

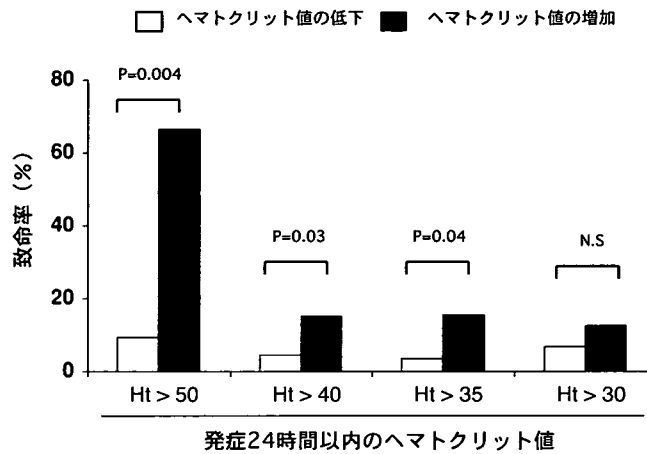


図4 重症急性膵炎患者のヘマトクリット値の増減別の致命率

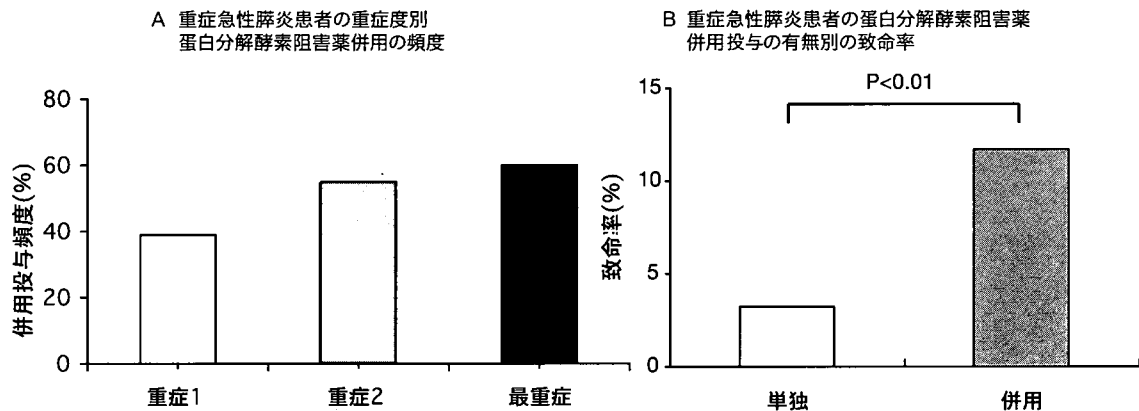


図5

は67%であり、ヘマトクリットが低下した症例(9.5%)に比べ有意に高かった(図4)。

2. 蛋白分解酵素阻害薬(静注)

蛋白分解酵素阻害薬と抗菌薬の動注療法が施行された症例を除外した重症急性膵炎445例中、417例(93.7%)で蛋白分解酵素阻害薬が静脈内投与(静注)されており、蛋白分解酵素阻害薬が静注された重症急性膵炎の致命率は蛋白分解酵素阻害薬が使用されなかった例に比べて低い傾向にあった(6.8% vs 10.3%, ns)。

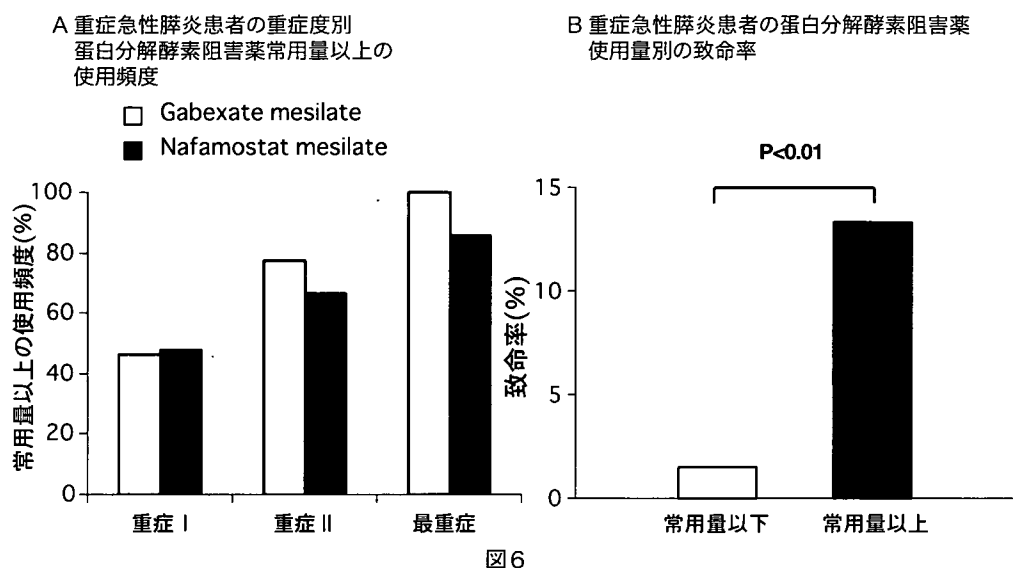
Gabxate mesilateは280例(67.1%)に用いられていたが、118例(28.3%)でulinastatinと併用されていた。Nafamostat mesilateは121例(29.0%)に用いられており、そのうち52例(12.5%)でulinastatinが併用投与されていた。Ulinastatinは185例(44.4%)に投与されていたが、ulinastatin単独使用は15例(3.6%)に過ぎなかった。蛋白分解酵素阻害薬の併用頻度は重症度順に増加しており、最重症では60%の症例で2種類の蛋白分解酵素阻害薬が投与されていた(図5A)。しかし、

gabexate mesilateあるいはnafamostat mesilateとulinastatinの併用例の致命率は非併用例に比べて有意に高かった(11.7% vs 3.2% $P<0.05$) (図5B)。

Gabxate mesilateが使用された重症Ⅰの53.7%、重症Ⅱの22.6%で、常用量(600mg以下)しか投与されていなかった。Nafamostat mesilateも重症Ⅰの52.1%、重症Ⅱの33.3%、最重症の14.3%で、常用量(60mg以下)しか使用されていなかった(図6A)。しかし、蛋白分解酵素阻害薬を常用量以上静注した症例の致命率は常用量静注した症例に比べ有意に高かった(13.3% vs 1.5% $P<0.05$) (図6B)。

D. 考察

重症急性膵炎の発症早期では血管透過性亢進や膠質浸透圧の低下により、細胞外液が膵周囲や後腹膜腔、腹腔、胸腔内に漏出し、有効循環血漿量著しく減少し、ショックを起こしたり、臓器虚血を惹起することから、十分量の輸液を



行ない、循環動態を安定させることが重要である^{1,2)}。本研究では、最重症の急性膵炎患者の生存例の輸液量は死亡例に比べ多かったし、重症Ⅱおよび最重症例に発症24時間以内に3L未満の輸液しか行なわなかった場合の致命率が高かったことから、発症早期の輸液量不足は致命的であると考えられる。一方、重症Ⅱおよび最重症で5L/日以上輸液された患者の致命率が3～5L/日輸液された場合より高かったのは、過剰な輸液が心不全および急性肺障害を惹起し、予後不良となった可能性も考えられる。膵炎発症後24時間以内に100mL/kg以上輸液して死亡した重症急性膵炎患者は全例が60歳以上であったことから、特に高齢者に対する輸液量の調節はバイタルサイン、尿量、中心静脈圧などを指標にして過不足ない輸液を行うことが重要である。

急性膵炎早期の血液濃縮が脾局所の微少循環不全を起こし、壊死性膵炎を惹起すると考えられている。急性膵炎患者の入院時のヘマトクリット値が44%以上あるいは入院時44%以下でも24時間以内にヘマトクリット値が低下しない患者は有意に壊死性膵炎および臓器不全に進展することが報告されている³⁾。本研究でも発症24時間以内のヘマトクリット値が50%以上で、輸液後の発症24～48時間後のヘマトクリット値が増加した患者の致命率は67%で、低下した患者(9.5%)に比べ高かったことから、急性膵炎発症早期に血液濃縮が認められ、輸液後も改善しない患者は脱水が改善していない可能性が高く、

予後不良であるので、循環動態の再評価や腸管循環不全などの他要因の検討を行いながら循環動態の改善を行う治療が必要である。

蛋白分解酵素阻害薬は活性化された膵酵素を抑制することから、膵炎の進展・増悪を阻止すると考えられている。今回の検討では重症急性膵炎患者の93.7%に蛋白分解酵素阻害薬が静注されていた。重症例にgabexate mesilate 900～4,000mg/日を持続点滴静注した場合に、急性膵炎の合併症の発症が抑制されると報告されている²⁾。また、急性膵炎治療指針においても⁴⁾、重症急性膵炎では播種性血管内凝固症候群(DIC)やショックを合併することが多く、それらに準じた用法・容量(gabexate mesilate:20～30 mg/kg/日、nafamostat mesilate 1.44～4.8 mg/kg/日)を使用することになっているが、今回の調査では重症例であるにもかかわらず、重症Ⅰの53.7%、重症Ⅱの22.6%で、gabexate mesilate投与量は600mg以下(常用量)であったし、nafamostat mesilateも重症Ⅰの52.1%、重症Ⅱの33.3%、最重症の14.3%で、常用量(60mg以下)しか使用されていなかった。蛋白分解酵素阻害薬が重症急性膵炎に対しても常用量しか用いられなかった理由と保健診療における急性膵炎に対する認可量が関係していると考えられる。

