

Fig. 1 Levels of TAP and PROP in acute pancreatic patients

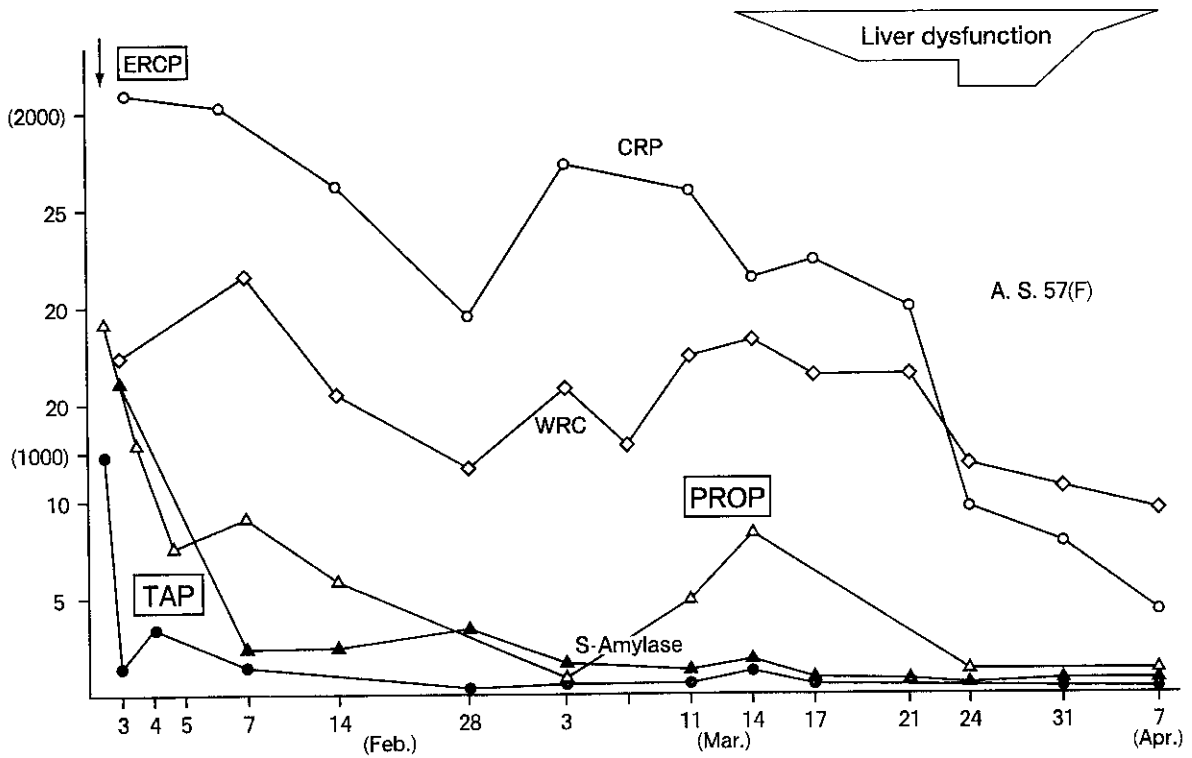


Fig. 2 Course of TAP and PROP in a severe case of acute pancreatitis patient

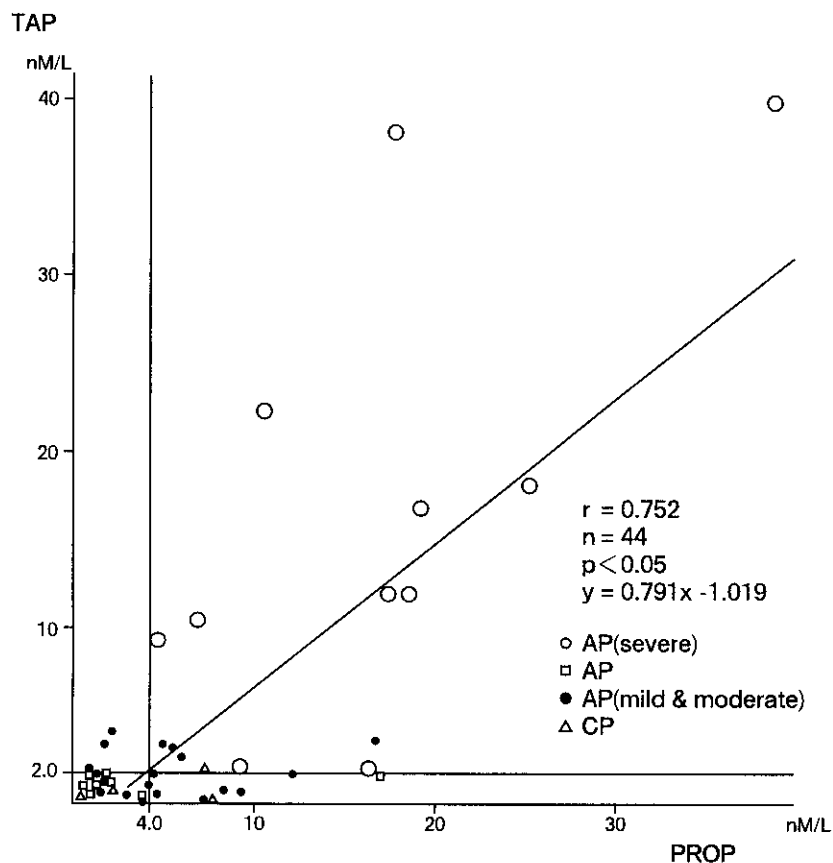


Fig. 3 Correlation between TAP and PROP in acute pancreatitis patients

(特に単球)の作用が注目されている。そのなかで臨床的には最初の膵酵素の活性化を把握することが重要である。このトリプシン, phospholipaseA2の活性化をN末端遊離ペプチドの定量で把握しようとするもので、90年代始めに開発され、臨床では (Table 5) に示すような報告¹⁻⁸⁾があり、我が国でも各施設で検討中である。測定の性質上、尿中の成績が多いが、急性膵炎重症化のマーカーとしての性

Table 5 Studies on TAP and PROP in human acute pancreatitis

Author				TAP	PROP
Gudgeon et al ¹⁾	1990	55	urine	0-10.5 nM	
Rea et al ²⁾	1994	50	plasma		1.2-26.4 nM(Lung dis.)
Health et al ³⁾	1994	22	peritoneal fluid	0.42-21 nM	
Health et al ⁴⁾	1995	24	urine (cr.ratio)	106-259.6 (pM/nM/h)	462.2-3887 (pM/mM/h)
Neuman et al ⁵⁾	1995	50	plasma urine	1.5-29 nM 1.5-260 nM	
Banks et al ⁶⁾	1996	107	urine	0.0-5.7 nM	
Tenner et al ⁷⁾	1997	139	urine	0.0-29 nM	
Mayer et al ⁸⁾	1999	25	plasma	0.0-2(?) nM	

格から尿も重要であるが、血中の成績の方が他の成績とも比較しやすい。測定キットの日内および日差変動をみると、NakaeらはTAPのRIAでinter-assayは9.0~11.5%としている⁹⁾。またRaeはPROPのintra-assayは8.0~8.3%、inter-assayは6.3%とする²⁾。我々もほぼ同様の成績を得た。

また測定値について、従来の2,3の報告と比較して、我々の成績をみると (Fig.1, Table 5), 細部はともかく大体同様の値を示している (測定キットであるから当然であるかもしれない)。

各症例の経過、特にTAPとPROPが両方増加した場合は膵炎の重症化として理解されるが、TAPよりもPROPの方が一方的に増加するのは、MOFなど重篤な合併症の発生等^{5,10)}、さらに他の膵酵素との比較など、これから加えなければならぬ検討は多いが、将来的には汎用が期待されるものと思われた。

