

HMGB1発現¹⁰⁾の増加が報告されており、われわれは昨年度の研究で重症急性膵炎においても膵での発現に続いて肺、肝、腎、小腸でHMGB1の発現が亢進していることを報告した。急性膵炎における血清HMGB1値の上昇は、膵局所で活性化されたマクロファージと障害膵から遊離されたHMGB1による炎症、細胞障害の結果を反映するとともに、さらには膵でのHMGB1遊離に引き続き誘発される遠隔臓器での活性化マクロファージと障害臓器からの遊離という悪循環を反映していると推測される。

一方でHMGB1は腸管上皮の透過性を亢進させ、bacterial translocationを増加させることが報告されている¹¹⁾。急性膵炎においても同様の結果が予測されたが、今回の検討では急性膵炎モデルにおけるbacterial translocationは抗HMGB1抗体の投与によってさらに増加していた。細胞外HMGB1はreceptor for advanced glycosylated end-products (RAGE) やtoll-like receptor (TLR) ファミリー (TLR2, TLR4) 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おり、Tsongらは虚血再灌流時の肝障害が、抗HMGB1抗体の投与によって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¹⁰⁾。この結果はHMGB1のシグナル伝達経路の少なくとも一部が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り、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。

本研究結果およびこれま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。抗HMGB1中和抗体は急性膵炎の炎症反応に伴う臓器障害を軽減させることが期待されるが、感染性合併症を増悪させる可能性があり、HMGB1のシグナル伝達経路と急性膵炎における役割のさらなる解明が必要であると考えられる。

E. 結論

重症急性膵炎実験モデルにおける抗HMGB1抗体の投与は膵炎の進展と遠隔臓器障害を抑制しており、HMGB1は重症急性膵炎の炎症反応や臓器障害における重要な情報伝達物質であることが示唆された。一方で抗HMGB1抗体の投与によりbacterial translocationは増悪しており、HMGB1は感染の成立にも深く関与していることが示唆された。

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. Yasuda T, Ueda T, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, Takeyama Y, Kuroda Y. Increase of high mobility group box chromosomal protein 1 in blood and injured organs in experimental severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2007; 34: 487-488.
8. 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 pro-inflammatory cytokine synthesis in human monocytes. *J Exp Med* 2000; 192: 565-570.
9. Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature* 2002; 418: 191-195.
10. 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.
11. Sappington PL, Yang R, Yang H, Tracey KJ, Delude RL, Fink MP. HMGB1 B box increases the permeability of Caco-2 enterocytic monolayers and impairs intestinal barrier function in mice. *Gastroenterology* 2002; 123: 790-802.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yasuda T, Ueda T, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, Takeyama Y, Kuroda Y. Increase of high mobility group box chromosomal protein 1 in blood and injured organs in experimental severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2007; 34: 487-488.
- 2) Sawa H, Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Shinzeki M, Nakajima T, Kuroda Y. Blockade of high mobility group box-1 protein attenuates experimental severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 7660-7670

2. 学会発表

- 1) Yasuda T, Ueda T, Takeyama Y, Nakajima T, Sawa H, Shinzeki M, Takase K, Kuroda Y. Role of high mobility group box chromosomal protein 1 in experimental severe acute pancreatitis. The

American Gastroenterological Association Annual Meeting. Washington DC, U.S.A. May 19-24, 2007

- 2) 沢 秀博, 上田 隆, 安田武生, 新関 亮, 中島高広, 竹山宜典, 黒田嘉和. マウス重症急性膵炎モデルに対する抗 HMGB1 中和抗体の効果第 38 回日本膵臓学会大会, 福岡 2007 年 6 月
- 3) 安田武生, 上田 隆, 中島高広, 沢 秀博, 新関 亮, 竹山宜典, 黒田嘉和, 具英成. Rat 急性膵炎モデルにおける High Mobility Group Box Chromosomal Protein 1 (HMGB1) の動態. 第 62 回日本消化器外科学会, 東京 2007 年 7 月

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

Perfusion CTによる急性壊死性膵炎の診断

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】

MDCTを用いた膵のperfusion CTによる膵血流の評価を行い、急性膵炎早期の膵病変診断、特に壊死性膵炎診断における有用性を検討した。健常人10例、急性浮腫性膵炎7例、急性壊死性膵炎5例についてperfusion CTを行い、perfusion, peak enhancement intensity (PEI), time to peak (TTP), blood volume (BV)について検討した。急性膵炎では、健常人と比較して、perfusion, PEI, BVのいずれも有意に低下し、TTPの延長が認められた。急性膵炎での比較では、壊死性膵炎の造影不良域は、浮腫性膵炎に比較して、perfusion, PEI, BVのいずれにおいても明らかな低下が認められた。2週間後のfollow-up perfusion CTでは、浮腫性膵炎は明らかにperfusionが回復したのに対して、壊死性膵炎ではさらにperfusionの低下がみられた。急性膵炎発症早期にMDCTを用いたperfusion CTを行うことで、膵の灌流状態を評価することが可能であり、急性壊死性膵炎早期における膵虚血域の診断精度が飛躍的に向上するものと考えられた。

A. 研究目的

急性膵炎では浮腫性膵炎に比べて壊死性膵炎で発症早期から膵の血流が低下し、膵壊死へと進展すると推察されるが、MDCTを用いたperfusion CTにより急性膵炎発症早期および2週間後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^{1,2)}にて解析した。右肘静脈に20Gの静脈針を留置し、造影剤を5ml/secの速度にて10秒間注入(計50ml)を急速に静注し、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。

対象は、2006年4月～2007年6月までに当院に入院し、治療が行われた急性膵炎症例中、発症から3日以内の早期にMDCTが施行された12例である(表1)。成因は、アルコールが5例、胆石が5例、不明が2例であった。厚労省重症度判

定基準による重症度scoreは、0～7点で、壊死性膵炎の5例中3例に動注療法を施行した。手術は壊死性膵炎の1例に嚢胞空腸吻合術が行われた。死亡例はなく、全例治癒となった。

正常値を検討するために、健常成人10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12例についてperfusion CTを行い、浮腫性膵炎(AEP群n=7)、壊死性膵炎(ANP群n=5)に分け、健常コントロールと比較した。入院時、造影不良域がみられないものを浮腫性膵炎、造影不良域がみられるものを壊死性膵炎と診断し、治療を開始した。急性膵炎全例においてfollow-up CTが行われ、膵病変の追跡調査が行われた。壊死性膵炎は全例で、follow-up CTにより膵造影不良域のdemarcationがみられることにより、または手術所見により膵壊死が確認された。

各群におけるperfusionの各パラメーターについて、解析数値は平均値±標準偏差にて示した。統計学的解析はone-way ANOVAにて等分散性の検定を行った後、Turkey's Multiple Comparison Testにて平均値の差の検定を行い、 $p<0.05$ を有意差ありと判定した。

表1 対象症例の内訳

症例	年齢/性	分類	成 因	score	CT Grade	転帰
1	45/M	浮腫性	アルコール	4	Ⅳ	治癒
2	47/M	浮腫性	アルコール	3	Ⅲ	治癒
3	39/M	浮腫性	アルコール	0	Ⅲ	治癒
4	80/F	浮腫性	胆石	1	Ⅲ	治癒
5	42/F	浮腫性	胆石	1	Ⅲ	治癒
6	62/F	浮腫性	不明	1	Ⅲ	治癒
7	44/M	浮腫性	胆石	3	Ⅴ	治癒
8	60/M	壊死性	アルコール	7	Ⅴ	治癒
9	17/M	壊死性	アルコール	6	Ⅴ	治癒
10	90/F	壊死性	不明	3	Ⅳ	治癒
11	60/M	壊死性	胆石	3	Ⅲ	治癒
12	44/F	壊死性	胆石	3	Ⅴ	治癒

ScoreおよびCT Grade: 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班急性膵炎重症度判定基準による