今回の調査で蛋白分解酵素阻害薬を常用量以上静注例やgabexate mesilateあるいはnafamostat mesilateとulinastatinの併用例の致命率が常用量静注例あるいは単独投与例に比べ有意に高

かった理由として、①重症例ほど蛋白分解酵素阻害薬が大量投与されていたこと、②重症例ほど蛋白分解酵素阻害薬併用投与の頻度が高かったことから、これらの症例が蛋白分解酵素阻害薬の大量投与を必要とするほど重症であり、予後不良となったと考えられた。

しかし、gabexate mesilate 900～4,000mg/日を持続点滴静注しても、急性膵炎の致命率が改善しなかったことも報告されており²⁾、今後、蛋白分解酵素阻害薬の投与量に関して前向き研究を行い検討していく必要がある。

E. 結論

重症Ⅱ以上の重症急性膵炎患者に3～5L/日輸液した患者の致命率が3L未満および5L/日以上輸液した患者より低かったことから、急性膵炎発症早期には循環動態の指標を参考にして適量の輸液を行うことが重要であるといえる。蛋白分解酵素阻害薬を常用量以上投与例と2種類の蛋白分解酵素阻害薬併用投与例の致命率が常用あるいは単独投与例に比べ有意に高かったのは、これらの症例がより重症であった結果と考えられるが、今後、蛋白分解酵素阻害薬が重症急性膵炎の予後を改善する前向き研究を行い検討していく必要がある。

F. 参考文献

1. エビデンスの基づいた急性膵炎の診療ガイドライン。急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会編。金原出版、東京 2003; 68-91.
2. Andriulli A, Leandro G, Clemente R, Festa V, Caruso N, Annese V, Lezzi G, Lichino E, Bruno F, Perri F. Meta-analysis of somatostatin, octreotide and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 237-245.
3. Browen A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2000; 20: 367-372.
4. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス。厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班。主任研究者 大槻 眞編。アークメディア、東京 2005; 10-22.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 木原康之, 大槻 眞. 消化器病学の進歩 2005 —モノグラフ—荒川 泰行(編集)「厚生省重症度判定基準(1997年)の問題点—重症急性膵炎全国調査からの解析—」メディカルレビュー社、東京 2005; pp140-143.
- 2) Otsuki M, Hirota M, Arata S, Koizumi M, Kawa S, Kamisawa T, Takeda K, Mayumi T, Kitagawa M, Ito T, Inui K, Shimosegawa T, Tanaka S, Kataoka K, Saisho H, Okazaki K, Kuroda Y, Sawabu N, Takeyama Y, The Research Committee of Intractable Diseases of Pancreas. Consensus of primary care in acute pancreatitis in Japan. *World Journal of Gastroenterology* 2006; 12: 3314-3323.
- 3) 木原康之, 大槻 眞. 全国疫学調査および特定疾患医療費受給者証の新規受給者を対象とした実態調査からの解析. *肝胆膵* 2005; 51: 1029-1032.
- 4) 大槻 眞, 小泉 勝, 伊藤鉄英, 下瀬川徹. 急性膵炎—重症化の過程 臨床例の解析から. *肝胆膵* 2005; 51: 1057-1062.
- 5) 大槻 眞, 木原康之. 急性膵炎における初期輸液. *医薬の門* 2006; 46: 274-277.
- 6) 木原康之, 大槻 眞. 急性膵炎の疫学—全国調査から. *治療学* 2006; 40: 1039-1041.
- 7) 大槻 眞. 難治性膵疾患の克服を目指して—厚生労働省特定疾患重症急性膵炎の現状と課題—*日本消化器病学会雑誌* 2007; 104: 1-9.
- 8) 木原康之, 大槻 眞. 急性膵炎診療の実態—厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班の前項調査からの解析—. *日本腹部救急医学会雑誌* 2007; 27: 459-462.

2. 学会発表

- 1) 木原康之, 田口雅史, 大槻 眞. 重症急性膵炎の合併症に対する治療法の現状—重症急性膵炎全国疫学調査からの解析. 第47回日本消化器病学会大会, 神戸 2005年10月5-7日
- 2) Kihara Y, Otsuki M, and The Research Committee on Intractable Diseases of the Pancreas. Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. The 36th Annual

Meeting of the American Pancreatic Association
Chicago, Illinois November 3-4, 2005

- 3) 木原康之, 大槻 眞. 急性膵炎全国疫学調査. 第42回日本腹部救急医学会総会, 東京 2006年 3月 9-10日
- 4) 木原康之, 田代充生, 大槻 眞. 急性膵炎重症化の危険因子. 第 92 回日本消化器病学会総会, 北九州 2006 年 4 月 20-22 日
- 5) 大槻 眞. 難治性膵疾患の克服を目指して第 92 回日本消化器病学会総会, 北九州 2006 年 4 月 20-22 日
- 6) 木原康之, 田口雅史, 田代充生, 大槻 眞. 重症急性膵炎治療における輸液の実態—重症急性膵炎全国疫学調査からの解析—. 第 93 回日本消化器病学会総会. 青森 2007 年 4 月 19-21 日
- 7) 木原康之, 田代充生, 大槻 眞. 急性膵炎重症化の危険因子. 第 38 回日本膵臓学会大会, 福岡 2007 年 6 月 28-29 日
- 8) Kihara Y, Tashiro M, Otsuki M, The Research Committee on Intractable Diseases of the Pancreas. Incidence rate of acute pancreatitis and prevalence rate of chronic pancreatitis in Japan. Asian Pacific Digestive Week 2007. Kobe October 15-18, 2007

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

膵局所動注療法の適応、開始時期および施行期間に関する 再評価と新たな指針作成

研究報告者 片岡慶正 京都府立医科大学大学院消化器内科学 准教授

共同研究者

大槻 眞，木原康之（産業医科大学消化器・代謝内科）

阪上順一（京都府立医科大学大学院消化器内科学），下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

武田和憲（国立病院機構仙台医療センター外科），伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）

竹山宜典（近畿大学医学部外科肝胆膵部門），乾 和郎（藤田保健衛生大学第二教育病院内科）

北川元二（名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科），古屋智規（市立秋田総合病院外科）

田中滋城（昭和大学医学部第二内科），佐田尚宏（自治医科大学鏡視下手術部，消化器・一般外科）

内田尚仁（香川大学医学部消化器・神経内科），広田昌彦（熊本大学大学院消化器外科学）

明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター）

【研究要旨】

動注療法の再評価を含めて適正な適応、開始時期、施行期間の明確化を目的に、わが国ではじめての急性膵炎全国前向き調査研究(2006年3月1日～2007年2月28日、本研究班構成メンバー施設およびその関連施設を対象)を実施した。集計された急性膵炎2004例中、動注療法が施行された26例について綿密な解析を行った。同時に2004年急性膵炎全国疫学調査(層化無作為抽出法)で集計された急性膵炎1,779例中動注療法が施行された139例の解析結果を合わせて検討した。今回の前向き研究における動注施行例の検討では、全例造影CTで正確な造影不良域の診断を含めた膵局所重症度の評価(CT grade診断)が行われており、しかも全身性重症度判定としての重症度スコアから全例が重症例であった。従来の動注療法全国調査報告と比較して、軽症・中等症は含まれていないのにもかかわらず、今回の動注例の致命率が11.5% (3/26)と最も低かった。動注開始前後でのCT gradeと重症度スコアの有意な改善とともに疼痛の軽減効果が認められ、膵局所制御から全身性の重症化阻止効果が確認された。すなわち、厳密な適応と早期開始時期の決定により、さらに致命率を改善させる可能性の高いことが判明した。今回の成果から、適切な動注療法の適応と開始時期および施行期間に関する診療指針を以下のように示した。すなわち、発症早期での造影CT評価による膵実質の明らかな造影不良域(膵全体の1/3以上)を示す例が動注療法の適応として妥当であり、開始時期は発症から2～3日以内、施行期間は5日間が適切であると結論された。

A. 研究目的

蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬の膵局所持続動脈内注入療法(以下、動注療法)はわが国で開発された治療法¹⁾であり、今日の重症急性膵炎診療の場において、その臨床的有用性は広く認知されている。「エビデンスに基づいた急性膵炎診療ガイドライン」²⁾(2007年)では、動注療法は推奨度C1とされ、「急性膵炎における初期診療のコンセンサス」³⁾(2005年)での診療指針にも、高次医療機関における特殊治療法の一つとして動

注療法の位置付けが明確化された。さらに、急性膵炎重症度スコア2点以上が搬送基準^{2,3)}として啓蒙されていることから、今後ますます動注療法の普及が予想されるが、本治療法の適応、開始時期あるいはその治療成績に施設間格差のあることが明らかになってきた⁴⁾。動注療法の目的は急性膵炎患者の救命にあるが、動注という局所治療により膵虚血～膵壊死の進展抑制と感染性膵壊死の発症阻止による膵局所制御から、全身性重症化～致命的経過への進展阻止が主目

表1 動注療法の年次別全国調査(難治性膵疾患に関する調査研究班)

