

胆石性急性膵炎の臨床的検討 —総胆管結石の合併症としての急性膵炎—

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】

膵炎を総胆管結石の合併症の一つとする観点から、今回、過去約 10 年間に臨床的に総胆管結石症と考えられた全症例 1,117 例を対象に、急性膵炎の発症頻度などを調査した。血清膵酵素上昇は、218 例 19.5 % に、特に発作時の症例に限ると 1,036 例中 216 例 20.8 % に認められ、胆石症の中でも総胆管結石に限ると決して低い頻度ではなかった。重症膵炎は 24 例で、血清膵酵素上昇例の 11 %、全総胆管結石症例の 2.1 % であった。また膵酵素上昇例の約 1 割では腹痛も認めず、膵炎としては軽症が多いと考えられた。また、血清膵酵素の上昇をきたしていた症例は約 6 割が Passed Stone で、径 6 mm 以上の結石径の胆管結石を認めた症例は約 1/4 に過ぎず、小結石に多かった。また、重症度判定の予後因子の一つである LDH は、膵酵素上昇例では 45 % の症例で陽性となっていたが、膵炎がなくても胆石発作のみでも 35 % に陽性であり、胆石性膵炎では血清 LDH 上昇の解釈は慎重に行うべきと思われた。

A. 研究目的

胆石はアルコールとともに急性膵炎の重要な成因の一つであるが、膵障害とともに胆道障害を引き起こし膵炎としての病態が修飾される可能性がある。しかし、他の成因による膵炎と一律に論じられ胆石膵炎における胆道病変すなわち胆管結石や胆管炎などに着目した報告は多くない。そこで、今回、われわれは急性膵炎を胆石症の主要な合併症の一つとしてとらえ、膵炎を直接引き起す総胆管結石症に関して、その臨床像、特に膵障害の有無を調査した。

B. 研究方法

1994 年以降、過去 10 年間に大垣市民病院にて経験された総胆管結石全例を対象として、臨床像、特に膵障害の有無などについて調査した。なお今回、総胆管結石症とした基準は、1) 直接胆道造影ならびに手術などによって総胆管結石の存在を確認したもの、2) 自然落下結石いわゆる“passed stone”として、急速に改善した一過性の肝胆道系酵素上昇を認め、他に明らかな原因を認めないもの、もしくは胆嚢内結石を認め

て一過性の膵酵素上昇、膵炎を認め、他に明らかな原因を認めないもの、とした。

(倫理面への配慮)

調査にあたっては、プライバシー保護のため患者氏名を用いず、ID 番号、年齢、性別で患者の同定を行った。

C. 研究結果

1. 対象となった総胆管結石症例 (表 1)

直接胆道造影ならびに手術などによって総胆管結石が確認された症例は計 676 例で、その内訳は EST や EPBD などの際に内視鏡的に確認された 541 例、手術により直接確認された 131 例、経皮経肝的に 3 例、そして剖検で確認された 1 例 (AOSC による死亡例) であった。さらに自然落下結石 “passed stone” としては、一過性の肝胆道系酵素の上昇を認めた症例が 436 例、胆嚢に結石を認め膵酵素上昇を認めた症例が 5 例、計 441 例であった。なお、ERCP、手術など実際に胆管に結石がないことを確認した症例は 364 例で、残りの 77 例は患者が高齢、胆管造影が失敗などの理由により結石の有無が確認されてい

表1 過去10年間に臨床的に総胆管結石と考えられた症例

1. 直接胆道造影ならびに手術などで総胆管結石の存在を確認した症例 (確認方法)		676例
a. 内視鏡的に結石を確認	541例 (80.0%)	
ESTもしくはEPBD施行	515例	
結石摘出術 (EST後など)	23例	
自然落下など	3例	
b. 手術例	131例 (19.4%)	
c. 経皮経肝的に確認	3例 (0.4%)	
d. 剖検例	1例 (0.2%)	
2. 自然落下結石 “passed stone”		441例
1) 一過性の肝胆道系酵素の上昇を認める	436例	
2) 胆嚢に結石を認め、膵酵素上昇を認めたもの (確認方法)	5例	
a. ERCPで結石がないことを確認	330例 (74.8%)	
b. 手術で “ ”	27例 (6.1%)	
c. 経皮経肝的で “ ”	7例 (1.6%)	
d. 未確認	77例 (17.5%)	
		1,117例

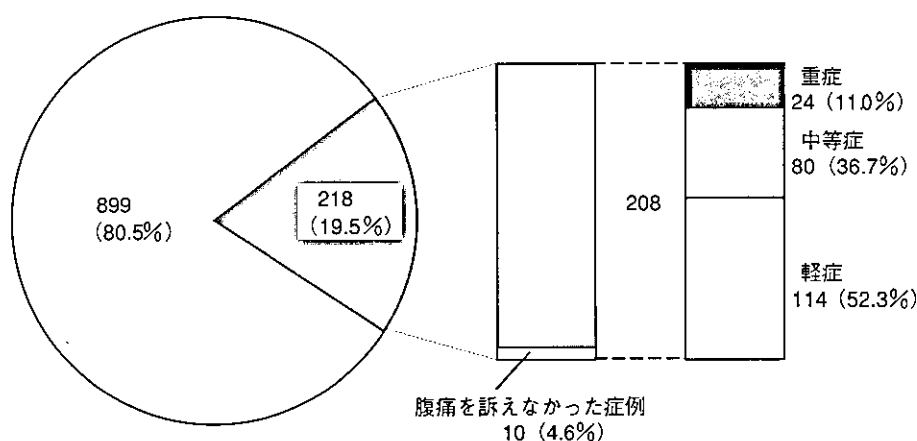


図1 臨床的に総胆管結石と考えられた症例における血清膵酵素上昇例、膵炎としての重症度分類

ない症例であった。すなわち、今回の調査で対象となった総胆管結石の症例数は計1,171例であった。

2. 総胆管結石症例における膵障害

1,171例中受診時に血清膵酵素上昇を認めた症例は218例(19.5%)であった。なお、218例中腹痛の訴えがなかった症例が10例(4.6%)みられた。さらに血清膵酵素上昇がみられた218例を膵炎としての重症度に分類すると、重症は24例(11.0%)であり、約半数が軽症であった(図1)。

さらに、受診時が有症状、すなわち発作時のみの症例1,036例に絞ると216例(20.8%)に膵酵素上昇が認められていた。なお、血清膵酵素が測定された症例のみを対象とすると968例中206例(22.5%)であった。また総胆管結石の存在が確認された症例では676例中81例(12%)で膵酵素上昇がみられたのに対し、落下結石 “passed stone” の症例では441例中137

例と約3分の1の症例にみられていた(図2)。

3. 膵酵素上昇をきたした症例における結石

血清膵酵素上昇が認められた症例218例中137例(62.8%)は、自然落下結石いわゆる “passed stone” であり、最大径が5 mm以下の症例が26例(11%)であった(図3)。一方、重症24例の約7割の症例が “passed stone” 自然落下結石であった。

4. 重症度判定基準の予後因子：LDH

胆石性膵炎の場合、膵炎重症度判定基準における予後因子の一つ血清LDH値の上昇は、胆道内圧上昇による肝障害による可能性がある。膵酵素上昇例でLDH欠損例を除いた206例中92例(44.7%)で700 IU/l以上で陽性となっていた。一方、膵酵素上昇を認めていない753例では260例(35%)で700 IU/l以上となっていた。また、中等症とされた9割がLDH陽性によるもので重症例でも3分の2でLDH陽性となっていた(図4)。

