

表2 厚生労働省急性膵炎重症度判定基準と重症度スコア

予後因子①	ショック, 呼吸困難, 神経症状, 重症感染症, 出血傾向, Ht ≤ 30%, BE ≤ -3 mEq/l, BUN ≥ 40 mg/dl(or Cr ≥ 2.0 mg/dl)	各2点
予後因子②	Ca ≤ 7.5 mg/dl, FBS ≥ 200 mg/dl, PaO ₂ ≤ 60 mmHg, LDH ≥ 700 IU/l, 総蛋白 ≤ 6.0 g/dl, プロトロンビン時間 ≥ 15秒, 血小板 ≤ 10万/mm ³ , CT Grade IV / V	各1点
予後因子③	SIRS 診断基準における陽性項目数 ≥ 3 年齢 ≥ 70歳	2点 1点

1) 原則として入院48時間以内に判定し, 以後, 経時的に検索する.

2) 臨床徴候, 及びCT Gradeの診断は以下の基準とする.

ショック: 収縮期血圧が80 mmHg以下, 及び80 mmHg以上でもショック症状を認めるもの

呼吸困難: 人工呼吸器を必要とするもの

神経症状: 中枢神経症状で意識障害(痛みにもみ反応)を伴うもの

重症感染症: 白血球増多を伴う38℃以上の発熱に, 血液細菌培養陽性やエンドトキシンの証明, あるいは腹腔内膿瘍を認めるもの

出血傾向: 消化管出血, 腹腔内出血(Cullen徴候, Grey Turner徴候を含む), あるいはDICを認めるもの

SIRS診断基準項目: 1. 体温 > 38℃あるいは < 36℃, 2. 脈拍 ≥ 90回/分, 3. 呼吸数 ≥ 20回/分,

あるいはPaCO₂ < 32torr, 4. 白血球数 ≥ 12,000/mm³か ≤ 4,000/mm³, または10%以上の幼若球出現

CT Grade IV / V: Grade IVは膵実質内部不均一像が膵全体にみられるか, あるいは炎症の波及が膵周囲をこえるもの

Grade Vは膵実質内部不均一像が膵全体にみられ, かつ炎症の波及が膵周囲を越えるもの

3) 全身状態が良好で, 予後因子①及び予後因子②をいずれも認めず, 血液検査成績も正常に近いものを軽症と判定する.

4) 予後因子①を認めず, 予後因子②が1項目のみ陽性のものを 中等症 と判定する.

5) 予後因子①が1項目以上, あるいは予後因子②が2項目以上陽性のものを 重症 と判定する.

6) 重症急性膵炎症例では, 予後因子③を含めた各予後因子の陽性項目の点数の合計を計算し, それを重症度スコアとする.

急性膵炎のStage分類

Stage 0 軽症急性膵炎

Stage 1 中等症急性膵炎

Stage 2 重症急性膵炎(重症I) : 重症度スコア2~8点

Stage 3 重症急性膵炎(重症II) : 重症度スコア9~14点

Stage 4 重症急性膵炎(最重症) : 重症度スコア15点以上

受診した症例の一般的臨床データであり, 特に倫理面には問題がないと判断した.

C. 研究結果

1989年1月から2000年12月までの11年間に84例を胆石膵炎と診断した. Ransonの基準と厚生労働省の基準による重症度の検討では, 表4のように厚生労働省の基準では軽症64例, 重症22例, Ransonの基準でも軽症64例, 重症22例, と同数であった. これらを比較検討すると, 厚生労働省の基準軽症64例のうち7例がRansonの基準で重症であり, 厚生労働省の基準で重症22例のうち7例がRansonの基準軽症であった. 次に厚生労働省の基準改訂案とRansonの基準により重症度を検討すると表5のように厚生労働省の基準改訂案では軽症73例, 重症13例, Ransonの基準では軽症64例, 重症22例であった. これ

を比較検討すると, 厚生労働省の基準改訂案で軽症73例のうち10例がRansonの基準で重症であり, 厚生労働省の基準改訂案重症13例のうち1例がRansonの基準で軽症であった.

D. 考察

Ransonの基準と厚生労働省の基準による胆石膵炎84例の重症度は, 厚生労働省とRansonのいずれの判定基準でも軽症64例, 重症22例と同数であった(表4). しかしこれらを比較検討すると, 厚生労働省の基準で重症22例のうち7例がRansonの基準で軽症であることが問題と考えられる. しかし, 厚生労働省の基準改訂案とRansonの基準により重症度を検討すると, 厚生労働省の基準改訂案では重症例が22例から13例に減少した. この結果, 厚生労働省の基準改訂案重症例1例のみがRansonの基準で軽症となっ

表3 厚生労働省重症度判定基準改訂案

予後因子

1. BE ≤ -3 mEq/lまたはショック
2. PaO₂ ≤ 60 mmHg (room air)または呼吸不全
3. BUN ≥ 40 mg/dl (またはCr ≥ 2.0 mg/dl)または乏尿
4. LDH \geq 基準値上限の2倍
5. 血小板数 ≤ 10 万/mm³
6. 総Ca値 ≤ 7.5 mg/dl
7. CRP ≥ 15 mg/dl
8. SIRS診断基準における陽性項目数 ≥ 3
9. 年齢 ≥ 70 歳

臨床徴候は以下の基準とする

ショック：収縮期血圧が80 mmHg以下

呼吸不全：人工呼吸を必要とするもの

乏尿：輸液後も一日尿量が40 ml以下であるもの

原則として発症後48時間以内に判定する

予後因子は各1点，2点以下は軽症，3点以上を重症とする
また，造影CT Grade ≥ 2 であれば，スコアにかかわらず重症とする

造影CTによるCT Grade 分類

浮腫性膵炎は造影不良域 $<1/3$ とする

原則として発症後48時間以内に判定する

造影CT Grade2以上を重症とする

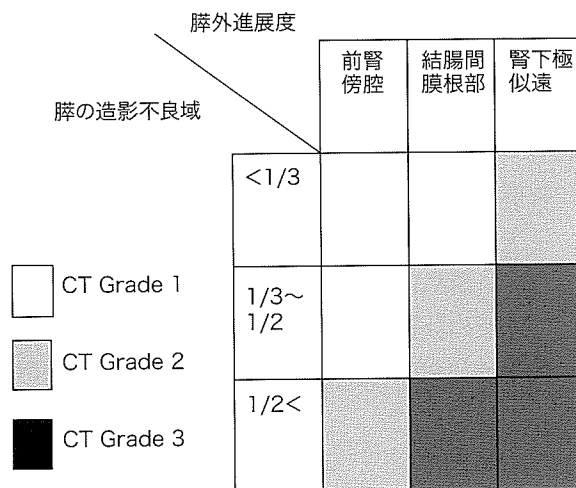


表4 胆石膵炎の重症度(N = 88)

	厚生省 軽症	厚生省 重症	合計
Ranson 軽症	57	7	64
Ranson 重症	7	15	22
合計	64	22	86

た。したがって，従来の厚生労働省の基準よりRansonの基準との適合性が高い可能性が示唆される(表5)。当院の84例の検討では，従来の厚生労働省の基準には判定項目に血糖値が含まれているために，耐糖能障害のある症例では血糖値が高いために軽症例でも結果的に重症と判定される場合がある。すなわち，厚生労働省の基準改訂案がRansonの基準との適合性が高い要因として，厚生労働省の基準改訂案では血糖値が削除されていることにもあると考えられる。一方，厚生労働省の基準改訂案で軽症の10例がRansonの基準の重症例に含まれているために，Ransonの基準にも重症度判定の適合性に多少の問題があるかもしれない。

表5 胆石膵炎の重症度(N = 86)

	厚生省改訂案 軽症	厚生省改訂案 重症	合計
Ranson 軽症	63	1	64
Ranson 重症	10	12	22
合計	73	13	86

E. 結論

Ransonの判定基準を基準とした，従来の厚生労働省判定基準とその改訂案との重症度の比較では，厚生労働省の判定基準改訂案がRansonの判定基準との適合性が高い可能性が示唆された。従来の厚生労働省の判定基準では耐糖能障害のある症例では血糖値が高く測定されるために，結果的に重症と判定される症例があると考えられる。

F. 参考文献

- 1) Ranson JHC. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. Ann Surg 1979; 189: 654-663.
- 2) Sunamura M, Lozonschi L, Takeda K, Kobari M, Matsuno S. Criteria for diagnosis of acute pancreatitis in Japan and clinical implications. Pancreas

1998; 16: 243-249.

- 3) 武田和憲. 急性膵炎の新しい診断基準・重症度判定基準—改訂案作成の経緯と今後の課題—. 肝胆膵 2005; 51: 1035-1041.
- 4) 森兼啓太, 木村 理, 佐田尚宏, 武藤徹一郎, 窪田孝蔵, 今成朋洋, 八幡和彦. 急性膵炎に対する重症度判定基準の適合性の比較検討. 膵臓 1996; 11: 335-343.
- 5) 明石隆吉, 清住雄昭, 田中朋史, 尾田 恭, 伊藤清治, 相良勝郎. 胆石膵炎に対する重症度スコアリングは早期ESTの適応の指標となり得るか?. 厚生労働省特定疾患対策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12年度研究報告書 2001; 177-183.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 明石隆吉, 清住雄昭, 相良勝郎, 浜田知久馬. ERCP関連膵炎の重症化機序とその予防. 胆と膵 2006; 27: 563-570.

