

内視鏡的乳頭処置に関する研究

跡見 裕

杏林大学第一外科

明石 隆吉

熊本地域医療センター内視鏡部

竹田 喜信

大阪医科大学第二内科

税所 宏光

千葉大学第一内科

熊田 卓

大垣市民病院消化器科

真辺 忠夫

名古屋市立大学第一外科

早川 哲夫

名古屋大学第二内科

白鳥 敬子

東京女子医科大学消化器内科

小川 道雄

熊本大学第二外科

要旨：内視鏡的乳頭処置後の急性膵炎の発生頻度，病態，治療について，症例調査と班員および関連施設へのアンケート調査により検討した。全膵炎の成因の6.7%を占めており，造影 ERCP によるものももっとも多く，EST 後の症例が多く認められた。病態では内視鏡的乳頭処置後膵炎は胆石性膵炎と類似の傾向を示しており，治療法は他の成因の急性膵炎と同様であった。内視鏡的乳頭処置後の急性膵炎の発生頻度は1.1%であり，全ての併発症の中でもっとも頻度の高いものであった。造影だけの ERCP では0.8%の発生率であるが，バルーン拡張術後では4.3%，EST では2.5%と高率であった。

目的と方法

内視鏡的乳頭処置後膵炎の頻度，病態，治療成績を，1) 急性膵炎症例調査 2) 班員および関連施設へのアンケート調査により解析した。内視鏡的乳頭処置を，膵胆道造影だけの内視鏡的膵胆道造影群 (ERCP 群) と切開などの処置を加えた処置群 (乳頭処置群) に大別して検討を行った。

結 果

1) 急性膵炎症例調査の検討

急性膵炎症例調査集計では，急性膵炎1240例の内視鏡的膵胆道造影 (ERCP) 後膵炎は51例 (4%) であった。内視鏡的に十二指腸乳頭に処置を加えた例では，十二指腸乳頭切開術後 (EST) は23例 (2%)，十二指腸乳頭バルーン拡張術後 (EPBD) 3例，経鼻胆管ドレナージ後 (ENBD) 5例，膵管ステント後1例であった。ERCP を含めた内視鏡的検査・処置後膵炎全体 (ERCP 関連手技群) では83例と，急性膵炎の成因としては6.7%を占めていた。

1：ERCP 群 (表1)

男女比は29対22，平均年齢は58.5歳であった。膵炎の重症度は軽症30例，中等症5例，重症16例で，軽症が60%であったが，重症例も31%にみられた。Stage 分類では Stage 0 が30例，Stage 1 と 2 がそれぞれ5，14例であった。

2：乳頭処置群 (表2)

EST 後では，軽症7，中等症6，重症10例であり，3例が死亡していた。EPBD，ENBD，膵管ステント

表 1. ERCP 後膵炎

- 51名 / 81名 (63%)
- 男女比 29:22
- 平均年齢 58.5歳 (21歳~86歳)

~40	41~59	60~69	70~79	80~
4	19	18	5	2

•重症度分類	Stage 0	30人	
軽症	: 30人	Stage 1	5人
中等症	: 5人	Stage 2	14人 死亡1人 (60歳男)
重症	: 16人	Stage 3	0人
		不明	2人

表 2. 内視鏡的乳頭処置後の膵炎 (内視鏡的処置と重症度)

	乳頭 切開術	バルーン 拡張術	経鼻 胆管 ドレナージ	膵管 ステント	計	全症例
軽 症	7	1	3	0	11	616
中等症	6	1	0	0	7	208
重 症	10	1	2	1	14	410
(死亡例)	(3)	(0)	(0)	(0)	(3)	(95)
計	23	3	5	1	32	1234

表 3. 内視鏡的乳頭処置後の膵炎 (性・年齢)

	男:女	年齢
軽 症	4:7	63±9
中等症	5:2	67±12
重 症	8:6	61±17
(死亡例)	(1:2)	(60±20)
計	17:15	63±12

表 4. 内視鏡的乳頭処置後の膵炎（治療法の検討）

	抗酵素剤	抗生物質		
	常用量：高用量	セフェム	IPM/CS	その他
軽 症	6 : 5	11	0	0
中等症	2 : 5	5	1	1
重 症	4 : 10	11	3	0
(死亡例)	(0 : 3)	(2)	(1)	(0)
計	12 : 20	27	4	1

表 5. 重症例の治療法と予後

年齢	性	内視鏡処置	転帰	死亡日	死因	特殊治療
34	男	EST(EPT)後	治癒			なし
40	男	EST(EPT)後	死亡	115	胆管癌	血液浄化法、PTCD
49	女	EPBD後	治癒			なし
50	男	ENBD後	治癒			持続動注療法+PTCD
58	男	EST(EPT)後	治癒			血液浄化法
58	男	EST(EPT)後	治癒			血液浄化法、PTCD
59	男	EST(EPT)後	治癒			なし
61	女	EST(EPT)後	死亡	36	多臓器不全	なし
64	女	ENBD後	治癒			なし
66	女	EST(EPT)後	治癒			なし
74	男	EST(EPT)後	治癒			PTCD
74	女	EST(EPT)後	治癒			なし
76	男	ステント留置後	治癒			なし
79	女	EST(EPT)後	死亡	54	敗血症	血液浄化法

表 6. ERCP 関連後、胆石性、アルコール性膵炎の比較
(Ranson score を基準として比較した)

ERCP 関連手技後 (81 人)	胆石性 (80 人)	アルコール性 (53 人)
年齢 60.4 歳 ***	63.2 歳 *	55.6 歳 ***
WBC 11060/μl	11320/μl	12570/μl
LDH 418.2 IU/l **	698.5 IU/l **	541.8 IU/l
GOT 174.8 IU/l *	294.5 IU/l *	139.5 IU/l
Ca (48hr 後) 8.28mg/dl	8.41mg/dl **	7.81mg/dl **

Mann-Whitney U 検定 (2 項目間は AllP < 0.01)

表 7. ERCP 等内視鏡的乳頭処置に伴う膵炎について—アンケート

調査依頼	47施設	
回答	28施設	
ERCP施行	21施設	14,947例
ERCP	2~3440例 (平均712例)	21施設
EST	1~555例 (平均77例)	18施設
EPBD	1~86例 (平均23例)	14施設

(1995年1月~1998年12月)

表 8. ERCP 後膵炎

	症例数	急性膵炎			計	死亡
		軽	中	重		
造影のみ	10865	64	17	8	89 (0.8%)	0
EST	1387	25	9	0	34 (2.5%)	0
EPBD	327	10	3	1	14 (4.3%)	0
胆管ステント	1464	8	1	3	12 (0.8%)	1
膵管ステント	141	3	0	0	3 (2.1%)	0
その他	763	6	8	0	14 (1.8%)	0
計	14947	116	38	12	166 (1.1%)	1

