

図4. CRPと血清アミロイド蛋白A (SAA) との相関

性期 (8.19 ± 2.39) が回復期 (3.58 ± 0.96) よりも有意に高かった。

考 察

CRPは厚生労働省の急性膵炎重症度診断基準の検査項目には含まれていないが、急性膵炎でもCRPは重症度の把握や評価に有用性は高いと考えられてきた³⁾。我々の検討結果からも、CRPの最高値は重症例と中等症例の間には有意差がみられ、重症度の把握の一助になりうると考えられた。しかし、CRPのピークは入院第3～4病日であり、早期の重症化マーカーとしては問題があると考えられた。IL-6は発症24～36時間後にピークを示すのに対して、CRPは36～48時間後にピークを示すという報告もある⁴⁾。

次に、CRPと α_1 分画蛋白との間には比較的良好な正の相関が認められたので、これらの蛋白は急性膵炎の炎症性マーカーとして実用可能と考えられた。一方、 α_2 分画のハプトグロブリンはCRPとの相関は弱く、 α_2 マクログロブリンに関しても、急性膵炎では活性化したトリプシンと複合体を形成して消費される⁵⁾ために負の相関関係にあると考えられた。したがって、急性膵炎においては一般の急性炎症のように α_2 分画蛋白の上昇は認められないものと推察された。また、SAAは慢性炎症に続発するアミロイドーシスで組織に沈着する組織アミロイドーシスの血中前駆体とされ、最近、SAAもCRPと同様にIL-6の刺激により肝細胞で産生される急性相反応蛋白であることが分かってきた⁶⁾。保険適応下で測定しうるSAAはCRPと最も良好な相関傾向が得られ、さらに、SAAはCRPよりも急性期の炎症を鋭敏に反映する傾向にあり、急性膵炎の病態の把握に有用と考えられた。

結 果

急性膵炎発症後の炎症性サイトカイン誘導に引き続くアルブミン低下とCRPをはじめとする急性相反応蛋白の上昇は重症度や病態と密接に関連している。

文 献

- 1) Leser HG, Gross V, Scheibenbogen C, et al. Elevation of serum interleukin-6 concentration precedes acute-phase response and reflects severity in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1991; 101: 782-5.
- 2) 右田俊介. 急性期蛋白と炎症. *臨床検査* 1985; 32: 160-6.
- 3) 山本正博. 急性膵炎の臨床診断と重症度判定—どのような急性膵炎が致死的なのか—. *外科治療* 1992; 80: 147-54.
- 4) Heath DL, Cruickshank A, Gudgeon M, et al. Role of interleukin-6 in mediating the acute phase protein response and potential as an early means of severity assessment in acute pancreatitis. *Gut* 1993; 34: 41-5.
- 5) 大谷秀樹: α_2 マクログロブリン—その機能と欠損症を中心として— *北里医学* 1992; 22: 313-8.
- 6) 山田俊幸: 血清アミロイド A (SAA) 蛋白. *臨床病理* 1990; 38: 249-54.

重症急性膵炎と糖質代謝異常

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 柳 町 幸 葛 西 伸 彦
丹 藤 雄 介 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，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があるかを検討した。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-1 β ，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- α ）（4）急性膵炎によるランゲルハンス島 β 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11年度研究報告書において，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し，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，（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，（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，などが糖質代謝異常に影響を与えている可能性を示唆した¹⁾。今年度は，重症急性膵炎時のインスリン，カウンターホルモンの分泌状態，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²⁾。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，サイトカイ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（糖尿病を有さない）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，各種カウンターホルモン，サイトカイン値などを経時的に分析できた2例（後期重症感染症併発例と非併発例）を

対象にした。

症例1 37歳 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250I/U、来院時血糖値は177mg/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165mg/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、インスリン持続静注法を施行した。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。

症例2 60歳 女性

本症例は総胆管結石陥頓が原因と考えられた重症急性膵炎である。平成12年2月上腹部、背部痛を主訴に弘前市立病院を受診。血清アミラーゼ10590I/Uと高値を認めたため急性膵炎と診断され入院したが呼吸状態の悪化を認め当科へ紹介となった。第3病日には急性膵炎重症度スコア13点（CT grade V）となり人工呼吸管理、CHDF、蛋白分解酵素阻害剤動注療法インスリン持続静注療法を施行した。その後仮性膵のう胞の形成を認めたが重症感染症の併発もなく軽快退院した。

結 果

(1) 急性膵炎時の血糖値の経時的变化について

重症急性膵炎時には、来院時から両例ともに著明な高血糖を示していた。入院後はインスリン静注療法を速やかに行い、血糖値は100mg/dl代にコントロールすることができた（図1）。

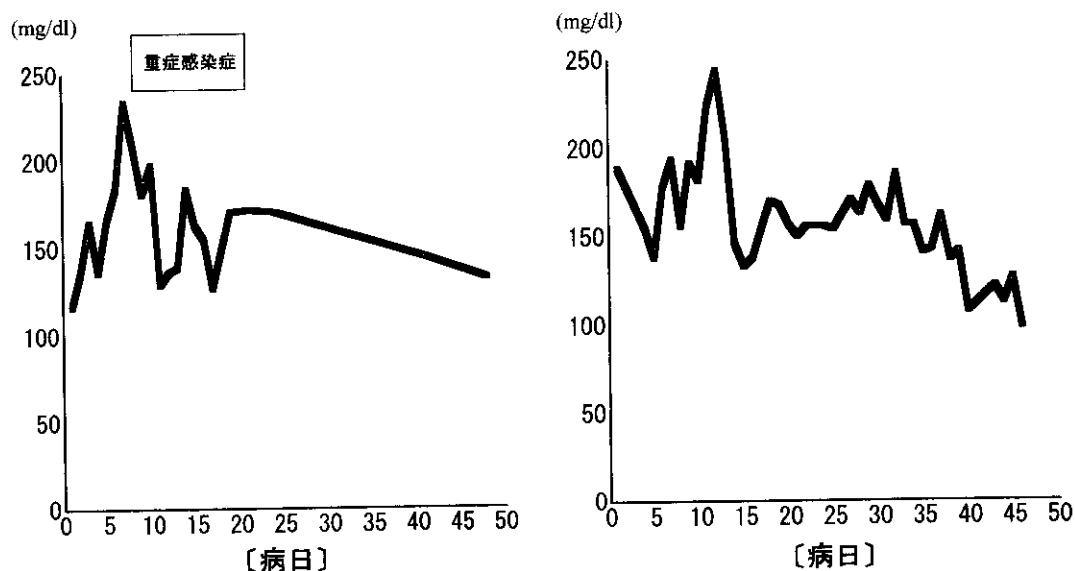


図1. 重症急性膵炎時の血糖値の経時的变化

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

血中 C-peptide は両例ともに、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 (6.4, 5.4 ng/ml)。しかし重症感染症の併発を認めた症例では感染症の発症とともに C-peptide の低下を認め (2.9ng/ml)、その後感染症の軽快に伴い C-peptide の再上昇を認めた (5.8ng/ml)。一方感染症の併発を認めなかった例では C-peptide は高値を継続した (図 2)。

