

## 症 例

29歳男性，職業は調理師。2000年10月1日腹痛，背部痛にて当院外来受診し，腹部単純CT検査にて胆嚢壁肥厚と胆石を指摘された。膵臓には異常所見はなかった。10月2日夜間にも背部痛が認められた為10月11日腹腔鏡下胆嚢摘出術を目的として入院した。既往歴としては特記すべき事はなかったが飲酒は一日アルコール換算量136gの摂取量であった。煙草は一ヶ月前まで20本/日（9年間）で，アレルギーは海老による蕁麻疹の既往が有った。理学所見は身長171.5cm，体重77.6kg，BMI26%とやや肥満傾向，体温36.2℃，血圧104/70mmHg，脈拍60/min，目瞼：黄染なし，腹部：軟，圧痛：右季部痛，腫瘍：触知なし，腸音：普通であった。

入院時の血液生化学検査では（表1）空腹時血糖179mg/dL，WBC10100/ $\mu$ Lであったがその他は特に異常なかった。中性脂肪は未測定であった。

術前の精査を目的として10月11日にERCP施行した。乳頭はやや小さめであった。まず膵管が造影されたが造影剤の過剰注入なく，次に胆管が造影された。胆嚢は陰性胆嚢である以外膵管，胆管とも造影所見には異常を認めなかった。検査はスムーズに終了したが，ERCP 6時間後に激しい腹痛を訴え，血清アミラーゼ値も5000IU/Lと上昇を認めた為，ERCP後膵炎を疑い腹部単純CTを施行した。単純CT（ERCP 6時間後）では，膵臓は体部～尾部にかけて腫大がみられるも，内部実質は均一であり，腹水もみられなかった為厚生省判定基準によるCT Grade分類ではIIに相当すると判断した。この時点での血液生化学的検査では，WBC17500，血糖179，Ht 52.8%が高値を呈すのみであったため厚生労働省

表1. 臨床経過  
血液生化学的検査値

血液生化学的検査値		10100	*17500	*18700
WBC(/ $\mu$ l)		10100	*17500	*18700
RBC(万/ $\mu$ l)		517	584	537
Ht(%)		48.7	52.8	48.9
PLT(万/ $\mu$ l)		22.6	18	*11.9
LDH(IU/L)		406	309	399
s-Amy(IU/L)		62	5000	1583
Na(mEq/l)		139	139	140
K(mEq/l)		4.2	4	4.4
Ca(mEq/l)		9.3	8.8	8.7
BUN(mg/dl)		14		13
Cr(mg/dl)		1		0.9
BS(mg/dl)			179	192
10月		11日	12日	13日
		11時	11時	11時
厚生省重症度判定		ERCP前	ERCP後	
Ranson score		0 (stage 0)	0 (stage 0)	8 (stage 2)
APACHE II score			0	4
輸液 量			1500ml	3000ml
FOY			300mg div	600mg div
DOA				
CDPコリン			1g iv	5 $\gamma$ /hr 1g iv
鎮痛剤使用量				
ボルタレン坐薬		50mgX1		
ペンタジン		15mg im X1		
レベタン坐薬		0.2mgX1	0.2mgX3	
Epi注		23時:1%キシロカイン 持続 開始	6時:レベタン 2A 持続, 2%キシロカイン	30分毎フラッシュ開始
経鼻酸素吸入				3L

Epi: 硬膜外ブロック    \_\_\_:異常値    \*:重症化判定因子陽性

Stage 分類では重症度 0 であった。しかし、痛みが強かったため、重症化する可能性も念頭におき治療したが、膵炎発症後第 2 病日 (ERCP より 48 時間後) には腹部単純 CT では胸水、腹水著明で膵実質は内部不均一で膵全体の著明な腫大と膵周囲の浮腫性変化、前腎傍腔への炎症性変化の波及が見られ厚生労働省判定基準による CT Grade 分類では Grade IV に進展し、さらに血液生化学的検査でも LDH1583IU/L, BUN33mg/dL, Cr2.1mg/dL の上昇, Ca6.5mg/L の低下が見られ重症度スコアは 8 点, Stage は 2 となった。第 2 病日後半 (発症 50 時間後) には、更にショック、腎不全も合併し PaO<sub>2</sub> ≤ 60 と呼吸不全の状態となったため熊本大学医学部附属病院 ICU へ転院した。但し、転院の時点でも Stage は 2 であった (表 1)。

痛みに対しては、ERCP 6 時間後からボルタレン坐薬、8 時間後にはペントジン筋注、12 時間後にはレパタン坐薬を使用した。鎮痛効果が認められず、発症 16 時間後から 1% キシロカイン持続注入による硬膜外麻酔を施行した。

しかし腹部疼痛がなかなか改善しなかった為、発症 24 時間後には硬膜外麻酔にレパタン 2A の持続注入に 2% キシロカイン 30 分毎フラッシュの併用でようやく疼痛の改善を認めた。

## 考 察

腹痛と重症度、予後に関しては 1990 年齋藤洋一ら<sup>4)</sup> が厚生省 (当時) の全国調査による結果として、腹部圧痛は死亡例の 96% に発現し、また発現した場合の死亡率は 15% であった、腹膜刺激症状は死亡例の 80% に発現し、また発現した場合の死亡率は 17% であったとし、死亡例での発現率が有意に高かったとしている。一方、厚生労働省の重症度判定基準は死亡率が 30% 以上の因子を予後因子としている。腹膜刺激症状は発現した場合の死亡率 17% である為、重症度判定基準には用いられていない。

しかし ERCP 後膵炎に関しては我々の経験上本症例のように重症例ほど激しい痛みを訴える。従って、痛みの程度を客観的に評価し、それが膵炎の重症化及び予後と相関すれば、ERCP 後膵炎の重症化の予知因子として使用できる可能性がある。

腹部疼痛を客観的に評価する事は困難とされているが、膵炎発症から使用した鎮痛剤の一日投与量を、使用した日数とで掛け合わせる事により使用した鎮痛剤の総量を算出し、これを痛みの指標 : TPS とし数値化する事で、重症度と予後に TPS が相関性するかを検討した。

痛みの程度のスコア化は、マウスの腹腔内に酢酸を注入して行う abdominal constriction test が比較的客観性があるとされている<sup>5)</sup>。一方、痛みの程度は個人差があるため<sup>6)</sup>、また鎮痛剤は各々作用機序が異なるためその効果を客観評価する事は困難とされている<sup>9-11)</sup>。痛みの指標化は、1949 年に Benton らが pain score として試みたが、数値化されなかった<sup>6)</sup>。

今回、痛みの程度を鎮痛薬の種類、使用量により数値化し評価したが、①患者の訴え、②医師・看護婦の患者より受けた印象による鎮痛効果、の主観的判断により鎮痛剤の追加投与及び種類の変更がなされている。従って、主観的判断により決定されたと言わざるを得ない鎮痛剤投与を点数化し、TPS とした為、その評価にはやはり客観性に問題があると思われる。しかし臨床経験的要因も加味して便宜的に以下の様に TPS を定めた。諸家の報告より鎮痛剤を NSAID、非麻薬性鎮痛剤、麻薬に分け、ペントジン (15mg) を 1 とすると、ジクロフェナク Na (ボルタレン) 25mg はおおよそ 0.17、ブプレノルフィン HCl (レパタン) は 2、塩酸モルヒネは 2 に相当するとした<sup>5-8)</sup>。また硬膜外麻酔は鎮痛剤の概念とは異なるがその鎮痛効果から便宜的に 6 として換算した (表 3)。

1995年から1999年の厚生省（当時）全国調査による ERCP 関連（ERCP 後, EST 後, EPBD 後）膵炎 81例中79例の腹部疼痛を TPS に換算し厚生労働省重症度 Stage 分類との相関性を検討した。重症度 Stage は発症して48時間以降も含め max のものとした。重症度を Stage 0～1 の軽症～中等症と Stage 2～4 の重症に分けて各々の TPS の数値を示した（図1）。TPS は79例の平均が4.28であった為 TPS を 0～5 未満と 5 以上に分けて検討した。Stage 0～1 では TPS 5 未満は49例, TPS 5 以上は 4 例であった。Stage 2～4 では TPS 5 未満が21例, TPS 5 以上は 5 例で各々を比率でみると（図2）, Stage 0～1 では TPS 0～5 未満は92%, TPS 5 以上が 8% だったが Stage 2～4 では各々 81%, 19% と Stage