表 9. ERCP 合併症

	診断的ERCP	EST	EPBD
施行例	11008	1388	327
合併症例	93 (0.8%)	61 (4.4%)	20 (6.1%)
急性膵炎	86	40	14
急性胆管炎	1	4	2
急性胆嚢炎	1	0	1
出血	0	14	1
穿孔	1	2	0
バスケット嵌頓		1	2
その他	4	0	0
手術例	0	3	4
死亡例	0	0	0

群での死亡例はなかった重症度と性差，年齢には明らかな傾向を認めなかった（表3）。EST後膵炎のStageは，0：7例，1：7例，2：6例，3：0例，4：2例であり，EPBD後はStage 0：3例，1：0例，2：2例，ENBD後はStage 0：3例，1：0例，3：2例であった。

これらの膵炎の治療法は表4のごとく，通常の膵炎とほぼ同様であった。重症例の治療法と予後を見ると（表5），死亡は3例で，死因は原疾患によると考えられる胆管癌1例，多臓器不全1例，敗血症1例であった。重症例には血液浄化法が約30%に施行され，持続動注療法がなされたのは1例であった。

3：成因による比較検討

ERCPを含めた内視鏡的処置（ERCP関連手技群）による膵炎群と胆石性，アルコール性膵炎と比較すると（表6），年齢はアルコール性がもっとも低く，次いでERCP関連手技群であり胆石群がもっとも高齢であった。LDH,GOTの値ではERCP関連手技群は，胆石群とよく似た傾向を示した。

2) アンケート結果

班員およびその関連47施設に対し，ERCP関連手技群膵炎についてアンケート調査を行った。回答を得られたのは28施設で，回答率は60%であった。1995年1月から1998年12月の4年間をアンケートの対象とした。ERCPを施行しているのは21施設で4年間に平均712例であり，年間178例を施行していた（表7）。同様にESTは18施設で年間平均19例，EEPBDは14施設で年間平均6例であった。

1：ERCP手技後膵炎の発生率と重症度（表8）

全症例は14947例中急性膵炎を発症したのは166例であり，発生率は1.1%であった。手技別に発生頻度をみると，EPBD後が4.3%ともっとも高く，ついでEST後2.5%，膵管ステント2.1%であり，造影のみやENBD後では0.8%であった。重症例は12例で急性膵炎中の7%，全症例中の0.08%であり，ENBD後の1例が死亡していた。造影のみのERCP，EST，EPBDについての併発症をみると，術後急性膵炎がもっとも多い頻度であった（表9）。

考 察

内視鏡的乳頭処置後膵炎は，手技の向上や機器の進歩により発生頻度も以前ほど高率でないとされている。今回のアンケート調査では全検査中の1.1%に発生しており，頻度はそれほど高くないものの，重症例や1例の死亡例が報告されている。特に近年普及しつつある内視鏡的乳頭バルーン拡張術後に高い発生率を認めたことは，本法の施行に際しより慎重な対応が必要とされることを示唆している。症例調査では内視鏡的乳頭処置後膵炎は全膵炎の6.7%を占めるに過ぎないが，重症度の高い症例が少なくなく，特に内視鏡的乳頭切開術後に重症例が多く認められた。他の手技に比して多く施行されていることもその一因であると思われる。病態では内視鏡的乳頭処置後膵炎と胆石性膵炎の類似性が明らかとなった。

各個研究 I
— 重症化予知 —

急性膵炎重症化予知のためのトノメトリーを用いた 胃粘膜内 pH 測定の意義と、重症急性膵炎の 集学的治療法の開発

研究報告者 島 崎 修 次

杏林大学救急医学

共同研究者 村 田 厚 夫 山 口 芳 裕 菊 地 充

山 本 明 彦 三 島 史 朗 阿 南 英 明

要旨：急性膵炎重症化の予知および予防法の確立のため、組織酸素代謝障害の指標である胃粘膜内 pH (pHi) を測定し、厚生労働省重症度スコア、APACHE II スコア、及び血中サイトカインと比較検討した。また、重症急性膵炎診断・集中治療のためのガイドラインを作成し、膵局所持続動注や CHDF などの特殊治療、外科的処置などについてスタンダード化を試みた。

胃粘膜 pHi は、初回測定時よりも経過中の最悪値が、厚生労働省重症度スコアと有意に相関した。また APACHE II スコアとは初回測定時から有意の相関を示したが、血中サイトカインとは有意の相関を示さなかった。

当施設における重症膵炎診断・集中治療のガイドラインに沿って本年度治療した中等症以上の急性膵炎は 6 例あり、初診時から既に MOF に陥っていた症例及び慢性腎不全患者に発症した症例以外はすべて救命し得た。

今後、この胃粘膜内 pHi 測定回数を増やすことでその変化率から急性膵炎の病勢を捉えることが出来ないかについて検討を行う予定である。

はじめに

重症急性膵炎の病態は各種炎症性サイトカインなどによる全身性炎症反応 (SIRS) であり、多臓器機能障害症候群 (MODS) と同じである。これまで SIRS (あるいは CARS) や MODS 状態で、組織酸素代謝が障害されることが分かっており、特に消化管粘膜の酸素代謝障害が最も早く現れることから、胃あるいは S 状結腸粘膜の酸素代謝の指標としてトノメトリーを用いた pH 測定 (pHi) が報告されている。そこで、急性膵炎の診断がなされた症例で中等症以上に患者を対象に胃粘膜 pHi を経時的に測定し、厚生労働省重症急性膵炎重症度スコアやアパッチスコア、血中サイトカイン濃度の変動などと比較し、その臨床的有用性の検討を行った。また、高度救命救急センターに入室した中等症以上の急性膵炎症例に対して我々の施設で行っている重症急性膵炎集学的治療のプロトコールに従って診断・治療を行った。

対象および方法

杏林大学医学部付属病院高度救命救急センター及び藤沢市民病院救急部で治療を行った中等症以上の急性膵炎を対象とした。来院時に厚生労働省重症急性膵炎重症度判定を行い、中等症以上と診断した時点で、トノメトリーチューブを胃に留置し、経時的に pHi を測定した。また APACHE II スコアを測定した。さらに、経時的に末梢血を採血し、血漿中 IL-6 及び IL-10 値を EIA 法で測定した。

