン値の関係

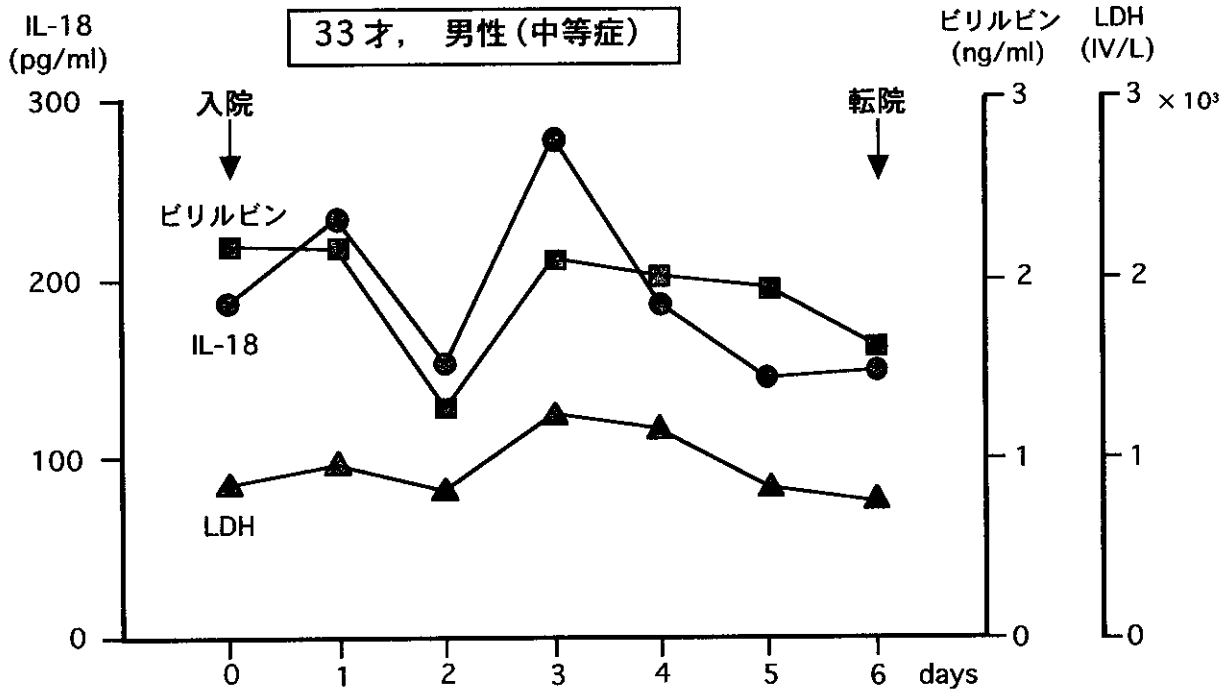


図6. 急性膵炎(中等症)で, 多臓器不全症を合併せず軽快し, 転院した患者の経過

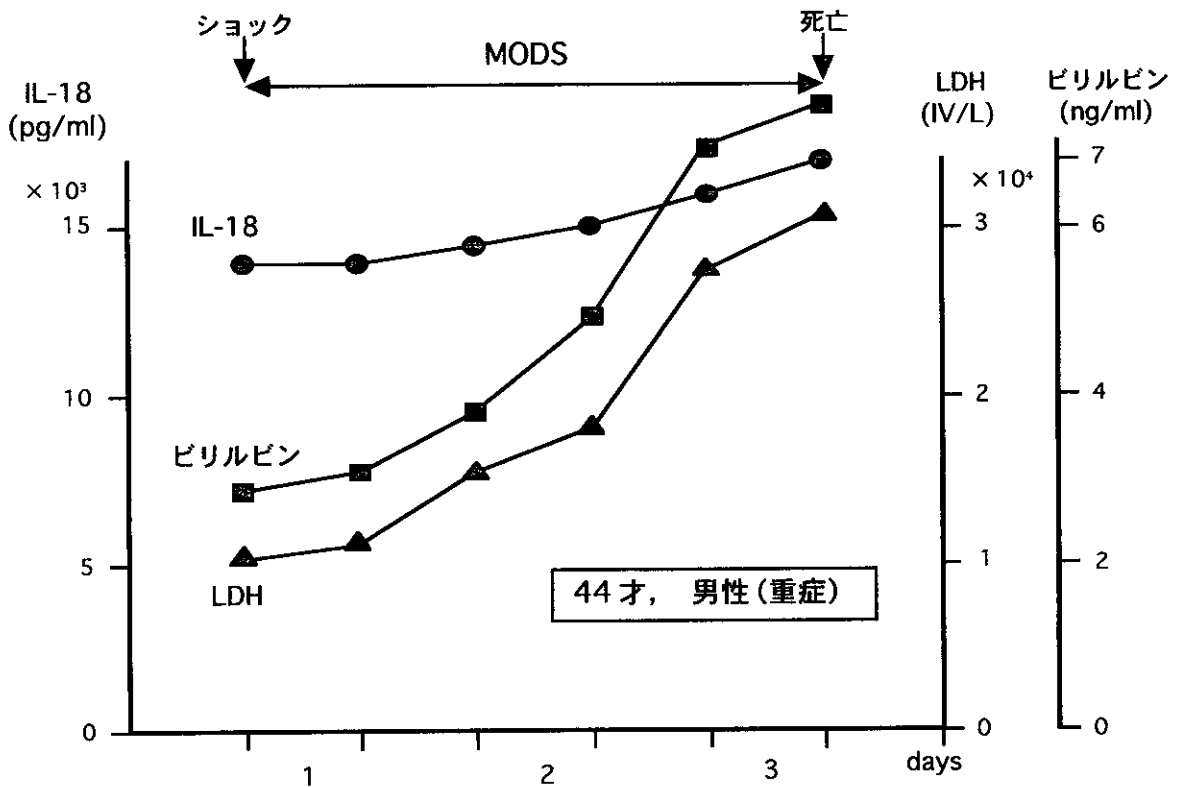


図7. 急性膵炎(重症)で, 多臓器不全症を合併し死亡した症例の経過

考 察

今回の検討では、急性膵炎の重症度と IL-18 値に有意の相関が見られ、IL-18 値が急性膵炎の上昇度を良く反映していた。IL-18 は敗血症においても APACHE II 値と有意の相関が認められることから³⁾、必ずしも急性膵炎に特異的ではないかもしれない。

IL-18 と炎症性サイトカインである TNF- α の間に強い相関関係がみられたことは、TNF- α が IL-18 産生刺激因子となっている可能性も窺える。

今回の検討では、急性膵炎の重症度と IL-18 値に有意の相関が見られ、IL-18 値が急性膵炎の重症度を良く反映していた。IL-18 は敗血症においても APACHE II 値と有意の相関が認められることから³⁾、生体侵襲の強さを評価する良い指標となりうるものと思われた。

IL-18 による肝障害についての報告がみられること⁴⁾。急性膵炎などにおける多臓器不全症、特に肝機能障害における IL-18 との関わりについての検討より、総ビリルビン値と IL-18 値の有意の関係から急性膵炎における肝障害発症と IL-18 がなんらかの関わりを有している可能性を示唆するものと思われる。データは示さないが今回の検討で IL-18 値と LDH 値の間にも有意の相関関係が認められた。

抗 IL-18 抗体投与によりマウスのエンドトキシンショックが抑制されるとの報告もあり⁵⁾、今後敗血症・敗血症性ショックの臓器不全症特に肝機能障害発症における IL-18 の関わりについてさらに検討する必要がある。

参 考 文 献

- 1) 遠藤重厚, 井上義博, 稲田捷也. 急性膵炎の重症度に関わる因子の検討. 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年度研究報告書. 1999: 107-17.
- 2) Endo S, Inada K, Yamada Y, et al. Interleukin 18 (IL-18) levels in patients with sepsis. J Med (in press).
- 3) Nakamura K, Okamura H, Nagata K, Komatsu T, Tamura T. Purification of a factor which provides a costimulatory signal for gamma interferon production. Infect Immunol 1993; 61: 64-70.
- 4) Okamura H, Tsutsui H, Komatsu T, et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN- γ production by T cells. Nature 1995; 378: 88-91.
- 5) Tsutsui H, Matsui K, Kawada N, et al. IL-18 accounts for both TNF- α and Fas ligand-mediated hepatotoxic pathway in endotoxin-induced liver injury in mice. J Immunol 1997; 59: 3961-7.