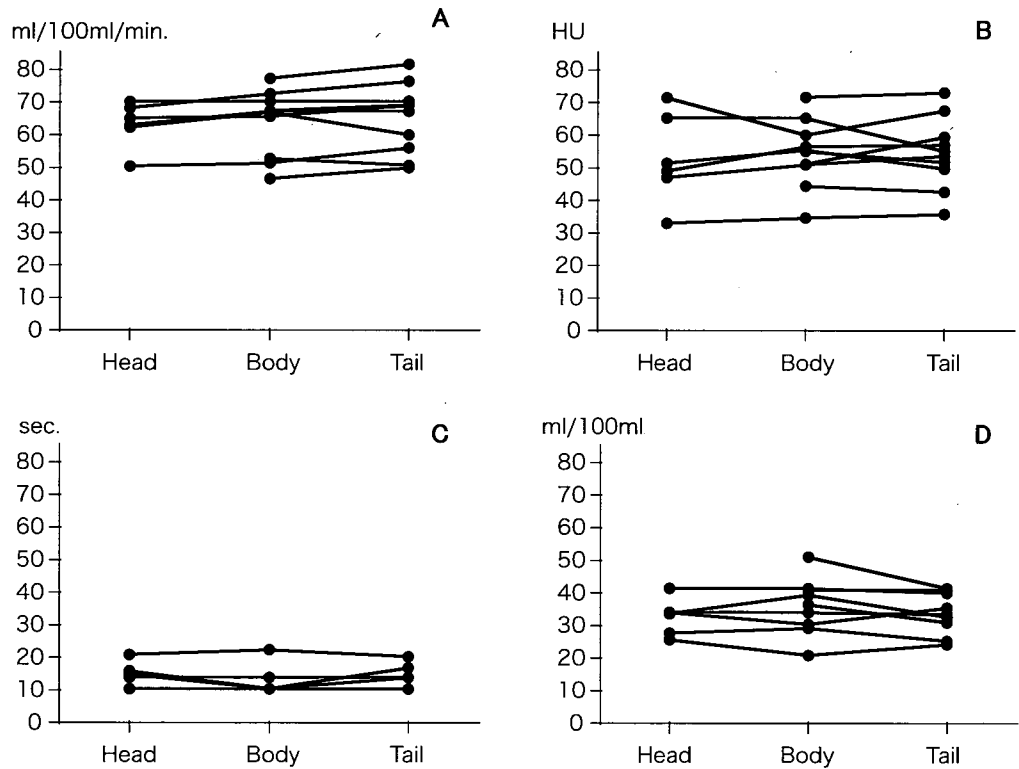


図1 健常人における膵の部位別のperfusion CTの各パラメーター測定値
A: perfusion, B: peak enhancement intensity, C: time to peak, D: blood volume.

表2 健常者におけるperfusion CTの各パラメーター測定値

Parameters	膵頭部	膵体部	膵尾部
Perfusion	63.1 ± 4.7	63.8 ± 8.1	65.1 ± 8.7
PEI	51.4 ± 11.4	54.5 ± 7.4	53.9 ± 7.13
TTP	14.5 ± 32.9	13.2 ± 3.9	13.8 ± 3.4
BV	32.8 ± 4.1	35.8 ± 6.1	31.8 ± 5.2

Perfusion: ml./100ml /min, PEI: peak enhancement intensity (HU) , TTP: time to peak (sec) , BV: blood volume (ml/100ml)

(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. 健常コントロールにおけるperfusion CT

健常人における膵の部位別のperfusion CT各パラメーターすなわちperfusion, peak enhancement intensity (PEI), time to peak (TTP),

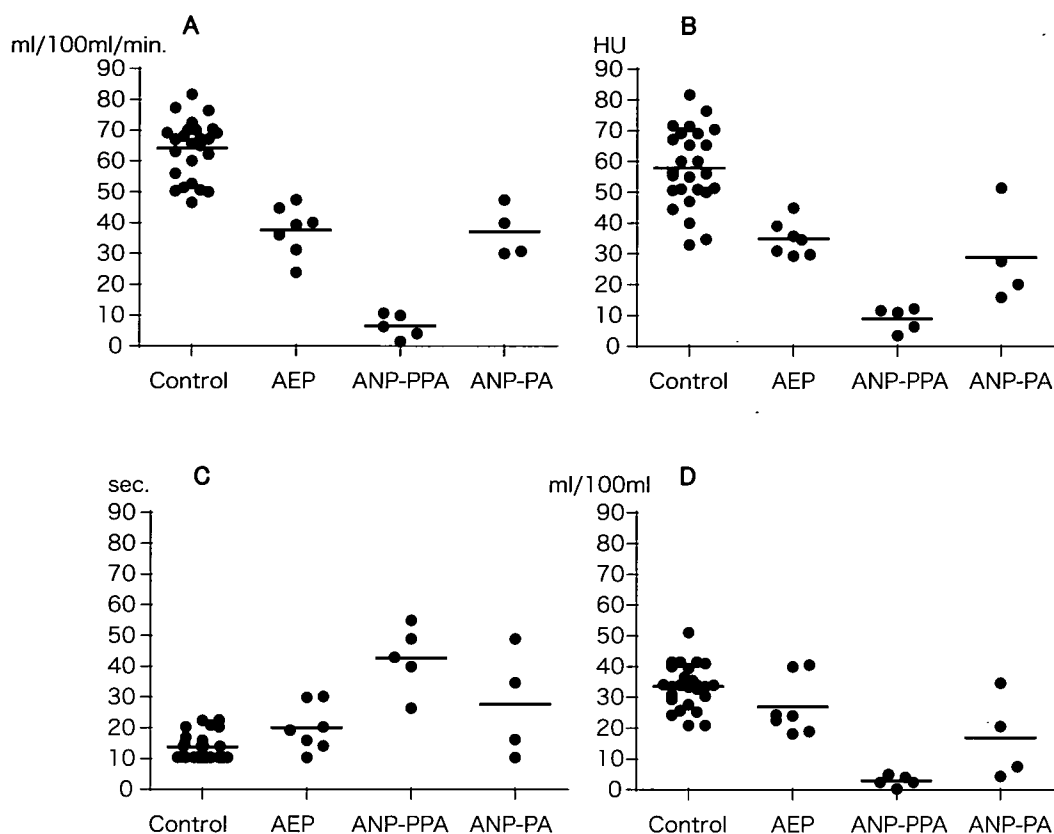


図2 健常人および急性膵炎症例における perfusion CTの各パラメータ
AEP: 急性浮腫性膵炎, ANP-PPA: 急性壊死性膵炎における造影不良域, ANP-PA: 急性壊死性膵炎における造影域. A: perfusion, B: peak enhancement intensity, C: time to peak, D: blood volume.

表3 急性膵炎症例における perfusion CTの測定値

Parameters	Control	AEP	ANP (PPA)	ANP (PA)
Perfusion	64.1 ± 9.2	37.5 ± 6.1 ^a	6.5 ± 3.1 ^{b,c}	37.1 ± 6.6 ^d
PEI	61.4 ± 12.1	34.9 ± 4.3 ^a	8.9 ± 3.2 ^{b,c}	28.9 ± 11.3 ^d
TTP	13.7 ± 4.2	20.1 ± 5.8	42.3 ± 7.5 ^{b,c}	27.6 ± 14.3 ^d
BV	33.6 ± 6.9	27.0 ± 7.6	2.93 ± 1.4 ^{b,c}	16.8 ± 10.8 ^d

AEP: 急性浮腫性膵炎, ANP: 急性壊死性膵炎,
PPA: 造影不良域, PA: 造影域, Perfusion: ml./100ml /min, PEI: peak enhancement intensity (HU) , TTP: time to peak (sec) , BV: blood volume (ml/100ml). a: p<0.001 vs control. b: p<0.01 vs control. c: p<0.01 vs AEP. d: p<0.01 vs control.

blood volume (BV)を図1に示した。また、各部位における平均値および標準偏差を表2に示した。Perfusion CTの各パラメーターにおいて、健常者間で個体差がみられたが、各個体については、部位別による差はみられなかった。したがって、健常コントロール値としては、部位別ではなく、各パラメーターにおいて膵頭部、体部、尾部すべての測定値から平均値を算出した。

2. 急性膵炎における膵の perfusion CT

健常コントロール、浮腫性膵炎、壊死性膵炎の造影不良域、造影域の各群について、perfu-

sion, PEI, TTP, BVの各パラメーターを算出し、図2および表3に示した。Perfusionは、健常群と比較し、急性膵炎群は有意に低下していた。また、壊死性膵炎の造影不良域ではperfusionは著明に低下し、浮腫性膵炎と壊死性膵炎造影不良域の間に有意の差がみられた。しかし、壊死性膵炎の造影域では、浮腫性膵炎のperfusionとの間に差を認めなかった。PEIでも、コントロール群と比較し、急性膵炎群では低下がみられた。壊死性膵炎では著明に低下し、浮腫性膵炎と壊死性膵炎造影不良域の間に有意の差がみられた。