参 考 文 献

- 1) Gudgeon AM, Heath DL, Hurrly P, et al. Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis. *Lancet* 1990 ; 335 : 4-8.
- 2) Rae D, Porter J, Beechey-Newman N, et al. Type 1 phospholipase A₂ propeptide in acute lung injury. *Lancet* 1994 ; 344 : 1472-3.
- 3) Heath DI, Cruickshank A, Gudgeon AM, et al. The relationship between pancreatic enzyme release and activation and the acute-phase protein response in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 1995 ; 10 : 347-53.
- 4) Heath DI, Wilson C, Gudgeon AM, et al. Trypsinogen activation peptides (TAP) concentrations in the peritoneal fluid of patients with acute pancreatitis and their relation to the presence of histologically confirmed pancreatic necrosis. *Gut* 1994, 35 : 1311-5.
- 5) Newman NB, Rae D, Sumar N, et al. Stratification of severity in acute pancreatitis by assay of trypsinogen and 1-phospholipase A₂ activation peptides. *Gastroenterology* 1995 ; 108 : A343.
- 6) Banks PA, Carr-locke DL, Slivka A, et al. Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) are not increased in mild ERCP-induced pancreatitis. *Pancreas* 1996 ; 12 : 294-7.
- 7) Tenner S, Castillo CF, Warshaw A, et al. Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts severity in the patients with acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1997 ; 21 : 105-10.
- 8) Mayer J, Rau B, Schoenberg MH, Beger HG. Mechanism and role of trypsinogen activation in acute pancreatitis. *Hepato-Gastroenterology* 1999 ; 46 : 2757-63.
- 9) Nakae Y, Naruse S, Kitagawa M, et al. Activation of trypsinogen in experimental models of acute pancreatitis. *Pancreas* 1995 ; 10 : 306-13.
- 10) Rae D, Beechey-Newman N, Burditt L, et al. Activation of human granulocyte type 1-phospholipaseA₂. *Scand J Gastroentrol* 1996 (Suppl.) ; 219 : 24-7.

発症早期での急性膵炎重症度診断の臨床的検討 — 尿中 Trypsinogen-2 濃度測定の有用性について —

研究報告者 熊 田 卓

大垣市民病院消化器科

共同研究者 桐 山 勢 生 谷 川 誠

要旨：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-2 濃度測定の有用性について検討を行った。【対象，方法】急性膵炎66例（重症22例）を対象に，入院後48時間以内の随意尿を採取，Medix Biochemica 社の測定試薬を使用して尿中 trypsinogen-2 濃度を測定した。【結果】①入院後48時間以内での尿中 trypsinogen-2 濃度の重症度別比較：重症での尿中 trypsinogen-2 濃度は、 $729.6 \pm 83. \mu\text{l/L}$ （中央値 $954.1 \mu\text{l/L}$ ）であるのに対して，中・軽症例では $247.8 \pm 30.7 \mu\text{l/L}$ （中央値 $38.9 \mu\text{l/L}$ ）であり，両群間には統計学的に Mann-Whitney U 検定で有意差（ $p < 0.0001$ ）が認められた。また，重症度をそろえて成因による尿中 trypsinogen-2 濃度を比較検討したが，有意差はみられなかった。②重症度判定，重症化予測のマーカーとしての感度，特異度：cut-off 値を286.7とすると，感度72.7%，特異度71.4%に，253.0では各々77.3%，69.0%であった。【まとめ】入院時の尿中 trypsinogen-2 濃度は，中等症ならびに軽症例に対して重症例で有意に上昇していたことから，発症早期の段階での重症度判定，重症化予測に有用であることが示唆された。

はじめに

急性膵炎の発症早期の段階で，的確に重症度を判定し，さらに重症化の予測を行うことができれば，迅速に適切な治療を開始することが可能となり，重症急性膵炎の予後の改善がもたらされると思われる。

近年，急性膵炎発症の key enzyme とされるトリプシンの活性化に関連したマーカーが注目されているが，昨年度，我々はその一つである尿中 trypsinogen activated peptide（TAP）濃度測定が入院時の非常に発症早期で重症度判定が可能であることを報告した。今回，さらに同じトリプシン活性化の関連マーカーの一つである尿中 trypsinogen-2 濃度を測定して，膵炎発症早期での重症度診断に対する有用性に関して検討したので報告する。

対象，方法

対象は，1992年から2000年までに当院に急性膵炎で入院した66例で，検体は入院後48時間以内の随意尿を採取し直ちに -80°C で凍結保存した。尿中 trypsinogen-2 濃度の測定は Medix Biochemica 社の測定試薬を使用して行い，さらに54例については同一検体で尿中 trypsinogen activation peptide（TAP）濃度の測定も行った。

今回，入院時における重症度別および成因別に急性膵炎患者尿中の trypsinogen-2 濃度を比較検討す

るとともに尿中 TAP 濃度との関連性を調べた。なお、重症度判定は厚生労働省の重症度判定基準 (1990年) を用いて行った。

結 果

1) 患者背景 (表 1)

重症は22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44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26例 (39.4%)、胆石性25例 (37.9%) その他が15例 (22.7%) であり、アルコール性と胆石性はほぼ同数であったが、重症はアルコールが26例中13例 (50%)、胆石性が25例中6例 (24.0%) とアルコール性が多かった。

2) 入院時における尿中 trypsinogen-2 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 trypsinogen-2 濃度は、 $729.6 \pm 83.1 \mu\text{L/L}$ (中央値 $954.1 \mu\text{L/L}$) であるのに対して、中・軽症例では $247.8 \pm 30.7 \mu\text{L/L}$ (中央値 $38.9 \mu\text{L/L}$) であり、両群間には統計学的に Mann-Whitney U 検定で有意差 ($p < 0.0001$) が認められた (図 1)。

② 重症度別成因による尿中 trypsinogen-2 濃度

成因による尿中 trypsinogen-2 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 trypsinogen-2 濃度を比較検討したが、有意差はみられなかった (図 3)。

③ 重症度判定、重症化予知のマーカーとしての感度、特異度

図 2 に重症度診断の正診率をもとめるため、尿中 trypsinogen-2 濃度の ROC 曲線を示す。cut-off 値を286.7とすると、感度72.7%、特異度71.4%に、253.0では各々 77.3%、69.0%であった。

3) 尿中 trypsinogen-2 濃度と尿中 TAP 濃度との関連性

同一検体で尿中 TAP と trypsinogen-2 濃度が得られた54例を対象に両者の相関を調べてみると、両者間には有意の相関がみられた (図 4)。

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

表 1. 患者背景 (成因)

	重症		中・軽症	
アルコール	26 (39.4%)	13 (50%)	13 (50%)	
胆石	25 (37.9%)	6 (24%)	19 (76%)	
その他	15 (22.7%)	3 (20%)	12 (80%)	
合計	66	22	44	