(3) 重症急性膵炎時の投与インスリン量の経時的变化について

インスリン投与量については急性膵炎重症度等によって異なると考えられるが、重症急性膵炎発症早

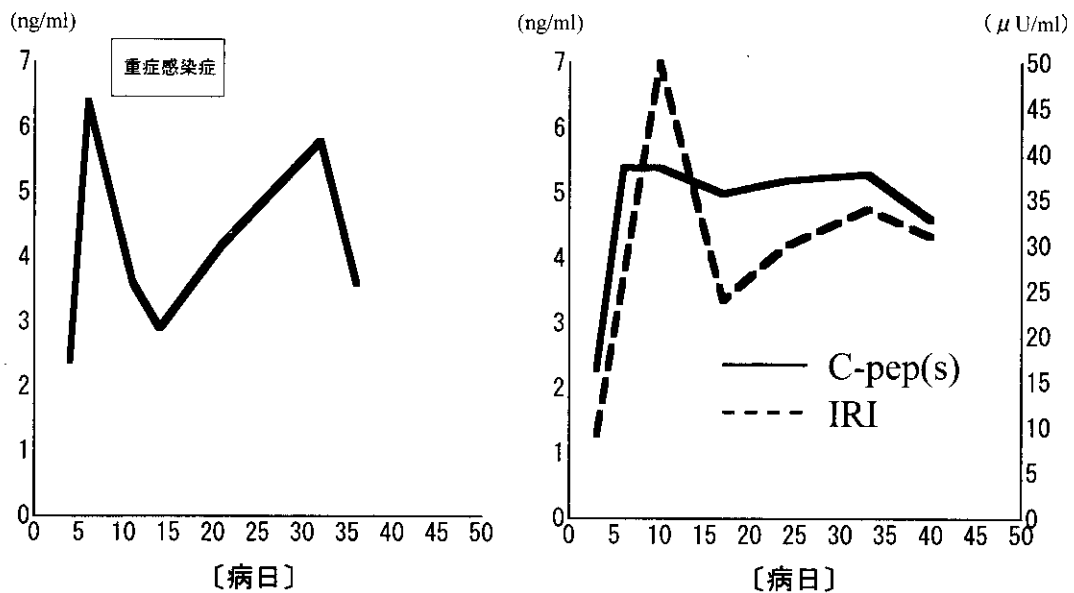


図 2. 重症急性膵炎時の C-peptide の経時的变化

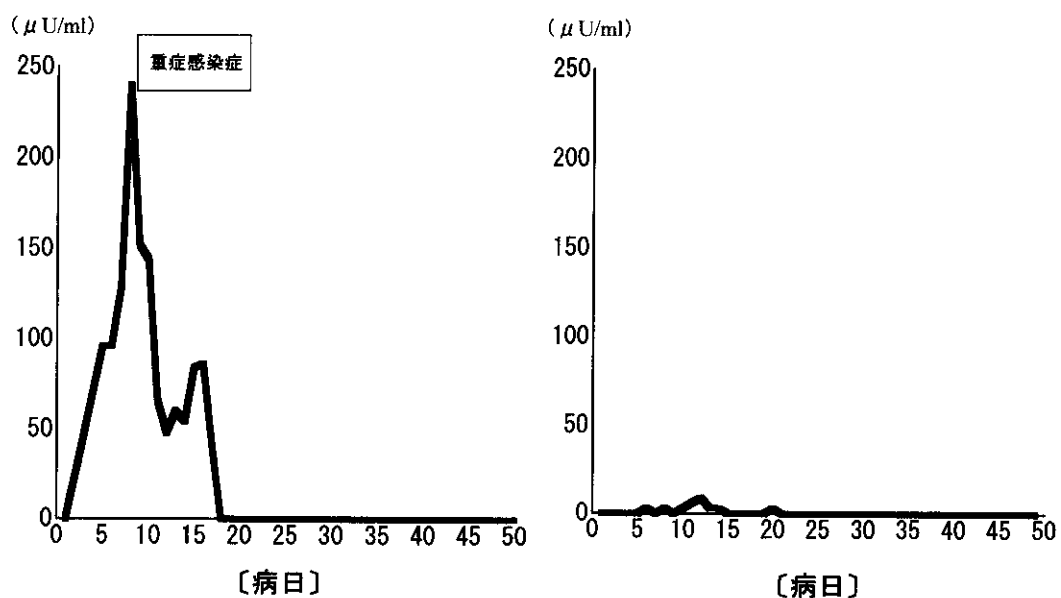


図 3. 重症急性膵炎時の投与インスリン量の経時的变化

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例ともに重症急性膵炎発症約7～10日後にピークを認め(240, 10単位/day), 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(86単位/day)(図3)。

(4) 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例ともに発症早期に最高値(860, 250pg/ml 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者に差は認めず、さらに重症感染症時にも再上昇は認めなかった(図4)。