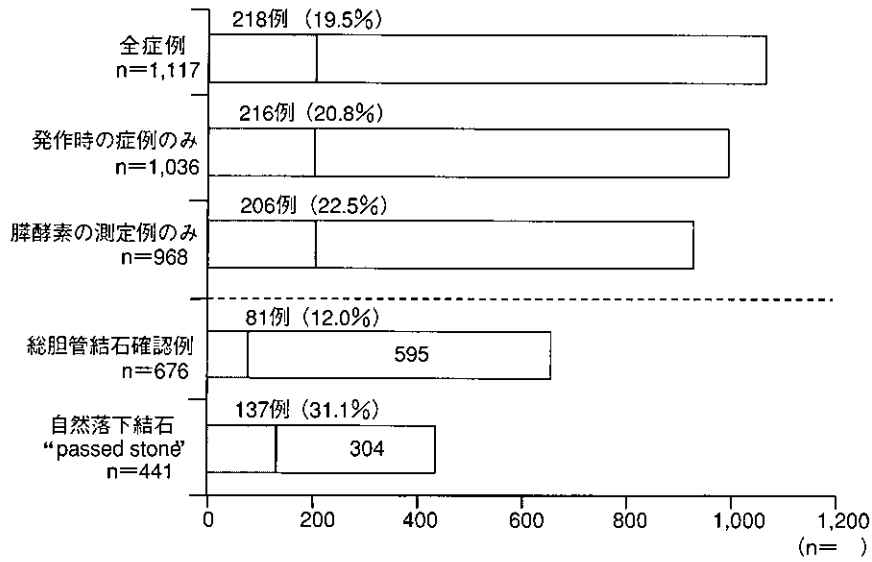


図2 臨床的に総胆管結石と考えられた症例における血清膵酵素上昇例—有症状例, 膵酵素測定例ならびに結石確認の有無に関して—

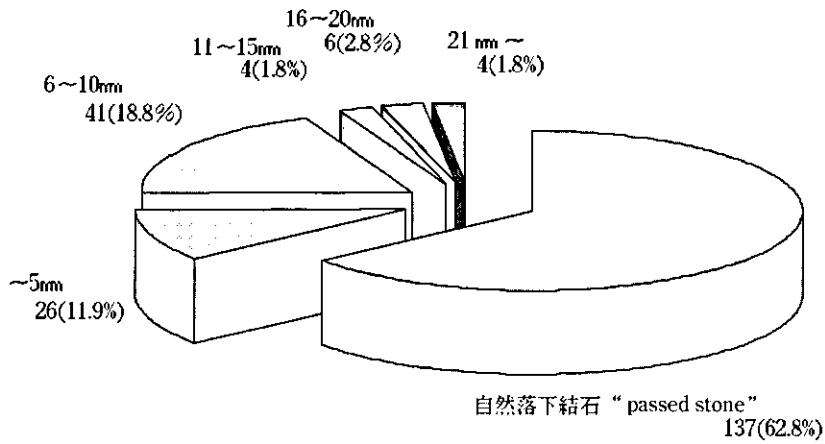
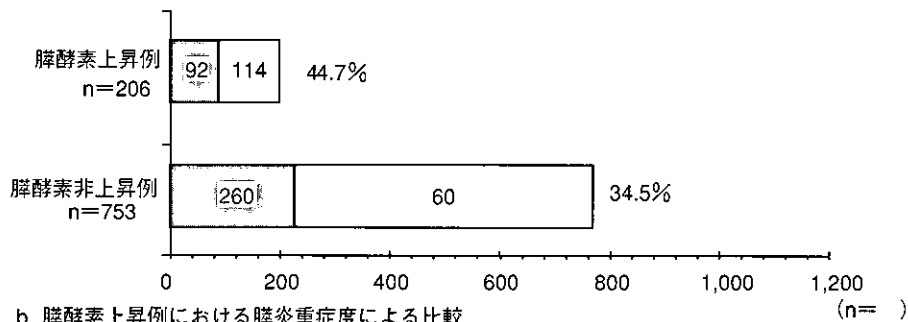


図3 臨床的に総胆管結石と考えられた症例における血清膵酵素上昇例—胆管結石の最大径— (n = 218)

a. 総胆管結石症例における膵酵素上昇の有無による比較



b. 膵酵素上昇例における膵炎重症度による比較

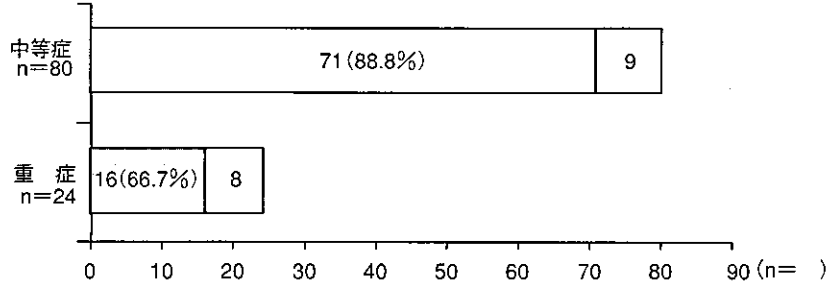


図4 膵炎重症度判定予後因子・血清LDH値の陽性例

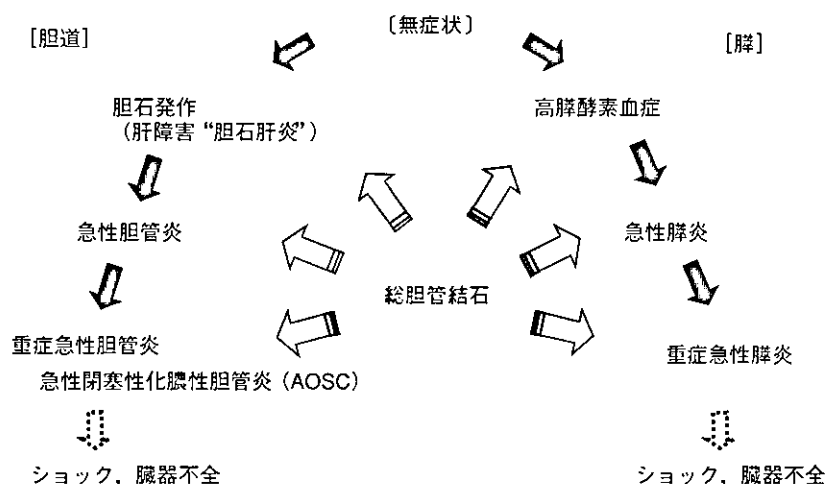


図5 総胆管結石症の臨床像

D. 考察

胆石はアルコールとともに急性膵炎の重要な成因の一つであるが、胆石症からみると日常診療でよく遭遇する疾患であるにもかかわらず、この中で実際に急性膵炎を合併する頻度は決して高くはないと報告されている^{1,2)}。胆石症の中でも直接膵炎を引き起すのは総胆管結石であるが、膵炎のみならず胆道障害も引き起こす可能性があり、いずれも重症膵炎からAOSCに至る生命に危険をおよぼす病態が含まれる。胆管炎と膵炎では治療方針は大きく異なるが、総胆管結石という共通の成因という観点からみると一つの疾患群と考えられる(図5)。実際に総胆管結石症で急性膵炎を合併する頻度、その特徴などを明らかにするには、厳密には本症の患者をprospectiveに自然経過を追うことが必要といえる。しかし、これは現実には不可能であり、今回われわれは臨床的にとらえることができた総胆管結石症の全体像を調査することとした。その結果、1,117例中218例(19.5%)と約2割の症例で血清膵酵素の上昇が認められ、胆石症の中でも総胆管結石例に限ると決して低い頻度ではなかった。

血清膵酵素の上昇をきたしていた症例においては、約6割が“passed stone”で、径6mm以上の結石径の胆管結石を認めた症例は約1/4に過ぎず、小結石が多かった。また重症膵炎の約7割は自然落下結石でいわゆる“passed stone”であった。自然落下結石が必ずしも小結石とは限らないが、小結石の胆管結石が膵炎を惹起し

やすいと考えられる。従来から、胆嚢結石に関して、小結石の症例で膵炎を合併しやすいと報告され^{3,4)}、Diehlらは結石径が5mm以下であれば、膵炎の発症率が4倍に増加すると報告している。今回、総胆管結石についても同様の結果が得られた。これは、結石が大きければ、解剖学的に十二指腸乳頭部の膵管との共通管に落下する前に胆管レベルで胆道を閉塞しやすいのに対し、小結石の方が共通管を閉塞しやすくなると考えられる。

血清膵酵素上昇を認めた218例中10例では腹痛がなく、これらの症例は膵炎とはいえ単なる高膵酵素血症と思われた。胆管結石は膵炎がなくても胆石発作のみでも腹痛をきたすことから、胆石性膵炎には高膵酵素血症と胆石発作による腹痛で診断基準を満たして膵炎とされる症例が含まれている可能性が考えられる。また、血清膵酵素上昇がみられた総胆管結石の症例で膵炎が重症と判定されたのは約1割に過ぎなかった。しかも、重症度評価の根拠に予後因子の一つLDH値の上昇の比重が高かく、これは胆石発作のみでも約1/3に陽性となっていた。このように、胆石性急性膵炎は全体からみれば膵炎としては軽症例が多いと思われた。しかし、実際には胆石性膵炎でも広範な膵壊死をきたしてアルコール性などの他の成因による膵炎と同じような重症例や、急性化膿性胆管炎を併存する膵炎も経験される。膵病変と胆道病変のどちらが主体かによって治療方針は異なり、今後アルコール性など他の成因による膵炎や膵炎をき

たさない総胆管結石の臨床像と比較検討して詳細な病態の解析が必要と思われる。

E. 結語

臨床的に総胆管結石と診断される症例の約2割に血清膵酵素の上昇が認められ、しかも“passed stone”のような臨床的にとらえにくい小結石例に多い。一部には腹痛自体がみられないものも含まれ、また重症膵炎は約1割と少なく、胆石性膵炎全体からみれば膵炎としては軽症例が多いことが示唆された。しかし、実際には他の成因による膵炎と同じような重症例も経験されることから、今後さらに詳細な病態の解析が必要と思われる。

F. 参考文献

1. Durr GHK. Acute pancreatitis. The Exocrine Pancreas (ed by Howat HT, Sarles H), Saunders, London, Philadelphia, Toronto, 1979; 352.
2. Kelly TR. Gallstone pancreatitis. Local predisposing factors. Ann Surg 1984; Oct 200 (4) : 479-485.
3. Houssin D, Castaing D, Lemoine J, Bismuth H. Microlithiasis of the gallbladder. Surg Gynecol Obstet 1983; Jul 157 (1) : 20-24.
4. Diehl AK, Holleman DR Jr, Chapman JB, Schwesinger WH, Kurtin WE. Gallstone size and risk of pancreatitis. Arch Intern Med 1997; Aug 11-25; 157 (15) : 1674-1678.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 桐山勢生, 熊田 卓, 谷川 誠: 急性膵炎 生化学的診断法の最近の進歩, 日本臨床 2004; 62 (11) : 2035-2039.