重症急性膵炎患者の血中II型ホスホリパーゼ A₂ (II型 PLA₂) 値の変動と多臓器障害

研究報告者 岡 元 和 文

熊本大学救急部・集中治療部

共同研究者 久木田 一 朗 濱 口 正 道 本 山 剛

要旨：II型ホスホリパーゼ A₂ (II型 PLA₂) は、急性膵炎やその他の炎症疾患に伴う臓器障害に関与することが示唆されている。本研究は、重症急性膵炎患者8例の血清II型 PLA₂ 値と多臓器不全との関係を明らかにするためにイムノラジオメトリックアッセイで測定したII型 PLA₂ と多臓器障害スコア (MODSs) との関係を検討した。MODSs と血清II型 PLA₂ 値には正の相関関係がみられた ($r=0.47$, $P<0.02$)。多臓器障害時 (MODSs 5点以上) と非多臓器障害時での比較では、多臓器障害時で血清II型 PLA₂ 値が有意に高値であった (369 ± 266 , 77 ± 167 ng/ml, $P<0.005$)。経過中の血清II型 PLA₂ 値は、死亡2例の平均が390 ng/ml, 生存6例の平均が168 ng/mlで、死亡例が高い傾向であった。以上より、重症急性膵炎においてイムノラジオメトリックアッセイによる血清のII型 PLA₂ 値は、多臓器障害の程度と相関がみられ、重症膵炎における遠隔臓器障害の機序解明や多臓器障害発生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

重症急性膵炎において多臓器不全の出現と進行は予後を左右する問題であり、重症急性膵炎における治療成績向上のためには、多臓器不全発生機序の解明と制御法の研究が不可欠である。II型 PLA₂ は、膵ホスホリパーゼとは異なる酵素で、炎症疾患での臓器障害に関与することが示唆されている。ICUに入室して多臓器不全となった患者においてII型 PLA₂ が高値であること¹⁾、呼吸不全、腎不全などの臓器不全を伴う急性膵炎でII型 PLA₂ が高値となること^{2,3)}、II型 PLA₂ ノックアウトマウスの膵炎モデルで急性膵炎の進展、遠隔臓器障害が軽減されること⁴⁾ などから、重症膵炎における臓器障害にII型 PLA₂ が関与しているのではないかと考えられている。

今回ICUに入室した重症急性膵炎症例の血中II型 PLA₂ 値を新しい高感度II型 PLA₂ 測定法を用いて測定した。さらに血中II型 PLA₂ 値と患者の重症度、臓器障害度と比較して臨床的に重症急性膵炎におけるII型 PLA₂ の臓器障害への関与を検討した。

対象と方法

当ICUに入室した重症急性膵炎患者8例を対象とした。患者の血清を経日的に採取、凍結保存し、後日抗II型 PLA₂ モノクローナル抗体を用いたイムノラジオメトリックアッセイで測定した。測定は、塩野義製薬株式会社研究所に協力を得た。この方法によるII型 PLA₂ の測定法は、上田らにより確立され

た特異性が高く、測定範囲が広い (0.5–200ng/ml) 方法であり⁵⁾、重症急性膵炎などの強い炎症反応が予測される疾患を測定対象とする場合、良い方法と思われる。臓器障害の判定は Goris らの方法に準じた。脳、心、肺、肝、腎、消化器、血液の各臓器毎に正常の 0 点から重症の 2 点のスコアをつけ、臓器不全の重症度を 0–14 点のスコアで判定するようになっている。臓器障害スコア (MODSs) 5 点以上を多臓器障害とし、5 点未満を多臓器障害なしとして多臓器障害の有無と血清 II 型 PLA₂ 値を比較した。各症例の血清 II 型 PLA₂ 値を ICU 入退室時、及び経過中の最高値 (ピークがない場合途中の 1 点) の 3 点で示し、同時点の MODSs と比較した。8 例の膵炎症例のうち、6 例に蛋白分解酵素阻害剤動注療法、5 例に持続血液濾過透析 (CHDF) を行った。CHDF には、抗凝固剤としてメシル酸ナファモスタットを 5–40mg/時間で投与した。

結 果

対象は、13才から67才までの 8 例で、厚生省特定疾患調査研究事業、難治性膵疾患分科会1998年の重症度スコアで 5 点から 16 点の重症急性膵炎例であった (表 1)。ICU 入退室時、経過途中の主要な 3 時点の MODSs と血清 II 型 PLA₂ 値には正の相関関係がみられた (表 1, 図 1, $r=0.47$, $P<0.02$)。多