重症急性膵炎の特殊治療法としては、持続的血液浄化 (CHDF) と膵局所持続動注療法 (CRAI) とした。CRAI は厚生労働省重症急性治療の手引きに準じて行い、その適応は腹部造影 CT 検査で、膵に出血あるいは壊死像が認められた場合に血管造影を行い、可能な限り動注チューブ先端は選択的に総肝動脈および脾動脈に留置することとした。

Informed consent は口頭による承諾を得ることで行った。

結 果

図 1 は急性膵炎 8 例 (中等症 7 例, 重症 1 例) における初回の胃粘膜内 pHi 値と厚生労働省重症急性膵炎スコアとの関係を示したものである。図 2 は同じ症例で APACHE II スコアと pHi との相関を示したものである。どちらも有意の負の相関を示し、胃粘膜内 pHi は急性膵炎の重症度を反映していると考えられた。さらに経過中の胃粘膜内 pHi の最悪値と比較すると、図 3 のようにさらに高い負の相関を示した。

一方、胃粘膜内 pHi と血中サイトカイン値を比較すると、図 4 のように明らかな相関は示さなかった。

図 5 は重症急性膵炎症例 (71 歳女性) の経過を示したものである。厚生労働省重症度スコアは来院時より第 4 病日にかけて悪化しており、胃粘膜内 pHi もその変化と一致して低下していった。持続動注療法と CHDF により病態が安定すると共に胃粘膜内 pHi は徐々に改善した。

図 6 に我々の施設における急性膵炎に対する集学的治療法のアルゴリズムを示す。SIRS 項目数が 3 項

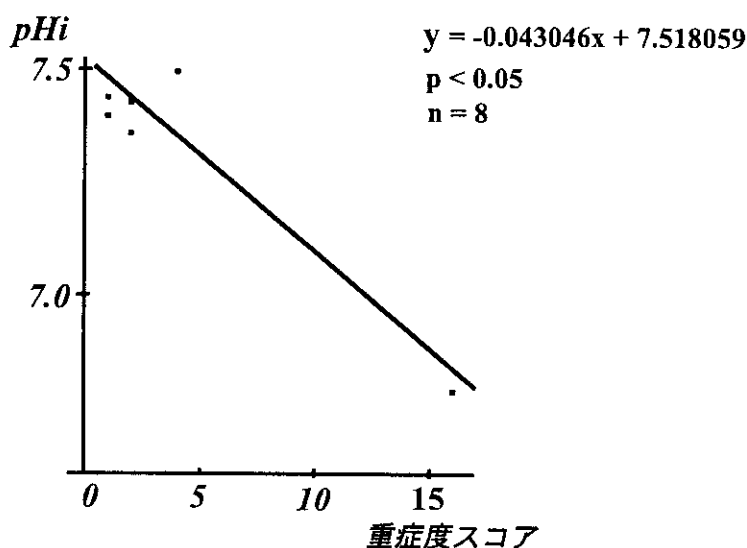


図 1. 急性膵炎患者の来院時胃粘膜内 pH (pHi) 値と急性膵炎重症度の関係

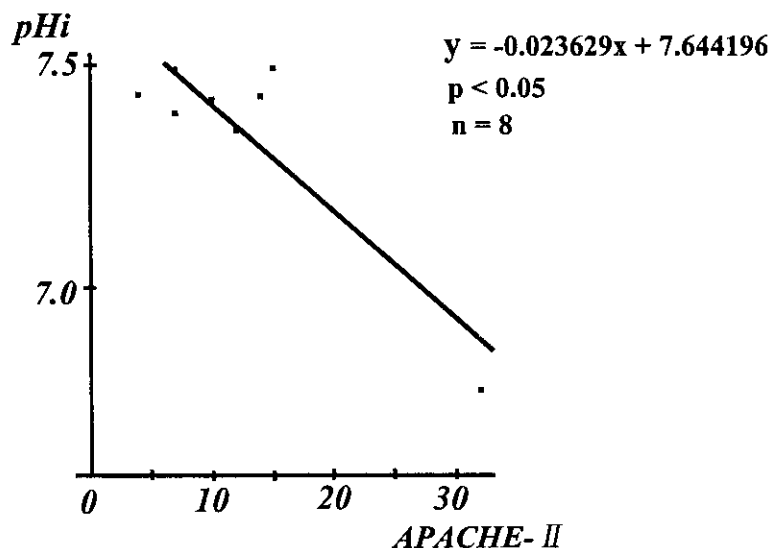


図2. 急性膵炎患者の来院時胃粘膜内 pH (pHi) 値と APACHE II スコアとの関係

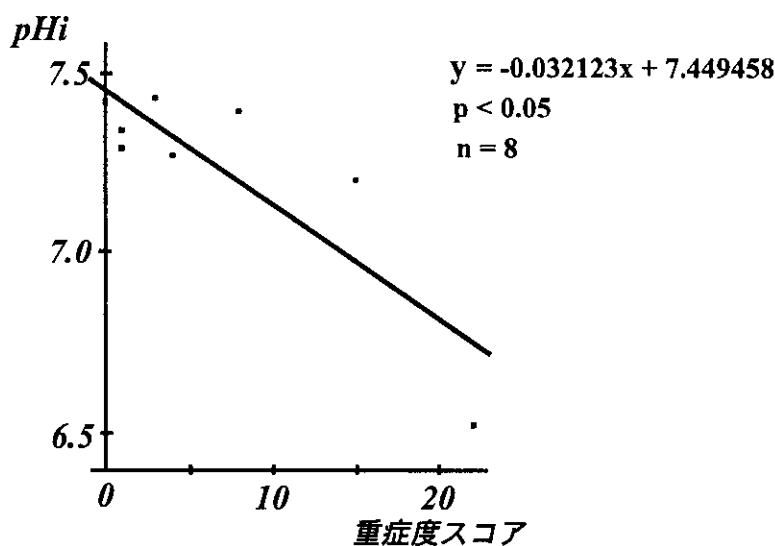


図3. 胃粘膜内 pH (pHi) 値の経過中の最悪値と急性膵炎重症度の関係

目以上や血中 CRP 値が急上昇する場合 (1日に2回測定する) は高サイトカイン血症が強く疑われメ
 ディエータ除去を目的として CHDF を施行する。CHDF は重症急性膵炎に高頻度に見られる腎機能障
 害に対しても有効な手段であり、腹部造影 CT 検査も腎機能を考慮せずに施行できるため、膵炎の画像
 診断を複数回行うことが可能となる。また疼痛対策に関してはストレス回避も考慮して強力な鎮静を行
 い、呼吸抑制などが危惧される場合はためらわずに気管内挿管のもと人工呼吸補助を行っている。これ
 も重症急性膵炎に高頻度に見られる急性肺障害の治療を兼ねている。腹部造影 CT 画像で、膵に出血や
 壊死が認められた場合は即座に腹腔動脈造影を行うと共に膵局所持続動注療法 (CRAI) を施行する。
 また腹部造影 CT 検査や超音波検査で膵あるいは膵周囲に膿瘍形成などが疑われた場合は、超音波ガイ
 ドあるいは CT ガイド下に穿刺ドレナージを行うことを原則としている。このアルゴリズムで急性膵炎
 の急性期集中管理を厳重に行い、壊死や膿瘍が改善されない場合は開腹によるドレナージと壊死組織除