2. 学会発表

- 1) Nonogaki K, Kumada T, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Toyoda H, Kasugai T,

Kuzuya T, Shimizu Z. Clinical utility of serum procalcitonin (PCT) in acute pancreatitis. Joint Meeting of the 11th Meeting of the International Association of Pancreatology and the 35th Annual Meeting of the Japan Pancreas Society. Sendai, July 11-14, 2004

- 2) 桐山勢生, 熊田 卓, 谷川 誠. パネルディスカッション「自己免疫性膵炎をめぐる新しい展開」腫瘍形成型膵炎からみた自己免疫性膵炎, DDW-JAPAN 2004, 福岡, 2004年10月21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

重症急性膵炎に対する持続動注療法の解剖学的検討 —第3報：膵頸部—

研究報告者 木村 理 山形大学医学部消化器・一般外科学 教授

共同研究者

神賀正博，平井一郎，宮田明典，中林洋平（山形大学医学部消化器・一般外科学）

【研究要旨】

膵頸部に主座を置く重症急性膵炎に対して，膵酵素阻害剤および抗生剤を経動脈的に投与する持続動注療法を行う場合，カテーテルの先端はどの動脈に留置すべきかを明らかにすることを目的とした。

方法としては解剖遺体の膵の動脈を剖出し，膵頸部の動脈について検索した。また，腹腔動脈造影の写真を立体視鏡で観察し，膵頸部の動脈を検索した。その結果，横行膵動脈，上横行膵動脈は胃十二指腸動脈近傍が最も太いものがそれぞれ20例，14例，背側膵動脈近傍が最も太いもの9例，6例であった。また横行膵動脈，上横行膵動脈が1. 胃十二指腸動脈から血液を受けるのが21%，27%，2. 背側膵動脈優位に血液を受けるのが19%，0%，3. 両者から血液を受けるのが30%，16%であった。したがって，胃十二指腸動脈からの方が膵頸部に血液がきやすいことから，膵頸部主体の炎症では胃十二指腸動脈にカテーテルを留置した方がより効果的である，と結論した。

A. 研究目的

重症急性膵炎に対し膵周囲の動脈から膵酵素阻害剤および抗生剤を投与する持続動注療法は一般的な初期治療となってきた。有効な動注療法を行うために膵の動脈分布を検索し，どの血管に持続動注療法を行えば効果的であるかについて検討する。

2002年は膵頸部の動脈の解剖，昨年2003年は膵尾部の動脈の解剖について報告した^{1,2)}が，本年度は膵頸部の領域に炎症の主体がある場合について検討した。

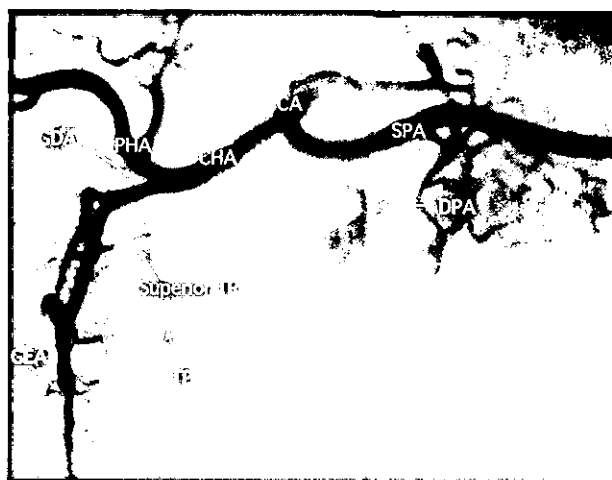


図1 腹腔動脈撮影

B. 研究方法

ホルマリンあるいはソルミックスで固定された38例の解剖遺体を用いて，脂肪織を取り除き，膵実質をピンセットで削り取って膵の動脈を剖出し，膵頸部の動脈について検索した^{3,4)}。

また，アンギオグラフィーの検討を行った。すなわち，67例の腹腔動脈造影の写真を立体視鏡で観察した（図1）。

なお，倫理面には十分に配慮した。

C. 研究結果

a：横行膵動脈は胃十二指腸動脈近傍が最も太いもの20例，背側膵動脈近傍が最も太いもの9例，他に大膵動脈5例，上腸間膜動脈3例などであった。上横行膵動脈は胃十二指腸動脈近傍が最も太いのが14例，背側膵動脈近傍が最も太いのが6例であった。これらの結果からは，胃十二指腸動脈からの方が膵頸部に血液がきや

すいと考えられた^{5,6)}。

b：腹腔動脈造影写真の検討では、横行膵動脈が

1. 胃十二指腸動脈から血液を受けるのが21%
 2. 背側膵動脈優位に血液を受けるのが19%
 3. 両者から血液を受けるのが30%
- であった。

また上横行膵動脈が

1. 胃十二指腸動脈から血液を受けるのが27%
 2. 背側膵動脈から血液を受けるのが0%
 3. 両者から血液を受けるのが16%
- であった。

したがって、腹腔動脈造影写真の検討では、横行膵動脈では腹腔動脈からでも胃十二指腸動脈からでもそれほど膵頸部の血流は変わらないが、上横行膵動脈では胃十二指腸動脈からの方が背側膵動脈からより血流が得られやすいと考えられた。

D. 考察

解剖遺体の研究結果からは、胃十二指腸動脈からの方が膵頸部に血液がきやすいと考えられた。また腹腔動脈造影写真の検討でもやはり胃十二指腸動脈にカテーテルを留置した方が膵頸部により効果的に血流がいくと考えられた。

E. 結論

膵頸部病変を対象とした動注療法を行う時には胃十二指腸動脈にカテーテルを留置することが効果的であると考えられた。

F. 参考文献

1. 木村 理, 神賀正博, 平井一郎. 重症急性膵炎に対する持続動注療法の解剖学的検討：特に横走する膵の動脈について. 主任研究者大槻眞：厚生労働省科学研究費補助金難治性膵疾患克服研究事業. 難治性膵疾患に関する調査研究. 平成14年度総括・分担研究報告書 2003; 62-63.
2. 木村 理, 神賀正博, 平井一郎. 重症急性膵炎に対する持続動注療法の解剖学的検討—第2報：膵尾部領域—. 主任研究者 大槻 眞：厚生労働省科学研究費補助金難治性膵疾患克服研究事業. 難治性膵疾患に関する調査研究. 平成

15年度総括・分担研究報告書 2004; 79-80.

3. 木村 理, 平井一郎, 村上 弦. 膵頭体部の血管解剖. 胆と膵 2003; 24: 125-130.
4. 木村 理. 膵臓の外科解剖. 消化器画像 2003; 5: 626-634.
5. Kimura W, Hirai I, Yamaguchi H, Wakiguchi S, Murakami G, Kimura Y. Surgical anatomy of arteries running transversely in the pancreas, with special reference to the superior transverse pancreatic artery. Hepato-Gastroenterology 2004; 51: 973-979.
6. 木村優子, 木村 理, 平井一郎, 菅原秀一郎, 桜井文明. 外科手術のための膵臓の動脈に関する解剖学的検討. 山形医学 2005; 23: 11-21.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kimura W, Hirai I, Yamaguchi H, Wakiguchi S, Murakami G, Kimura Y. Surgical anatomy of arteries running transversely in the pancreas, with special reference to the superior transverse pancreatic artery. Hepato-Gastroenterology 2004; 51: 973-979.
- 2) 木村優子, 木村 理, 平井一郎, 菅原秀一郎, 桜井文明. 外科手術のための膵臓の動脈に関する解剖学的検討. 山形医学 2005; 23: 11-21.

2. 学会発表

- 1) Hirai I, Kimura W, Moriya T, J Ma, Takeshita A, Fuse A. Surgical anatomy of arteries running transversely in the pancreas, with special reference to the superior transverse pancreatic artery. 14th World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists (and Oncologists) in Zurich, Switzerland September 9-12, 2004

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

重症急性膵炎の動注療法における造影剤分布に関する臨床的研究

研究報告者 細谷 亮 神戸市立中央市民病院外科 参事

共同研究者

上嶋一臣，白倉永理，織野彬雄（神戸市立中央市民病院消化器内科）

【研究要旨】

重症急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動注療法において，最良のカテーテル留置方法を検討するため，カテーテル留置前にMDCTを用いたCT-arteriography (CTA)を撮像し，血流分布を評価した．CTAを施行した膵頭部の重症急性膵炎2例において，その血流分布は上腸間膜動脈系の血流が優位であることが判明し，従来の総肝動脈系にカテーテルを留置する方法では，治療不十分になる可能性が示唆された．MDCTを用いたカテーテル留置前の血流分布評価は，持続動注療法を行うにあたり有用な手法である．