2. 学会発表 該当なし

H. 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

胆石膵炎診断における ERCP と結石描出

研究報告者 明石隆吉 熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター 所長

共同研究者

清住雄昭, 相良勝郎 (熊本地域医療センター・医師会病院)

【研究要旨】

胆石膵炎の原因は小結石やdebrisが多いが、これらに対するUS, CT, MRCPなどの画像分解能には限界があるために、その診断はときに困難となる。当院の治療成績を検討してもEST時の胆管径は、最小4 mm最大25 mmで10 mm以下が約2/3を占めた。EST時に胆管より除去した結石は、小結石あるいは結石不明例が3/4を占めた。ERC時とEST時の胆管結石の性状は、ERC時に明確に結石を認めなかった例のうち約2/3にEST時に結石やdebrisを認めた。緒家の報告を検討すると胆管結石に対する結石描出のSensitivityはEUSが最も優れており、ERCPがそれに次ぐ。しかし、胆石膵炎の発作時にEUSをfirst-choiceとして施行することは現時点では実践的に困難と考える。すなわち、胆石膵炎の診断に関するゴールドスタンダードはERCPである。

A. 研究目的

急性膵炎の治療の原則は①早期診断②原因除去③重症度判定による集学的治療である。特に胆石性急性膵炎(胆石膵炎)は病初期に膵・胆管減圧を行えばその予後は良好である¹⁾。ところで、小結石やdebrisに対するUS, CT, MRCPなどの非侵襲的な検査の画像分解能には限界がある。胆石膵炎では胆管非拡張例が多く、結石も小結石やdebrisが多いために結果的にその診断が困難となる。したがって、医師が急性膵炎患者を診察した場合その原因が胆石であると診断するにはかなりの経験を要する。当院では胆石膵炎が疑われる場合はERCP, ESTを積極的に施行しているが、小結石やdebrisはERCPでさえもときに描出が困難な例がある。今回、当院を受診した胆石膵炎の胆管径、結石径と同症に対する画像診断の最近の文献をもとに、各種画像診断の診断能を比較検討する。

B. 研究方法

急性膵炎の診断は厚生労働省の基準による。このうち肝機能異常、特に胆道系酵素の上昇を認めた場合、US, CT等での胆管の拡張結石の有無にかかわらず、ERCを施行する。ERC時に胆管に結石が明確でない場合でも繰り返す膵炎様

発作の既往、胆嚢に炎症・結石の陽性例、ファーター乳頭に発赤・感染胆汁の流出を認めればESTを施行する。膵管造影は極力さけ、ESTは口側隆起のはちまきひだを超える中切開以上を原則とする。

(倫理面への配慮)

対象は過去12年間に胆石膵炎を発症し当院を受診した症例の一般的臨床データであり、特に倫理面には問題がないと判断した。

C. 研究結果

1989年1月から2004年12月までの12年間に410例の急性膵炎を経験し、うち124例を胆石膵炎と診断した。年齢分布は22歳から90歳までで、平均年齢は65.7歳であった。

EST時の胆管径(N = 119)は表1で示すように、最小4 mm最大25 mmで20 mm以上が5例4.2%, 11 ~ 19 mmが44例37%, 10 mm以下が70例59%と約2/3を占めた。EST時に胆管より除去した結石(N = 124)は表2のように、結石不明25例20%, debrisのみ37例30%, 5 mm以下29例23.4%, 6 mm以上33例26.6%であった。つぎに、ERC時とEST時の胆管結石の性状(N = 124)は表3のようにERC時に明確に結石を認めなかった66例のうち41例(62.1%)にはEST時に

表1 EST時の胆管径(N = 119)

20 mm 以上	5	4.2%
11 ~ 19 mm	44	37.0%
10 mm 以下	70	59.0%

(最小4 mm ~ 最大25 mm)

1989.1 ~ 2004.12
熊本地域医療センター

表2 ESTにて除去した胆管結石の性状(N = 124)

不明	25	20.0%
debrisのみ	37	30.0%
5 mm 以下	29	23.4%
6 mm 以上	33	26.6%

1989.1 ~ 2004.12
熊本地域医療センター

表3 ERC時とEST時の胆管・結石の症状(N = 124)

	ESTで結石・debris (+)	ESTで結石(-)	計
ERCで結石・debris (-)	41 (62.1%)	25 (37.9%)	66
ERCで結石(+)	58 (100%)	(-)	58
計	99	25	124

1989.1 ~ 2004.12
熊本地域医療センター

表4 有胆のう例の胆のう結石の有無・性状(N = 106)

胆のう結石(+)			計
10 mm 以上	9	8.5%	
6 ~ 9 mm	5	4.7%	
5 mm 以下	47	44.3%	
debris	17	16.0%	26.4%
胆嚢炎のみ	20	18.9%	
正常	8	7.5%	
計	106		

1989.1 ~ 2004.12
熊本地域医療センター

の胆嚢結石の有無・性状(N = 106)は表4のように、胆嚢結石の性状では10 mm 以上9例(8.5%), 6 ~ 9 mm (4.7%), 5 mm 以下47例(44.3%)でdebris 17例(16%), 胆嚢炎20例(18.9%), 正常8例(7.5%)であった。

D. 考察

EST時の胆管径は(表1)で示すように、最小4 mm 最大25 mm で10 mm 以下が70例59%と約2/3を占めた。EST時に胆管より除去した結石(表2)は、結石不明20%, debrisのみ30%, 5 mm 以下23.4%と小結石あるいは結石不明例が3/4を占めた。次に、ERC時とEST時の胆管結石の性状(表3)であるが、ERC時に明確に結石を認めなかった例のうち62.1%にEST時に結石やdebris

結石やdebrisを認めた。ERC時に明確に結石を認めなかった66例のうち25例(37.9%)にはEST時にも結石やdebrisを認めなかった。有胆嚢例

表5

	Amouyal 1994 (n = 62)			Prat 1996 (n = 119)		Sugiyama 1997 (n = 155)			Polkowski 1999 (n = 52)		Zidi 1999 (n = 70)		Laokpessi 2001 (n = 147)		
	EUS	CT	US	EUS	ERCP	EUS	CT	US	HCT	EUS	MRCP	MRCP	ERCP	IOC	
Sensitivity	97	75	25	93	89	96	71	63	85	91	57.1	93	94	93.5	
Specificity	100	94	100	97	100	100	97	95	88	100	100	100	100	93.5	
PPV	100	92	100	98	100						100				
NPV	97	78	56	88	93						50				
Accuracy						99	87	83	86	94					

EUS: endoscopic US ; HCT, HCT-C: helical-computed-tomographic cholangiography ; IOC: intra operative cholangiography ; 3D-C: three dimensional virtual cholangiography ; CTch: drip infusion cholangiography computed tomography ; IDUS: intraductal US

を認めた。ERC時に明確に結石を認めなかった66例のうち25例(37.9%)にはEST時に肉眼的にはdebrisも認めなかった。有胆嚢例の胆嚢結石の有無・性状(表4)は、胆嚢結石の性状では、5mm以下あるいはdebrisが60%、胆嚢炎のみあるいは正常例が26.4%と小結石か結石を認めない例がほとんどを占めた。ここで、最近ほぼ10年間に英文にて報告されている各画像診断による総胆管結石の描出率を検討した²⁻¹³⁾。Zidiら⁶⁾は6mm以下の結石はMRCPでは描出困難であるとし、Kondoら¹²⁾は1~4mmの結石描出に関するSensitivityはEUS・MRCP・HCT-C (helical-computed-tomographic cholangiography)の順にそれぞれ100%・88%・88%で、5mm以下の結石はMRCP・HCT-Cでは偽陰性になるとしている。Sugiyamaら⁴⁾は結石描出に関するSensitivityは結石径3~5mmでEUS・CT・USの順にそれぞれ91%・27%・27%で、胆管径描出に関するSensitivityは胆管径4~8mmでEUS・CT・USの順にそれぞれ92%・46%・23%とEUSの解像度の優秀性を主張している。胆管結石に対する結石描出のSensitivityを高い順にみると表5のようにEUS, ERCP, MRCP, CT, USの順であり、EUSが最も優れている²⁻¹³⁾。しかし、胆石瘻炎の発作時にEUSをfirst-choiceとして施行することは現時点では実践的には困難と考える。ERC時に明確に結石を認めなかった例のうち62.1%にEST時に結石やdebrisを認めた。ERCPはEUSに次ぐ胆管結石の結石描出率があるが前に述べたように、自検例ではERC時に明確に結石を認めなかった例の62.1%にEST時に結石やdebris