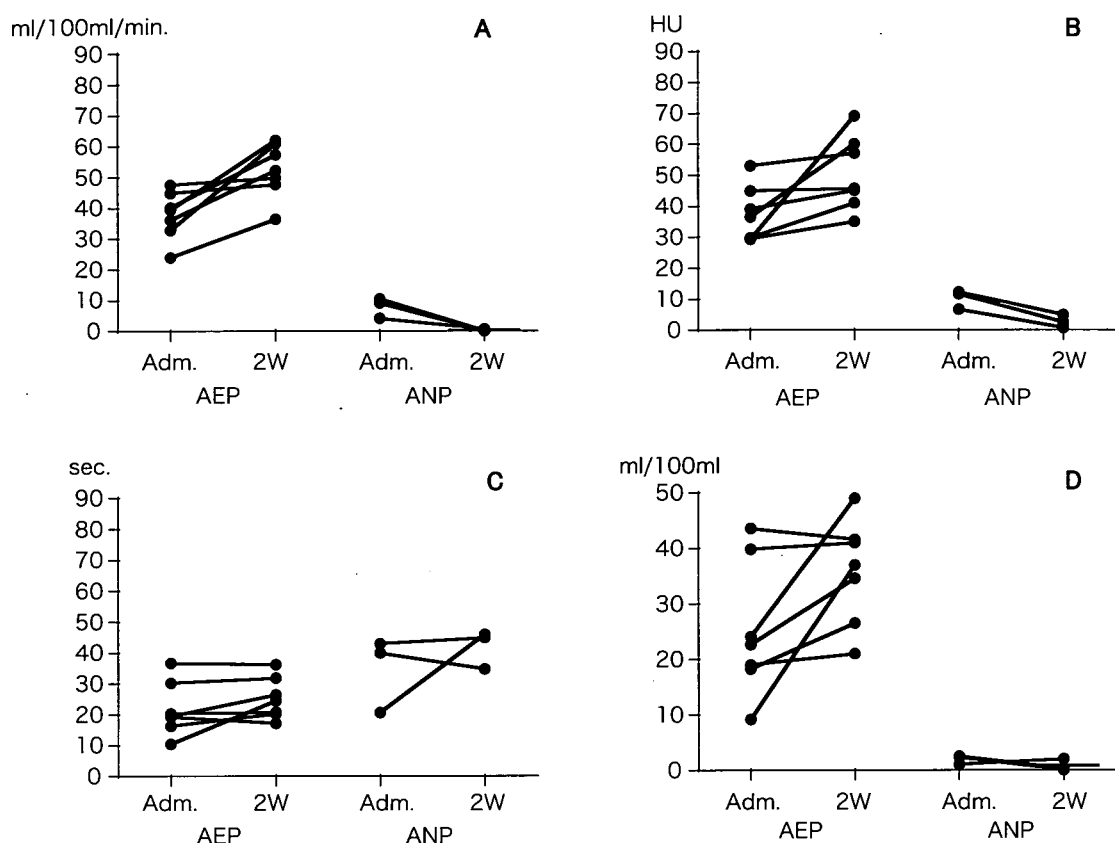


図3 急性膵炎における膵のperfusionの変化
AEP: 急性浮腫性膵炎, ANP: 急性壊死性膵炎. A: perfusion, B: peak enhancement intensity, C: time to peak, D: blood volume.

一方, TTP値では, 壊死性膵炎造影不良域が著明に延長しており, 健常群, 浮腫性膵炎群との間に有意差がみられた. BVは, PEIと同様の傾向を認め, 壊死性膵炎の造影不良域では健常群, 浮腫性膵炎群に対して有意に低値であったが, 壊死性膵炎の造影域では, 浮腫性膵炎のperfusionとの間に差を認めなかった.

経時的な推移について検討すると, 2週間後のperfusionは, 入院時のperfusionに比較して浮腫性膵炎では増加し, 正常域に回復する傾向を示したが, 壊死性膵炎では逆に低下がみられた. PEIもperfusionと同様であった. TTPには大きな変化はみられなかった. BVは, 浮腫性膵炎で増加を認め, 正常域に回復していた. 一方, 壊死性膵炎ではBVの増加はみられなかった(図3).

D. 考察

急性膵炎における膵病変の評価に造影CTは極めて有用であるとされており³⁾, dynamic CTで膵実質の造影が30HU以下の場合を壊死性膵炎とするなどの基準値が示されてきた⁴⁾. しかし,

demarcationがみられない発症早期には造影域との差が不明瞭であり, 膵壊死の診断が困難なことも多い. 本来, 膵壊死は造影剤の膵への流入状況を評価するtime-density curve (膵の経時的なCT値の変化)に基づいて膵の灌流量(血流量)が著明に低下あるいは途絶している病変として診断されるべきである. すなわち, 膵血流量が明らかに低下していることを確認してはじめて膵壊死が確定診断されるべきものである. 最近, 普及してきたmulti-detector row CT (MDCT)はさまざまなオプションに基づいて種々の臓器(組織)のperfusionを解析し, 数値化できる機能が備わっている. われわれは, 膵に注目し, 急性膵炎時の膵のperfusionの変化と診断における有用性を検討した.

急性膵炎のperfusion CTに関しては, Bizeら⁵⁾の報告がある. Bizeらは, Philips社製の16列のMDCTを用いて, 急性膵炎が疑われた82例の患者に対してmaximum slope法によるperfusion CTを行い, 最終的に急性膵炎と診断された61例と急性膵炎が除外された21例を比較し, perfu-

sion, PEI, TTP, BVのいずれも有意差がみられなかったとしている。しかし、重症急性膵炎と診断された8例と軽症急性膵炎と診断された53例の比較では、TTPを除く他のパラメーターはすべて有意差が認められたとして、perfusion CTは急性膵炎の重症度評価に有用であるとしている。Bizeらの報告では、健常コントロールがないため、急性膵炎症例のperfusionが正常値と比較して低下しているのか不変であるのかは評価困難である。Bizeらの検討では、急性膵炎が除外された対照例には門脈圧亢進症や腸間膜血栓症なども含まれており、study designとしては十分なものではない。

わが国ではTsujiら⁶⁾が、case reportとして、perfusion CTにより発症早期に膵壊死を予測しえる可能性を報告している。Tsujiらは、Toshiba製のAquilion 16を用いて、deconvolution法によるperfusion CTを行っている。Tsujiらが示した症例は、発症2日目に行ったperfusion CTで、壊死部のpancreatic blood flowが6.5ml/100g/min. (造影良好域では33.6ml/100g/min.)、blood volumeが5.2ml/100g (造影良好域では7.1ml/100g)と壊死部のpancreatic blood flowが明らかに低下し、壊死の予測が可能である可能性を示している。しかし、症例報告であるため、健常人でのperfusionの成績などは示されていない。

われわれは、Bizeら⁵⁾の方法に準じて同じPhilips社製のMDCTを用いた膵のperfusion CTを行い、maximum slope法により急性膵炎時の膵病変診断における有用性を検討した。われわれは、perfusion CTを臨床的に応用する前に、健常人でのバリエーションを評価する必要があると考え、健常人におけるperfusion CTを行った。その結果、測定値には一定の範囲内で個体差が認められたが、膵の部位別(頭部、体部、尾部)による差はみられなかった。したがって、膵のどの病変部位でも健常例と比較することが可能であり、急性膵炎の膵病変の評価に有用と考えられた。Bizeら⁵⁾は健常人でのデータを示していないため、われわれのデータがmaximum slope法による膵のperfusionの正常値としては最初の報告である。

造影CTによる壊死性膵炎の判定基準は確立さ

れていないが、follow-up CTにて発症早期の造影不良域に明らかなdemarcationがみられたことを確認することが必要である。われわれは、暫定的に、膵実質に造影不良域が認められた場合を壊死性膵炎として、治療を開始したが、follow-up CTあるいは手術にて膵壊死の存在を確認した。壊死性膵炎の造影不良域では、perfusion, peak enhancement intensity, blood volumeともに浮腫性膵炎に比較して明らかに低下していた。壊死性膵炎の造影不良域のperfusionは10ml/100ml/min.以下であり、peak enhancement intensityは12HU以下、blood volumeは5ml/100ml以下であった。一方、浮腫性膵炎においては、perfusionは健常群より低下していたが、peak enhancement intensity, blood volumeは健常群と一部測定値の重なりがみられ、浮腫性膵炎はperfusion CTの測定値においてバリエーションが大きいことが示された。すなわち、浮腫性膵炎では、軽度膵腫大がみられるものから、膵の血流も低下し、虚血状態を示すものまでが含まれ、follow-up CTによる経過観察が必要であろうと考えられる。

今回、膵病変の転帰をfollow-up CTまたは手術所見で確認し、経過とともに造影不良域のdemarcationを認めたもの、手術で壊死がみられたものを壊死性膵炎としたが、浮腫性膵炎の6例、壊死性膵炎の3例についてはperfusion CTにても経過を観察することができた。入院時のperfusion CTで浮腫性膵炎と診断した症例では、入院から2週間後のperfusion CTでperfusion, PEIの増加、およびBVの増加がみられ、ほぼ正常域に回復していた。一方、壊死性膵炎では、2週間後のperfusion CTでperfusion, PEI, BVのさらなる低下がみられ、造影不良域が壊死に移行していることがperfusion CT上でも確認された。

急性膵炎発症早期は相対的に造影不良域がみられても虚血域の判別は難しい。今回の検討から、perfusion CTを用いて、造影不良域の血流量を測定することにより、発症早期であっても壊死と浮腫あるいは虚血の鑑別診断が可能であることが示された。

E. 結論

急性膵炎発症早期にMDCTを用いたperfusion CTを行うことで、膵の灌流状態を評価することが可能であり、急性壊死性膵炎の診断精度が飛躍的に向上する。また、follow-upとしてperfusion CTを行うことで、膵病変の変化をより正確に把握することが可能である。

F. 参考文献

1. Miles KA, Hayball M, Dixon AK. Colour perfusion imaging: a new application of computed tomography. Lancet 1991; 337: 643-645.
2. Miles KA. Measurement of tissue perfusion by dynamic computed tomography. Br J Radiol 1991; 64: 409-402.
3. 急性膵炎の診療ガイドライン第2版作成出版委員会編：エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン第2版。金原出版，2007。
4. Bradley EL III: A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. Arch Surg 1993; 128: 586-590.
5. Bize PE, Platon A, Becker CD et al: Perfusion measurement in acute pancreatitis using dynamic perfusion MDCT. AJR 2006; 186: 114-118.
6. Tsuji Y, Watanabe Y, Matueda K et al: Usefulness of perfusion computed tomography for early detection of pancreatic ischemia in severe acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatology 2006; 21: 1506-1508.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 武田和憲，木村憲治，佐藤明弘：Perfusion CTによる急性壊死性膵炎の診断．膵臓 2007; 22: 547-555.