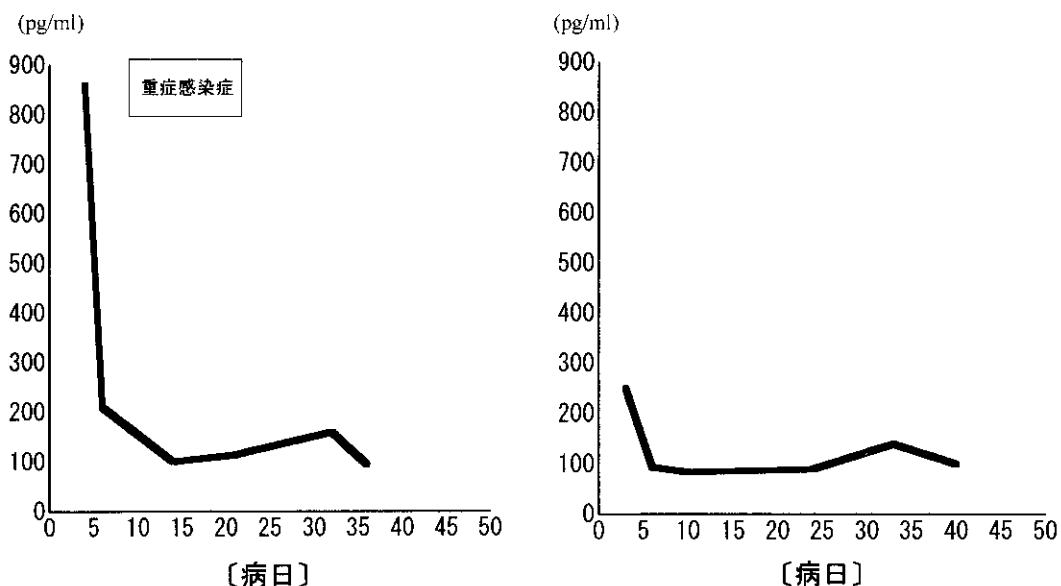


図4. 重症急性膵炎時のグルカゴンの経時的变化

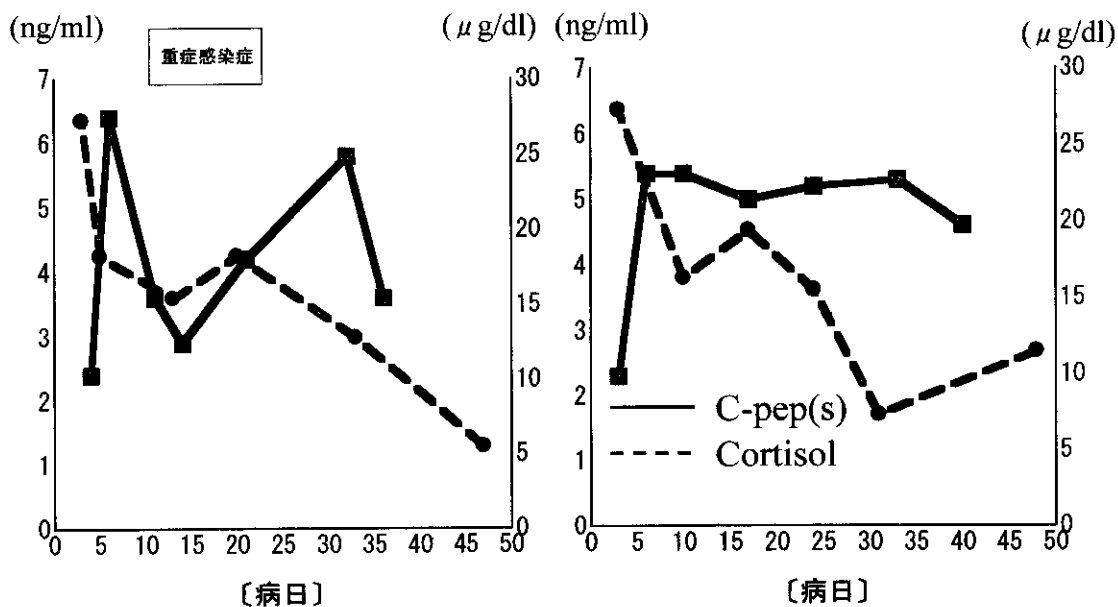


図5. C-peptide とコルチゾールの経時的推移

(5) 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グルカゴン値と同様に, 両例ともに発症早期に最高値 (27.2, 27.3 μ 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5)。