A. 研究目的

重症急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動注療法は，急性膵炎の診療ガイドライン〔第1版〕において推奨度Cに位置づけられている¹⁾．本療法では，炎症部位に膵酵素を抑制しうる濃度の蛋白分解酵素阻害薬および抗菌薬が十分に到達しているかどうか治療奏効の必要条件である．膵の血流動態に関しては，剖検を用いた木村ら²⁾の解剖学的検討が報告されており，詳細な血管支配が判明しているが，いわば静的な評価であり，実際の膵炎惹起状態にある膵臓の血流評価については報告がない．一般に動注カテーテルは，炎症の主座に向けて先端をおく方法が用いられているが，はたしてその方法で，十分に局所に薬剤が到達しているのかは検証されていない．そこで重症急性膵炎の動注療法において，良好な薬剤分布が得られているかどうかをMDCTを用いたCT-arteriography (CTA)にて評価し，最善のカテーテルの留置方法を検討した．

B. 研究方法

当院に入院した重症急性膵炎患者を対象とした．持続動注療法を行う基準は以下のごとく設定した．1) 厚生省重症度判定基準における重症度スコア3以上またはCT grade IV・V．2) 厚

生省重症度判定基準における重症度スコア2以上かつCT grade IIIかつ膵実質に造影不良領域を伴うもの．3) 上記基準に満たない場合も，発症72時間以内の再判定で，3点以上スコアが上昇する症例．

上腸間膜動脈 (SMA)，腹腔動脈 (CA)，総肝動脈 (CHA)，脾動脈 (SPA) をそれぞれ選択し，まずDSA (digital subtraction angiography) を行った．続いてSMA，CA，CHA，SPAそれぞれにてCTAを撮像した．解析方法は得られたraw dataをMPR (multiplanar reformation) 法にて再構成した．各血管でのCTAの膵の造影効果を評価し，炎症の主座が最も造影される血管にカテーテルを留置した．

なお，本研究の趣旨は，より効果的な治療を行うための治療前評価の一環として施行されたもので，患者に十分なインフォームドコンセントを得ており，倫理的には問題のないものと思われる．

C. 研究結果

2004年7月3日～12月31日に6例の重症急性膵炎を経験した．このうち全身状態の比較的良好な2例に対してCTAを施行した (表)．

症例2 (図1)：79歳男性．スコア5．CT grade IV．DSAではGDAは狭小化していた．

表 重症急性膵炎症例（2004年7月～12月，神戸市立中央市民病院）

症例	年齢	性別	成因	重症度		動注療法				併用療法	入院日数	転帰
				スコア	CT grade	カテーテル位置	開始日	動注日数				
1	69	F	不明	2	IV	CA, SMA	1	7	-	59	生存	
2*	79	M	不明	5	IV	SMA	3	6	-	50	生存	
3*	69	F	結石	8	IV	CHA, SMA	4	5	CHDF	41	生存	
4	71	F	不明	8	IV	SMA	4	6	CHDF	47	死亡	
5	74	F	結石	2	IV	CA	3	6	-	61	生存	
6	39	M	アルコール	9	IV	CA, CHA	2	7	CHDF	30	生存	

* CT-angiography 施行症例

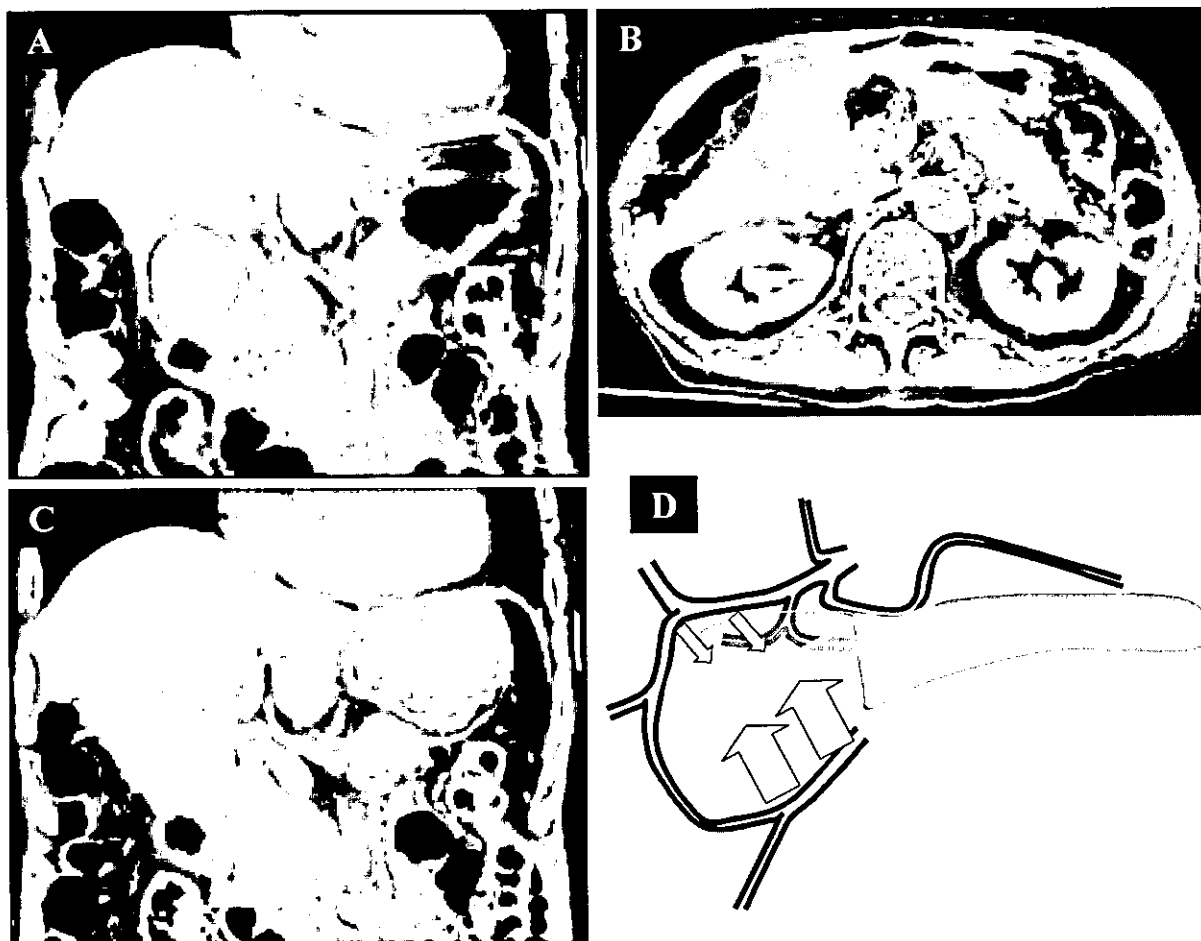


図1 症例2でのCT-angiography (CTA)

A : CHA 造影下のCT (MPR 像), B : SPA 造影下のCT (水平断像),
C : SMA 造影下のCT (MPR 像), D : 血流分布のシェーマ

CHA 造影下CT, SMA 造影下CTを撮影したところ、膵鉤部を含む膵頭部はSMA 造影下CTにて比較的良好な造影効果が得られており、膵頭部はSMA系の血流にて主に供給されていることが示唆された。このためSMAにカテーテルを留置し、動注を開始した。

症例3 (図2) : 69歳女性。胆石膵炎。炎症の主座は膵頭部。スコア8, CT grade IV。SMA 造影下CTでは膵頭下部が, CHA 造影下CTでは膵頭上部がそれぞれ良好に造影されていた。このためCHA, SMAの2ルートで動注を開始

した。

D. 考察

本研究を施行した2例は、いずれも膵頭部に炎症の主座がある重症急性膵炎であった。2症例ともSMA系の血流の方が多ことが判明した。この結果はCHAにカテーテルを置く従来のカテーテル留置法では、薬剤分布が不十分であり、治療効果が低くなる可能性があることを示唆するものである。もともと膵の血管支配はvariationが多く、個人差が大きい。特に膵炎惹

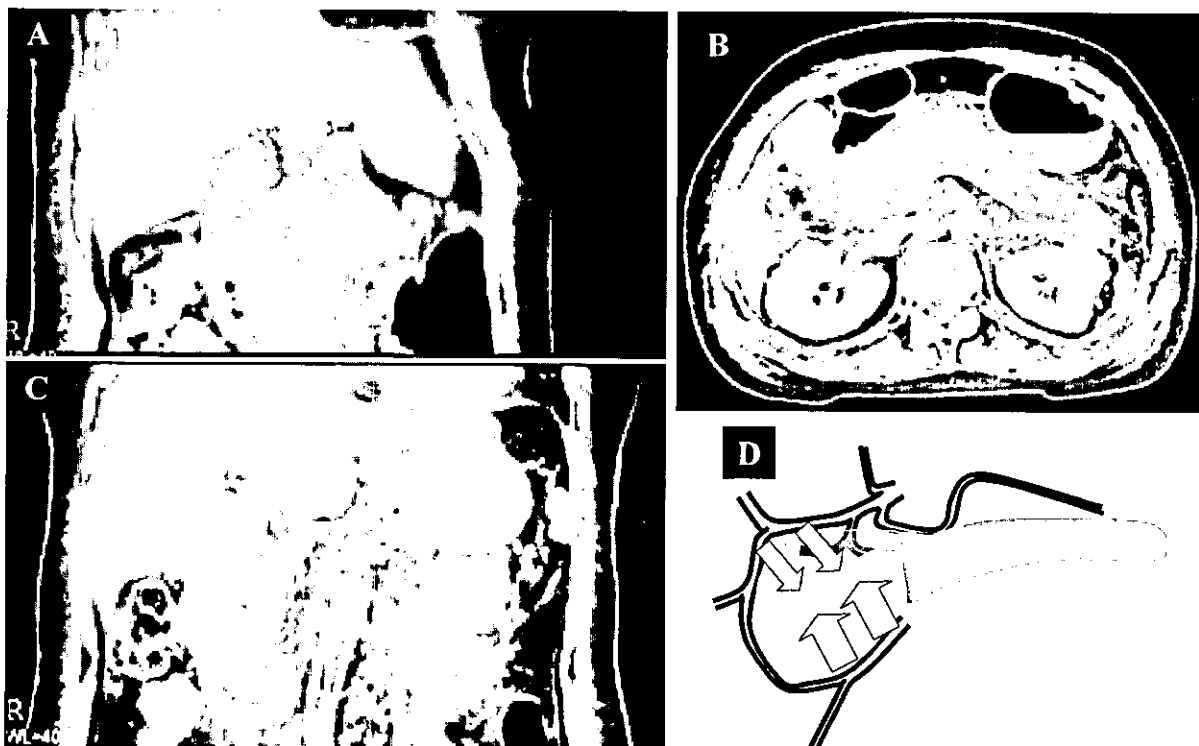


図2 症例3でのCT-angiography (CTA)