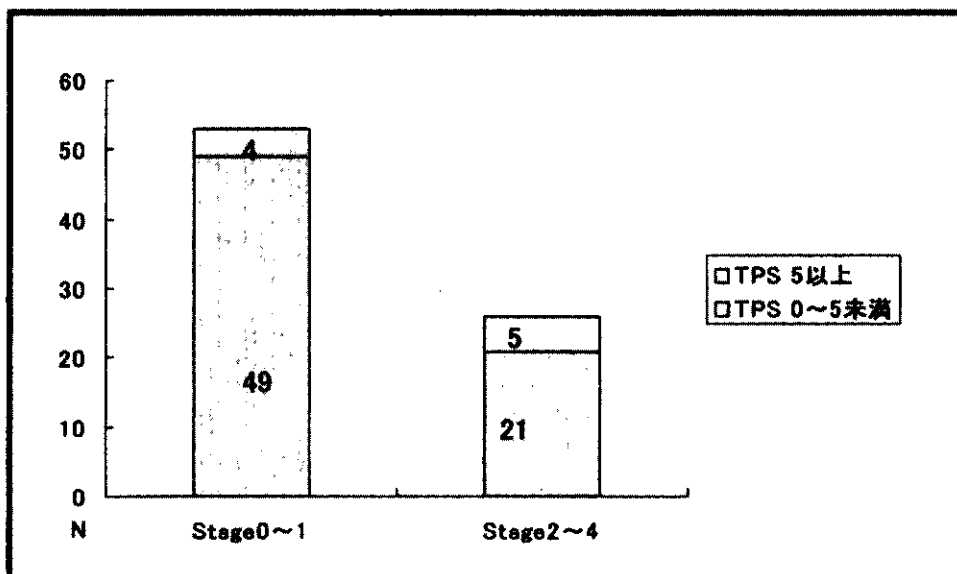
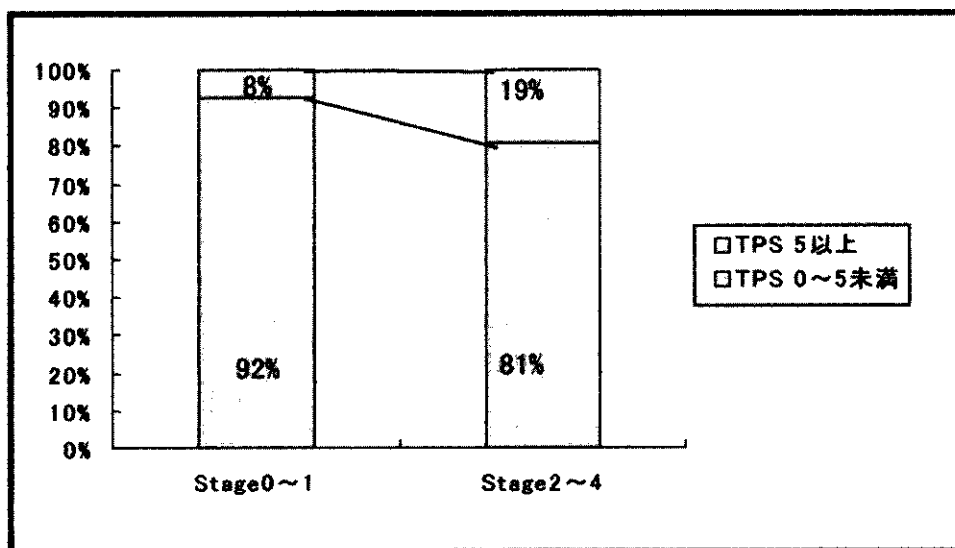


図1. 痛みと重症度  
 （厚生労働省の Stage 分類による48時間以降も含めた評価：n = 79）



\* Stage0~1とStage2~4の群でTPS 5以上の占める比率に有意差有り：p < 0.05

図2. 痛みと重症度の比較（厚生労働省の Stage 分類による：n = 79）

が軽症，中等症に比べ重症例において TPS 5 以上の割合が有意に多かった。従って ERCP 後膵炎重症化の早期予知因子として TPS が有用である可能性が示唆された。

今回の症例は TPS に換算すると 2 日間で 21.34 であり，ERCP 後膵炎発症早期から強い腹痛があったにもかかわらず，重症度スコアが上がり始めたのは 3 病日目からであった。

今回の TPS の評価方法は客観性には問題点があるが，発症初期の腹痛の程度を指標化する事が重症化の予知になりうる可能性が示唆された。

膵性疼痛を伝えるレセプターはポリモーダルレセプターと言われるが，このレセプターは機械，化学，熱性刺激に反応し，刺激侵襲による組織変化を伝えるとされる<sup>12)</sup>。従って，痛みが強ければ組織変化も強い可能性があり，組織変化が強ければ膵炎は重篤になると考えられる。

## 結 語

痛みの程度は個人差があり，又，鎮痛剤は各々作用機序も異なるため，痛みに対する鎮痛効果を客観評価する事には問題があるとされている。

今回の検討でも主観的判断により決定されたと言わざるを得ない鎮痛剤投与量を数値化し痛みの指標 (TPS) とした為，客観性には問題が残るが，ERCP 関連膵炎では痛みが強い群程重症例の占める割合が多かった。

今後，人における痛みの程度がより客観的に評価出来る様になれば，TPS も ERCP 関連膵炎の重症化予知因子の一つとして，更に正確な指標になる可能性が示唆される。

## 参 考 文 献

- 1) 山本正博. わが国における重症急性膵炎の臨床統計. 日本における重症急性膵炎—診断と治療の手引き— (斉藤洋一編). 東京: 国際医書出版. 1991: 11-26.
- 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 平成 8 年度研究報告書. 1997: 13-8.
- 3) 早川哲夫, 島崎修次, 小川道雄, 他. 急性膵炎の重症化予知に関する研究. 厚生省特定疾患消化器系疾患調査研究班重症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. 1999: 15-23.
- 4) 松野正紀. 重症急性膵炎の治療指針. 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 7 年度研究報告書. 1996: 27-35.
- 5) 西島好章, 三国直二, 酒井 豊. Pentazocine・HCl の経口投与による鎮痛効果の検討. 三共株式会社社内資料 1997: 1-16.
- 6) 美馬 昇, 内山節夫, 恩地 裕. Pentazocine の術後疼痛に対する鎮痛薬効果. 医学のあゆみ 1970; 73: 307-12.
- 7) 松浦麻里子. モルヒネを使いこなすための知識—①オピオイドの使用—. 薬事新報 1998; 2002: 9-16.
- 8) 真下 節. 痛みの治療によく用いられる薬剤とその使い方. 外科治療 1999; 81: 528-35.
- 9) Parkhouse J. The evidence of postoperative pain. Brit J Anaesth 1961; 33: 345.
- 10) Papper EM. Postoperative pain; its use in the comparative evaluation of analgesics. Surgery 1952; 32: 107.
- 11) Stoelting VK. Analgesic action of pentazocine compared with morphine in postoperative pain. Anesth Analg Current Res 1965; 44: 769-72.
- 12) 熊澤孝朗. 疼痛の発生・伝達機構と修飾—膵性疼痛をめぐって—. 膵臓 1995; 10: 337-44.