表 1. 対象症例

症例	年齢	性	膵炎重症度スコア	MODSs	予後
1	35才	F	14点	3–10–1	生存
2	39才	M	8点	1–8–1	生存
3	55才	M	16点	9–10–10	死亡
4	67才	F	13点	9–11–12	死亡
5	30才	M	5点	3–2–1	生存
6	46才	M	14点	3–2–1	生存
7	13才	F	10点	5–2–2	生存
8	45才	M	13点	5–5–5	生存

MODSs: organ failure score according to Goris

膵炎重症度スコア: 厚生省特定疾患調査研究事業、難治性膵疾患分科会 1998 による

臓器障害の有無と血清II型PLA₂値との関係を見ると多臓器障害時での血清II型PLA₂値は 369 ± 266 ng/mlで、多臓器障害がない時で 77 ± 167 ng/ml (Mean \pm SD)であった。多臓器障害時に血清II型PLA₂値は有意に高値であった(図2, $P < 0.005$)。経過中の血清II型PLA₂値は6例の生存群で 168 ± 237 ng/ml (mean \pm SD, $n = 18$)で死亡2例の 390 ± 289 ng/ml ($n = 6$)より低かったが有意ではなかった(図3, $P < 0.1$)。

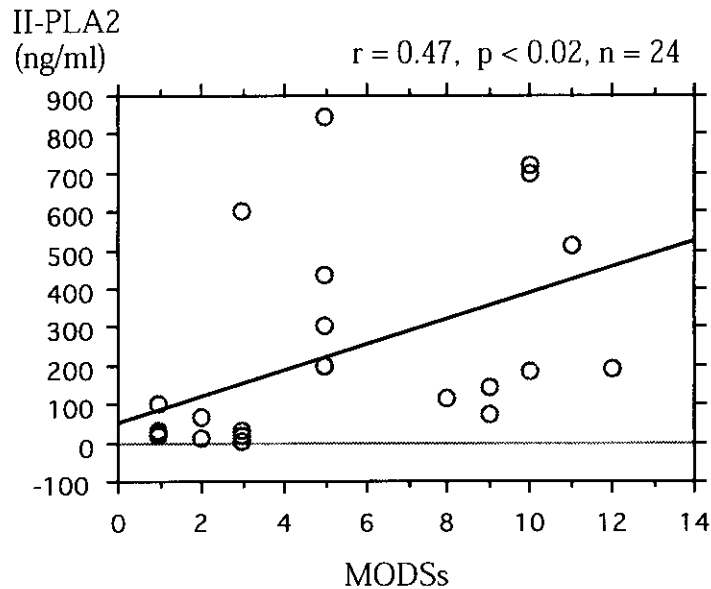


図1. MODSsと血清II型PLA₂値との相関

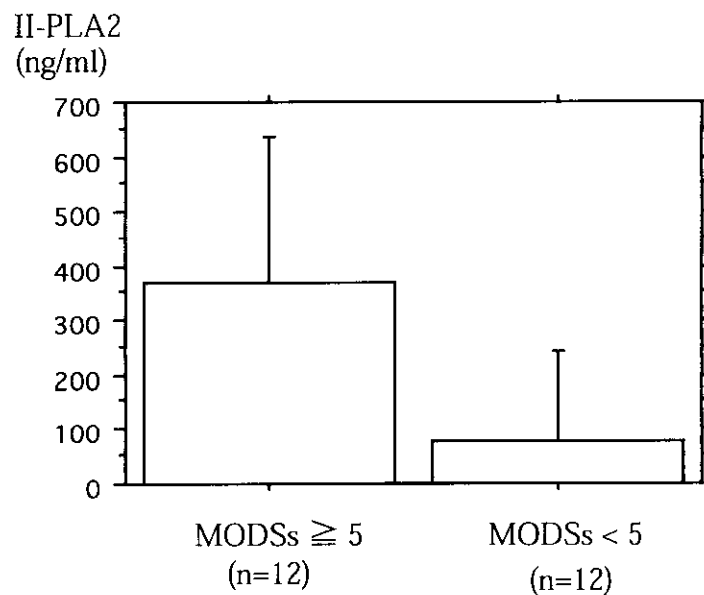


図2. 多臓器障害の有無での血清II型PLA₂値の比較

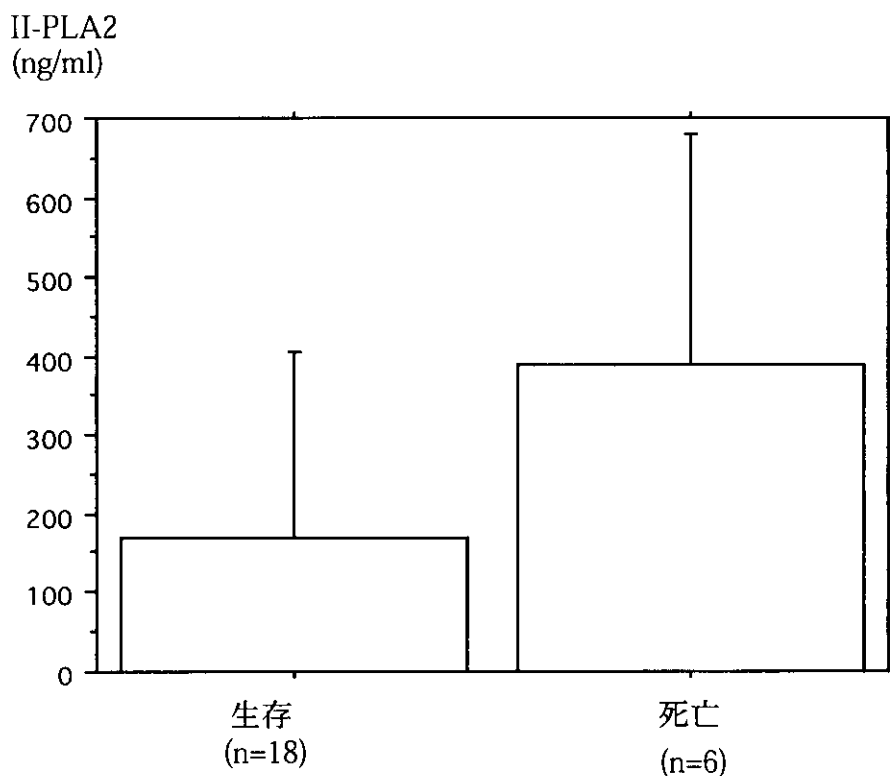


図 3. 予後別での血清 II 型 PLA₂ 値の比較