(6) 急性膵炎時の血中 IL-1 β 値と C-peptide の経時的变化について

血中 IL-1 β 値は両例ともに発症早期に高値 (1.76, 5.3pg/ml) を示した。感染症併発例では (重症

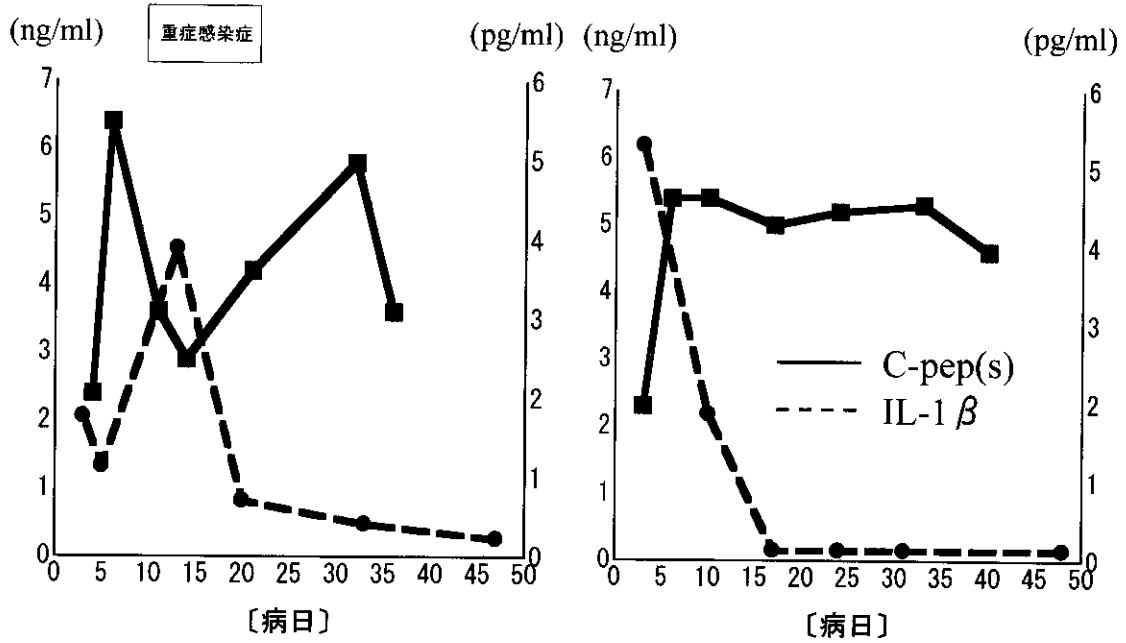


図6. C-peptide と IL-1 β の経時的推移

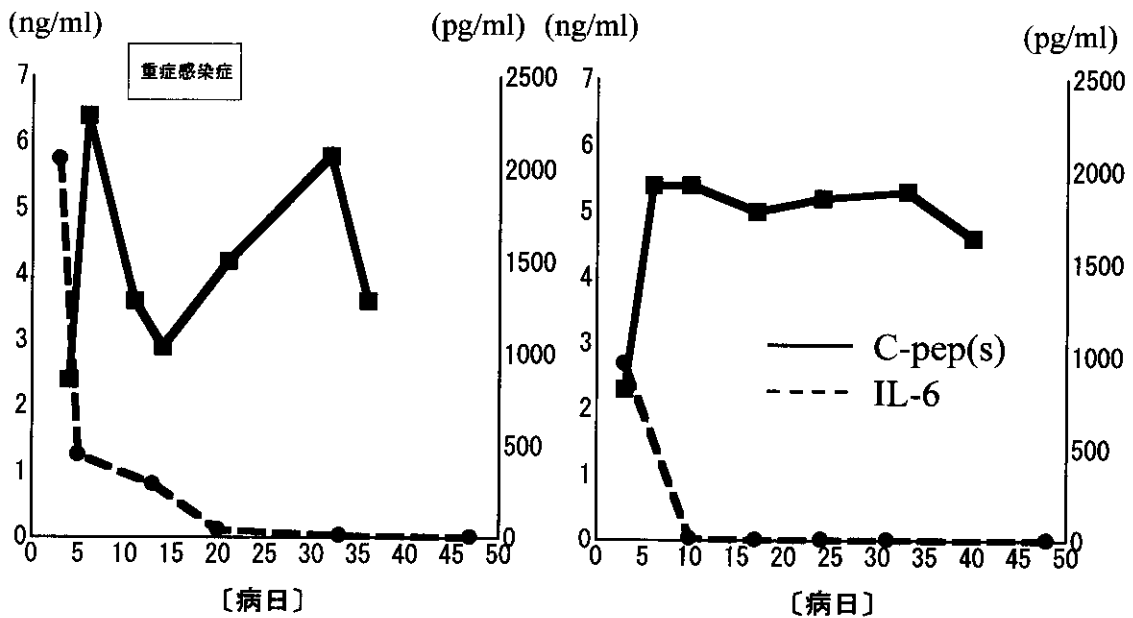


図7. C-peptide と IL-6 の経時的推移

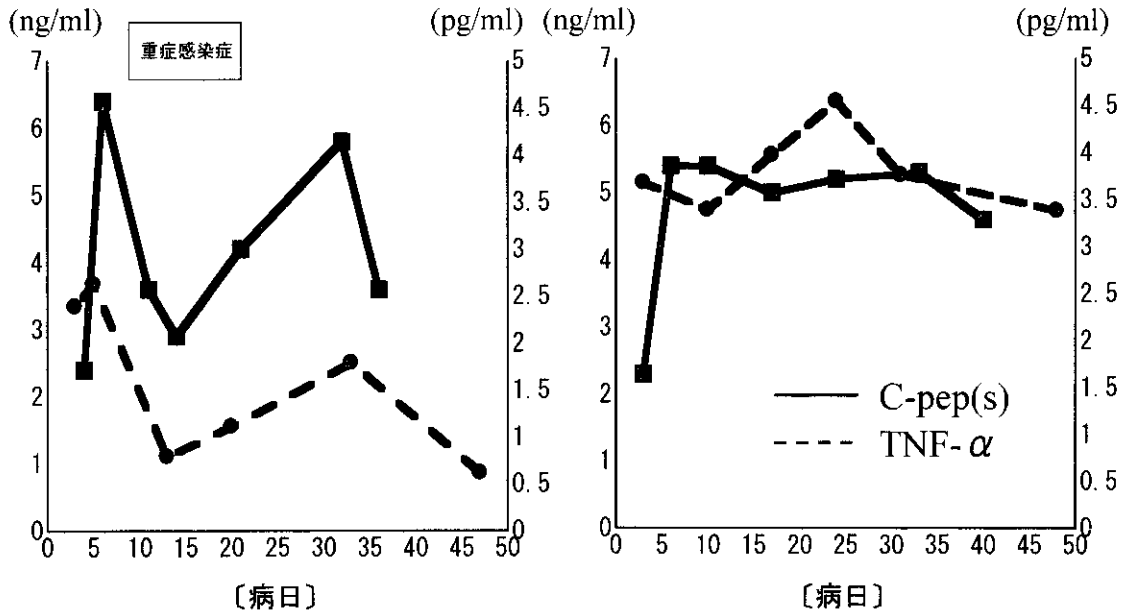


図8. C-peptide と TNF- α の経時的推移

急性膵炎発症後約12日後) その際に再上昇 (3.88pg/ml) を示し、その後徐々に低下した。一方感染症非併発例では急性膵炎の経過とともに低下した。IL-1 β 値と C-peptide は逆の変動を認めた (図6)。

(7) 急性膵炎時の血中 IL-6 値と C-peptide の経時的変化について

血中 IL-6 値は両例ともに発症早期に最高値 (2060, 960pg/ml) を示し、その後徐々に低下した。発症早期に限って言えば IL-6 値と C-peptide は逆の相関があるように思われた (図7)。

(8) 急性膵炎時の血中 TNF- α 値と C-peptide の経時的変化について

TNF- α 値は感染症併発例では、急性膵炎発症約5日後に最高値 (2.63pg/ml) を示した。その後、経過とともに一時低下したが、感染症併発後にやや遅れて再上昇 (1.79pg/ml) を示した。一方感染症非併発例では急性膵炎発症約5日後に最高値 (3.61pg/ml) を示し、その後高値を維持した。TNF- α 値は C-peptide と同様の変化を認めた (図8)。

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他の要因として (1) インスリン分泌 (供給量) の低下, (2) インスリン抵抗性, が考えられる。インスリン分泌の低下については, IL-1 β , IL-6 は高濃度 (生理的濃度) において膵 β 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いる^{3,4)}。今回の検討では IL-1 β , IL-6 は C-peptide と逆の相関を認めたことから, 重症急性膵炎におけるインスリン分泌に抑制的作用を与えている可能性も考えられた。また, インスリン分泌低下の原因として急性膵炎による膵ランゲルハンス島 β 細胞の破壊も考えられる⁵⁾。今回

提示しなかったが、重症急性膵炎死亡例の剖検において広範な膵壊死を認めた症例において膵組織を検討したところ、インスリン陽性細胞をほとんど認めなかった症例も存在していた。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 β 細胞障害⁴⁾が示唆された。インスリン抵抗性の面から考えると、両例ともに発症約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可能性が考えられた。今回提示した重症急性膵炎においてはC-peptideとTNF- α の変動が酷似していた。TNF- α 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⁶⁻⁸⁾。重症急性膵炎においては発症7日ごろにTNF- α が上昇していた。その機序としては炎症にマクロファージからの産生はもちろんのこと、膵逸脱膵酵素による脂肪細胞融解に伴い放出された可能性が推察された。またC-peptideおよび投与インスリン量も同様に増加しておりインスリン抵抗性が増大していたと推察された。さらに重症感染症（後腹膜膿瘍、嚢胞内感染）併発にやや遅れてC-peptideとTNF- α はともに上昇しており同様にインスリン抵抗性の増大が関与していると推察された。TNF- α 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- α 反応の指標として利用できないか検討が必要である。重症急性膵炎における糖質代謝異常については、急性膵炎早期においてはIL-1 β , IL-6によるインスリン分泌の抑制、TNF- α によるインスリン抵抗性の増大、カウンターホルモンによる血糖上昇の可能性が示唆された。急性重症膵炎後期（特に重症感染症を併発した際には）においてはIL-1 β によるインスリン分泌の抑制、TNF- α によるインスリン抵抗性の増大の可能性が示唆された。重症急性膵炎時の糖質代謝異常には各種サイトカイン、カウンターホルモンの相互作用が考えられ、その結果として血糖が上昇すると考えられた。

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^{9,10)}、（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 β 細胞障害⁴⁾、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. 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: 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 Beresford G, Mertz RJ. Insulin-secreting β -cells possess specific receptors for interleukin-1 β . *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- α -induced inhibition of insulin signaling. *J Clin Invest* 1997; 100: 1863-9.
- 7) Liu LS, Spelleken M, Eckel J, et al. Tumor necrosis factor- α 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 TNF α 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.

重症急性膵炎における細胞性免疫抑制現象

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 上田 隆 安田 武生

西川 淳介

要旨：重症急性膵炎の感染合併には細胞性免疫抑制現象が関与していると考えられる。一方，侵襲時生体反応を理解する上で Th1 / Th2 バランスの概念が導入されている。今回実験急性膵炎で脾細胞の量的質的变化を解析した。ラット出血性壊死性膵炎（DCA 膵炎）を作成，24時間後の脾重量，脾細胞数は減少していた。単離した脾細胞をコンカナバリン A 刺激下で24時間培養すると，細胞増殖能は膵炎群で低下しており，培養上清の IL-2 と IFN- γ （Th1系），IL-10（Th2系）濃度は膵炎群で有意に低値を示した。IL-2 / IL-10 比は膵炎群で低値であった。以上より実験急性膵炎において脾細胞数は減少し，サイトカイン産生能は Th1, Th2 ともに抑制されているが，Th1 がより強く抑制されており，Th1 / Th2 バランスは相体的には Th1 の抑制に傾いていることが明らかとなった。