# 各 個 研 究 IV

— 実 験 研 究 ・ そ の 他 —

## 新しいラット膵セリンプロテアーゼの分子生物学的検討

研究報告者 加 嶋 敬

京都府立医科大学第三内科

共同研究者 片 岡 慶 正 阪 上 順 一 高 寺 亜 美  
光 吉 繭 子 十 亀 義 生 白 井 憲 子

**要旨：**我々は、ラット膵から hCTRL 1 の homologue (BSSP-5) をクローニングし、chymopasin と名付けた。ラットセルレイン膵炎において Western blotting を用いた経時的解析によりラット chymopasin の血清レベルは上昇し、そのピークは血清アミラーゼ活性より遅れた。また chymopasin のリコンビナント蛋白は chymotrypsin 様の酵素活性を示した。

### 目 的

1997年にヒト膵における新しいセリンプロテアーゼ：human chymotrypsin-like enzyme-1 (hCTRL 1) が報告された。しかし、その生理的意義や急性膵炎時の血中動態については知られていない。我々は、ラット膵からセリンプロテアーゼ BSSP-5 をクローニングしたが、これは hCTRL 1 の homologue であり、chymopasin と名付けた。今回ラットセルレイン膵炎における chymopasin の血中レベルの推移を検討するとともに、chymopasin のリコンビナント蛋白を作成し、その酵素活性をも検討した。

### 方 法

セルレイン膵炎の作成

Wistar 系雄性ラット (約250g) に対し  $20\mu\text{g}/\text{kg}$  の caerulein を1時間毎に4回皮下注射し、投与前、投与6時間、12時間、24時間、72時間目に採血を行った。対照群に対しては、DW を皮下注射した。

blue sepharose によりアルブミン等を除去した血清をサンプルとし、SDS-PAGE, Western blotting を行った。ECL (enhanced chemiluminescence) によりバンドを検出、コンピューターに取り込んだ上で lane analyzer (ATTO Corp.) にて相対的な変化を検討した (抗体は京都府立医科大学 老化・血管系センター 細胞生物学部門 山口 希より提供)。なおアミラーゼ活性は青色デンプン基質法にて測定した。

ラット chymopasin リコンビナント蛋白は pTrcHis ベクターを用いて、大腸菌の系で fusion 蛋白として作成した。Fusion 蛋白は histidine tag 及び enterokinase 認識部位を有する。Histidine tag によりコンビナント蛋白の精製は容易となり、さらに enterokinase を作用させることにより活性を持つ chymopasin を得ることができる (図2)。セリンプロテアーゼの合成基質 (peptidyl-MCA (4-methylcoumaryl-7-amide), benzoyl-tyrosyl-pNA) 各種に対する、リコンビナント chymopasin の活性を検討し

た。

## 結 果

今回作成したセルレイン肺炎では6時間後に有意にアミラーゼが上昇した。有意差は得られなかった

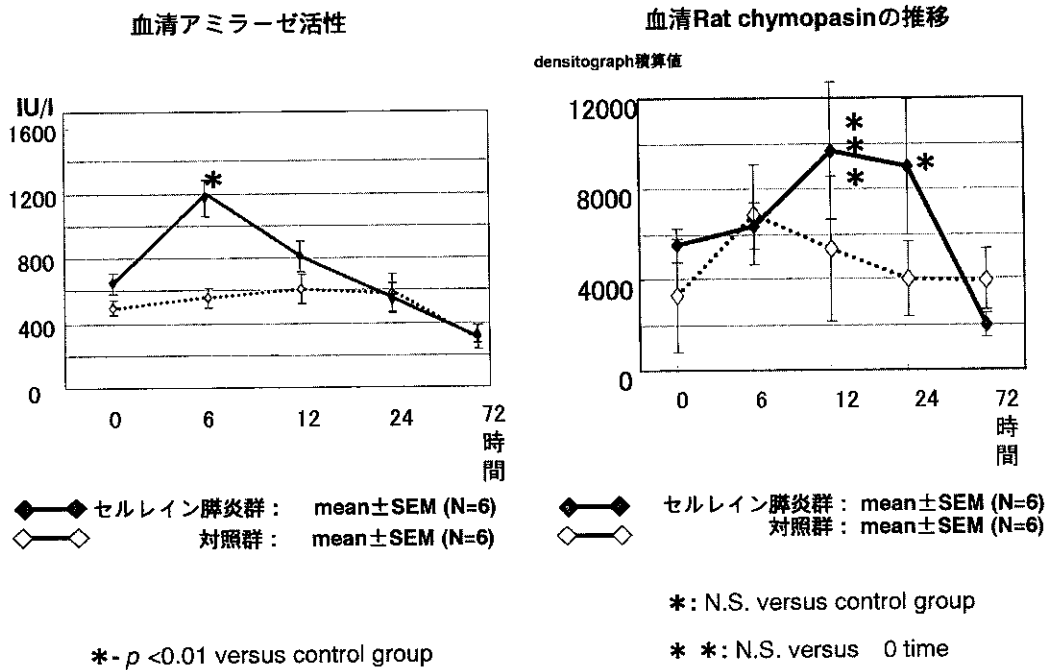


図 1

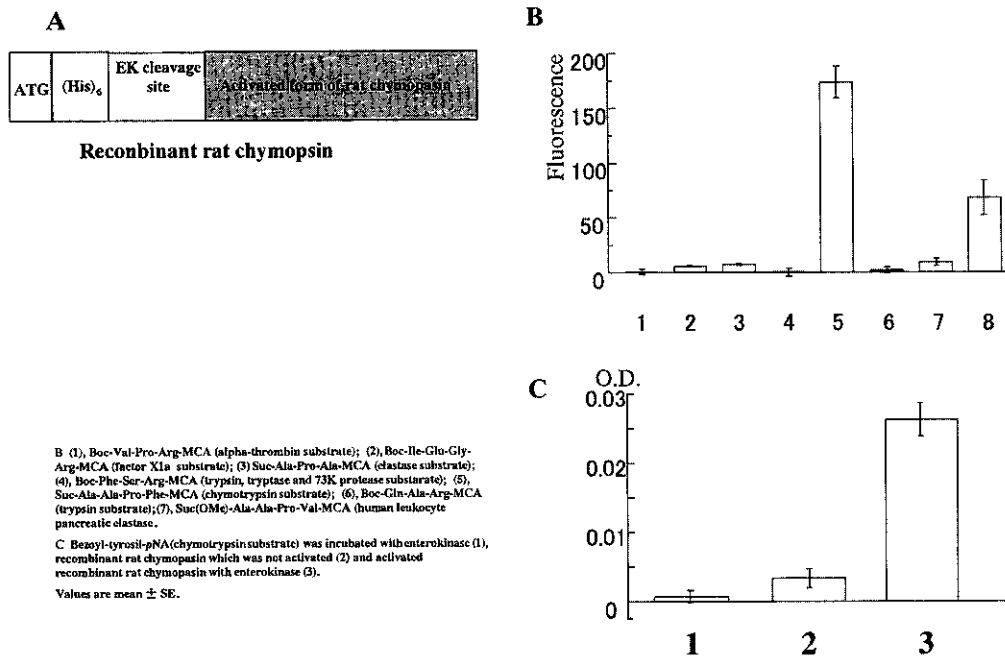


図 2

が, chymopasin はアミラーゼより遅れて12時間後に高値を取る傾向を認めた (図1)。

リコンビナント蛋白はキモトリプシンの基質である Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-MCA, Glt-Ala-Ala-Phe-MCA, benzoyl-tyrosil-pNA に対して活性を有していた (図2)。

## 考 察

前回 chymopasin が膵臓に強く発現していることを報告した<sup>1)</sup>。また Western blot によりラット膵液胆汁中への発現およびセルレイン刺激による膵液胆汁中発現量増加を認め chymopasin が膵消化酵素であることを確認している (未報)。

今回の検討では血清 chymopasin がラットにおける浮腫性膵炎モデルであるセルレイン膵炎においてアミラーゼより遅れて上昇する傾向をとることが判明した。他の膵消化酵素同様に chymopasin もまた膵傷害のマーカーとなりうることが示唆されるが、血清濃度の経時的变化パターンの違いなどは今後検討を要する。

また chymopasin のリコンビナント蛋白はキモトリプシン様の活性を有していた。既報では合成基質に対する検討で, hCTRL-1 は P1 position に tyrosine, leucine, phenylalanine が存在する場合, キモトリプシンより活性が強いことが示されている<sup>2)</sup>。しかし合成基質に対する活性の有無のみではキモトリプシンと区別することは困難であり, Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-MCA, benzoyl-tyrosil-pNA に対して活性を持っていることから, fecal chymotrypsin test や BT-PABA テストの結果に chymopasin の活性が影響する可能性があると思われる。

今後今回作成したリコンビナント蛋白を測定系開発に供し, 種々の膵疾患モデルでの chymopasin 血清濃度の測定を検討したい。

## 参 考 文 献

- 1) 加嶋 敬, 片岡慶正, 阪上順一, 他. 新しいラット膵セリンプロテアーゼの分子生物学的検討. 厚生省特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班平成11年度研究報告書. 2000: 82-5.
- 2) Janne ER, Frank L, Jorun S, et al. A novel human chymotrypsin-like digestive enzyme. J Biol Chem 1997; 272: 8099-104.