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

当科における ERCP 後膵炎の高危険群の再検討とその予防に関する考察

研究報告者 朴沢重成 慶應義塾大学医学部消化器内科 専任講師

共同研究者

相馬宏光, 佐伯恵太, 宮田直輝, 山岸由幸, 日比紀文（慶應義塾大学医学部消化器内科）

【研究要旨】

当施設当科における過去2年間のERCP症例329例に関して、ERCP後膵炎の危険因子を改めて検討し、これまでの報告による危険因子と併せ考察することを目的とした。患者背景に関する因子を単変量解析すると、年齢(61～70歳)と女性が有意差をもって危険因子であることが示唆された。手技に関する因子を単変量解析すると、膵管ブラッシング、IDUSが有意差をもって危険因子であることが示唆された。多変量解析では女性であることが唯一独立した因子として示唆された。ERCP後膵炎の予防には、高危険群と考えられる症例を検査前に明確に振り分けることにより、その対処法をあらかじめ術前に症例に応じて(個別化)準備する必要があるが、そのきめ細やかな検討はまだなされておらず今後の検討課題である。

A. 研究目的

ERCP後膵炎の予防に関する報告はこれまでも数多くなされている¹⁾。他施設共同研究も多く、その危険因子に関しては単変量解析や多変量解析により、多数の因子がこれまであげられている。しかし、報告例によって結果が一致するわけではない。そこで、当施設当科におけるERCP後膵炎の危険因子を改めて検討し、これまでの報告による危険因子と併せ考察することを目的とした。

B. 研究方法

1) 対象：当科で2005年5月から2007年3月の2年間にERCPを施行した症例を対象とした。

2) ERCP後膵炎の診断：Cottonら²⁾の基準に則り、ERCP後に腹痛が少なくとも24時間持続し、かつ血中膵酵素値が正常上限の3倍以上の上昇を認めた症例とした。

3) ERCP後膵炎の重症度：厚生労働省の難治性膵疾患研究班による急性膵炎の重症度分類によって判定した。

4) 検討した危険因子：

・患者背景に関する因子

年齢、女性、再発性膵炎、慢性膵炎でない、胆嚢摘出術後、反復する腹痛、膵管非癒合、傍

乳頭憩室、総胆管結石、閉塞性黄疸、ERCP後膵炎の既往あり。

・手技に関する因子

ERCP造影のみ、主乳頭切開、プレカット、カニキュレーション困難例、EHL、MWC、ENBD、胆管生検、胆管ステント、膵管ステント留置、膵嚢胞ドレナージ、膵液吸引細胞診、膵管ブラッシング、膵管生検、IDUS、副膵管造影、副乳頭切開、ENPD、膵石除去、バルーン膵管拡張、POPS、EPBD、膵液採取、以前ERCP失敗例、鎮静の状態。

・術者による因子：検討せず。

5) 統計学的分析：患者背景による因子と手技に関する因子に分類し、単変量解析(χ^2 分析； $p<0.05$)および多変量解析(Logistic回帰分析)を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、介入試験ではなく日常臨床で従来のERCP手技を行った患者に関して後ろ向きに研究したものであり、倫理面の問題がないと判断した。

C. 研究結果

1) ERCP症例の内訳は表1のごとくであった。

2) ERCP後膵炎症例の背景は表2に示した。全

表1 ERCP施行症例の内訳

年齢	22-96 (平均 67.5) 歳
性別	男性: 190 女性: 139
全 ERCP	329
診断的 ERCP	
造影のみ	38
IDUS 膵管内超音波	111
膵管ブラッシング細胞診	12
膵管生検	14
治療的 ERCP	
ENBD	72
ENPD (膵管ステント)	20
EST	78
EPBD	5
胆石除去	51
膵石除去	3
胆管ステント留置	75

表2 ERCP後膵炎症例の背景

	発生率 (%)	平均年齢 (歳)	性別 (男:女)	転帰
全体	14 / 329 (4.3%)	63 (42-96)	4 : 10	軽快 14 例
軽症	13 / 329 (4%)	63 (42-96)	3 : 10	軽快 13 例
中等症	0 / 329 (0%)	—		
重症	1 / 329 (0.3%)	63 (63)	1 : 0	軽快 1 例

表3 ERCP後膵炎の危険因子(単変量解析)
患者背景に関する因子

Variables	膵炎群 (%)	非膵炎群 (%)	P Value
<u>単変量解析で有意</u>			
膵管非癒合	1/14 (7.1)	2/315 (0.63)	-
再発性膵炎	2/14 (14)	19/315 (6)	-
反復する腹痛	1/14 (7)	22/315 (7)	-
年齢			
<40	0/14 (0)	15/315 (4.8)	-
41-60	2/14 (14)	82/315 (26)	-
61-70	7/14 (50)	78/315 (25)	0.005
71-80	4/14 (29)	100/315 (32)	0.73
>81	1/14 (7)	60/315 (19)	-
女性	10/14 (71)	125/315 (39)	0.001
<u>単変量解析で有意差なし</u>			
傍乳頭憩室			0.16
総胆管結石			0.78
閉塞性黄疸			0.74
ERCP後膵炎の既往あり			0.06
慢性膵炎でない			0.058
胆嚢摘出術後			0.061

表4 ERCP後膵炎の危険因子(単変量解析)
手技に関する因子

Variables	膵炎群 (%)	非膵炎群 (%)	P Value
<u>単変量解析で有意</u>			
膵嚢胞ドレナージ	0/14 (0)	3/315 (1)	0.002
膵液吸引細胞診	1/14 (7)	17/315 (5.4)	0.0005
膵管生検	0/14 (0)	12/315 (3.8)	0.013
膵管ブラッシング	2/14 (14)	14/315 (4.4)	0.032
IDUS	8/14 (57)	111/315 (35)	0.0005
副膵管造影	1/14 (7)	1/315 (0.3)	0.004
副乳頭切開	1/14 (7)	1/315 (0.3)	0.004
ENPD	1/14 (7)	9/315 (2.9)	0.032
<u>単変量解析で有意差なし</u>			
ERCP 造影のみ			0.07
主乳頭切開			0.3
プレカット			0.7
膵石除去			0.6
カニキュレーション困難例			0.71
バルーン膵管拡張			0.45
EHL			0.53
POPS			0.53
MWC			0.54
ENBD			0.19
EPBD			0.41
膵液採取			0.06
胆管生検			0.91
胆管ステント			0.70
以前 ERCP 失敗例			0.66
鎮静			0.70

例軽快しているが、ERCP後膵炎を発症した中に、重症例が一例含まれていた。

3) ERCP後膵炎の危険因子に関する検討：

- ・患者背景に関する因子を単変量解析(表3)すると、年齢(61～70歳)と女性が有意差をもって危険因子であることが示唆された。
- ・手技に関する因子を単変量解析(表4)すると、膵管ブラッシング、IDUSが有意差をもって危険因子であることが示唆された。
- ・患者背景に関する因子と手技に関する因子を多変量解析すると(表5)、女性であることが唯一独立した因子として示唆された。
- ・重症 ERCP 後膵炎症例が1例認められたが、膵管挿入および造影は1回のみで診断造影目的であった症例である。細胞診、生検、ブラッシングやIDUSは施行せず、術中の腹痛はなく、手技に関しては問題とならなかった。また、年間200例ほどERCPを施行している消化器内科医が術者として施行し、術者に関する因子も除外でき

表5 ERCP後膵炎の危険因子(多変量解析)

危険因子	Odds比 (95% Confidence Interval (IQR))	
(患者背景に関する因子)		
膵管非癒合		
年齢(> 60)		
女性	4.25	(1.29-17.03)
(手技に関する因子)		
膵管ステント留置		
膵嚢胞ドレナージ		
膵液吸引細胞診		
膵管ブラッシング		
膵管生検		
IDUS		
副膵管造影		
副乳頭切開		
ENPD		

