

最後に、臨床徴候がなく1点項目のみで総スコア3点以内、臍壊死も認めない症例では全て内科的保存的治療の継続で救命されていた。これらを満たす症例では重症急性膵炎といえども直ちに内科的特殊治療の導入をするのではなく注意深い経過観察の上で保存的治療の継続で良いのではないかと考えられる。

## 考 察

重症急性膵炎患者に対しては重症度スコアと各因子の分析から病態と重症度に応じた適切な治療により救命率を向上させるべきである。

## 参 考 文 献

- 1) 武田和憲, 渋谷和彦, 江川新一, 他. 重症急性膵炎に対する膵酵素阻害剤・抗生物質持続動注療法の結果に関する全国集計結果. 外科治療 1999;80:173-7.
- 2) 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 1996;9:528-36.
- 3) 小川道雄, 広田昌彦. 急性膵炎重症度スコアの提唱. 厚生省特定疾患消化器系疾患調査研究班難治性膵疾患分科会平成8年度研究報告書. 1997:13-8.
- 4) 倉持正志, 坂井悠二. 急性膵炎と造影CT. 診断と治療 1997;85:2013-5.

## 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—

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 照 井 健 葛 西 伸 彦

松 井 淳 小 川 吉 司

**要旨：**重症急性膵炎時のインスリンの分泌状態，およびカウンターホルモンおよびサイトカインの動態を検討することにより，これらが血糖上昇にどのような関連になっているかを検討したので報告した。その結果，重症急性膵炎時の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伴うカウンターホルモンの上昇(コルチゾール，グルカゴン)，(2)全身性炎症性変化に伴うサイトカインの大量放出によるインスリン分泌不全(IL-6)，(3)全身性炎症性変化に伴うサイトカインの大量放出によるインスリン抵抗性(TNF- $\alpha$ )，(4)急性膵炎によるランゲルハンス島 $\beta$ 細胞障害，など多因子が各 stage において影響を与えている可能性が考えられた。

### はじめに

我々は、「重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班」平成10年度研究報告書において，糖尿病を有する患者に急性膵炎が発症した際に，糖尿病性ケトアシドーシスを高率に合併しやすいことを報告した。したがって，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，治療にあたっては早期から大量のインスリン治療が必要であることを報告した。

今年度は，重症急性膵炎時のインスリンの分泌状態，およびカウンターホルモンおよびサイトカインの動態を検討することにより，これらが血糖上昇にどのような関連になっているかを検討したので報告する。

### 目 的

重症急性膵炎の際には空腹時血糖の上昇をしばしば認める。空腹時血糖の上昇には内因性インスリンの低下も考えられるが，カウンターホルモンの関与も重要であると考えられる。そこで，重症急性膵炎経過中においてカウンターホルモン及びサイトカインについて経時的に検討した。

### 対 象

当教室および関連施設で経験した重症急性膵炎のうち，入院経過中に内因性インスリン，血中グルカゴン値，投与インスリン量などを糖尿病先行，糖尿病非先行に分けて，経時的に分析できた5例を対象

にした。

## 結 果

### (1)重症急性膵炎時の血糖値の経時的変化について

重症急性膵炎時には、糖尿病先行重症急性膵炎のほうが来院時から著明な高血糖を示していた(284~913 mg/dl)。入院後はインスリン静注療法を速やかに行うと、血糖値は100 mg/dl台にコントロールすることができた(図1)。

### (2)重症急性膵炎時の内因性インスリン分泌量(C-peptide)の経時的変化について

血中C-peptideは両群ともに、重症急性膵炎発症約7~10日後に分泌量のピークを認めた(図2)。重症急性膵炎発症早期において血中C-peptideは、糖尿病非先行重症膵炎のほうが高値(2.4 ng/ml)を示していた。しかし、C-peptideのピーク値は糖尿病非先行重症膵炎では正常上限の約3~4倍(6.4 ng/ml)であったのに対して、糖尿病先行重症膵炎では正常値もしくは正常上限の1.5倍程度(0.6~3.1 ng/ml)の上昇にとどまった(図3)。また、後期合併症である重症感染症を伴った例では、感染症の増悪に伴いC-peptideの再上昇(5.8 ng/ml)を認めた(図2)。

### (3)重症急性膵炎時の投与インスリン量の経時的変化について

糖尿病先行重症膵炎は重症急性膵炎発症早期から、大量のインスリン投与が必要であった。さらに、重症急性膵炎鎮静後もインスリン療法からの離脱はできなかった。一方、糖尿病非先行重症膵炎は重症急性膵炎発症早期からインスリン療法を必要としたが、最終的にはインスリン療法からの離脱が可能であった。投与インスリン量は両群ともに重症急性膵炎発症約7日後にピークを認め、後期合併症である重症感染症を伴った例では、感染症の増悪とともに投与インスリン量は増加した(図4)。