背景と目的

重症急性膵炎の治療において，晩期の感染合併が重大な問題点であり，その要因として発症早期からの細胞性免疫抑制現象が関与していると考えられる。私共はこれまでに重症急性膵炎において末梢血リンパ球数や胸腺細胞数が減少し，これらの細胞にアポトーシスが誘導されていること，末梢血リンパ球数の減少は晩期の感染と密接に関連していることを報告している^{1,2)}。一方，近年，侵襲による生体反応を理解する上で Th1 / Th2 バランスの概念が導入され^{3,4)}，敗血症⁵⁾，熱傷⁶⁾，外傷⁷⁾ などにおいて Th1 の抑制および Th2 の増強が報告されている。今回，ラット重症急性膵炎モデルで脾細胞の量的質的变化を解析し，Th1 / Th2 バランスの変化を明らかにした。

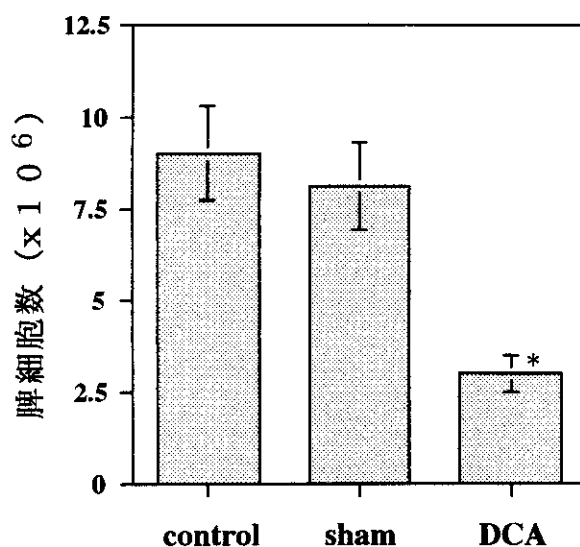
方 法

1) ウイスター系雄性ラット（体重300-350 g）の膵管に3%デオキシコール酸を逆行性注入し出血性壊死性膵炎（3% DCA 膵炎）を作成，24時間後に脾臓を採取し，脾細胞を単離調整した。対照は無処理群と単開腹群とした。2) 脾重量，脾細胞数を測定した。3) 脾細胞（100万個/ml）をコンカナバリン A（5 μ g/ml）の刺激下で24時間培養し，細胞増殖能を MTT assay で評価した。4) サイトカインの産生能は，脾細胞（100万個/ml）をコンカナバリン A（5 μ g/ml）の刺激有無で24時間培養し，その培養上清を採取，Th1系として IL-2 と IFN- γ ，Th2系として IL-10 と IL-4 の濃度を ELISA で測定した。

結 果

1) 脾重量は単開腹群の 931 ± 53 mg に対して DCA 脾炎群で 513 ± 27 mg と有意な低下を認め、脾細胞数も単開腹群の 810 万 ± 120 万個に対して DCA 脾炎群で 300 万 ± 50 万個と有意に減少していた (図 1)。
 2) 脾細胞のコンカナバリン A 刺激下の増殖能は、単開腹群に比して DCA 脾炎群で有意に低下していた (図 1)。
 3) 培養上清の IL-2 濃度は単開腹群の 38.0 ± 4.1 ng/ml に対して DCA 脾炎群で $14.3 \pm$

脾細胞数



細胞増殖能

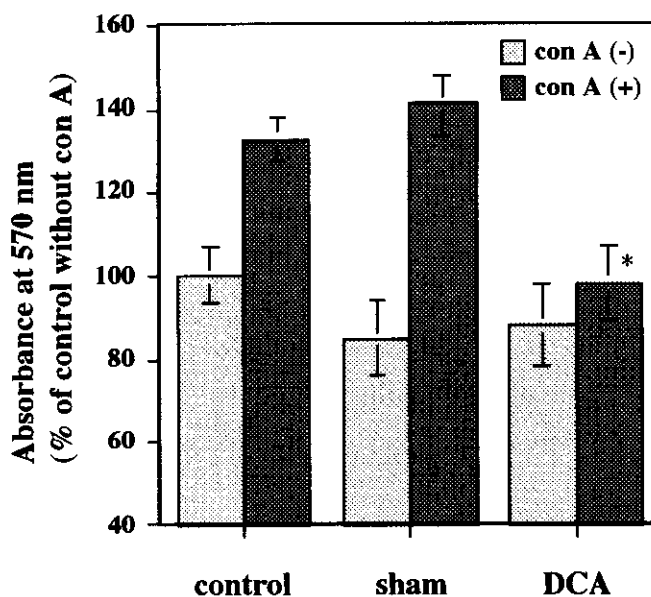
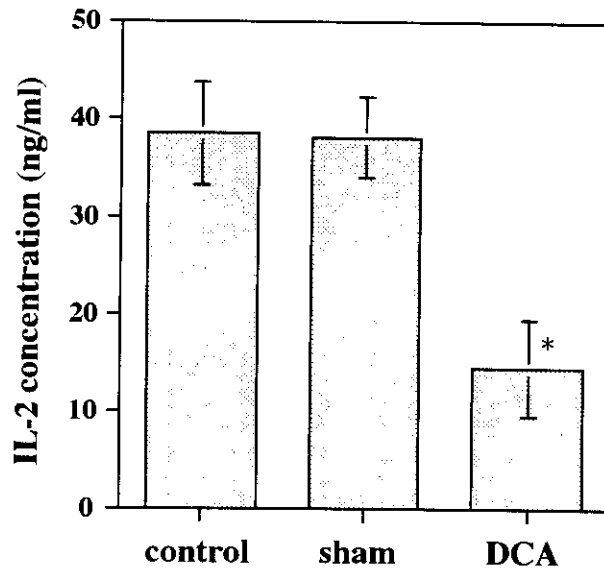


図 1. DCA 脾炎における脾細胞数と脾細胞の増殖能

IL-2 産生能



IFN- γ 産生能

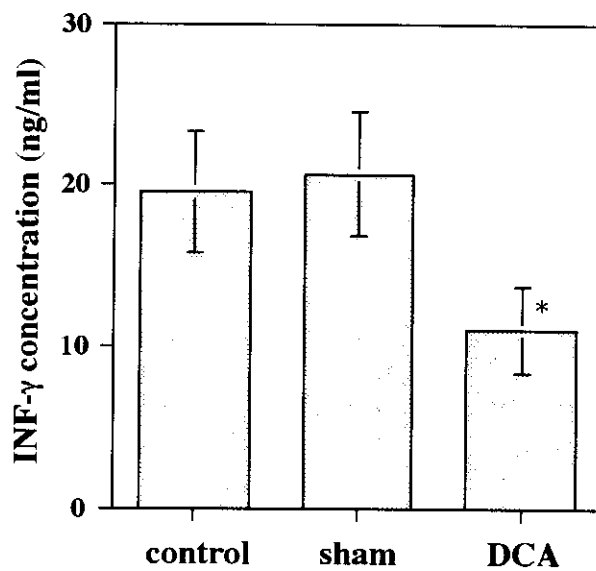
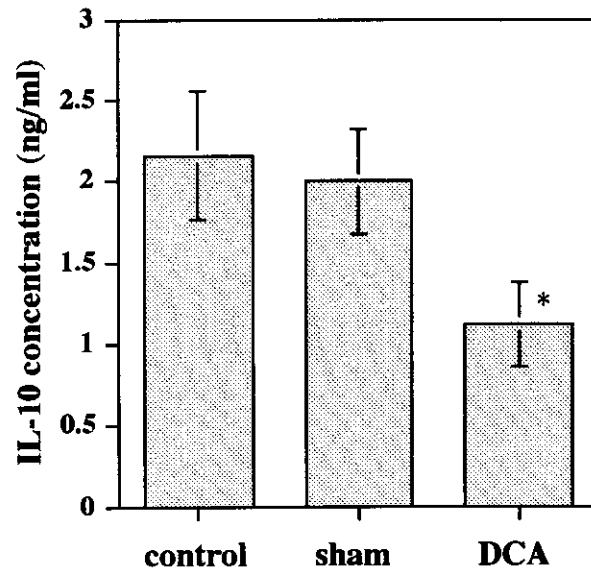


