

左上腹部にかけて圧痛あるも、反跳痛や筋性防御なし。腸管蠕動音は減弱していた。腹水なし。神経学的所見には異常なし。

入院時検査成績(表1)：尿検査では、尿糖、ケトン体強陽性であった。血沈の亢進とCRPの強陽性を認めた。動脈血ガスでは、代謝性アシドーシスを呈しており、BE-12.6mEq/lであった。血液生化学検査では、血糖値740mg/dl、中性脂肪5,150mg/dl、総コレステロール840mg/dlと著しい高血糖・高脂血症を認めた。アミラーゼは2,301IU/lと高値を呈していた。腹部造影CT検査では、脾体部から尾部にかけての腫大と脾実質内部に不均一を認め、また左前腎傍腔から後腎傍腔にかけての炎症波及、液体貯留がみられ、左側胸水も認めたため、CT Grade分類Ⅳと診断した。

入院後経過：上記の臨床経過、現症ならびに検査成績より、原発性Ⅴ型高脂血症より発症した重症急性脾炎と診断した。脾炎の原因となっている高脂血症の改善と血中humoral mediator除去の目的でPEを施行した。さらに、感染性脾壊死の予防を中心として、脾動脈にカテーテルを留置し、CRAIを開始した。第7病日に行った造影CTでは、著しい脾の炎症の軽減を認めたため、CRAIを中止し、脾酵素阻害剤・抗生物質の全身投与へ変更した。第14病日の造影CTでは、脾の炎症所見は完全に消失し、同日より飲水開始し、第15病日より脾臓病食を開始するも、症状の再燃を認めず、第23病日転院となった。

PE+CRAI療法前後の脂質、CRPの変動を示す(図1)。PE後、脂質は著しく低下し、翌日には中性脂肪784mg/dl、総コレステロール482mg/dlとなり、PEによる除去効率も極めて良好であった。CRPは、第3病日をピーク値をとり、第7病日には正常域まで低下した。

次に、PE+CRAI療法前後のアミラーゼ、トリプシン、リパーゼ、フォスフォリパーゼA₂、エラスターゼ1、PSTIと言った各種脾酵素の変動を示す(図2、3)。PE後すぐに、各種脾酵素の著しい減

表1. 入院時一般検査成績

Urinalysis		ESR	39	mm/1hr
Sugar	(3+)	CRP	15.0	mg/dl
Ketone	(3+)	Blood chemistry		
Peripheral blood		Glu	740	mg/dl
WBC	6500 /mm ³	T.P	5.7	g/dl
RBC	426 × 10⁴ /mm ³	Alb	3.1	g/dl
Hb	16.1 g/dl	T.Bil	3.8	mg/dl
Ht	37.8 %	AST	23	IU/l
Plt	21.3 × 10⁴ /mm ³	ALT	17	IU/l
Arterial blood gas		AMY	2301	IU/l
pH	7.258	LDH	346	IU/l
PCO₂	29.2 mmHg	T.Chol	840	mg/dl
PO₂	71.4 mmHg	TG	5150	mg/dl
HCO₃⁻	13.0 mEq/l	BUN	24	mg/dl
BE	-12.6 mEq/l	CRN	1.3	mg/dl