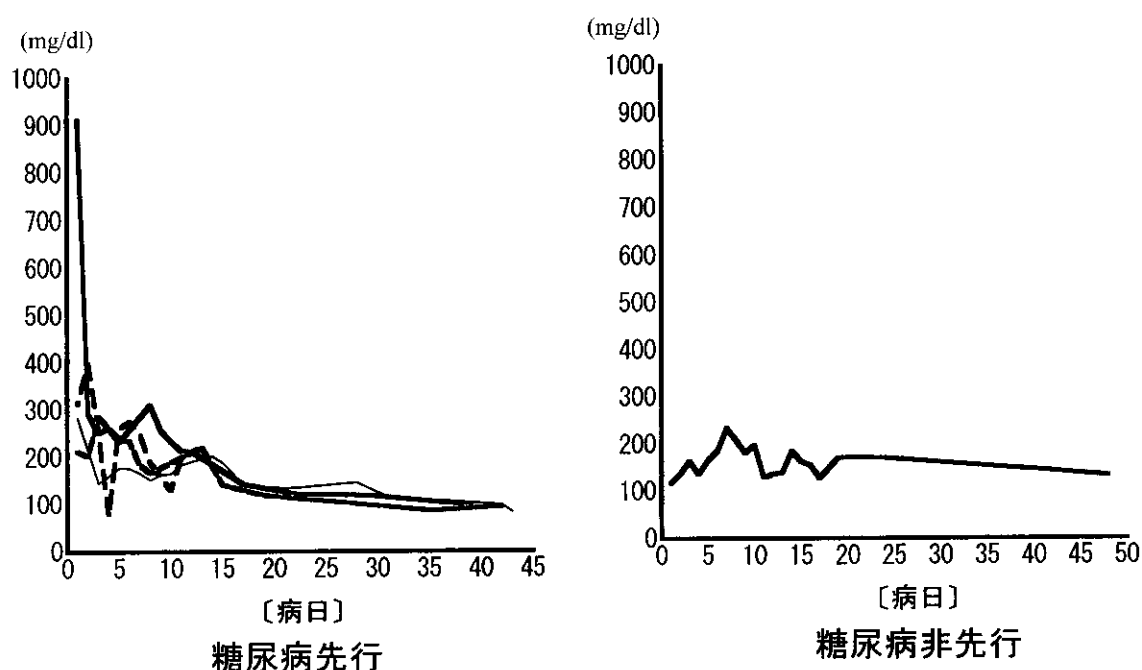


図1. 重症急性膵炎時の血糖値の経時的変化

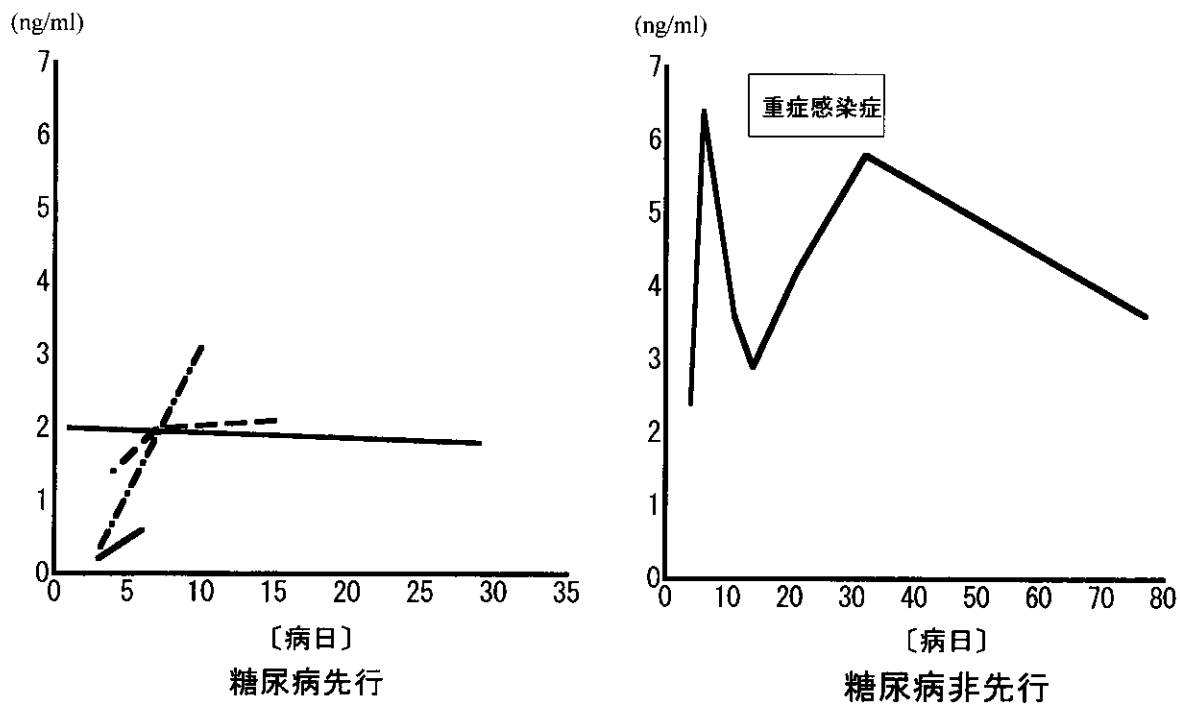


図 2 . 重症急性膵炎時の C-peptide の経時的変化

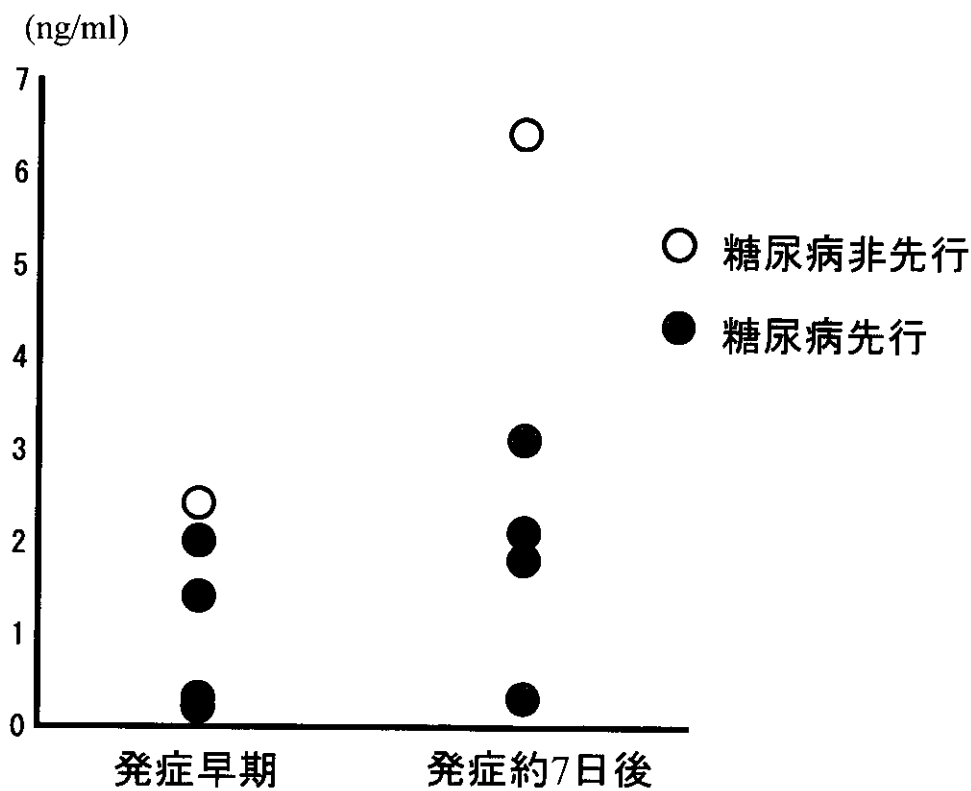


図 3 . 重症急性膵炎経過中の C-peptide の分布

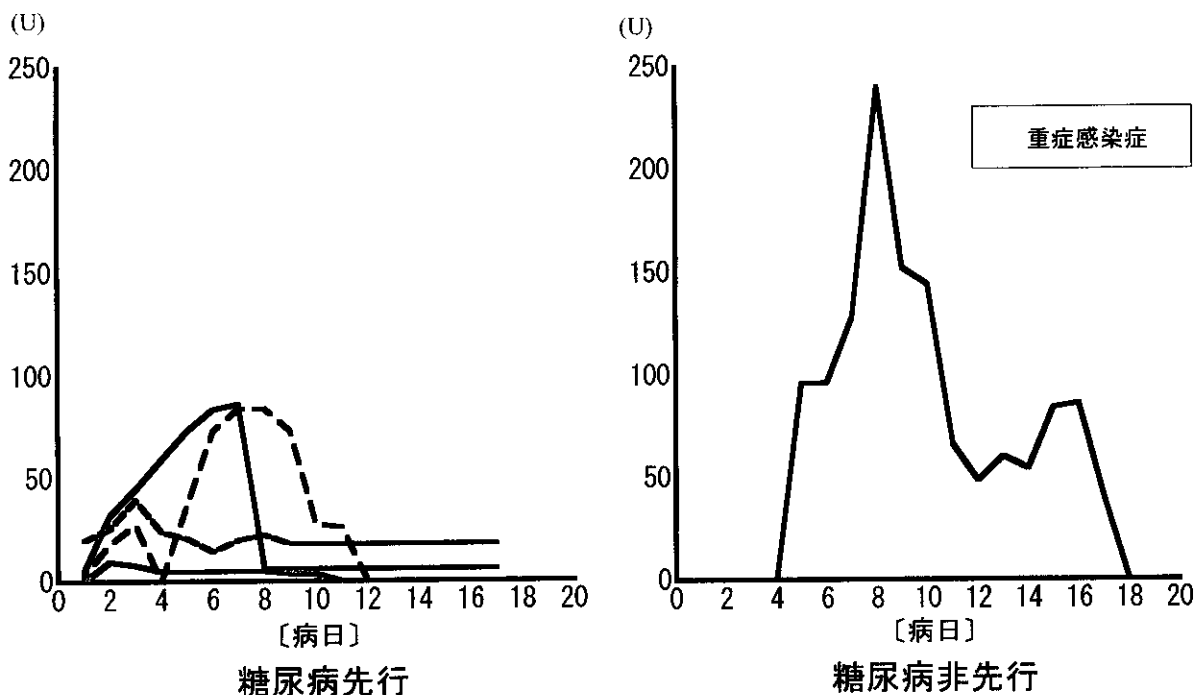


図4. 重症急性膵炎時の投与インスリン量の経時的变化

#### (4)重症急性膵炎時の血中グルカゴン値の経時的变化について

血中グルカゴン値については両群ともに発症早期に最高値（正常上限の2～9倍）を示し、重症急性膵炎の経過とともに低下し、約10日後には正常範囲内に低下した。グルカゴン分泌量に関しては両群に差は認めず、さらに重症感染症時にも再上昇は認めなかった（図5、6）。

上記糖尿病非先行重症急性膵炎で、コルチゾール、インターロイキン $1\beta$ (IL- $1\beta$ )、インターロイキン6 (IL-6)、tumor necrosis factor $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) を経時的に分析できた一例について提示する。

#### 症例 37才 男性

本症例はアルコールが原因と考えられる重症急性膵炎である。平成10年1月、自宅で飲酒後上腹部痛が出現し来院した。血清アミラーゼ250 U/l を認め入院となった。来院時血糖値は177 mg/dlであった。初診時急性膵炎重症度スコアは0点 (CT grade II) であった。第2病日になり急性膵炎重症度スコアは19点 (CT grade V)、第3病日には21点 (CT grade V) となり（空腹時血糖165 mg/dl）、ARDS、急性腎不全、細菌性腹膜炎を認めたため人工呼吸器管理、持続式緩徐式血液濾過法 (CHDF)、腹膜灌流法、インスリン持続注入法を施行した。その後、第12病日ころより膵嚢胞内感染、後腹膜腔膿瘍を併発したため、経皮的ドレナージを施行し軽快した。

#### (1)急性膵炎時の血中コルチゾール値、C-peptide、投与インスリン量の経時的变化について

血中コルチゾール値は、発症早期に最高値 (27.2  $\mu$ g/dl, 正常上限の約1.5倍) を示し、その後徐々に低下し発症10日後には正常範囲内に低下したが、C-peptide、投与インスリン量との相関は認めなかった（図7）。