A : CHA 造影下の CT (MPR 像), B : SPA 造影下の CT (水平断像),
C : SMA 造影下の CT (MPR 像), D : 血流分布のシエマ

起時は炎症の波及や各種血管メディエーターの影響により血管が攣縮し、血流動態は大きく変わるものと考えられる。このため、カテーテル留置前の血流分布の把握は非常に重要なものである。少なくとも SMA 系からの血流を念頭にカテーテル留置を考えることが治療を奏効させる必要条件である。MDCT を用いた CTA は血流分布を評価するためには、非常に有用な方法であると考えられるが、患者の全身状態や、検査施行体制など、施行にあたってさまざまな問題があり、全例に行うことは困難であった。

E. 結語

重症急性膵炎症例において、カテーテル留置時に CTA を施行し、血流分布を評価することは効率的な動注を行う上で有用である可能性があるが、全身状態が不良であることが多く、全例に施行不可能であった。今回経験した膵頭部を炎症の主座とする膵炎においては、CHA の血流に比し、SMA より血流の供給が多かった。すなわち膵頭部を炎症の主座とする膵炎に対して、従来の CHA (Celiac 系) のみにカテーテルを置く方法では不十分である可能性が示唆された。血流分布が不明、もしくは評価困難な場合、

SMA 系、Celiac 系両方よりのいわゆる 2 ルートの動注が望ましいかもしれない。

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 [第 1 版]. 東京, 金原出版 2003: 79-80
2. 木村 理. 重症急性膵炎に対する持続動注療法の解剖学的検討: 特に横走する膵の動脈について. 厚生労働科学研究研究費補助金特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究 平成 14 年度総括・分担研究報告書 2003: 62-63.

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

ラット CDL 膵炎モデルにおける MIF 発現の動態

研究報告者 片岡慶正 京都府立医科大学大学院消化器病態制御学 助教授

共同研究者

阪上順一，高田龍介，金光大石，元好朋子，伊藤令子，泰井敦子，小嶋敏誠，
保田宏明，岡上 武（京都府立医科大学大学院消化器病態制御学）

【研究要旨】

MIF は急性炎症に際し，ごく早期にサイトカインネットワークを起動させ他のサイトカインの発現を促すイニシエーター的役割を担っていると考えられている．今回われわれはラット Closed Duodenal Loop (CDL) 膵炎モデルを用いて経時的腹水量の定量と，血中におけるアミラーゼの動態を Blue Starch 法で，MIF の動態を ELISA 法で検討した．膵，肺組織における MIF の動態を免疫染色，mRNA の発現動態を RT-PCR 法で検討した．血清 MIF は膵炎誘導 1 時間後に血清アミラーゼの上昇に先駆けて上昇しピークとなった．免疫染色では膵炎誘導後に気管支上皮と膵管上皮に MIF の局在が認められた．気管支上皮に関しては対照群においても若干の MIF の発現が認められ，経時的に増強する傾向が認められた．肺，膵組織における MIF mRNA 発現はおのおの 2 時間後群と 1 時間後群において増強を認めた．これらの結果より CDL 膵炎モデルにおいて膵炎の発症と進展には MIF が関与している可能性と，膵炎関連性肺障害は気管支上皮より生じる可能性が示唆された．

A. 研究目的

Macrophage inhibitory factor (MIF) は遅延型アレルギー反応に関与する液性因子として報告¹⁾された．近年，炎症・免疫応答における生理的役割が徐々に明らかとなり，MIF は細菌感染の有無によらず急性炎症に際し，ごく早期にサイトカインネットワークを起動させ他のサイトカインの発現を促すイニシエーター的役割を担っていると考えられている．これまで *in vivo* では LPS を用いた ARDS モデル²⁾ や，dextran-sulfate sodium 刺激による腸炎モデル³⁾ においてその動態が検討されてきた．

境・下瀬川ら⁴⁾ はタウロコール酸膵炎とセルレイン膵炎モデルを用いて，MIF の膵炎への関与を指摘している．今回われわれは急性膵炎発症と重症化機序の解明の一環として MOF，特に肺障害に焦点をおき，ヒト急性膵炎発症機序の一因となりうる実験モデルであるラット Closed Duodenal Loop (CDL) 膵炎を用いて膵と肺にお

ける MIF 発現の血中動態を ELISA 法で，組織における動態を免疫組織化学的方法と RT-PCR 法にて検討した．

B. 研究方法

8 週齢 Wistar 系雄性ラット（体重約 260 g）を処置前 16 時間の絶飲食の後，エーテル麻酔下を開腹し胆膵管十二指腸開口部上下 2 cm を結紮し膵炎を誘発した．膵炎誘発後 0, 1, 2, 4, 6 時間後に腹水採取後に脱血により犠牲死させ，膵組織と血清をサンプルとして得た．採取した血漿は Blue starch 法による血清アミラーゼ定量と，ELISA 法による血清 MIF 定量を行った．摘出した膵・肺組織の一部は 4 % PFA にて 12 時間固定後，パラフィン包埋し 4 μ m 切片を作成し HE 染色およびアビシン-ビオチン-ペルオキシダーゼ複合体法による免疫染色を行った．肺における細胞浸潤の程度は HE 染色標本で肺胞 1 つ当たりの炎症細胞をおのおの肺胞 50 個に対し

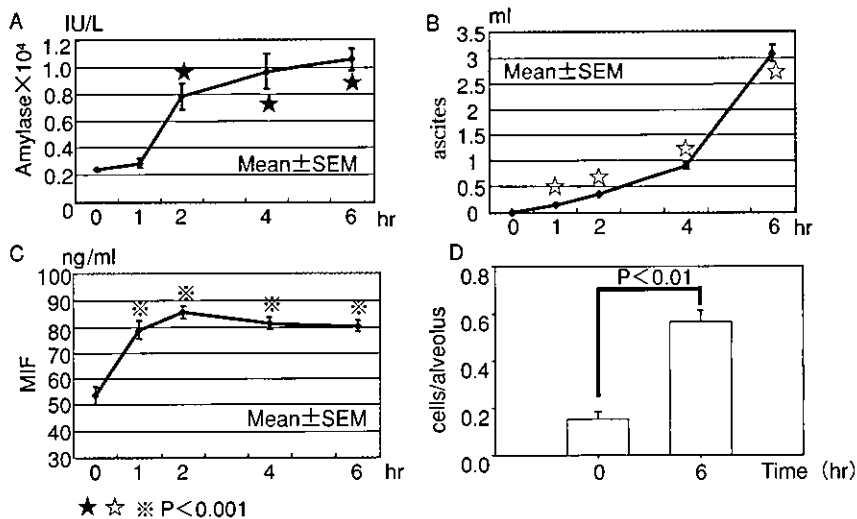


図1 ラット CDL 膵炎における血清アミラーゼ、腹水量、血清 MIF、肺胞内炎症細胞数
 A：血清アミラーゼ、B：腹水量、C：血清 MIF、D：肺胞内炎症細胞数
 ANOVA, Bonferroni multiple comparison test, n=8, each time period

てカウントした。MIF mRNA 発現の検討は Chomczynski の方法に基づき TRIzol® を用いて total mRNA を抽出し、逆転写酵素により逆転写し cDNA を作成した。この検体に RT-PCR を行い、産物をエチジウムブロマイドで視覚化した。測定値は G3PDH との比をとり半定量化しその動態を検討した。

上記の動物実験は京都府立医科大学動物実験指針に基づき同大学動物実験委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1. 血清中 MIF、アミラーゼおよび腹水量

血清アミラーゼレベルは膵炎誘導 2 時間後より急激な上昇を認めた。腹水量も経時的に増加傾向を示した。血清 MIF レベルは膵炎誘導後 1 時間後に急激に上昇を認め、2 時間後にピークに至り、その後徐々に低下傾向を認めた (図 1-A, B, C)。

