

が 28.8%であったが⁵⁾、飲酒状況とこれらの関連については未検討である。また、2000 年度追跡調査において「その後の飲酒状況」については未回答例が約 40%もあったことから、今後再調査を行い、飲酒状況(飲酒量、飲酒再開時期)と長期予後との関連を解析する必要があると考えられた。胆石性膵炎に関しては、急性膵炎の再発や慢性膵炎確診例への移行は少なく、従来の報告どおり予後良好と考えられた。悪性腫瘍による死亡に関しては、一般人より低い結果が示されたが、併存疾患、合併症、栄養障害などからの他病死による可能性があり、詳細な検討が必要と思われた。悪性腫瘍のうち膵癌の発生率が高い可能性も示されたが、8 中 3 例は明らかに膵炎の原因疾患が膵癌であったと判断できており、個々の症例に関して、発生時期と死亡時期、組織型など膵癌取り扱い規約による詳細を追加調査、解析する必要があると考えられた。

2000 年度の調査では、追跡が困難であることが予想されたため調査項目は可及的に簡略化された。今後、2000 年度の調査結果をもとに、急性膵炎再発例、慢性膵炎確診例、糖尿病合併例、悪性腫瘍による死亡例(特に膵癌症例)に対してそれぞれ表 2 に示すような項目に関して追加調査を実施し、より詳細な解析を行うこととしたい。

表 2 追加調査内容(案)

対象	項目
「飲酒状況」未回答例	飲酒状況
急性膵炎再発例	再発時の膵壊死の有無 再発時の外科手術の有無
慢性膵炎確診移行例	胆石の有無 膵管拡張の有無と程度 外分泌障害の有無 病理組織学的変化の有無
糖尿病合併例	糖尿病発症時期 1 型か 2 型か 治療(インスリンの有無)
悪性腫瘍による死亡例 (特に膵癌)	発生時期 組織型、癌取り扱い規約

今回の解析では、発症時の重症度、膵壊死の有無、外科手術の有無と急性膵炎の再発、慢性膵炎確診への移行、糖尿病の合併、悪性腫瘍による死

亡との明らかな関連はみられなかった。しかしながら、対象症例の発症時期が 1982 年 1 月から 1986 年 12 月までであるため、重症度判定や膵壊死の診断が正確度に欠けていた可能性、膵炎に対する手術術式の違い(現在ではネクロセクトミーが主流)などが考えられ、これらの関連に関しては最近の症例においても厳重なフォローアップのもと長期予後の解析が必要と思われた。

本調査研究の結果から、重症および中等度急性膵炎症例(発症後 13-18 年経過した症例)の長期予後の実態が明らかとなり、重症急性膵炎症例の経過観察、退院後の指導および治療の指針が示されることが期待される。

E. 結語

アルコール性膵炎において、急性膵炎の再発、慢性膵炎確診例への移行、糖尿病の合併が多く、予後不良であることが明らかとなった。発症後の飲酒状況と長期予後との関連を解析する必要があると考えられ、今後追加調査を実施する予定である。

F. 参考文献

- Pelli H, Sand J, Laippala P, Nordback I. Long-term follow-up after the first episode of acute alcoholic pancreatitis: time course and risk factors for recurrence. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 552-5.
- Angelini G, Cavallini G, Pederzoli P, Bovo P, Bassi C, Di Francesco V, Frulloni L, Sgarbi D, Talamini G, Castagnini A. Long-term outcome of acute pancreatitis: a prospective study with 118 patients. *Digestion* 1993; 54: 143-7.
- Eriksson J, Doepel M, Widen E, Halme L, Ekstrand A, Groop L, Hockerstedt K. Pancreatic surgery, not pancreatitis, is the primary cause of diabetes after acute fulminant pancreatitis. *Gut* 1992; 33: 843-7.
- Tsiotos GG, Luque-de Leon E, Sarr MG. Long-term outcome of necrotizing pancreatitis treated by necrosectomy. *Br J Surg* 1998; 85: 1650-3.
- 加嶋 敬, 黒田嘉和, 小川道雄. 重症急性膵炎の長期予後に関する調査. 厚生労働省特定

疾患対策研究事業難治性膝疾患に関する調査
研究班 平成 12 年度研究報告書 2001: 27-
32.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

- 1. 論文発表 該当なし
- 2. 学会発表 該当なし

I. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

- 1. 特許取得 該当なし
- 2. 実用新案登録 該当なし
- 3. その他 該当なし

I. 重症急性膵炎

2) 各個研究プロジェクト

A 臨床研究

B 実験研究

重症急性膵炎における血管内皮前駆細胞(EPC)の動態

研究報告者 細谷 亮 神戸市立中央市民病院外科 医長
共同研究者 上嶋一臣, 白倉永理, 織野彬雄¹⁾, 川本篤彦, 浅原孝之²⁾
¹⁾神戸市立中央市民病院消化器内科, ²⁾神戸先端医療センター
再生医療研究部

【研究要旨】

急性壊死性膵炎の発症と進展機転の一部に膵循環障害が関与していることが知られている。そこで、重症膵炎患者における血管内皮前駆細胞(EPC)の末梢循環血中の動態を検討した。急性膵炎患者4症例を対象に、末梢血中の単核球を分離、CD34, KDR, AC133 に対する抗体を用いた FACS 法にて EPC 分画を測定したところ、発症早期では重症2例は軽症2例に比して高値を示す傾向にあり、正常値を 0.1%とすると最高値 0.38%であった。重症例で同時に血中サイトカイン値を ELISA 法で測定したが、IL-6, IL-8, VEGF は各々頂値で 782, 35, 309 pg/ml と上昇を認め、血中 EPC 値(CD34 分画)と有意の正の相関を示した。したがって、重症急性膵炎患者では血管内皮前駆細胞が骨髄から末梢循環血中に動員されている可能性が示唆され、今回の検討は急性膵炎患者における EPC の動態解明の第一歩となると思われる。

A. 研究目的

急性膵炎患者の大半は軽症あるいは中等症で保存的治療により軽快するが、重症急性膵炎患者では ICU 治療にても死亡率が高い。重症急性膵炎の多くは壊死性膵炎で、その発生には活性化膵酵素による膵の融解壊死を中心とした機序が想定されてきた。しかし、最近の知見では、膵酵素の活性化は急性膵炎の初発機序で、急性膵炎の増悪と壊死には膵微小循環障害(虚血、再灌流、好中球浸潤)も重要な機序とされ、膵壊死により惹起される高サイトカイン血症が全身臓器不全の引き金になることが定説となりつつある。したがって、膵虚血を標的とした治療が、重症急性膵炎の新たな治療戦略になると期待されている¹⁾。一方、血管内皮前駆細胞(EPC)は、臓器虚血障害時やある種のサイトカイン刺激で骨髄から誘導されて病変特異的に血管内皮に分化する細胞で、さまざまな虚血性疾患における血管形成に関与することが知られている²⁾。また最近の再生医療において、分化能を有する細胞を用いる細胞治療の細胞源としても注目されている。本研究の目的は、急性膵炎患者における EPC の動態を検討することである。これまでに膵微小循環障害時の EPC の関与に着目した研究はなく、重症急性膵炎治癒期の血流改善や膵再生と vasculogenesis の関連も研究されていない。

B. 研究方法

当院入院中の重症急性膵炎患者を対象とした。末梢静脈血 30ml を EDTA 採血し、ヒストパック法にて単核球分画に分離した。得られた単核球を 4% PFA で固定し、PBS にて洗浄・再浮遊、4℃で保存した。CD34, KDR, AC133 に対する抗体を用いた FACS 法にて EPC 分画を測定した²⁾。厚生労働省基準にて重症度分類を行い、患者重症度と血中 EPC 値を比較した。また重症患者では、入院時以外にも約 1 週間隔で採血して血中 EPC 値の経時的変化を検討するとともに、血清サイトカイン値(IL-1, IL-6, IL-8, VEGF)を ELISA 法にて測定して EPC 値との相関を求めた。なお、本研究は患者権利に十分配慮したもので研究計画は当院倫理委員会にて承諾されている。研究遂行においては、患者説明書をもとに患者および家族に説明し文書での承諾を得た。