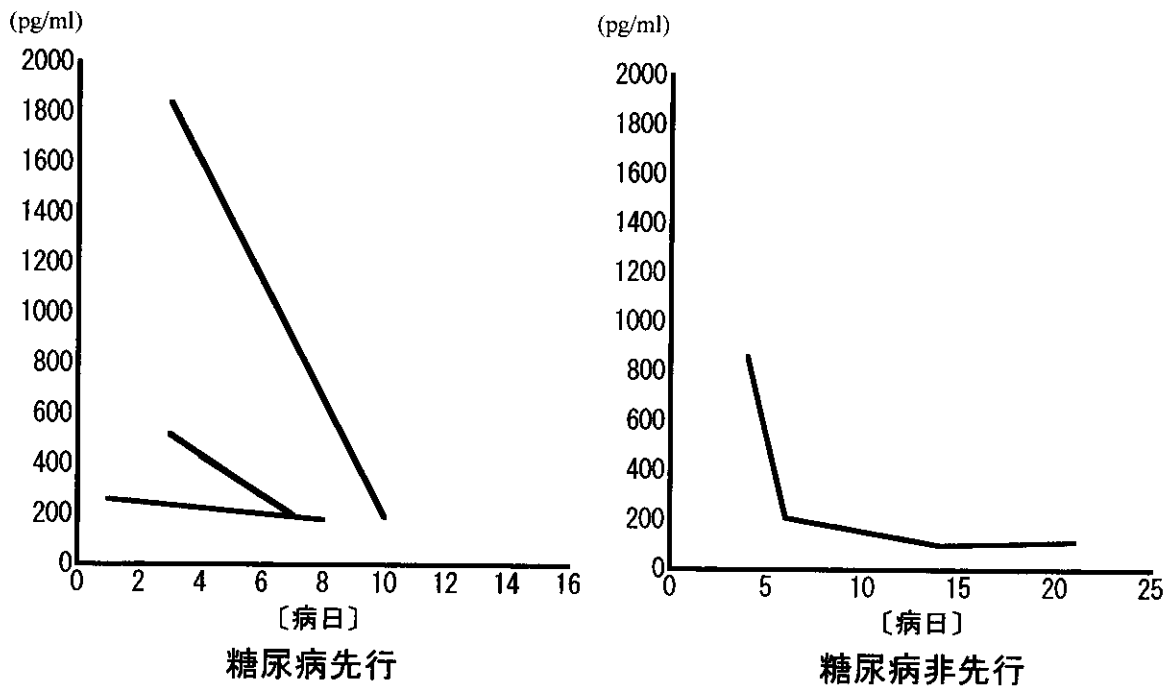


図 5 . 重症急性膵炎時のグルカゴンの経時的変化

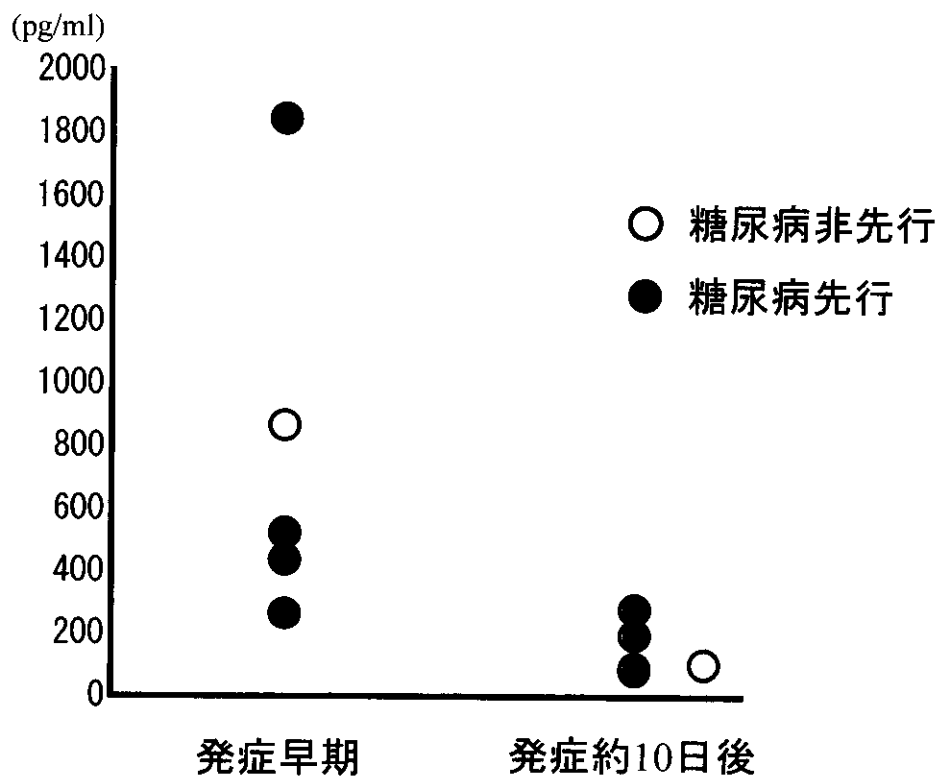


図 6 . 重症急性膵炎経過中のグルカゴン値の分布

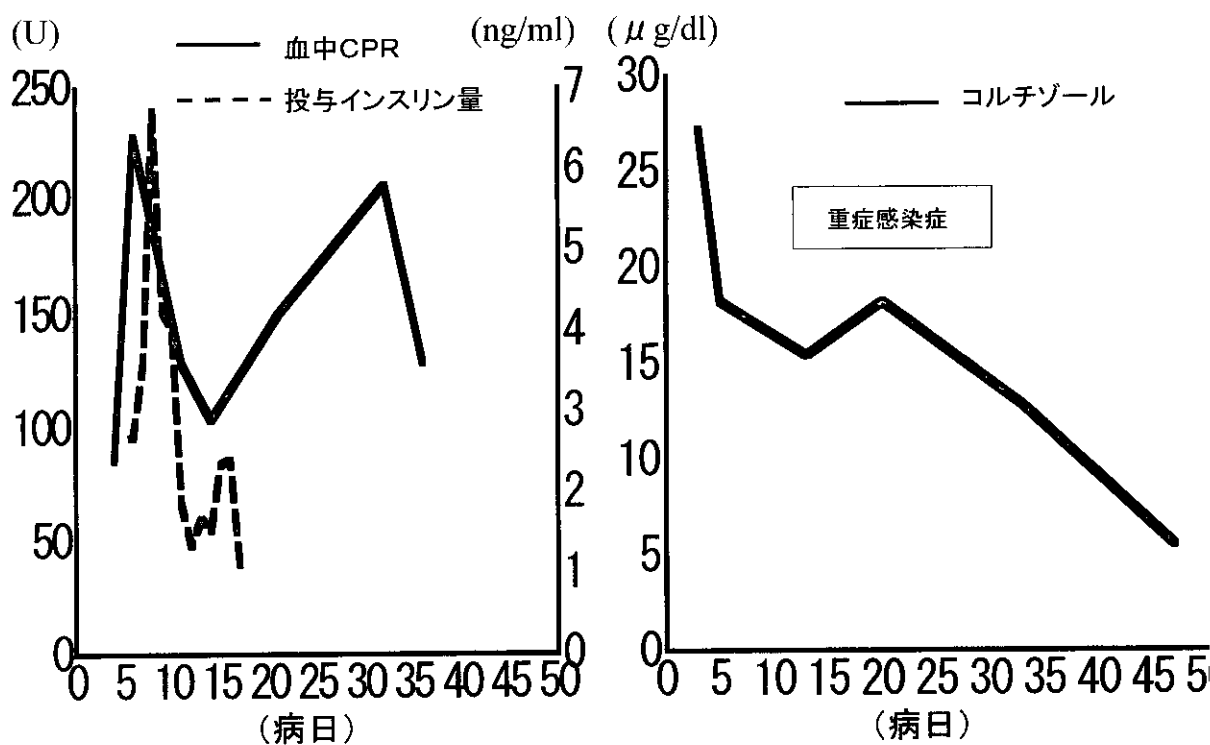


図7. 投与インスリン量, C-peptide とコルチゾールの経時的推移

(2)急性膵炎時の血中 IL-1 $\beta$  値と C-peptide, 投与インスリン量の経時的変化について

血中 IL-1 $\beta$  値は発症早期に高値 (1.76 pg/ml) を示したが, 重症急性膵炎発症後約12日後に最高値 (1.76 pg/ml) を示し, その後徐々に低下した。C-peptide とは逆の相関を認めた (図8)。

(3)急性膵炎時の血中 IL-6 値と C-peptide, 投与インスリン量の経時的変化について

血中 IL-6 値は発症早期に最高値 (2060 pg/ml) を示し, その後徐々に低下した。C-peptide, 投与インスリン量との相関は認めなかった (図9)。

(4)急性膵炎時の血中 TNF- $\alpha$  値と C-peptide, 投与インスリン量の経時的変化について

TNF- $\alpha$  値は発症約5日後に最高値 (2.63 pg/ml) を示した。その後経過とともに低下したが, 重症感染症の発症後やや遅れて再上昇 (1.79 pg/ml) を示し, C-peptide, 投与インスリン量と同様の変化を認めた (図10)。