報告年度 報告者	対象	期間	動注例数	内訳	致死率
平成9年度(1997) 松野 ⁸⁾	全国基幹病院を中心とするアンケート調査	～1997年12月までの症例	196例	重症急性膵炎(浮腫性29例, 壊死性166例, 不明1例)	17.9%
平成12年度(2000) 松野 ⁹⁾	班研究構成メンバー関連施設	1995年～1998年症例	92例	重症75例, 軽症・中等症17例	18.5%
平成13年度(2001) 松野 ¹⁰⁾	班研究構成メンバー関連施設	1999年～2001年症例	104例	浮腫性14例, 壊死性90例(stage2;53例, stage3;29例, stage4;19例)	17.3%
平成17年度(2005) 片岡・大槻 ⁴⁾	全国調査 層化無作為抽出法	2003年1月～12月1年間症例	139例	重症95例, 軽症・中等症40例, 重症度不明4例	12.9%
平成19年度(2007) 片岡 ¹¹⁾	班研究構成メンバー関連施設	2006年3月～2007年2月症例	26例	重症26例(CTグレードV 12例, IV 12例, III 2例, CT造影不良域有24例:無2例)	11.5%

的である。救命第一に動注療法に対する期待度の大きさから、軽症例に対する不必要な実施や一方では開始の遅すぎる完成された多臓器機能不全状態の重症例に対する動注療法の必要性和適切な実施について見極めの時期にきている。本来、動注療法のRCT (randomized controlled study)が望まれながらも、重症急性膵炎診療においては生死に関わるRCTの実施は人道的見地からも困難な状況⁵⁾にあり、本研究班では2006年3月～2007年2月の1年間において、わが国ではじめての厳密なprospective studyを実施した。その結果をふまえて今回、動注療法の適応、開始時期、実施方法ならびに施行期間を再評価し、適切な指針作成を目的とした。

B. 研究方法

以下の3つの研究方法により、動注療法の適応、開始時期、実施方法、施行期間を解析・検討し、動注療法の再評価と新たな治療指針作成を行った。

研究1. 2004年急性膵炎全国疫学調査⁶⁾ (2003年1月1日～同年12月31日発症例、層化無作為抽出法)で集計された急性膵炎1,779例中動注療法が施行された139例の解析を行った。

研究2. 本研究班構成メンバー施設およびその関連施設における急性膵炎全国前向き調査研究(2006年3月1日～2007年2月28日)を実施した。FileMaker Developerによるランタイムアプリ

ケーション形式で作成した急性膵炎調査票データベースCDを作成のうえ、前もって班研究構成メンバーに配布した^{4,7)}。2007年3月までに調査票の回収にて集計された急性膵炎204例について解析した。その中で、動注療法が施行された26例について、発症時から動注開始までの期間、膵壊死の評価を含めたCT grade、全身性の重症度スコア、動注実施内容と施行期間、入院治療期間、転帰と予後解析について解析を行うとともに、動注施行前後のCT gradeおよび重症度の変化を解析した。同時にCT grade層別化検討から動注例と非動注例の重症度スコアと予後についても検討し、動注療法の再評価を行った。

研究3. 本研究班にて2005年刊行された「急性膵炎における初期診療のコンセンサス」の新たな改訂作業グループにおいてEBMとexpert opinionを統合した動注療法のあり方と指針について検討を行った。

(倫理面への配慮)

臨床調査は、すでに主任研究者(大槻 眞)の所属する産業医科大学倫理委員会の承認を受けている(承認番号:第03-15号)。調査は「疫学研究に関する倫理指針」(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第1号)に従い施行した。とくに調査票の患者氏名はイニシャルで記載し、個人情報保護に努めた。

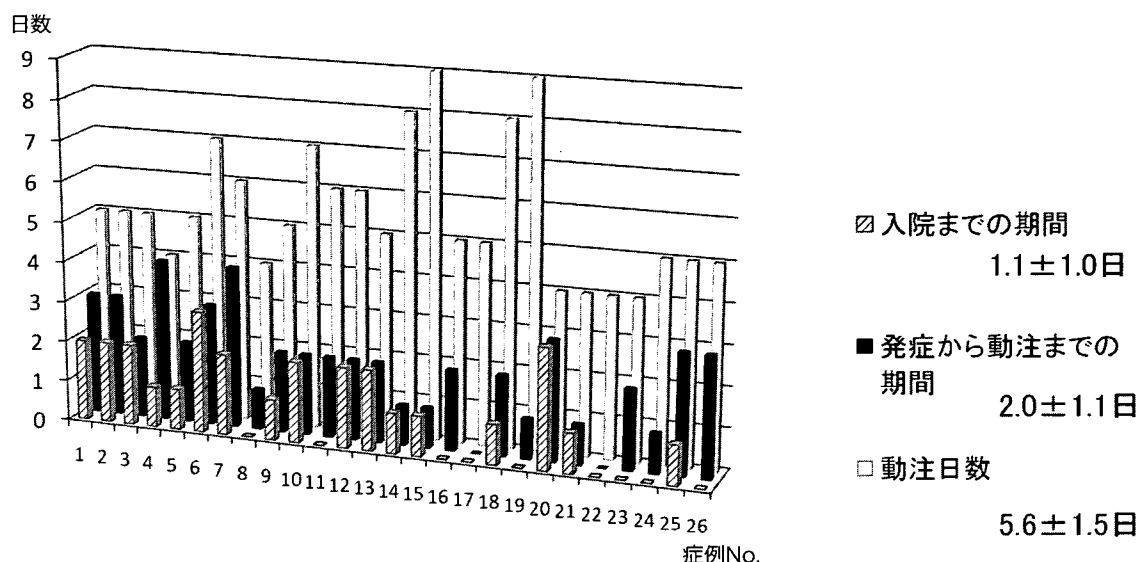


図1 2006～2007年急性膵炎全国前向き調査研究における動注療法施行26例の発症から入院までの期間、発症から動注開始までの期間および動注施行日数

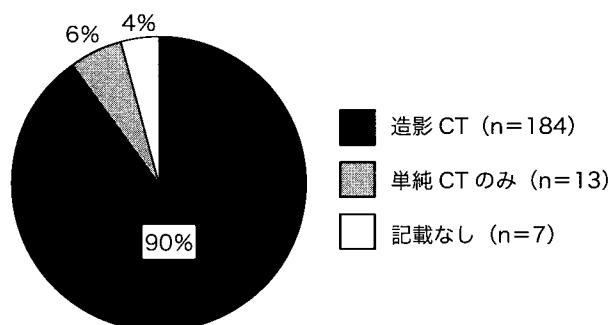


図2 2006～2007年急性膵炎全国前向き調査研究での登録症例204例における発症から48時間以内の造影CT施行の実態

C. 研究結果

研究1. 2004年急性膵炎全国疫学調査で集計された急性膵炎1,779例中動注療法が施行された139例では121例(87.1%)が救命され、致命率12.9%と以前の年次別全国調査成績^{8～10)}の中では最も優れた結果であった(表1)。動注療法開始時の重症度スコアについて解析した結果、139例中95例が重症度スコア2点以上で最大18点の重症例であった。しかし一方では、重症度スコア0～1点の軽症・中等症の40例(28.8%)にも動注療法が施行されている実態が判明し、適応拡大での実施状況が明らかとなった⁴⁾。動注開始日については発症後3日以内の早期開始例が76.3% (106/139)を占めたが、8日目以降に開始されていた症例も10例以上あった。動注施行期間は5日間が最も多く5～7日間が主体であったが、24.5% (34/139)では1週間を超えて動注療

法が実施されていた。この調査では欠損値も多く膵局所重症度の解析が困難であり、適応がどこに置かれているのか、あるいは施設間での相違点については明らかにできなかった。結果として、後ろ向き調査研究の限界と同時に動注療法のニーズ増加と適応拡大での実施実態が明らかとなった。本治療法の適応、開始時期などについて適切な指針作成が急務と考えられ、本研究班構成メンバーによる厳密な前向き調査研究を行うこととした⁷⁾。

研究2. 2006年3月から1年間に実施した急性膵炎全国前向き調査研究で集計できた204症例(32施設34診療科)の中で動注療法施行症例は26例であった。全例が重症例で、動注療法開始時の重症度スコアは 6.1 ± 3.1 点(mean ± SD, 最小3～最大12点)であった。発症から動注開始までの期間は 2.0 ± 1.1 日(最短0日～最長4日)、動注施行期間は 5.6 ± 1.5 日(4～9日)であった(図1)。今回の204例では発症から48時間以内の膵局所重症度判定として、「記載なし」7例を除き、197例(96.6%)にCT診断が実施され、単純CTのみが13例で、残り184例において造影CT診断が適応されていた(図2)。すなわち、造影CTの実施は「記載なし」を含めて90.2% (184/204)に、CT施行例全体として93.4% (184/197)の極めて高率に実施されている実態が明らかとなった。動注例では全例に動注開始前に造影CTによる膵局所病変の評価が行われていた。造影不良域を膵