た。本症例は63歳で繰り返す腹痛と膵酵素の軽度上昇を認め、慢性膵炎疑いにてERCPを施行したが、画像上、慢性膵炎を示唆する所見は全く認められなかった。

D. 考察

今回のわれわれの検討では、単変量解析によると、ERCP後膵炎の危険因子として年齢と女性(患者背景に関する因子)、膵管ブラッシング、IDUS(手技に関する因子)が示唆された。診断ERCPより治療ERCPの方が術後膵炎の発生頻度が高いと一般的に報告されているが、当科においては診断ERCPである膵管ブラッシング、IDUSが危険因子として示唆された。その理由は不明であるが、操作部位やその回数など今後さらにさらに細かく検討する必要がある。多変量解析によると、ERCP後膵炎の独立した危険因子として、女性であることが示唆された。今回の検討は症例数も少なく単一因子だけが示唆されたが今後の集積により新たな独立危険因子が同定される可能性がある。今回重症ERCP後膵炎発症した症例は女性でいわゆる臨床的にはSOD疑い症例であった。SOD疑い症例にERCP後膵炎発症がよく経験されることが報告されているが、女性であることという因子にSODが寄与している可能性がある³⁾。

ERCP後膵炎の高危険群と考えられる症例を検査前に明確に振り分けることにより、その対

処法をあらかじめ術前に症例に応じて(個別化)準備する必要がある。高危険群に対する個別化ERCP検査施行にあたって、今後以下の検討を多施設共同で行うことが必要であると考えられる⁴⁾。(1)患者背景に関する因子の検討に関しては、とくに高危険群(例えば、60歳代で繰り返す腹痛を訴える女性)は、できるだけ他の画像診断を駆使してERCPでなければ得られなければならない情報を明確にしておく。また、いかなる症例にマノメトリーの施行が必要かを明確にして(不必要なマノメトリー施行によるERCP後膵炎発症を抑制する)SODへの対応の確立を行う。(2)手技に関する因子に関しては、事前にERCPで得られる情報の明確化しできるだけ高危険因子と判断されている手技を複合して行わないようにする。そしていかなる高危険群への自然脱落型膵管ステントの使用が最も効果的か(膵管ステント留置必須症例)の検討も必要であろう。(3)ERCP後膵炎のために使用されるべき薬剤に関してはこれまで検討されていない。抗菌剤、鎮静剤の種類の検討、蛋白分解酵素阻害剤の効果的な使用の検討も今後行われるべきであると考えられる。

ERCP後膵炎を引き起こす危険因子に関する報告はこれまで多施設共同研究において行われている。しかしながら、ERCP後膵炎の予防に反映させるためには、これまで報告されてきた危険因子の分析よりさらにきめ細やかな設定が必要であると考えられる。術者により手技も多様であり他施設共同研究の際には共同研究施設間の手技標準化を厳密に行ってから実施することも必要であろう。

E. 結論

少ない症例数ながら、女性であることがERCP後膵炎の独立危険因子として示唆された。ERCP後膵炎の完璧な予防方法がない現在、その高危険群を明確に認識する検討を行って差別化をはかり、検査・治療に臨む体制が今後必要であると考えられる。

F. 参考文献

1. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro

G, Valvano MR, Spirito F, Pilotto A, Forlano R. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. Am J Gastroenterol 2007;102:1781-1788.

2. Cotton PB et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. Gastrointest Endosc 1991; 37: 383.
3. Cheng CL, Sherman S, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J, Ryan M, Parker H, Frakes JT, Fogel EL, Silverman WB, Dua KS, Aliperti G, Yakshe P, Uzer M, Jones W, Goff J, Lazzell-Pannell L, Rashdan A, Temkit M, Lehman GA. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. Am J Gastroenterol 2006; 101: 139-147.
4. Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. Gastrointest Endosc 2004; 59: 845-864.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
1) 朴沢重成, 相馬宏光, 日比紀文. 当科における ERCP 後膵炎の高危険群の再検討とその予防策に関する検討. ワークショップ「ERCP 後膵炎の診断・危険因子の考察とその対策」. 第 73 回日本消化器内視鏡学会総会, 東京 2007 年 5 月

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

ERCP 関連膵炎予防法としての膵管ステント留置術

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, 上田城久朗, 相良勝郎 (熊本地域医療センター・医師会病院)

浜田知久馬 (東京理科大学工学部経営工学科)

【研究要旨】

ERCP 関連膵炎は乳頭浮腫や乳頭括約筋攣縮による膵液流出障害により発症し重症化する可能性が高い。われわれは、膵炎発症頻度の高い pancreatic sphincter precutting 施行後に、膵管内圧上昇阻止を目的とした膵管ステント留置術を施行している。

今回、膵管ステント留置群(n=14)と、膵管ステント非留置群(n=92)での、血清アミラーゼの検査前値と後値を比較検討した。

膵管ステント留置術施行群の術前後の血清アミラーゼ値は、前値は最小値26IU/L, 最大値562IU/L, 平均値(中央値) 155.57IU/L (141.5IU/L), 後値は最小値35IU/L, 最大値399IU/L, 平均値(中央値) 141.5IU/L (173.57IU/L), 前後値の差は、最小値-390IU/L, 最大値213IU/L, 平均値(中央値) 18 IU/L (21.5 IU/L)であった。膵管ステント留置術非施行群の術前後の血清アミラーゼ値(n=92)は、前値は最小値26IU/L, 最大値583IU/L, 平均値(中央値) 137.9 IU/L (102 IU/L), 後値は最小値41IU/L, 最大値7250IU/L, 平均値(中央値) 435 IU/L (134 IU/L), 前後値の差は、最小値-343IU/L, 最大値7135IU/L, 平均値(中央値) 297.1 IU/L (19.5 IU/L)であった。

両群のアミラーゼ前値には有意差を認めなかったが(p=0.6355), 両群のアミラーゼ後値(p=0.0176)に有意差を認め、さらに両群のアミラーゼ前後値の差(p=0.012), 比(p=0.0034), 対数比(p=0.0286)におおの有意差を認めた。

以上より、膵炎発症の高危険群と考えられる pancreatic sphincter precutting 施行に際して、有意に検査後のアミラーゼ値上昇を抑制した。膵管ステント留置術による膵管内圧減圧術は、PEPの発症予防に対する有効な方法としてその効果が期待される。

A. 研究目的

ERCP 関連膵炎(Post ERCP pancreatitis; PEP)は、膵管上皮損傷や膵腺房細胞障害、あるいは乳頭浮腫や乳頭括約筋攣縮による膵液流出障害が生じることにより発症し重症化する可能性が高い^{1~11)}。膵管閉塞や血流障害によって惹起される膵細胞のpH低下が加わると、膵腺房細胞内でのトリプシンの活性化が起きる¹²⁾。したがって、膵管内圧減圧術はPEPの膵炎発症および重症化の予防策として有効な手技である可能性が高い。われわれは、膵炎発症頻度の高い precut 術である膵管括約筋切開術(pancreatic sphincter precutting; PSP)^{13,14)}施行後に、術後膵炎発症および重症化の予防策として、膵管ステント留置

術を施行している。今回、PSP前後の血清アミラーゼの変動を比較検討することで、膵管ステント留置術のPEPの発症・重症化に対する予防効果を検討する。

B. 研究方法

2006年4月からPSP後に膵管ステント留置術を施行した。使用する膵管ステントは、ハナコ社製5Frの片側ピグテールチューブ, タイプ: TMI有効長30mm, サイドホール8個つき, 自然脱落型。PSP後に膵管ステントを留置した。膵管ステントを留置した群を膵管ステント留置群とした。対象として、1991年1月から2006年3月までにPSPのみを施行した群を膵管ステント

表1 膵管括約筋切開術前後の血清アミラーゼ値の要約統計量

group	オブザーベーション 数 変数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値
非ステント 92	pre	137.89	119.65	26.0	583.0	102.0
	post	435.02	1,002.67	41.00	7,250.00	134.0
	dif	297.13	984.77	-343.00	7,135.00	19.5
	ratio	4.02	8.62	0.21	63.04	1.26
	log	0.55	1.09	-1.54	4.14	0.23
ステント 14	pre	155.57	128.80	26.0	562.0	141.50
	post	173.57	106.52	35.00	399.00	173.50
	dif	18.00	138.45	-390.00	213.00	21.50
	ratio	1.28	0.54	0.31	2.15	1.32
	log	0.14	0.53	-1.18	0.76	0.28

dif=post-pre;
ratio=post/pre;
log=log(post/pre);

非留置群とした。膵管ステント留置群と非留置群の両群間での膵炎の発症頻度、重症度、両群間での血清アミラーゼ値の検査前値と後値の比較、検査前後の血清アミラーゼ値の差により上昇の程度を統計学的に比較検討した。PEPの診断は厚生労働省の膵炎診断基準を満たした場合とした^{15,16)}。PSPは入院を前提として施行した。PEPの重症度判定はRanson scoreを使用した¹⁷⁾。血清アミラーゼ測定は5-Chloro-4-nitrophenyl-4-galactopyranosylmaltoside基質法による(正常値40-135IU/L)。基本的に入院時採決による血清アミラーゼ値を検査前値、検査後翌朝の採決による血清アミラーゼ値を検査後値とした。統計学的解析用ソフトにはSAS V9.1を使用した。(倫理面への配慮)