## 考 察

重症急性膵炎発症早期から上昇していたカウンターホルモンはグルカゴン, コルチゾールであった。少なくともこの2種類のホルモンは重症急性膵炎発症早期の血糖上昇に関与していると考えられた。しかし, カウンターホルモンの上昇のみでは著明な血糖上昇が起こるとは考えられずその要因として, (1)インスリン分泌 (供給量) の低下, (2)カウンターホルモンの上昇, (3)インスリン抵抗性, がある。インスリン分泌およびカウンターホルモンの面から考えると, 糖尿病先行重症急性膵炎においては発症早期から高血糖を認めたのに対して, 糖尿病非先行重症急性膵炎において著明な血糖の上昇が出現したのは

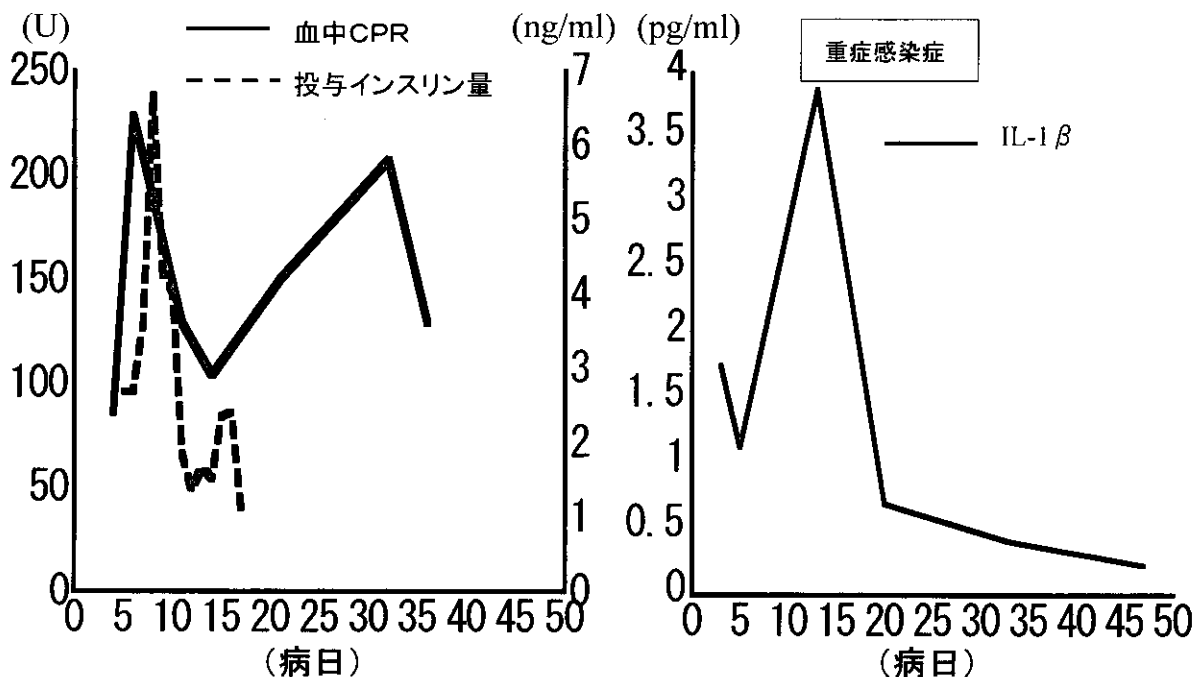


図 8 . 投与インスリン量, C-peptide と IL-1β の経時的推移

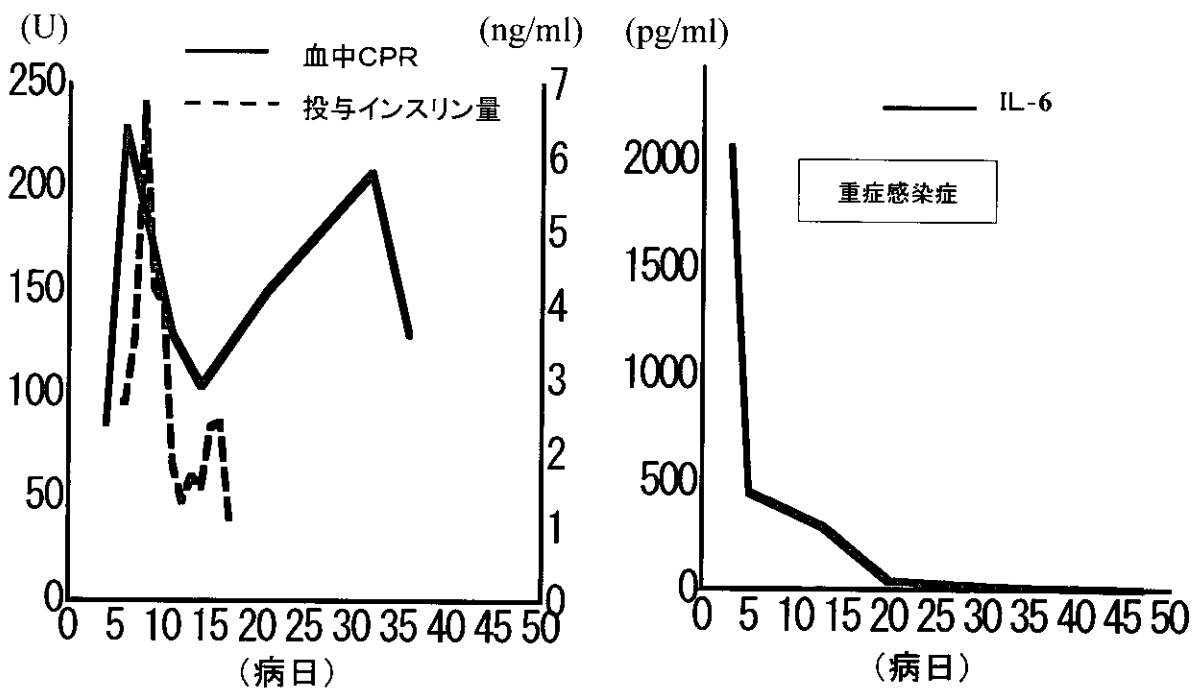


図 9 . 投与インスリン量, C-peptide と IL-6 の経時的推移



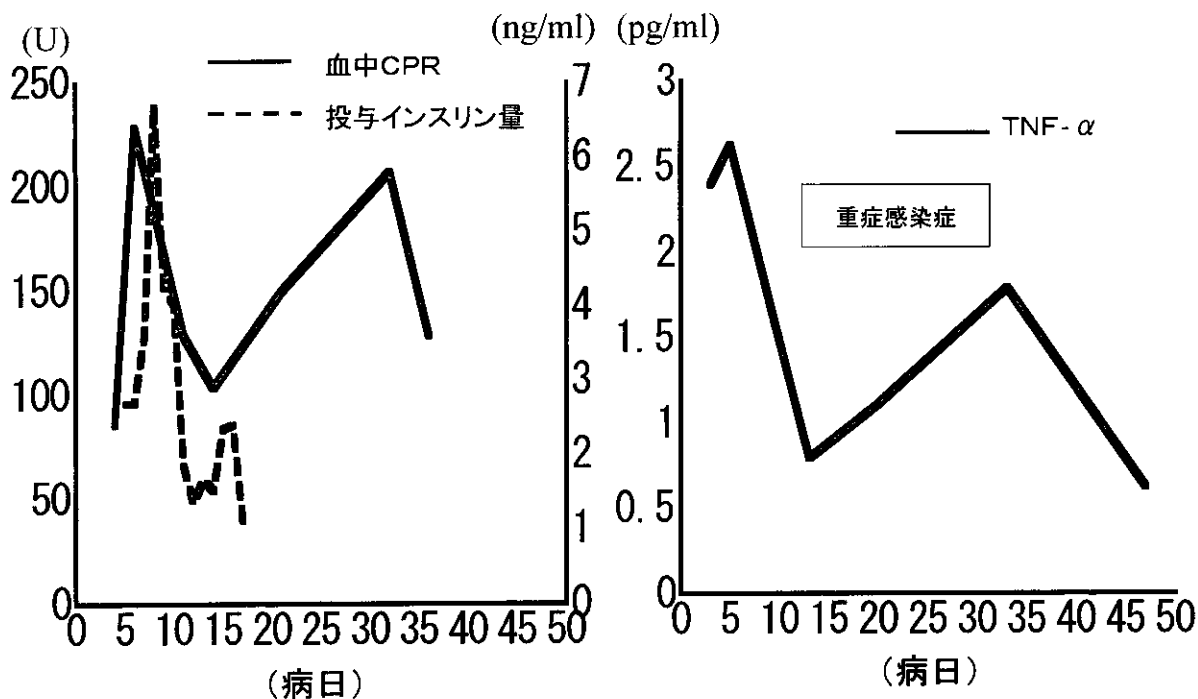


図10. 投与インスリン量, C-peptide と TNF- $\alpha$  の経時的推移

発症3日目以降であった。一般に糖尿病においてインスリン分泌は低下している。特に血糖上昇に伴う追加分泌の低下が顕著である。したがって、糖尿病先行重症急性膵炎での早期からの血糖上昇については、カウンターホルモンの影響が大きいと考えられる。一方、糖尿病非先行重症急性膵炎ではインスリンの分泌は比較的保たれているため、カウンターホルモンの上昇が存在したにもかかわらず血糖の上昇は抑制されたと考えられた。また、IL-6, IL-1 $\beta$  は重症急性膵炎発症早期から上昇していた。IL-6, IL-1 $\beta$  は高濃度（生理的濃度）においては膵 $\beta$ 細胞におけるインスリン分泌を抑制させる作用が知られており<sup>2,3)</sup>特に IL-1 $\beta$  は C-peptide と逆の相関を認めたことから、重症急性膵炎発症早期におけるインスリン分泌に何らかの影響を与えている可能性も考えられた。さらに、糖尿病の有無により膵 $\beta$ 細胞に対するサイトカインの影響に差異がある可能性も考えられる。今回は示さなかったが、糖尿病先行重症膵炎死亡例においては早期からインスリン分泌は著明に低下し、その後もインスリン分泌は上昇しなかった一例が存在した。後の剖検においてインスリン陽性細胞はほとんど認めなかった。したがって、内因性インスリン分泌の低下の因子として、急性膵炎によるサイトカインの大量放出、ランゲルハンス島 $\beta$ 細胞障害<sup>4)</sup>が示唆された。

インスリン抵抗性の面から考えると、両群ともに発症約7日ごろに投与インスリン量および C-peptide のピークを認めた。重症急性膵炎発症7日後にはカウンターホルモン値は低下しているため、インスリン抵抗性などの要因によりインスリン需要量が増加したためと考えられた。今回提示した糖尿病非先行重症急性膵炎において、内因性インスリン分泌の指標である C-peptide と TNF- $\alpha$  の変動が酷似していた。TNF- $\alpha$  はインスリン抵抗性を惹起するサイトカインのひとつとして知られている<sup>5,6)</sup>。重症急性膵炎においては発症7日ごろに TNF- $\alpha$  が上昇した機序は定かではないものの TNF- $\alpha$  の関与が考えられた。糖尿病（肥満）における TNF- $\alpha$  の産生場所としては脂肪細胞<sup>7)</sup>が考えられている。発症7

日ごろに TNF- $\alpha$  が産生された場所としてマクロファージはもちろんのこと、逸脱膵酵素による脂肪融解に伴い放出された可能性も考えられる。さらに、本症例においては、後期合併症の重症感染症（後腹膜膿瘍、嚢胞内感染）を約12日後に伴い（CRP の再上昇）、その際にも C-peptide と TNF- $\alpha$  はともに上昇している。TNF- $\alpha$  は測定に時間を要するため、今後 C-peptide、投与インスリン量が脂肪融解（重症度）、後期感染症重症度、TNF- $\alpha$  反応の指標として利用できないか検討が必要である。

今回の我々の検討によって、重症急性膵炎時の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伴うカウンターホルモンの上昇<sup>8,9)</sup>、(2)全身性炎症性変化に伴うサイトカインの大量放出、(3)全身性炎症性変化に伴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  $\beta$  細胞障害<sup>4)</sup>、など多因子が各 stage において影響を与えている可能性が考えられた。

### 参 考 文 献

- 1) 中村光男, 長谷川範幸. 糖尿病状態から評価した重症急性膵炎. 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; 133-7.
- 2) 中村光男. 急性膵炎経過中の糖代謝異常. 肝胆膵 1990; 20: 215-22.
- 3) Sandler S, Bendtzen K, Eizirik DL, et al. Interleukin-6 affects insulin secretion and glucose metabolism of rat pancreatic islets in vitro. Endocrinology 1990; 126: 1288-94.
- 4) Hammonds P, Beggs M, Beresford GB, Mertz RJ. Insulin-secreting  $\beta$ -cells possess specific receptors for interleukin-1 $\beta$ . FEBS Lett 1990; 261: 97-100.
- 5) Warren KW, Fallis LS, Barron J, et al. Acute pancreatitis and diabetes. Ann Surg 1949; 132: 1103-10.