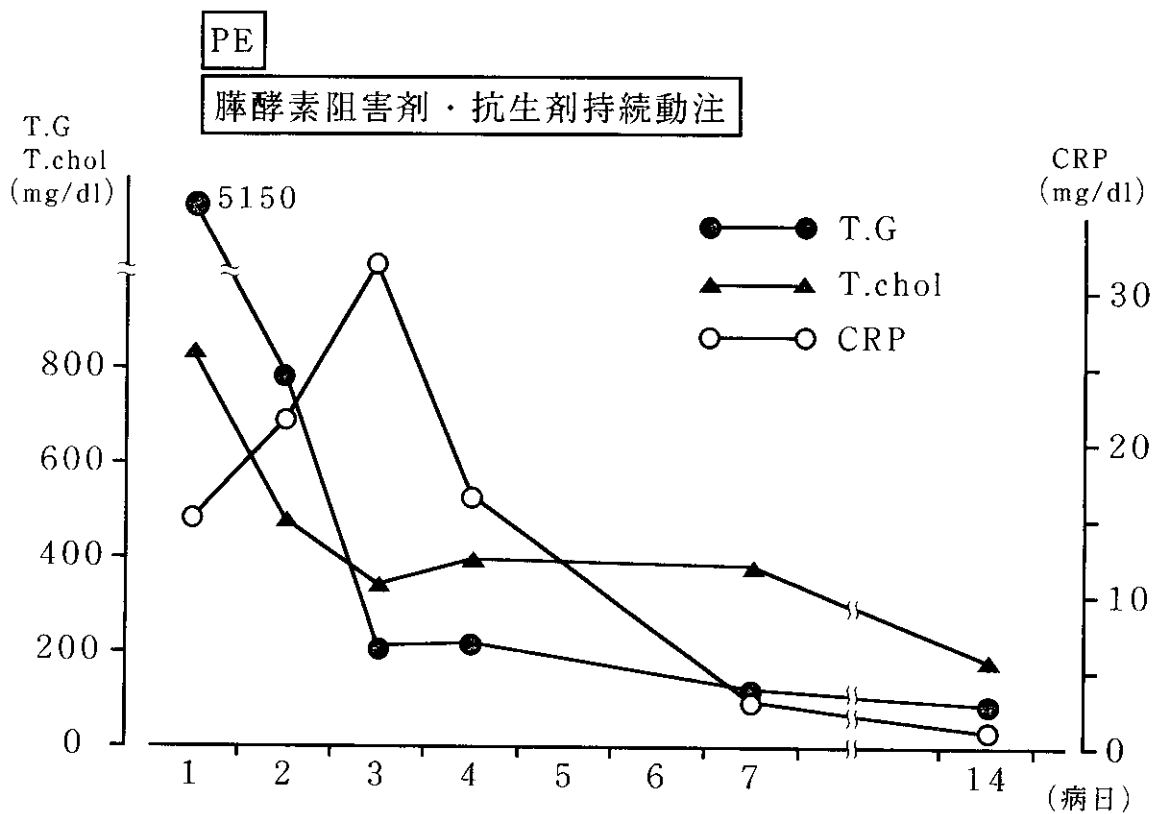


図1. 臨床経過中の脂質とCRPの変動

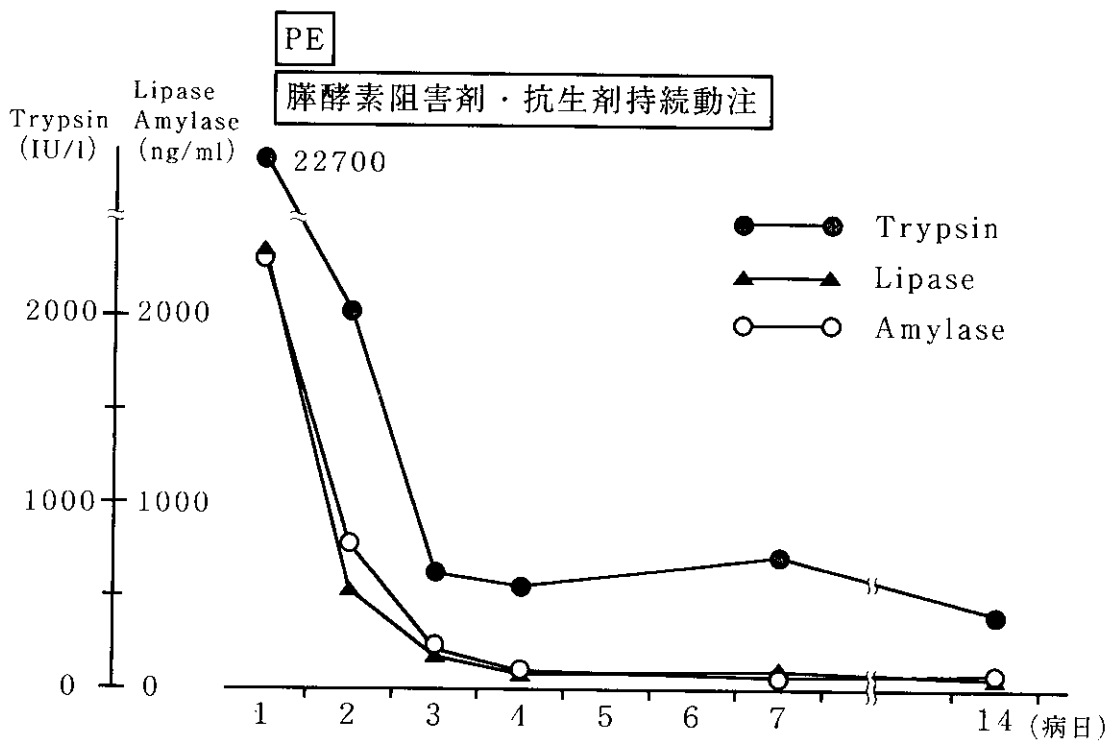


図2. 臨床経過中の各種膵酵素の変動(1)

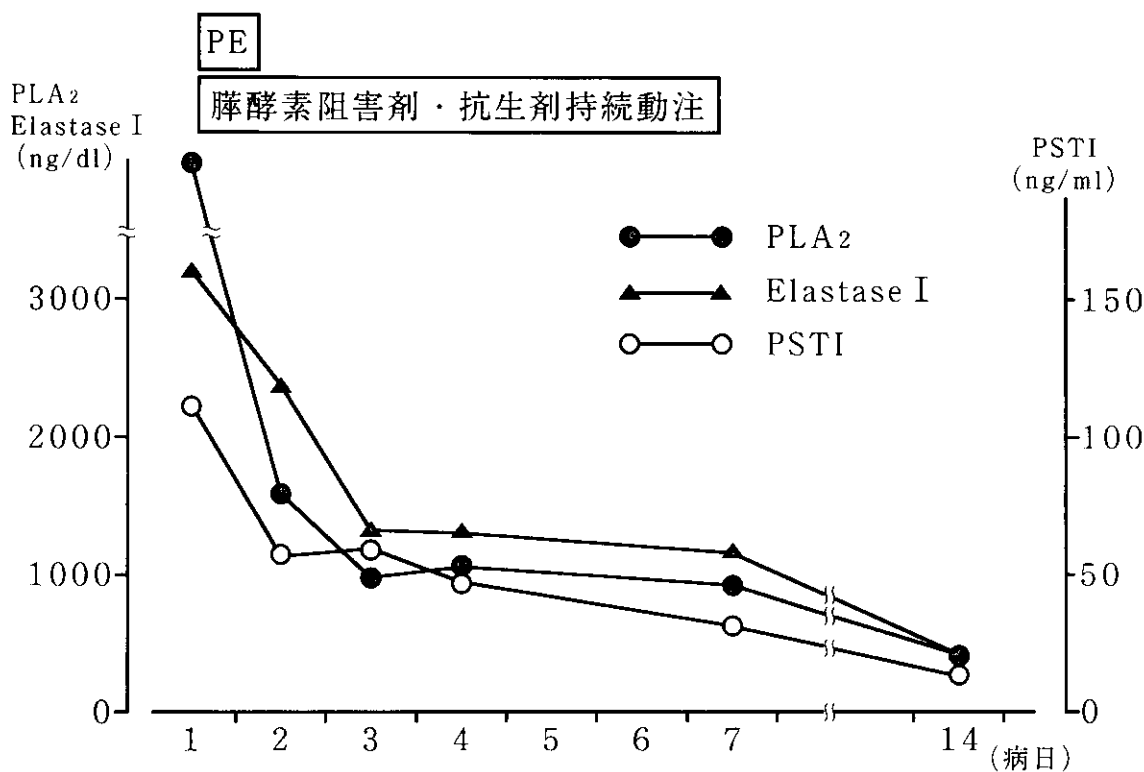


図3. 臨床経過中の各種膵酵素の変動(2)

少が認められた。そして、CRAIの効果もあり、第7病日にはほぼ正常域となった。CRAI中止後も、炎症の改善に伴い、各種膵酵素の再上昇は認められなかった。

最後に、PE+CRAI療法前後のサイトカインの変動を示す(表2)。PE後、全てのサイトカインは著しく低下している。CRAIの併用により、第2病日以後も徐々に炎症性サイトカインは減少していった。このことから、サイトカインの除去にはPE+CRAI療法が極めて有用な治療法であったことがわかる。

考 察

急性膵炎に高脂血症を伴うことは希なことではなく、どの成書にも発症機序の重要な要因の一つにあげられている。しかし、重症急性膵炎を来すことは比較的希で、成因の1%とされている¹⁾。高脂血症と重症急性膵炎の関連には、高脂血症が原因で重症急性膵炎の起こる場合と重症急性膵炎が原因で高脂血症の起こる場合の二つの機序があげられる。本例では原発性V型高脂血症が先に存在していることより、高脂血症が原因で重症急性膵炎が起こったと考えられる。

高脂血症による膵炎の発症機序としては、高脂血症により増加した中性脂肪が膵および周囲の毛細血管やリンパ管内での高濃度のリパーゼと接して、局所に大量の遊離脂肪酸を放出して、Caイオンと結合することにより、膵腺房細胞や毛細血管を傷害し、膵炎を発症すると想定されている²⁾。特に中性脂肪が1,000mg/dlを越えると急性膵炎を発症する危険性が高い。本例でも、入院時の中性脂肪は5,150mg/dl

表2. サイトカインの変動

	第1病日	第2病日	第4病日	第6病日
TNF- α (4.0pg/ml未満)	6.5	4.0未満	4.0未満	4.0未満
IL-6 (11.47pg/ml未満)	1190	99.7	21.8	13.0
IL-8	1044.6	68.1	18.1	5.3
IL-10 (9.0pg/ml未満)	42.6	13.4	12.5	116

と著しく1,000mg/dlを越える状態となっており、急性膵炎の重症化を来した原因と考えられる。

高脂血症による重症急性膵炎の治療には、PEが有効であるということは、現在周知の事実となっており、脂質の除去や膵酵素の除去に遠心分離型血漿交換器を用いたPEが有用であると報告されている³⁾。今回、我々がPEに用いたのは膜型血漿分離装置であるが、遠心分離型血漿交換器にとらず、脂質や膵酵素の除去が可能であった。高脂血症による重症急性膵炎時におけるサイトカインの変動やPEでの除去効率の問題はあまり知られていないが、以前より適応が期待されていた。本例で、膵酵素やサイトカインの除去にPEは極めて有効な治療法になりうることを証明し得た。