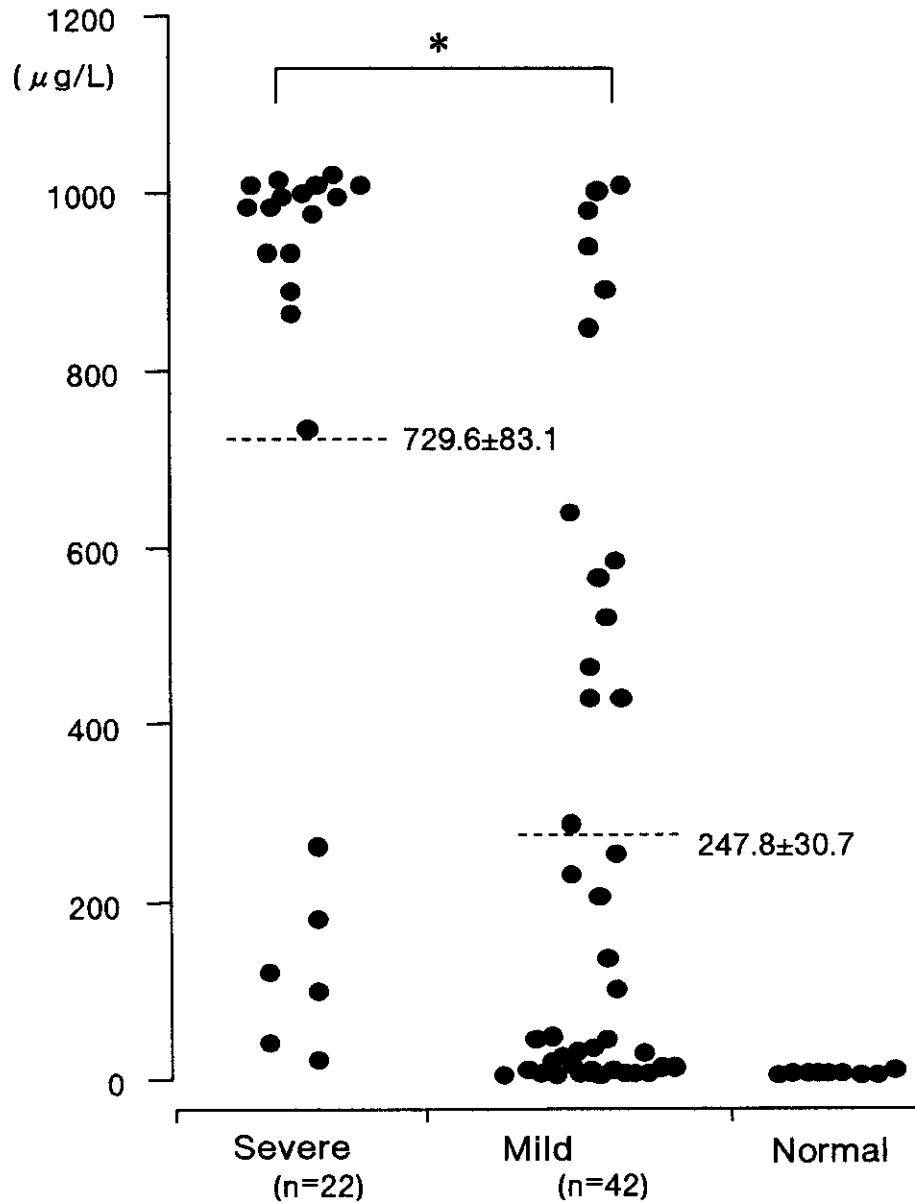


図1. 重症度別にみた入院時での尿中 trypsinogen-2 濃度

の際に最初の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が重症急性膵炎の新しいマーカーとして期待されている。膵炎発症の際には、血中・尿中にトリプシン活性化の関連マーカーとして trypsinogen, TAP さらに trypsin (血中では不活性型として) が漏出される。通常 trypsinogen は主に十二指腸内で enteropeptidase により trypsin と TAP に分解されることから、膵炎時の trypsinogen 漏出の程度をとらえることは、トリプシン活性化の程度を TAP よりもさらに前段階の状態、より直接的にとらえるといえる。trypsinogen には1, 2, 3, 4aがあるが、血清中では3, 4aは微量で、通常は trypsinogen-1 が trypsinogen-2 より高濃度とされている¹⁾。しかし、急性膵炎の際には trypsinogen-2の方が顕著に上昇し、しかも尿細管での再吸収率が trypsinogen-1より低いため尿中に高濃度の trypsinogen-2が排出されるとされ、これを測定することがトリプシン活性化の程度を反映して重症度診断に有用ではないかと考えられている。

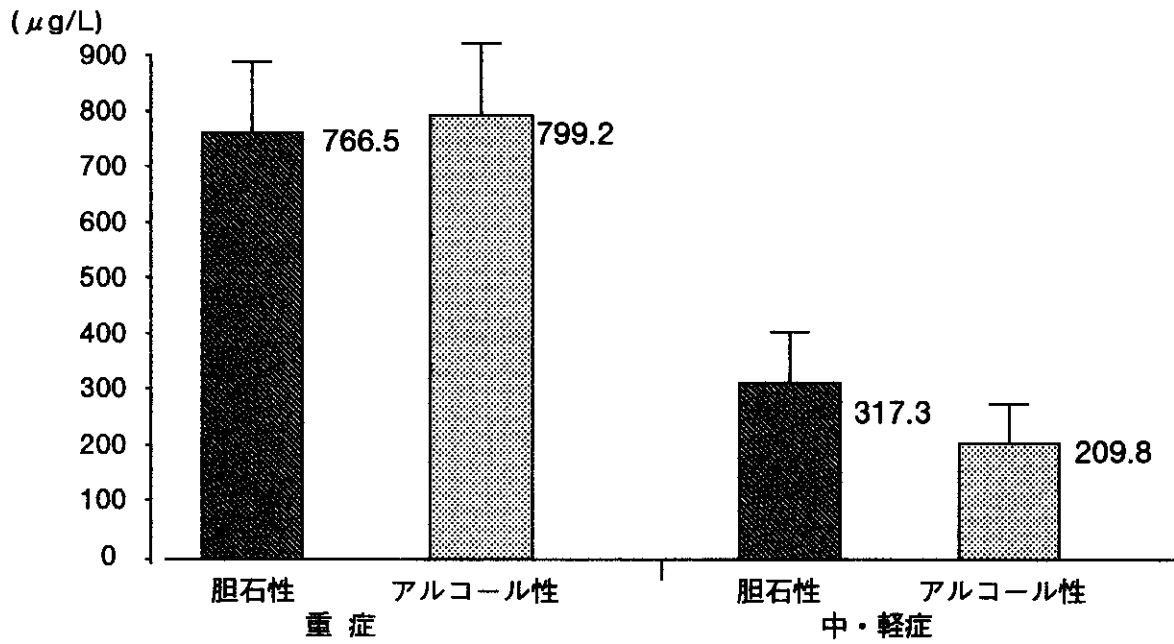


図2. 重症度, 成因による尿中 trypsinogen-2 濃度

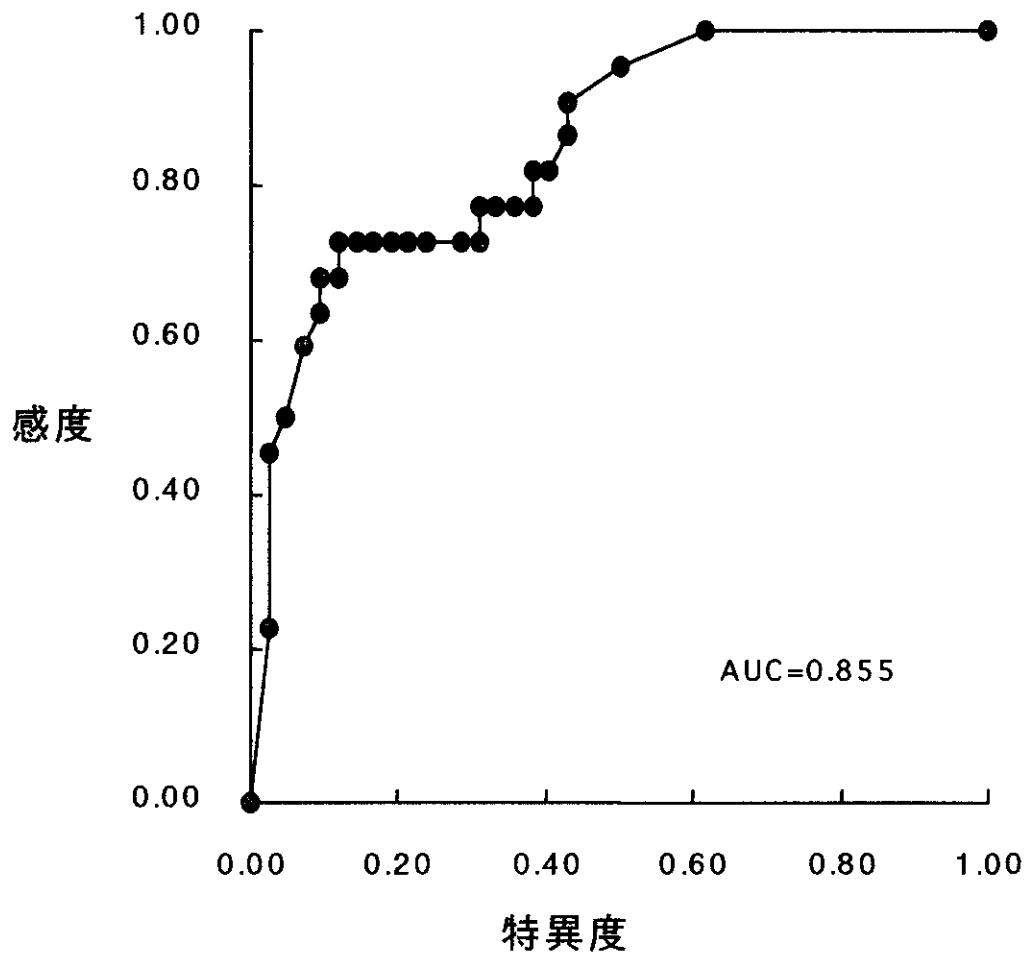


図3. 入院時の尿中 trypsinogen-2 濃度による重症度判定の感度, 特異度 (ROC 曲線)