いずれも一般的に行われている手技であり、倫理面での問題はないと判断した。

C. 研究結果

2006年4月より2007年1月までにstandard papillotomeの選択的胆管内挿入困難例14例にPSPを施行し、その全例に膵管ステント留置術を施行した。これら膵管ステント留置術施行15例には術後膵炎の発症は認めなかった。一方、1991年1月から2006年3月までに施行したPSP後膵管ステント非留置群250例には、軽症膵炎を13例(5.2%)に認めた。発症頻度には両群間に有意差は認めなかった(p=0.7716)。膵管ステント留置術施行群のPSP施行前後の血清アミラーゼ

値であるが、表1のように、前値は最小値26IU/L、最大値562IU/L、平均値(中央値)155.57IU/L(141.5IU/L)、後値は最小値35IU/L、最大値399IU/L、平均値(中央値)173.57IU/L(173.5IU/L)であった。前後値の差は、最小値-390IU/L、最大値213IU/L、平均値(中央値)18IU/L(21.5IU/L)であった。PSP施行前後の血清アミラーゼ値が判明している膵管ステント非留置群は92例であった。これら膵管ステント留置術非施行群のPSP施行前後の血清アミラーゼ値(n=92)は表1のように、前値は最小値26IU/L、最大値583IU/L、平均値(中央値)137.9IU/L(102IU/L)、後値は最小値41IU/L、最大値7250IU/L、平均値(中央値)435IU/L(134IU/L)であった。前後値の差は、最小値-343IU/L、最大値7135IU/L、平均値(中央値)297.1IU/L(19.5IU/L)であった。等分散性が成り立たなかったため、統計学的検定はAspin-Welch検定によって行った。

図1のように、両群のアミラーゼ前値には有意差を認めなかったが(p=0.6355)、図2のように、両群のアミラーゼ後値に有意差を認めた(p=0.0176)。さらに図3,4,5のように、両群のアミラーゼ前後値の差(p=0.012)、前後値の比(p=0.0034)、前後値の対数比(p=0.0286)におおの有意差を認めた。

D. 考察

膵炎発症頻度に関しては現時点では母数の要因から両群間に有意差は認めなかった。両

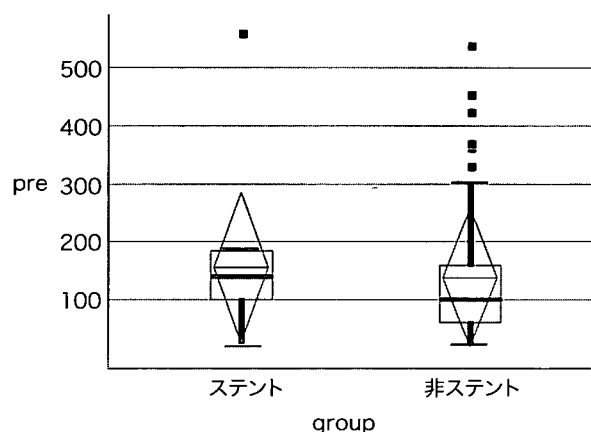


図1 血清アミラーゼ前値 Aspin-Welch 検定
t=0.48 p= 0.6355 (有意差なし)

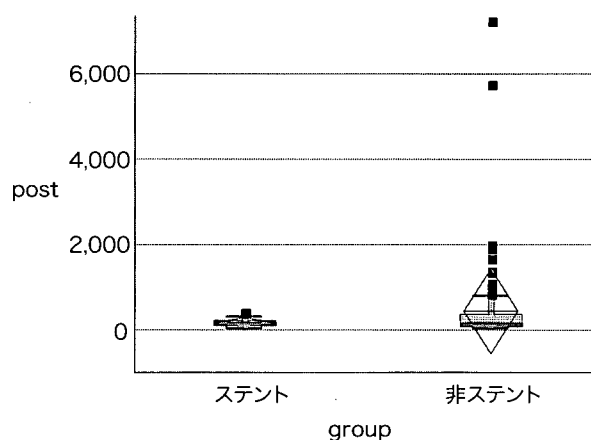


図2 血清アミラーゼ後値 Aspin-Welch 検定
t=2.41 p= 0.0176 (有意差あり)

群のアミラーゼ前値には有意差を認めなかったが、両群のアミラーゼ後値に有意差を認めた ($p<0.05$)。さらに、両群のアミラーゼ前後値の差 ($p<0.05$)、両群の前後値の比 ($p<0.01$)、両群の前後値の対数比 ($p<0.05$) におおの有意差を認めた。つまり、膵管ステントにより膵管内圧の上昇を阻止することはPSP施行に際して、有意に検査後のアミラーゼ値上昇を抑制した。すなわち、膵管ステントは膵炎発症の予防法として有用であると考えられる。

膵炎実験モデルの一つに膵管内薬物注入法がある¹⁸⁾。本法では薬剤の種類や濃度、注入量・圧により軽症から出血性壊死性膵炎までを作成できる。仮にヒト膵液の一日分泌量を900cc¹⁹⁾として換算すると、副乳頭・Santorini管の機能を特に考慮しなければ、膵管口が3.2分間閉塞すれば2ccの膵液が膵管内に鬱滞する。通常主膵管と二次分枝まで造影するには造影剤は2ccで十分と

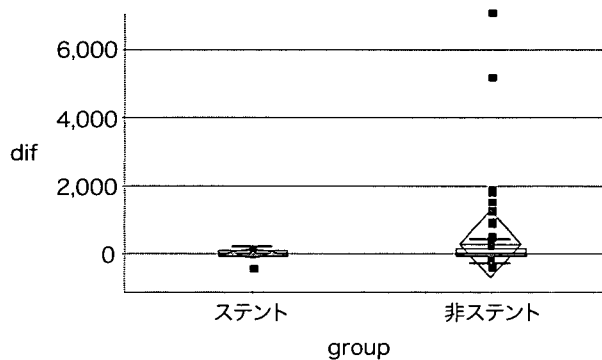


図3 血清アミラーゼ値前後差 Aspin-Welch 検定
t=2.56 p=0.0120 (有意差あり)

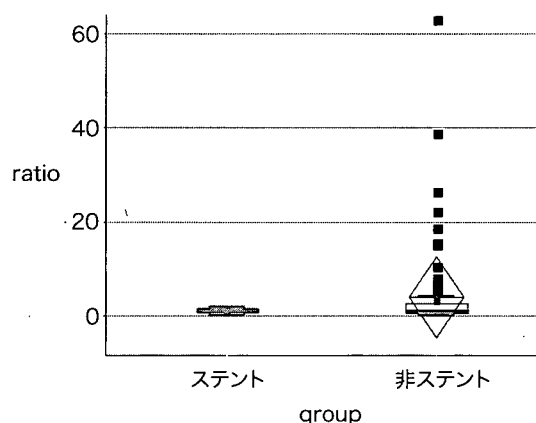


図4 血清アミラーゼ値前後比 Aspin-Welch 検定
t=3.01 p=0.0034 (有意差あり)

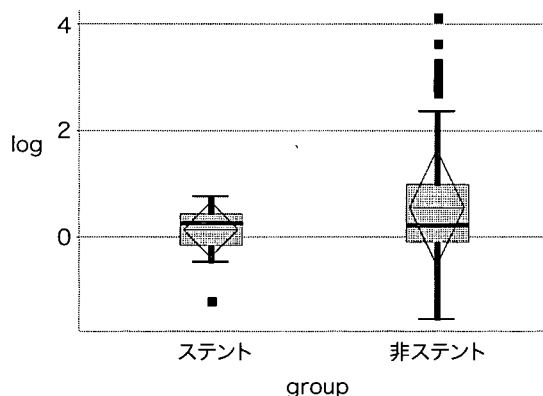


図5 血清アミラーゼ値log前後比 Aspin-Welch 検定
t=2.29 p=0.0286 (有意差あり)

されている⁴⁾。膵酵素の上昇は膵管に注入された造影剤の量に相関するとの報告もあるが²⁰⁾、膵管内圧上昇の方が重要との報告もある⁷⁾。

近年、血清アミラーゼはPAR-2により制御されていることが証明されている。PEPの実験モデルとされるタウロコール酸膵炎では、病変の進展に比例して膵腺房細胞や膵管上皮にトリプシン受容体のPAR-2が発現する²¹⁾。発現したPAR-2は膵管上皮のイオンチャネルを介して膵