表2 CT gradeの層別化からみた動注群と非動注群の重症度スコアと平均年齢

動注例	CT grade	例数	死亡	生存	重症度スコア	年齢平均
	V	12	2	10	6.23 ± 3.4	51.8 ± 16.4
	IV	13	1	12	4.3 ± 2.9	49.9 ± 14.6
	Ⅲ	1	0	1	4.0 ± 2.8	56.5 ± 23.3
非動注例	CT grade	例数	死亡	生存	重症度スコア	年齢平均
	V	5	0	5	3.4 ± 2.9 ^{a)}	64.6 ± 12.9
	IV	41	2	39	1.3 ± 1.7 ^{b)}	59.3 ± 17.7
	Ⅲ	61	1	60	1.3 ± 1.6 ^{c)}	59.4 ± 17.4

a) p=0.1239, b) p<0.0001, c) p=0.0274

同一CT gradeにおける動注群と非動注群の群間比較

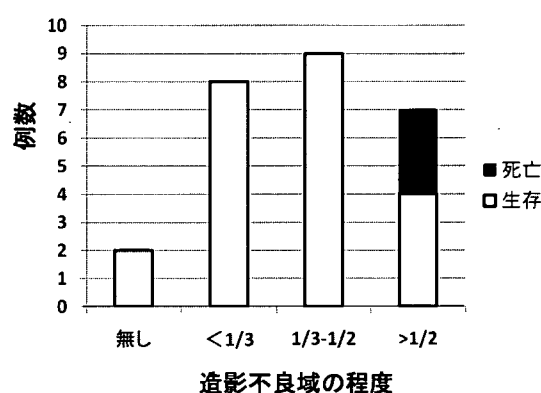
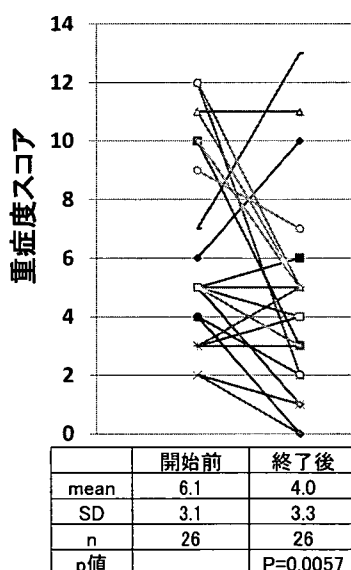


図3 動注療法施行26例における動注開始前の造影CTによる造影不良域の評価

a. 動注開始前後の重症度スコアの変化



b. 動注開始前後のCT gradeの変化

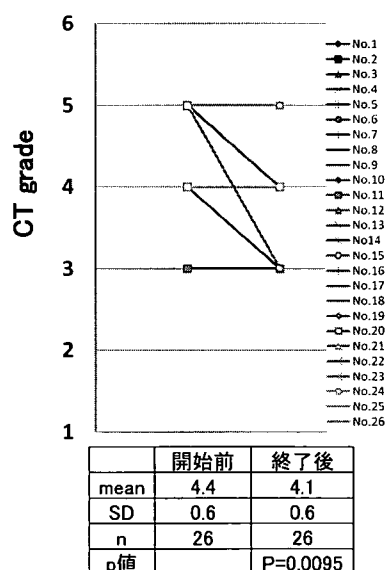


図4 動注療法の効果判定—開始前と終了後における重症度スコア(a)とCT grade (b)の評価

全体の<1/3, 1/3～1/2, >1/2に区分して検討したが、造影不良域の有:無の割合は24:2(図3), CT grade V, IV, Ⅲはそれぞれ12, 13, 1例であった(表2)。

動注前後での変化を重症度スコアについて検討した結果(図4a), 6.1±3.1点から4.0±3.3点

へと有意に低下しており、個々の症例で低下: 不変: 上昇は19:3:4であった。CT gradeはそのグレードを数値化して計算した評価で検討すると、動注前後で4.4±0.6点から4.1±0.6点へ低下し、個々の症例で低下: 不変: 上昇は19:7:0と多くの例で改善していた(図4b)。動注終

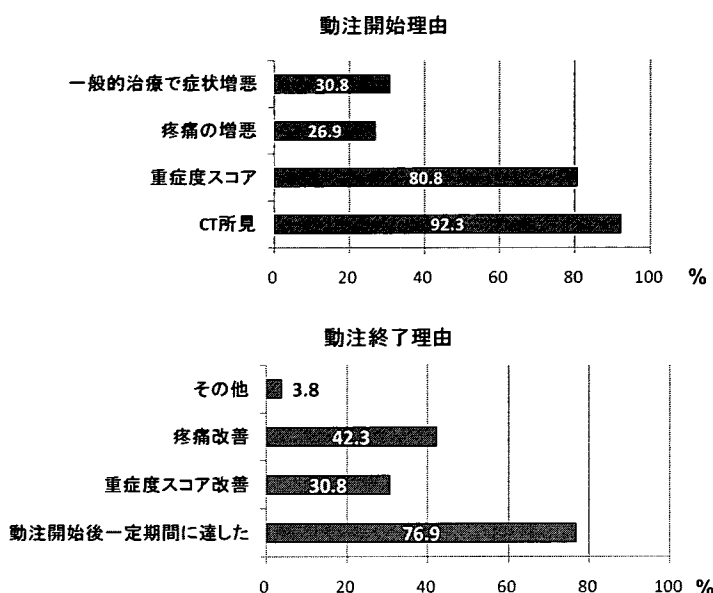


図5 動注療法開始理由と終了理由(担当医師の判断, 重複を含む)

表3 急性膵炎全国前向き調査研究症例204例の重症度別内訳と動注療法施行の有無別にみた転帰

重症度スコア	重症度分類	例数	動注例	非動注例
9点以上	重症Ⅱ	6 (2)	6 (2)	0
5～8点	重症Ⅰ	22 (3)	10 (1)	12 (2)
2～4点	重症Ⅰ	47 (1)	10 (0)	37 (1)
1点	中等症	52 (0)	0	52 (0)
0点	軽症	64 (0)	0	64 (0)
不明	不明	13 (0)	0	13 (0)
計		204(6)	26 (3)	178 (0)

()内は, 死亡例数を示す

了理由の一つとして明らかな疼痛の改善が11例(42.3%)で認められた(図5)。

動注例と非動注例でのCT grade層別化での重症度スコアの検討では, 動注群: 非動注群のCT grade V, IV, IIIの平均はそれぞれ6.2: 3.4, 4.3: 1.3, 4.0: 1.3であり, 同じCT gradeでも重症度スコアが高い症例で動注が行われていた(表2)。動注施行例での死亡例は3例(致命率11.5%)であったが, いずれも動注施行前の重症度スコア8点以上の重症例(重症Ⅱ2例, 重症Ⅰ1例)で, 3例とも造影不良域>1/2の明らかな壊死性膵炎であった。非動注例での死亡例は3例で, 3例ともstage2 (重症Ⅰ)であった(表3)。今回の急性膵炎全国前向き研究においては, 軽症64例, 中等症52例を含む急性膵炎204例全体での致命率は2.9% (死亡例は6例)であった。

わが国で初めての動注療法を含めたprospec-

tive studyの結果, 発症から48時間以内の造影CTで膵実質に明らかな造影不良域を示す例で, 発症から2～3日以内の動注療法開始, 5～6日間の持続動注の施行期間にて, 疼痛の軽減効果とともにCT gradeの改善と重症度スコアの明らかな改善, さらに致死率の低下が認められ, 膵局所制御から全身性の重症化阻止効果が確認された¹¹⁾。

研究3. 上記研究1および2の成果と従来からの動注療法に関する全国調査報告を基礎に, 本研究班による「急性膵炎における初期診療のコンセンサス」の新たな改訂作業グループにおいてEBMとexpert opinionを統合した動注療法の指針作成について検討を行った。その結果, 以下のように「動注療法の診療指針」を提議した(表4)。

【目的】: 蛋白分解酵素阻害薬と抗菌薬を膵局

表4 動注療法の新たな指針

腓局所持続動注療法の診療指針(2007年)	
目的:	蛋白分解酵素阻害薬と抗菌薬を腓局所に持続動注することにより、活性化腓酵素抑制、抗凝固作用から微小血栓による腓の循環障害制御、腓壊死への進展抑制、その後の感染性腓壊死の発症阻止が治療効果として期待でき、すなわち、腓および腓周囲組織の炎症の早期沈静化による腓局所制御から全身性の重症化阻止が動注療法の主目的である。
適応:	腹部造影CT検査で腓実質に明らかな造影不良域(腓の虚血または壊死)がみられる例で、腓の造影不良域が腓全体の1/3以上示す例が適応として妥当である。
開始時期:	発症から48時間以内の造影CTで明らかな造影不良域を示す例では、発症から2～3日以内に開始することが推奨される。
施行期間:	通常、5日間が妥当である。症状・経過によってはさらに数日継続することもある。
留意点:	急性腓炎に対する動注療法は現在のところ保険適応がない。本療法の実施に際しては、患者・家族に十分な説明を行った上での同意取得が必要である。

(厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性腓疾患に関する調査研究班, 2007年)

所に持続動注することにより、活性化腓酵素抑制、抗凝固作用から微小血栓による腓の循環障害制御、腓壊死への進展抑制、その後の感染性腓壊死の発症阻止が治療効果として期待でき、すなわち、腓および腓周囲組織の炎症の早期沈静化による腓局所制御から全身性の重症化阻止が動注療法の主目的である。【適応】: 腹部造影CT検査で腓実質に明らかな造影不良域(腓の虚血または壊死)がみられる例で、腓の造影不良域が腓全体の1/3以上示す例が適応として妥当である。【開始時期】: 発症から48時間以内の造影CTで明らかな造影不良域を示す例では、発症から2～3日以内に開始することが推奨される。【施行期間】: 5日間が妥当であり、症状・経過によってはさらに数日継続することもある。【標準的施行法】: CTで評価された造影不良域の腓を灌流する動脈内に大腿動脈から挿入したカテーテル(4～5Fr.)を留置し、nafamostat mesilate (FUT)をDICに準ずる投与量(通常、一日あたり240mg)で5%糖液に溶解し、持続注入ポンプを用いて、24時間持続的に動注する。FUTの代わりにgabexate mesilate (FOY)を用いる場合もある。抗菌薬は、抗菌スペクトラムが広く、腓組織への移行性のよいカルバペネム系を用いる。通常、生理食塩水100mLに溶解したimipenem 0.5gを1時間程度で動注する。これを1日2回施行する。【留意点】: 急性腓炎に対する動注療法は現在のところ保険適応がない。本療法の実施に際しては、患者・家族に十分な説明を行った