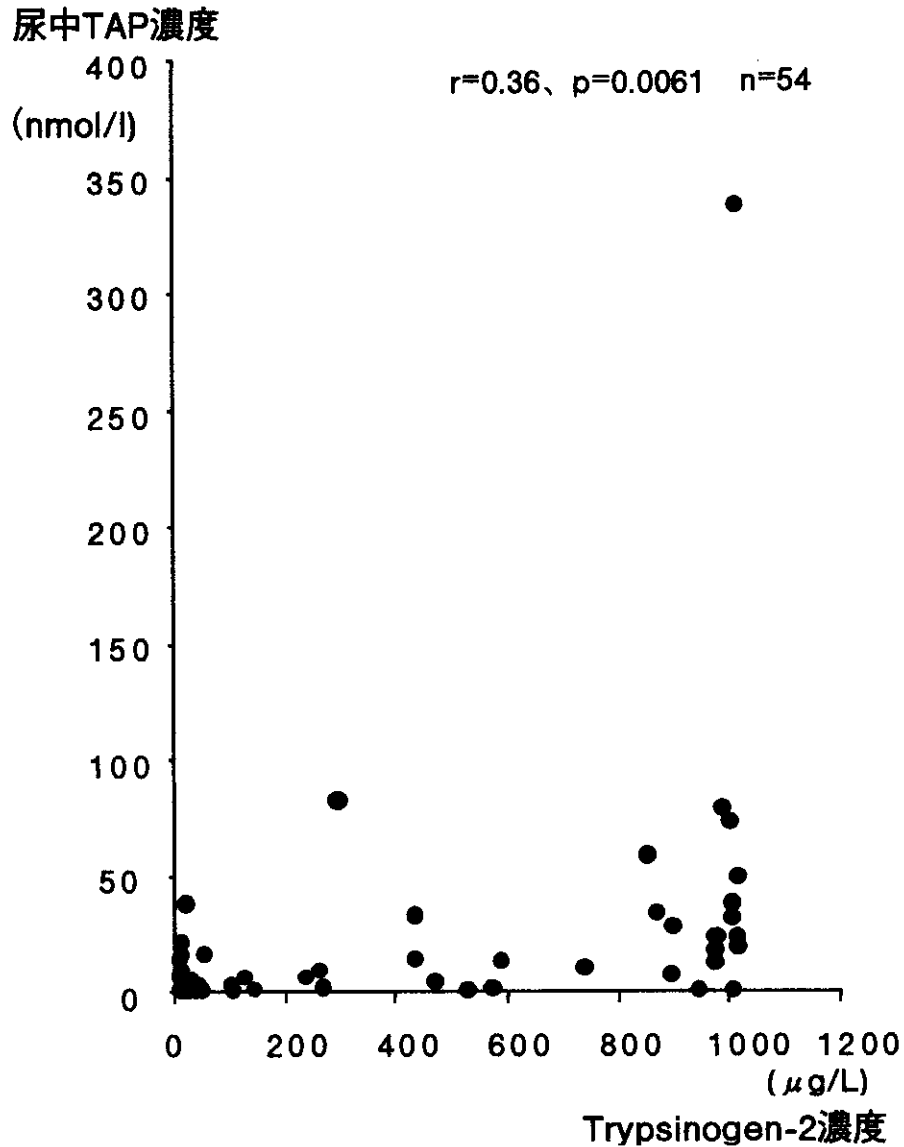


図4. 尿中TAPとtrypsinogen-2濃度の相関関係

尿中TAP濃度の測定が発症早期の重症度診断に有用であることが報告^{2,3)}されているが、尿中trypsinogen-2濃度もまた急性膵炎の際には非常に発症早期に急速に上昇するとされ⁴⁾、しかも重症例では軽症例に比較して著明に高値を示すことも報告⁵⁾され、尿中TAP濃度と同様に発症早期における重症度判定に対しての有用性が示唆されている。今回の我々の研究においても、入院時の尿中trypsinogen-2濃度は中等・軽症例に比べ有意に上昇を示していることから、発症早期の段階での重症度診断、重症化予知のマーカーになり得ると考えられた。また、尿中trypsinogen-2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る。

また尿中TAP濃度と同様に、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も考えられ、重症例ではしばしばみられる腎機能障害との関連も検討する必要がある。同じトリプシン活性化関連マーカーであることから十分に予想されることであるが、尿中

trypsinogen-2濃度とTAP濃度には有意の相関関係がみられた。このため両者の有用性の比較には、今後測定方法の簡便性を考慮した上で、さらに症例数の蓄積とともに経時的な変化の検討など詳細な検討が必要と思われる。なお、尿中TAP濃度が急速に上昇後、速やかに低下するのに対し、尿中trypsinogen-2濃度はより長期にわたって高値が持続するとされ、今後経時的な変動に関して検討する必要があると思われる。

ま と め

入院時の尿中trypsinogen-2濃度は、中等症ならびに軽症例に対して重症例で有意に上昇していたことから、発症早期の段階での重症度判定、重症化予測に有用であることが示唆された。

参 考 文 献

- 1) Itkonen O, Koivunen E, Hurme M, et al. Time-resolved immunofluorometric assays for trypsinogen-1 and 2 in serum reveal preferential elevation of trypsinogen-2 in pancreatitis. *J Lab Clin Med* 1990; 115: 712-8.
- 2) Gudgeon AM, Heath DL, Hurley P, et al. Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis. *Lancet* 1990; 335: 4-8.
- 3) Tenner S, Fernandez-del Castillo C, Warshaw A, et al. Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts severity in patients with acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1997; 21: 105-10.
- 4) Kempainen E, Hedstrom J, Puolakkainen P, et al. Increased serum trypsinogen-2 and trypsin-2- α -1-antitrypsin complex values indentify endoscopic retrograde cholangiopancreatography induced pancreatitis with high accuracy. *Gut* 1997; 41: 690-5.
- 5) Hedstrom J, Saino V, Kempainen E, et al. Urine trypsinogen-2 as marker of acute pancreatitis. *Clin Chem*. 1996; 42: 685-90.

重症急性膵炎における免疫機能解析と治療への応用

研究報告者 小 泉 勝

塩釜市立病院内科

共同研究者 佐 藤 晃 彦 下瀬川 徹

東北大学消化器病態学

要旨：急性膵炎患者の末梢血単球における HLA-DR 発現を検討した。入院時の HLA-DR 発現率は重症度と相関していた。低発現が遷延した症例は、その後の経過中に敗血症を続発した。一方、発症 2 週目までに発現が回復した症例は予後良好であった。末梢血単球の HLA-DR 発現が、入院時の重症度判定や敗血症続発の予知指標として有用である可能性が示唆された。

背景と目的

重症急性膵炎における感染症の続発は、生命予後を規定する大きな要因であるが未だ克服されていない。また、現状では、感染症続発のリスクを評価しうる指標も確立されていない。重症急性膵炎時には、末梢血リンパ球数の減少や単球のサイトカイン産生能の低下が報告されており^{1,2)}、感染発症機序には、患者自身の感染防御能の低下も関与するものと推測される。

単球マクロファージ系細胞は、貪食、サイトカイン産生、抗原提示などの多彩な機能により免疫系において重要な役割を果たしている³⁾。これらの細胞表面に発現する major histocompatibility complex (MHC) class II 分子は、リンパ球への抗原提示を介して免疫応答の方向性を決定する。MHC-class II 分子のひとつである human leukocyte antigen (HLA)-DR は、通常は末梢血単球の80%以上に発現しているが、一方、術後患者や広範熱傷患者では発現が著明に低下しており、その発現率は敗血症の続発や生命予後を反映すると報告されている⁴⁻⁶⁾。