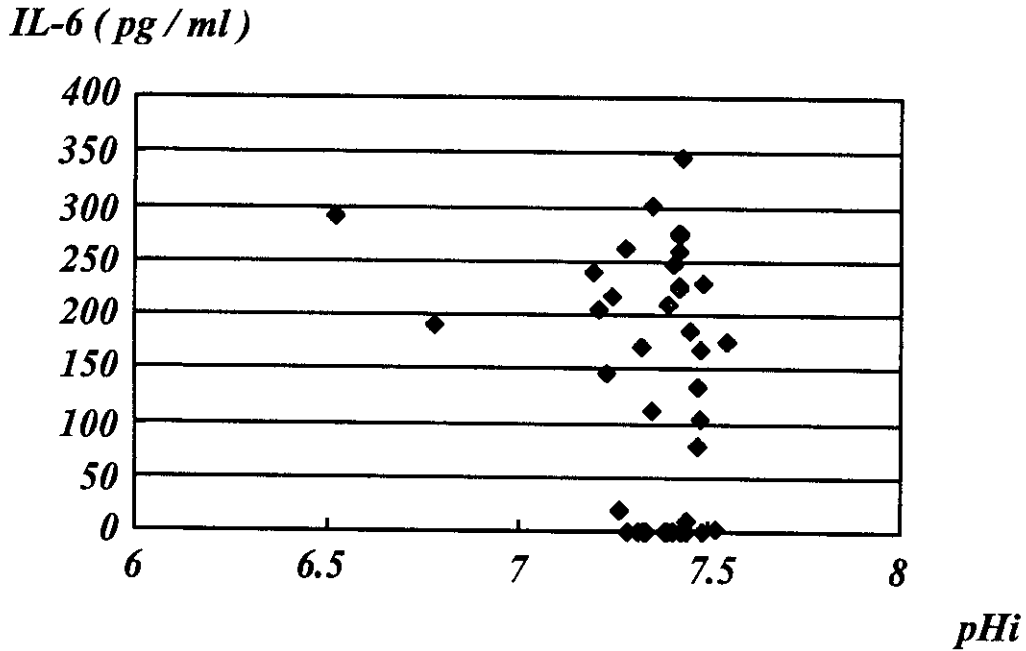


図4. 同時に測定した血中IL-6値と胃粘膜内pH(pHi)値の比較

重症急性膵炎 71歳女性

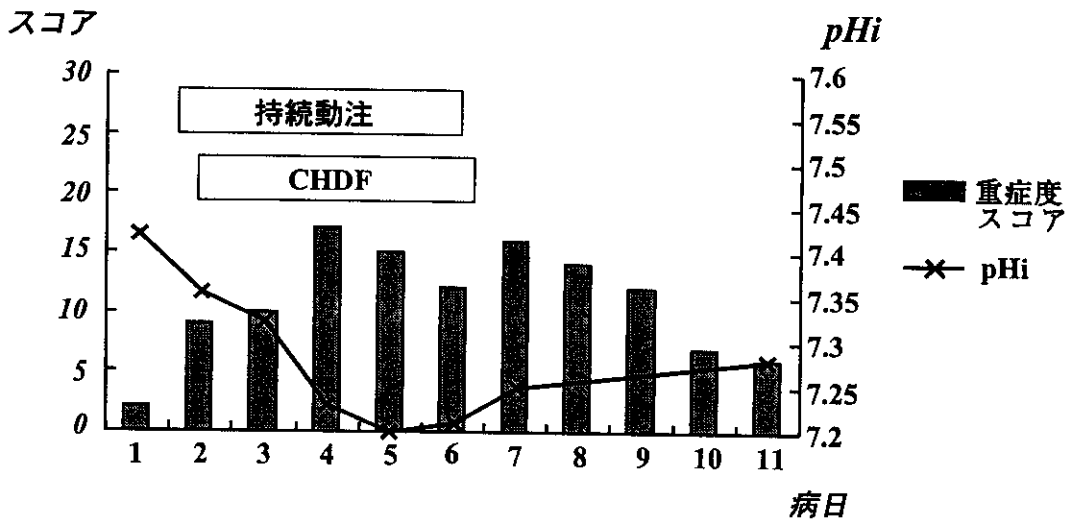


図5. 重症急性膵炎患者(71歳・女性)の臨床経過と胃粘膜内pH(pHi)値, 急性膵炎重症度スコア

去を行っている。本年度はこのアルゴリズムに従い、中等症急性膵炎4例と重症急性膵炎2例を経験した。重症急性膵炎の1例は来院時既にMODSからMOFの状態であり、各種特殊治療と共に集中治療を行ったが約2週間で死亡した。もう1例は、基礎疾患に慢性腎不全があり、また急性期にストレスから十二指腸潰瘍穿孔を起こしたために緊急手術を行った。その後も集中治療及び膵周囲壊死に対して開腹ドレナージ・壊死組織除去術を行ったが、入院後約2ヶ月でMOFから脱することなく死亡した。中等