C. 研究結果

研究期間中の重症急性膵炎患者は 2 例で、同期間の軽症 2 例を対照として EPC 動態を検討した。対象の 4 例は年齢 24 歳から 76 歳まで、男性 2 例女性 2 例であった。入院時の採血は発症後 2~4 日で実施し、単核球は $5.5 \pm 1.6 \times 10^7$ 個得られた。なお重症の 2 例は重症度スコア 15 と 13 で、造影 CT で 30%以上の造影不良域を有する壊死性膵炎と診断され、両症例とも呼吸管理・動注療法・CHDF 治療を行い、1 例は救命し

えたが 1 例は発症後 19 日目に死亡した。4 例の血中 EPC 値(CD34 分画)をみると、発症早期では重症 2 例は軽症 2 例に比して高値を示す傾向にあり、正常値を 0.1%とすると最高値 0.38%であった(図 1)。発症後 41 日まで経過を観察できた重症例での血中 EPC 値を KDR 分画と AC133 分画でみると、発症後 30 日目付近まで高値が持続しており、CD34 分画よりも遷延傾向が認められた。ただこの症例では 25 日目に腓周囲膿瘍に対する膿瘍ドレナージ手術を施行しており、手術の影響が加味された可能性もある(図 2)。一方、重症 2 例の血中サイトカイン値をみると、IL-6、IL-8、VEGF は各々頂値で 782、35、309 pg/ml と上昇を認め、血中 EPC 値(CD34 分画)と有意の正の相関を示した(図 3)。

D. 考察

血球と血管内皮は発生学的に近い細胞で、成人骨髄にも血管内皮に分化する前駆細胞(EPC)が存在し、これは造血系幹細胞を対として中胚葉幹細胞から分化したものである²⁾。骨髄で増殖分化した EPC は、末梢血中に動員されて全身循環を経て、血管増生の必要とされる局所で組織 EPC となり、血管内皮に分化して血管発生(vasculogenesis)を惹起するとされている。虚血や炎症などにより、局所から炎症性サイトカインや VEGF などの増殖因子が循環血中に分泌されるが、これらのサイトカインは EPC 細胞の骨髄での増殖と分化、末梢血への動員、局所での集積と血管内皮への分化の全てのステップに関与する。図 4 に臓器虚血障害時の EPC 動態のシ

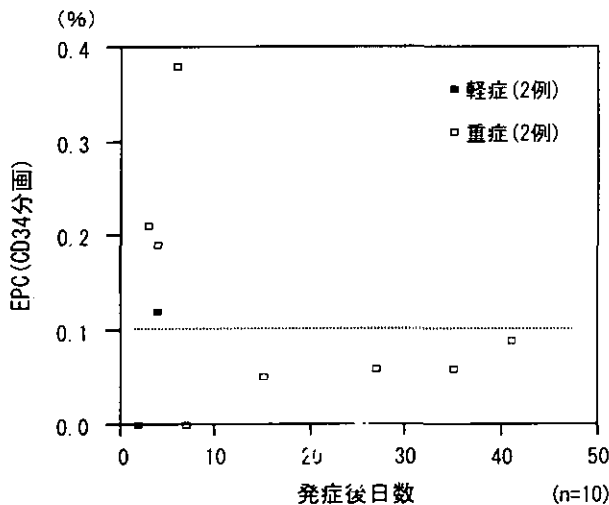


図 1 急性腓炎患者における血中 EPC 値(CD34 分画)の時間推移

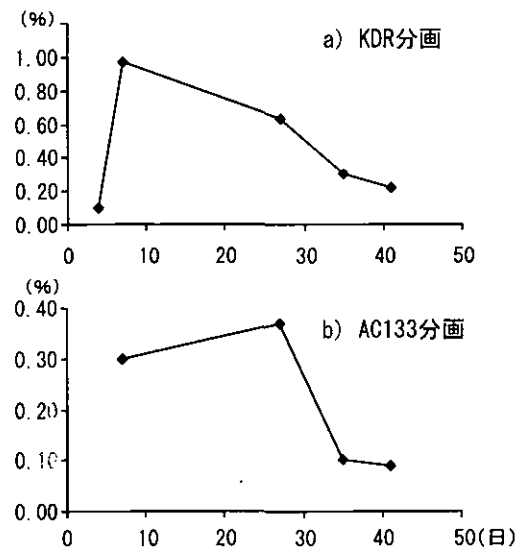


図 2 重症急性腓炎症例における血中 EPC 値(KDR 分画と AC133 分画)の時間推移

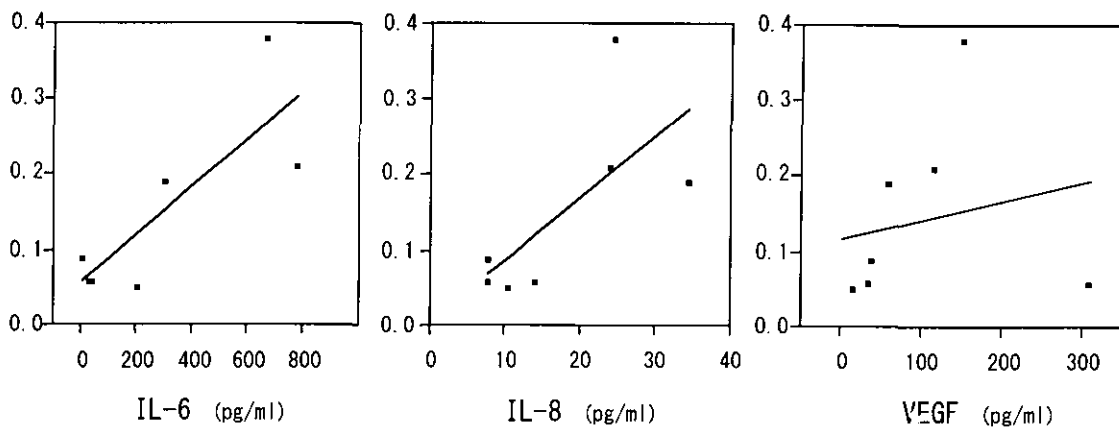


図 3 重症急性腓炎における血中 EPC 値(CD34 分画)と血中 IL-6、IL-8、VEGF 値の相関

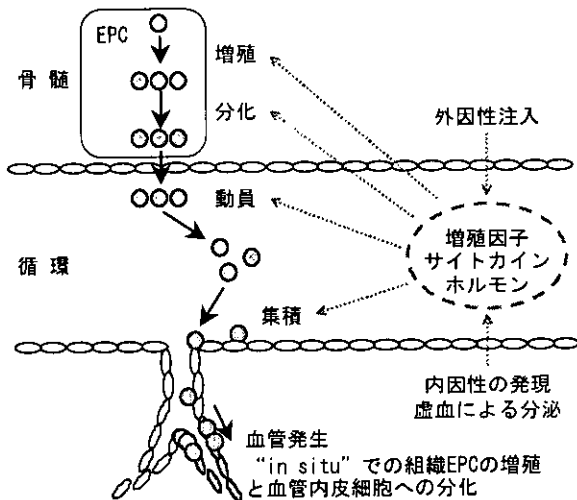


図4 臓器虚血障害時のEPC動態

エーマを示すが、局所の虚血と血管新生のメカニズムには、既存血管内皮の伸長以外に骨髄由来の血管内皮前駆細胞が深く関与していることがうかがえる。

本研究は、未だ検討症例数が少なく preliminary results であるが、急性膵炎患者の発症早期には血中 EPC 値の上昇がみられ、重症例ではその値の遷延がみられることが明らかになった。EPC の同定方法として三種類の細胞表面抗原を用いた FACS を行ったが、その結果、一般的な血管内皮細胞の表面マーカーである CD34, VEGF 受容体である KDR, EPC 細胞よりも少し前の分化状態の前駆細胞マーカーである AC133 の三者の間に乖離がみられたことは興味深い事象である。骨髄移植動物などでの cell lineage 追跡実験の実験結果からは、末梢血中に検出できる CD34(+)KDR(+)の単核球分画は骨髄由来であることが証明されている³⁾。したがって今回の検討結果は、急性膵炎時の患者末梢血中に EPC が動員されたことを示唆するものである。