今回、我々は急性膵炎患者について末梢血単球の HLA-DR 発現を測定し、その後の経過との関連について検討した。

方 法

対象：1999年3月から2001年2月までに急性膵炎の診断にて東北大学医学部附属病院で加療を受けた64症例を対象とし、以下の検討を行った。白血病、悪性腫瘍を合併した症例は除外した。

性別：男42例、女22例

年齢：平均52.5歳 (21~87歳)

入院時重症度 (厚生省判定基準)：重症26例、中等症18例、軽症20例

成因：アルコール25例、胆石13例、その他26例 (特発性、高脂血症、ERCP/EST)

方法：入院時 (発症 3 日以内)、発症 1 週目、2 週目に静脈より採血した。発症 1 週の時点で感染徴候 (37℃以上の発熱、あるいは末梢血白血球数 10,000/mm³以上) を認めた症例については、血

液培養検査（一般細菌，真菌）を施行し，陽性例を敗血症と診断した。血液培養検査は感染徴候が消失するまで週1回繰り返し施行した。全例に抗生剤投与と蛋白分解酵素阻害剤の投与を行った。重症例と膵実質壊死を認めた症例に対しては，動注療法を施行した。

単球の HLA-DR 発現：採取した末梢血をフローサイトメトリーにより前方散乱光と側方散乱光で展開後，Fluorescein-isothiocyanate (FITC)-labeled CD14抗体，phycoerythrin (PE)-labeled HLA-DR，RPE-Cy 5-labeled CD45抗体を用いて，CD14陽性，CD45陽性細胞における HLA-DR

表 1 Characteristics of 64 patients with acute pancreatitis

	Total n=64	Severe n=26	Moderate n=18	Mild n=20
Age (years) (mean(range))	52.5 (21-87)	50.2(21-87)	54.1(22-79)	54.1 (23-84)
Sex(Male:Female)	42:22	18:8	14:4	10:10
Etiology				
Alcoholic	25	10	10	5
Biliary	13	5	4	4
Other or unknown	26	11	4	11
Ranson score (median)	3	6	3	2
APACHE-II score (median)	10	14	8	7
Sepsis (number)	6	6	0	0
Mortality (%)	3.1	23.1	0	0

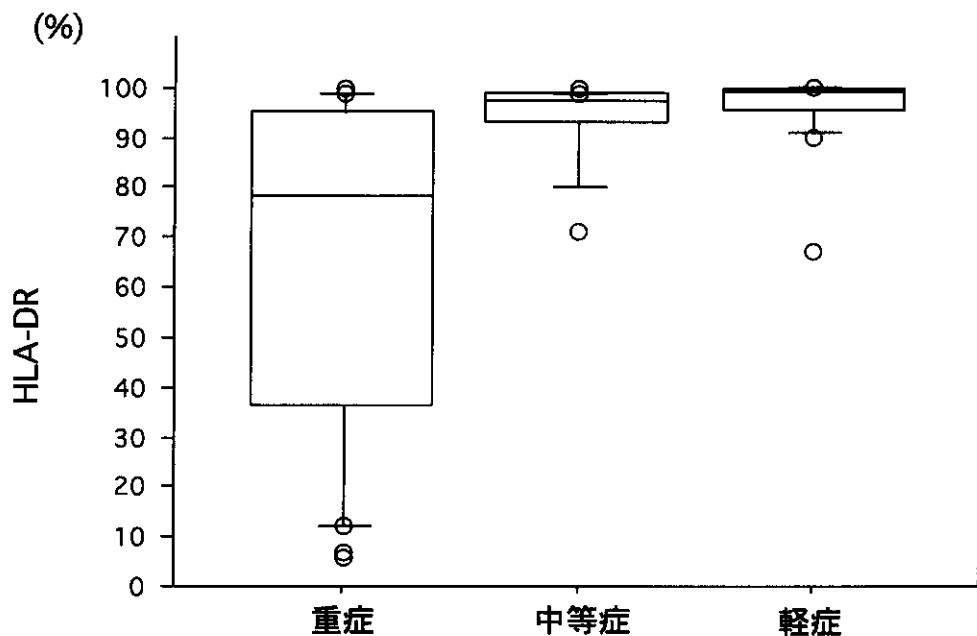


図 1 入院時の末梢血単球 HLA-DR 発現率と重症度

箱ひげ図は，90% パーセンタイル，75% パーセンタイル，中央値，25% パーセンタイル，10% パーセンタイルを表示した。入院時の末梢血単球における HLA-DR 陽性細胞の比率は重症群で低値であり，重症度と相関した (Pearson's correlation coefficient：相関係数 0.50, $P < 0.0001$)。

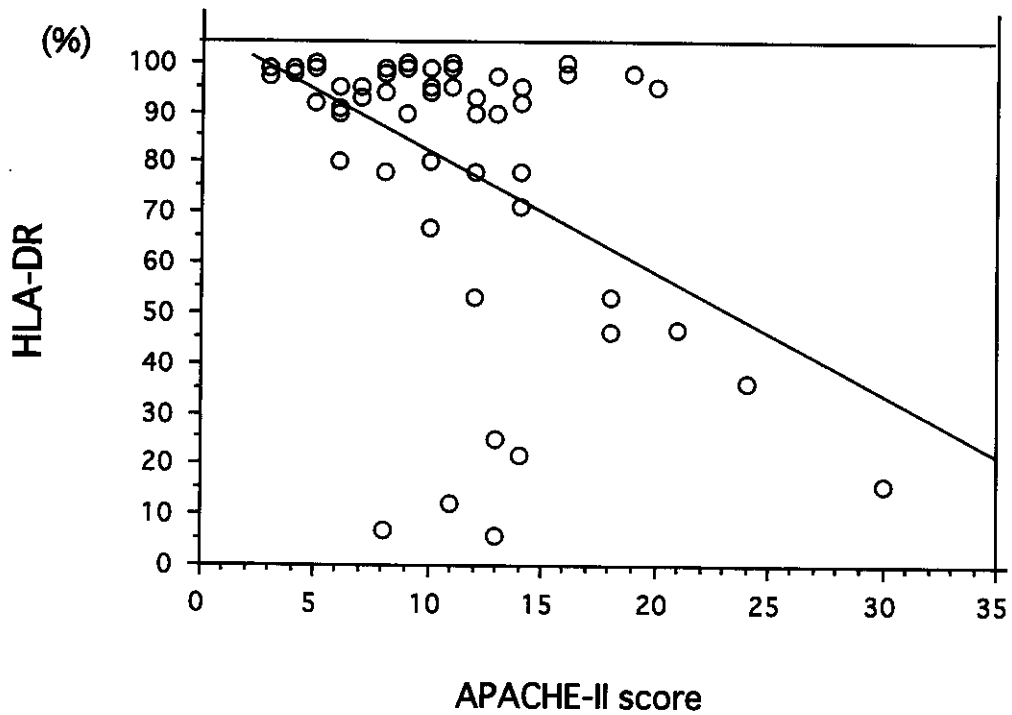
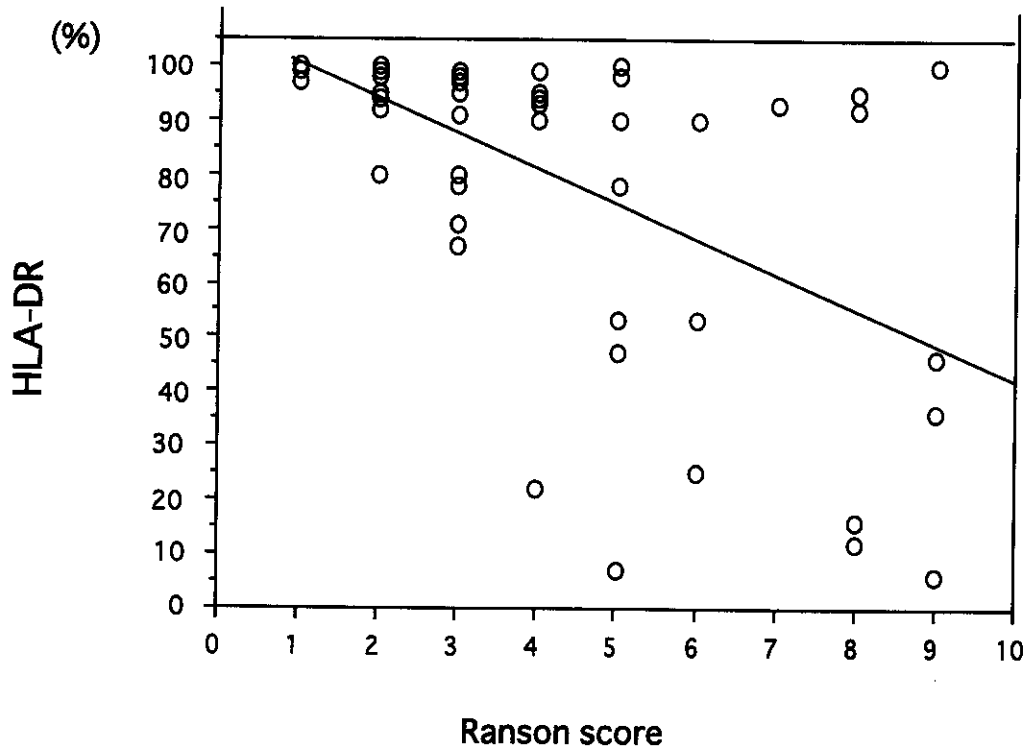