を認め、37.9%にはEST時に肉眼的にはdebrisさえ認めなかった。したがって、ERCP施行が可能な施設では胆石瘻炎の診断に関するゴールドスタンダードは現時点でもERCPであると考えられる。

E. 結論

胆管結石に対する結石描出能はEUSが最も優れおり、ERCPがそれに次ぐ。しかし、胆石瘻炎の発作時にEUSをfirst-choiceとして施行することは現時点では実践的には困難であり、ERCP施行が可能な施設であれば胆石瘻炎の診断に関するゴールドスタンダードはERCPである。

F. 参考文献

1. 明石隆吉, 相良勝郎, 清住雄昭, 竹下政一, 尾田 恭, 末松美紀子. 胆石性瘻炎に対する緊急内視鏡. 消化器内視鏡 1999; 11: 879-885.
2. Amouyal P, Amouyal G, Levy P, Tuzet S, Palazzo L, Vilgrain V, belghiti J, Fekete f, Bernades P. Diagnosis of choledocholithiasis by endoscopic ultrasonography. Gastroenterology 1994; 106: 1062-1067.
3. Prat F, Amouyal G, Amouyal P, Pelletier G, Fritsch J, Choury AD, Buffet C, Etienne J-P. Prospective controlled study of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiography in patients with suspected common-bile duct lithiasis. Lancet 1996; 37: 75-79.
4. Sugiyama M, Atomi Y. Endoscopic ultrasonography for diagnosing choledocholithiasis: a

表5

Griffin 2003 (n = 133)	Scheiman 2003 (n = 30)	Simone 2004 (n = 65)	Okada 2005 (n = 432)	Kondo 2005 (n = 28)	Moon 2005 (n = 32)
MRCP	MRCP	MRCP 3D-C	CT ch MRCP	EUS MRCP HCT-C	US CT MRCP ERCP IDUS
84	67	62 71	87 80	100 88 88	20 40 80 90 95
96	76	86 91	96 88	50 75 75	83.3 91.7 83.3 91.7 91.7
91	25	68 75			66.7 88.9 88.9 94.7 95
93	95	83 87			38.5 47.8 71.4 84.6 91.7
				93 86 86	43.8 59.4 81.3 90.6 93.8

- prospective comparative study with ultrasonography and computed tomography. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 143-146.
5. Polkowski M, Palucki J, Regula J, Tilszer A, Butruk E. Helical computed tomographic cholangiography versus endosonography for suspected bile duct stones: a prospective blinded study in non-jaundiced patients. *Gut* 1999; 45: 744-749.
 6. Zidi SH, Prat F, Guen OL, Rondeau L, Fritsch J, Choury AD, Pelletier G. Use of magnetic resonance cholangiography in the diagnosis of choledocholithiasis: prospective comparison with a reference imaging method. *Gut* 1999; 44: 118-122.
 7. Laokpessi A, Bouillet P, Sautereau D, Cessot F, Desport J-C, Sidaner AL, Pillegand B. Value of magnetic resonance cholangiography in the preoperative diagnosis of common bile duct stones. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2354-2359.
 8. Griffin N, Wastle ML, Dunn WK, Ryder S, Beckingham IJ. Magnetic resonance cholangiopancreatography versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of choledocholithiasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 809-813.
 9. Scheiman JM, Carlos RC, Barnett JL, Elta GH, Nostrant TT, Chey WD, Francis IR, Nandi PS. Can endoscopic ultrasound or magnetic resonance cholangiopancreatography replace ERCP in patients with suspected biliary disease? a prospective trial and cost analysis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2900-2904.
 10. Simone M, Mutter D, Rubino F, Erik D, Roy C, Soler L, Marescaux J. Three-dimensional virtual cholangioscopy a reliable tool for the diagnosis of common bile duct stones. *Ann Surg* 2004; 240: 82-88.
 11. Okada M, Fukada J, Toya K, Ito R, Ohashi T, Yoroza A. The value of drip infusion cholangiography using multidetector-row helical CT in patients with choledocholithiasis. *Eur Radiol* 2005; 15: 2140-2145.
 12. Kondo S, Isayama H, Akahane M, Toda N, Sasahira N, Nakai Y, Yamamoto N, Hirano K, Komatsu Y, Tada M, Yoshida H, Kawabe T, Ohtomo K, Omata M. Detection of common bile duct stones: comparison between endoscopic ultrasonography, magnetic resonance cholangiography, and helical-computed-tomographic cholangiography. *Eur J Radiol* 2005; 15: 271-275.
 13. Moon JH, Cho YD, Cha SW, Cheon K, Ahn HC, Kim YS, Kim YS, Lee JS, Lee MS, Lee HK, Shim CS, Kim BS. The detection of bile duct stones in suspected biliary pancreatitis: comparison of MRCP, ERCP, and intraductal US. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1051-1057.
- G. 研究発表**
1. 論文発表
 - 1) 明石隆吉, 清住雄昭, 相良勝郎, 浜田知久馬. 胆道結石に対する内視鏡治療－EST, EPBD－*Modern Physician* 2006; 26: 1153-1161.
 - 2) 明石隆吉, 清住雄昭, 相良勝郎, 脇岡 範. 偶発症からみたEST. *消化器内視鏡* 2006; 18: 936-942.
 - 3) 明石隆吉, 清住雄昭, 脇岡 範, 相良勝郎, 田中秀紀, 藤田力也. 胆石膵炎に対する緊急内視鏡. *消化器内視鏡* 2006; 18: 1618-1622.
 2. 学会発表
 - 1) 清住雄昭, 明石隆吉, 相良勝郎. 胆管結石再発の原因は胆管胆汁の鬱滞である－単回再発と累積再発の検討－. 第42回日本胆道学会, 仙台 2006年9月15-16日
 - 2) 清住雄昭, 明石隆吉, 相良勝郎. 胆管炎の胆石膵炎の予後に与える影響について. 第88回日本消化器病学会九州支部例会, 鹿児島 2006年11月17-18日
- H. 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 perfusion CT の有用性

研究報告者 武田和憲 国立病院機構仙台医療センター 外科医長

共同研究者

木村憲治（国立病院機構仙台医療センター消化器科）

【研究要旨】

急性膵炎発症早期の膵の血流を評価するために、MDCTを用いた膵の perfusion CTを行った。健常コントロールに比較して、浮腫性膵炎では、perfusion, peak enhancement intensity, blood volumeの低下がみられた。壊死性膵炎では、健常コントロールおよび浮腫性膵炎に比較して、perfusion, peak enhancement intensity, blood volumeのいずれにおいても有意に低下し、time to peakの延長を認めた。また、壊死性膵炎の非造影不良域は浮腫性膵炎とほぼ同等のperfusionを示した。

A. 研究目的

MDCTを用いた perfusion CTにより急性膵炎発症早期の膵の血流量を評価した。

B. 研究方法

Perfusion CTはPhilips社製Brilliance 16を用いて、maximum slope法にて解析した。右肘静脈に20Gの静脈針を留置し、造影剤を5 ml/secの速度にて8秒間注入(計40 ml)し、その後60秒までdynamic scanを行った。得られた画像データから関心領域(ROI)のtime density curveを作成し、膵perfusion, peak enhancement intensity (PEI), time to peak (TTP), blood volume (BV)を算出した(図1)。

正常値を検討するために、健常成人9例についてperfusion CTを行った。次に、発症から3日以内の急性膵炎症例9例についてperfusion CTを行い、浮腫性膵炎(AEP群n = 5)、壊死性膵炎(ANP群n = 4)に分け、健常コントロールと比較した。壊死性膵炎は造影不良域のPEI値<15Hounsfield Unitと定義した。また、壊死性膵炎の非造影不良域(non poorly perfused area; NPPA)についてもperfusionを測定した。

(倫理面への配慮)

本臨床研究で診療行為に関しては、通常の造影CT検査の範囲内であり、倫理上の問題はないと考えられる。

C. 研究結果

1)健常コントロール9例においては、個体による膵perfusionの差がみられるものの、膵の部位(膵頭部, 体部, 尾部)による差はみられなかった。膵perfusionは46.6~81.7 ml/min./100 ml, PEIは32.9~65.3 HU, TTPは10.4~24.5 sec, BVは20.9~41.6 ml/100 mlであった。

2)急性膵炎における膵perfusion (図2)。浮腫性膵炎では健常コントロールに比較して有意に低いが、壊死性膵炎の造影不良域ではperfusionがさらに低下し、10 ml/min./100 ml以下であった。壊死性膵炎の非造影不良域では、浮腫性膵炎とほぼ同等のperfusionを示した。

3)急性膵炎におけるPEI (図3)。浮腫性膵炎では健常コントロールに比較して有意に低値であるが、壊死性膵炎ではさらに低値で、PEIは3.6~11 HUであった。壊死性膵炎の非造影不良域では、浮腫性膵炎とほぼ同等のPEIを示した。