2. 組織学的検討

肺の HE 染色標本では膵炎の誘発 6 時間後には肺胞壁の浮腫と炎症細胞の出現が認められた。(図 2-A, B) 肺組織における炎症細胞数は 0 時間後群と 6 時間後群を比較すると、6 時間後群において増加していた (図 1-D)。

肺組織における免疫染色では気管支上皮に明らかな MIF の局在が認められた。0 時間後群においても MIF 陽性の気管支上皮が認められた

が、6 時間後群では MIF の発現が増強する傾向が認められた (図 2-C, D)。

膵組織における MIF 免疫染色では膵管上皮における MIF の発現が 0 時間後群に比較すると経時的に増強する傾向を認めた。

3. RT-PCR

肺においては 2 時間後群で有意に MIF mRNA 発現の増大を認めた (図 4-A)。膵においては 1 時間後群で有意に MIF mRNA 発現の増大を認めた (図 4-B)。

D. 考察

近年、MIF は重要な炎症のメディエーターとして認識されており、急性膵炎においてもその関与が指摘されつつある。今回われわれはラット CDL 膵炎モデルにおける MIF の動態を血中および肺・膵組織において検討した。血清 MIF は膵炎誘導後、比較的早期から血清 amylase に先駆けて上昇しており、急性膵炎の早期診断の一助となる可能性が示唆された。

上昇した血清 MIF のピークは腹水貯留に先行していた。従来の報告⁹⁾では腹水貯留の後にピークが認められていたが、われわれの実験との相違点は今後の検討課題である。膵組織における誘導後比較的早期に認められた MIF mRNA 発現の増大より、CDL 膵炎モデルにおいても膵炎の発症、進展に MIF が関与している可能性が示唆された。また気管支上皮の MIF 発現の増強

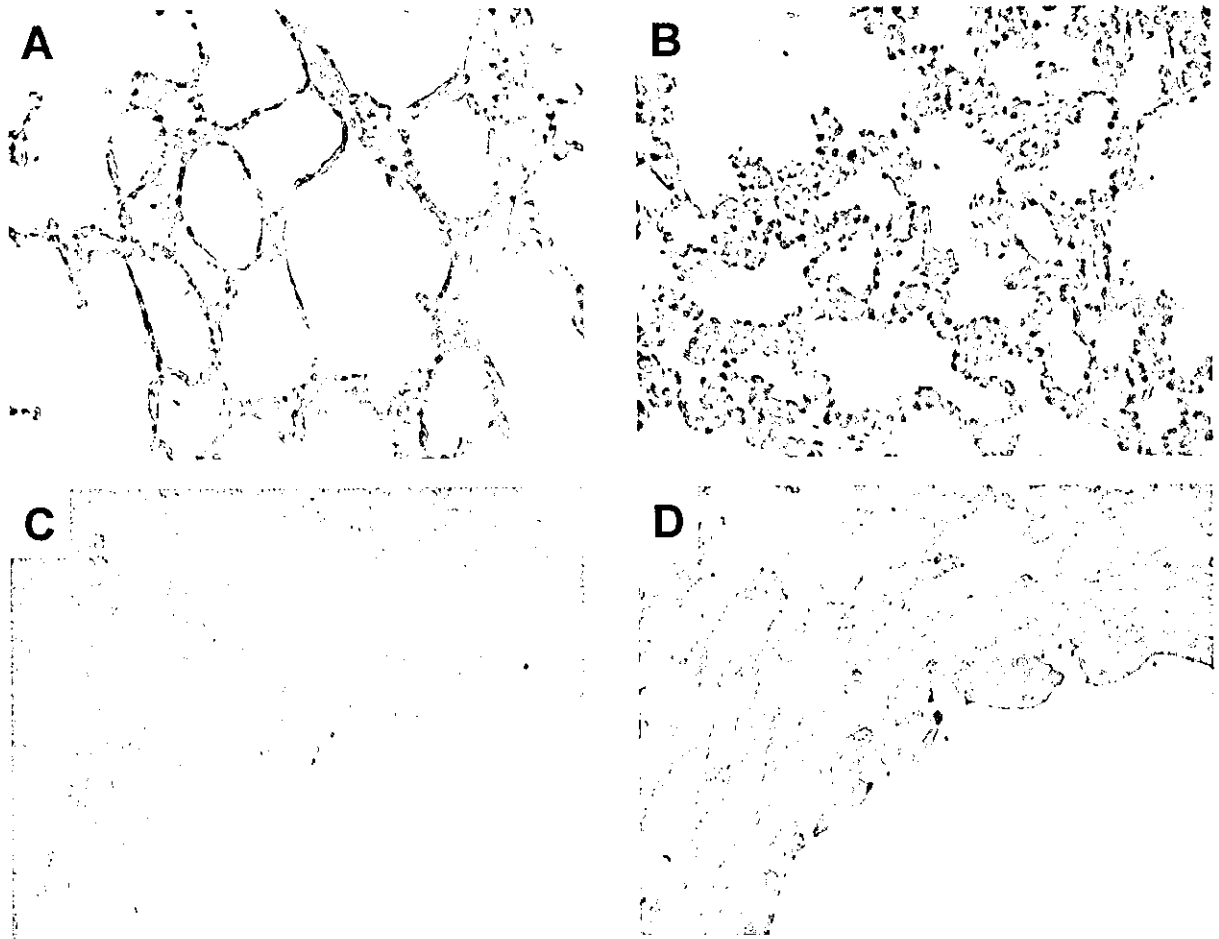


図2 ラット CDL 肺炎における肺胞 HE 染色, 気管支上皮 MIF 免疫染色
 A : 0 時間群肺胞上皮 HE 染色, B : 6 時間群肺胞上皮 HE 染色,
 C : 0 時間群気管支上皮 MIF 免疫染色, D : 6 時間群気管支上皮 MIF 免疫染色

A

B

図3 ラット CDL 肺炎における肺管上皮免疫染色
 A : 0 時間群肺管上皮, B : 6 時間群肺管上皮

は肺炎関連性肺障害の発生を示し, 肺炎関連性肺障害は気管支上皮より生じている可能性が示唆された。

E. 結語

ラット CDL 肺炎モデルにおいて肺炎の発症と進展ならびに肺炎関連性肺障害には MIF の関与

の可能性が強く示唆された。

F. 参考文献

1. Bloom BR, Bennett B. Mechanism of a reaction in vitro associated with delayed-type hypersensitivity. Science 1966; 153 (731) :80-82.
2. Makita H, Nishimura M, Miyamoto K, Nakano T,

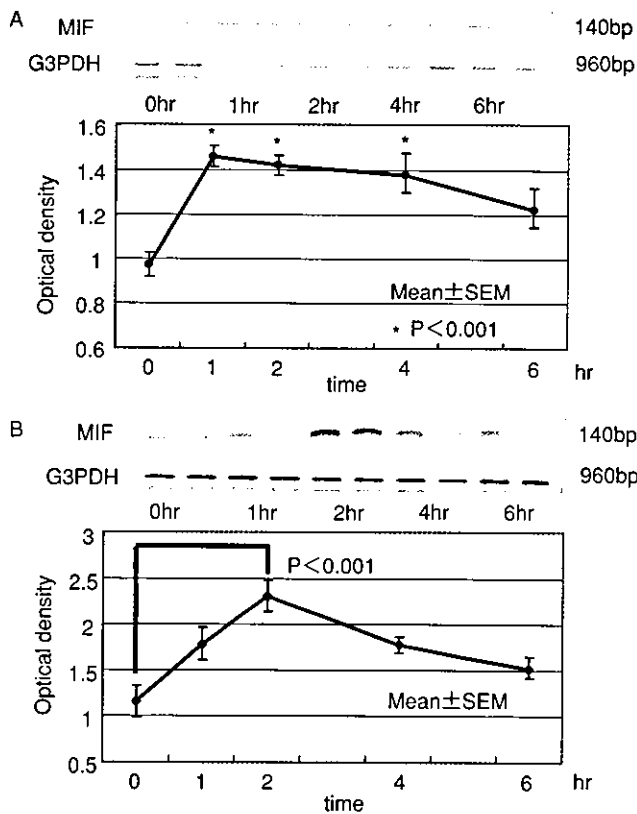


図4 ラット CDL 膵炎における肺・膵組織に対する RT-PCR

A : 膵組織における MIF mRNA 発現の経時的变化
 B : 膵組織における MIF mRNA 発現の経時的变化
 ANOVA, Bonferroni multiple comparison test, n=6, each time period

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

- Tanino Y, Hirokawa J, Nishihira J, Kawakami Y. Effect of anti-macrophage migration inhibitory factor antibody on lipopolysaccharide-induced pulmonary neutrophil accumulation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158 (2) : 573-579.
3. Ohkawara T, Nishihira J, Takeda H, Hige S, Kato M, Sugiyama T, Iwanaga T, Nakamura H, Mizue Y, Asaka M. Amelioration of dextran sulfate sodium-induced colitis by anti-macrophage migration inhibitory factor antibody in mice. *Gastroenterology* 2002; 123 (1) : 256-270.
 4. Sakai Y, Masamune A, Satoh A, Nishihira J, Yamagiwa T, Shimosegawa T. Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2003 ; 124 (3) : 725-736.