図2 入院時の末梢血単球 HLA-DR 発現率と Ranson score, APACHE-II score 相関関係を Pearson's correlation coefficient を用いて検定した。末梢血単球における HLA-DR 陽性細胞の比率は, Ranson score (相関係数 -0.57 , $P < 0.0001$), APACHE-II score (相関係数 -0.51 , $P < 0.0001$) と負の相関を示した。

陽性細胞の比率を評価した。

結 果

経過中6例が敗血症を続発し（発症3週目2例, 4週目3例, 3週目1例）, うち2例が死亡した（Table 1）。起 因 菌 として *Staphylococcus aureus*（4例）, *Pseudomonas aeruginosa*（4例）, coagulase negative *Staphylococcus*（2例）, *Escherichia coli*（1例）, *Enterococcus*（1例）, *Candida albicans*（2例）が分離された。

入院時の末梢血単球のHLA-DR発現率は重症群で低値を示し（Fig.1）, 重症度と相関した（相関係数0.50, $P < 0.0001$ ）。また, Ranson スコア, APACHE-II スコアと負の相関を示した（Fig.2）。末梢血単球におけるHLA-DR陽性細胞の比率が入院時に80%以下を呈した症例は重症: 12/26例, 中等症: 5/18例, 軽症: 0/20例であり, このうち経過中に発現を回復した症例は予後良好であった。敗血症を続発した6症例は, 発症2週時点においても低発現が遷延していた（Fig.3）。

末梢血単球におけるHLA-DR陽性細胞の比率について, ROC curve に基づきカットオフ値を60%と設定した場合, 敗血症続発に対する感度/特異度は, 入院時に100%/91.3%と高く, 更に発症7日め

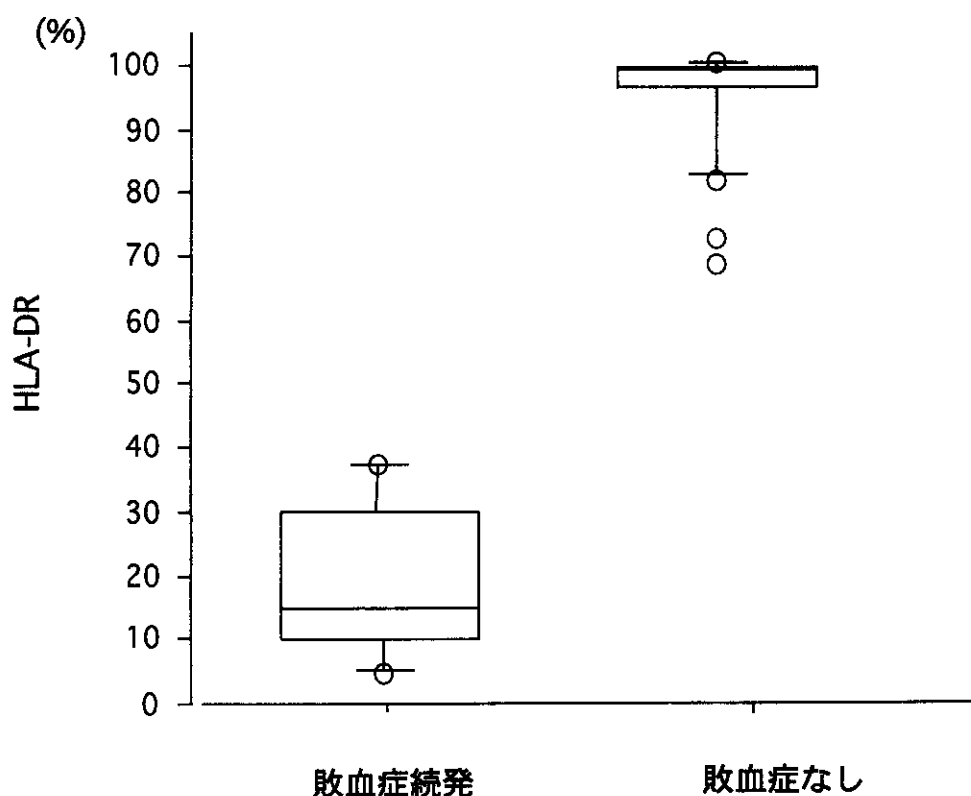


図3 発症14日後における末梢血単球 HLA-DR 発現率

箱ひげ図は, 90%パーセンタイル, 75%パーセンタイル, 中央値, 25%パーセンタイル, 10%パーセンタイルを表示した。末梢血単球HLA-DR発現は敗血症続発群で有意に低値を示した（Mann-Whitney U test: $P < 0.0001$ ）。

に100%/93.2%, 発症14日めに100%/98.2%と, 経時的に測定することにより予知指標としての有用性が向上する可能性が示唆された。

考 察

重症急性膵炎における敗血症の続発は生命予後を規定する大きな要因であり, その対策が急務である。急性膵炎患者につき末梢血単球の HLA-DR 発現を検討すると, 入院時の発現率が重症例で低下しており, 敗血症続発症例ではその後も HLA-DR 発現率の低下が遷延していた。末梢血単球 HLA-DR 発現は, 敗血症続発や生命予後の有用な予知指標となりうる可能性が示唆された。

参 考 文 献

- 1) Curley 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.
- 2) Satoh A, Shimosegawa T, Masamune A, et al. Ascitic fluid of experimental severe acute pancreatitis modulates the function of peritoneal macrophages. *Pancreas* 1999; 19: 268-75.
- 3) Muller Kobold AC, Tulleken JE, Zijlstra JG, et al. Leukocyte activation in sepsis: correlations with disease state and mortality. *Intensive Care Med* 2000; 26: 883-92.
- 4) Volk HD, Thieme M, Heym S, et al. Alterations in function and phenotype of monocytes from patients with septic disease-predictive value and new therapeutic strategies. *Behring Inst Mitt* 1991; 88: 208-15
- 5) Giannoudis PV, Smith RM, Windsor AC, Bellamy MC, Guillou PJ. Monocyte human leukocyte antigen-DR expression correlates with intrapulmonary shunting after major trauma. *Am J Surg* 1999; 177: 454-9.
- 6) Sachse C, Prigge M, Cramer G, Pallua N, Henkel E. Association between reduced human leukocyte antigen (HLA)-DR expression on blood monocytes and increased plasma level of interleukin-10 in patients with severe burns. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 193-8.