4)急性膵炎におけるTTP (図4)。健常コントロールと浮腫性膵炎でTTPに差を認めなかったが、壊死性膵炎では有意にTTPが延長していた。

5)急性膵炎におけるBV (図5)。浮腫性膵炎では健常コントロールと差がみられなかった。壊死性膵炎の造影不良域では、BVは極めて低値であり、全例5 ml/100 ml以下であった。一方、非造影不良域では、浮腫性膵炎との間に差を認めなかった。

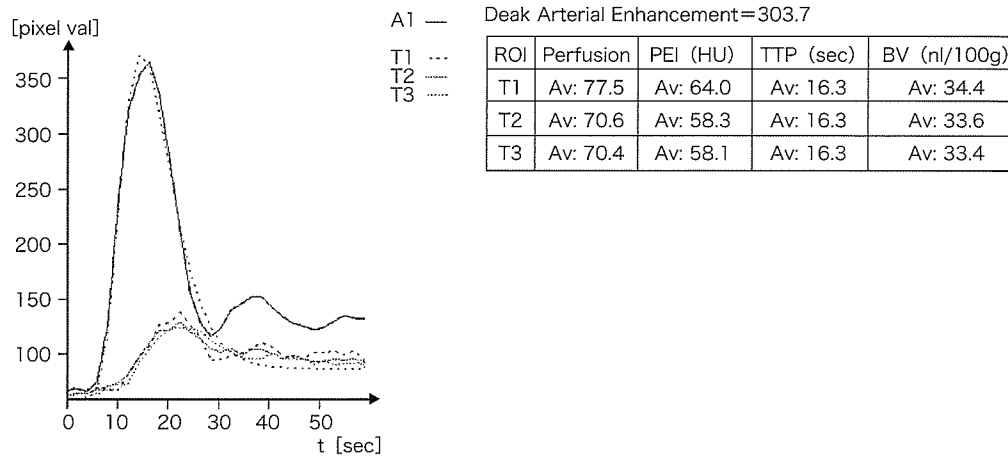
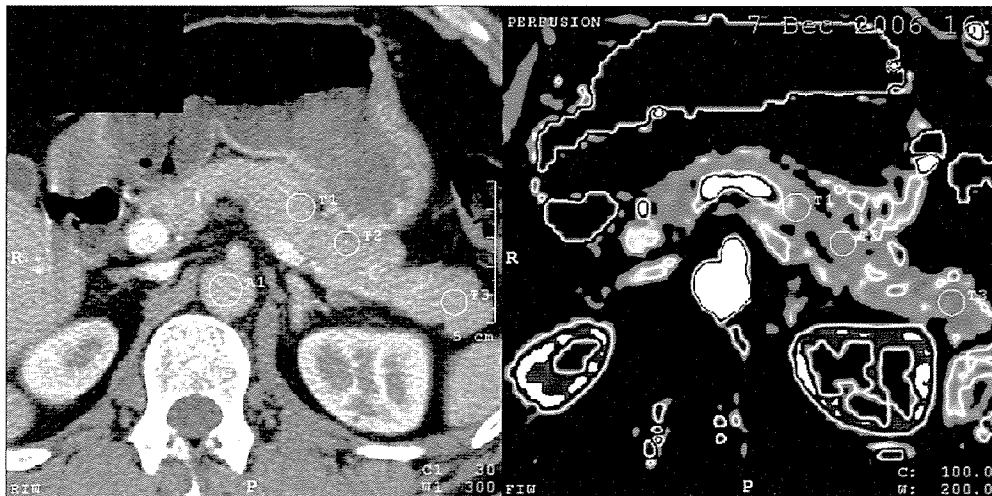


図1 Perfusion CT

健康成人例. 造影CT (左上)と color map (右上), time density curve (左下)が示されている.

D. 考察

急性壊死性膵炎の診断において造影CT検査が gold standard であるとされており、造影CTにおける膵の造影不良域は膵の灌流低下を示し、膵の虚血あるいは膵の壊死を示すと考えられている。しかし、造影CTにも多くの問題が残されている。第一に、壊死性膵炎診断のための標準化された造影CT検査のプロトコールがない。第二に、造影CT検査における造影不良域の評価は定性的であり、虚血と壊死の鑑別ができない。通常行われている造影CT検査では、膵実質の造影の変化すなわち time density curve を描いていないため、helical CTにおける毛細血管相での膵のCT値などを参考に、造影不良域と他の部位とを比較しながら、膵虚血あるいは壊死を判断しているのが現状である。単純CTと比較すれば造影により膵の造影不良域が描出されることで情報量は格段に向上しているといえるが、膵の虚血と壊死を鑑別することは困難である。

最近、MDCTが普及し、膵の造影過程が描出できるようになった。こうした技術を応用し、膵の灌流量(perfusion)を測定する技術がCT perfusionあるいはperfusion CTである。Perfusion CTには maximum slope 法と deconvolution 法があり、一長一短があるとされる。maximum slope 法は流入動脈を input するのみで膵の還流量を測定でき、アルゴリズムが簡便であるが、誤差を減らすために造影剤の注入速度を一定以上にすることが必要である。一方、deconvolution 法では注入速度によらず膵のperfusionを測定できるが、膵への流入動脈と流出静脈とを input する必要があり、アルゴリズムが複雑で、精度面での不安もある。Tsujiら¹⁾は、deconvolution 法による膵のperfusion CTを行い、発症早期に膵の虚血を鑑別しえたと報告している。

われわれは、造影CTでは必ずしも膵壊死と確定できない膵の造影不良域と他の部位とを比較することにより、膵の壊死の鑑別診断における

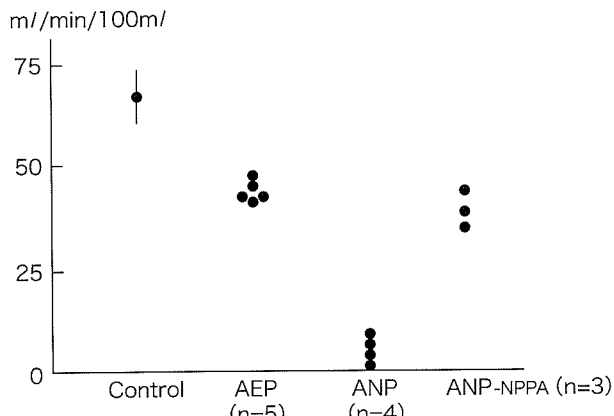


図2 膵のperfusion
Controlはmean ± SDにて表示

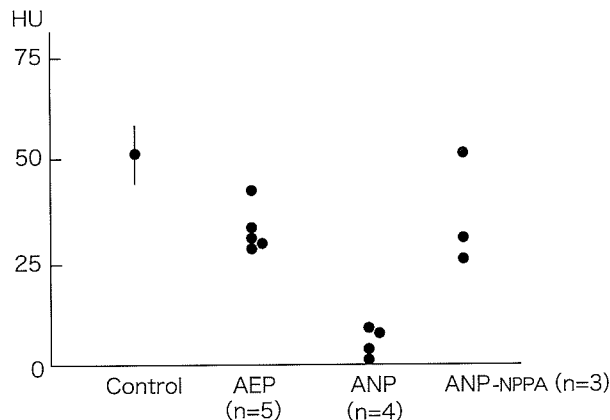


図3 Peak enhancement intensity
Controlはmean ± SDにて表示

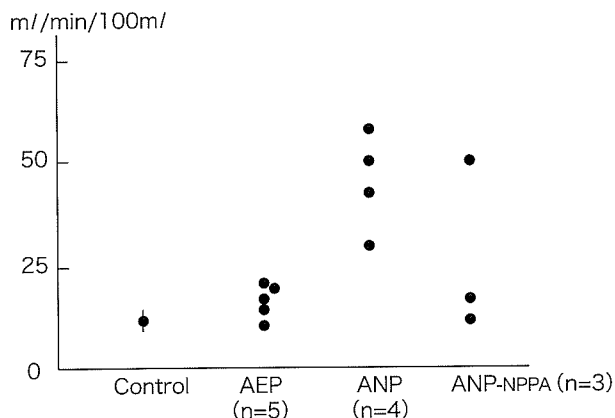


図4 Time to peak
Controlはmean ± SDにて表示

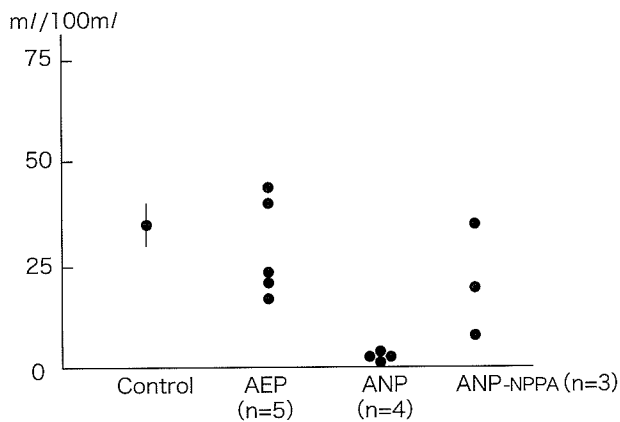


図5 Blood volume
Controlはmean ± SDにて表示

perfusion CTの有用性を検討した。健常コントロールと比較し、浮腫性膵炎でもperfusionは軽度低下しているが、壊死性膵炎の造影不良域では明らかにperfusionをはじめとしたparameterが低下しており、逆に、非造影不良域は浮腫性膵炎とほぼ同等であった。これらのことから、perfusion CTによる膵壊死の鑑別、膵壊死範囲の同定が可能であることが示唆された。