重症急性膵炎の特殊治療のうち、CRAIは最も期待されている治療法である。我々の施設でも、積極的にCRAIを重症急性膵炎に用い、感染性膵壊死に陥るのを予防している。本例でも、感染性膵壊死に陥ることなく、治癒させることができた。高脂血症による重症急性膵炎時のCRAI経過中の各種膵酵素、サイトカインを測定し得たが、臨床経過が良好な症例では、PEで著しく低下したこれらの指標が除々にではあるがさらに低下していき、約1週間で正常値近くまで減少することが解明できた。

今後、高脂血症による重症急性膵炎の治療には、積極的にPE+CRAI療法を取り入れていきたい。

参考文献

- 1) 松野正紀, 武田和憲. わが国における重症急性膵炎の実態. 松野正紀監修, 難病・重症急性膵炎—診療の手引き—. 東京: 医学図書出版, 1997: 13-7.
- 2) Havel RJ. Pathogenesis, differentiation and management of hypertriglyceridemia. *Adv Intern Med* 1969; 15: 117-54.
- 3) 高田忠敬, 安田秀喜, 内山勝弘, 長谷川浩. 高脂血症に伴う重症急性膵炎に対する血漿交換療法(遠心分離法)の臨床的意義. 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班(班長 松野正紀)平成6年度研究報告書. 1994: 184-8.

急性重症膵炎に対する multiple catheter を用いた持続動注療法

研究報告者 高 田 忠 敬

帝京大学第一外科

共同研究者 安 田 秀 喜 吉 田 雅 博

要旨：急性重症膵炎に対する、複数本の catheter を用いた動注療法の有用性について報告する。【対象】1998年1月より2000年2月まで当科に入院し、動注療法が施行された9例。年齢24～76(45.8)歳、(男7：女2)、アルコール性3例、胆石性2例、高脂血症性2例、ERCP後1例、特発性1例であった。【方法1】動注 catheter 留置法：1. 大腿動脈より親 catheter を挿入、腹腔動脈に先端を留置し、内腔に子 catheter を挿入し、脾動脈あるいは胃十二指腸動脈に先端を留置、可能なら背膵動脈にも留置。【方法2】薬剤投与方法：nafamostat mesilate 240 mg/day, IPM 1 g/day を、5日間持続的に注入した。【成績】Catheter は平均2本、症例各に、炎症の中心と広がりを検討し留置した。9例とも、動注施行後重症度は改善、臨床症状は速やかに消失、血液生化学検査も正常化した。一方、CT上脂肪壊死部位は、徐々に限局化した。対象症例で手術を必要とした症例はなかった。

はじめに

急性膵炎症例のうち、急速に重症化し、DIC、MOFに陥るものや、感染を伴って膵壊死に陥る症例は死亡率が高く、膵炎全体の予後を悪化させている。近年、このような症例に対する膵酵素阻害剤、抗生剤の動脈内持続注入療法（以下、動注療法）の有用性の報告がみられるようになってきた。特に当科においては複数本の動注用 catheter を留置する multiple catheter method を施行している。今回は、その方法と成績について報告する。

対 象

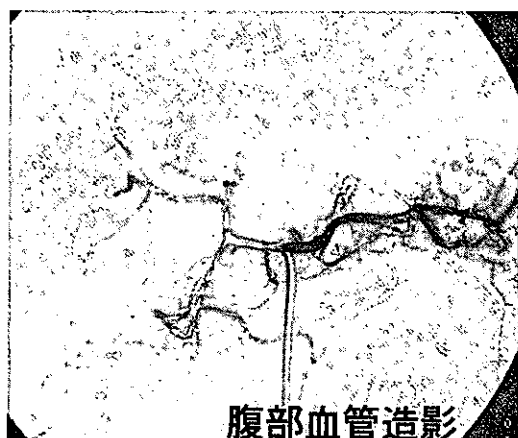
1998年1月より2000年2月まで、当科に入院し、厚生省急性膵炎重症度判定基準によって重症と判定され、動注療法が施行された9例を対象とした。年齢は24～76(平均45.8)歳、男性7人、女性2人であった。原因疾患は、アルコール性3例、胆石性膵炎2例、高脂血症性2例、ERCP後1例、特発性1例であった。

検 討 項 目

動注カテの直径、留置方法、位置、本数、治療成績（重症度 score, CT grade, 症状の変化）について検討した。

症例	年齢・性	原因疾患	重症度	動注ルート	併用療法	在院日数
1	28 F	胆石性	重症Ⅰ	GDA+SpA		57日退院
2	57 M	胆石性	重症Ⅰ	GDA+SpA	ENBD, EST	127日退院
3	60 F	特発性	重症Ⅰ	GDA+SpA		115日退院
4	24 M	アルコール性	最重症	CHA+SpA	HD	142日退院
5	33 M	高脂血症性	重症Ⅰ	GDA+SpA+Dor		100日退院
6	45 M	高脂血症性	重症Ⅰ	Ce+SpA		88日退院
7	58 M	アルコール性	重症Ⅰ	Ce+Dor		110日退院
8	75 M	ERCP後	重症Ⅰ	Ce+GDA		111日退院
9	33 M	アルコール性	重症Ⅱ	Ce(経上腕)	HD, drainage	120日入院中

図1. 対象症例9例の年齢・性, 原因疾患, 重症度, 動注ルート, 併用療法, 在院日数



症例5 33歳 男性

厚生省判定基準: 重症Ⅰ

Catheter 留置:

胃十二指腸動脈

臍背動脈

脾動脈

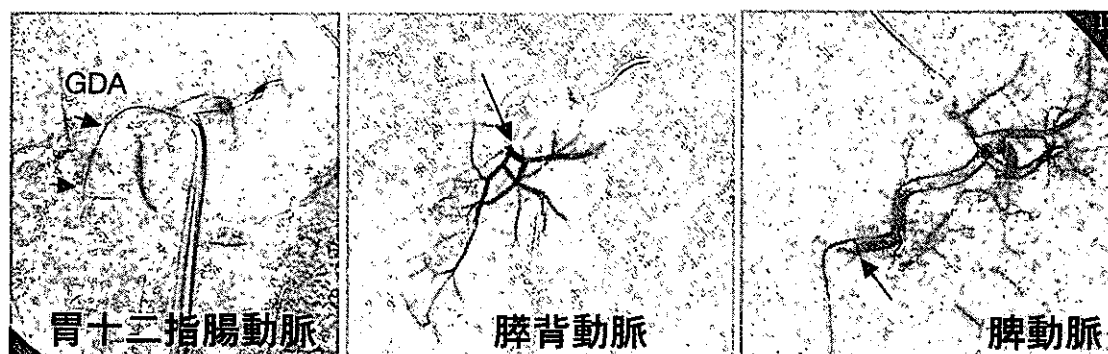


図2. 代表的な動注カテーテル留置

【1】持続動注カテーテル留置方法

1. 大腿動脈より親カテを挿入し、腹腔動脈に留置（5 Fr. super theath 使用）。
2. 親カテ内に子カテを挿入し（3.5Fr. 側溝付き infusion catheter あるいは2.4Fr. infusion catheter）、脾動脈および胃十二指腸動脈にカテーテルを留置。
3. 可能であれば臍背動脈にもカテーテル（2.4Fr. infusion catheter）を留置する。