厚生労働省重症度判定基準項目単独および2種類の 組み合わせ（ペア）と重症急性膵炎の 死亡リスクの関連：EBMに立脚した検討

研究報告者 野田 愛司

愛知医科大学第三内科

共同研究者 村山 英生 泉 順子 太田 美樹子

要旨：急性膵炎の厚生労働省重症度判定基準項目の単独および組み合わせと重症急性膵炎の死亡リスクとの関連を1996年の集計報告を用いて検討した。死亡例と生存例において、①項目は単独8項目、②項目は単独8項目および2項目の組み合わせ（ペア）の陽性例数から死亡リスク比（RR）を算出した。①項目では、BEとBUNまたはCrに死亡RRに有意差は認められなかった。②項目単独ではPlatのみ、ペアでは組み合わせでの出現回数と点推定値の高さから、Plat + LDH(LDH + Plat)（± α 項目）がもっともよく死亡リスクを反映した。その他のペアでは、LDH + PT（± α 項目）もよく死亡リスクを反映した。すなわち、LDHと凝固・線溶系因子を含む組み合わせは死亡リスクの判定に有用である。①項目のBEとBUNまたはCrの結果は予想外であり、今後最新の集計結果を用いて再検討する必要がある。

はじめに

わが国における重症急性膵炎の死亡率は依然として高い。1987年の全国調査では30%であり¹⁾、1996年の調査でも27%である²⁾。急性膵炎診療の第一歩は発症早期の重症度の判定であり、これによって適切な治療法が選択され、ひいては救命率の向上につながる。重症度と予後を的確に判定する単一ないし複数のマーカーがない現状では、種々の臨床症候や検査所見から総合的に判定する方法しかない。厚生省判定基準は簡単であり、有用であるが、検討すべき問題点も残されている。例えばこの判定基準の予後因子の①項目や②項目は各々が同等に扱われているが、単独と組み合わせで、予後判定に差があるか否かという問題である。今回、この点に関して死亡をエンドポイントとして、EBMの手法の1つであるリスク比（risk ratio, RR）を用いて検討した。

方 法

1. Data source：1996年の厚生省（当時）研究班構成施設を対象とした調査報告を用いた²⁾。
2. 対象：重症急性膵炎140例。うち、死亡36例、生存104例。
3. 異常項目：予後因子①項目と②項目について、各々8項目単独および②項目の2項目の組み合わせ（ペア）での異常項目を検討した。②項目の2項目の組み合わせでは、2項目のみの組み合わせはきわめて少なかったため、単独で有意であった1項目と他の1項目の全組み合わせを行った。すなわち、1ペアには、単独有意1項目+他の1項目のみの場合と単独有意1項目+他の1項目を含む3項目以

上（以下， $\pm \alpha$ 項目と記す）の異常を示す場合とがあった。なお，症例によって一方の項目が欠損している場合は，欠損のある方の例数をペア例数とした。また，発症あるいは入院後48時間以上経過している症例は，今回の検討から除外した。

4. RR：死亡例と生存例での各項目単独およびペア例数から，RR を算出した^{3,4)}。RR の点推定値と95% 信頼区間（confidence interval, CI）から，null value（RR = 1）を基準として死亡リスクに有意差があるか否かを判定した⁵⁾。

結 果

1. ①項目の死亡 RR（図1）

①項目の8 予後因子の RR を，点推定値の高い順に図示した。BE と BUN または Cr の2 因子には有意差が認められなかった。呼吸困難とショックの点推定値は3 以上であった。

2. ②項目単独の死亡 RR（図2）

8 予後因子のうち，単独で有意差が認められたのは血小板数（Plat）のみであった。

3. ②項目ペアの死亡 RR（図3）

種々のペアでの死亡 RR の検討から，有意差の認められたペアのみを図に示した。10ペアのうち出現回数の多いのは空腹時血糖（FBS）が5 回，Plat が4 回，LDH と総蛋白（TP）がともに3 回，プロトロンビン時間（PT）が2 回，カルシウム（Ca），PaO₂，およびCT が1 回であった。

点推定値のレベルでは Plat + LDH が3 以上ともっとも高く，Plat + TP，LDH + PT，LDT + FBS および TP + PT が2 以上であった。