Bizeら²⁾は、われわれと同様にmaximum slope法による急性膵炎時の膵のperfusionを検討している。急性膵炎を疑う急性腹症で入院した症例について入院後24時間以内にperfusion CTを行い、急性膵炎であった群と急性膵炎が否定された群とを比較し、perfusion, PEI, TTP, BVのいずれにおいても差を認めなかったとしている。一方、急性膵炎と確定診断された群においては軽症膵炎と重症膵炎の間にperfusion, PEI, BVは有意の差を認めたと報告している。Bizeらは、明らかな膵壊死病変を避けて、perfusionを測定

し、膵全体のperfusionと重症度との関連を検討したものであり、われわれが目的とした膵虚血あるいは膵壊死の同定という研究目的とは異なるものである。Bizeらは膵のperfusionの低下すなわち膵の虚血が急性膵炎の重症度を反映し、早期集中治療の判断基準とすべく行った検討であるが、われわれは、むしろ、膵局所の虚血あるいは壊死の確定診断、壊死範囲の確定を目的としている。今回のわれわれの検討から、浮腫性膵炎と壊死性膵炎では明らかに膵のperfusionやblood volumeが異なり、膵壊死の確定が可能であることが示された。今後、症例数を増やして膵壊死の判定基準を作成することが可能になるものと思われる。

E. 結論

急性膵炎発症早期にperfusion CTを行うことで、膵の虚血あるいは膵の壊死の客観的な診断が容易である。

F. 参考文献

- 1) Tsuji Y, Watanabe Y, Matsueda K, Yamamoto H, Ishida E, Yamamoto H. Usefulness of perfusion computed tomography for early detection of pancreatic ischemia in severe acute pancreatitis. Letters to the Editor, J Gastroenterology and Hepatology 2006; 21: 1506–1508.
- 2) Bize P, Platon A, Becker CD, Poletti PA. Perfusion measurement in acute pancreatitis using dynamic perfusion MDCT. AJR 2006; 186: 114–118.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 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

急性膵炎発症早期の腸管血行動態と麻痺性イレウスの関係

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, 十亀義生, 高田龍介, 元好朋子, 伊藤令子, 泰井敦子, 馬場武彦, 土佐正俊, 信田みすみ, 谷口浩也, 保田宏明, 光藤章二, 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】

近年, 急性膵炎の治療法として, 経腸管の治療法が注目されるようになった. しかし, 麻痺性イレウスや非閉塞性腸管虚血(non-occlusive mesenteric ischemia; NOMI)が併発すると経腸管的治疗は困難となる. 今回, 急性膵炎発症早期における循環血液量や腸管の血行動態を解析し, 腸管麻痺との関連性を推定した. インピーダンス法を用いた検討で, 重症急性膵炎は細胞外水分量で約10%脱水となっていた. 超音波FFT解析では, 重症例では腸管血流量が正常者の約半分に低下していた. 超音波造影剤を用いた腸管循環時間の測定では, 重症度による変動はみられなかった. ラットアルギニン誘発重症急性膵炎モデルでは, 膵炎誘発早期に腸管血流量の有意な低下がみられた. 麻痺性イレウスの多くは重症例に併発し, その発症日は重症化した日に集中した. 急性膵炎では, 時期を同じくして主として重症例に循環血液量・腸管血流量の低下と麻痺性イレウスが観察されることより, 両者に何らかの関連性が推測される.

A. 研究目的

近年, 急性膵炎治療における経腸管的治疗, 即ち経腸栄養や選択的消化管除菌(selective decontamination of the digestive tract; SDD)の有用性が論議されるようになってきている. 実地臨床ではSDDや経腸栄養は, jejunal tubeを用いて実施することが多いが, 急性膵炎時の4分の1に発症するともいわれる麻痺性イレウス¹⁾があれば, 実地上その実施が躊躇される²⁾. 中でも急性膵炎における予後不良の腸管合併症として知られる非閉塞性腸管虚血(NOMI)^{3,4)}が併発すれば経腸管的治疗は不可能である. そこで本年度は, まず急性膵炎における循環血液量や腸管血流量の把握を行い, ついで麻痺性イレウスとの関係を解析した.

B. 研究方法

実験的解析として, 既報⁵⁾の如くWistar系雄性ラットにアルギニン一塩酸塩4.5 g/kg体重を単回腹腔内投与して急性膵炎モデルを作成し, 経時的にLaser Doppler flowmeter (Canon, LC-1)を用いて膵・腸管血流を測定した. 本実験は京

都府立医科大学実験動物委員会の承認を受けて実施した(承認番号M17-26).

臨床的解析として, 十分なインフォームドコンセントを得た後, 急性膵炎発症24時間以内にInBodyS20を用いたインピーダンス法にて細胞外水分を測定し, 適正細胞外水分との比を算出した. 同時に重症度評価を行った. 膵炎と年齢性別がマッチした検診受療者を正常群とした. 急性膵炎診断時の腹部超音波検査にて, 門脈本幹血流量と脾静脈血流量を高速フーリエ解析にて測定した. 腸管血流量は門脈本幹血流量と脾静脈血流量の差とした. 同時に, LevovistR 300 mg/mlを5 ml静注し, 肝門部を肋間走査にて観察した. 固有肝動脈と門脈のcontrast harmonic imageからtime intensity curveを作成し(未提示), 両者の時間差を腸管循環時間とした. 最後に, イレウスを発症した急性膵炎125例の重症度評価と死亡率の関係を解析した. また, 重症例におけるイレウス発症日を解析した.

(倫理面への配慮)

本解析は, 通常臨床の範囲内であるため本学倫理委員会の承認は受けていない.

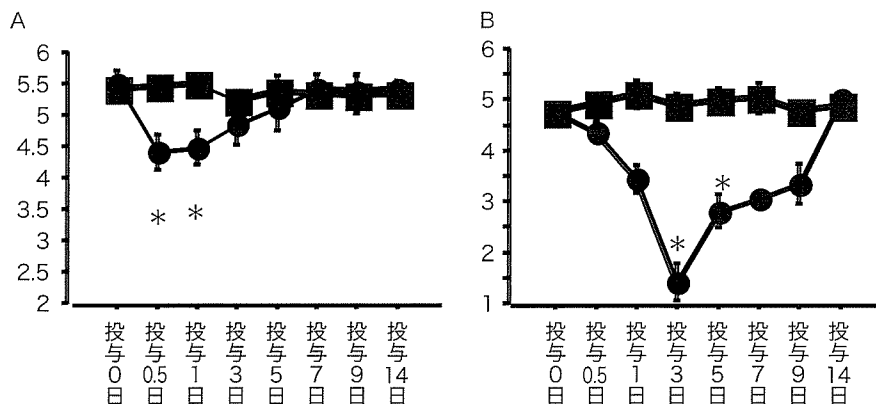


図1

A, ラットアルギニン膵炎における腸管組織血流；B, ラットアルギニン膵炎における膵組織血流
 ●アルギニン膵炎群 ■生食投与群
 横軸はアルギニン投与後の日数. *p<0.05 反復測定分散分析

細胞外水分/
 適正細胞外水分比

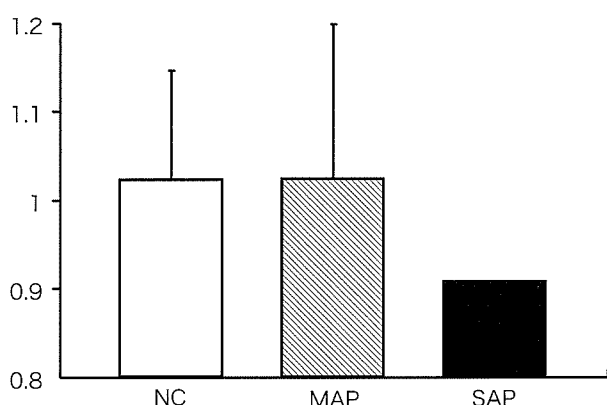


図2 急性膵炎の重症度と細胞外水分/適正細胞外水分比の関係
 NC, 健常対照群；MAP, 軽症～中等症急性膵炎群；
 SAP, 重症急性膵炎群

C. 研究結果

図1にラットアルギニン膵炎の膵・腸管血流を示す。その結果、膵血流の低下に先行する形で膵炎誘導早期から腸管血流の有意な低下を認めた。腸管血流低下は腹腔内へのBacterial translocationにも先行していた(未提示)。図2に急性膵炎の重症度と細胞外水分/適正細胞外水分比との関係を示す。重症例では約10%の脱水が推定された。図3Aに腸管血流量を、図3Bに腸管循環時間を示す。重症急性膵炎では、健常者に比し有意な腸管血流量の低下が認められた。腸管循環時間は健常対照群、軽症～中等症急性膵炎群、重症急性膵炎群の3群間で有意な変動はみられなかった。