これまでも急性膵炎患者では、IL-1 や IL-6 などの炎症性サイトカインとともに血中 IL-8 値が上昇することが知られているが、angiogenic factor として血中 IL-8 と VEGF の上昇を報告した研究はない。急性心筋梗塞や重症火傷患者で血中 VEGF 値が上昇し、EPC 細胞分画の上昇と正の相関を示すことが報告されている^{4,5)}。今回の検討でも IL-6, IL-8, VEGF と血中 EPC 値との

有意の正の相関が認められており、重症急性膵炎患者では血中 angiogenic factor により EPC が骨髄から末梢循環血中に動員された可能性が示唆される。

E. 結語

本研究から、重症膵炎患者で血管内皮前駆細胞(EPC)が骨髄から末梢循環血中に動員されている可能性が示唆される。今回の検討は急性膵炎患者における EPC の動態解明の第一歩である。EPC が壊死性膵炎の膵局所や遠隔臓器で血管内皮に分化し血管形成に関与しているか、あるいは、膵炎の病態と血管内皮の関連性など、今後の検討課題が多いと思われる。

F. 参考文献

1. 松野正紀. 膵 hypoperfusion と膵壊死は同義語か? -急性膵炎早期の膵循環障害へのアプローチ-. 膵臓 2003; 18: 1-8.
2. Asahara T, Isner JM. Endothelial progenitor cells for vascular regeneration. J Hematother Stem Cell Res 2002; 11: 171-8.
3. Takahashi T, Kalka C, Masuda H, Chen D, Silver M, Kearney M, Magner M, Isner JM, Asahara T. Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. Nature Med 1999; 5: 434-8.
4. Shintani S, Murohara T, Ikeda H, Ueno T, Honma T, Katoh A, Sasaki K, Shimada T, Oike Y, Imaizumi Y. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. Circulation 2001; 103: 2776-9.
5. Gill M, Dias S, Hattori K, Rivera ML, Hicklin D, Witte L, Girardi L, Yurt R, Himel H, Rafii S. Vascular trauma induces rapid but transient mobilization of VEGFR+AC133+ endothelial precursor cells. Cir Res 2001; 88: 167-74.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

I. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

急性膵炎症例の SNPs 解析

研究報告者 平田公一 札幌医科大学第一外科 教授
共同研究者 木村康利 札幌医科大学第一外科

【研究要旨】

重症急性膵炎は救命率が依然として低く、先の急性膵炎診療のガイドラインにおいてもその治療指針に的確なものはない。症例の個々における生体反応が一元的に理解不能であることがその一因として挙げられ、背景として、TNF- α をはじめとする炎症性サイトカインなどの mediator の役割が広く理解されてきたにもかかわらず¹⁾、遺伝子多型や、これにともなう生体防御関連分子の発現が個々で違っていることが挙げられよう。救命を目的に治療法を選択する際は、これら症例が本来有する生体防御能をあらかじめ理解し、侵襲を伴う治療を選択していかなければならない。

本研究は、重症急性膵炎(Stage 4)症例における侵襲関連分子の遺伝子多型解析を通じて、生体反応の個人差を理解する事を主目とし、さらに、腹腔内各種臓器における標的分子の発現解析を併せて行い、最重症型重症急性膵炎の病因、治療法確立への一助とする。

A. 研究目的

本研究は、急性膵炎、特に重症急性膵炎(Stage 4)症例における侵襲関連分子の遺伝子多型の解析を通じて、生体反応の個人差を理解する事を主目とし、最重症型重症急性膵炎を含む膵炎重症化の要因、治療法確立への一助とすることを目的とする。

B. 研究方法

本研究に関わるインフォームドコンセントを取得した重症急性膵炎患者(Stage 2以上)より、1)末梢血を採取する。2)この末梢血単核球分画からゲノム DNA を抽出し^{2,3)}、3)各種遺伝子に関する多型解析を行う。4)各症例の臨床経過を集積する。5)重症急性膵炎の予後や重症急性膵炎悪化に関与する遺伝子多型を検索する。6)①遺伝子多型の人種差を明らかにする。②重症急性膵炎の予後や重症急性膵炎悪化に関与する遺伝子多型における人種差を明らかにする。

検討対象遺伝子としては TNF- α 、IL-1、IL-1ra、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α receptor、PAI-1、toll like receptor(TLR)とする。

本研究は多施設共同研究にて行うものとし、試料提供者の選択方針は、当該機関を受診した、あるいは搬送された重症急性膵炎患者(Stage 2以上)のうち、本研究の参加に関して文書による同意を得られ、なおかつ選択基準を満たし除外基準に当てはまらないすべての患者から選択する。

(倫理面への配慮)原則として、本研究に際して作成した指定の説明文書を用いてインフォームド・

コンセントを行うものとする。詳細は倫理委員会提出書類に譲るが、インフォームド・コンセントの取得前に、試料提供者が質問する機会と研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。説明を行った研究責任者は、試料提供者が説明文書の内容を十分に理解したうえで研究に参加することを同意する旨を記載した文書に記名捺印または署名し、各自日付を記入する。また、本研究に不参加の意思を表明した際も診療上の不利益を被らないことを銘記している。

C. 研究結果

本研究に関し、平成 15 年 12 月 19 日、札幌医科大学倫理委員会に諮問、平成 16 年 1 月 26 日、承認された。現在、自験例を含め検体提供者の集積中である。

D. 考察

SNP はこれまで様々な疾患の発症リスク診断、薬剤の選択、投与量調節、などの面で臨床摘役割を果たすことが期待され、また、個別化治療、オーダーメイド医療を具現化すべく研究が重ねられてきた。本研究は救命医療における SNP の臨床応用にほかならず、当初は従来²⁻⁴⁾に trace する事となるが、将来的には膵炎に特徴的な新規分子の遺伝子多型や膵炎治療に用いられる薬剤に対する感受性を規定する分子の遺伝子多型、さらには膵炎発症に寄与する分子の遺伝子多型、など、大きな展開の余地を有するものである。

E. 結語

症例集積には多施設共同研究として、多くの参加施設を募らなければならない。本研究の主旨にご賛同を頂き、充実した研究とすべく、多数の施設参加と症例集積に努める所存である。

F. 参考文献

1. Powell JJ, Fearon KC, Siriwardena AK, Ross JA. Evidence against a role for polymorphisms at tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist gene loci in the regulation of disease severity in acute pancreatitis. *Surgery* 2001; 129: 633-40.
2. Dianliang Z, Jieshou L, Zhiwei J, Baojun Y. Association of plasma levels of tumor necrosis factor (TNF)-alpha and its soluble receptors, two polymorphisms of the TNF gene, with acute severe pancreatitis and early septic shock due to it. *Pancreas* 2003; 26: 339-43.
3. Zhang DL, Li JS, Jiang ZW, Yu BJ, Tang XM, Zheng HM. Association of two polymorphisms of tumor necrosis factor gene with acute biliary pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 824-8.
4. Sargen K, Demaine AG, Kingsnorth AN. Cytokine gene polymorphisms in acute pancreatitis. *JOP* 2000; 1: 24-35.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

I. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

急性膵炎における血清プロカルシトニン(PCT)測定の意義

研究報告者 桐山勢生 大垣市民病院消化器科 医長
共同研究者 熊田 卓, 谷川 誠 大垣市民病院消化器科

【研究要旨】

急性膵炎における血清 PCT 測定の意義について検討し報告する。対象は急性膵炎 38 例で保存血清を用い PCT 測定キット(WDR47PCT-LUMI)にて血清 PCT 値を測定した。なお、細菌感染症のマーカーとしての cut-off 値 0.5 ng/ml を用いた。急性膵炎の内訳は、38 例中重症は 22 例で死亡例が 8 例、また発症早期に hypovolemic shock を含む何らかの臓器不全に陥った早期合併症例が 8 例みられた。さらに後期合併症(感染性膵壊死 4 例、膵膿瘍 2 例そして腸管壊死 2 例)をきたした症例は 8 例であった。早期合併症に対するマーカーとしては感度 50%、また生命予後の予知マーカーとしての感度も 37.5%と決して高くはなかった。しかし、後期合併症に対する予知マーカーとしては感度 75%、特異度も 80%前後と良好であった。したがって、血清 PCT 値は発症早期に急性膵炎全体を対象に測定するには意義が少なく、重症と判定され画像所見が高度な症例に限って、感染性膵壊死や膵膿瘍などの後期合併症の発生予知マーカーとして有用であると考えられた。