考 察

重症急性膵炎において遠隔臓器障害、特に多臓器不全の出現と進行は予後を左右する重要な問題である。今回多臓器障害の程度を集中治療領域でよく利用される MODSs を用いて定量化し、血清 II 型 PLA₂ 値との関連を比較した。この方式は多臓器障害をスコア化して把握できる点に利点がある。MODSs と血清 II 型 PLA₂ 値との相関および多臓器障害時と多臓器障害がない時の血清 II 型 PLA₂ 値の比較の結果から多臓器障害の発生と II 型 PLA₂ 値の関連が示唆された。

大槻らは、マウス膵炎モデルで、II 型 PLA₂ を発現しているマウスに比べ II 型 PLA₂ ノックアウトマウスでは膵と肺の障害が軽度であることを示した⁹⁾。PLA₂ は、生体膜リン脂質の代謝、細胞膜障害作用を有し、炎症増強作用があるといわれている。これから、II 型 PLA₂ は重症急性膵炎時に単に血清中に増加するだけでなく、膵炎の重症化や遠隔臓器障害に関与していることが考えられる。今回の我々の測定結果も、II 型 PLA₂ が膵炎増強、遠隔臓器障害に関与する因子の一つであることを暗示している。しかし、II 型 PLA₂ は急性相反応物質としての特性もあることから⁶⁾、臓器障害因子と判定するのは危険である。II 型 PLA₂ については更なる研究が必要であろう。

今回の対象例には、ICU 入室後、蛋白分解酵素阻害剤、持続動注療法、持続血液濾過透析などが施行されていた。これらの治療が血清 II 型 PLA₂ 値の上昇を抑制し膵炎重症化を予防したのか明らかでない。用いた抗 II 型 PLA₂ モノクローナル抗体によるイムノラジオメトリックアッセイは特異性が高く、測定範囲が広い方法である。膵炎では発症から数日で高値を示しその変化が大きい。本法は、特異性が