表1にはイレウスを発症した急性膵炎125例の重症度と致死率を示す。イレウス合併例は重症

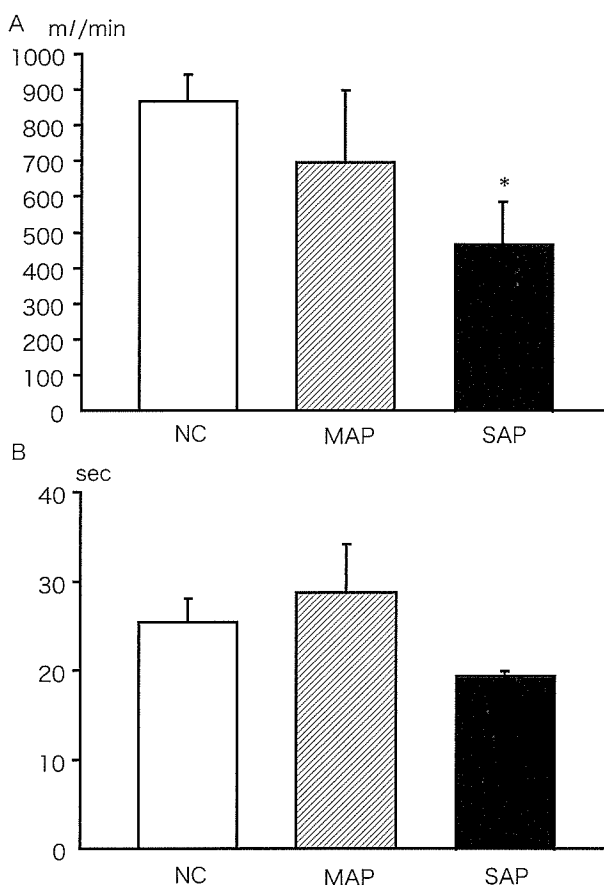


図3

A, 急性膵炎発症時の腸管血流量
 B, 急性膵炎発症時の腸管循環時間
 *p<0.05 vs NC
 NC, 健常対照群；MAP, 軽症～中等症急性膵炎群；
 SAP, 重症急性膵炎群

例が大半を占めた(78.4%)。軽症・中等症では、たとえイレウスを発症しても死亡例はみられなかった。次に重症例のイレウスの発症日を検討したところ、イレウスも大半が重症化した日に集中発症していた(図4)。

表1 イレウスを発症した急性膵炎症例

	例数(%)	致死数(%)
軽症	12 (9.6%)	0
中等症	15 (12.0%)	0
重症	98 (78.4%)	15 (15.3%)

D. 考察

急性膵炎では高率に麻痺性イレウスが発症する¹⁾ことが知られており、Sunらによると、5日間以上のイレウスを持続した急性膵炎患者では、その後の感染率が高いことが示されている⁶⁾。このようにイレウスがbacterial translocationを助長する可能性がしばしば指摘されるものの急性膵炎のイレウスと重症度や致死率との関係について論じた報告はみられない。半面、近年注目されているNOMIは明らかに重症例に多くみられ、その致死率も60%を超えると報告されている³⁾。一方、実験的急性膵炎においては、重症になるほど膵血流や腸管血流が低下するとの報告がある^{7,8)}。今回のわれわれの成績では、ラットアルギニン膵炎において膵血流の低下に先行する形で腸管血流の低下がみられた。これは、臨床的検討における上部消化管イベントやイレウスの早期発症を裏付ける結果であった。加えて、超音波高速フーリエ解析を用いた検討では重症急性膵炎の発症早期での腸管血流量の有意な低下が示された。急性膵炎の発症早期における死因の多くは循環不全であるが、Takahashiら⁹⁾は循環不全を呈して死亡した急性膵炎剖検症例の多くに腸管虚血がみられたと報告している。われわれのインピーダンス法を用いた検討でも、重症例では10%脱水という循環不全を惹起しやすい状況にあることが推測される。これらの結果から、循環不全と腸管合併症(イレウス、あるいはNOMIなど)との強い関連性が想定できるが、その詳細なメカニズムの解明が待たれる。

E. 結論

急性膵炎が重症化すると早期から循環血流量が低下し、腸管血流量も半減する。この時期に麻痺性イレウスが集中発症することから、両者に何らかの関連性が示唆される。

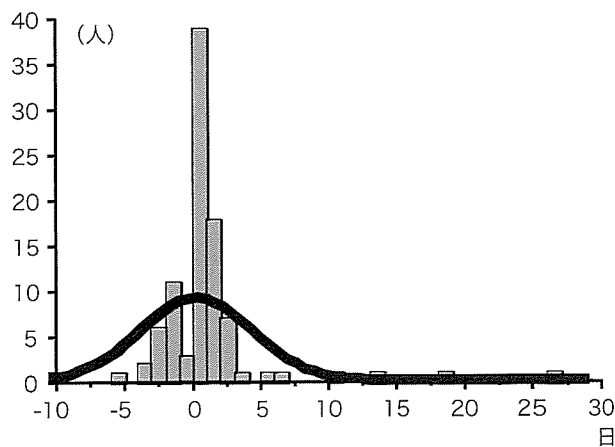


図4 重症急性膵炎におけるイレウス発症日
重症化後 0.61 ± 0.42 日(中央値0日)。
重症化した日を0日とする。

F. 参考文献

- 1) Neher M, Kummerle F. Gastrointestinal complications of acute pancreatitis (author's transl). Dtsch Med Wochenschr 1978; 103: 1400-1404.
- 2) Wiedeck H, Geldner G. Enteral nutrition in acute pancreatitis. Zentralbl Chir 2001; 126: 10-14.
- 3) Hirota M, Inoue K, Kimura Y, Mizumoto T, Kuwata K, Ohmuraya M, Ishiko T, Beppu T, Ogawa M. Non-occlusive mesenteric ischemia and its associated intestinal gangrene in acute pancreatitis. Pancreatology 2003; 3: 316-322.
- 4) Yasuda T, Takeyama Y, Ueda T, Hori Y, Nishikawa J, Kuroda Y. Nonocclusive visceral ischemia associated with severe acute pancreatitis. Pancreas 2003; 26: 95-97.
- 5) Sakagami J, Kataoka K, Ohta A, Nakajima T. Relationship of plasma CCK to acinar cell regeneration in acute pancreatitis as studied by proliferating cell nuclear antigen. Dig Dis Sci 1996; 41: 1828-1837.
- 6) Sun B, Li HL, Gao Y, Xu J, Jiang HC. Factors predisposing to severe acute pancreatitis: evaluation and prevention. World J Gastroenterol 2003; 9: 1102-1105.
- 7) Kinnala PJ, Kuttilla KT, Gronroos JM, Havia TV, Nevalainen TJ, Niinikoski JH. Pancreatic tissue perfusion in experimental acute pancreatitis. Eur J Surg 2001; 167: 689-694.
- 8) Dobosz M, Mionskowska L, Hac S, Dobrowolski S, Dymecki D, Wajda Z. Heparin improves

organ microcirculatory disturbances in caerulein-induced acute pancreatitis in rats. World J Gastroenterol 2004; 10: 2553-2556.

- 9) Takahashi Y, Fukushima J, Fukusato T, Shiga J, Tanaka F, Imamura T, Fukayama M, Inoue T, Shimizu S, Mori S. Prevalence of ischemic enterocolitis in patients with acute pancreatitis. J Gastroenterol 2005; 40: 827-832.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 阪上順一, 片岡慶正, 十亀義生, 光吉繭子, 伊原憲子, 金光大石, 小嶋敏誠, 高田龍介, 元好朋子, 伊藤令子, 土佐正俊, 馬場武彦, 泰井敦子, 光藤章二, 岡上武. 重症急性膵炎に対する経腸栄養の新しい展開. 胆と膵 2006; 27: 37-40.