- 6) Peraldi P, Xu M, Spiegelman BM et al. Thiazolidinediones block tumor necrosis factor-alpha-induced inhibition of insulin signaling. J Clin Invest 1997; 100: 1863-9.
- 7) Liu LS, Spelleken M, Eckel J, et al. Tumor necrosis factor-alpha acutely inhibits insulin signaling in human adipocytes: implication of the p80 tumor necrosis factor receptor. Diabetes 1998; 47: 515-22.
- 8) Sethi JK, Hotamisligil GS. The role of TNFalpha in adipocyte metabolism. Semin Cell Dev Biol 1999; 10: 19-29.
- 9) Donowitz M, Hendler R, Spio HM, et al. Glucagon secretion in acute and chronic pancreatitis. Ann Intern Med 1975; 83: 778-81.
- 10) Paloyan E, Paloyan D, Harper PV, et al. The role of glucagons hypersecretion in relationship of pancreatitis and hyperparathyroidism. Surgery 1967; 132: 167-73.

## 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

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、既報の論文を用いて厚生省の重症度判定基準の scoring scale (total prognostic score, TPS) および APACHE II score と死亡リスク比 (RR) との関係を検索し、死亡リスクに関する critical score を算出した。いずれの scoring scale においても、死亡 RR と score との間に明らかな dose-response relationship が認められた。これは score と死亡リスクとの間には強い因果関係が存在することを意味する。すなわち、いずれの scoring scale も死亡リスクをよく反映するといえる。

critical score は TPS では 7-8 点、APACHE II score では 14-16 点であった。すなわち、これらの点数とそれ以上の点数の間には最高点数(死亡率がほぼ100%)を除き、死亡 RR に有意差を認めなかった。したがって、積極的かつ有効な治療によって重症急性膵炎を critical score より低いレベルに抑え込むことができれば、救命率を一層向上させようと考えられる。また、厚生省重症度判定基準での予後因子②の組み合わせと種々の endpoint との関係を検索することにより、重症化予知に関する新たな知見が得られる可能性がある。

### はじめに

急性膵炎の重症化予知法の確立は、診断と治療、患者の予後あるいは医療経済面からきわめて重要な課題である。一旦膵炎が重症化するとその致命率は約30%と高く<sup>1)</sup>、重症急性膵炎の救命率の向上を目指して種々の研究がなされている。今回、急性膵炎の重症化予知の研究の一環として、2種類の重症度 scoring scale を用いて死亡を endpoint としたリスク比(死亡リスク比)(risk ratio, RR)を算出し、critical score (境界スコア)を検討した。

### 方 法

1. Data source : 名大グループの data をまとめた北川元二らの報告を用いた<sup>2)</sup>。
2. 対象 : 重症204例および中等症の死亡例2例の計206例。
3. 曝露項目 : 発症後48時間以内の厚生省重症度 score および APACHE II score<sup>3)</sup>。
4. 重症度判定基準項目の total prognostic score (TPS) と死亡 RR :

(1)予後因子のうち、臨床徴候および血液検査項目の①を2点、血液検査項目の②およびCTグレード

Ⅳ・Ⅴを1点としてTPSを算出し、層別化した。層別化に関しては、予め種々の組み合わせを行って検討した結果、最終的に $\leq 2$ 、3-4、5-6、7-8、9-10および11 $\leq$ の6群とした。

(2)既報のごとく、層別化TPSの「非曝露」と「曝露」を順次に設定して、死亡RRの点推定値(point estimate)を算出した<sup>4)</sup>。次にその95%信頼区間(CI)を計算し、null value(RR=1)を基準として有意差を検定した。すなわち、95%CIにnull valueを含まない場合を推計学的に有意とした<sup>5)</sup>。

(3)死亡RRと層別化TPSとのdose-response relationshipを検討した。

#### 5. APACHE II scoreと死亡RR:

(1)予め種々の組み合わせの層別化を行って検討した結果、 $\leq 10$ 、11-13、14-16、17-19、20-22および23-25の6群に層別化した。

(2)TPSの場合と同様に、層別化APACHE II scoreの「非曝露」と「曝露」を順次に設定して、死亡RRの点推定値を算出した<sup>4)</sup>。次に、その95%信頼区間(CI)を計算し、null valueを基準として有意差を検定した<sup>5)</sup>。

(3)死亡RRと層別化APACHE II scoreとのdose-response relationshipを検討した。

## 結 果

### 1. TPSと死亡RR

TPSが $\leq 2$ と3-6との間には死亡RRに有意差はなかったが、 $\leq 2$ と7以上とでは後者の方が有意に死亡RRが高かった(図1)。TPS 3-4と5以上の検討でも、7以上で死亡RRに有意差が認め