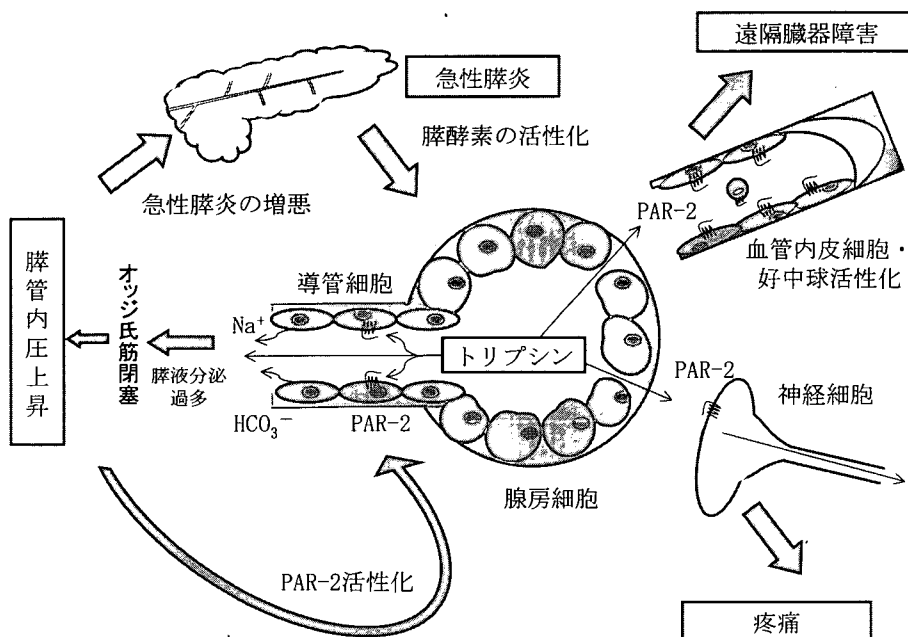


図6 膵管内圧上昇と膵炎重症化機序

腺房細胞からの膵液の分泌を促すことで、膵管内の毒物やdebrisの洗浄を行い、膵のさらなるダメージの回避を試みる^{22~25)}。これが膵炎発症時に血清アミラーゼが上昇する理由である。実際にPAR-2遺伝子欠損ネズミでは膵炎が重症化するとの報告がある²⁴⁾。Maedaらは²⁶⁾、PAR-2には膵内のトリプシンを逆にモニターし、膵腺房細胞の機能を抑制する機能を持っており、PAR-2のこの機能が破綻すると、これらfeedback機構が崩壊し膵炎が重症化するとしている。

PEP発症初期には、PAR-2が膵管から毒物やdebrisを排出しようと膵液分泌を促すが、かかる状況下で十二指腸ファーター乳頭のオリフィスが閉塞していると、膵管からの膵液排出が困難となるために、PAR-2はさらに膵管の洗浄を試み膵液分泌を促し(血清アミラーゼもさらに上昇する)、結果的に膵管内圧はさらに上昇するという悪循環が生じ、PEPは重症化することが考えられる。PAR-2は痛みの受容体でもあるために^{22, 27~39)}、膵管内圧上昇に伴い腹痛も増強する^{40~42)}。

膵管ステント留置術は膵炎発症の高危険群と考えられるPSP施行に際して、血清アミラーゼ上昇を抑制することから、この悪循環を阻止するといえる。

E. 結論

膵管ステント留置術による膵管内圧減圧術は、PEPの発症予防に対する有効な方法としてその効果が期待される。

F. 参考文献

1. Mairose UB, Wurbs D, Classen M. Santorini's duct-an insignificant variant from normal or an important overflow valve?. *Endoscopy*1978; 10: 24-29.
2. Hamilton I, Lintott J, Rothwell J, Axon TR. Acute pancreatitis following endoscopic cholangiopancreatography. *Clinical Radiology*1983; 34: 543-546.
3. Bub H, Burner W, Riemann JF, Stolte M. Morphology of the pancreatic ductal epithelium after traumatization of the papilla of Vater or endoscopic retrograde pancreatography with various contrast media in cats. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 581-592.
4. LaFerla G, Gordon S, Archibald M, Murray WR. Hyperamylasaemia and acute pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Pancreas*1986; 1: 160-163.
5. Cohen N, Lipshutz W, Wright S, Aronchick C. Pancreatic duct occlusion: a possible etiologic factor in pancreatitis post-ERCP and sphincter of

- Oddi manometry (SOM). *Gastrointest Endosc* 1989; 35: 166A.
6. Nowak A, Nowakowska-Dutawa E, Rybicka J. Patency of the santorini duct and acute biliary pancreatitis. A prospective ERCP study. *Endoscopy* 1990; 22: 124–126.
7. Lerch MM, Saluja AK, Runzi M, Dawra R, Saluja M, Steer ML. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in Opossum. *Gastroenterology* 1993; 104: 853–861.
8. Arendt T, Stoffregen C, Kloehn S, Monig H, Nizze H, Folsch UR. Santorini's duct-risk factor for acute pancreatitis or protective morphologic variant? Experiments in rabbits. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1997; 9: 569–573.
9. 明石隆吉. ERCP 後膵炎の重症化機序 -EST 後膵炎, 胆石膵炎と比較して-. *膵臓* .2001; 16: 83–94.
10. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JB, Bjorkman DJ, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multi-center study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 425–434.
11. Akashi R, Kiyozumi T, Tanaka T, Sakurai K, Oda Y, Sagara K. Mechanism of pancreatitis caused by ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 50–54.
12. Cook LJ, Musa OA, Case RM. Intracellular transport of pancreatic enzymes. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 219: 1–5.
13. Akashi A, Kiyozumi T, Jinnouchi K, Yoshida M, Adachi Y. Pancreatic sphincter precutting to gain selective access to the common bile duct: a series of 172 patients. *Endoscopy* 2004; 36: 405–410.
14. Akashi A, Kiyozumi T, Sagara K. What are the recent trends in precut papillotomy? *Gastroenterological Endoscopy* 2005; 47: 2623–2631.
15. Yamamoto M, Saitoh Y. Severe acute pancreatitis in Japan. *J Hep Bil Pancr Surg* 1996; 3: 203–209.
16. Sunamura M, Lozonchi L, Takeda K, Kobari M, Matsuno S. Criteria for diagnosis of acute pancreatitis in Japan and clinical implications. *Pancreas* 1998; 16: 243–249.
17. Ranson JHC. Acute pancreatitis: surgical management. *The Pancreas* In: Go VLW, DiMagno EP, Gardner JD et al (ed). *Biology, Pathology and Disease*, 2nd edn New York: Raven Press 1993; 637–648.
18. Aho HJ, Koskensalo SML, Nevalainen TJ. Experimental pancreatitis in the rat, Sodium taurocholate-induced acute hemorrhagic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15: 411–416.
19. Tournut R, White TT. Water, electrolyte, and protein secretions of the human exocrine pancreas in the early postoperative period. *Surgery, Gynecology, and Obstetrics* 1972; 135: 17–21.
20. Tulassay Z, Papp J, Koranyi L, Szathmari M, Tamas G. Hormonal and biochemical changes following endoscopic retrograde cholangio-pancreatography. *Acta Gastroenterol Belg* 1981; 44: 538–544.
21. Olejar T, Matej R, Zadinova M, Pouckva P. Expression of proteinase-activated receptor 2 during taurocholate-induced acute pancreatic lesion development in wistar rats. *Int J Gastrointest Cancer* 2001; 30: 113–121.
22. Nguyen TD, Moody MW, Steinhoff M, Okolo C, Koh DS, Bunnett NW. Trypsin activates pancreatic duct epithelial cell ion channels through proteinase-activated receptor-2. *J Clin Invest* 1999; 103: 261–269.
23. Kawabata A, Kuroda R, Nishida M, Nagata N, Sakaguchi Y, Kawao N, et al. Protease-activated receptor-2 (PAR-2) in the pancreas and parotid gland: Immunolocalization and involvement of nitric oxide in the evoked amylase secretion. *Life Science* 2002; 71: 2435–2446.
24. Olejar T, Matej R, Zadinova M, Pouckva P. Expression of proteinase-activated receptor 2 during taurocholate-induced acute pancreatic lesion development in wistar rats. *Int J Gastrointest Cancer* 2001; 30: 113–121.
25. Singh VP, Bhagat L, Navina S, Sharif R, Dawra RK, Saluja AK. Protease-activated receptor-2 protects against pancreatitis by stimulating exocrine