高く、測定範囲が広い方法であり、膵炎研究時には都合がよいと思われる。特殊治療の効果の程度や効果発現機序解明にイムノラジオメトリックアッセイによる血清II型 PLA₂ 値測定は有用と考えられた。

結 語

重症急性膵炎においてイムノラジオメトリックアッセイによる血清II型 PLA₂ 値が MODSs と関連し、多臓器障害時に有意に高値であったことから、血清II型 PLA₂ 値は多臓器障害出現すなわち膵炎重症度のマーカーとなりうることが示唆された。また重症急性膵炎における遠隔臓器障害機序の一つにII型 PLA₂ の関与が示唆されており、今後II型 PLA₂ の臓器障害機序解明、遠隔臓器障害防止法の開発、治療の効果判定、遠隔臓器障害発生の予測法などに血清II型 PLA₂ 値が有用であると考えられた。

参 考 文 献

- 1) Nyman KM, Uhl W, Forsstrom J, Buchler M, Beger HG, Nevalainen TJ. Serum phospholipase A2 in patients with multiple organ failure. *J Surg Res* 1996; 60: 7-14.
- 2) Gronroos JM, Nevalainen TJ. Increased concentrations of synovial-type phospholipase A2 in serum and pulmonary and renal complication in acute pancreatitis. *Digestion* 1992; 52: 232-6.
- 3) Büchler M, Malfertheiner P, Schadlich H, Nevalainen TJ, Friess H, Beger HG. Role of phospholipase A2 in human acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1989; 97: 1521-6.
- 4) 大槻 眞, 木原康之, 中村早人, 山口泰三, 吉川裕之. II型 PLA₂ ノックアウトマウスにおける急性膵炎重症化機序の検討. 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年度研究報告書 (班長 小川道雄). 1999: 86-90.
- 5) 上田 章, 三崎敦司, 山内 晃, 小南悟郎, 河野昌雄. ヒトII型ホスホリパーゼ A2 のイムノラジオメトリックアッセイ. *臨床化学* 1993; 22: 180-4.
- 6) Ogawa M, Arakawa H, Yamashita S, et al. Postoperative elevations of serum interleukin 6 and group II phospholipase A2: group II phospholipase A2 in serum is an acute phase reactant. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1992; 75: 109-15.

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

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：過去約10年間の重症急性膵炎21例の初期評価としての重症度スコアを分析した。生存例（18例）と死亡例（3例）の総スコアは各々 5.1 ± 2.8 点と 8.7 ± 1.5 点と有意差がみられた。内科的保存的治療継続例（6例）は総スコア 3.0 ± 1.5 点であり臨床徴候や血液検査2点項目は認められなかった。内科的特殊治療導入例（10例）は臨床徴候や血液検査2点項目を含み全て総スコア4点以上の症例であり血液浄化療法が施行されていた。さらに壊死性膵炎3例では持続動注療法も併用されていた。保存的治療後外科的治療例（5例、うち死亡2例）は全て5年以上前の症例であり重症度は内科的特殊治療例と同等であったことから、今後このような症例は血液浄化療法や持続動注療法の導入により予後の改善を期待しうると考えられた。重症度スコアとその各因子の分析をもとに重症度に応じた適切な初期治療方針の選択によりさらなる救命率の向上を図るべきである。

はじめに

急性膵炎症例は入院後数日中に重症度が把握され、保存的治療の継続か、あるいは内科的特殊治療の導入か、などの初期治療方針が決定されます。動注療法の適応については壊死性膵炎例¹⁾とされていますが、血液浄化療法の適応やタイミング²⁾について統一された基準は明らかになっていません。また、重症急性膵炎も最近総スコアから3段階に分類される³⁾ようになり、細分化された重症度に従った適切な治療が望まれます。そこで、予後判定や初期治療方針決定における重症度スコアの活用とその評価について検討した。

対象および方法

1988年以降1998年までの間の急性膵炎約140例のうち、入院第3病日以内に予後因子2点以上で重症急性膵炎と診断された症例を対象とした。この対象症例についての全般的検討の他に、重症度スコアについては総スコアだけでなく各因子の項目について検討した。すなわち、転帰や治療方針別に重症度スコアの分析を行い、予後判定や初期治療方針決定におけるその評価の有用性を検討し、さらに初期治療のあり方について考察した。