【2】薬剤投与方法：膵酵素阻害剤はメシル酸ナファモスタット200～240mg/day, 抗生剤はIPM 1 g/day をそれぞれ catheter の本数分に分け、5日間持続的に注入した。

成 績

catheter 留置本数は3本1例, 2本7例, 1本1例であり, 各症例ごとに, 炎症の中心と広がりを検討し留置した。9例とも, 動注施行後, 重症度 score および腹痛等の臨床症状は速やかに消失, 血液生化学検査も正常化した。一方, CT 上脂肪壊死部位や浸出液貯留部位は, 徐々に限局化し CT grade も徐々に改善した。また, 膵炎に対し手術を必要とした症例はなかった。

ま と め

入院時, 厚生省急性膵炎重症度判定基によって重症と判定された症例には, 集中治療と早期からの動注療法が重症化対策として重要であり, 特に複数本の動注用 catheter を留置する multiple catheter method が有効であったと思われた。

参 考 文 献

- 1) Takeda K, Matsuno S, Sunamura M, Kakugawa Y. Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotics in acute necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1996; 171: 394-8.
- 2) 吉田雅博, 高田忠敬, 安田秀喜, 天野穂高, 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: 143-8.
- 3) 吉田雅博, 高田忠敬, 安田秀喜. 急性重症膵炎の治療とIVR. 税所宏光, 江原正明, 編, 消化器疾患のIVR, 肝膵疾患のIVR治療. 東京: メジカルビュー社. 1999: 154-9.

動注療法を行った重症急性膵炎症例の検討

研究報告者 馬場 忠雄
滋賀医科大学第二内科

共同研究者 新谷 寛 嶋田 光恵 中村 文泰
五月女 隆男 北村 静香 斉藤 康晴

要旨：膵酵素阻害剤・抗生物質持続動注療法を施行した重症急性膵炎 3 症例について、その治療効果について検討した。3 症例は厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班の定める重症急性膵炎であり、成因はアルコール性であった。3 症例ともに蛋白分解酵素阻害剤と抗生物質の動注療法が施行され、2 症例には CHDF が併用された。2 症例は速やかな膵炎の軽快が認められたが、1 例は動注療法施行後に ARDS を合併し臨床経過上、治癒が遷延化した。状態の悪化の原因として脱水とそれに伴う循環不全が一つの要因であると推測された。重症膵炎と診断した場合、十分な維持療法の上、時期を逸することなく速やかに動注療法などの特殊治療を行うことが必要である。

目的および背景

重症急性膵炎は致命率の高い疾患でその早期治療が疾患予後を決定すると言っても過言ではない。最近、重症急性膵炎の特殊治療として蛋白分解酵素阻害剤・抗生物質持続動注療法が行われ、その有用性が報告されている¹⁾。今回我々は動注療法を施行した重症急性膵炎 3 症例に対してその治療効果について検討した。

方 法

急性膵炎症例に対して造影 CT を施行し膵病変を把握したのち、大腿動脈より Seldinger 法により 5Fr の血管造影用カテーテルを挿入した。膵の主たる炎症が頭部にある場合はカテーテルを総肝動脈に、体尾部にある場合は脾動脈にカテーテル先端を留置した。蛋白分解酵素阻害剤は経カテーテル的に nafamostat mesilate を 200–250 mg/day で持続動注した。抗生物質としては IPM, PIPC を動注または経静脈的に投与した。2 症例については ulinastatin を経静脈的に併用投与した。

結 果

症例数は 3 症例ですべて男性であり、年齢は 32–54 歳、平均 46.7 歳、成因はアルコール性であった(表 1a)。症例 1, 2, 3 は厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班の定めた重症急性膵炎重症度判定基準でそれぞれ、stage 4, 3, 5 であり、CT grade は grade V, IV, V であった。受診時の血液生化学所見では WBC 23500, 17800, 16900/ μ l, CRP 4.3, 0.1, 0 mg/dl であった。血清 amylase 1021, 4108, 623 IU/l, BS 119, 195, 167 mg/dl であった。動注療法開始までの時間は発症時より 96h, 96

表 1 a. 症例プロフィール

症例 No.	Case 1	Case 2	Case 3
年齢 成因	54 M Alcohol (焼酎 1 合/day)	54 M Alcohol (ビール 2-3 本/day)	32 M Alcohol (日本酒 5 合/day)
初発症状 発症-受診 腹痛既往	心窩部痛 3 days (-)	心窩部痛 1 day (-)	背部痛 3 hr (+)

h, 51h 平均 81h, 受診時より 24h, 72h, 48h 平均 48h であった。動注療法施行期間は 3 days, 6 days, 4 days, 治療薬剤は nafamostat mesilate 240, 200, 250 mg/day で抗生物質は IPM, PIPC の静脈または動注投与を行った。症例 2, 3 は CHDF, HD の併用治療を行った (表 1b, 1c)。

蛋白分解酵素阻害薬持続動注療法で症例 1, 2 は肺炎の速やかな改善が認められた。症例 3 は, 持続動注時より病状が悪化し, ARDS, 腎不全を合併, 臨床症状が軽快するまで治療期間が長期にわたった。受診時血液検査所見上は他の 2 症例より軽度と思われたが, 重症化の転帰をとった症例 3 を提示する。

症 例 提 示

症例 3 : 32 歳, 男性

主 訴 : 上腹部痛

現病歴 : 1 年前頃より時々腹痛を自覚していた。1998 年 12 月より食思不振があるも放置。1999 年 1 月 30 日昼食後に突然の強い腹痛を自覚したため救急受診をした。アルコール : 日本酒 5 合/day

入院時現症 : 意識は清明, 体温 35.2°C, 血圧 130/80 mmHg, 貧血・黄疸無く, 腹部は平坦で全体に圧痛・筋性防御を認めた。

血液生化学所見と臨床経過 : 入院時は Ht 52%, WBC 16900/ μ l, CRP 0.0 mg/dl と脱水を示し, BS 167 mg/dl, GOT 75 IU/l, GPT 53 IU/l, amylase 623 IU/l, BUN 7.7 mg/dl, Cre 0.41 mg/dl であった。しかしながら, 第 3 病日には, 呼吸困難を訴え, 血液検査所見は Ht 40.1%, WBC 8300/ μ l, CRP 35.9 mg/dl と脱水を示し, BS 556 mg/dl, GOT 122 IU/l, GPT 27 IU/l, amylase 214 IU/l, u-amylase 2136 IU/l, BUN 45.8 mg/dl, Cre 2.48 mg/dl, elastase-1 4480 ng/dl と悪化が見られた。第 3 病日の CT では脾の著明な腫張と低吸収量域の存在, 炎症は前腎傍腔を越えて波及しており grade V であった (図 1)。また, 同日の胸部 X-P, CT では胸水の貯留, ARDS の所見が認められた (図 2)。動注療法を継続し HD, 呼吸管理を行った。腎不全も改善し, 一過性の発熱は見られたが病状は軽快した (図 3)。1999 年 3 月 17 日の CT では, 脾腫と X 線低吸収域を示す脾が認められるが, 脾腫大, 前腎傍腔の炎症所見は消失している (図 4)。