上での同意取得が必要である。

D. 考察

今回、班研究構成メンバーの施設を中心として実施した急性腓炎全国前向き調査研究の結果、動注療法施行例での致命率は11.5%と以前の全国調査結果報告(1997年度196例中17.9%⁸⁾, 2000年度92例中18.5%⁹⁾, 2001年度104例中17.3%¹⁰⁾, 2004年度139例中12.9%⁴⁾)に比してさらに改善していた(表1)。しかも、今回の成績は症例数が少ないものの、全例が重症例であり、造影CT評価での厳密な適応判断に基づいて実施されていた状況を考慮すれば優れた結果である。従来の動注症例には重症度スコア0～1点の軽症・中等症が少なからず含まれていたこと^{4,9)}, 単純CTにより腓局所病変、特に腓壊死の評価が不明瞭であったこと、動注開始時期や施行期間が一定でなかった点⁴⁾など、その成績の解釈にはさまざまなbiasを考慮する必要性があった。その中で2004年度急性腓炎全国疫学調査(層化無作為抽出法)でも明らかになったように、動注療法は一般病院を含めてその実施が広く普及しつつある現状と救命第一という名目のもとに拡大解釈と適応拡大されている実態が明らかになった。動注施行例における年次別致命率低下の一つには、その背景として軽症・中等症例への実施にある可能性も否定できなかった⁴⁾。すなわち、早期に施行したから致命率が下がったのか、施行する必要性がない症例にまで適応された結果

であるのか、一方では、開始時期を逸した重症例への適応の実態もあり、動注療法の施行には克服すべき課題が多々あった。同時に、動注開始の適応について、腓局所の重症度に基づいた判断なのか、あるいは全身性重症度からの判断によるものか、判然としない実態と施設間による適応基準の不明瞭性も問題視されてきた。腓局所制御を目的とする動注療法の適応決定について、従来は単純CTによる重症度判定評価が主体で早期腓壊死診断の困難性も大きな課題であった³⁾。しかし、今回の前向き調査研究で明らかになったように、腓壊死～腓虚血の評価を含めた腓局所重症度診断は、90%以上の症例において造影CTを用いたより正確な診断が行われるようになっている。本研究班におけるこの3年間研究で同時進行した「急性腓炎重症度判定基準の改訂作業WG」での新たな造影CTによる新たな重症度判定基準作成と相まって、今後は各施設において造影CTを用いたより正確な判定のもとに動注の選択が行われるものと期待される。保険適応がいまだになく、時代の潮流に適合した指針が不明確なこの時期に、動注療法の新たな指針作成を示すことは、重症急性腓炎の救命率向上対策として、またわが国の難病克服事業として重要な意義がある。

従来から発症早期の腓壊死の的確な診断に基づいた発症早期からの動注療法の有効性が推測されてきたが、実際には施設間格差や搬送時期の問題から動注に関する十分なEBMが得られない問題点があった。それでも救命目的第一に動注療法の選択が一人歩きし、その適応と開始時期、施行期間に拡大解釈される傾向があり、全国調査を繰り返しても多くの欠損値やデータ不備から統計処理が不十分な点もあった。今回、全例早期から造影CTでの的確な診断が行われ、発症時から入院時さらには動注開始時の重症度スコア、CT gradeに加えて動注終了時のデータを含めて、十分な解析可能な前向き研究ができた。短期間、限定施設のために解析症例数は従来の全国調査に比して少ないが、欠損値が少なく適切な層別化解析可能なデータベースが得られ、動注療法の的確な指針作成には十分なEBMとなりうる。今回示した動注療法の新たな指針

表5 2006-2007年急性腓炎prospective study参加施設

No.	施設名	診療科
1	札幌厚生病院	第二消化器科
2	恵み野病院	第2内科
3	市立秋田総合病院	外科
4	東北大学	消化器内科
5	国立病院機構仙台医療センター	外科
6	国立病院機構仙台医療センター	消化器科
7	自治医科大学	消化器外科
8	昭和大学	消化器内科
9	都立駒込病院	内科
10	信州大学	消化器内科
11	藤田保健衛生大学	消化器内科
12	坂文種報徳會病院	消化器内科
13	朝日大学附属村上記念病院	内科
14	湖北総合病院	内科
15	東近江市立能登川病院	内科
16	東近江市立蒲生病院	消化器内科
17	京都府立医科大学	消化器科
18	京都府立与謝の海病院	消化器科
19	市立福知山市民病院	内科
20	綾部市立病院	消化器内科
21	公立南丹病院	消化器科
22	亀岡市立病院	内科
23	愛生会山科病院	内科
24	堀川病院松下記念病院	消化器科
25	JR大阪鉄道病院	消化器内科
26	関西医科大学附属枚方病院	消化器内科
27	香川大学	消化器・神経内科
28	高知大学	消化器内科
29	産業医科大学	消化器・代謝内科
30	門司労災病院	消化器科
31	九州大学	病態制御内科
32	熊本大学	消化器外科
33	熊本地域医療センター	内科
34	熊本地域医療センター	外科

の下での適正な実施が望まれ、さらなる救命率向上と確かなEBMの蓄積が期待される。同時に、発症早期からの造影CT診断と的確な重症度スコア判定により、動注療法をはじめとする高次医療機関への搬送基準の普及と地域における拠点整備が、さらなる難病・救命対策として重要である。

E. 結論

動注療法の再評価を含めてその的確な適応、開始時期、施行期間の明確化を目的に、わが国で初めての全国規模での綿密なprospective studyを実施し、その結果を踏まえて動注療法の指針作成を行った。発症から48時間以内の造影CT

で膵実質に明らかな造影不良域(膵の虚血もしくは壊死)の早期診断の下に、発症から2～3日以内の動注療法開始と5～6日間の持続動注の施行期間にて、疼痛の軽減効果とともに重症度スコアの明らかな改善が認められた。

動注開始前後の造影不良域の評価を含めたCT gradeならびに重症度スコアの解析から、動注という膵局所制御治療法により全身性の重症化阻止効果、その結果として致命率低下の治療的意義が確認された。従来の報告に比して、厳密な適応と早期開始時期の決定により、従来の成績に比してさらに致命率の改善が認められたことから、今回示した診療指針を参考にした動注療法の実施が望まれる。

(追記)本研究の実施、症例データ集計に関しては当該症例の担当医師の多大な時間と労力と必要とした。1年間で急性膵炎204例、うち動注症例26例について綿密なデータ解析が可能であり、わが国ではじめての全国規模でのprospective studyの結果、動注療法の再評価と適切な治療指針の作成が可能であった。本研究に参画していただいた施設ならびに担当の先生方に深謝いたします。

F. 参考文献

1. Takeda K, Matsuno S, Sunamura M, Kakugawa Y. Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotics in acute necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1996; 171: 394-398.
2. 急性膵炎の診療ガイドライン第2版作成出版委員会編. 第八章 急性膵炎の治療. 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, 東京 2007; pp91-112.
3. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス作成委員会. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班編. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス. アークメディア, 東京 2005; pp4-25.
4. 片岡慶正, 大槻 眞, 木原康之, 下瀬川徹, 武田和憲, 竹山宜典, 成瀬 達, 伊藤鉄英, 乾和郎, 細谷 亮. 重症急性膵炎における動注療法の適応と開始時期, 施行期間の検討と今後のProspective studyについて. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成 17 年度総括・分担研究報告書 2006; 45-49.
5. 武田和憲, 松野正紀, 浦 英樹, 柴田 聡, 下瀬川 徹, 石橋忠司, 今村幹雄, 望月英隆, 高田忠敬, 白鳥敬子, 跡見 裕, 山口 晋, 早川哲夫, 伊佐地秀司, 片岡慶正, 竹山宜典, 坂本照夫, 切田 学, 古屋智規. 施設共同研究による急性壊死性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬の膵局所動注療法の有用性に関する検討. 胆と膵 2007; 28: 967-972.
6. 大槻 眞, 木原康之. 急性膵炎全国疫学調査. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班. 平成 14 年度～16 年度総合研究報告書. 2005; 31-39.
7. 片岡慶正, 大槻 眞, 木原康之, 下瀬川徹, 武田和憲, 竹山宜典, 成瀬 達, 伊藤鉄英, 乾和郎, 北川元二, 安田健治朗, 坂田育弘, 古屋智規. 難治性膵疾患に関する調査研究班分担研究者・研究協力者. 重症急性膵炎における動注療法の適応と開始時期, 施行期間の検討. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成 18 年度総括・分担研究報告書 2007; 37-40.
8. 松野正紀, 小川道雄, 渡辺伸一郎, 跡見 裕, 武田和憲. 重症急性膵炎に対する膵酵素阻害剤・抗生物質持続動注療法の施行状況, 効果についての調査. 厚生省特定疾患難治性膵疾患分科会 平成 9 年度研究報告書 1998; 29-39.
9. 松野正紀, 跡見 裕, 早川哲夫, 下瀬川徹, 高田忠敬, 田代征記, 小川道雄. 重症急性膵炎に対する動注療法施行症例集計. 厚生省特定疾患難治性膵疾患に関する調査研究班 平成 12 年度研究報告書 2001; 39-42.
10. 松野正紀, 跡見 裕, 早川哲夫, 下瀬川徹, 高田忠敬, 田代征記, 小川道雄. 重症急性膵炎に対する動注療法の治療効果—1999～2001 年症例の調査報告—. 厚生省特定疾患難治性膵疾患に関する調査研究班 平成 13 年度研究報告書 2002; 69-73.
11. 片岡慶正, 大槻 眞, 木原康之, 阪上順一, 下瀬川徹, 武田和憲, 伊藤鉄英, 乾 和郎, 古屋

智規, 田中滋樹, 佐田尚宏, 内田尚仁, 広田昌彦, 明石隆吉. 膵局所動注療法の適応, 開始時期および施行期間の検討—急性膵炎全国前向き調査研究からの解析. 厚生省特定疾患難治性膵疾患に関する調査研究班 平成 19 年度総括・分担研究報告書 2008; 44–51.