G. 健康危険情報

該当なし

急性膵炎におけるトリプシンレセプターの動態

研究報告者 広田昌彦 熊本大学大学院消化器外科学 講師

共同研究者

前田圭介，木村 有，市原敦史，杉田裕樹（熊本大学大学院消化器外科学）

【研究要旨】

正常ラットの各臓器における PAR-2 の発現，急性膵炎時の膵臓における PAR-2 の発現，急性膵炎時の血中 PNF 濃度の変化，急性膵炎時のサイトカイン反応と PAR-2 阻害時の変化，を解析した。膵腺房細胞および導管細胞の管腔側にトリプシンレセプターである PAR-2 が強く発現されていたが，膵腺房細胞および導管細胞上のほとんどの PAR-2 分子が，急性膵炎の惹起時に活性化されることが判明した。本現象は，膵外分泌の過剰刺激時にはトリプシノーゲンが活性化されてトリプシンが腺房細胞から分泌されることを意味する。また，膵腺房細胞上の PAR-2 分子の活性化は，炎症性サイトカインの産生につながることを判明した。膵外臓器へ膵細胞の自己消化が起ころうとしていることをサイトカインを介して伝達するための機構ではないかと推察された。以上のように，急性膵炎の病態形成にトリプシン，トリプシンレセプター系は強く関与する。

A. 研究目的

急性膵炎では，トリプシンの活性化に引き続くプロテアーゼの膵内での連鎖的活性化が，その発症に関与する。一方，トリプシンには protease-activated receptor (PAR) に属する PAR-2 と呼ばれるレセプターが存在する。PAR は，受容体の細胞外ドメインの一部がプロテアーゼによって切断され，新しく生じた N 末端のペプチド構造がリガンドとして作用する 7 回膜貫通型需要体である。リガンドがレセプターに結合することによって細胞内に情報を伝達する従来のレセプターと異なり，トリプシンなどのプロテアーゼがレセプターの一部を切断することにより細胞内に情報が伝達される。膵腺房細胞内に豊富に存在するトリプシノーゲンが過剰な膵外分泌刺激によりトリプシンに活性化される際，膵にトリプシンレセプターである PAR-2 が存在すると，PAR-2 を介して膵細胞が刺激を受ける可能性がある。

本研究では，急性膵炎における PAR-2 の動態を解析し，PAR-2 を介するトリプシンシグナルの意義を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

PAR-2 のトリプシンにより切断を受ける部分 (cleavage site) に対する抗体およびトリプシンによって切断されて生じる N 末端のペプチド (PAR-2 N-terminus fragment: PNF) に対する抗体を作成した。本抗体を用いて，正常ラットの各臓器における PAR-2 の発現，急性膵炎時の膵臓における PAR-2 の発現，急性膵炎時の血中 PNF 濃度の変化，急性膵炎時のサイトカイン反応と PAR-2 阻害時の変化を解析した。急性膵炎の解析には，ラットエンドトキシン血症合併セルレイン膵炎を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究における実験動物の取り扱いに関しては，National Institutes of Health (NIH) animal care guidelines に則って行った。

C. 研究結果

1. 正常ラット各臓器における PAR-2 の発現

正常のラットにおける PAR-2 の発現を免疫組織化学的に確認すると，膵臓では腺房細胞，導管細胞に両者に強い発現を認めた。その他，腎臓，肺，肝，消化管，心臓に発現を認めた。

2. 急性膵炎時における膵 PAR-2 発現, および血中 PNF 濃度の変化

急性膵炎時における膵での PAR-2 発現の変化を, 免疫組織化学染色および Western blotting で解析した. 抗 PAR-2 cleavage site 抗体に対する反応は, 急性膵炎の惹起後にも保たれたが, 抗 PNF 抗体に対する反応性は, 急性膵炎の惹起後に消失した. また, 血中 PNF 濃度は急性膵炎惹起後に有意に上昇した.

3. 急性膵炎時のサイトカイン反応における PAR-2 の役割

まず, 抗 PAR-2 cleavage site 抗体が, 膵腺房細胞由来細胞株 ARIP に対するトリプシンによる PAR-2 活性化を介する細胞内 Ca 流入を阻止することを確認した. 本抗体を急性膵炎の惹起 30 分前に加えたラットでは, 急性膵炎の惹起後に上昇する血中サイトカイン (IL-6, IFN γ) 濃度の上昇が抑制され, 腎障害, 肝障害も軽減した.

D. 考察

本研究では, PAR-2 が膵腺房細胞および膵導管細胞に強く発現されていることを示した. 急性膵炎の惹起後, PAR-2 の cleavage site に対する染色性は保持されていたが, PNF に対する染色性は消失しており, 膵腺房細胞および導管細胞の PAR-2 は急性膵炎惹起後に活性化されているといえる. また, 抗 PNF 抗体による染色性は劇的に低下していることから, PAR-2 のほとんどが活性化 (PNF が切断) されているものと考えられる. このように PAR が劇的に活性化される現象¹⁾は, *in vitro* ではあるが NCTC2544 細胞をトリプシンで刺激した際にも観察されている²⁾.

膵外分泌刺激物質であるセルレインで膵腺房細胞に過剰刺激を負荷すると, 膵腺房細胞内でトリプシンが少量ではあるが活性化されることが知られている. したがって, 本急性膵炎実験系においても腺房細胞から導管内にトリプシンが分泌されているものと考えられる. PAR-2 は, 膵腺房細胞の中でも小葉中心部の管腔側や導管細胞の管腔側に発現されており, 腺房細胞から管腔側に分泌されたトリプシンを感知する役割

が推測される. 急性膵炎におけるトリプシンとトリプシンレセプター (PAR-2) の役割としては, 1) 膵外分泌へのネガティブフィードバック, 2) サイトカインを産生することが報告されている腺房細胞からのサイトカイン産生への刺激 (あるいは産生抑制) などが推定される. 本研究ではサイトカイン産生への影響を解析したが, 抗 cleavage site 抗体を投与して同部位の切断をブロックすることにより, 血中のサイトカイン濃度は低下したことから, PAR-2 の活性化はサイトカインの産生につながるものと考えられる.

腺房細胞内において, 通常は, トリプシノーゲンからトリプシンへの変換は生じない. また, accidental にトリプシンへの活性化を生じた場合にも, first line defense としての PSTI がトリプシン活性を抑制するため, 腺房細胞障害は惹起されない. ところが, 過度の腺房細胞刺激によって, PSTI の capacity を超えたトリプシンの生成が起きると, これが腺房細胞障害へとつながると考えられる. この際に分泌されたトリプシンが PAR-2 の活性化を介して, サイトカインを産生し, 全身に「膵内でトリプシンの活性化を生じて腺房細胞障害が起ころうとしている」ことを知らせているのではないかと, という機構が考えられる. おそらくは肝臓からのトリプシンインヒビター ($\alpha 1$ アンチトリプシン, $\alpha 2$ -マクログロブリン, PSTI) の供給を期待しているのではないかとと思われる.

E. 結語

膵腺房細胞および導管細胞の管腔側にトリプシンレセプターである PAR-2 が強く発現されていたが, 膵腺房細胞および導管細胞上のほとんどの PAR-2 分子が, 急性膵炎の惹起時に活性化されることが判明した. 本現象は, 膵外分泌の過剰刺激時にはトリプシノーゲンが活性化されてトリプシンが腺房細胞から分泌されることを意味する. また, 膵腺房細胞上の PAR-2 分子の活性化は, サイトカイン反応の惹起につながる. 急性膵炎の病態形成にトリプシン, トリプシンレセプター系は強く関与する.

F. 参考文献

1. Maeda K, Hirota M, Kimura Y, Ichihara A, Ohmuraya M, Sugita H, Ogawa M. Pro-inflammatory role of trypsin and protease activated receptor-2 in rat model of acute pancreatitis. *Pancreas* (in press).
2. Seatter MJ, Drummond R, Kanke T, Macfarlane SR, Hollenberg MD, Plevin R. The role of the C-terminal tail in protease-activated receptor-2-mediated Ca²⁺ signaling, proline-rich tyrosine kinase-2 activation, and mitogen-activated protein kinase activity. *Cellular Signalling* 2004; 16 (1) :21-29.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Adachi N, Hirota M, Hamaguchi M, Okamoto K, Watanabe K, Endo F. Serum cytochrome c level as a prognostic indicator in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Clinica Chimica Acta* 2004; 342: 127-136.
- 2) 広田昌彦. 急性膵炎重症化にかかわる諸因子とその活性化機序. *日本臨牀* 2004; 62 (11) : 1966-1970.
- 3) 広田昌彦. 重症急性膵炎の総合的治療戦略. *Ther Res* 2004; 25 (2) :337-361.
- 4) 広田昌彦, 野澤文昭, 岡部明宏, 柴田宗征, 井上耕太郎, 木村 有, 桑田絹子, 大村谷昌樹, 前田圭介, 杉田裕樹, 小川道雄. 急性膵炎におけるサイトカイン動態. *膵臓* 2004; 19 (1) : 10-22.
- 5) 広田昌彦, 小川道雄. 急性膵炎—わが国における現状. *日本内科学会雑誌* 2004; 93 (1) :4-9.
- 6) 広田昌彦. 膵疾患をめぐる最近の話題. 重症度判定. *Current Therapy* 2004; 22 (6) :84-85.
- 7) 広田昌彦, 杉田裕樹, 前田圭介, 市原敦史, 小川道雄. SIRS の概念と重症急性膵炎. *日本臨牀* 2004; 62 (11) : 2128-2136.
- 8) 広田昌彦, 杉田裕樹, 橋本大輔, 太田尾龍, 野村由紀, 平岡昌晃, 別府 透, 島田信也, 江上 寛, 瀬口茶茶, 榊田裕士, 白石健治, 木下順弘.