## IL-10を用いた急性膵炎に対する遺伝子治療

研究報告者 松野正紀

東北大学第一外科

共同研究者 武田和憲 渋谷和彦 砂村真琴

三上幸夫

**要旨：**Balb/c 雄性マウスを用い、以下の4群に分けてマウスIL-10遺伝子導入による急性膵炎の治療効果を検討した。A群：無処置マウス、B群：closed duodenal loop (CDL) 膵炎のみ作成したもの、C群：コントロールベクター投与後、CDL 膵炎を作成したもの、D群：IL-10遺伝子導入ベクターを投与後、CDL 膵炎を作成したもの。

血清IL-10はA群で測定感度以下、B、C群で軽度上昇を認め、D群では著明に増加していた。血清p-amylase値はB、C、D群はA群より高値を示したものの、B、C、D群では有意差を認めなかった。組織学的にはB、C、D群の間では明らかな差は認められなかった。膵組織の免疫染色において、IL-10の発現が確認された。

以上より、IL-10の遺伝子導入のみでは急性膵炎の制御は困難なのではないかと考えられた。

### 背 景

IL-10はマクロファージ等から放出される抗炎症性サイトカインであり、単球/マクロファージ系における炎症性サイトカインや活性酸素の産生を抑制することが知られている。また、ラットセルレイン膵炎において、IL-10の投与が膵組織の変化を軽減し、血清TNFmRNAレベルを低下させることが知られている<sup>1)</sup>。昨年われわれはマウスセルレイン膵炎モデルを用い、IL-10遺伝子導入による治療効果を検討したが、治療効果は認められなかった<sup>2)</sup>。そこで、今回はより重症のモデルである closed duodenal loop 法により作成した膵炎モデル（以下CDL膵炎）を用いることとした。

### 目 的

マウスCDL膵炎モデルにおいて、IL-10遺伝子導入による治療効果を検討する。

### 対 象 と 方 法

#### 1) IL-10遺伝子導入アデノウイルスベクター

本実験ではIL-10遺伝子を導入するために、CA promoterを有するマウスIL-10遺伝子を組み込んだ組換えアデノウイルスベクター (AxCAmIL-10) とCA promoterを有するLac-Z遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクター (AxCALac-Z) を使用した<sup>2)</sup>。

## 2) *In vivo* における IL-10 遺伝子の導入と急性膵炎の作成

6 w 齢 Balb/c 雄性マウスを用い、以下の4群に分けて検討を加えた。

A群：コントロールマウス（無処置のもの）

B群：開腹し、CDL 膵炎（closed duodenal loop の全長は約1.5cm とした）を作成したもの。

C群：コントロールベクター（AxCALac-Z）を $10^7$ pfu 腹腔内投与後、72時間後に CDL 膵炎を作成したもの。

D群：AxCAmIL-10を $10^7$ pfu 腹腔内投与後、72時間後に CDL 膵炎を作成したもの。

CDL 膵炎作成の6時間後に屠殺し採血、膵組織も摘出し、血清 p-amylase, lipase, および IL-10 の測定、組織学的検討を行い評価した。

## 結 果

### 1) 血清 p-amylase

血清 p-amylase 値は血清 p-amylase は A 群 $1554 \pm 478$ IU/l, B 群 $6083 \pm 1295$ IU/l, C 群 $14842 \pm 8386$ IU/l, D 群 $12806 \pm 7289$ IU/l と B, C, D 群は A 群より高値を示したものの、B, C, D 群では有意差を認めなかった（図1）。

### 2) 血清 lipase

血清 lipase 値は A 群 $11 \pm 7$  IU/l, B 群 $590 \pm 360$ IU/l, C 群 $873 \pm 265$ IU/l, D 群 $500 \pm 360$ IU/l と血清 p-amylase 値と同様に、B, C, D 群は A 群より高値を示したものの、B, C, D 群では有意差を認めなかった（図2）。

(IU/L)