基準の改訂」についての公聴会, 北九州 2006 年 4 月 20 日

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 武田和憲, 松野正紀, 浦 英樹, 柴田 聡, 下瀬川徹, 石橋忠司, 今村幹雄, 望月英隆, 高田忠敬, 白鳥敬子, 跡見 裕, 山口 晋, 早川哲夫, 伊佐地秀司, 片岡慶正, 竹山宜典, 坂本照夫, 切田 学, 古屋智規. 施設共同研究による急性壊死性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬の膵局所動注療法の有用性に関する検討. 胆と膵 2007; 28: 967–972.
- 2) Otsuki M, Hirota M, Arata S, Koizumi M, Kawa S, Kamisawa T, Takeda K, Mayumi T, Kitagawa M, Ito T, Inui K, Shimosegawa T, Tanaka S, Kataoka K, Saisho H, Okazaki K, Kuroda Y, Sawabu N, Takeyama Y. The Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Consensus of primary care in acute pancreatitis in Japan. World J Gastroenterol 2006; 12: 3314–3323.
- 3) Kataoka K. Specialized nutrition support corresponding to pathophysiological changes in acute and chronic pancreatitis. J Kyoto Pref. Univ. Med. 2006; 115: 625–647.
- 4) 阪上順一, 片岡慶正, 十亀義生, 光吉蘭子, 伊原憲子, 金光大石, 小嶋敏誠, 高田龍介, 元好朋子, 伊藤令子, 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: 新しい判定基準案から院内予測死亡率を導く理論式作成の試み. 消化器科 2006; 43: 180–184.

2. 学会発表

- 1) 片岡慶正, 阪上順一. 内科よりみた重症急性膵炎診療の現状と今後の課題. パネルディスカッション「重症急性膵炎」. 第 33 回日本集中治療医学会学術集会, 大阪 2006 年 3 月 2 日
- 2) 片岡慶正. 重症度判定基準における造影 CT Grade 分類. 「急性膵炎診断基準・重症度判定

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

消化管内除菌，経腸栄養の方法と開始時期の検討

研究報告者 竹山宜典 近畿大学医学部外科肝胆脾部門 准教授

共同研究者

大槻 眞，木原康之（産業医科大学消化器・代謝内科）

【研究要旨】

重症急性膵炎治療における至適腸管対策の探索を目的とし，2003年度の急性膵炎全国調査のデータから，選択的消化管除菌(selective digestive decontamination: SDD)と経腸栄養(enteral nutrition: EN)の実態を解析したところ，重症急性膵炎におけるSDDとENの施行率はともに低かった。さらに，抗菌薬を投与しないSDDのプロトコルや，感染性合併症発症後にENが開始された症例等も少なからず存在することが問題と考えられた。そこで，2006年度はprospective studyによる急性膵炎症例調査を行い，204例の症例を集積・解析した。その結果，SDDとENの施行率はそれぞれ6.3%，11.8%であり，これまでの全国調査に比較して増加傾向にあった。しかし，SDDの施行期間が長く耐性菌の出現が危惧された。一方，栄養投与経路としては空腸内投与が75%を占め，半数の症例で発症から1週間以内に開始されていた。今後は，腸管対策の重要性の啓蒙とともに，腸管対策を盛り込んだ実施可能なプロトコルの確立が重要である。

A. 研究目的

重症急性膵炎の主たる死因となっている敗血症の原因として，腸内細菌が膵や膵周囲の壊死部に移行して感染を惹起する，いわゆるbacterial translocationが重要であることが報告されている¹⁻³⁾。一方，重症急性膵炎を含む高度侵襲時の感染対策として，選択的消化管除菌(selective digestive decontamination: SDD)や経腸栄養法(enteral nutrition: EN)などの腸管を介した治療法の有用性が報告され^{4,5)}，2007年3月に改定された「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」でも，重症例におけるENとSDDの推奨度はそれぞれB, C2となっている⁶⁾。さらに特化された治療法であるimmunonutrition, synbioticsや⁷⁾，発症早期の経胃的栄養法も注目を集めている⁸⁾。ENを代表とする腸管対策は，費用対効果に優れており，医療経済的理由からENを含めた腸管対策が，重症急性膵炎治療の重要な軸となることが期待されるが，現時点では，わが国では重症急性膵炎治療におけるENの施行率はいまだに低い。そこで，全国調査の結果から，その実態を解析し問題点を抽出することにした。

B. 研究方法

2003年度急性膵炎全国疫学調査における急性膵炎症例1,779例の中でSDDとENが施行されていた137例について治療方法，治療内容，治療期間を解析し，その結果，現時点での本邦における重症急性膵炎に対する腸管対策の問題点を抽出した。さらに，2006年度に行った急性膵炎全国調査のprospectiveに集積された欠損値のない急性膵炎症例204例のデータから，中でSDDとENが施行されていた症例について治療方法，治療内容，治療期間を詳細に解析し，その結果，現時点での本邦における重症急性膵炎に対する腸管対策の動向と問題点を抽出した。

(倫理面への配慮)

臨床調査は，すでに主任研究者(大槻 眞)の所属する産業医科大学倫理委員会の承認を受けている(承認番号：第03-15号)。調査は「疫学研究に関する倫理指針」(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第1号)に従い施行した。特に調査票の患者氏名はイニシャルで記載し，個人情報の保護に努めた。

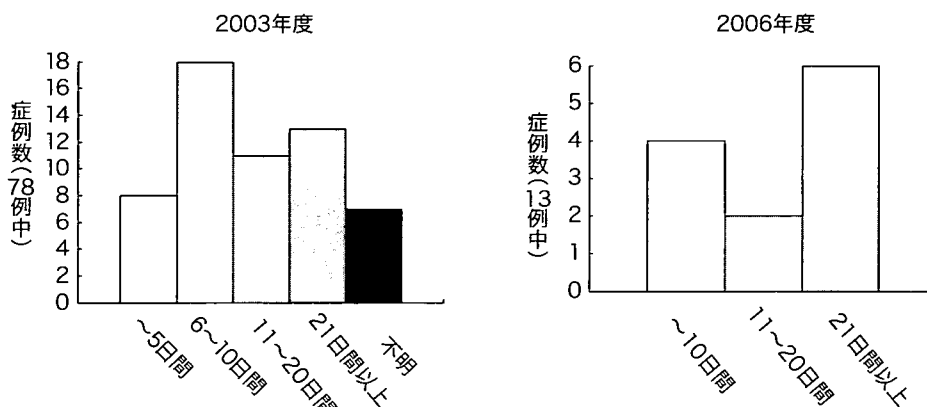


図1 急性膵炎におけるSDD施行期間
(2003年度，2006年度急性膵炎症例全国調査)

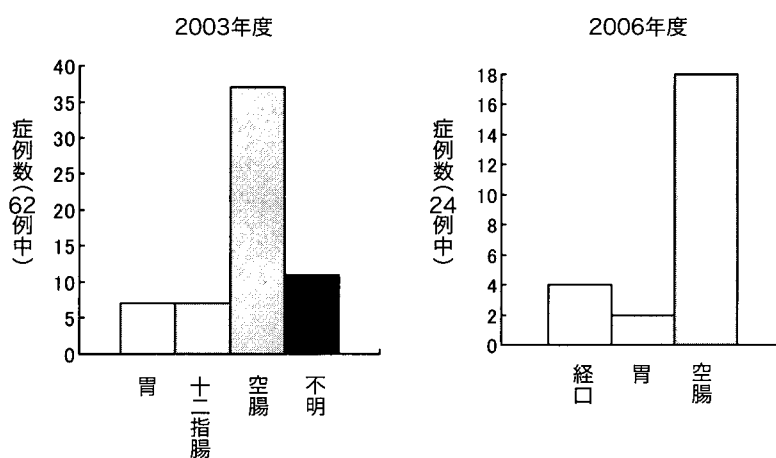


図2 急性膵炎EN施行例における投与部位
(2003年度，2006年度急性膵炎症例全国調査)

C. 研究結果

1. 選択的消化管除菌(SDD)

2003年度調査ではSDD施行率は4.9%であったが，2006年度調査では6.3%に微増していた。SDD開始時期では，2003年度調査では開始日の中央値は3日(平均値±標準誤差；5.6±8.7日)で，2006年度調査では開始日の中央値は6日(平均値±標準誤差；4.9±2.6日)でありほぼ変化のない結果であった。

施行期間では，2003年度では3～68日間，平均21日間施行されており，2006年度では，7～38日間平均24日間であった。SDD施行期間は，両者間に変化はなく，概して長期にわたって施行されていた。(図1)

SDDの投与内容を見ると，2003年度の61例ではポリミキシンBやカナマイシンなどの非吸収性抗菌薬を投与されており，抗真菌薬が40例に，バンコマイシンが12例に投与されていた。一方

で，抗菌薬がまったく投与されていない症例も17例見られ，ラクツロースのみの投与が10例含まれていた。また，グルタミンの投与が30例に，乳酸菌製剤などのprobioticsの投与が22例に行われていた。2006年度も，ほぼ同様の結果で，7例ではポリミキシンBやカナマイシンなどの非吸収性抗菌薬を投与されており，抗真菌薬が10例に，バンコマイシンが5例に投与されていた。一方で，抗菌薬がまったく投与されていない症例も1例みられた。また，グルタミンの投与が7例に，乳酸菌製剤などのprobioticsの投与が2例に行われていた。