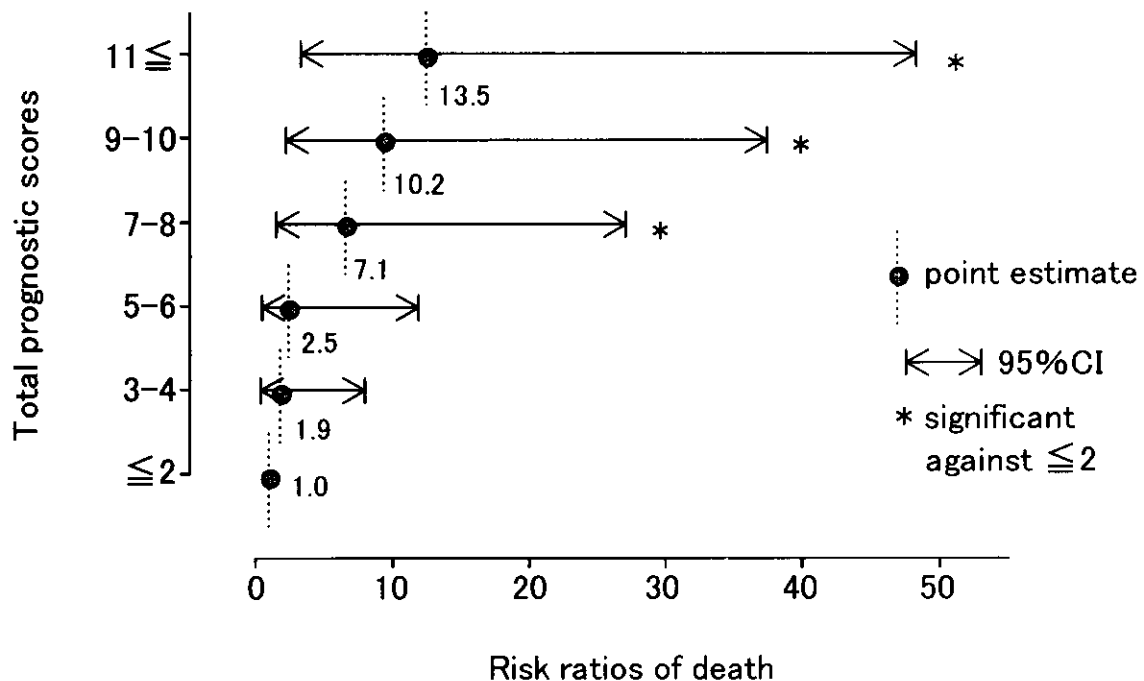


図1. 厚生省重症度判定基準による total prognostic score (score $\leq 2$ を非曝露項目)と死亡リスク比 (risk ratio)

られた。しかし、TPS 7-8とそれ以上との検討では、最高層の11≦との間にのみ死亡RRに有意差が認められた(図2)。すなわち、死亡RRに関するTPSのcritical scoreは7-8であった。

死亡RRとTPSの間には、明らかなdose-response relationshipが認められた(図3)。

## 2. APACHE II score と死亡RR

APACHE II scoreが≦10と11以上との間に有意差が認められた(図4)。score11-13とそれ以上との間にも有意差が認められたが、score14-16とそれ以上との検討では、最高層の23-25との間にのみ有意差が認められた(図5)。すなわち、死亡RRに関するAPACHE II scoreのcritical scoreは14-16であった。

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

## 考 案

急性肺炎におけるtotal managementの主目的は、MOFなどの重症化を予知、予防し、死亡への道筋を断つことにありといても過言ではない。すなわち、肺炎が一旦重症化するとその死亡率は未だに高く、重症化予知法の確立が急務である。道筋の遮断の理念は臨床疫学上での疾患パターン特性を表わす“人”，“場所”，“時”を用いて理解しうる。“人”は患者属性であるが、これには回避しえない個体差があるので、同じ重症度でも治療に対する反応性に違いが生ずる。“場所”は診療施設であり、主として診療レベルをあげることができる。“時”は発症から診断や重症度判定に至るまでの経過時間、および治療の開始時期などが該当する。すなわち、肺炎の重症化予防の理念は“種々の成因や個体属性を有する

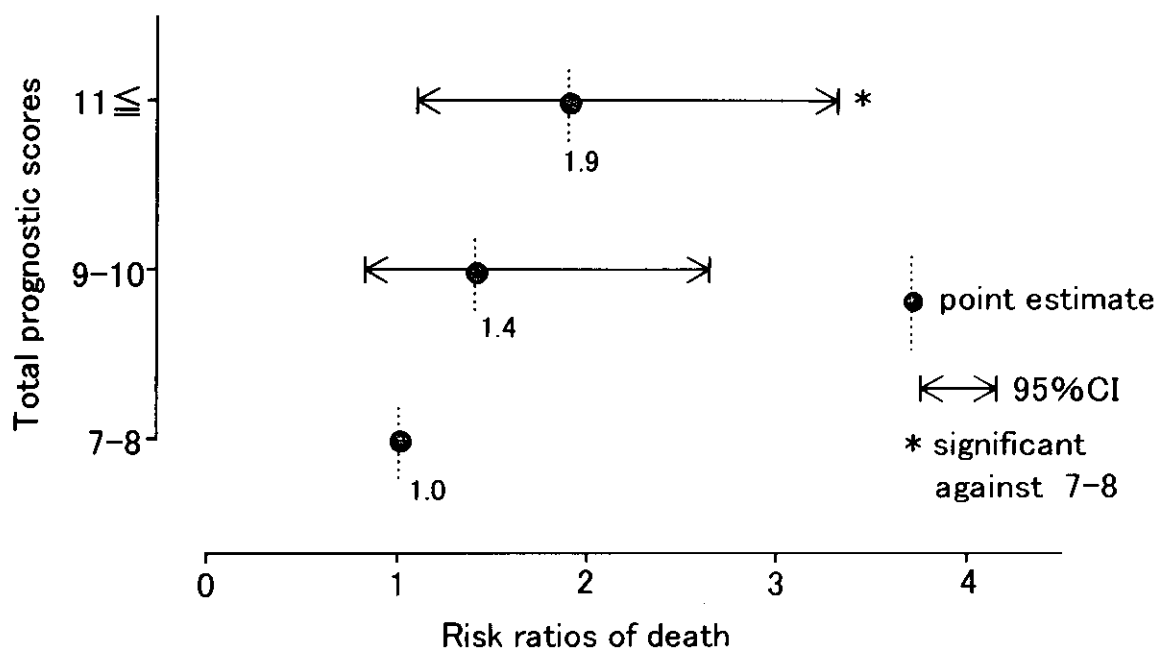


図2. 厚生省重症度判定基準によるtotal prognostic score (score 7-8を非曝露項目)と死亡リスク比(risk ratio)