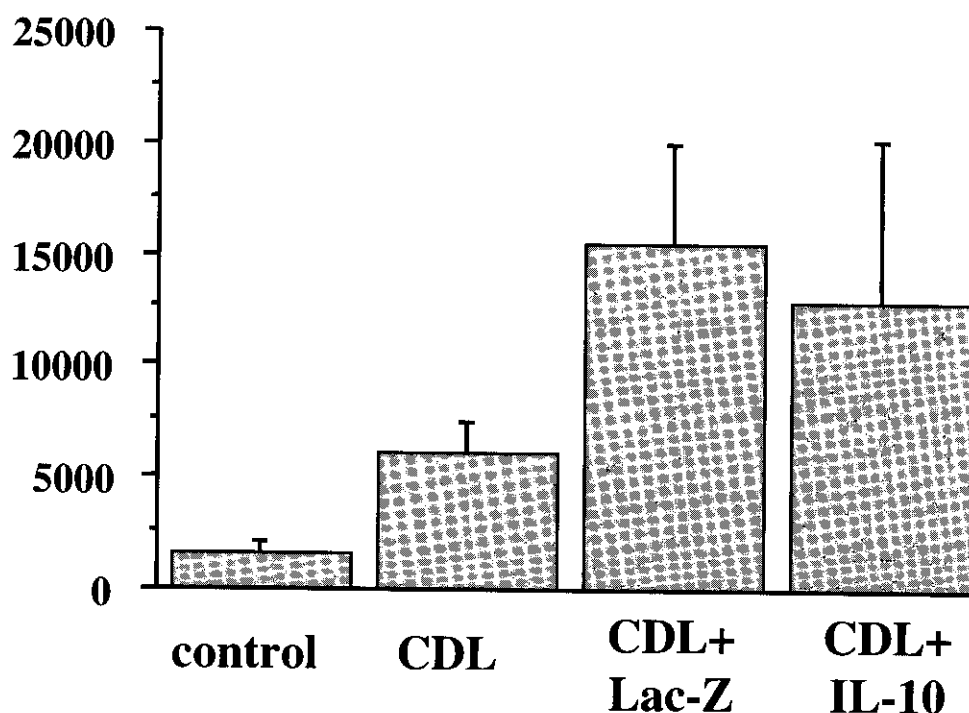


図1. 血清 p-amylase 値

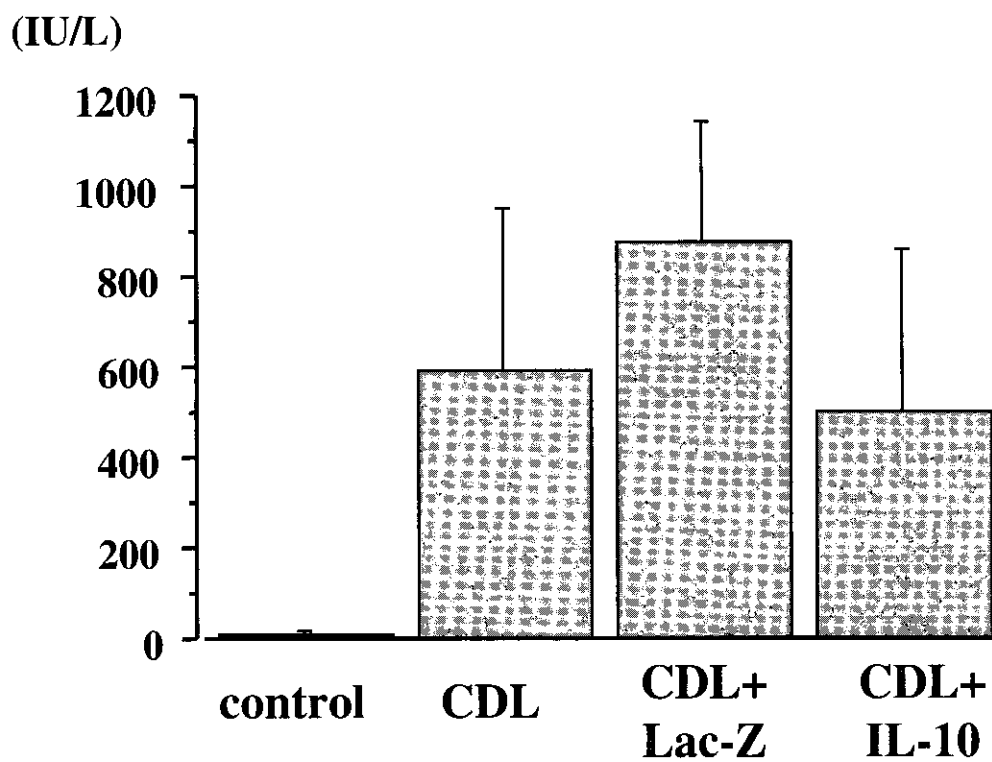


図2. 血清 lipase 値

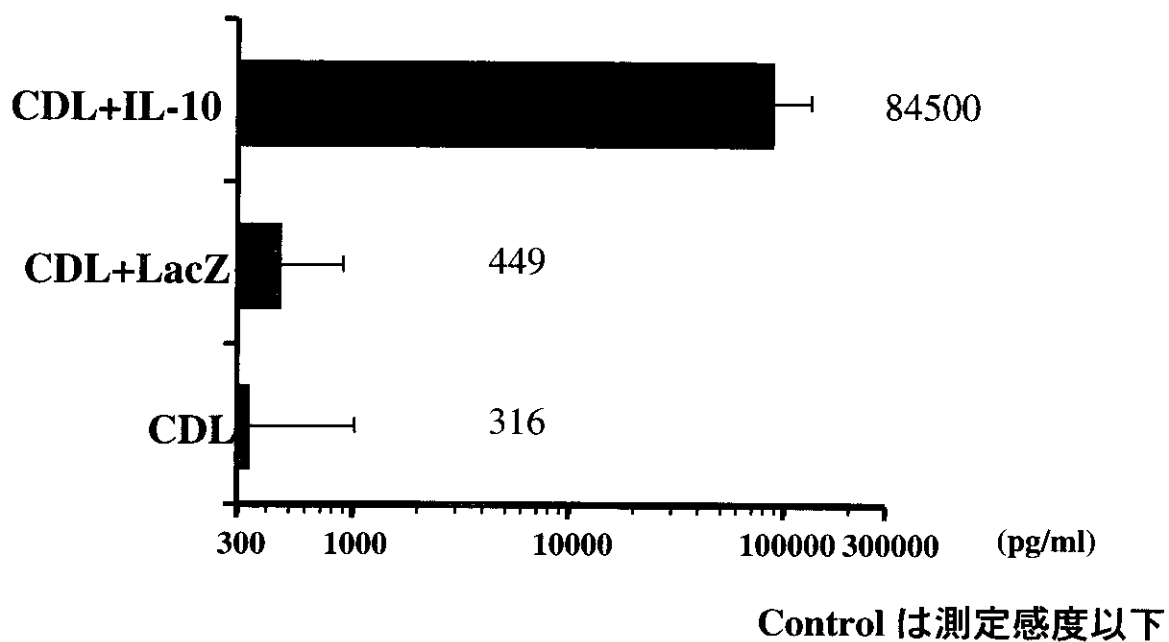


図3. 血清 IL-10 値

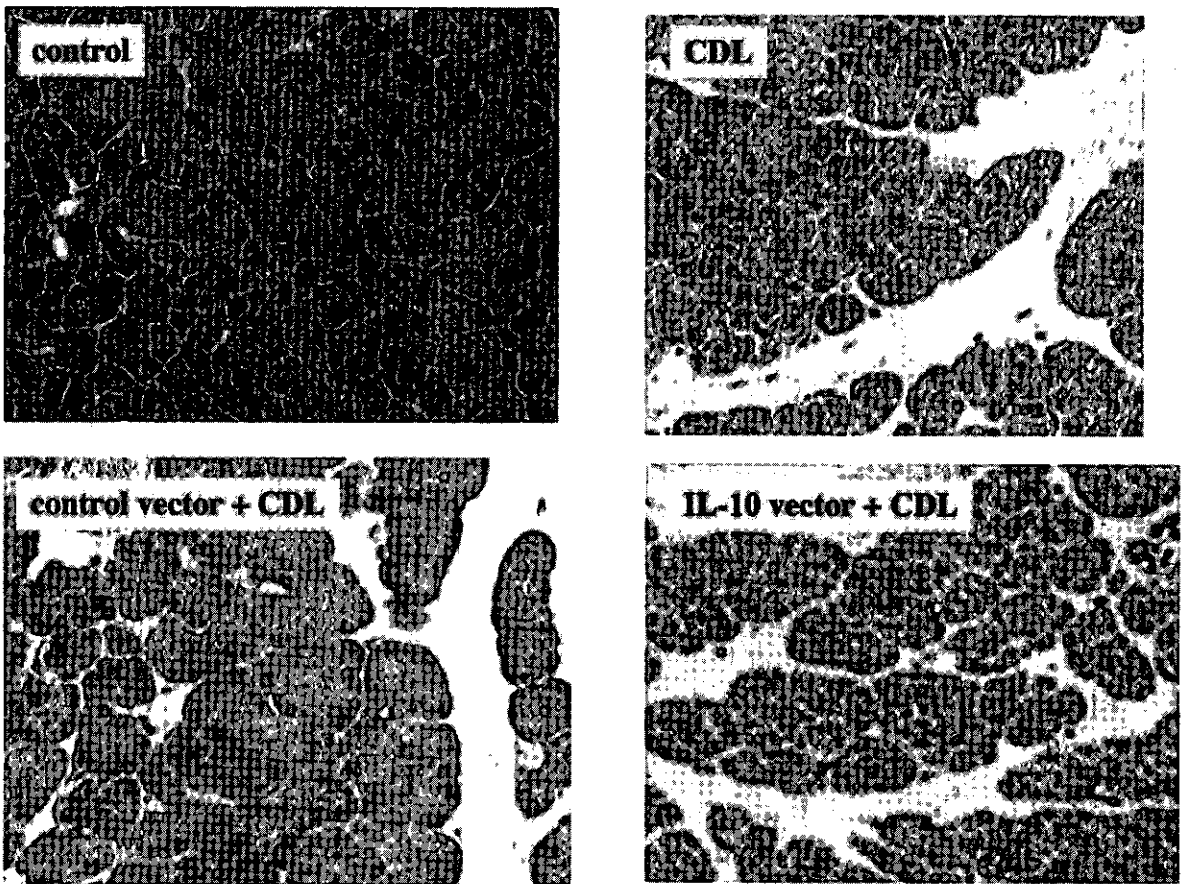


図4. 各群における脾の組織学的変化, B, C, D群はいずれも浮腫性変化のみであり, 差を認めなかった。

### 3) 血清IL-10

血清IL-10はA群で測定感度以下, B群 $316 \pm 702 \text{ pg/ml}$ , C群 $449 \pm 449 \text{ pg/ml}$ , D群 $84532 \pm 47930 \text{ pg/ml}$ とB, C群で軽度上昇を認め, D群では著明に増加していた(図3)。

### 4) 組織学的変化

組織学的にはB, C, D群の脾炎は浮腫性脾炎であり, 各群間に明らかな差は認められなかった(図4)。IL-10抗体を用い, 脾組織の免疫染色を行ったところ, 被膜周囲を中心にIL-10の染まりが認められた。

## 考 察

昨年同様, 本実験では同種であるマウスIL-10遺伝子の導入がなされているにもかかわらず, 急性脾炎の治療効果は認められなかった。今回は昨年のセルレイン脾炎モデルと異なり, 血清IL-10値はCDL脾炎の作成により上昇が認められており, 実際脾組織の免疫染色においてもIL-10の発現が確認されている。脾組織にIL-10が発現していても効果が得られなかった理由について, さらなる検討が必要と思われるが, IL-10遺伝子導入のみでは急性脾炎の制御は困難なのではないかと考えている。

## 文 献

- 1) Rongione AJ, Reber HA, McFadden DW, et al. Interleukin 10 reduces the severity of acute pancreatitis in rats. *Gastroenterology* 1997; 112: 960-7.
- 2) 松野正紀, 他: IL-10を用いた急性膵炎に対する遺伝子治療. 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. 2000: 48-51.