図2. DCA 膵炎における脾細胞のIL-2, IFN- γ 産生能

5.0ng/ml と有意に低値を示し、IFN- γ 濃度も単開腹群の 20.7 ± 3.8 ng/ml に対して DCA 膵炎群で 11.0 ± 2.7 ng/ml と有意に低かった (図2)。IL-10濃度は単開腹群の 2.00 ± 0.32 ng/ml に対して DCA 膵炎群で 1.12 ± 0.26 ng/ml と有意な低値を示し、IL-4濃度は単開腹群の 3.51 ± 2.22 pg/ml に対して DCA 膵炎群では 6.17 ± 5.80 pg/ml と二群間に差はなかった (図3)。IL-2 / IL-10 濃度比は単開腹群の 21.6 ± 3.7 に対して DCA 膵炎群では 12.1 ± 3.4 と有意に低かった (図4)。

IL-10 産生能



IL-4 産生能

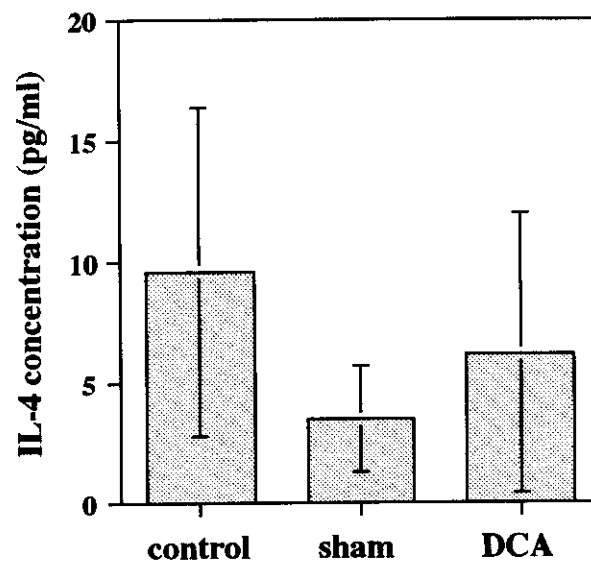


図3. DCA 膵炎における脾細胞の IL-10, IL-4 産生能

考 察

敗血症, 熱傷, 外傷では Th1 が抑制, Th2 が増強され, Th1/Th2 バランスは Th1 抑制に傾くと報告されている。それに対して, 本研究の結果から重症急性膵炎では, Th1, Th2 いずれも抑制されているが, Th1 抑制がより強いため, Th1/Th2 バランスは総体的には Th1 抑制に傾いていることが判明し, 重症急性膵炎における細胞性免疫抑制が他の病態と比べてより複雑であることが示唆された。脾細胞数

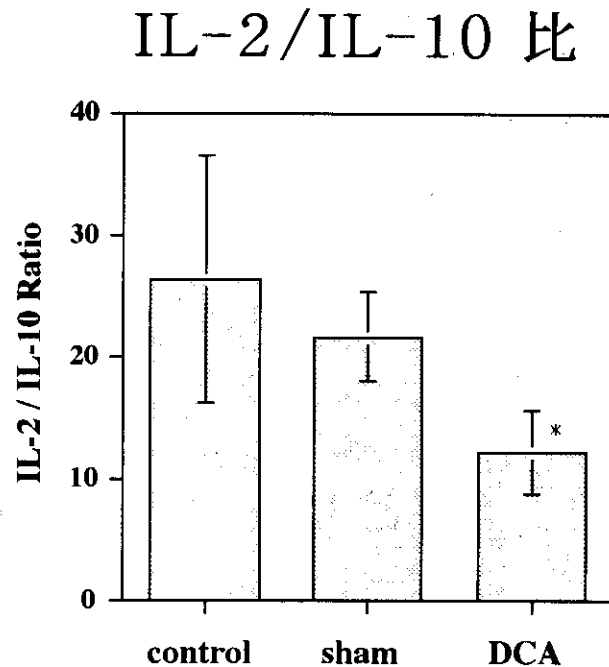


図4. DCA 膵炎における脾細胞の IL-2/IL-10 産生比

減少の機序としてアポトーシスの関与が考えられるが、脾細胞自体には明らかなアポトーシス誘導は認められなかった。脾細胞機能の抑制機序としては、私共がこれまでに肝細胞において報告してきたように、細胞内 ATP の減少⁸⁾ や細胞内カルシウム濃度の上昇⁹⁾, TGF- β ^{10,11)} などのメディエーターの関与が想定される。今後、末梢血リンパ球およびリンパ系組織における量的変化とアポトーシス、質的（機能的）変化の機序を明らかにしていく必要があると考えられる。

結 語

実験急性膵炎において脾細胞数は減少し、細胞増殖能は低下していた。サイトカイン産生能は Th1 系、Th2 系ともに抑制されるが、Th1 系の方がより強く抑制されているため、Th1 / Th2 バランスは相対的には Th1 の抑制に傾いていることが判明した。これらの脾細胞の量的質的变化が重症急性膵炎における細胞性免疫抑制現象に密接に関与していると考えられた。

参 考 文 献

- 1) Takeyama Y, Takase K, Ueda T, Hori Y, Goshima M, Kuroda Y. Peripheral lymphocyte reduction in severe acute pancreatitis is caused by apoptotic cell death. *J Gastrointest Surg* 2000 ; 4 : 379-87.
- 2) Takeyama Y, Nishikawa J, Ueda T, Hori Y. Thymic atrophy caused by thymocyte apoptosis in experimental severe acute pancreatitis. *J Surg Res* 1998 ; 78 : 97-102.
- 3) Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986 ; 136 : 2348-57.
- 4) Seder RA, Paul WE. Acquisition of lymphokine-producing phenotype by CD4⁺ T cells. *Annu Rev Immunol* 1994 ; 12 : 635-73.