2. 学会発表

- 1) 阪上順一, 片岡慶正, 岡上 武. 急性膵炎における腸管合併症の解析と経腸管的治療の功罪. 第92回日本消化器病学会総会, 福岡 2006年4月20-22日

H. 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

重症急性膵炎における High Mobility Group Box Chromosomal Protein 1 (HMGB1)の動態と意義

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

安田武生, 上田 隆, 新関 亮, 沢 秀博, 中島高広 (神戸大学大学院消化器外科学)

【研究要旨】

High Mobility Group Box Chromosomal Protein 1 (HMGB1)は、近年、敗血症モデルの致死性に関係することが証明された蛋白であり、敗血症時の多臓器不全発生の鍵となるメディエーターである可能性が考えられている。本研究では重症急性膵炎における HMGB1の動態と意義を明らかにするため、臨床的・実験的検討を行った。重症急性膵炎臨床例において血清 HMGB1値は有意に上昇しており、厚生労働省重症度スコアと有意な正の相関を認めた。また臓器障害併発例、感染併発例、死亡例において高値を示した。ラット重症急性膵炎モデルにおいても血清 HMGB1値は有意に上昇し、重症度と相関していた。HMGB1蛋白は各臓器においても発現が増強しており、膵炎の進展や臓器障害の発生時期と一致していた。以上より、HMGB1は重症急性膵炎の進展や臓器障害の発生に深く関わっている可能性が示唆された。

A. 研究目的

重症急性膵炎における主な死因は、発症早期の炎症・循環不全に起因する多臓器不全と後期の感染性合併症(感染性膵壊死および敗血症とそれに伴う多臓器不全)であり、临床上、救命率改善の大きな障害となっている。一方、High Mobility Group Box Chromosomal Protein 1 (以下、HMGB1)は30年以上前に同定された核内蛋白であり、もともと転写調節因子とされていた¹⁾。1999年 Wangらがマウス敗血症モデルにおいてLPS投与8~32時間後にマクロファージから遊離されて血中のHMGB1濃度が上昇し、LPS投与後に抗HMGB1中和抗体を投与しても生存率の改善を得られることを報告した²⁾。HMGB1は細胞傷害性を示すことから敗血症時の多臓器不全発生の鍵となるメディエーターである可能性が高いと考えられている。最近では出血性ショック³⁾、急性肺障害⁴⁾、DIC⁵⁾、関節リウマチ⁶⁾などの疾患においても上昇することが報告されているが、急性膵炎に関する報告は全くない。そこで本研究では重症急性膵炎におけるHMGB1の動態と意義を明らかにするため、臨床的・実験的検討を行った。

B. 研究方法

1. 臨床的検討

当科に入院した厚生労働省(以下、厚労省)重症度判定基準に基づく重症急性膵炎患者45人において、入院時(発症72時間以内)の血清HMGB1値をELISA法にて測定し、臨床因子との関連を解析した。

2. 実験的検討

1)動物：Wistar系雄性ラット(体重300~350 g, 9週齢)

2)急性膵炎モデル

軽症膵炎：頸静脈より cerulein (5 µg/kg/h)を4時間持続静注して、浮腫性膵炎(セルレイン膵炎)を作製した。

重症膵炎：3% or 20% デオキシコール酸(DCA) 0.1 mlを膵管に逆行性注入して出血性壊死性膵炎(3% DCA膵炎, 20% DCA膵炎)を作製した。

3)検討項目

血清HMGB1濃度をELISA法にて測定し、各組織におけるHMGB1蛋白の発現をWestern blottingにて解析した。

(倫理面への配慮)

患者からの採血，臨床因子の解析については十分な説明に基づく同意(口頭および書面によるインフォームドコンセント)を得て行い，個人情報保護に十分に配慮した。また，動物実験は神戸大学大学院医学系研究科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. 臨床的検討

重症急性膵炎患者における入院時(発症72時間以内)血清HMGB1濃度は $5.4 \pm 1.3 \text{ ng/ml}$ であった。健常人における血清HMGB1値は $1.7 \pm 0.3 \text{ ng/ml}$ であり，重症急性膵炎群で有意に高値であった(図1)。男女間に有意差は認めなかった(男性: $5.3 \pm 1.5 \text{ ng/ml}$ ，女性: $5.9 \pm 1.9 \text{ ng/ml}$)。アルコール膵炎では，非アルコール性膵炎に比べ低値であったが有意差はなかった(アルコール性: $4.2 \pm 0.6 \text{ ng/ml}$ ，非アルコール性: $7.8 \pm 3.6 \text{ ng/ml}$)。膵壊死を認めた症例と認めなかった症例の間に差を認めなかった(膵壊死なし: $4.5 \pm 1.0 \text{ ng/ml}$ ，膵壊死あり: $6.0 \pm 2.0 \text{ ng/ml}$)。重

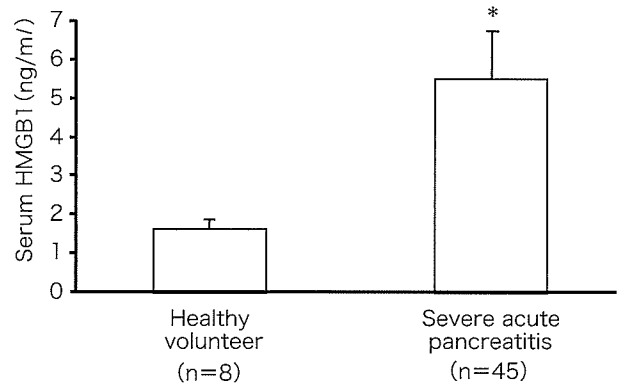


図1 重症急性膵炎患者における血清HMGB1値

症度に関しては(図2)，血清HMGB1値は厚労省重症度スコアと有意な正の相関関係を認めた($R = 0.258$)。Stage 3 & 4(厚労省スコア9点以上)ではStage 2(厚労省スコア2~8点)より高い傾向にあった(Stage 3 & 4: $8.5 \pm 3.6 \text{ ng/ml}$ ，Stage 2: $3.9 \pm 0.6 \text{ ng/ml}$)。入院時，血清HMGB1値は，各種血液生化学パラメーターのうちLactate dehydrogenase (LDH)，total bilirubinおよびC-reactive protein (CRP)との間に有意な正の相関関係を認めた。膵アミラーゼやリパーゼとの相関はなかった。臨床経過との関係では(図

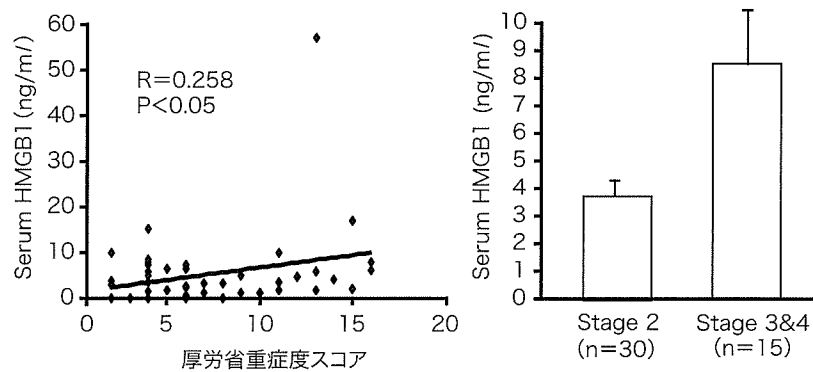


図2 入院時厚生労働省重症度スコアとの関係

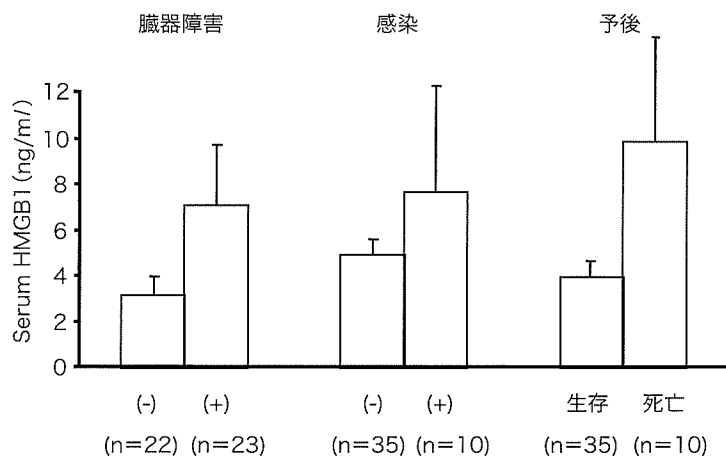


図3 臨床経過との関係

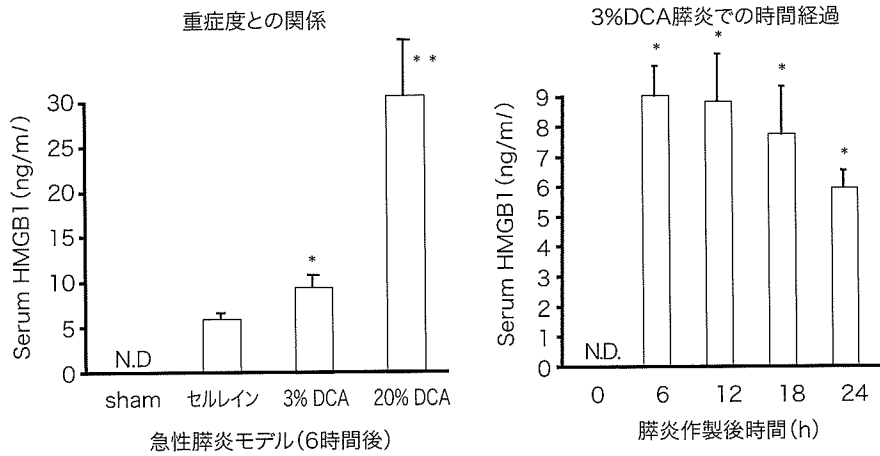


図4 ラット急性膵炎における血清HMGB1値

3), 経過中に臓器障害を併発した症例ではより高値をとる傾向にあった(臓器障害なし: 3.3 ± 0.5 ng/ml, 臓器障害あり: 7.5 ± 2.4 ng/ml). 経過中に感染を併発した症例ではより高値をとる傾向にあった(感染なし: 4.7 ± 0.7 ng/ml, 感染あり: 7.8 ± 5.4 ng/ml). 死亡例では生存例より高値をとる傾向があった(生存例: 4.1 ± 0.6 ng/ml, 死亡例: 10.1 ± 5.4 ng/ml).