## 重症急性膵炎におけるサイトカインの治療的意義

研究報告者 白鳥敬子

東京女子医科大学消化器内科

共同研究者 清水京子 神津知永 久田生子  
林直諒

**要旨：**致死的な壊死性膵炎モデルであるコリン欠乏エチオニン（CDE）膵炎を用いて、interleukin-11（IL-11）投与により生存率、血中膵酵素の上昇、膵の組織学的変化が改善したことをすでに報告した。今回はIL-11の投与方法および肺障害に対する効果について検討した。マウスにCDE食を3日間投与し膵炎を作成し、CDE食投与直後（前投与）あるいは12時間後（後投与）より10 $\mu$ gのIL-11を一日2回皮下投与し、生存率および肺の組織学的変化を検討した。前投与実験ではIL-11の投与により生存率が有意に改善した。肺胞壁の肥厚と細胞浸潤は肉眼的には著明な改善はなかったが、肺組織中のmyeloperoxidase活性はIL-11投与によって有意に抑制された。一方、IL-11の後投与では明らかな改善効果は認められなかった。以上の結果から、IL-11は発症早期に投与すれば致死的な壊死性膵炎の生存率や肺合併症を改善する可能性があると考えられる。

### はじめに

IL-11は巨核球や血小板増殖作用を有するサイトカイン<sup>1)</sup>で、かつ、炎症性腸疾患<sup>2)</sup>、敗血症性ショック<sup>3)</sup>、放射線による肺臓炎<sup>4)</sup>などの死亡率や炎症反応を抑制する抗炎症性サイトカインとしての作用が知られている。我々はIL-11の抗炎症作用に注目し、cerulein/lipopolysaccharideにより作成した軽症の急性膵炎マウスモデル<sup>5)</sup>および致死的な壊死性急性膵炎モデルであるCDE膵炎を用いた検討により、IL-11が血中膵酵素の上昇や膵組織の炎症反応が有意に改善したことから、膵炎に対してもIL-11が有効であることを報告した。今回はCDE膵炎を用いて、IL-11の投与方法と肺病変について検討した。

### 方 法

CD-1雌性マウス（体重12-14g）を12時間絶食後、CDE食を3日間連日投与し膵炎を作成した。10 $\mu$ gのIL-11を12時間毎に4日間皮下投与した。IL-11の投与開始時期はCDE食投与直後（前投与）およびCDE食投与開始12時間後（後投与）とし、膵炎作成7日目までの生存率を観察した。また、肺を摘出後に4%パラフォルムアルデヒドで固定し、パラフィン包埋しヘマトキシリン・エオジン染色により形態学的検討を行った。さらに肺組織中のmyeloperoxidase（MPO）活性を測定した。

## 結 果

CDE 膵炎の生存率は発症7日目で約60%であるのに対して、 $10\mu\text{g}$ のIL-11前投与により約90%にまで改善した。膵炎作成3-4日目に肺胞壁の肥厚、炎症細胞浸潤が認められたが、IL-11投与によっても明らかな改善はなかった(図1)。しかし、肺組織中のMPO活性はIL-11の投与により有意に低下したことから(図2)、肉眼的には肺病変の変化は明らかではなかったがIL-11が急性膵炎に伴う肺病変に対しても抗炎症作用がある可能性が示唆された。一方、IL-11の後投与群では生存率、肺病変に明らかな改善はなかった。