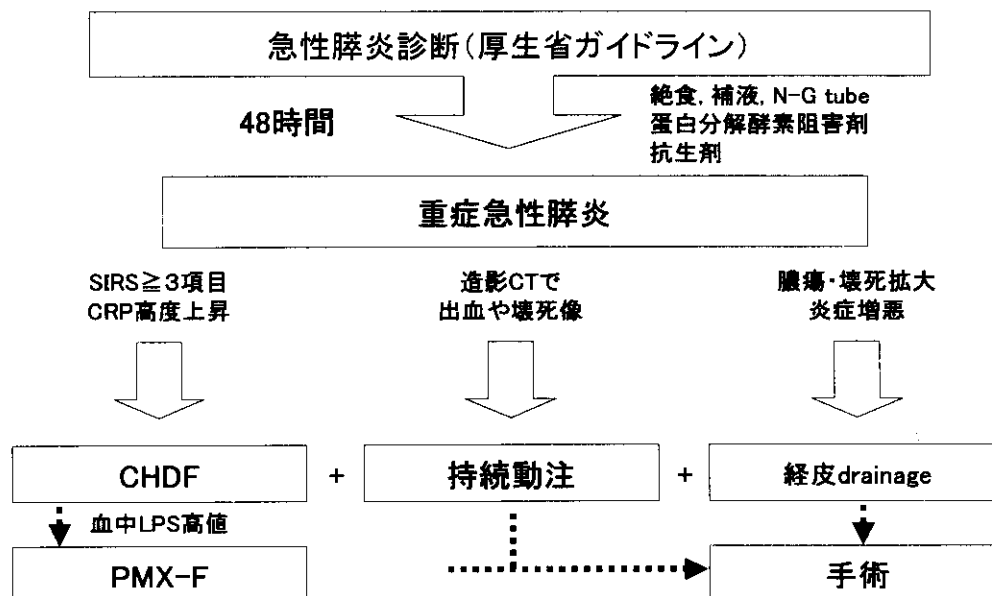


図6. 我々の施設における重症急性膵炎の診断と治療のアルゴリズム

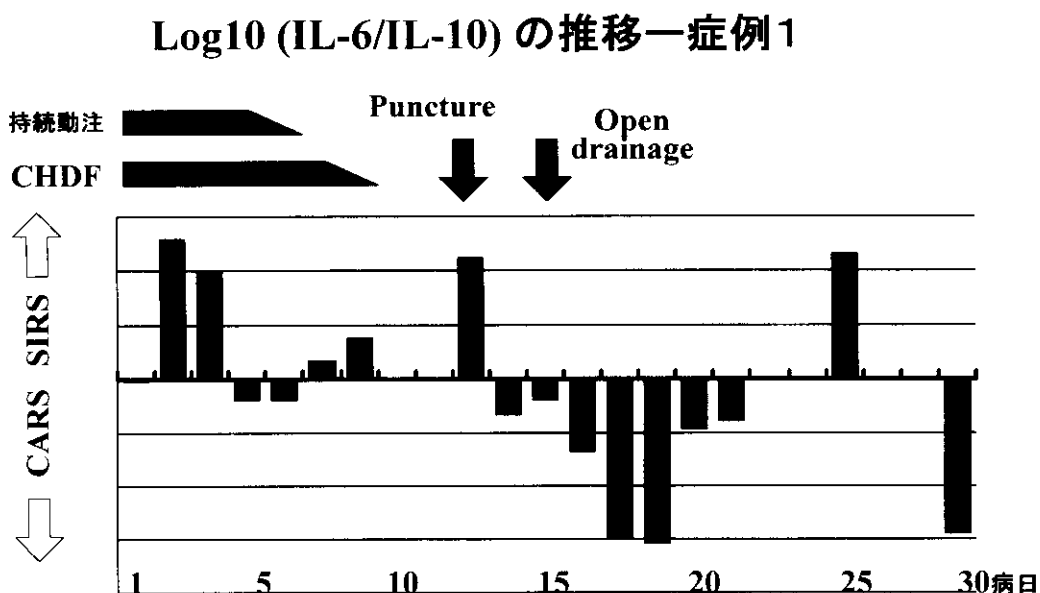


図7. 重症急性膵炎患者の血中 log (IL-6 / IL-10) と SIRS・CARS のバランス

重症急性膵炎は集学的治療を行った症例は1例のみで、他は絶食・補液・蛋白分解酵素阻害剤全身投与で軽快した。

図7は血中サイトカインのうち炎症性サイトカインの上昇を反映するIL-6と抗炎症性サイトカインであるIL-10値からその比のlogを取ることでその時点でのサイトカイン値から見た生体反応がSIRS優位なのかCARS優位なのかを示したものである。このlog (IL-6 / IL-10) 値が上向きの場合をSIRS優位、下向きの場合をCARS優位と考えた重症急性膵炎の経過である。急性膵炎初期はSIRS優位であり、それに対してCHDFというメディエータ除去を目的とした治療を行い、その後膵及び膵周囲に壊

死・膿瘍形成が見られ、ドレナージを行ったところ全身の炎症反応は CARS に傾いた。局所に炎症が起こっている場合に全身反応が炎症性反応を起こさず、抗炎症性反応状態となった場合、その後の感染に対する免疫反応も抑制されると考えられる。この症例も持続する膵周囲の感染に対して治療に難渋した。

考 察

胃粘膜内 pHi 測定は施設に動脈血ガス分析装置さえあれば容易に測定できる方法である。今回の検討から、急性膵炎においても初期から胃粘膜内 pHi 値は重症度を良く反映していることが示唆された。胃粘膜内 pHi そのものの絶対値から重症化を予知することは現在のところ不可能であるが、今後測定回数を増やすことで、その変化率を知ることが出来ると考えており、症例を増やして検討を行っている。

また血中サイトカインとしては炎症性サイトカインの誘導を反映している IL-6 と抗炎症性サイトカインである IL-10 値から、我々は $\log(\text{IL-6}/\text{IL-10})$ 値を取ることで、その時点での生体反応が SIRS 優位か CARS 優位かを推察できると考えている。実際臨床の場で CARS を捉えることは不可能であるが、retrospective に見ても、この $\log(\text{IL-6}/\text{IL-10})$ の値は全身状態を良く反映していると思われる。血中サイトカインとしては必ずしもすべてのものを測定する必要はなく、我々の基本姿勢は、どのサイトカイン値が実際の臨床像を反映しているかが推察できれば良いと考えている。血中 IL-6 は、それを誘導する TNF や IL-1 (proinflammatory cytokine) の誘導を示しており、血中 IL-6 値が高値であると言うことは、血中 TNF あるいは IL-1 が上昇した結果であると想像できる。また IL-10 以外にも抗炎症性サイトカインが知られているが、他の報告を見てもほぼ同じ変動であり、血中 IL-10 値は全身の抗炎症性反応状態を反映していると考えて良い。Log (IL-6 / IL-10) 値は若干の補正を必要とするが、その値が正の場合は SIRS 優位、負の場合は CARS 優位状態と推察することが出来た。

この $\log(\text{IL-6}/\text{IL-10})$ 値を経時的に求めることにより、急性膵炎の病態は、膵局所に起こった急性炎症に対して全身がどう反映しているかによって、SIRS 優位あるいは CARS 優位であることが分かる。SIRS 優位の場合その治療の原則は各種炎症性メディエータ除去を行わなければならない。つまり急性膵炎の急性期（早期）は殆どが SIRS 優位の病態であろう。従って急性膵炎の初期（早期）には CHDF は有効な治療法となる。急性膵炎の経過中（中期から晩期）に CARS 優位に陥った場合は、局所に炎症あるいは感染が起こっているにもかかわらず、生体全身は免疫抑制状態にあるため炎症・感染の制御が行われず、局所に対するドレナージや壊死組織除去などの外科的処置が必要となるのである。これまで臨床的（経験的）に捉えてきた急性膵炎の臨床経過をこの $\log(\text{IL-6}/\text{IL-10})$ 値で説明することが可能であった。