表 1 b

症例 No.	Case 1	Case 2	Case 3
受診時 :			
WBC	23500 / μ l	17800	16900
Plts(x10 ⁴)	23.0 / μ l	26.5	16.9
CRP	4.3 mg/dl	0.1	0
Amylase	1021 IU/l	4108	623
Lipase	160 ng/ml	1182	
Elastase I	1358 ng/ml	1750	
BS	119 mg/dl	195	167
BUN	15 mg/dl	13	7.7
Creat.	0.7 mg/dl	0.8	0.41
TP	7.3 g/dl	6.8	7.1
Ca	7.4 mg/dl	8.5	7.7

表 1 c

症例 No.	Case 1	Case 2	Case 3
重症度 :			
CT grade	grade V	grade IV	grade V
重症度スコア	4	3	5
Stage 分類	stage 2	stage 2	stage 2
Ranson	中等症(3)	中等症(3)	中等症(4)
APACHE II	8	6	1
動注療法開始までの時間 :			
発症時より	96 h	96 h	51 h
受診時より	24 h	72 h	48 h
動注療法施行期間 :			
	3 days	6 days	4 days
治療薬剤 :	Naf. 240mg IPM, PIPC iv Ust. 15 万 iv	Naf. 200 IPM iv Ust. 30万 iv	Naf. 250 IPM cai
他併用療法 :		CHDF	HD

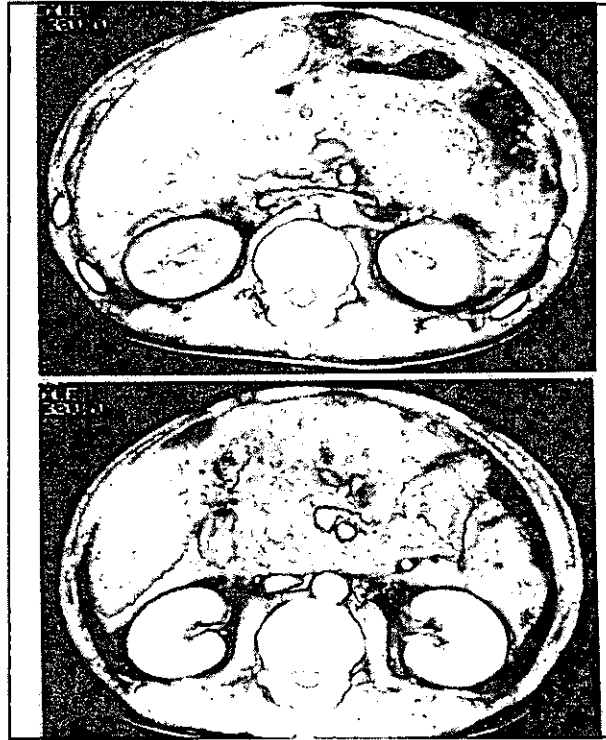


図 1 . 1999年 2 月17日, 入院第 3 病日の CT 所見 (症例 3)

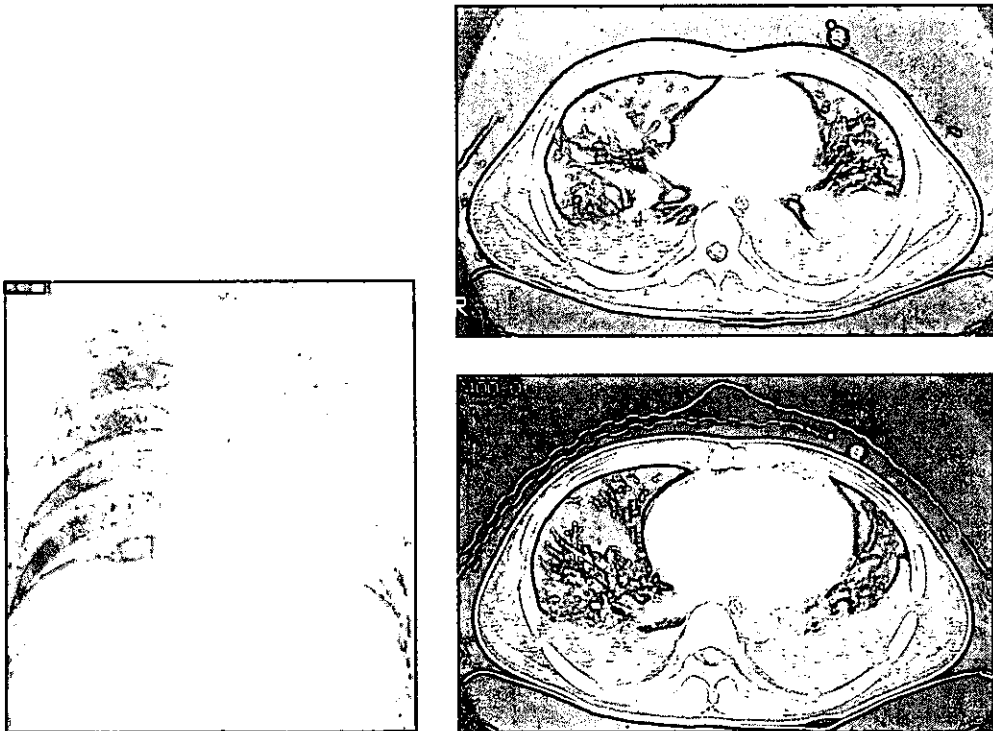


図 2 . 1999年 2 月17日, 入院第 3 病日の胸部 X 線・CT 所見 (症例 3)

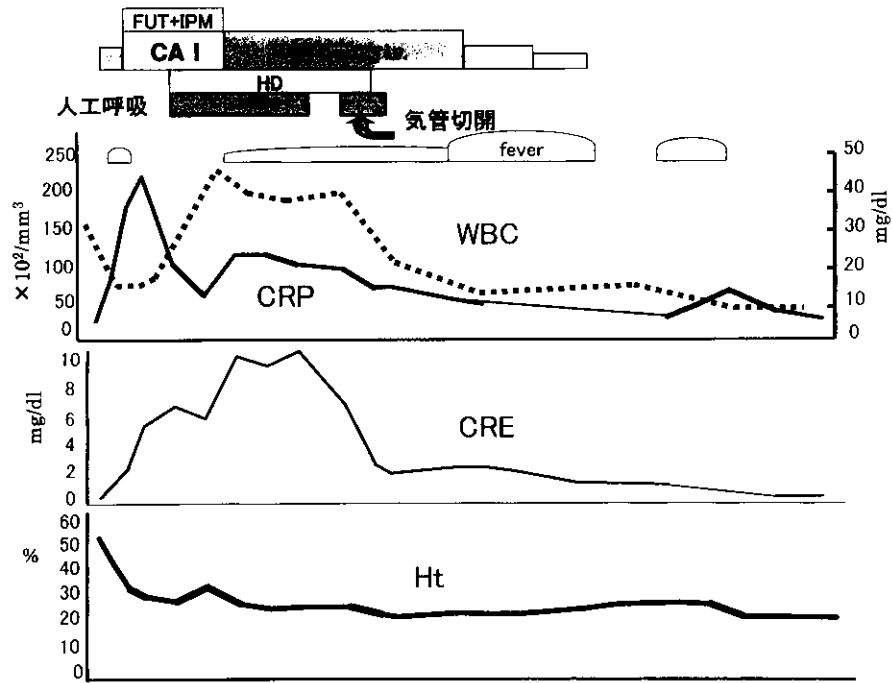


図 3 . 臨床経過 (症例 3)