A. 研究目的

プロカルシトニン(以下 PCT)は、116 個のアミノ酸からなるカルシトニンの前駆体であるが、1993 年に血清 PCT が感染症患者において増加することが報告され、その後、感染症の鑑別診断および重症度の指標としての有用性が報告されている^{1,2)}。一方、重症急性膵炎の病態の分析、治療方針の決定にはしばしば細菌感染症の有無が問題になる。そこで、今回急性膵炎における血清 PCT 測定の有用性と意義について検討し報告する。

B. 研究方法

大垣市民病院消化器科で経験された急性膵炎 38 例を対象に、保存血清を用いて PCT 測定キット(WDR47PCT-LUMI, 和光純薬工業)にて測定した。今回、WDR47PCT-LUMI 臨床性能試験研究会により設定された細菌感染症のマーカーとしての cut-off 値 0.5 ng/ml(有病正診率 64.1%、無病正診率 88.6%、診断有効率 74.7%)を用いた。なお、重症度判定は厚生労働省判定基準により行った。統計学的な有意差検定は Mann-Whitney の U 検定で行った。

(倫理面への配慮)なお、検査や治療にあたっては、患者ならびに家族に対して十分な状況説明を行って十分理解して頂いた上で同意を得て行った。

C. 研究結果

1. 急性膵炎の内訳

重症は 22 例、中等症ならびに軽症例は 16 例であり、重症例のうち死亡例が 8 例、また発症早期に hypovolemic shock を含む何らかの臓器不全に陥った早期合併症例が 8 例みられた。さらに後期合併症をきたした症例も 8 例みられ、その内訳は感染性膵壊死 4 例、膵膿瘍 2 例そして腸管壊死 2 例であった。なお、早期合併症で 4 例が、残り 4 例が後期合併症で死亡していた。

2. 重症度別にみた血清 PCT 値(図 1)

重症度別にみた血清 PCT 値をみると重症例で中央値 0.474 ng/ml であるのに対し、中等・軽症例では 0.235 ng/ml であり有意($P=0.015$)に重症例で高値であった。しかし、重症例でも cut-off 値の 0.5 ng/ml 以下の症例も多く認められた。

3. 早期合併症と血清 PCT 値(図 2)

早期合併症の有無によって血清 PCT 値を比較すると、中央値で 0.560 ng/ml, 0.242 ng/ml と統計学的には有意に早期合併症を来した症例で高値であった。しかし、早期合併症群でも 0.5 ng/ml 以下の症例が、逆に早期合併症を来さなかった症例でも高値の症例が多くみられていた。

4. 後期合併症と血清 PCT 値(図 3)

後期合併症をきたした症例では血清 PCT 値は中央値 0.621 ng/ml で、きたさなかった群の 0.242 ng/ml に対して、有意($P=0.016$)に高値であった。

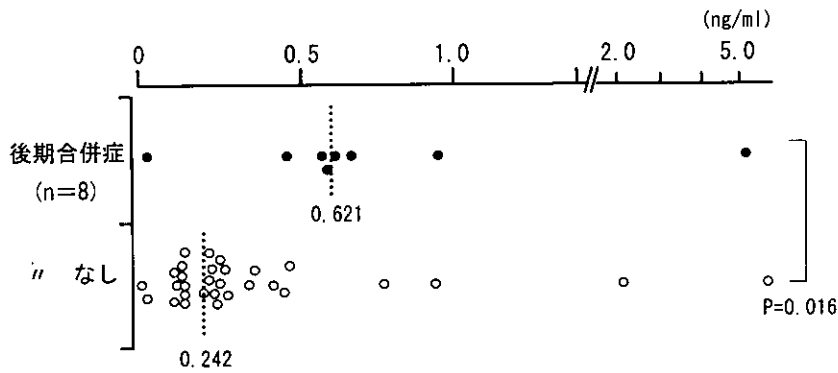


図1 重症度別にみた血清PCT値

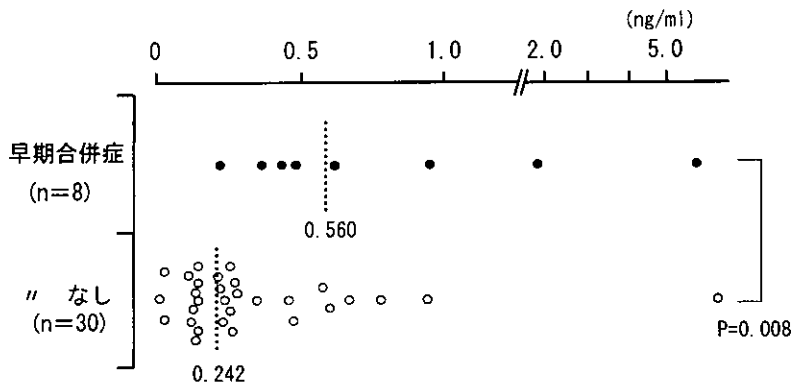


図2 早期合併症と血清PCT値

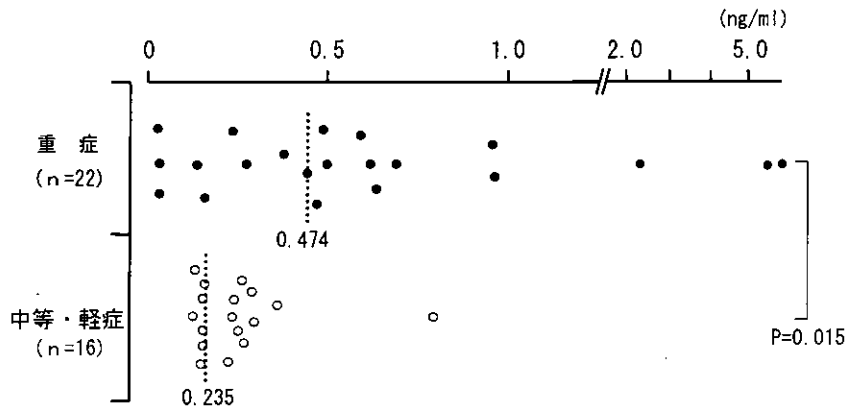


図3 後期合併症と血清PCT値

表1 マーカーとしての血清PCT値

	感度	特異度	
		急性肺炎全体	重症例のみ
重症度	40.9% (9/22)	93.8% (15/16)	
生命予後 (死亡予測)	37.5% (3/8)	76.7% (23/30)	57.1% (8/14)
早期合併症	50.0% (4/8)	80.0% (24/30)	64.3% (9/14)
後期合併症	75.0% (6/8)	86.7% (26/30)	78.6% (11/14)

しかも8例中6例が cut-off 値の 0.5ng/ml 以上であった。

5. 感染のマーカーとしての血清 PCT 値と急性肺炎の病態(表1)

感染のマーカーとしての 0.5 ng/ml を cut-off 値とした場合、血清 PCT 値が急性肺炎の重症度、生命予後ならびに早期・後期合併症の有無の判定マーカーとしての感度ならびに特異度を表1に示す。早期合併症に対して感度は 50%、また死亡

例の半数が早期合併症によることもあり生命予後の予知マーカーとしても感度は 37.5%と決して高くはなかった。単純な重症度判定としても感度 40.9%であった。すなわち単純な膵炎全体を対象にした重症度、予後判定では感度は 40%前後と低かった。しかし、後期合併症に対しては感度が 75%と良好で、また特異度も対象が膵炎全体ならびに重症例に限っても 80%前後と良好な結果であった。

D. 考察

今回、急性膵炎の重症度診断における血清 PCT 値測定の有用性について検討した。血清 PCT 値は急性膵炎の発症早期に陥ることの多い多臓器不全 (MOF) の発生は反映しなかった。したがって、単純に急性膵炎に対しての重症度判定や死亡予測などのマーカーとしては感度が高くなく有用とは考えられなかった。本来、急性膵炎の発生機序は膵ならびに周囲組織の自己消化とされ無菌的であると考えられ、また早期合併症である MOF への病態悪化の機序にも感染の関与は一部に限られることから、感染症のマーカーとされている血清 PCT 値を単純に用いるには限界があると思われる。