- secretion. *Gut* 2007; 56: 958–964.
26. Maeda K, Hirota M, Kimura Y, Ichihara A, Ohmuraya M, Sugita H, et al. Proinflammatory role of trypsin and protease-activated receptor-2 in a rat model of acute pancreatitis. *Pancreas* 2005; 31: 54–62.
 27. Creutzfeldt W, Schmidt H. Aetiology and pathogenesis of pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1970; 6 (Suppl): 47–62.
 28. Ferreira SH. Bradykinin release of TNF- α plays a key role in the development of inflammatory hyperalgesia. *Agents actions* 1993; 38: C7–9.
 29. Kumazawa T, Mizumura K, Koda H. Involvement of EP3 subtype of prostaglandin E receptors in PGE2-induced enhancement of the bradykinin response of nociceptors. *Brain Res* 1993; 632: 321–324.
 30. Dray A. Inflammatory mediators of pain. *Br J Anaesth* 1995; 75: 125–131.
 31. Kong W, McConalogue K, Khitin LM, Hollenberg MD, Payan DG, Bohm SK, Bunnett NW. Luminal trypsin may regulate enterocytes through proteinase-activated receptor 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 8884–8889.
 32. Brain SD. New feelings about the role of sensory nerves in inflammation. *Nature Medicine* 2000; 6: 134–135.
 33. Steinhoff M, Vergnolle N, Young SH, Tognetto M, Amadesi S, Ennes HS, Trevisani M, Hollenberg MD, Wallace JL, Caughey GH, Mitchell SE, Williams LM, Geppetti P, Mayer EA, bunnett NW. Agonists of proteinase-activated receptor 2 induce inflammation by a neurogenic mechanism. *Nature Medicine* 2000; 6: 151–158.
 34. Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001; 429: 23–37.
 35. Vergnolle N, Wallace JL, Bunnett NW, Hollenberg MD. Protease-activated receptors in inflammation, neuronal signaling and pain. *Trends in Pharmacological Sciences* 2001; 22: 146–152.
 36. Vergnolle N, Bunnett NM, Sharkey KA, Brussee V, Compton SJ, Grady EF, Cirino G, Gerard N, Basbaum AI, Andrade-Gordon P, Hollenberg MD, Wallace JL. Proteinase-activated receptor-2 and hyperalgesia: a novel pain pathway. *Nature Medicine* 2001; 7: 821–826.
 37. Hoogerwerf WA, Zou L, Shenoy M, Sun D, Micci MA, Lee-Hellmich H, Xiao SY, Winston JH, Pasricha PJ. The proteinase-activated receptor 2 is involved in nociception. *J Neurosci* 2001; 21: 9036–9042.
 38. Fiorrucci S, Distrutti E. Role of PAR-2 in pain and inflammation. *Trends in Pharmacol Sci* 2002; 24: 153–155.
 39. Hoogerwerf WA, Shenoy M, Winston JH, Xiao SY, He Z, Pasricha PJ. Trypsin mediates nociception via the proteinase-activated receptor 2 : a potentially novel role in pancreatic pain. *Gastroenterology* 2004; 127: 883–891.
 40. 明石隆吉, 田中朋史, 清住雄昭, 吉田元樹, 伊藤清治, 尾田 恭, 相良勝郎, セバスティアオ宮崎. ERCP後膵炎の重症化予知指標としての膵性疼痛. *膵臓*2002; 17: 205–211.
 41. 明石隆吉, 清住雄昭, 神内克紀, 吉田元樹, 安達善充, 相良勝郎, セバスティアオ宮崎. ERCP 後膵炎の疼痛と全身性炎症反応症候群 (SIRS) 項目の有無について. *膵臓* 2003; 18: 192–198.
 42. 明石隆吉, 浜田知久馬. ERCP 後膵炎の膵性疼痛の発生機序とペインコントロール. *膵臓* 2005; 20: 1–9.

G. 研究発表

1. 論文発表, 別添

2. 学会発表

- 1) 清住雄昭, 明石隆吉. 東京ワークショップ 5 W5-15ERCP 関連膵炎予防法としての膵管ステント留置術. 第 73 回日本消化器内視鏡学会総会, 東京 2007 年 5 月 9–11 日
- 2) 清住雄昭, 明石隆吉. O-32, ERCP 後膵炎の重症化兆候としての腹痛. 第 38 回日本膵臓学会大会, 福岡 2007 年 6 月 28–29 日
- 3) 上田城久朗, 明石隆吉. ワークショップ 4, W4-10 膵管括約筋切開術後の膵管ステント留置術は術後のアミラーゼ値上昇を抑制する. 第 43 回日本胆道学会, 東京 2007 年 9 月 27–28 日
- 4) 上田城久朗, 明石隆吉, 清住雄昭. ワーク

ショップ 22, W22-11 ERCP 関連膵炎予防に対する
膵管留置術の有用性. 第 74 回日本消化
器内視鏡学会総会, 神戸 2007 年 10 月 18-21 日

研究発表 17 ～ 19 年

1. 論文発表, 別添

2. 学会発表

- 1) 陣内克紀, 明石隆吉. W 2-6 ERCP 関連膵炎の重症化機序とその予防法. 第 36 回日本膵臓学会大会, 東京 2005 年 7 月 28-29 日
- 2) 清住雄昭, 明石隆吉. W3-6 「胆石膵炎診断のファーストチョイスは? - ERCP と結石描出 -」 ワークショップ 3 直接胆道造影の適応 - MRCP および 3D - CT の限界. 第 41 回日本胆道学会学術集会, 岡山 2005 年 9 月 29-30 日
- 3) 清住雄昭, 明石隆吉, 相良勝郎. P1-06 「胆管炎の胆石膵炎の予後に与える影響について」 パネルディスカッション 1 急性胆道炎の診断と治療. 第 88 回日本消化器病学会九州支部例会 第 82 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 鹿児島 2006 年 11 月 17-18 日
- 4) 清住雄昭, 明石隆吉. ワークショップ 5 W5-15 ERCP 関連膵炎予防法としての膵管ステント留置術. 第 73 回日本消化器内視鏡学会総会, 東京 2007 年 5 月 9-11 日
- 5) 清住雄昭, 明石隆吉. O-32 ERCP 後膵炎の重症化兆候としての腹痛. 第 38 回日本膵臓学会大会, 福岡 2007 年 6 月 28-29 日
- 6) 上田城久朗, 明石隆吉. W4-10 ワークショップ 4 膵管括約筋切開術後の膵管ステント留置術は術後のアミラーゼ値上昇を抑制する. 第 43 回日本胆道学会, 東京 2007 年 9 月 27-28 日
- 7) 上田城久朗, 明石隆吉, 清住雄昭. W22-11 ワークショップ 22 ERCP 関連膵炎予防に対する膵管留置術の有用性. 第 74 回日本消化器内視鏡学会総会, 神戸 2007 年 10 月 18-21 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

重症急性膵炎に対する Plasma Dia-Filtration (PDF) の有用性の検討

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, 畑 和憲 (滋賀医科大学消化器内科学)

五月女隆男, 江口 豊 (滋賀医科大学救急集中治療医学)

【研究要旨】

重症急性膵炎は良性疾患であるにもかかわらず予後不良の転帰をたどることも少なくない。近年、重症急性膵炎の救命率向上に血液浄化法の重要性が認識されてきた。第一選択となる血液浄化法や開始時期については施設ごとに異なっているが、その目的は一貫しており、炎症性メディエーターを介した多臓器不全への進展予防である。Plasma Dia-Filtration (PDF)は血漿交換(PE)と血液濾過透析(HDF)を同時に施行することが可能な血液浄化法であり、敗血症や肝不全症例でその有効性が確認されている。PDFでは尿素窒素、クレアチニンなどの小分子量物質だけでなく、炎症性サイトカインを含む中分子量物質を除去する可能性があることから、重症急性膵炎に対する有効性が期待される。今回、多臓器不全合併の重症急性膵炎に対し血漿分離膜としてEvacure® EC-2Aを用いたPDFを施行し良好な経過をたどった症例を経験した。PDFの濾液側からみたIL-6とIL-8のクリアランスはおおの、約16ml/min, 約15ml/minであり、サイトカイン除去の観点からもPDFは優れた血液浄化法であると考えられた。

A. 研究目的

敗血症を含む多臓器不全症例に対する血液浄化法の目的は炎症性サイトカインをはじめとした炎症性メディエーターの除去にある。さらに、重症急性膵炎においては水分バランスの是正効果も求められる。これまでにCHDFが重症急性膵炎の際の多臓器不全への進展を抑制するといった報告があるが、サイトカイン除去の側面からすると不十分といえる。

われわれは、一本の血漿分離膜を用いることにより、血漿交換と血液濾過透析を同時施行可能な血液浄化法であるPDFを考案した¹⁾。重症急性膵炎に対するPDFの有用性については過去2年間の当報告書^{2,3)}を参照していただきたいが、予想以上の効果が得られた。適応は限定されるものの、PDFは元来、肝不全時の代用肝臓として開発が進められてきた。高ビリルビン血症の是正、凝固因子補充に焦点が当てられていたわけであるが、現在は水分バランス是正や高サイトカイン血症の是正にその目的を移しつつある。単純血漿交換と根本的に異なるのは、Evacure®

EC-2Aではカットオフ値を分子量6万程度に設定しているため、分子量の比較的大きなフィブリノーゲンやIgM, IgA, 補体などの有用物質が保持される点である。また、約8時間施行のPDFではアルブミンの篩係数は約0.3であり、25%アルブミン50mlの補充で十分な血清アルブミン値が維持できるうえ、FFP使用量も従来の単純血漿交換で用いる40単位の半分以下である15単位である。医療経済的にも優れており、重症急性膵炎に対する血液浄化法のひとつとして確立することを目的とする。

B. 研究方法

血漿分離膜としてクラレのEvacure® EC-2Aを使用した。これまでは対象症例として総ビリルビン値が5.0mg/dlを超える敗血症、重症急性膵炎症例に限定してきたが、今回の症例はPDF施行前の総ビリルビン値は2.84mg/dlであった。実際の操作方法是単純血漿交換をしながら中空糸の外側に灌流液を循環させ、補充液として肝障害があるときはFFP、ない場合は6%アルブミン