2. 経腸栄養(EN)

2003年度調査では，ENが施行されていた症例は，70例(3.9%)あったが，2006年度症例では24例(11.8%)で，prospective studyでは経腸栄養が増加している結果であった。投与部位は2003年度では，胃が7例(11.2%)，十二指腸7例

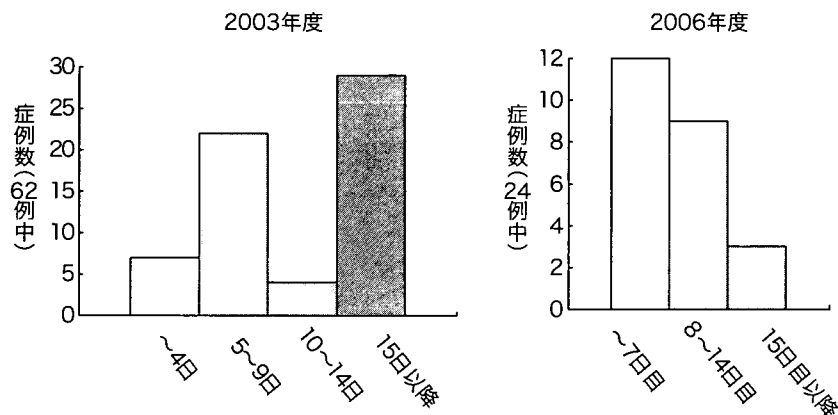


図3 急性膵炎EN施行例における開始時期
(2003年度、2006年度急性膵炎症例全国調査)

(11.2%)、空腸37例(59.6%)、不明11例(17.7%)で、2006年度では経口投与4例(17%)、経胃投与2例(8%)、空腸18例(75%)であった。空腸投与の比率が増加している結果であった。(図2)

EN開始日をみると、2003年度では、いったん急性膵炎の再重症化後にENを開始した症例を除外しても、開始日の中央値は8.5日(平均値±標準誤差; 10.7 ± 6.8 日)であり、2006年度には12例(50%)では急性膵炎発症後7日以内にENが開始されていたが、開始日の中央値は10日(平均値±標準誤差; 8.9 ± 5.7 日)であり、発症早期のEN施行はまだまだ不十分であると思われた。(図3)

投与された栄養剤の内容をみると、2003年度では成分栄養剤が33例(53.2%)、半消化態栄養剤が17例(27.4%)、免疫能強化製剤が8例(12.9%)に選択されており、ペプチド栄養剤は1例に選択されていたのみであった。2006年度では、経口および経胃投与の6例ではすべてに成分栄養剤であるエレンタールが使用されているのに対して、経腸投与の18例では免疫能強化製剤が10例(41.2%)に選択されており、その他の8例では半消化態栄養剤であるエンシュアリキッドやラコールなどが使用されており、ペプチド栄養剤は使用されていなかった。ENにおける免疫能強化製剤の占める割合が増加していた。

D. 考察

平成10年度の本研究班の調査では、重症急性膵炎192例中にENを施行された症例は12例(6%)であり⁹⁾、本研究における2003年度の重症

急性膵炎におけるENの施行率11%と比較して、5年の経過で、いまだ不十分ではあるが施行率が上昇していた。さらに急性膵炎全症例における施行率も、2003年度の3.9%から2006年度症例には11.8%まで増加しており、ENの重要性が啓蒙された結果であろう。しかし、EN投与部位は次第に空腸内投与の比率が増加しており、空腸内投与が本邦でも可能であることを示している。一方、開始時期は後期感染発生以降の開始症例は減少したものの、いまだに半数の症例で開始が発症後1週以降となっており、早期ED導入の困難性が示された結果であった。

一方、SDDは調査期間を通じて、施行期間が長く、約3週間行われており、腸内細菌叢の菌交代現象による耐性菌の出現が必至であり、SDDの意義についての再検討が必要かもしれない。一方、ENでは、早期空腸内投与による腸管栄養法がある程度可能であることが示された結果と考えられた。

E. 結論

本邦における急性膵炎治療としてのSDD、ENの実態を解析し、問題点を明らかにした。この調査結果を踏まえて、急性膵炎治療における腸管対策の至適プロトコルを作成・提案することが重要である。

F. 参考文献

1. Runkel NS, Moody FG, Smith GS, Rodriguez LF, LaRocco MT, Miller TA. The role of the gut in

- thENvelopment of sepsis in acute pancreatitis. J Surg Res 1991; 51: 18-23.
2. Gianotti L, Munda R, Alexander JW, Tchervenkova JI, Babcock GF. Bacterial translocation: a potential source for infection in acute pancreatitis. Pancreas 1993; 8: 551-558.
 3. Kazantsev GB, Hecht DW, Rao R, FENorak IJ, Gattuso P, Thompson K, Djuricin G, Prinz RA. Plasmid labeling confirms bacterial translocation in pancreatitis. Am J Surg 1994; 167: 201-206.
 4. Windsor AC, Kanwar S, Li AG, Barnes E, Guthrie JA, Spark JI, Welsh F, Guillou PJ, Reynolds JV. ComparEN with parenteral nutrition, enteral feENing attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. Gut 1998; 42: 431-435.
 5. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomizEN prospective trial. Br J Surg 1997; 84: 1665-1669.
 6. 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） 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会 編. 金原出版株式会社, 東京 2003.
 7. Olah A, Belagyi T, Issekutz A, Gamal ME, Bengmark S. RandomizEN clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. Br J Surg 2002; 89: 1103-1107.
 8. Eckerwall GE, Axelsson JB, Andersson RG. Early nosogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis. Ann Surg 2006; 244: 959-967.
 9. 小川道雄, 広田昌彦, 早川哲夫, 松野正紀, 渡辺伸一郎, 跡見 裕, 加嶋 敬, 山本正博. 重症急性膵炎全国調査: 不明例の追跡調査を加えた最終報告. 厚生省特定疾患消化器系疾患調査研究班 難治性膵疾患分科会 平成10年度研究報告書 1999; 23-35.

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

急性膵炎重症化の分子病態の解明と予防，治療法の確立

研究報告者 下瀬川徹 東北大学大学院消化器病態学 教授

共同研究者

神澤輝実（東京都立駒込病院内科），片岡慶正（京都府立医科大学大学院消化器内科学）
広田昌彦（熊本大学大学院消化器外科学），永井秀雄（自治医科大学消化器・一般外科）
正宗 淳，佐藤晃彦，糸 潔，高木康彦（東北大学大学院消化器病態学）
大槻 真（産業医科大学消化器・代謝内科）

【研究要旨】

急性膵炎重症化の生体側因子として，膵分泌性トリプシンインヒビター（pancreatic secretory trypsin inhibitor: PSTI），マクロファージ遊走阻止因子（macrophage migration inhibitory factor: MIF），Toll様受容体（Toll-like receptor 2: TLR2），CD14，アニオニックトリプシノーゲン（PRSS2）の遺伝子異常について検討した．アルコール性急性膵炎患者群において *PSTI* 遺伝子 N34S の変異が有意に高頻度であり関連が示唆された．IVS3+2T>C 変異による膵炎発症機序として exon skipping によりトリプシン結合領域が欠如する可能性を明らかにした．*MIF* 遺伝子多型と急性膵炎重症化との間に関連を認めなかった．一方，*TLR2* 遺伝子 intron2 GT repeat 多型の S（short）アレル（GT repeat 数16以下），*CD14* -260 C/T 多型の T アレルと -550 C/T 多型の C アレルは，健常者に比べ急性膵炎群，特に重症急性膵炎群で高頻度であった．*PRSS2* 遺伝子の G191R 多型と急性膵炎の発症や重症化の関連は認めなかった．今回の検討により急性膵炎発症や重症化に関与する患者側背景因子として PSTI や TLR2，CD14 などの遺伝子多型の関与が考えられた．

A. 研究目的

1995～1998年に発症した重症急性膵炎の全国調査（小川道雄班長）の死亡例の解析から，急性膵炎治療開始14日以内の死亡は特発性膵炎が多く，死因は心・循環不全，呼吸不全，腎不全を主とする多臓器不全であった¹⁾．一方，15日以降の死亡はアルコール性膵炎が多く，死因としては敗血症と播種性血管内凝固症候群を主とする多臓器不全であった．この結果から，膵酵素の活性化の程度，その抑制機構の異常，免疫機能の低下など患者背景因子が重症急性膵炎の病態や予後に関連する可能性を考え，膵分泌性トリプシンインヒビター（pancreatic secretory trypsin inhibitor: PSTI (SPINK1)），マクロファージ遊走阻止因子（macrophage migration inhibitory factor: MIF），Toll様受容体（Toll-like receptor 2: TLR2），CD14，アニオニックトリプシノーゲン（PRSS2）の遺伝子解析を行った．

B. 研究方法

1. PSTIの遺伝子解析

本研究の参加施設と関連施設で1996年4月～2007年12月までに急性膵炎と診断され，本研究への参加の同意が得られた130例を対象とした．なお慢性膵炎の確定・準確定患者の急性増悪例は除外した．165例の健常成人を対照とした．末梢血白血球より genomic DNA を抽出し，*PSTI* 遺伝子の promoter 領域と，4つの各 exon 領域を nested PCR で増幅した．ABI3100 を使用し direct DNA sequence を行った²⁾．制限酵素 *TspRI* と *BglI* を用いた PCR-RFLP によっても解析した．-215G>A 変異と IVS3+2T>C 変異は完全連鎖不均衡にあり，これらの遺伝子変異を有する患者および健常者の胃粘膜生検材料から逆転写 PCR により cDNA を合成し direct DNA シークエンスで塩基配列を決定した³⁾．