NOMI を合併した重症急性膵炎. *救急・集中治療* 2004; 16 (8) :905-912.

- 9) 広田昌彦. 急性膵炎の画像診断と治療. *救急・集中治療* 2004; 16 (臨増) : e92-e99.
- 10) 広田昌彦, 前田圭介, 大村谷昌樹, 橋本大輔, 市原敦史, 杉田裕樹, 本田美津子, 梶原一享. 急性膵炎の発症と重症化の予知. *胆と膵* 2004; 25 (11) :691-696.
- 11) 広田昌彦, 小川道雄. 重症急性膵炎における NOMI. *侵襲と免疫* 2004; 12 (3/4) :64-67.
- 12) 広田昌彦, 杉田裕樹, 大村谷昌樹, 前田圭介, 市原敦史, 井上耕太郎, 太田尾龍, 別府 透, 高森啓史, 金光敬一郎, 池田 理, 島田信也, 江上 寛. 急性膵炎と non-occlusive mesenteric ischemia (NOMI). *消化器画像* 2004; 6 (5) : 623-630.
- 13) 広田昌彦, 杉田裕樹, 木村 有, 小川道雄. 重症急性膵炎における ALI/ARDS. In: 別冊・医学のあゆみ ARDS のすべて. 石井芳樹, 編. 東京: 医歯薬出版 2004; 143-149.

2. 学会発表

- 1) Hirota M. Therapeutic strategy for NOMI associated with severe acute pancreatitis. Joint Meeting of the 11th Meeting of the International Association of Pancreatology and the 35th Annual Meeting of the Japan Pancreas Society. Sendai, July 11-14, 2004

1. 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

重症急性膵炎の腸管における Toll-like receptor の動態

研究報告者 黒田嘉和 神戸大学大学院消化器外科学 教授

共同研究者

沢 秀博, 上田 隆, 松村直樹, 中島高広 (神戸大学大学院消化器外科学)

【研究要旨】

生体防御における Toll-like receptor (TLR) の機能が近年注目されている。TLR はマクロファージや上皮に発現し、自然免疫機構に関与していると考えられている。また、重症急性膵炎の感染成立に腸管からの bacterial translocation が重要であることが示唆されている。本研究では、重症急性膵炎の腸管における病原体の認識機構として TLR の発現を経時的に検討した。重症急性膵炎モデルの腸管粘膜において TLR2, 4 は早期に粘膜絨毛先端部および crypt に発現が増加し、時間の経過とともに低下した。このことより、重症急性膵炎の発症早期には免疫能が増強しているが、その後の免疫能の低下が bacterial translocation に関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

重症急性膵炎において感染性合併症の有無は予後を左右する重要な因子であり、感染成立に腸管からの bacterial translocation が関与していると考えられる¹⁾。一方、Toll-like receptor (TLR) は病原微生物の構成成分を認識する重要な分子である²⁾。TLR は腸管粘膜に存在し、自然免疫機構に関与していると考えられている。今回、重症急性膵炎モデルの腸管における TLR2, 4 の動態について検討を行った。

B. 研究方法

Wistar 系雄性ラット (250 ~ 300 g) を麻酔下に、胆膵管を末梢で結紮、カニューレションし、3% デオキシコール酸 100 μ l を逆行性に注入。閉腹後、直ちに生食 10 ml を皮下投与した。

モデル作製後、2, 6, 12, 18 時間後に犠牲死させ、回腸、右側結腸を摘出して以下の検討を行った。

なお、本動物実験の研究計画は、動物愛護および倫理面に関して神戸大学大学院医学系研究科 animal committee の承認を得たうえで実施したものである。

1. 回腸・右側結腸粘膜における TLR2 の発現を Western blotting 法で検討

2. 回腸粘膜における TLR2 の発現と局在を免疫組織染色法で検討

3. 回腸・右側結腸粘膜における TLR4 の発現を Western blotting 法で検討

4. 回腸粘膜における TLR4 の発現と局在を免疫組織染色法で検討

C. 研究結果

1. Western blotting 法の結果、回腸・右側結腸粘膜では、TLR2 はコントロールと比べ膵炎作製 2 時間・6 時間後には、発現が増加したが、その後発現は低下した。回腸・右側結腸粘膜ともに 12 時間後にはコントロールと比較し低下していた (図 1)。

2. 免疫組織染色法の結果、TLR2 は膵炎作製 2 時間後には、コントロールと比較し腸管粘膜

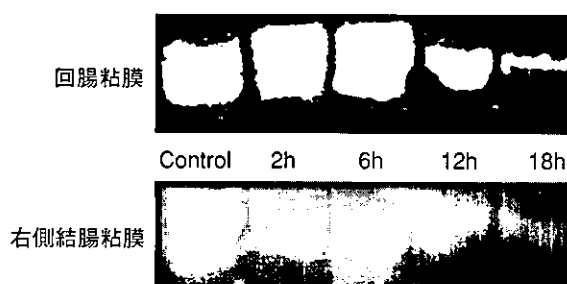


図 1 腸管粘膜における TLR2 発現の Western blotting 法による検討

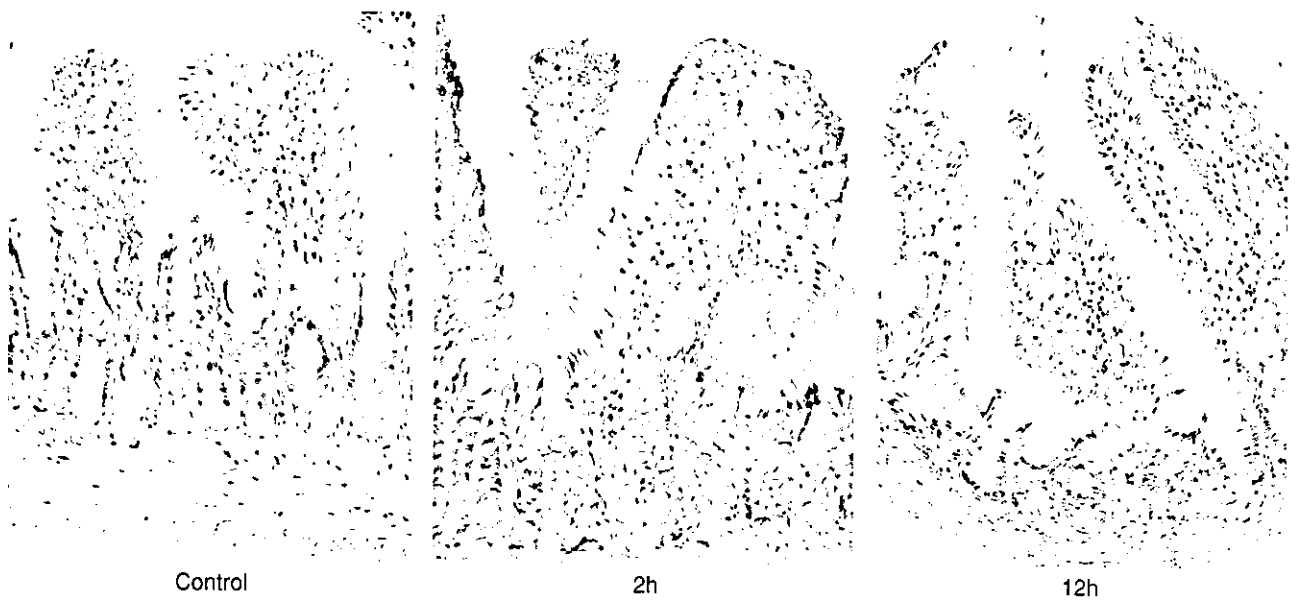


図2 回腸粘膜における TLR2 発現の免疫組織染色による検討

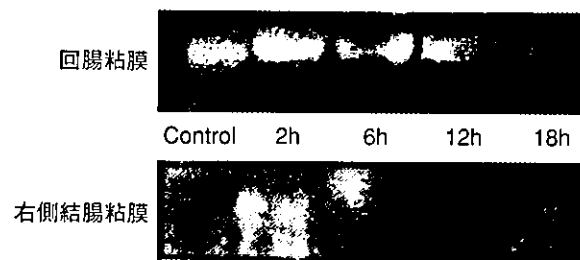


図3 腸管粘膜における TLR4 発現の Western blotting 法による検討



図4 回腸粘膜における TLR4 発現の免疫組織染色による検討

絨毛先端部と crypt に発現の増加を認めた。また、crypt の基底部分にある Paneth 細胞にも発現を認めた。12 時間後には、絨毛の先端部は脱落とともに、また crypt の発現も低下していた (図2)。

3. 回腸粘膜において TLR4 は、コントロールと比較し脾炎作製 2 時間後には発現は増加したが、その後低下した。また、右側結腸において TLR4 は、コントロールと比較し 2 時間後の発現は増加していたが、その後は、検出できな