これらの知見をもとに我々の行っている重症急性膵炎に対する集学的治療のアルゴリズムは妥当であり、治療成績に関しても来院時既に完成された MOF 症例を除き満足できる結果と思われる。今後はこのアルゴリズムを中等症急性膵炎にも当てはめ、嚴重な集中管理だけでなく、胃粘膜内 pHi の頻回測定などの積極的な診断管理を行うことは重症化の予知および予防法の開発に有用であることが示唆された。

ラテックス凝集法による血中エラスターゼ 1 測定法の基礎的検討

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
吉川 俊之 水野 伸匡 中島 守夫
山本 明子 鈴木 厚 濱田 広幸
馬淵 龍彦 鈴木 康史 横畑 幸司
嶋野 祥子 汪 幼学 金 春香

要旨：ラテックス凝集法によるエラスターゼ 1 の測定を検討した。測定系として信頼度が高く、RIA の測定値と極めてよい相関を示した。自動化学分析装置による測定が可能であり、測定時間は10分であった。本法によるエラスターゼ 1 の測定は急性膵炎においてはアミラーゼより感度・特異度が高く、緊急検査として有用であると考えられる。また膵癌をはじめとする膵疾患のマス・スクリーニングにも有用と考えられる。

目 的

血中エラスターゼ 1 はアミラーゼより感度が高く、膵特異性に優れている。さらに他の膵酵素と異なり、腎でなく肝で代謝されるので、腎機能の影響を受けにくい特徴がある。現在エラスターゼ 1 の測定は RIA が用いられているが、測定に数時間以上かかる、特殊な装置が必要、高価であることから、緊急検査やマス・スクリーニングには適していない。最近、エラスターゼ 1 のモノクローナル抗体を用いたラテックス凝集法によるエラスターゼ 1 の測定法が開発された。本法では抗原抗体凝集反応を濁度の変化として検出するので、汎用の自動化学分析装置による迅速な測定が可能である。今回はラテックス凝集法によるエラスターゼ 1 測定法の基礎的検討を行い、その有用性を RIA 法と対比して検討した。

方 法

エラスターゼ 1 に対するモノクローナル抗体は EIA 測定用キット（マルコ製薬）に用いられた 2 種類の抗体を用いた。抗体で感作したラテックス粒子を作成、ラテックス凝集反応による測定系を開発した（ヤトロン）。自動化学分析装置としては Hitachi 7170 を用いた。検体 $5 \mu\text{l}$ とバッファー $195 \mu\text{l}$ にラテックス試薬 $65 \mu\text{l}$ を加え、吸光度の変化を 570nm で観察した。全測定時間は10分であった。

結 果

標準曲線は 0, 100, 500, 2000, 4000, 6000ng/dl のエラスターゼ 1 標準液により描かれ、標準溶

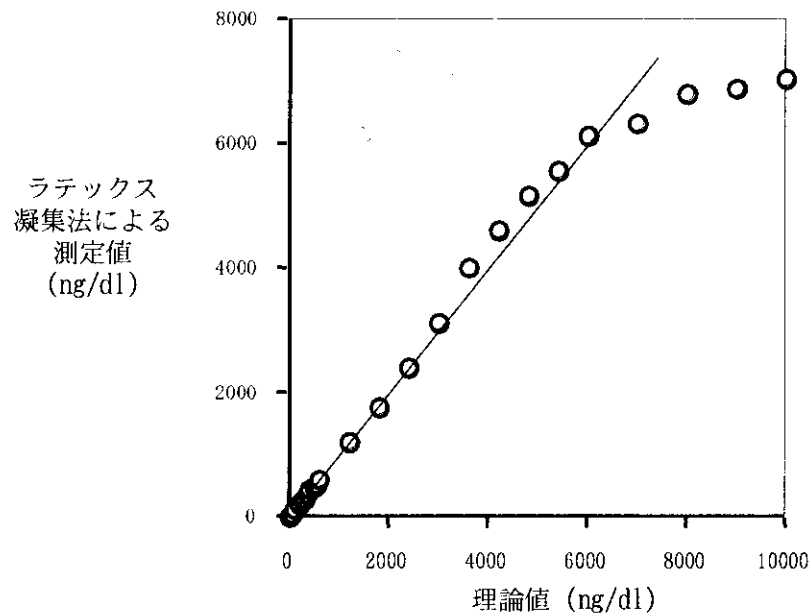


図1. エラスターゼ1標準溶液による理論値と測定値

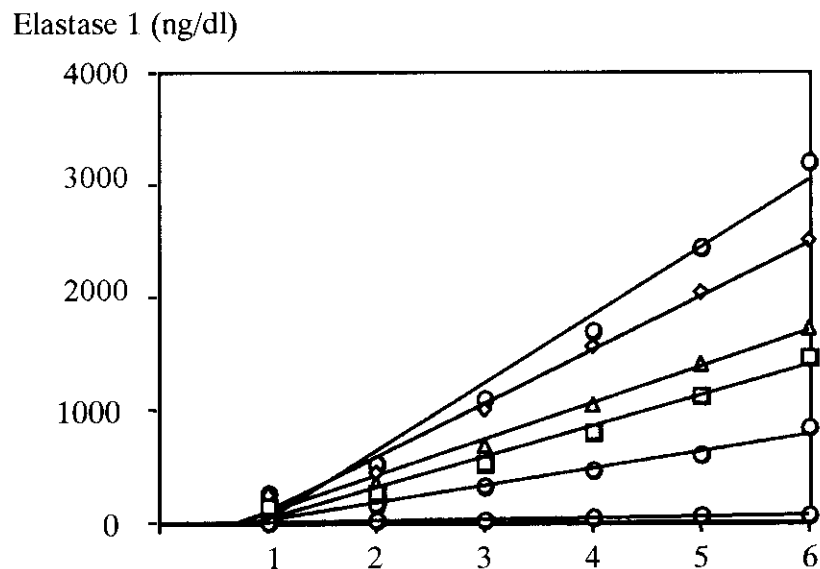


図2. ラテックス凝集法によるエラスターゼ1測定法における既知濃度の検体による希釈直線性の検討

液の希釈曲線は6000ng/dlまでは直線性が保たれていた(図1)。検出可能濃度は30ng/dl, 最小感度は80ng/mlであった。測定内誤差(CV=標準偏差/平均; 55~2103ng/dl, n=10)は2.2%~5.4%, 測定間誤差(73~5521ng/dl, n=7)は3.6~6.8%であった。83と319ng/dlの検体に250ng/dlの標準液を加えた場合の回収率は100%, 92%であった。ビリルビン(4.0~20.0mg/dl), ヘモグロビン(100~500mg/dl), トリグリセリド(436~2180mg/dl)溶液は測定系に影響は与えなかった。検体の希釈直線性は良好であった(図2)。