結 果

1. 全般的検討の結果

重症急性膵炎症例は21例あり，成因としてはアルコール性が10例と最も多く，特発性4例，ERCP後3例，膵胆管合流異常1例，EST後1例の他，高脂血症や高カルシウム症各1例などと稀な成因もみられた。

転帰について，救命率は21例中18例の85.7%であった。これは全国集計平均の73%に比較しても高率であった。

治療方針としては内科的保存的集中治療が基本であるが，最近の6年間では血漿交換をはじめとする血液浄化療法やメシル酸ナファモスタット及び抗生物質の持続動注療法といった内科的特殊治療が11例施行されていた。保存的集中治療にかかわらず開腹ドレナージに踏み切った症例は全て5年以上前の症例であり5例あったが，このうち2例が死亡した。また，死亡3例の死因には全て敗血症が関連していた。

2. 重症度スコアの転帰別分析結果（図1）

総スコアでは，救命例 5.1 ± 2.8 点と死亡例 8.7 ± 1.5 点との間には明らかな有意差が認められた。また，救命例と死亡例との間には，各因子のうち，血液検査1点項目，CT，SIRS項目には有意差は認められなかったが，臨床徴候と血液検査2点項目には有意差が認められた。

3. 重症度スコアの治療方針別分析結果（図2）

内科的保存的治療継続群6例では臨床徴候や血液検査2点項目は認められず全例救命されていた。4例は重症度スコア2点で総スコアは 3.0 ± 1.5 点であり，内科的特殊治療群に比べて有意に低かった。