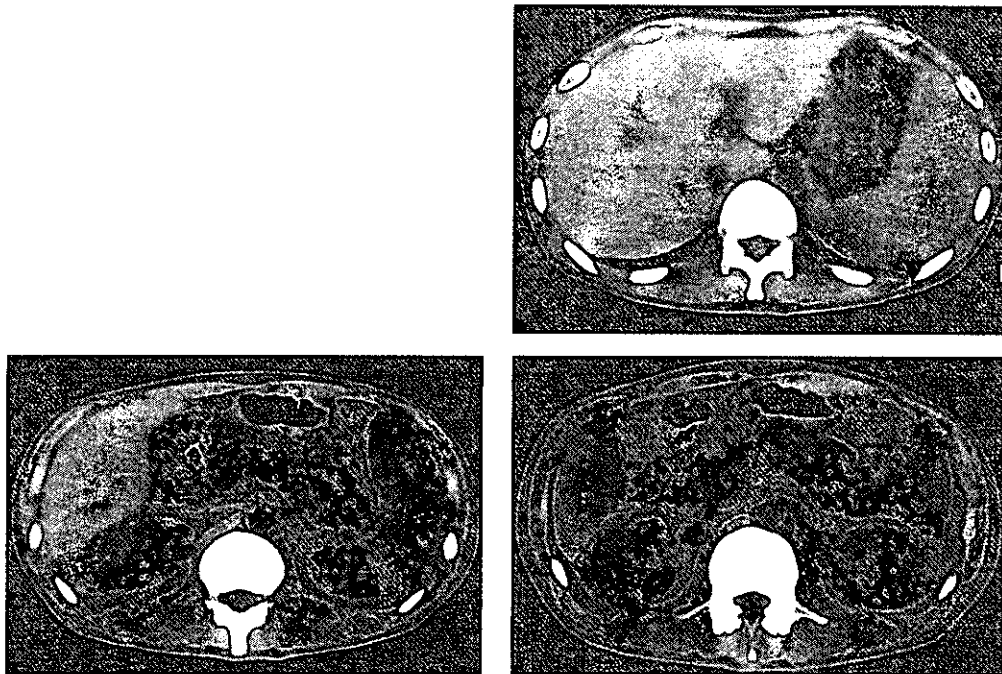


図 4 . 1999年 3 月 17 日 CT 所見 (症例 3)

考 察

急性膵炎の重症化機序についてはいまだ不明な点が多く、治療を行う上でも蛋白分解酵素阻害剤の静脈的投与のみではその救命率は低かった。その後蛋白分解酵素阻害剤の経動脈的投与の有効性が実験的²⁾、臨床的¹⁾に報告された。加えて抗生剤特に imipenem の持続動注療法は膵壊死巣感染に有効と報告されている³⁾。今回我々も既報に準じて重症急性膵炎症例に対して蛋白分解酵素阻害剤と抗生物質の動注療法を施行した。症例1, 2については持続動注開始後、速やかに臨床症状、血液検査所見の改善をみたが、症例3では持続動注開始後も全身症状は悪化し、ARDS・腎不全を合併した。他症例と比較しても発症から受診までの時期、動注開始までの時期には大きな差はなく、また初回受診時の血液検査所見ではむしろ異常値は軽度であった。症例3が膵炎の悪化、ひいてはARDSを引き起こした原因の一つとして、発症初期の脱水に起因する膵の微少循環不全の状態が病態の悪化に関与していた可能性が考えられた。症例3では特殊治療と適切な支持療法で救命できたが、今後は早期以降の合併症に留意した治療を展開する必要があると考えられた。重症急性膵炎の治療または、膵炎の重症化には適切な初期対応が必要であり、その上で動注療法やCHDFなどの特殊治療を行い、重症化の一要因であるSIRS (systemic inflammatory response syndrome) やMODS (multiple organ dysfunction syndrome)⁴⁾を予防・治療することが重要と考えられた。

参 考 文 献

- 1) 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.
- 2) 角川陽一郎, 武田和憲, 砂村真琴, 他. 十二指腸盲管法による実験的急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害剤持続動注療法の効果. *日消誌* 1990; 87: 1444-50.
- 3) Hayashi J, Kawarada Y, Isaji S, et al. Therapeutic effects of continuous intraarterial antibiotic infusion in preventing pancreatic infection in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 1996; 13: 184-92.
- 4) 平澤博之, 北村伸哉. 急性膵炎とSIRS. 松野正紀, 監修. 急性膵炎に挑む - 診断と治療 update -. 東京: 鳥居薬品, 1999: 151-5.

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

研究報告者 原 口 義 座
 国立病院東京災害医療センター

共同研究者 友 保 洋 三 進 藤 登 井 上 潤 一
 伊 藤 豊 植 田 利 貞 星 野 正 巳
 長谷川 俊 二 石 原 哲 永 田 伝

要旨：急性膵炎の内でも高い死亡率に密接に関連すると考えられる壊死性膵炎における壊死と apoptosis について，切除標本に基づき検討を加えた。方法は，光学顕微鏡像（以下，光顕像），電子顕微鏡像（以下，電顕像）に基づき，更に apoptosis の確定には，TUNEL 法を加えた。所見は，基本的には光顕像で，①正常部，②壊死部，③核は染色されるが，軽度の異常が見られる部（以下，境界部）の3部に大別した。この境界部は，壊死部と正常部との間に多く見られた。この3部を比較した。

その結果，①光顕上で正常部では，電顕像（通常），光顕像（TUNEL 法），電顕像（TUNEL 法）共ほぼ正常で，apoptosis の所見はほとんど見られず，②光顕上，壊死部では僅かに apoptosis 陽性の所見がみられた程度であったが，③光顕上，境界部では光顕像（TUNEL 法），共 apoptosis 陽性の細胞が多数を占めていた。

以上より，壊死性膵炎においては，apoptosis が量的に多くを占めている症例があることが確認された。Apoptosis の発生機序，その生理学的意義，予後に与える影響など，まだ全く未確定であるが，急性壊死性膵炎の高い死亡率を考慮すると，サイトカインの測定も含めた，今後の更なる詳細な分析が必要である。

はじめに

重症急性膵炎に対する治療戦略はまだ十分に確立してものではない。

本研究では，壊死性膵炎で apoptosis に陥った組織があるか否か，その意義はどうかを，検討した。

対象と検討方法

発症後早期に切除された壊死性膵炎の5例を対象とした。Controlとして，3例の非膵炎症例（膵頭部領域癌）を用いた。

検討方法は，主に病理学的所見に基づき，以下の手順によった。

①光学顕微鏡像（light-microscopic findings：hematoxylin-eosine stain（HE stain））により，壊死性膵炎の膵実質を3つに分けた。すなわち，1）正常部（normal／以下，Nor-LM），2）壊死部（完全に陥った状態：necrosis／以下 Nec-LM），3）境界部（borderline／以下，Bor-LM）である。境界

部とは、HE stain で核の染色が弱い際、核が小さい際、腺構造が若干不明確な際など壊死とは区別されるが、正常とも異なると想定させる細胞・組織を認めた際とした。

②この3分類毎に、電顕像 (electron-microscopic findings) で評価し、その微細構造を評価した。各々Nor-EM, Nec-EM, Bor-EM と略す。