- 5) Ayala A, Deol ZK, Lehman DL, Herdon CD, Chaudry IH. Polymicrobial sepsis but not low dose endotoxin infusion causes decreased splenocyte IL-2/IFN-gamma release while increasing IL-4/IL-10 production. *J Surg Res* 1994 ; 56 : 579-85.
- 6) Kelly JL, Lyons A, Soberg CC, Mannick JA, Lederer JA. Anti-interleukin-10 antibody restores burn-induced defects in T-cell function. *Surgery* 1997 ; 122 : 146-52.
- 7) Mack VE, McCarter, MD, Naama HA, Calvano SE, Daly JM. Dominance of T-helper 2-type cytokines after severe injury. *Arch Surg* 1996 ; 131 : 1303-8.
- 8) Ho HS, Ueda T, Liu H. The impacts of experimental necrotizing pancreatitis on hepatocellular ion homeostasis and energetics : an in vivo nuclear magnetic resonance study. *Surgery* 1998 ; 124 : 372-9.
- 9) Ueda T, Takeyama Y, Hori Y, Takase K, Goshima M, Kuroda Y. Pancreatitis-associated ascitic fluid increases intracellular Ca²⁺ concentration on hepatocytes. *J Surg Res* 2000 ; 93 : 171-6.
- 10) Takeyama Y, Hori Y, Takase K, Ueda T, Yamamoto M, Kuroda Y. Apoptotic cell death of hepatocytes in rat experimental severe acute pancreatitis. *Surgery* 2000 ; 127 : 55-64.
- 11) Hori Y, Takeyama Y, Ueda T, Shinkai M, Takase K, Kuroda Y. Macrophage-derived transforming growth factor- β 1 induces hepatocellular injury via apoptosis in rat severe acute pancreatitis. *Surgery* 2000 ; 127 : 641-9.

各個研究 III

— ERCP · 內視鏡的乳頭処置 —

ERCP 後膵炎における重症化機序の検討

研究報告者 大 槻 眞

産業医科大学第三内科

共同研究者 福 満 健一郎 中 村 早 人 木 原 康 之

要旨：実験急性膵炎モデルにおいて CCK は膵炎の重症化因子であることが明らかにされており、ヒトにおいても、胆石や ERCP を成因とする急性膵炎で、血漿 CCK が上昇することが報告されていることから、これらの膵炎の重症化に CCK が関与している可能性がある。本研究では ERCP 後の血漿 CCK 上昇機序を検討した。ERCP のみ施行した症例では血漿 CCK は検査前に比し有意に上昇した。ERCP 施行中にセクレチンを静注した群では、血漿 CCK の上昇は極く軽度で、ERCP 単独群に比し低値であった。さらに ERCP 施行前に黄疸を認めた症例では基礎血漿 CCK 値が高く、胆汁ドレナージ施行後は低下した。血漿 CCK 上昇の程度と血清アミラーゼ活性上昇の程度の間には、相関を認めなかった。これらの結果より、ERCP 後の血漿 CCK の上昇は膵傷害の結果ではなく、Vater 乳頭の浮腫による、胆汁の十二指腸内への流入障害によって惹起されたと考えられる。ERCP 後に急性膵炎が発症し、胆汁の十二指腸内への流入障害が存在する場合には、血漿 CCK が上昇し、傷害されている膵を刺激して膵炎を悪化させる可能性がある。

目 的

急性膵炎は本来良性疾患であるが、いったん重症化すると極めて予後が悪く、死亡率が高い全身性疾患である。ERCP は種々の膵疾患診断に重要な検査であるが、検査の合併症として急性膵炎が発症することがあり、時には重症化する。重症急性膵炎症例における ERCP 後膵炎の占める割合は約3.6%であり、その死亡率は約18.2%と高率である事から¹⁾、ERCP 後急性膵炎の重症化機序の解明が急務である。

ERCP 後急性膵炎の発症、進展に関与する因子として、膵管内圧の上昇、造影剤の作用、十二指腸液の膵管内への逆流による細菌感染等が考えられている。最近、ERCP 後急性膵炎において膵炎の重症化因子である CCK の血中濃度が上昇することが報告されているが²⁾、その機序については未だ明らかにされていない。本研究では、ERCP 施行後の血漿 CCK 上昇の機序を明らかにしようとした。

方 法

一夜絶食後、経乳頭的アプローチを施行した32症例において、検査前、検査後1, 3, 16時間後に採血し、血漿 CCK 値と血清アミラーゼ活性を測定した。ERCP を施行した32例中20例は ERCP のみで (ERCP 群)、5例には ERCP 施行後にプラスチックステントによる経乳頭的胆道ドレナージを施行し胆汁を十二指腸内へ誘導し (胆汁ドレナージ群)、残る7例では ERCP 施行時にセクレチンを50単位静注した (セクレチン群)。血漿 CCK 値は OAL656抗体を用いた2抗体 radioimmunoassay 法で、血清アミ

ラーゼ活性はブルースターチを用い測定した。

結 果

ERCP 単独群では血漿 CCK 値の頂値は、基礎値に比べて有意に増加した（頂値 vs 基礎値： $3.58 \pm 0.50 \text{ pmol/L}$ vs $2.36 \pm 0.22 \text{ pmol/L}$, $p < 0.05$ ）（図 1）。しかし、ERCP 後も血漿 CCK 値が上昇しない症例や、逆に低下する症例も存在した。セクレチン群では ERCP 施行後の血漿 CCK 濃度の上昇は極く軽度であった（頂値 vs. 基礎値： $2.93 \pm 0.89 \text{ pmol/L}$ vs $2.29 \pm 0.70 \text{ pmol/L}$, N.S）。さらに、胆汁ドレナージ群では、頂値の平均値はむしろ基礎値より低値であり（頂値 vs 基礎値： $3.28 \pm 1.20 \text{ pmol/L}$ vs $3.57 \pm 1.05 \text{ pmol/L}$, N.S），特に基礎値が高い 3 例は胆管癌，膵癌に伴う胆汁うっ滞を呈していた症例であり，その内 2 例は胆汁ドレナージ施行後に血漿 CCK 値は低下した。一方，血清アミラーゼ活性は，3 群とも ERCP 後有意に上昇したが，3 群間でアミラーゼ活性上昇の程度に有意差は認めなかった（図 2）。さらに，ERCP 群における血漿 CCK 上昇の程度と血清アミラーゼ活性上昇の程度の間には相関を認めなかった（ $r = -0.262$, $P = 0.264$ ）（図 3）。

考 察

ラットやマウスに CCK の analog であるセルレインを大量投与すると急性膵炎が発症することが知られている^{3,4)}，急性膵炎を発症した動物に生理的濃度の CCK やセルレインを投与したり，あるいは大量の食事を摂取させたり，さらには十二指腸より胆汁を除いて内因性 CCK 分泌を増加させると膵炎が増悪・悪化することが報告されている⁵⁻⁷⁾。このような研究の結果は膵炎の発症や進展に CCK が関与