一方、感染が病態悪化に深く関与する後期合併症の発生の予測マーカーとしては感度 75%と良好であり、特異度も膵炎全体に対して 86.7%、重症例に限っても 78.6%と良好であった。したがって、血清 PCT 値は発症早期に急性膵炎全体を対象に測定するには意義が少なく、ここで重症と判定され画像所見が高度な症例に限って、感染性膵壊死や膵膿瘍などの後期合併症の発生予知マーカーとして用いるのに有用であることが考えられた。重症急性膵炎では病初期の MOF を乗り切った後に感染性膵壊死や膵膿瘍などの感染が临床上問題になる。特に膵壊死への感染の有無の診断は重要であり、非侵襲的な感染のマーカーである血清 PCT 値の測定が有用であるという報告もされている^{3,4)}。今後、症例の蓄積による詳細な検討が望まれる。

E. 結語

血清 PCT 値は、感染が病態悪化に関与することが多い急性期以降の合併症発生に対して、画像所見と組み合わせることにより有用な予測マーカーとなる可能性が示唆された。

F. 参考文献

1. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-8.
2. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996; 1: 331-3.
3. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grunert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 41: 832-40.
4. Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Mayer M, Grünert A, Beger HG. The clinical value of procalcitonin in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Intensive Care Med* 2000; 26: S159-64.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表 該当なし

2. 学会発表

- 1) 桐山勢生, 熊田 卓, 谷川 誠. 急性膵炎の重症化予知に対するトリプシン関連マーカー (尿中 TAP, trypsinogen2) 測定の意義. 第 89 回日本消化器病学会総会 大宮 2003 年 4 月 24-26 日
- 2) 野々垣浩二, 熊田 卓, 桐山勢生, 曾根康博, 谷川 誠, 久永康宏, 北島秀介, 春日井俊史, 葛谷貞二. 腸管壊死をきたした重症膵炎の 3 例. 第 34 回日本膵臓学会大会 千葉 2003 年 7 月 10-11 日

I. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む.)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

急性膵炎における初期輸液量に関する検討

研究報告者 荒田慎寿 横浜市立大学医学部附属高度救命救急センター 助手
共同研究者 杉山 貢 横浜市立大学医学部附属高度救命救急センター

【研究要旨】

急性膵炎における初期輸液療法のコンセンサス形成を目指して、文献的検討と自験例の検討を行った。MEDLINE をデータベースの中心とする文献的検討では、初期輸液療法の重要性は共通して主張されていたが、その多くには根拠研究の引用はなく、信頼される実践的な治療指針は示されていない。使用されるべき輸液製剤としては、現時点では crystalloids の使用が推奨されると考えられた。自験例の検討では、比較的軽症 12 例には平均 4.075 ± 0.606 ml/kg/hr で輸液が開始され、尿量は良好に維持されて輸液速度は順次見直され、48 時間後には輸液量と尿量は近似して推移するようになっていた。比較的重症 7 例には平均 10.99 ± 2.69 ml/kg/hr の大量輸液が開始されていたが、尿量確保は困難で、48 時間での fluid sequestration は体重 50kg で 5000ml を越えていた。初期には重症例ほど輸液量は多いが、尿量の確保はより困難で、酸素化能や胸腹水の経過から輸液速度の縮小と CHDF での除水が開始されていた。転院搬送重症 7 例のうち 4 例が転院入院時に循環不全を呈していた。循環不全群の前医での第 1 病日の平均総輸液量は循環安定群とほぼ同等であったが、尿量は著しく低値であった。初期輸液療法の重要性は強調されるべきであるが、常に体液バランスに対する注意と輸液速度の見直しが必要で、画一的な一日総輸液量の推奨は困難と考えられた。

A. 研究目的

重症急性膵炎は未だに高い死亡率を示す重篤な病態であるが、様々な治療に検証が行われて、ある程度の評価が固まりつつある。本邦でも「エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン」が刊行され¹⁾、多くの治療に信頼できる治療指針が示されたが、初期治療の要ともいえるべき輸液については論文的根拠が薄く、具体的な指針は示されなかった。本研究では急性膵炎における初期輸液療法のコンセンサス形成を目指して文献的検討と自験例の検討を行った。

B. 研究方法

MEDLINE(1960-2000)と医学中央雑誌(1991-2000)から抽出された急性膵炎文献のデータベースを fluid, fluid resuscitation, resuscitation を key word に絞り込んで得られた文献と、2003 年分の MEDLINE 検索で得られた急性膵炎の治療に関するレビュー文献、さらにこれらの文献中に引用された輸液療法に関する文献、合計 31 文献を検討し、輸液療法に関する推奨、およびその根拠について明らかとした。また 1998 年 6 月から 2003 年 8 月までの一連の急性膵炎自験例の水分出納について検討した。

研究にあたり患者名は記号に置き換えられ、個

人が特定されないように配慮した。

C. 研究結果

1. 文献的検討

治療ガイドラインに分類されると考えられる 4 文献には、3 文献に輸液の重要性を指摘する表現はあるものの、具体的な治療指針は示されていない(表 1)²⁻⁵⁾。10 件の review を中心とする文献においても、輸液治療は basic management, baseline management と位置づけられているが、その多くには根拠研究の引用はなく、3 文献に引用された合計 11 文献においても輸液療法の有用性の検証や、その実際の方法は不明確であった⁶⁻¹⁵⁾。3 つの review に輸液速度、指標が記載されているが根拠研究の引用はなく、3 文献の推奨輸液速度には大きな幅がみられた(表 2)。

使用されるべき輸液製剤としては、血漿増量剤としてのアルブミン製剤の有用性が検討されたが¹⁶⁻¹⁸⁾、hypovolemic shock に対する検討で呼吸機能障害が指摘され¹⁹⁾、また犬を用いた膵炎モデルの crystalloids との比較検討で肺浮腫や心不全の可能性が指摘されており²⁰⁾、crystalloids の使用が推奨されていた。急性膵炎時に抗炎症作用を期待して新鮮凍結血漿の多施設検討がなされたが有用性は確認されなかった²¹⁾。

表1 各ガイドラインの推奨内容

Author	Recommendation	Reference
Banks PA (1997) ²⁾	Adequate intravenous fluid replacement	-
UK guidelines (1998) ³⁾	Full resuscitation	-
Springer J, et al. (1999) ⁴⁾	Not mentioned	-
Dervenis C, et al. (1999) ⁵⁾	Abundant fluid replacement	-

表2 各 review 文献の推奨内容

Author	Recommendation	Types	Reference
Frey CF (1979) ⁶⁾	Vigorous fluid replacement	Review	6
Michael CG, et al. (1985) ⁷⁾	is not sufficient~systemic hypotension	Discussion	-
Marshall JB (1993) ⁸⁾	Prompt resuscitation	Review	-
Niederau C, et al. (1993) ⁹⁾	CVP>10cmH ₂ O, >40-60ml/Hr	Review	-
Banks PA (1994) ¹⁰⁾	Emphasis on fluid resuscitation	Review	-
Ihse I, et al. (1995) ¹¹⁾	Meticulously	Review	-
Windsor JA, et al. (2000) ¹²⁾	Rapid restoration	Review	2
Yousaf M, et al. (2003) ¹³⁾	300-500ml/Hr	Review	-
Werner J, et al. (2003) ¹⁴⁾	Adequate and prompt resuscitation	Review	3
Kahl S, et al. (2003) ¹⁵⁾	Adequate volume replacement 3-9 liter/day	Review	-

表3 CHDF 非導入の比較的軽症例

	Sex/Age	Onset-admission	原因	臨床徴候	Severity score	滞在日数	転帰
1	M/36	2	高脂血症	なし	2	1	生存
2	M/34	3	アルコール	なし	5	6	生存
3	F/56	3	胆石	なし	2	1	生存
4	M/58	2	アルコール	なし	5	1	生存
5	F/84	2	胆石	なし	1	0	生存
6	F/32	3	胆石	なし	1	0	生存
7	M/65	4	特発性	なし	4	2	生存
8	M/44	0	アルコール	なし	1	0	生存
9	M/54	12	アルコール	なし	1	0	生存
10	M/51	0	アルコール	なし	2	1	生存
11	F/49	0	胆石	なし	0	0	生存
12	M/35	5	アルコール	なし	5	11	生存
平均	67.3	3.0			2.4	1.9	

2. 自験例の検討

CHDF を導入しなかった比較的軽症例 12 例(表 3)には平均 4.075±0.606 ml/kg/hr で酢酸リンゲル液を中心とする輸液が開始されていた(図 1). 48 時間での fluid sequestration (input-output) は体重 50kg で約 2500ml 程度となっていたが, 尿量は良好に維持され, 輸液速度は近似して推移するようになっていた.