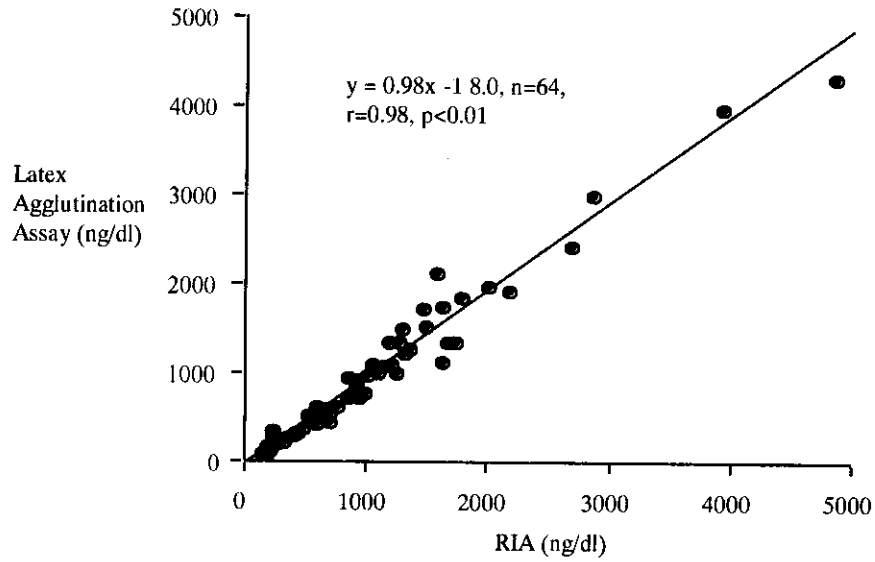


図3. ラテックス凝集法とRIAによるエラスターゼ1測定値の相関

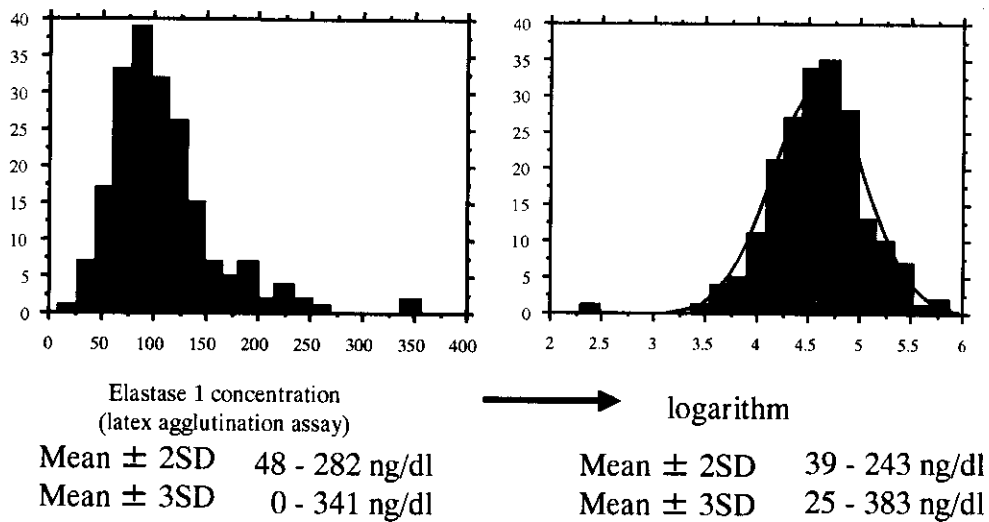


図4. 健常者の血中エラスターゼ1値の分布

ラテックス凝集法とRIAにより測定した測定値の相関は $y=0.98x-18$, $r=0.98$, $n=64$ ($p<0.01$) であった (図3)。

健常者200例の分布は対数変換後、正規分布となった (図4)。対数変換後の平均±SDは 108 ± 51 ng/dl であり、正常値は平均±3SDから $25 \sim 383$ ng/dl とした。

考 察

今回基礎的検討を行った結果、ラテックス凝集法によるエラスターゼ1の測定系は十分な再現性、精度を持ち、さらにRIAの測定値ときわめて良い相関を示した。測定時間は10分と迅速な測定が可能であるので、緊急検査項目に取り入れることができる。また、自動化学分析装置での測定であることから、アミラーゼ、リパーゼなど自動化学分析装置で測定されている他の検査項目と同時に測定が可能であることから、人間ドックなどのマス・スクリーニングに適していると考えられる。従来、急性膵炎の診断はアミラーゼにより行われてきたが、アミラーゼの測定は感度や膵特異性が低く、満足すべきものではなかった。エラスターゼ1は膵特異性が高く、また他の膵酵素に比べて半減期が長いことから、急性膵炎の早期診断、経過観察に有用と考えられていた。しかしながら、RIAによる測定であるために、一般臨床ではあまり用いられていないのが現状である。

今回のラテックス凝集法による測定法は従来のエラスターゼ1のEIAに用いられていたモノクローナル抗体を用いて感作したラテックス粒子とエラスターゼとの免疫凝集反応を濁度として測定していることから、理論的にはEIA、RIAなどの免疫活性による測定と同じものを測定していることになる。実際に今回の基礎的検討の結果から、ラテックス凝集反応による測定系は測定系として信頼性・再現性に優れ、また、ラテックス凝集法とRIAとの間にはきわめてよい相関を認めた。さらに、正常検体による正常値も従来のRIAとほぼ同じ範囲であった。ラテックス凝集反応によるエラスターゼ1の測定は従来のRIAとほぼ同じ免疫活性を簡便に測定できる方法として有用であると言える。今後、膵炎や膵癌などの臨床検体を測定し、その有用性をさらに検討したい。

結 語

ラテックス凝集法によるエラスターゼ1の測定は測定系として信頼度が高く、RIAの測定値と極めてよい相関を示した。自動化学分析装置による測定が可能であり、測定時間は10分であった。本法によるエラスターゼ1の測定は急性膵炎においてはアミラーゼより感度・特異度が高く、緊急検査として有用であると考えられる。また膵癌をはじめとする膵疾患のマス・スクリーニングにも有用と考えられる。