2. 血清 MIF 測定と MIF の遺伝子解析による急性膵炎重症化の予測

表1 急性膵炎患者のPSTI遺伝子変異の頻度

病因	[N34S; IVS1-37T>C]				[-215G>A; IVS3+2T>C]		
	患者数	頻度	p値*		患者数	頻度	p値*
アルコール	n=32	3 (ht)	9.4%	0.0145	1 (ht)	3.1%	0.1624
特発性	n=59	1 (ht)	2.0%	0.4578	0	0%	-
胆石	n=23	0	0%	-	0	0%	-
ERCP後	n= 6	0	0%	-	0	0%	-
腫瘍	n= 5	0	0%	-	0	0%	-
高脂血症	n= 4	0	0%	-	0	0%	-
SLE	n= 1	1 (ht)	100%	0.0120	0	0%	-
総計	n=130	5 (ht)	3.8%	0.0621	1 (ht)	0.8%	0.4407
健常者	n=165	1 (ht)	0.6%	-	0	0%	-

p値*: 各遺伝子変異の頻度を病因別患者群と健常者群とで比較検定

ht: heterozygous

急性膵炎患者106例(重症51例, 軽・中等症55例), 健常成人78例を対象として解析した。急性膵炎の診断および重症度は, 厚生労働省臨床診断基準ならびに重症度判定基準によった。血清MIFはhuman MIF ELISA kitを用いて測定した。MIF-173C/G遺伝子のpromoter領域をPCRにより増幅し, PCR産物を制限酵素 *Alu* I を用いたPCR-RFLPにて解析した。MIF-794[CATT]₍₅₋₈₎遺伝子多型はpromotor領域をPCRにて増幅し, 産物をdirect DNA sequenceにて解析した。臨床項目ではLDH値, CRP値, 呼吸不全, 敗血症, 仮性嚢胞(>5cm)の有無, 生命予後について検討した。

3. TLR2の遺伝子解析

急性膵炎患者166例, 健常対照群212例を対象とした。急性膵炎の診断および重症度は, 厚生労働省臨床診断基準ならびに重症度判定基準によった。末梢血白血球よりgenomic DNAを抽出し, TLR2遺伝子のintron2領域をFAMで蛍光標識したprimerを用いてPCRにより増幅した。PCR産物をキャピラリー電気泳動およびdirect DNA sequenceにて解析しrepeat数を決定した。GT repeat数は12-16 repeatをS (short) アレル, 17-28 repeatをL (long) アレルと分類した。臨床項目では厚生労働省の重症度スコア, CT Grade, 重症感染合併の有無について検討した。統計解析はFisher's probability testおよびMann-Whitney testによって行った。

4. CD14の遺伝子解析

急性膵炎患者145例(重症56例, 軽・中等症89

例), 健常対照群105例を対象として解析した。CD14のプロモーター領域をPCRにより増幅し, -260C/Tおよび-550C/Tについてそれぞれ制限酵素 *Hae* IIIを用いたRFLP解析を行った。臨床項目では厚生労働省の重症度スコアとCT Gradeについて検討した。

5. PRSS2の遺伝子解析

急性膵炎患者124例, 健常対照群378例を対象とした。PRSS2遺伝子のexon4領域をnested PCRで増幅した。制限酵素 *Psp*X1を用いたPCR-RFLPによって解析した。一部の検体についてはABI3100を使用しdirect DNA sequenceによっても変異の有無を確認した。臨床項目では発症年齢, 性, CRP値, 呼吸不全, 感染合併, 仮性嚢胞(>5cm)の有無, 生命予後について検討した。(倫理面への配慮)

遺伝子解析においては, 東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会の承認(承認番号: 2003-069と2005-247)および, 産業医科大学倫理委員会の承認(承認番号: 第セ03-05号)を得て実施した。また患者および家族に対して検査, 治療法, 予後などについて十分説明し文書による同意を得たうえで行った。

C. 研究結果

1. PSTIの遺伝子解析

解析を行った急性膵炎患者中, アルコール性の3例(9.4%), 特発性の1例(2.0%), SLE1例の計5例にN34S変異を認めたが, 健常者では165例中1例(0.6%)にのみ認められた(表1)。N34S

表2 MIF 遺伝子 -173G/C 多型と急性膵炎

A	Genotype	急性膵炎群 (n=106)	健常対照群 (n=78)	p 値 *
	-173G/G	67 (63.2%)	47 (60.2%)	0.6837
	-173G/C	35 (33.0%)	30 (38.5%)	0.4453
	-173C/C	4 (3.8%)	1 (1.3%)	0.3043

p 値 *: 各遺伝子変異の頻度を急性膵炎群と健常対照群で比較検定

B	Genotype	重症 (n=51)	軽・中等症 (n=55)	p 値 *
	-173G/G	34 (66.7%)	33 (60.0%)	0.4770
	-173G/C	15 (29.4%)	20 (36.4%)	0.4470
	-173C/C	2 (3.9%)	2 (3.6%)	0.9386

p 値 *: 各遺伝子変異の頻度を重症群と軽・中等症群で比較検定

変異はアルコール性急性膵炎例で有意に高頻度であった。一方, [-215G>A; IVS3+2T>C] 変異はアルコール性急性膵炎の1例(3.1%)に認め、健常者では検出されなかったが、両群間に統計学的な有意差を認めなかった。健常者の胃粘膜では正常な PSTI mRNA の生成が認められたのに対し、IVS3+2T>C 変異を有する患者では短いもう一本のバンドが認められた。この短い逆転写 PCR 産物をクローニングし、その塩基配列を決定したところ、exon3 全体が欠失していた。N34S 変異を有する患者では exon skipping を認めなかった。

2. 血清 MIF 測定と MIF の遺伝子解析による急性膵炎重症化の予測

遺伝子解析を行った急性膵炎 106 例の MIF-173G/C 多型の genotype では G/G 63.2 %, G/C 33.0 %, C/C 3.8 % であり、健常対照群 G/G 60.2 %, G/C 38.5 %, C/C 1.3 % であった(表2)。C allele 頻度は急性膵炎群 20.3 %, 対照群 20.5 % と差を認めなかった。急性膵炎重症群の C allele 頻度は 18.6 %, 軽・中等症群では 21.8 % と有意差を認めなかった。また -173G/C の各 genotype と血清 MIF ピーク値、呼吸不全、敗血症、仮性嚢胞(>5cm)の有無、生命予後との間に相関は認めなかった。LDH 値、CRP 値が C allele 保持者で高い傾向を認めたが、統計学的に有意ではなかった。MIF-794[CATT]₍₅₋₈₎ 遺伝子多型で、急性膵炎患者(22 例)と健常対照群(21 例)との比較検討を行っ

表3 MIF 遺伝子 CATT repeat 多型と急性膵炎

Genotype (CATT repeat)	急性膵炎群 (n=22)	健常対照群 (n=21)	p 値 *
5/7+6/7+7/7	8 (36.4%)	7 (33.3%)	0.5450
5/5+5/6+6/6	14 (63.6%)	14 (66.7%)	

p 値 *: 7 repeat 数の頻度を急性膵炎と健常対照群で比較検定

(S アレル頻度, %)

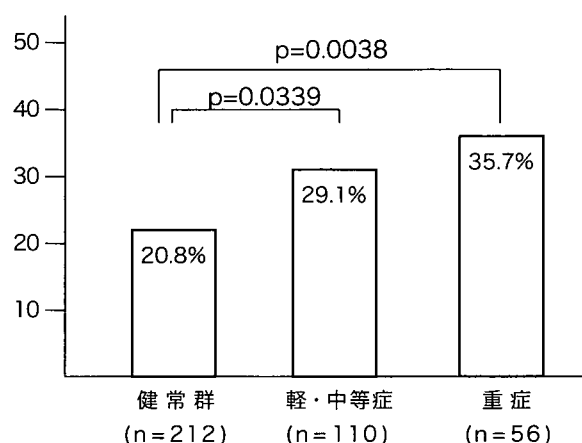


図1 重症度と GT repeat S アレル頻度

たところ、CATT 5/7+6/7+7/7 と 5/5+5/6+6/6 との間に差を認めず(表3)、膵炎重症度との関連も認めなかった。

3. TLR2 の遺伝子解析

急性膵炎群 166 例において GT repeat 多型の S アレル頻度は 31.9 %, L アレル頻度は 68.1 % であり、健常対照群において S アレル頻度は 20.8 %, L アレル頻度は 79.2 % であった。急性膵炎患者群において S アレルが有意に高頻度であった (p=0.0006)。重症度別における S アレル頻度は軽・中等症例で 29.1 %, 重症 35.7 % であり、重症化するにつれ高頻度に認められた(図1)。本検討では重症急性膵炎 56 例中 11 例に嚢胞感染を合併し、うち 10 例が MRSA をはじめとするグラム陽性菌の感染であった。グラム陽性菌感染合併例と非合併例における S アレルの頻度はそれぞれ、35.0 % と 35.9 % であり、有意差を認めなかった。膵炎の CT Grade IV 以上は、S アレル保持者は 84 %, 非保持者は 55 % と S アレル保持者で有意に高かった (p=0.0472)。重症度スコアは重症膵炎患者の S アレル保持者は平均 6.8 点、非保持者は平均 4.9 点と S アレル保持者で高い傾向を認めたが、統計学的有意差を認めなかった (p =