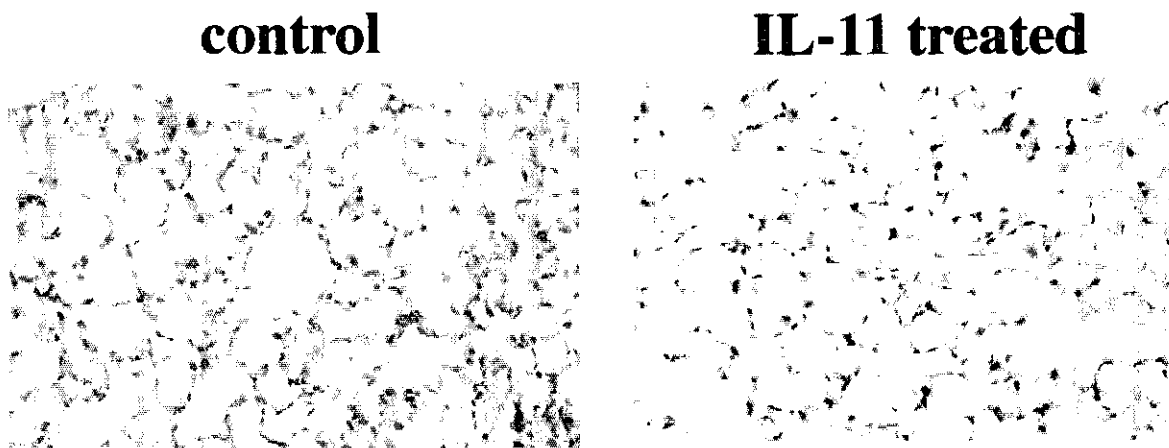


図1. IL-11投与群と非投与群の肺組織像の比較

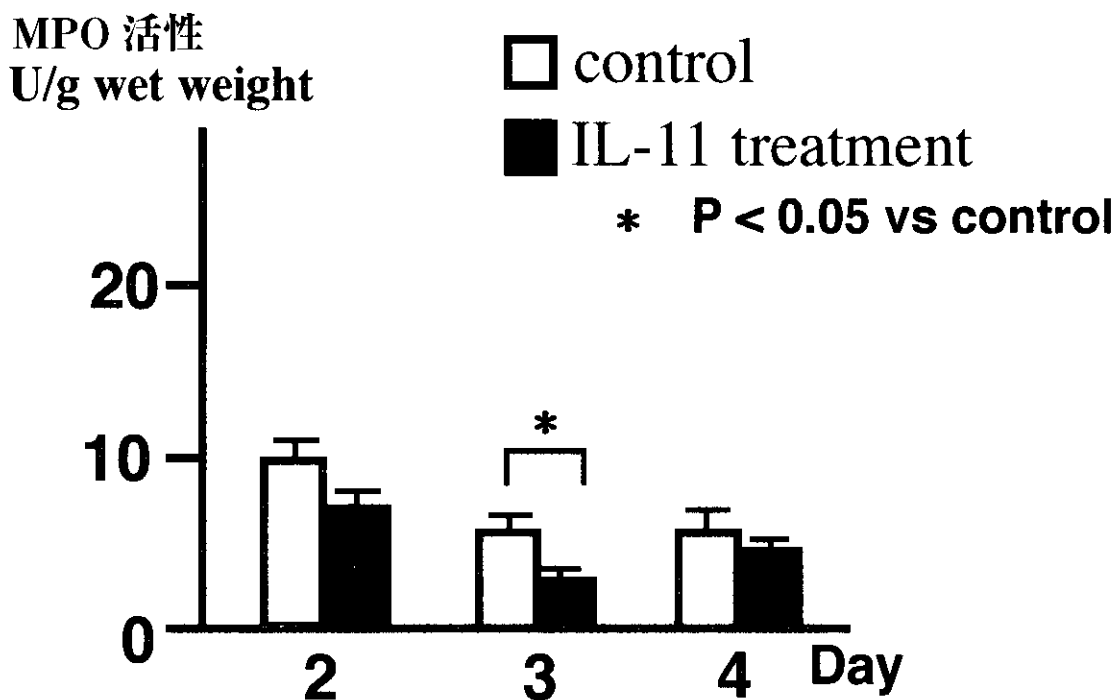


図2. 肺組織中のMPO活性

## 考 察

CDE 膵炎は致死的な重症急性膵炎モデルの一つで、血中および膵組織中の TNF- $\alpha$  や IL-1 $\beta$  などの炎症性サイトカインの増加が重症度に関係していることが知られている<sup>6)</sup>。IL-11は膵組織中の TNF- $\alpha$  産生を抑制する作用があることから<sup>5)</sup>、今回の CDE 膵炎における IL-11の効果についても同様のメカニズムが関与していると考えられる。前回の検討で IL-11が CDE 膵炎の膵病変を著明に改善することをすでに報告している。これらの結果から IL-11の発症直後の投与により生存率、膵病変のみならず急性膵炎に合併する肺病変に対する改善効果も期待できると思われる。しかし、IL-11投与方法として発症直後の投与では生存率、血中膵酵素、膵の組織学的変化が改善される一方、発症12時間後の投与では効果が認められなかった。その理由として、CDE 膵炎の発症1日目より著明に増加するとされている IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6などの血中炎症性サイトカインに対して<sup>6)</sup>、皮下投与であったため血中への移行の時間を要したこと、用量が十分でないことなどが考えられる。しかし、投与量、投与方法の改善により、発症後でもできる限り早期に投与すれば致死的な重症急性膵炎の生存率を改善することが期待できると思われる。

## 引用文献

- 1) Bruno E, Briddell R, Cooper R, Hoffman R. Effects of recombinant IL-11 on human megakaryocyte progenitor cells. *Exp Hematol* 1991 ; 19 : 378-85.
- 2) Greenwood-Van Meerveld B, Tyler K, Keith JC. Recombinant human interleukin-11 modulates ion transport and mucosal inflammation in the small intestine and colon. *Lab Invest* 2000 ; 80 : 1269-80.
- 3) Misra BR, Ferranti TJ, Donnelly LH, Erickson JE, Schaub RG, Keith JC. Recombinant human interleukin-11 prevents hypotension in LPS-treated anesthetized rabbits. *J Endotoxin Res* 1996 ; 3 : 297-305.
- 4) Redlich CA, Gao X, Rockwell S, Kelley M, Elias JA. IL-11 enhances survival and decreases TNF production after radiation-induced thoracic injury. *J Immunol* 1996 ; 157 : 1705-10.
- 5) Shimizu K, Shiratori K, Sawada T, Kobayashi M, Hayashi N, Saotome H, Keith JC. Recombinant human interleukin-11 (IL-11) decreases severity of acute necrotizing pancreatitis in mice. *Pancreas* 2000 ; 21 : 134-40.
- 6) Norman JG, Franz MG, Fink GS, Messina J, Fabri P, Gower WR, Carey LC. Decreased mortality of severe acute pancreatitis after proximal cytokine blockade. *Ann Surg* 1995 ; 221 : 625-34.



## 小児重症急性膵炎の一症例

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 五月女 隆 男 田 崎 和 仁

高 橋 里 枝 森 麻 美 中 川 雅 生

**要旨：**小児（1歳3ヶ月）の急性膵炎症例を経験した。身体所見では傾眠傾向と血液中膵関連酵素の上昇と画像診断で膵のび慢性腫大と内部エコーの不均一所見，腹水が認められた。厚生労働省難治性膵疾患調査研究班診断基準により，重症急性膵炎，Stage 2と診断し動注療法を施行した。急性膵炎早期合併症も認められず，全身状態は改善した。膵炎の原因については，画像所見で膵胆管合流異常を示唆する所見に乏しく，自己免疫性疾患や起炎ウイルスは同定できなかった。臨床経過中，入院時，第3病日，第7病日の血中サイトカイン変動を検討した。入院時，IL-6の一過性の上昇が認められたが，TNF- $\alpha$ ，IL-1 $\beta$ の上昇は認められなかった。IL-10は経過中高値が認められたが，膵炎の進展に何らかの影響を及ぼした可能性が示唆された。

### はじめに

本研究班において多数の成人重症急性膵炎の報告より，その治療法についてもおおよそ確立しつつある。今回，意識障害を伴った小児の重症急性膵炎症例を経験したので報告する。

### 症 例

年齢・性別：1歳3ヶ月，女児

主 訴：嘔吐，啼泣

現病歴：平成12年9月24日夜間より不機嫌で，激しい啼泣がみられることがあった。翌日，午前中より摂水後に嘔吐が出現したため最寄りの病院を受診したが軽快せず，画像診断により膵の腫大，腹水貯留が見られたため当院小児科に入院，当科に診療相談となった。

既往歴・家族歴：出生時から現在に至るまで特記すべきことはなく，また家族歴にも特記すべきことは認められず。

入院時現症：身長76cm，体重9.3kg，体温38.5℃，栄養状態は良好であるが意識状態は傾眠傾向が認められた。心肺には異常なし。心拍数138/min，呼吸回数 28/min 上腹部に弾性軟の腫瘤用抵抗触知，腹部圧迫により啼泣見られるがすぐに傾眠となる。肝脾腫なく，黄疸も認められず。

## 画像診断および臨床経過

入院時血液生化学検査では、WBC 23400/ $\mu$ l, amylase 859IU/l, lipase 2800IU/l, elastase-I 5000 <ng/ml と上昇が認められた。また、自己抗体は認められず、ウイルス抗体価でパラインフルエンザ 3 が x128 以外は上昇は認められなかった。腹部超音波ではび慢性の膵腫大と粗造な実質エコー、腹水貯留を認めたが、超音波所見上、膵胆管合流異常を示唆する所見は見られなかった（表 1）。難治性膵疾患調査研究班の分類で重症急性膵炎 Stage 2 と診断した。胸腹部 X-P 所見では麻痺性イレウス所見がみられ（図 1）、腹部 CT 所見では一部 heterogenous density を伴うび慢性の膵腫大と腹水、前傍腎腔への炎症波及が認められた（図 2 a-d）。尿量の減少と腹水の増加、傾眠傾向が続くため、動注療法を施行した。動注療法は成人に対する療法に準じた。全身麻酔下に 5 Fr カテーテルを大腿動脈から腹腔動脈に留置し、nafamostat mesilate 0.125mg/kg/hr, IPM / CS 0.03g/kg/day の動注およびウリナスタチン 75000U/day の経静脈的投与を 5 日間行った。経過中、一過性のミオクロームスが出現したが、全身状態は改善し第 12 病日より、経管栄養を行い、第 20 病日より経口摂取が可能となった。第 30 病日の腹部 CT 所見では、膵の腫大は消失し前傍腎腔の炎症波及も改善していた（図 3 a,b）。入院時から 4 週後のウイルス抗体価のペア血清の比較から、パラインフルエンザ 3 の抗体価の変化が x128 から x20 と変動がみられた（表 1）。臨床経過中、血中サイトカインの変動について検討したが、IL-6 が入院時に一過性の上昇を見たのみで TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  の上昇は認められなかった。また、第 7 病日まで IL-10 の上昇が認められた（図 4）。

表 1 入院時臨床検査所見

血液生化学検査:				ウイルス抗体:	
WBC	23400 / $\mu$ l	IgG	548 mg/dl	Autoimmune Ab.	(-)
RBC	4.46x10 <sup>6</sup> / $\mu$ l	IgM	100 mg/dl	HBV (-), HCV (-)	
Hb	11.4 g/dl	IgA	30 mg/dl	EB-related Ab.	(-)
Ht	35.2 %				
Plt	43.6x10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	CRP	0.1 mg/dl		
				入院時	4w 後
TP	5.9 g/dl	Na	134 mEq/l	パラインフルエンザ 1	8 <10
Alb	4.0 g/dl	K	4.5 mEq/l	2	16 <10
GOT	31 IU/l	Cl	103 mEq/l	3	128 20
GPT	12 IU/l	BUN	8 mg/dl		
LDH	258 IU/l	Cre	0.26 mg/dl	コクサッキー A	8 8
ChE	171 IU/l	Ca	9.7 mg/dl	B	<4 <4
$\gamma$ -GTP	19 IU/l	P	4.9 mg/dl		
T.Bil	1.19 mg/dl			ムンプス	4 4
TTT	3.7				
ZTT	1.7				
		膵炎関連データ:		腹部超音波:	
T.Chol	134 mg/dl	Amylase	859 IU/l	胆膵管拡張認めず, 結石(-)	
TG	70 mg/dl	Lipase	2800 IU/l	膵腫大, 実質エコー粗造, ascites	
HDL	28 mg/dl	Elastase I	5000 < ng/ml	US上膵胆管合流異常	否定的
FBS	90 mg/dl	p-PLA2	2910 ng/ml		
		Trypsin	4600 ng/ml	重症度: 重症急性膵炎 Stage 2	