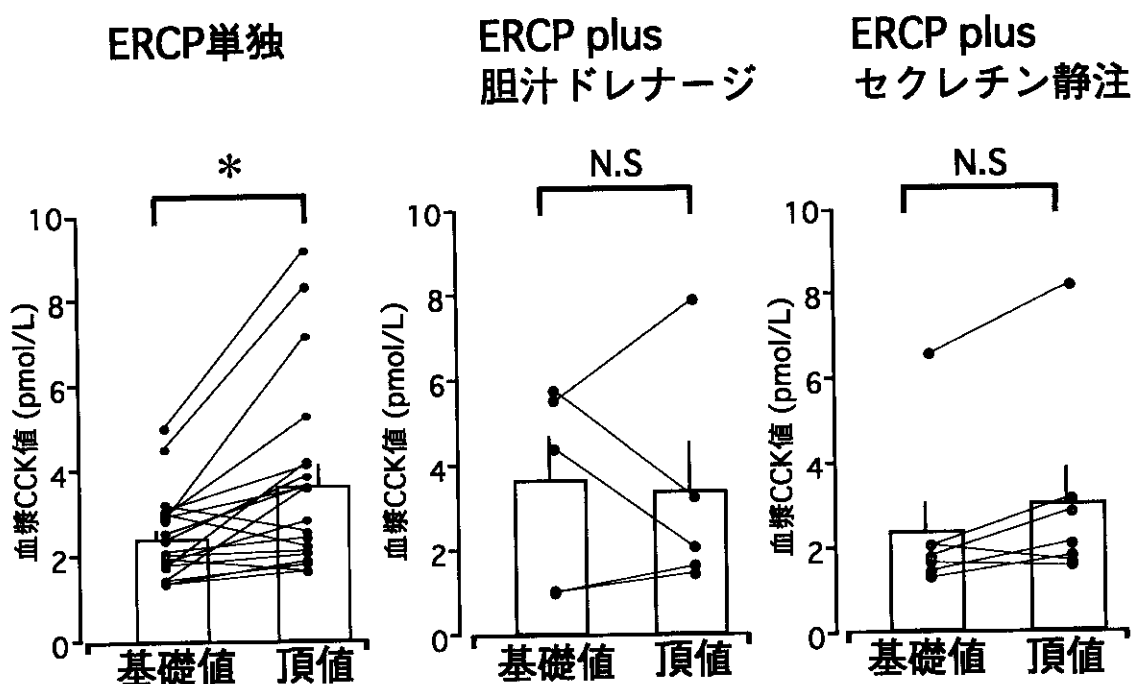


図 1. 血漿 CCK 値の変化
* : 有意差あり

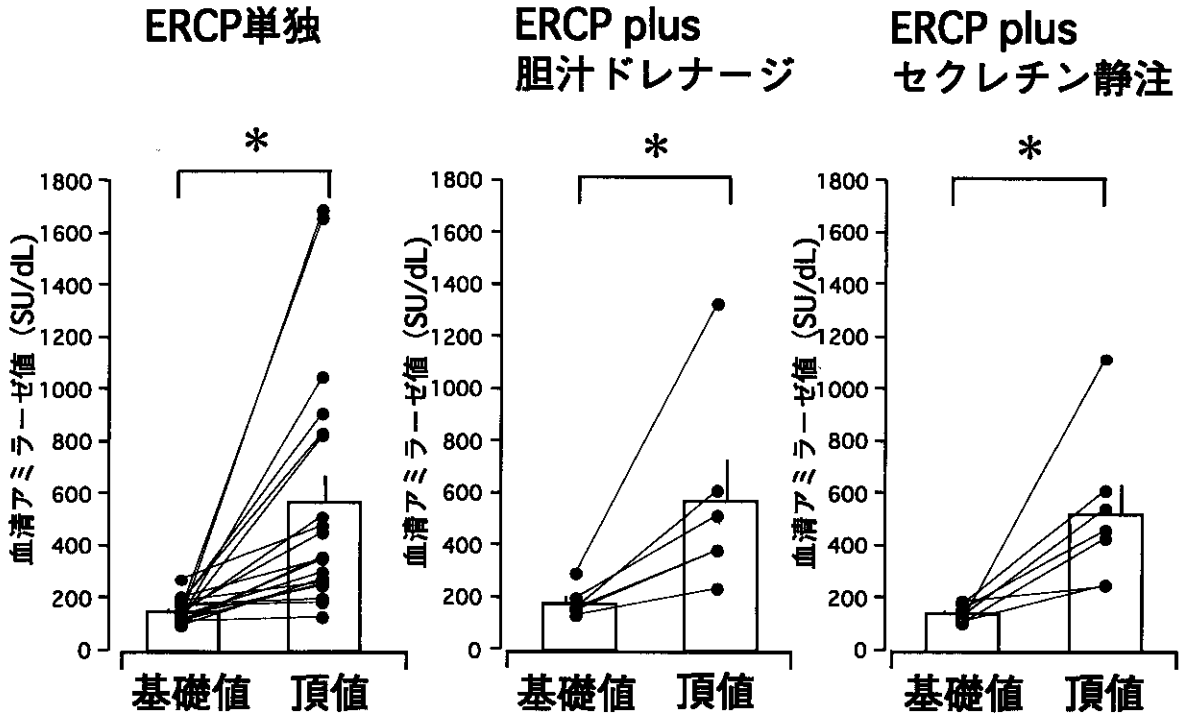


図2. 血清アミラーゼ値の変化
* : 有意差あり

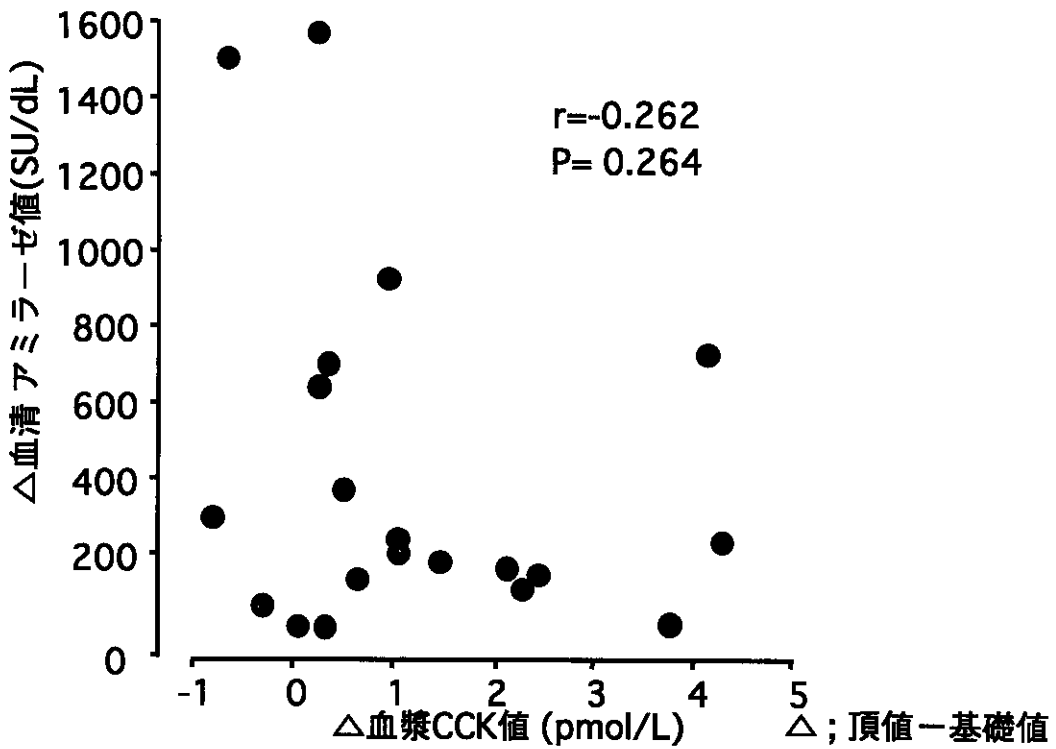


図3. ERCP 単独症例における血漿 CCK 上昇の程度 (頂値-基礎値) と血清アミラーゼ活性上昇の程度 (頂値-基礎値) の相関