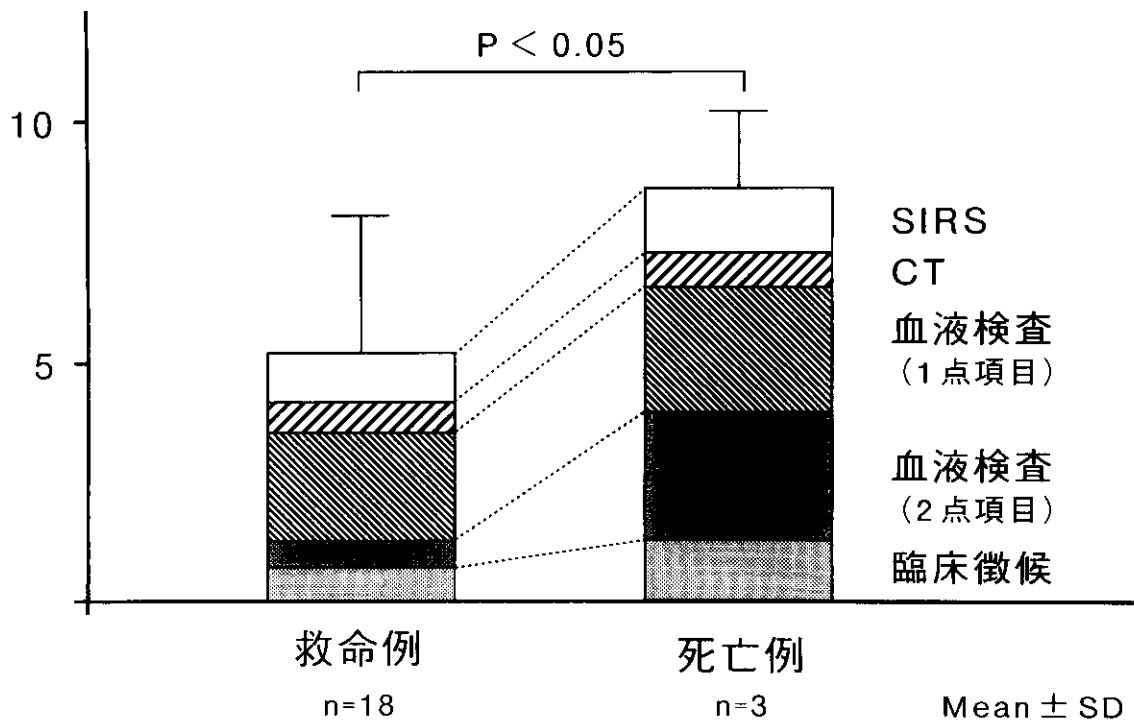


図1. 重症度スコアの転帰別分析結果

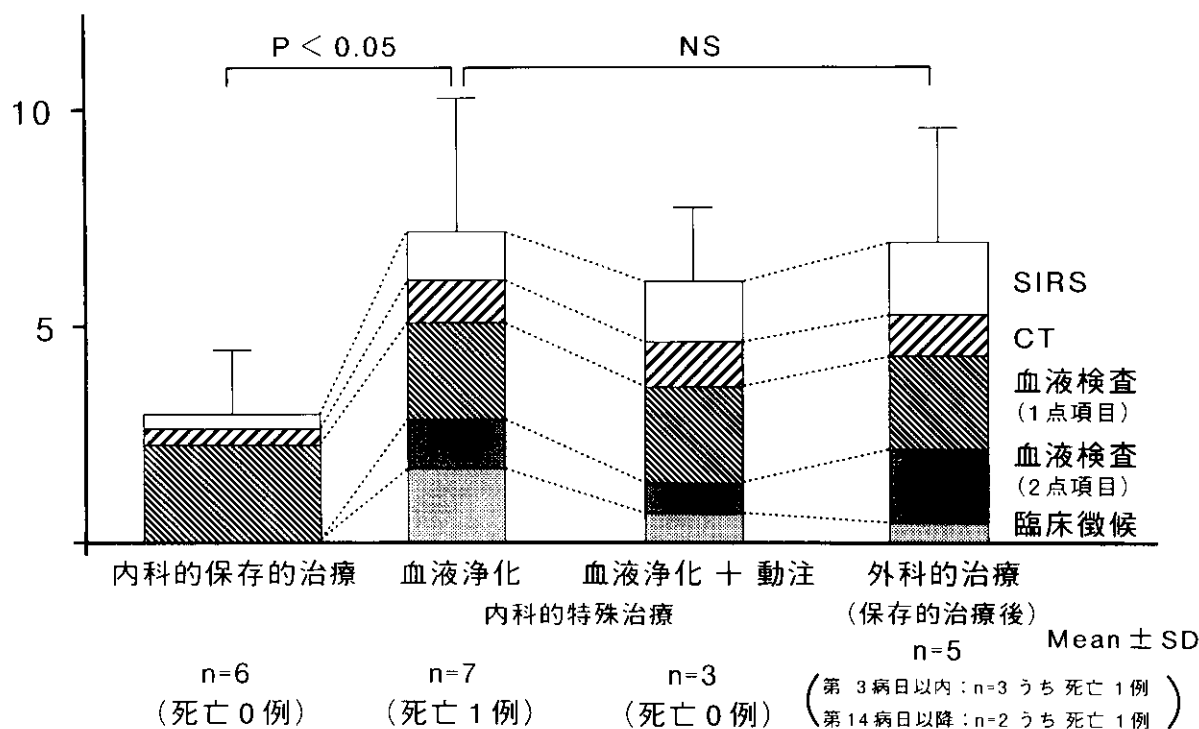


図 2. 重症度スコアの治療方針別分析結果

内科的特殊治療群10例は臨床徴候や血液検査2点項目を含み全て4点以上の症例であり血液浄化療法が施行されていた。このうち3例の壊死性膵炎例では血液浄化療法と持続動注療法が併用されていた。

内科的保存的治療後外科的治療群5例は全て5年以上前の症例であり2例が死亡した。外科的治療群と内科的特殊治療群との間には、総スコアと各因子について有意差は認められなかった。

考 察

まず、転帰について第3病日以内の重症度スコアによる初期評価は総スコアにおいて死亡例が救命例よりも有意に高く予後予測の面からも有用と考えられた。

次に、外科的治療群5例は全て5年以上前の内科的特殊治療がまだ積極的に導入されていなかった時代の症例である。これらの症例の重症度は内科的特殊治療群とほぼ同等であり、今日のように早期から内科的特殊治療を導入しておれば手術を回避でき予後を改善しえた可能性が考えられる。したがって、臨床徴候や血液検査2点項目が認められ総スコア4点以上の症例では、内科的保存的治療を継続するのではなく、病態に応じて内科的特殊治療の導入を考慮すべきと考えられる。

また、我々は内科的特殊治療としては、急性膵炎重症化の本質である多臓器不全への移行を阻止するために血液浄化療法を第一と考えている。そして、重症急性膵炎患者における造影剤の使用については腎機能の面から議論のあるところである⁹⁾が、可能であれば造影CTによって膵実質不均一と診断しえた壊死性膵炎例では持続動注療法も施行すべきと考えられる。