図1 入院時腹部CT



図3 a : plain  
b : enhanced

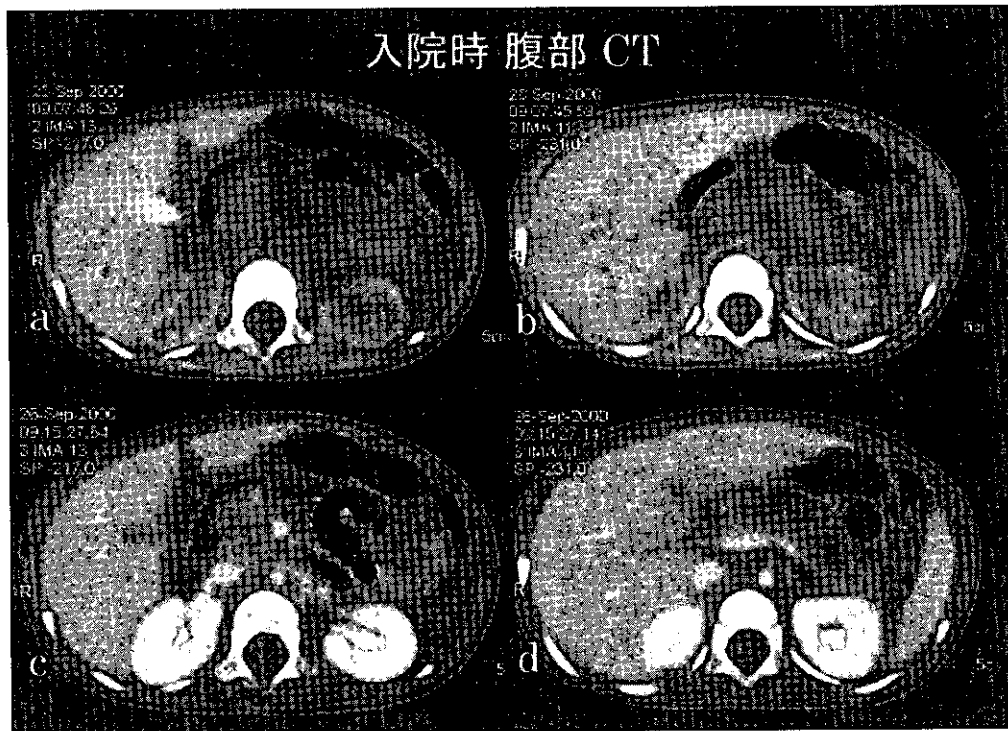


図2 a, b : plain  
c, d : enhanced

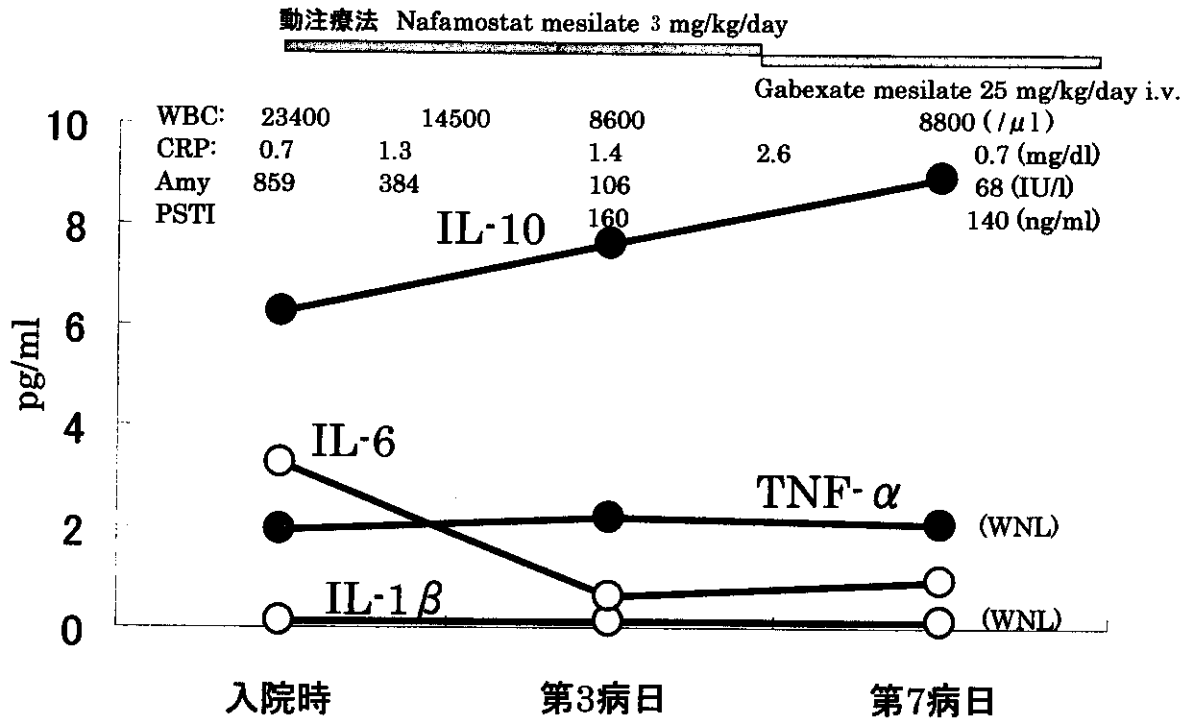


図4 血液生化学検査および血中サイトカインの変動

### 考 察

成人における急性膵炎はアルコール性、胆石性が原因であることが多く、重症化した場合はその致死率は20-30%と高い。小児の急性膵炎は報告例が少なく、また病態や治療においても成人症例と同一的に考えることは難しい。本症例は1歳3ヶ月という年齢も考慮すると、画像診断所見や意識障害を伴っていたことより重症急性膵炎と考えられた。ICUにおける全身状態の管理に加えて、成人の重症急性膵炎の治療に準じて抗生物質、蛋白分解酵素阻害剤の動注療法がきわめて有効であったと思われる。小児の急性膵炎の原因は、特発性が約25%を占めており、原因のはっきりしているものでは先天性胆道拡張症に起因する例が多い<sup>1)</sup>。輪状膵のように膵周囲臓器の奇形<sup>2,3)</sup>による膵炎の報告もあるが稀である。本症例では、家族性や遺伝性膵障害<sup>4)</sup>を示す既往はなく、胆道系の異常を示唆する所見や免疫異常による膵障害<sup>5)</sup>も今回の検索範囲では認められていない。唯一パラインフルエンザ3の血清抗体価に変動が見られた。実験的には、コクサッキーBウイルス<sup>6)</sup>で膵炎を発症することが報告されているが確定的ではない。本例では臨床経過中に血中サイトカイン (IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-10) の変動について検討した。TNF-α, IL-1βの上昇は見られず、IL-6も一過性の上昇を認めるのみであった。一方、IL-10は第7病日まで上昇を示した。これらのサイトカインの変動、特にIL-10の上昇は本症例の良好な臨床経過に何らかの関与をしているものと考えられた。しかしながら現時点で発症原因は特定できておらず今後、画像診断や遺伝子診断を含めた経過観察が必要である。

### 結 語

動注療法が奏功し、臨床経過中の血中サイトカイン変動の評価が可能であった小児重症急性膵炎症例