一方, 同一時期の CHDF 導入の比較的重症例 7 例(表 4)には, 酢酸リンゲル液を中心とする輸液が平均 10.99±2.69 ml/kg/hr で開始されていた(図 2). 大量輸液で CVP, 心拍数には改善が見られたが, 尿量の確保は困難で, 48 時間を経過しても尿量の 2 倍近い輸液が続けられていた. 結果として 48 時間での fluid sequestration は体重 50kg で 5000ml を越えていた. その後も自尿だけ

表4 CHDF導入の比較的重症例

	Sex/Age	原因	臨床徴候	Severity score	滞在日数	転帰
1	F/30	ステロイド	ショック、凝固障害	14	10	生存
2	M/51	アルコール	呼吸障害	14	18	生存
3	M/51	アルコール	ショック、呼吸障害、凝固障害	18	93	生存
4	F/29	高脂血症	なし	9	6	生存
5	F/44	高脂血症	ショック、呼吸障害	13	45	生存
6	F/27	胆石	なし	6	10	生存
7	F/81	特発性	なし	13	59	生存
平均	44.7			12.4	34.4	

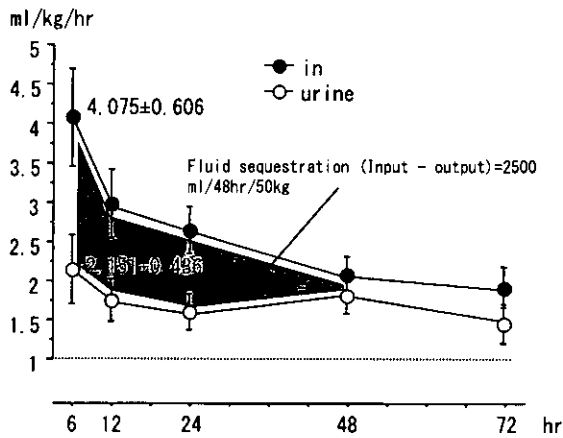


図1 Fluid resuscitation and urination of non-CHDF patients with pancreatitis. Data from our patients treated without CHDF (N=12)

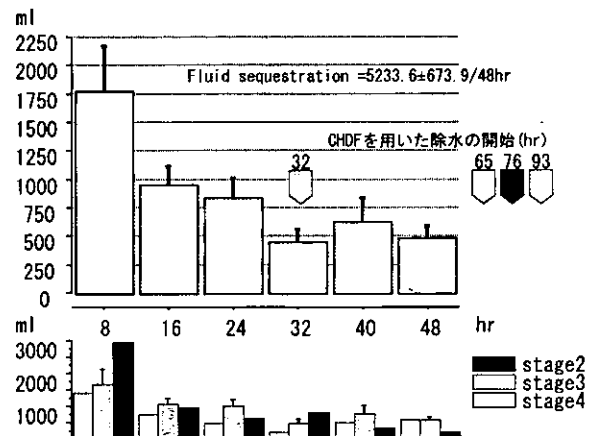


図3 Water balance of CHDF patients with pancreatitis in acute phase. Data from our patients treated with CHDF (N=7)

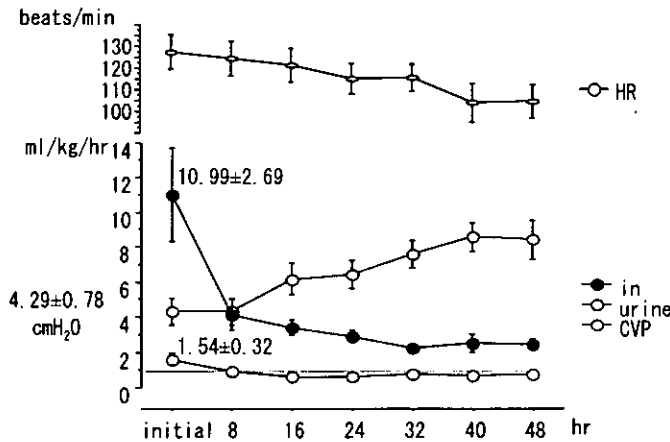


図2 Fluid resuscitation and urination of CHDF patients with pancreatitis. Data from our patients treated with CHDF (N=7)

ではさらに fluid sequestration は増加していた。初期には重症例ほど輸液量は多かったが、尿量の確保はより困難で、酸素化能や胸腹水の経過から多くの重症例に輸液速度の縮小と CHDF を利用

しての除水が開始されていた(図3)。重症7例はすべて転院搬送症例であるが、このうち4例が当センター入院時に循環不全(ショックもしくは $BUN > 40 \text{mg/dl}$ or/and $Cr > 3.0 \text{mg/dl}$)を呈していた。前医での第1病日の輸液量の平均は循環安定群とほぼ同等であったが、尿量は低値であった(図4)。

D. 考察

急性膵炎初期には、膵周囲、後腹膜腔への体液の喪失と、膵酵素やブラディキニンなどの諸因子が関連する血管透過性亢進、血管内皮細胞障害による全身における血管外喪失に起因する循環血漿量の低下が起こると報告されている²²⁻²⁴⁾。一方、発症から比較的早期に詳細な循環動態を検討した報告の要旨は、末梢血管抵抗の低下と高い cardiac index であった²⁵⁻²⁸⁾。つまり重症急性膵炎で考慮されるべき循環動態は初期の hypovolemic shock と早期の distributive shock

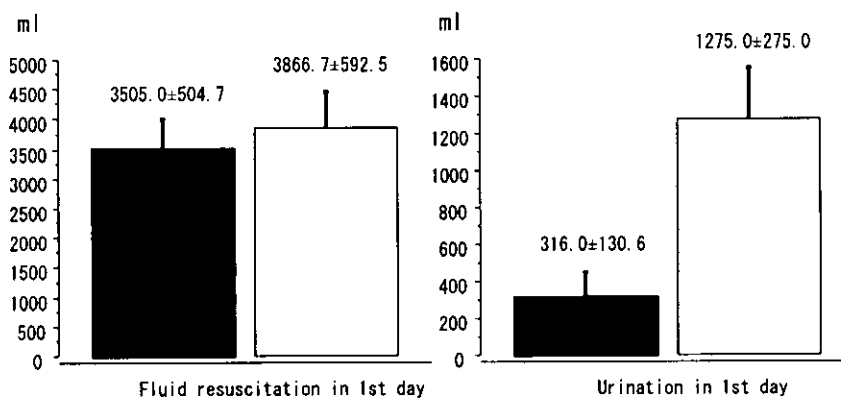


図4 Fluid resuscitation and urination in previous hospitals.