③更に TUNEL 法¹⁾を加え apoptosis に関して、最終的な判定をした。

TUNEL 法に関しては、光顕像 (DAB (diaminobenzidin) & methyl green stain : Nor-LM/Tun, Nec-LM/Tun, Bor-LM/Tun), 電顕像 (Nor-EM/Tun, Nec-EM/Tun, Bor-EM/Tun) の両者を行った。

それゆえ、一つの標本に光顕像で3種の細胞/組織が認められる際には、最多で12種類の標本が作成されることとなる (1種当たり、4種類の標本となるので)。

結 果

結果の全体像を Table. 1 に、代表的な所見を Fig. 1~9 に示した。

以下のその特徴をまとめる。

- 1) 境界部は、壊死部と正常部の間に見られた。
- 2) TUNEL 法に主に基づいた評価では、apoptosis は、壊死性膵炎では、全例 (5例中5例) に存在した。
- 3) Apoptosis の存在部位からみると、境界部に多量に存在しており、壊死部には、一部で少量認めた。一方、正常部には、ほとんど見られなかった。
- 4) 以上より、apoptosis は壊死性膵炎でかなり多くの部分を占めて、存在し、その部位は、少なくとも

Table. 1 The main characteristics of each category of pancreatic cells

(1)LM Convention HE Stain	(2) EM Conventional elec- tron microscopic	(3)LM/Tun with TUNEL (DAB & Melthy Green stain)	(4)EM/Tun Electron microscop- ic with TUNEL
1)Normal cells(Nor-LM)	Nor-EM: Normal	Nor-LM/Tun: Negative TUNEL	Nor-EM/Tun : Negative TUNEL
2) Necrotic cells(Nec-LM)	Nec-EM: Necrotic	Nec-LM/Tun: Mixed with negative&slightly positive TUNEL	Nec-EM/Tun: Mixed with negative&slightly positive TUNEL
3)Border- line cells (Bor-LM)	Bor-EM: Partly destroyed nuclei relatively maintained cytoplasmic organs	Bor-LM/Tun: Positive TUNEL	Bor-EM/Tun: Positive TUNEL

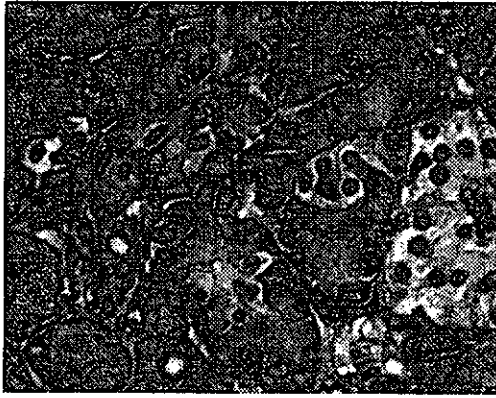


Fig. 1 HJ, Normal glands
HE stain X132

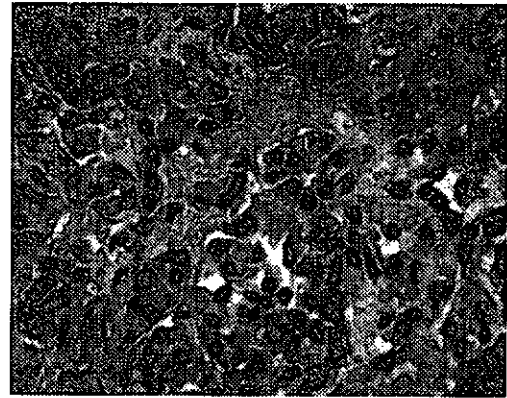


Fig. 2 HJ, Borderline area
X132 (TUNEL positive)

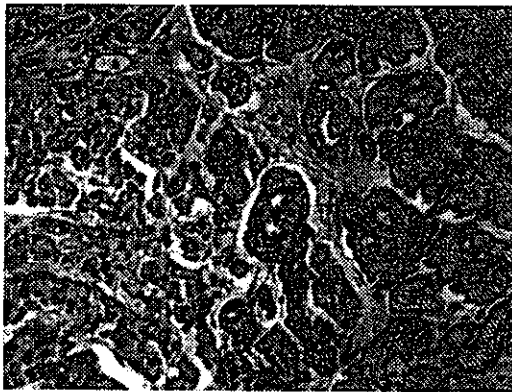


Fig. 3 No. 133331, Mixed with normal
and necrotized area : HE
stain X132

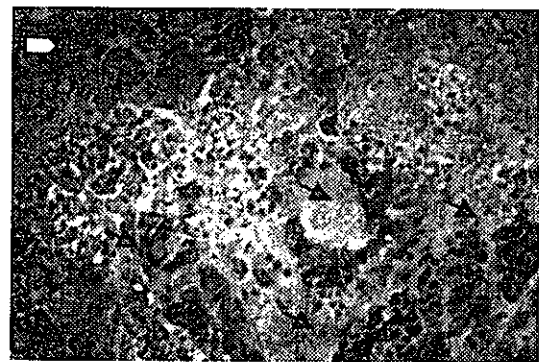


Fig. 4 HJ, Mixed with positive TUNEL
in right lower area (black
arrows) and negative TUNEL in
left upper area (white arrow
head): TUNEL X132

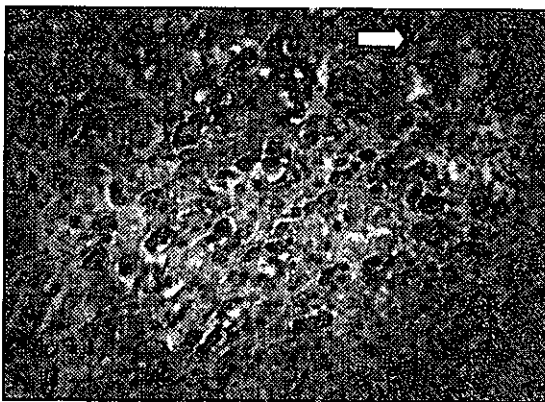


Fig. 5 SC, Positive TUNEL area
occupies most of the area, spar-
ing tiny negative TUNEL area in
the right upper corner (arrow) :
TUNEL X66

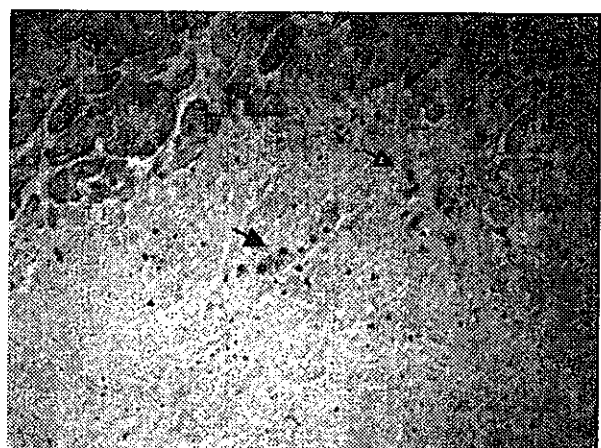


Fig. 6 SC, Mixed with a normal area in
the upper half and a necrotized
area in the lower half. Only tiny
positive TUNEL cells are scat-
tered in the necrotized area
(arrow head): TUNEL X132