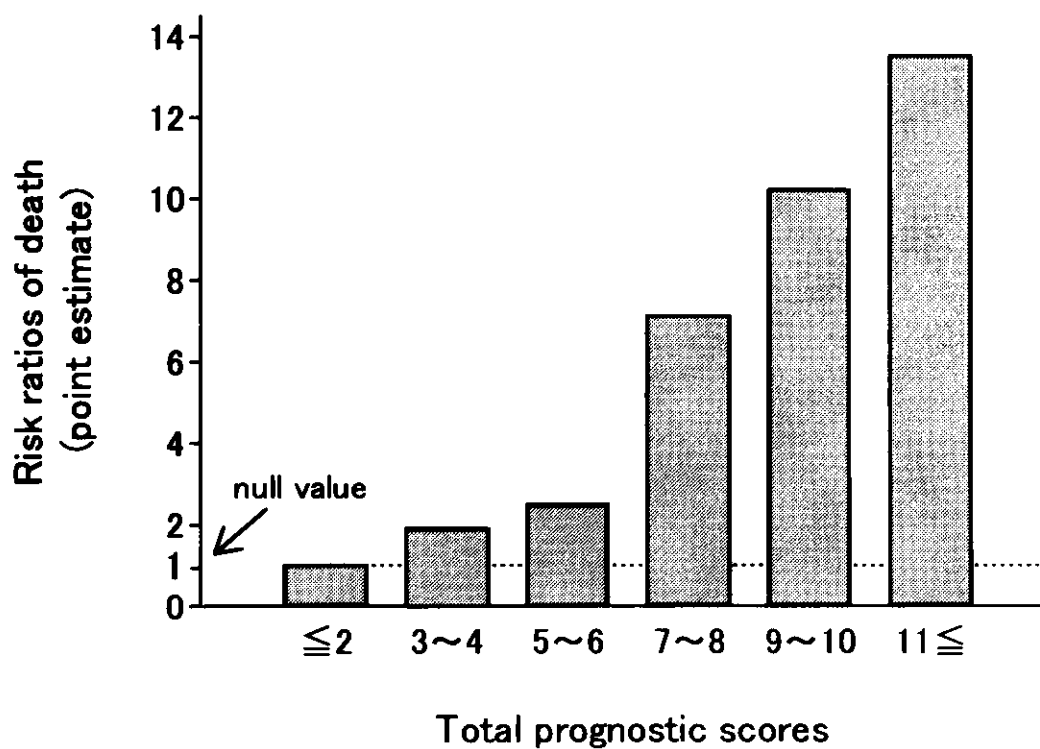


図3. 死亡リスク比 (risk ratio) と total prognostic score との dose-response relationship

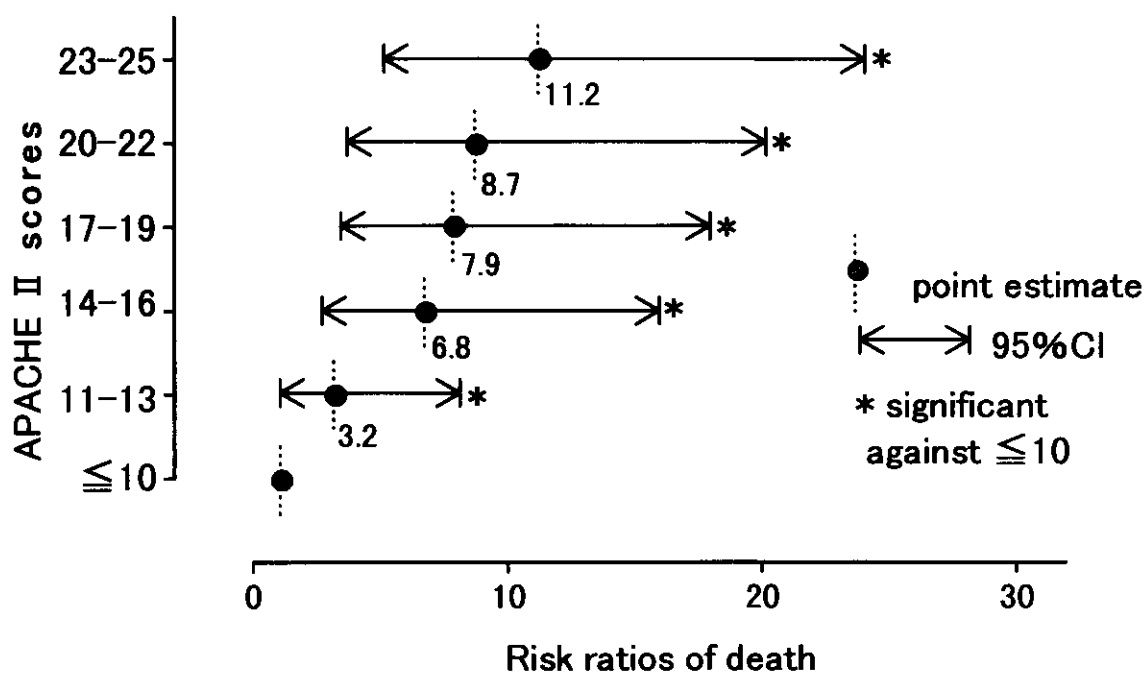


図4. APACHE II score (score  $\leq 10$  を非曝露項目) と死亡リスク比 (risk ratio)

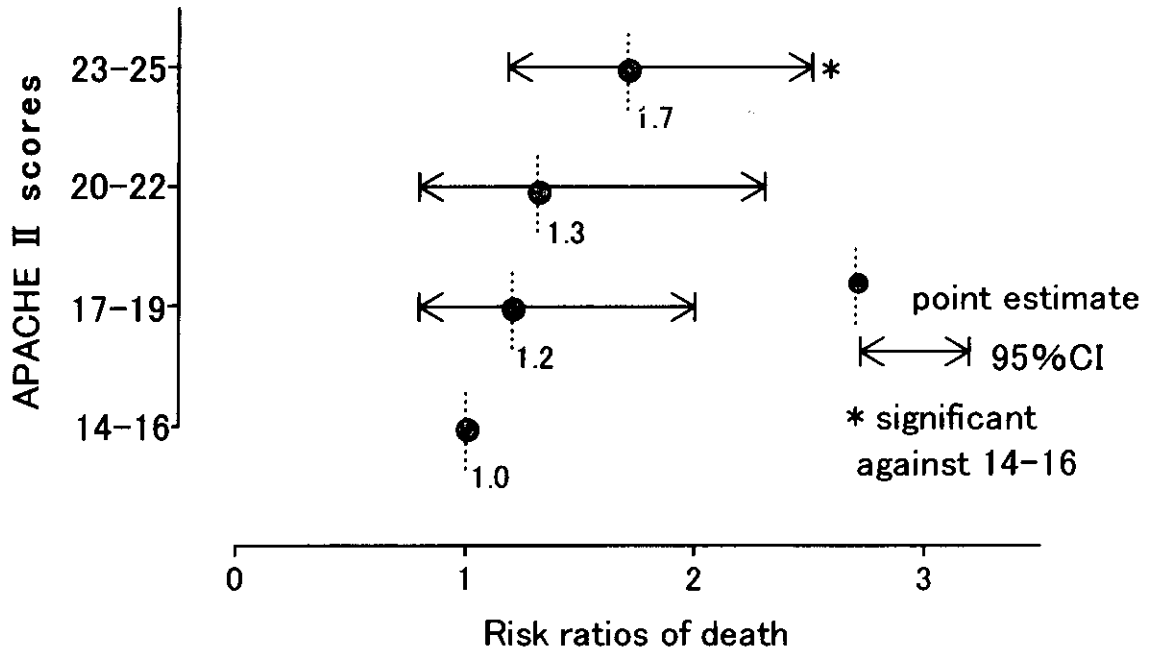


図 5. APACHE II score (score14-16を非曝露項目) と死亡リスク比 (risk ratio)

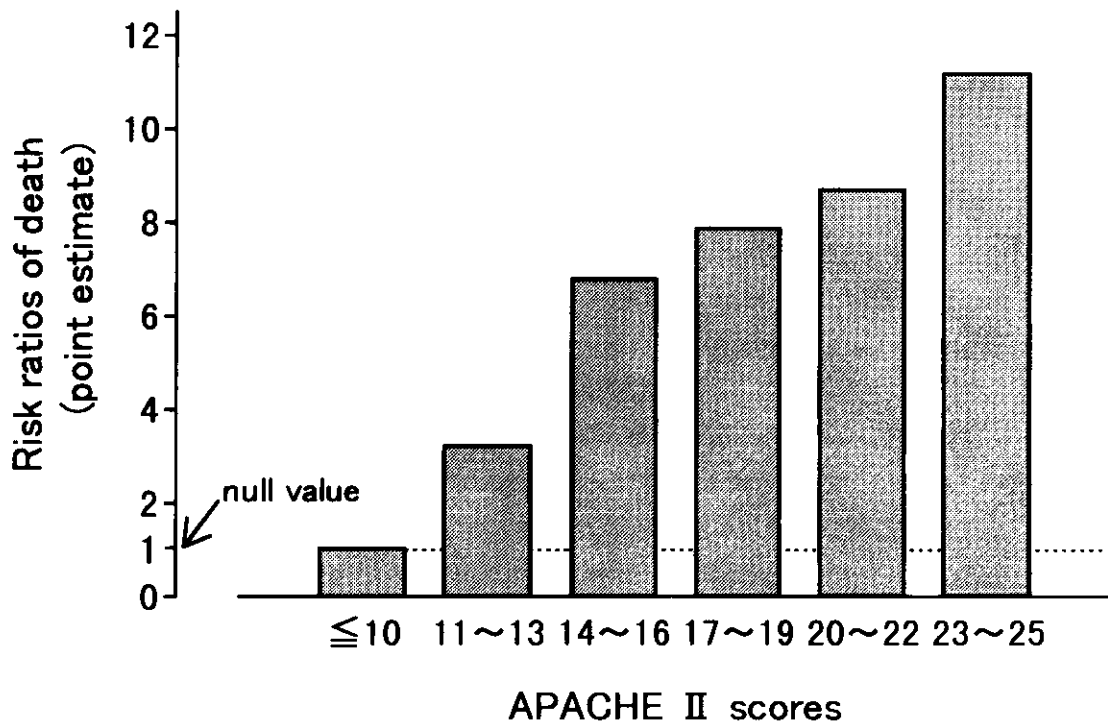


図 6. 死亡リスク比 (risk ratio) と APACHE II score との dose-response relationship

患者”を“どの時点”で“どのように”管理するかといえる。

したがって、肺炎の重症化防止には重症化予知がきわめて重要であり、感度と特異度が高く、かつ迅速測定が可能なマーカーの発見が待たれる。一方、予後因子を用いて種々の重症度 scoring scale が提唱されているが、死亡リスクに関する critical score がどのあたりにあるのかを知ることも管理上重要である。今回の検討はこの点を EBM の手法を用いて定量的に検討したものである。