■ Shock or BUN>40mg/dl or/and Cr>3.0mg/dl
□ 循環安定群

と考えられる。本邦の全国調査の結果からも、2週間以内の急性期死亡は急性循環不全に起因すると推測され、hypovolemia に対する初期の fluid resuscitation の重要性は議論の余地はないと思われる。

多くの文献、およびその引用文献が初期の fluid resuscitation の重要性を主張していたが、十分に信頼し得る実践的な輸液療法の指針はなかった。体格、年齢、既往歴(心機能、腎機能)などの患者側因子と膵炎重症度、成因、発症時期などの疾患因子が適切な輸液療法に関与するため、画一的な診療指針を具体的に示すのは困難だと思われる。

当センターの初期輸液療法の基本的な考え方はショック治療である。あらかじめ設定された輸液量、輸液速度が存在するわけではなく、vital signs、皮膚や舌の診察、胸部レントゲンでのCTR計測、血液ガス分析(特に代謝性アシドーシスの有無と程度)、ヘマトクリット値、初期尿量、下大静脈の径、右心系の計測などによる循環動態の把握によって決定されている。膵炎の重症度は必ずしも重視されない。なかでも下大静脈径の計測は簡便で侵襲なく繰り返し行えるばかりでなく、輸液に対する患者の反応、特に心不全徴候の出現の確認にも有用である。初期輸液の目的は循環動態の安定であるが、個人の適切な循環は尿量と密接に関連するので、尿量の維持が最終的な指標としてモニタし易い。ヒトの腎の濃縮能から一日の最低尿量は500ml程度と考えられる²⁹⁾。安全域を考慮して概ね1 ml/kg/hr が最低確保されるべき尿量と考えている。

自験例検討から重症例ほど脱水や腎障害が高度で、尿量の確保を目指して大量の輸液が開始さ

れていたことが推察されるが、大量輸液をもってしても尿量の確保は困難で、時間単位で輸液速度は修正され、16時間以降はむしろ抑えられていた。さらに最終的には肺浮腫などを懸念してCHDFによる除水が開始されていた。当センターの初期輸液療法は膵炎の重症度を輸液速度の決定因子としていないので、この結果から重症例ほど大量の輸液が必要なことは推測されるが、輸液開始後の反応は様々で、一日輸液総量を重症度ごとに設定、推奨するのは危険が大き過ぎる。また、前医治療の検討から150 ml/hr程度の輸液療法でも循環不全に進展する症例、しない症例が存在し、尿量の確保に十分な留意をすることが高次施設への適切な転送時期の判断につながるものと考えられた。

急性膵炎の輸液療法において大幅なプラスバランスは fluid sequestration(input-output)と表現され、予後不良因子と報告されている^{30,31)}。Ranson score においては評価因子のひとつである。肺浮腫の出現が輸液と無関係ではないことも一般的に受け入れられていると考えられる³²⁾。安易な大量輸液の継続は早期の死亡原因を、急性循環不全から呼吸不全などへシフトさせる可能性が示唆される。

E. 結語

十分な輸液は最も重要な初期治療のひとつであるが、その後の反応をみて適切な治療戦略の修正が重要である。輸液療法の重要性は強調されるべきであるが、多くの報告者がそうしたように画一的な輸液量の推奨は控えるべきである。

F. 参考文献

1. 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会編。

- エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン. 東京: 金原出版, 2003.
2. Banks PA. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 377-86.
 3. British Society of Gastroenterology: United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42: S1-13.
 4. Springer J, Steinhart H. Acute pancreatitis: McDonald JWD ed. prognosis and treatment. *Evidence Based Gastroenterology and Hepatology*. London 1999: 271-98.
 5. Derveniz C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imrie CW, McMahon MJ, Modlin I. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol* 1999; 25: 195-210.
 6. Frey CF. Hemorrhagic pancreatitis. *Am J Surg*. 1979; 137: 616-23.
 7. Geokas MC, Baltaxe HA, Banks PA, Silva J Jr, Frey CF. Acute pancreatitis. *Ann Intern Med*. 1985; 103: 86-100.
 8. Marshall JB. Acute pancreatitis. A review with an emphasis on new developments. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1185-98.
 9. Niederau C, Schulz HU. Current conservative treatment of acute pancreatitis: evidence from animal and human studies. *Hepatogastroenterology* 1993; 40: 538-49.
 10. Banks PA. Acute pancreatitis: medical and surgical management. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: S78-85.
 11. Ihse I, Andersson R, Andren - Sandberg A, Axelson J, Kobari M. Conservative treatment in acute pancreatitis. *Ann Ital Chir* 1995; 66: 181-5.
 12. Windsor JA, Hammodat H. Metabolic management of severe acute pancreatitis. *World J Surg* 2000; 24: 664-72.
 13. Yousaf M, McCallion K, Diamond T. Management of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2003; 90: 407-20.
 14. Werner J, Uhl W, Hartwig W, Hackert T, Muller C, Strobel O, Buchler MW. Modern phase-specific management of acute pancreatitis. *Dig Dis* 2003; 21: 38-45.
 15. Kahl S, Zimmermann S, Malfertheiner P. Acute pancreatitis: treatment strategies. *Dig Dis* 2003; 21: 30-7.
 16. Kenwell HN, Wels PB. Acute hemorrhagic pancreatitis; report of 11 consecutive cases treated with human serum albumin. *Surg Gynecol Obstet* 1953; 96: 169-70.
 17. Elliott DW, Zollinger RM, Moore R, Ellison EH. The use of human serum albumin in the management of acute pancreatitis; experimental and clinical observations. *Gastroenterology* 1955; 28: 563-87; discussion, 588-92.
 18. Halmagyi DF, Karis JH, Stenning FG, Varga D. Pulmonary hypertension in acute hemorrhagic pancreatitis. *Surgery* 1974; 76: 637-42.
 19. Weaver DW, Ledgerwood AM, Lucas CE, Higgins R, Bouwman DL, Johnson SD. Pulmonary effects of albumin resuscitation for severe hypovolemic shock. *Arch Surg* 1978; 113: 387-92.
 20. Virgilio RW, Rice CL, Smith DE, James DR, Zarins CK, Hobelmann CF, Peters RM. Crystalloid vs. colloid resuscitation: is one better? A randomized clinical study. *Surgery* 1979; 85: 129-39.
 21. Leese T, Holliday M, Watkins M, Thomas WM, Neoptolemos JP, Hall C, Attard A. A multicentre controlled clinical trial of high-volume fresh frozen plasma therapy in prognostically severe acute pancreatitis. *Ann R Coll Surg Engl* 1991; 73: 207-14.
 22. Takada Y, Appert HE, Howard JM. Vascular permeability induced by pancreatic exudate formed during acute pancreatitis in dogs. *Surg Gynecol Obstet* 1976; 143: 779-83.
 23. Ellison EC, Pappas TN, Johnson JA, Fabri PJ, Carey LC. Demonstration and characterization of the hemoconcentrating effect of ascitic fluid that accumulates during hemorrhagic pancreatitis. *J Surg Res* 1981; 30: 241-8.
 24. Tahamont MV, Barie PS, Blumenstock FA,

Hussain MH, Malik AB. Increased lung vascular permeability after pancreatitis and trypsin infusion. Am J Pathol 1982; 109: 15-26.

25. Di Carlo V, Nespoli A, Chiesa R, Staudacher C, Cristallo M, Bevilacqua G, Staudacher V. Hemodynamic and metabolic impairment in acute pancreatitis. World J Surg 1981; 5: 329-39.
26. Ito K, Ramirez-Schon G, Shah PM, Agarwal N, Delguercio LR, Reynolds BM. Myocardial function in acute pancreatitis. Ann Surg 1981; 194: 85-8.
27. Bradley EL 3rd, Hall JR, Lutz J, Hamner L, Lattouf O. Hemodynamic consequences of severe pancreatitis. Ann Surg 1983; 198: 130-3.
28. Beger HG, Bittner R, Buchler M, Hess W, Schmitz JE. Hemodynamic data pattern in patients with acute pancreatitis. Gastroenterology 1986; 90: 74-9.
29. Jamison RL, Maffly RH. The urinary concentrating mechanism. N Engl J Med 1976; 295: 1059-67.
30. Ranson JH, Rifkind KM, Turner JW. Prognostic signs and nonoperative peritoneal lavage in acute pancreatitis. Surg Gynecol Obstet 1976; 143: 209-19.
31. Sauven P, Playforth MJ, Evans M, Pollock AV. Fluid sequestration: an early indicator of mortality in acute pancreatitis. Br J Surg 1986; 73: 799-800.
32. Warshaw AL, Lesser PB, Rie M, Cullen DJ. The pathogenesis of pulmonary edema in acute pancreatitis. Ann Surg 1975; 182: 505-10.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

I. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む.)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

重症急性膵炎に対するサイトカインアフェレーシス療法

研究報告者 藤山佳秀 滋賀医科大学消化器内科学 教授

共同研究者 安藤 朗¹⁾, 五月女隆男, 江口 豊²⁾

¹⁾ 滋賀医科大学消化器内科学, ²⁾ 滋賀医科大学集中治療部

【研究要旨】

重症急性膵炎の救命率向上に血液浄化療法の果たしている役割は大きい, CHDF は SIRS, そして MOF の腎不全の治療としてその主役を担ってきたといえる. 重症急性膵炎を究極の SIRS と考えると炎症性サイトカインをコントロールすることが病態改善につながる可能性がある. 今回, 重症急性膵炎に分子量 3 万程度のサイトカインを効率的に吸着する CTR-001 を用いてサイトカインアフェレーシスを施行し, その効果について検討した. サイトカインアフェレーシスは 1 日 1 回 4 時間, 2 週間継続施行した. CTR-001 施行前後での血清サイトカイン値から, IL-1 β , IL-6 の吸着効果は高いが, TNF- α の吸着効果は低いと考えられた. サイトカインアフェレーシスは CHDF 単独治療よりも発症早期の高サイトカイン血症の抑制効果が高いと考えられ, 血液浄化療法の一選択肢になりうる可能性が示唆されたが, 施行回数や施行時期等, 考慮すべき点は多い.