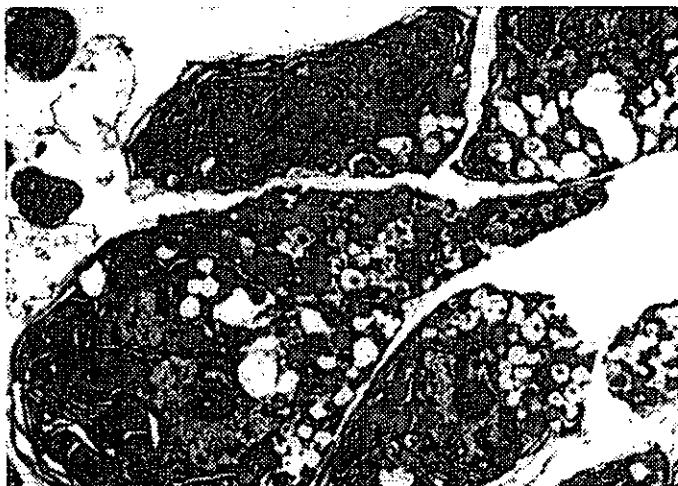


Fig. 7 HJ, Normal glands
HE stain X132



Fig. 8 Normal area : SC, Negative TUNEL, Electron-microscopic findings with TUNEL X11,480



Fig. 9 Borderline area cells with positive TUNEL : SC, Electron-microscopic findings with TUNEL X14,520

Suspected to be fragmented in a nucleosome unit

も切除時点では、全く正常ではないが、壊死に陥っていない部位であった。

考察およびまとめ

重症膵炎に対する治療戦略はまだ十分に確立してものではない。その理由として、壊死性膵炎に対する考え方・予後に関する評価が十分確立していないことがあげられる。

我々は、膵壊死（膵実質壊死）が生存率に大きな影響を与えると考えてきた。本研究では、壊死性膵炎で従来報告されている「壊死」と「正常組織」の他に、apoptosisに陥った組織があるか否か、もしあるとすればその意義はどうか、生存率に影響をあたえるものであるか、あるいは救命率向上につながる治療法の探索に有用な可能性があるかを、検討する事を目的とした preliminary study である。

その結果、幾つかの興味ある所見がえられた。

ひとつは、明らかに apoptosis は壊死性膵炎で存在することであり、量的にも多くを占める可能性があり、またその存在部位として、多くは壊死部と正常部位との間であったことである。今回の検討では、apoptosis の量的な計測はまだ行えなかった。その理由の一つは、従来より報告されている膵壊死と正常部分の中間的な存在を想定したが、明確な壊死は、異論がないと思われるが、壊死の初期の状態も含めてその基準がまだ確定していないからである。

しかしながら、今回の研究で得られた所見が示唆することとして、apoptosis は、壊死性膵炎の重症度を評価する上で重要な意味があるかもしれないということである。Apoptosis は生体防衛的に働くという考え方が比較的受け入れられているが、その考えから見ると、apoptosis が多くを占める壊死性膵炎では、予後が良好な可能性がある²⁾。

しかしながら、apoptosis で報告されているその作用・影響への複雑な関与から考えると、はたして膵炎で見られる apoptosis が生体防衛的であるか否かは、簡単に即断できる段階ではない³⁾。

今後の方向性として、retrospective な study とはなるが、全身の重症度や膵炎の進行度、血中サイトカイン値等と apoptosis との比較検討が、必要と考えている。

この他、apoptosis の発生機序・進展迄での時間等、まだ不明の点が多い。発生機序に関しては、あくまでも著者の推定の範囲をでないが、従来より膵炎は活性化された膵液による自己消化としてとらえられてきたことの延長線から考えると、膵液という障害性の高い毒物がストレスとして膵に働き、特に強い障害を与えた際は壊死に至り、若干軽度な障害時には apoptosis に至ると考えることが natural であろう。その意味では、放射線による胸線への障害時に見られる apoptosis と近似したものがあるかもしれない。

軽度の浮腫性膵炎では切除標本が得られていないことも含めて、我々の研究では、全く検討されていないが、apoptosis の存在の可能性は少ないと考えられる。しかし浮腫性膵炎から壊死性膵炎に進展する症例もみられると考えられることから、進展時には何らかの関与の可能性も否定はできないであろう。

動物実験も含めて更なる検討が必要であろう⁴⁾。

参考文献

- 1) Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA, et al. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol* 1992; 119: 493-501.

- 2) Kaiser AM, Saluja AK, Sengupta A, et al. Relationship between severity, necrosis, and apoptosis in five models of experimental acute pancreatitis. *Am J Physiol* 1995; 269: 1295-304.
- 3) 山田 武, 大山ハルミ, 刀弥重信, 他. アポトーシス, 細胞死の機能と機構. 東京: 日経サイエンス社, 1995.
- 4) 加嶋 敬, 片岡慶正, 阪上順一, 保田宏明. マウス膵管結紮モデルのアポトーシス誘導機構. 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; 41-4.

急性膵炎におけるステロイド投与の可能性について

研究報告者 山本 正博

神戸労災病院外科

共同研究者 竹山 宜典 西原 徳文

神戸大学医学部第一外科 神戸労災病院内科

要旨：急性膵炎における bacterial translocation 対策として、ステロイド投与の効果を5%デオキシコール酸膵管内逆行性注入によるラット実験膵炎モデルを用いて解析した。膵炎作成後、24時間には血清エンドトキシン値は上昇し、腸間膜リンパ節への感染を認めたが、膵炎作成と同時にメチルプレドニゾン 30 mg/kgを静脈内投与すると、血清エンドトキシン値は有意に低下し、腸間膜リンパ節への感染頻度も低下した。さらにステロイド投与により膵炎によって引き起こされる末梢 T-リンパ球の減少と、空腸固有粘膜層における CD8 陽性細胞とマクロファージの減少もメチルプレドニゾンの静脈内投与により軽減した。これらの結果より、急性膵炎における bacterial translocation の抑止にステロイド投与が有効である可能性が示唆され、その機序として腸管免疫能の保全も含めた細胞性免疫の保持が考えられた。

背景と目的

重症急性膵炎では、発症早期の臓器障害とともに、発症後期に感染から敗血症を引き起こすことが問題となっている。しかし、膵または膵周囲の壊死組織への感染は比較的早期に成立されているとされ、その起源として腸内細菌の bacterial translocation が想定されており、その対策として selective digestive decontamination や抗生物質の持続動注療法などの効果が検討されている。

一方、私共は、これまでに、急性膵炎においては発症早期より末梢血および空腸固有粘膜層のリンパ球が低下することを報告している。また、これらの細胞性免疫抑制がステロイドの投与により軽減することも確認している。そこで、今回はステロイド投与の感染対策としての有効性を確立する目的で、bacterial translocation に対する効果を解析するとともに、腸管細胞性免疫に対するステロイド投与の効果についても検討した。

方 法

1) 実験モデル

実験はすべて Wistar 系雄性ラット (250–300 g) を用い、胆膵管に5%デオキシコール酸を逆行性に注入して壊死性膵炎モデルを作成した。Sham op. 群として単開腹群を作成し、膵炎作成24時間後に採血すると共に組織を採取して以下の解析に供した。

2) ステロイド投与

膵炎作成または sham op. 施行と同時に、メチルプレドニゾン 30 mg/kgを静脈内投与した。