今回は scoring scale として厚生省の重症度判定基準による TPS と APACHE II score を用いて、死亡 RR との関係を検討した。いずれの scoring scale においても、死亡 RR と score との間に明らかな dose-response relationship が認められたので、これらの score と死亡リスクとの間には強い因果関係が存在するといえる。すなわち、両 scoring scale は重症急性肺炎における死亡リスク、すなわち“生死”をよく反映すると考えられる。APACHE II score に関しては、data source の異なる既報の私共の結果と同じである<sup>4)</sup>。

今回の検討での critical score は、TPS では 7-8 点 (死亡率 42.9%)、APACHE II score では 14-16 点 (死亡率 57.9%) であった。北川らは receiver operating characteristic plot によって score の cutoff 値を検討した<sup>2)</sup>。今回の私共の結果は、TPS に関しては北川らとほぼ同様であったが、APACHE II score では私共の方がやや高かった。分析方法の違いによると推測される。いずれにせよ今回の検討から、critical score より低い症例では高い症例に比して、積極的かつ有効な治療によって救命率を一層向上させうる可能性がある。換言すれば、肺炎を critical score より低いレベルに抑え込むことができれば、救命率の向上を期待しうる。将来新しい有効な治療法が導入されれば、critical score は確実に上昇すると思われる。

厚生省の重症度判定に用いられている予後因子<sup>②</sup>は、現在すべて同等にあつかわれているが、これらを種々に組み合わせた場合の予後との関連性についての検討がなされていない。今後、種々の endpoint を定めてこの点を検討することにより、重症化予知に関する新たな知見が得られる可能性がある。

## 結 語

重症急性肺炎例において、厚生省の重症度 scoring scale および APACHE II score と死亡リスク比との関係を検索し、死亡リスクに関する critical score を算出した。積極的かつ有効な治療によって重症急性肺炎を critical score より低いレベルに抑え込むことができれば、救命率を一層向上させうると考えられる。

## 参 考 文 献

- 1) 松野正紀, 武田和憲. わが国における重症急性肺炎の実態. 松野正紀監修, 難病・重症急性肺炎—診療の手引—. 東京: 医学図書出版, 1997: 13-7.
- 2) 北川元二, 成瀬 達, 石黒 洋, 他. 急性肺炎の重症度のスコア化と予後の検討. 肺炎 1998; 13: 483-90.
- 3) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13: 818-29.
- 4) 野田愛司, 泉 順子, 村山英生. 急性肺炎における Evidence-Based Medicine (EBM) : 2. 重症急性肺炎の 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 重症急性肺炎の救命率を改善するための研究班 (班長 小川道雄) 平成10年度研究報告書. 1999: 143-8.



- 5) Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine. how to practice & teach EBM. London : Churchill Livingstone, 1998 : 147-9.

各個研究 III

— 重症化対策 —

## 急性膵炎における DIC の発症

研究報告者 小 川 道 雄

熊本大学第二外科

共同研究者 広 田 昌 彦 柴 田 宗 征 井 上 耕 太 郎

木 村 有

**要旨：**急性膵炎症例において DIC 発症の有無を急性膵炎の重症度 (Stage) 別に検討した。また、各種血中マーカーの動態を、DIC の有無別、急性膵炎の Stage 別に比較検討した。DIC 発症率は、入院時の Stage に応じて上昇した。TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , soluble TNF-receptor I & II, IL-1 receptor antagonist, soluble thrombomodulin (sTM) の血中濃度は DIC 発症例において非発症例に比し有意に高値であった。sTM は血管内皮細胞障害の結果、血中へ逸脱したものと考えられることから、DIC 発症への血管内皮細胞障害の関与が示唆された。凝固亢進を最も鋭敏に表す thrombin-antithrombin III complex (TAT) は Stage 1 以下 (軽症, 中等症) と Stage 2 以上 (重症) 間で有意な差を認め、重症急性膵炎であれば著明に凝固系プロテアーゼが活性化されていることが判明した。重症急性膵炎時には、血管内皮細胞障害をきたし DIC を高率に発症する。早期からのプロテアーゼインヒビター (protease inhibitor: PI) 投与や PI の局所動注など積極的な DIC 対策が肝要である。

### はじめに

重症急性膵炎の予後は不良である。救命率の改善には早期の重症化を予知し、対策を施す必要がある。重症急性膵炎では、膵局所の炎症病態の他、サイトカイン反応の結果、全身性の炎症反応を生じる。全身の血管内皮細胞が活性化され、また好中球との相互作用の結果、血管内皮細胞障害の発生も予想される。血管内皮細胞にはトロンボモジュリン (thrombomodulin: TM) などの過凝固に対する制御物質が存在するため、その障害により DIC を発症し血小板数が減少しやすい状況となる<sup>1-3)</sup>。一方、サイトカイン反応は骨髄幹細胞の分化、増殖を促進するため、血小板数が増加する病態も考えられる。

### 方 法

当科で診療した急性膵炎40症例 (入院時 Stage 0, 1: 7例, Stage 2: 18例, Stage 3: 6例, Stage 4: 9例) を解析した。サイトカイン (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10), サイトカイン阻害物質 (soluble TNF-receptor I: sTNF-RI, sTNF-R II, IL-1 receptor antagonist: IL-1ra), 血管内皮細胞活性化マーカー (sE-selectin), 血管内皮細胞障害マーカー (sTM), 好中球活性化マーカー (PMN-E), DIC マーカー (血小板数, antithrombin III: AT-III, thrombin-antithrombin III complex: TAT, fibrin and fibrinogen degradation product: FDP, DD dimer, plasmin-plasmin inhibitor complex: PIC) を測定した。それらの血中動態を急性膵炎の Stage 別に表し、その予後との関係、DIC 発症との関係を解析した。

## 結果および考察

### 1. 急性膵炎の重症度 (Stage) と DIC

DIC 発症率は、入院時 Stage 2 以下では 0% (0/25), Stage 3 が 33% (2/6), Stage 4 が 100% (9/9) と入院時の Stage に応じて上昇した (表 1)。

DIC の分子マーカーの血中濃度は、いずれも Stage が上昇するとともに悪化した。このうち凝固活性化を最も鋭敏に表すマーカーである TAT は、Stage 1 以下 (軽症, 中等症) と Stage 2 以上 (重症) 間で有意な差を認めることから、重症急性膵炎であれば著明に凝固系プロテアーゼが活性化されることが判明した (図 1)。Stage 2 では、TAT は上昇しているが、DIC の発症には至ってはならず、この Stage では AT-III や sTM などの凝固制御因子の働きで、トロンビン活性が中和され、フィブリン形成にまでは至らないものと考えられる。Stage 2 は DIC の準備状態と言える。

### 2. 急性膵炎の重症度 (Stage) と血小板数の変化

入院時の Stage 別に血小板数の経時的推移を比較した (図 2)。Stage 0, 1 ではさほど大きな変化は認めなかったが、Stage 2, 3 では入院後一過性に血小板数が低下した後、二週目をピークとして著明な血小板数の増加 (Stage 2:  $54 \pm 21$  万/mm<sup>3</sup>, Stage 3:  $43 \pm 24$  万/mm<sup>3</sup>) を認めた。Stage 4 でも救命例では Stage 2, 3 と同様の变化であったが、致死例では血小板数の低下はさらに高度で (第二病日:  $5.8 \pm 2.5$  万/mm<sup>3</sup>)、しかも血小板数は低下したまま上昇しなかった。以上のように、血小板数の動きは膵炎の重症度によって全く異なっていた。血小板数低下の機構として DIC の関与が想定されるが、DIC の発症率や DIC の分子マーカーの動きは、血小板数が著明に低下する Stage 4 の症例で高度であり、血小板数の低下には DIC による血小板消費が関与することが確認された。一方、二週後をピークとする血小板数の増加にはサイトカイン反応の関与が想定されるが、同反応は血小板数の低下を補うための防御機構であると考えられた。すなわち、急性膵炎症例におけるダイナミックな血小板数の変動は DIC とサイトカイン反応による骨髓幹細胞刺激とのバランスによって規定されることが考えられた。

### 3. 各種血中マーカーの血中動態と DIC 発症, 予後

サイトカイン, サイトカイン阻害物質, 血管内皮細胞活性化マーカー, 血管内皮細胞障害マーカー, 好中球活性化マーカー, のいずれもが DIC 発症例で高値であったが、特に TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , sTNF-R 1, sTNF-R 2, IL-1ra, sTM の血中濃度が有意に高値であった (図 3)。sTM は血管内皮細胞障害

表 1. 急性膵炎, 入院時 Stage 毎の DIC 発症率

Stage 0 (軽症)	0 / 5	0 %
Stage 1 (中等症)	0 / 2	0 %
Stage 2 (重症 I)	0 / 18	0 %
Stage 3 (重症 II)	2 / 6	33 %
Stage 4 (最重症)	9 / 9	100 %
合計	11 / 40	28 %