急性膵炎における血漿中 TAP と PROP の変動について

研究報告者 上原 総一郎

大滝温泉病院内科

要旨：急性膵炎症例の血漿中 TAP と PROP 値の測定を行った。TAP, PROP 測定の intra, inter assay の各々の CV 値は 7～10.5%, 3～10.7%であった。また急性膵炎重症例での両者の値は中, 軽症例の値に比べ有意の増加を認めた。これらから重症化への危険値として TAP は2.0nM, PROP は4.0nM 以上を考えた。

はじめに

膵炎の発症は膵組織における膵酵素の活性化に由来する。この引き金になると考えられているのが、トリプシンである。その前駆体であるトリプシノゲンが活性化されることで種々の膵酵素中のプロテアーゼが連鎖的に活性化され急性膵炎が発症するとされる。膵炎の中には膵のみならず遠隔の重要臓器障害を招来し重症化に陥る症例も存在するが、その機序については完全に解明されていない。従ってこの重症化の指標（マーカー）の検討が種々行われてきている。その1つに膵チモゲン顆粒中のトリプシノゲンが例えば十二指腸粘膜に存在するエンテロキナーゼやトリプシンで活性化される際にトリプシノゲンのN末端の8個（APFD-D-D-D-K: trypsinogen activation peptide; TAP）のをアミノ酸を遊離する。このTAPを測定するため、これら8個のアミノ酸のうち哺乳類に共通する Asp(D)_x4K(D4K)の抗体を作製利用することで行うことが開発された¹⁾。一方、膵炎の重症化の際に重要臓器への顆粒球の集積が認められることから白血球の活性化が注目されている。この活性化に伴い広く生体（特に肺, 膵, 脾等）に存在するプロホスホリパーゼ A2の活性化がおこる。これが臓器の構造蛋白の破壊などを通じ臓器障害をもたらすと考えられる。その活性化の際にプロホスホリパーゼ A2のN末端の7個アミノ酸（DSGISRR）が分離される。これを先のTAPと同様に phospholipase A2 propeptide (PROP) としてホスホリパーゼ A 2の活性を測定するものである²⁾。

この様に TAP と PROP は膵炎の重症化には必須のマーカーと考えられるが、低分子のペプチドを測定するため血液よりは阻害物質の少ない尿で測定した報告が多い傾向にあったが、われわれは両者の血液での測定を試み、かつ重症時のいわゆる危険値を決めることを試みた。

対象と方法

健常者群8例に、急性膵炎（重症8例, 中等, 軽症15例）群に慢性膵炎（中等症6例）を対象した。重症度分類は厚生省難治性膵疾患研究班の診断基準によった。

TAP と PROP の測定：両者共, ELISA キット（オリエンタル酵母 KK 製）により、血漿（EDTA 加血）について測定した。

成 績

1) TAP と PROP 測定の日内および日差変動

TAP, PROP 両者のキットを用いて intra, inter および測定した結果は Table 1-4 のようになった。両者の CV は TAP が 7~10.5%, PROP は 3~10.7% となり, 大体, 安定した値がえられると考えられた。

2) 急性膵炎症例における TAP 値

健常者群の TAP 値は全て感度以下 ($<0.1\text{nM/L}$) となり, これらに比べ急性膵炎症例毎の最高の TAP 値は増加した。特に重症群と中等・軽症群の比較では有意差をもって重症群が増加した (Fig. 1)。

3) 急性膵炎症例における PROP 値

健常者群の PROP 値は TAP と同様に全て感度以下 ($<0.1\text{nM/L}$) となった。急性膵炎症例での最高値を重症度で比較すると重症群は中等・軽症群に比べ有意の増加を示した (Fig. 1)。

Table 1 TAP Intra-assay

	(A)	(B)	(C)	(D)
1	45.00	3.20	1.50	0.38
2	40.00	3.00	1.40	0.46
3	50.00	2.70	1.30	0.42
4	45.00	3.00	1.70	0.40
5	54.00	2.60	1.60	0.45
6	49.00	2.90	1.70	0.48
Mean	47.17	2.90	1.53	0.43
S.D.	4.88	0.22	0.16	0.04
CV(%)	10.35	7.59	10.45	9.54

Table 2 PROP Intra-assay

	(A)	(B)	(C)
1	17.40	8.00	5.80
2	15.00	8.50	5.60
3	13.40	8.30	4.50
4	17.00	9.70	4.80
5	14.00	8.40	5.20
6	16.60	7.50	5.50
Mean	15.57	8.40	5.23
S.D.	1.67	0.73	0.50
CV(%)	10.73	8.69	9.57

Table 3 TAP Inter-assay

	(A)	(B)	(C)	(D)
1	45.0	3.0	1.6	0.40
2	45.0	2.7	1.4	0.42
3	40.0	2.6	1.3	0.46
4	51.0	2.6	1.5	0.48
Mean	45.25	2.73	1.45	0.44
S. D.	4.50	0.19	0.13	0.04
CV(%)	9.94	6.96	8.90	9.09

Table 4 PROP Intra-assay

	(A)	(B)	(C)	(D)
1	9.00	5.00	1.40	0.85
2	9.20	4.80	1.70	0.98
3	9.60	5.00	1.50	1.80
4	9.30	5.40	1.40	0.88
Mean	9.28	5.05	1.50	0.88
S.D.	0.25	0.25	0.14	0.08
CV(%)	2.69	4.95	9.43	8.62

4) 急性膵炎症例における TAP と PROP の推移

ERCP 後膵炎症例であるが、ERCP 後まもなくショック状態を始め重症化したため、ICU 治療を施行した。発症当初 TAP, PROP の増加を認めやがて正常化に向かったが、約 1 カ月後に増悪化し、肝障害などで TAP が僅か上昇, PROP が再度、増加するが、やがて正常化し治癒に向かっていくのが示された (Fig. 2)。

5) 急性膵炎症例における TAP と PROP 値の関係

膵炎対象例での TAP と PROP の相関をみると $r = 0.752$ ($n = 44$, $p < 0.01$) と有意の正相関を示した (Fig. 3)。これらのなかで、急性膵炎重症例での臨床症状が重篤時期での値 (○) を参考にして TAP, PROP 両者の重症化マーカーとしての値を求めると、TAP 値については 2.0nM, PROP 値については 4.0nM となった。これから TAP 2.0nM, PROP 4.0nM 以上を Risk 値と考えた (Fig. 3)。

考 察

急性膵炎の重症化のメカニズムは今だに解明されたとはいいい難い。その因子も多種類あげられているものの決定的なものはない。しかし、重症化の際には DIC をへて MOF に至るのは必発であり、白血球