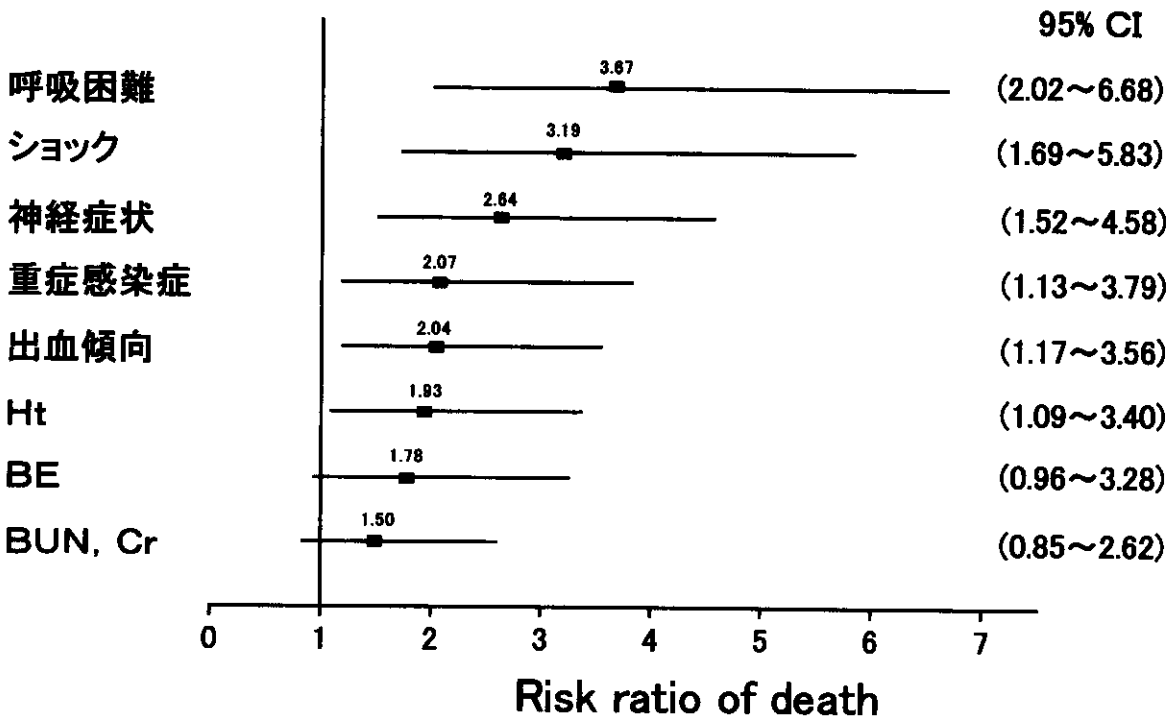


図1. 厚生労働省重症度判定基準①項目における死亡リスク比

■は点推定値，横線は95%信頼区間，リスク比1.0は null value を示す。

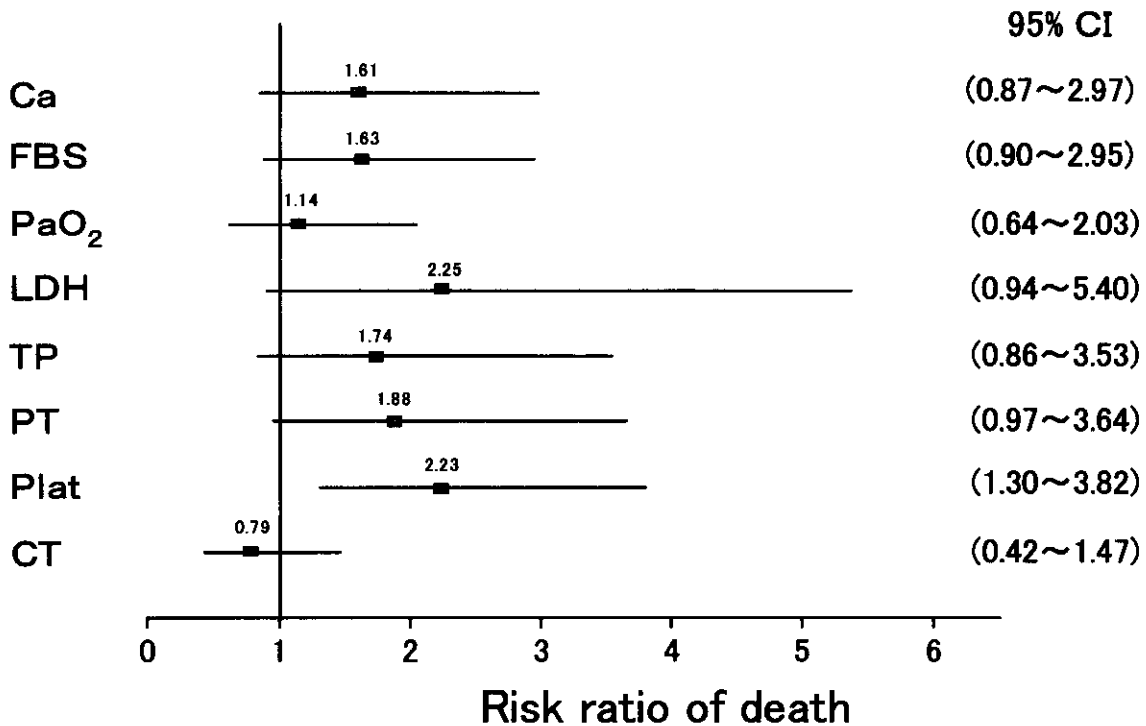


図2. 厚生労働省重症度判定基準②項目単独8項目における死亡リスク比
 ■は点推定値, 横線は95%信頼区間, リスク比1.0は null value を示す。

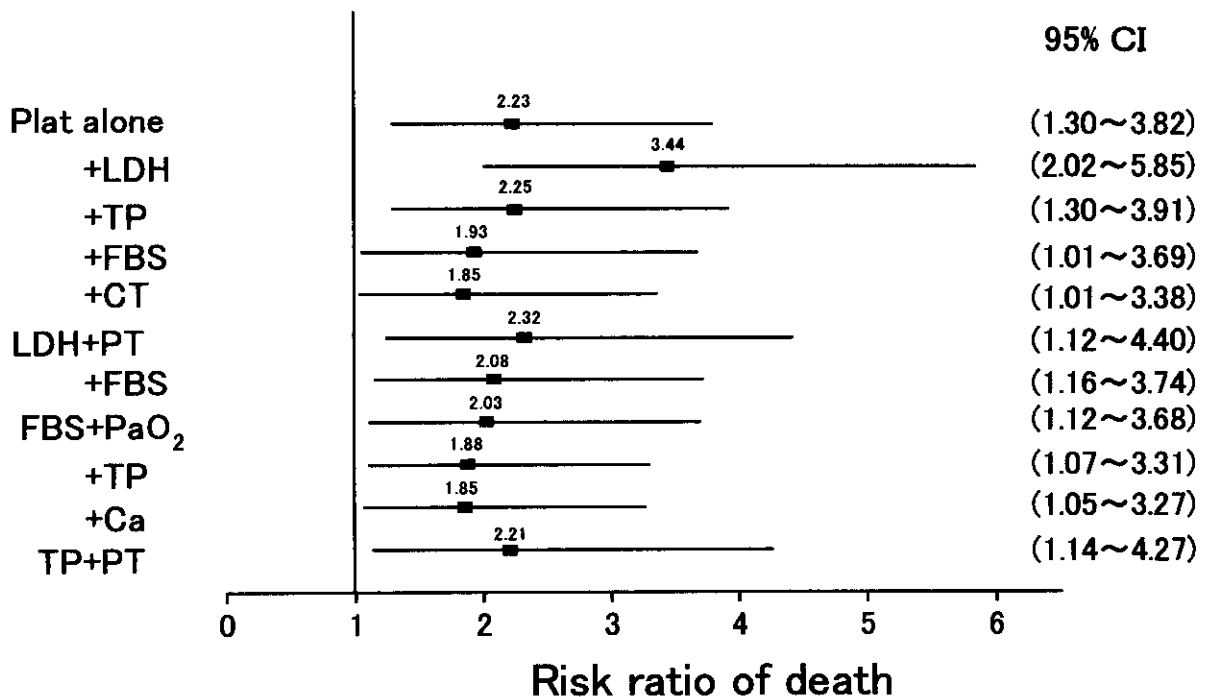


図3. 厚生労働省重症度判定基準②項目の2項目組み合わせ(ペア)における死亡リスク比
 ■は点推定値, 横線は95%信頼区間, リスク比1.0は null value を示す。ペアの実際は2項目±α項目(本文参照)。

考 案

厚生省（当時）難治性膵疾患研究班によって1990年に重症度判定基準が作成され、翌年にそれが報告された。臨床徴候や所見が陽性である症例のうち、致死率が約40%の項目を①項目、約30%の項目を②項目と定めた。②項目が2項目陽性になると致死率が約40%になることを勘案して、①項目が1つ以上、あるいは②項目が2つ以上陽性の場合を重症急性膵炎とするとした。予後因子を2種類に分けたために、予後判定や治療法の選択などの検討に項目数のみでは複雑かつ不便であるので、①項目を2点、②項目を1点としてスコア化がなされ、現在種々の検討がなされている。

頭書に述べたごとく、①項目と②項目において各項目を同等に扱って良いか否かの吟味がなされていない。今回の検討では①項目のうち、BEとBUNまたはCrには死亡RRに有意差が認められなかった。これらの体液バランスや酸塩基平衡異常、あるいは腎機能障害の指標になる因子が死亡リスクの判断に必ずしも有用ではないという結果は予想外であった。一方、②項目においては、単独では凝固系の異常の指標になるPlatのみが、ペアでは点推定値の高さと出現頻度の両者らPlat + LDH(LDH + Plat)（± α 項目）がもっとも死亡リスクを反映するという結果であった。また、LDHと線溶系の指標であるPTのペアも有用であった。

上田らは、厚生労働省の予後因子の他に、リンパ球とCRPを加え、予後（死亡）、感染および臓器障害の3種類のエンドポイントに関して有意差のある因子を選別し、次にROCプロットから有用度の順位を決め、最後に3種類のエンドポイントにおいて上位3位以内に2回以上出現する因子を最重症度スコアとした⁵⁾。すなわち、CT grade V、LDH ≥ 900 IU/l、BUN ≥ 25 mg/d lの3因子を最重症度スコアとした。これは今回の私共の結果とは異なる結果であるが、エンドポイント設定の相違、対象症例の違い、さらには分析方法の相違などに起因すると推定される。しかし、LDHの有用性に関して一致している点が興味深い。今後、最新の全国集計をEBMの手法を駆使して分析すれば、急性膵炎の重症化予知に関する新たな結果が得られると思われる。

結 語

厚生労働省重症度判定基準の①項目単独と②項目単独および2項目の組み合わせ（ペア）と重症急性膵炎の死亡リスクとの関連について、RRを算出して検討した。①項目単独ではBEとBUNまたはCrが死亡リスクを反映せず、②項目単独ではPlatが、ペアではPlat + LDH(LDH + Plat)（± α 項目）とLDH + PT（± α 項目）が死亡リスクをよく反映した。

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. 難病・重症急性膵炎—診療の手引き— (監修 松野正紀), 東京: 医学図書出版, 1997: 13-7.
- 2) 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 (分科会長 小川道雄) 平成8年度研究報告書, 1997: 13-8.
- 3) Greenberg RS, Daniels SR, Flanders D, Eley JW, Boring JR III. Medical Epidemiology. Norwalk: Appleton & Lange, 1993.
- 4) Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based Medicine. How to Practice & Teach

EBM. New York : Churchill Livingstone. 1998.

- 5) 野田愛司, 泉 順子, 村山英生, 他. 各種重症度スコアリングスケールにおける重症急性膵炎の死亡リスクの検討: Evidence-based Medicine に立脚した死亡リスク比からのアプローチ. 膵臓 2000; 15: 151-6.
- 6) 上田 隆, 竹山宜典, 黒田嘉和. 重症急性膵炎の重症度判定基準と治療法の選択. 消化器科 1999; 29: 91-8.

各個研究Ⅱ

— 病態・重症化対策 —