A. 研究目的

重症急性膵炎の救命率は蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動注療法の導入, 血液浄化療法の進歩, 選択的腸管内殺菌の普及などにより近年大幅に改善されてきた. しかし厚生労働省急性膵炎重症度スコア 15 点以上の最重症例の死亡率は依然高率である. 血液浄化法のなかでは CHDF の効果が強調されてきたが, その基本概念はサイトカイン除去に目的をおいたものである. より効率的なサイトカイン除去が可能となれば厚労省スコアの高い重症急性膵炎の救命率改善に寄与する可能性が出てくる. これまでにリクセルカラムがサイトカインを吸着するとの報告がある^{1,2)}. 今回, 鐘淵化学工業(株)が開発したリクセル改良型カラム(CTR-001)を重症急性膵炎症例に使用する機会を得たため, その効果につき検討する.

B. 研究方法

アルコール性重症急性膵炎症例(46 歳男性, 厚労省重症度スコア 17 点, APACHE II スコア 24 点)に対し, CTR-001 によるサイトカインアフェレーシスを 1 日 4 時間, 2 週間施行. CTR-001 施行時以外は CHDF を併用した.

対照症例として, 特発性重症急性膵炎症例(51 歳男性, 厚労省重症度スコア 15 点, APACHE II スコア 22 点)に対して CHDF を 2 週間施行した.

両症例とも抗菌薬・蛋白分解酵素阻害薬の持続動注療法を施行するとともに, IL-1 β , IL-6,

IL-8, IL-10, TNF- α を測定し, 臨床経過との関連を検討した.

なお, 本研究は SIRS の臨床治験としておこなう, 本プロトコールへの参加は患者の自由意志でなされた.

C. 研究結果

CTR-001 施行症例の炎症性サイトカインの動態は図 1 に示すごとく, 発症早期に IL-6, IL-8 が異常高値を示し, 治療開始 4 日目以降速やかな低下がみられた. 特に IL-6 は 1,000 pg/ml 以上の時にその除去率は高いと考えられた(図 2). サイトカインアフェレーシス後に CHDF を 20 時間施行したが施行 3 日目までは IL-6 の再上昇がみられた(図 1). IL-6 とは対称的に TNF- α は CTR-001 での除去効果はほとんどみられなかった(図 2).

一方, CHDF 単独症例ではサイトカインアフェレーシス症例に比較して初期の炎症性サイトカイン値は低かったが 14 日目まで高値が持続する傾向が見られた(図 3).

D. 考察

重症急性膵炎に対する血液浄化療法は近年その主役を CHDF が担ってきた. 特に壊死性急性膵炎における抗生物質・蛋白分解酵素阻害剤の持続動注療法との併用が救命率向上に果たした役割は計り知れない. 重症急性膵炎の治療はすなわち SIRS の治療と言い換えることができ, CHDF の目的は

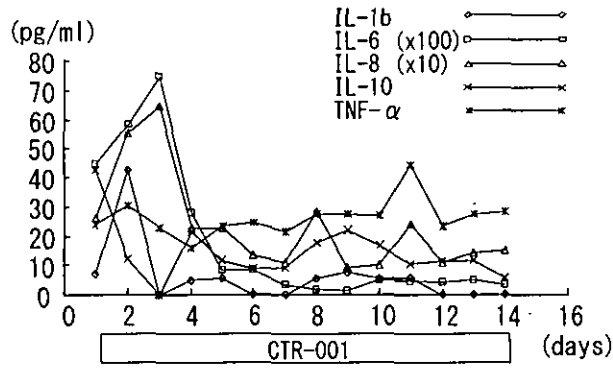


図1 サイトカインアフェレーシス施行症例のサイトカインの変動
 サイトカインアフェレーシス4時間，CHDF20時間を連日施行.

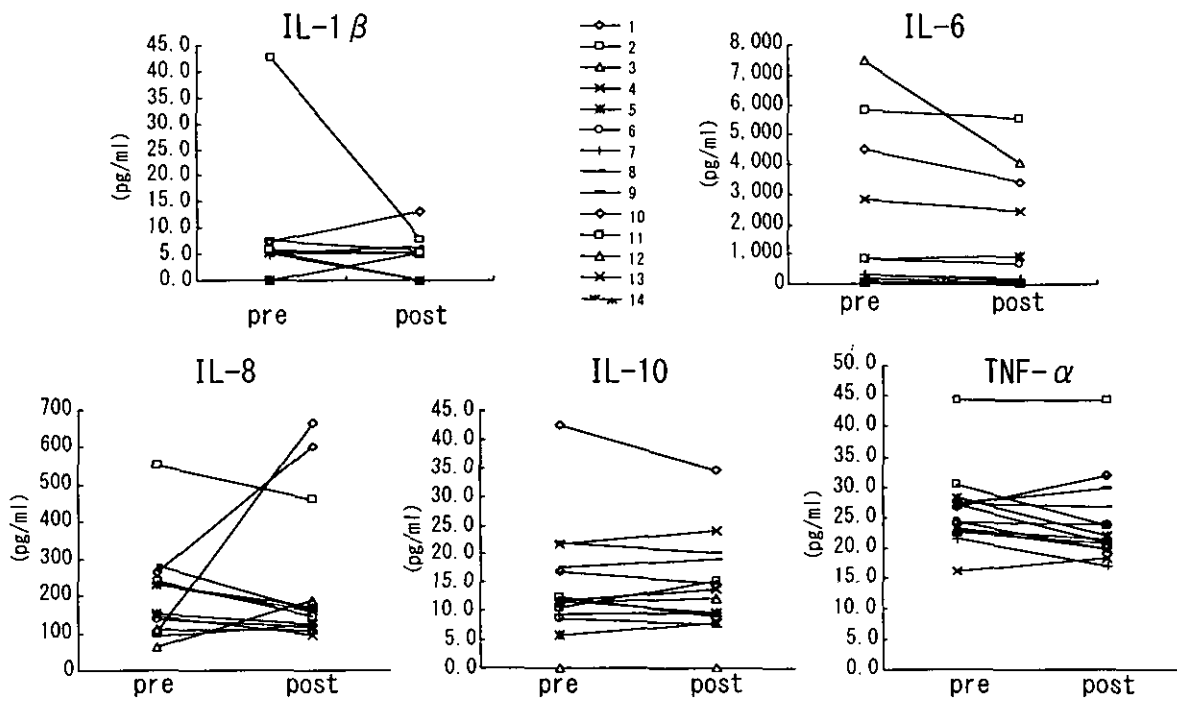


図2 サイトカインアフェレーシス施行症例のCTR-001前後のサイトカイン値

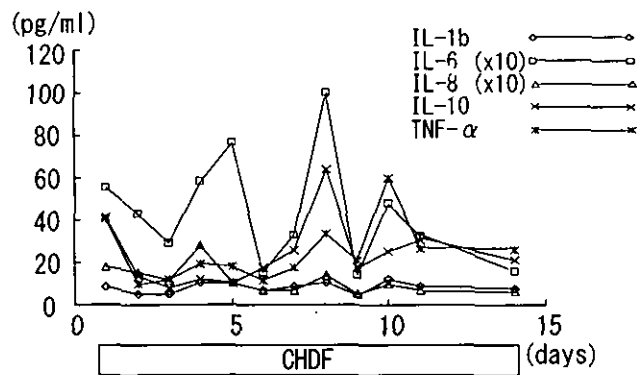


図3 CHDF施行症例のサイトカインの変動