2. 実験的検討

ラット急性膵炎モデルにおいて, 血清HMGB1値は作製6時間後には上昇しており, セルレイン膵炎(5.7 ± 0.5 ng/ml), 3% DCA膵炎(9.0 ± 1.5 ng/ml), 20% DCA膵炎(29.4 ± 7.0 ng/ml)と重症度に比例して高値を示した(図4). 3% DCA膵炎モデルにおいて血清HMGB1値の時間経過を検討すると, 膵炎作製後6~12時間でピーク値に達し, その後徐々に低下していったが, 6~24時間まで有意に上昇していた(図4). 3% DCA膵炎モデルにおいて, 各組織におけるHMGB1蛋白の発現を時間経過とともに検討すると, HMGB1蛋白は膵炎作製6時間後から発現が増強していた(図5). 膵の発現のピークは6~12時間後, 肝・腎・肺・小腸におけるピークは12~18時間後であった(図5).

D. 考察

HMGB1は, 活性化マクロファージからは能動的に, 壊死細胞からは受動的に放出され, 細胞外で作用する場合は炎症性サイトカインとして働くと考えられている^{7,8)}. 本研究により, 重症急性膵炎におけるHMGB1の動態が初めて明ら

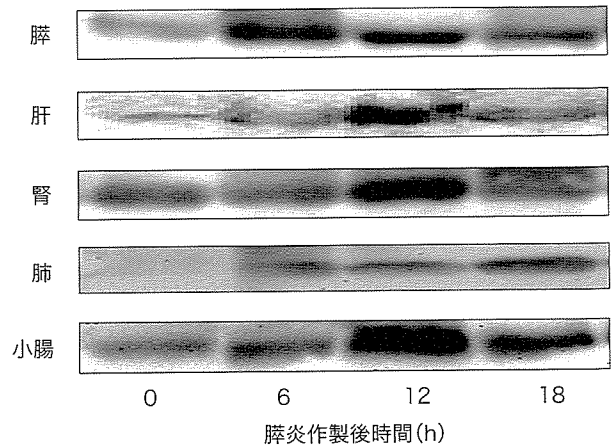


図5 ラット重症急性膵炎(3% DCA膵炎)における各臓器でのHMGB1蛋白の発現

かとなった. HMGB1の血中濃度の上昇は, 急性膵炎の重症化の結果(細胞傷害や炎症)を反映していると同時に重症急性膵炎の増悪やそれに伴う臓器障害の原因にもなっていると考えられた.

重症急性膵炎における血清HMGB1値の上昇に関して, 2つの機序が推測される. 第一は, HMGB1が炎症性メディエーターに反応してマクロファージ/単球によって産生・放出されるというものである. 重症急性膵炎では過剰に活性化したマクロファージ/単球から放出される液性因子により遠隔臓器障害が惹起されるので, 活性化マクロファージ/単球から放出されたHMGB1が細胞傷害や臓器障害に関与する可能性が考えられる. 第二は, HMGB1が重症急性膵炎時の傷害された膵臓や他の傷害臓器から放出されるというものである. 最近の研究において, 熱傷時の肝・肺でのHMGB1 mRNAの増加, 急性肺障害時の肺組織でのHMGB1蛋白の

増加，肝虚血再灌流時の肝でのHMGB1発現の増加が報告されていることから，重症急性膵炎においても傷害臓器で産生・放出される可能性がある。実際，本研究ではラット3% DCA膵炎においてHMGB1の発現は膵炎作製6～12時間後に膵および血中で増強し，12～18時間後には肝・腎・肺・小腸で増強していた。この結果から，HMGB1は，まず膵局所のマクロファージが活性化されて放出→膵が傷害されて遊離→血中濃度の上昇→遠隔臓器のマクロファージが活性化されて放出→遠隔臓器が傷害されて遊離→さらなるマクロファージの活性化と細胞傷害，というような悪循環に陥り多臓器不全に至ることが推測される。

最近，細胞外HMGB1はreceptor for advanced glycated end-products (RAGE)やtoll-like receptor (TLR)を介してNF- κ Bを誘導し，炎症反応を惹起することが明らかにされている。Tsongらは，虚血再灌流時の肝障害が，抗HMGB1中和抗体の投与により，野生型マウスでは軽減できたが，TLR4欠損マウスでは軽減しなかったと報告している⁹⁾。この結果はHMGB1のシグナルがTLR4を介していることを示唆している。TLR4はグラム陰性桿菌のLPSを認識する受容体であるから，HMGB1のシグナルは，LPS誘導による炎症反応と同様の反応を示すことができると考えられる。さらに，TLRは炎症反応だけでなく宿主の防御反応にも関与しており，感染に対して防御的に働くと推測されているので，HMGB1のシグナルは感染にも影響する可能性がある。

以上，本研究結果および敗血症での報告から，重症急性膵炎においてHMGB1が炎症や臓器不全に対する新しい治療の標的になる可能性が考えられた。

E. 結論

HMGB1は重症急性膵炎臨床例および実験モデルにおいて有意に増加しており，重症急性膵炎の進展や臓器障害の発生に深く関わっている可能性が示唆された。

F. 参考文献

1. Goodwin GH, Sanders C, John EW. A new group of chromatin-associated proteins with a high content of acidic and basic amino acids. *Eur J Biochem* 1973; 38: 14–19.
2. Wang H, Bloom O, Zhang M, Vishnubhakat JM, Ombrellino M, Che J, Frazier A, Yang H, Ivanova S, Borovikova L, Manogue KR, Faist E, Abraham E, Andersson J, Andersson U, Molina PE, Abumrad NN, Sama A, Tracey KJ. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* 1999; 285: 248–251.
3. Ombrellino M, Wang H, Ajemian MS, Talhouk A, Scher LA, Friedman SG, Tracey KJ. Increased serum concentrations of high-mobility-group protein 1 in haemorrhagic shock. *Lancet* 1999; 354: 1446–1447.
4. Abraham E, Arcaroli J, Carmody A, Wang H, Tracey KJ. HMG-1 as a mediator of acute lung inflammation. *J Immunol* 2000; 165: 2950–2954.
5. Hatada T, Wada H, Nobori, Okabayashi K, Maruyama K, Abe Y, Uemoto S, Yamada S, Maruyama I. Plasma concentrations and importance of High Mobility Group Box protein in the prognosis of organ failure in patients with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2005; 94: 975–979.
6. Taniguchi N, Kawahara K, Yone K, Hashiguchi T, Yamakuchi M, Goto M, Inoue K, Yamada S, Ijiri K, Matsunaga S, Nakajima T, Komiya S, Maruyama I. High mobility group box chromosomal protein 1 plays a role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis as a novel cytokine. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 971–981.
7. Andersson U, Wang H, Palmblad K, Aveberger AC, Bloom O, Erlandsson-Harris H, Janson A, Kokkola R, Zhang M, Yang H, Tracey KJ. High mobility group 1 protein (HMG-1) stimulates proinflammatory cytokine synthesis in human monocytes. *J Exp Med* 2000; 192: 565–570.
8. Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature* 2002; 418: 191–195.
9. Tsung A, Sahai R, Tanaka H, Nakao A, Fink MP, Lotze MT, Yang H, Li J, Tracey KJ, Geller DA,

Billiar TR. The nuclear factor HMGB1 mediates hepatic injury after murine liver ischemia-reperfusion. J Exp Med 2005; 201: 1135-1143.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yasuda T, Ueda T, Takeyama Y, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, Ajiki T, Fujino Y, Suzuki Y, Kuroda Y. Significant increase of serum high-mobility group box chromosomal protein 1 levels in patients with severe acute pancreatitis. Pancreas 2006; 33: 359-363.

2. 学会発表

- 1) 安田武生, 上田 隆, 中島高広, 沢 秀博, 松本逸平, 味木徹夫, 藤野泰宏, 鈴木康之, 竹山宜典, 黒田嘉和. 重症急性膵炎患者での血清 High Mobility Group Box Chromosomal Protein 1 (HMGB1) 値. 第61回日本消化器外科学会, 横浜 2006年7月13-15日
- 2) 安田武生, 上田 隆, 新関 亮, 中島高広, 沢秀博, 松本逸平, 味木徹夫, 藤野泰宏, 鈴木康之, 竹山宜典, 黒田嘉和. 重症急性膵炎症例における血清 High Mobility Group Box Chromosomal Protein 1 (HMGB1) 値の上昇. 第48回日本消化器病学会大会, 札幌 2006年10月11-14日

H. 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