

9. Ito T, Nishimori I, Inoue N, et al. Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2007; 42 (Suppl 18): 50-58.
 10. 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班, 日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006. *膵臓* 2006; 21: 395-397.
 11. 西森 功, 岡崎和一, 川 茂幸, 他. 自己免疫性膵炎についての合同調査. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 平成 18 年度総括・分担研究報告書. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. アークメディア, 東京 2007; 133-136.
 12. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 2006; 41: 613-615.
- G. 研究発表**
1. 論文発表
 - 1) 西森 功, 岡崎和一, 須田耕一, 川 茂幸, 神澤輝実, 田中滋城, 大原弘隆, 白鳥敬子, 成瀬 達, 伊藤鉄英, 小泉 勝, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎の治療—厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患調査研究班の自己免疫性膵炎の治療に関するコンセンサス—. *膵臓* 2005; 20: 343-348.
 - 2) 西森 功, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎の新たな展開. 頻度—全国実態調査から—. *肝胆膵* 2005; 50: 543-546.
 - 3) 西森 功, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎の疫学. *治療学* 2006; 40: 1095-1097.
 - 4) Nishimori I, Tamakoshi A, Kawa S, Tanaka S, Takeuchi K, Kamisawa T, Saisho H, Hirano K, Okamura K, Yanagawa N, Otsuki M. Influence of steroid therapy on the course of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis: findings from a nationwide survey in Japan. *Pancreas* 2006; 32: 244-248.
 - 5) Ito T, Nishimori I, Inoue N, Kawabe K, Gibo J, Arita Y, Okazaki K, Takayanagi R, Otsuki M. Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2007; 42 (suppl XVⅢ); 50-58.
 - 6) Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M, and the Research Committee on Intractable Diseases of the Pancreas, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J Gastroenterol* 2007; 42 (suppl XVⅢ): 6-8.
 - 7) 西森 功, 大西三朗. 自己免疫性膵炎のステロイド治療: 問題点と対策. *Pharma Medica* 2007; 25: 41-45.
 - 8) 西森 功, 岡崎和一, 川 茂幸, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎の治療についての実態調査. *胆と膵* 2007; 28: 961-966.
 - 9) 西森 功, 大西三朗. 自己免疫性膵炎の疫学. *Bio Clinica* 2007; 22: 953-956.
 - 10) 西森 功, 大西三朗. 自己免疫性膵炎における自己抗体の発現と病態における意義. *最新医学* 2007; 62: 1914-1918.
 - 11) 西森 功, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎における胆管病変—全国調査から. *肝胆膵* 2007; 54: 173-178.
 - 12) Nishimori I, Kohsaki T, Onishi S, Shuin T, Kohsaki S, Ogawa Y, Matsumoto M, Hiroi M, Hamano H, Kawa S. IgG4-related autoimmune prostatitis: two cases with or without autoimmune pancreatitis. *Intern Med* 2007; 46: 1983-1989.
 - 13) Kamisawa T, Chung JB, Irie H, Nishino T, Ueki T, Takase M, Kawa S, Nishimori I, Okazaki K, Kim MH, Otsuki M. Japan-Korea symposium on autoimmune pancreatitis (KOKURA 2007). *Pancreas* 2007; 35: 281-284.
 2. 学会発表
 - 1) 西森 功. 自己免疫性膵炎—日本からの発信—疫学. 第 92 回日本消化器病学会総会, 小倉 2006 年 4 月
 - 2) Nishimori I. First step toward international consensus of diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis. Clinical diagnostic criteria in USA and Italy. Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis, Kokura, Japan, March 2007
 - 3) Ito T, Nishimori I, Otsuki M. Reatment and clinical outcome of autoimmune pancreatitis. First

biennial congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association. Current Topic, Fukuoka, Japan, March 2007

- 4) Nishimori I, Koizumi M, Otsuki M. Steroid responsiveness and recurrence. Korea-Japan Symposium for Autoimmune Pancreatitis. Seoul, Korea, August 2007
- 5) Nishimori I. Comparison of diagnostic criteria among Japan, Korea, and USA: Overview. International consensus meeting of clinical diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis in Kobe. Kobe, Japan, October 2007
- 6) Kohsaki T, Nishimori I, Morimoto K, Miyaji E, Morishita S, Oe K, Onishi S, Kohsaki S, Fukumoto M, Ogawa Y. Clinical value of FDG-PET-CT in autoimmune pancreatitis and its extra pancreatic manifestations. First biennial congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association. Fukuoka, Japan, March 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

4. 膵嚢胞線維症

1) 疫学調査

第3回腭嚢胞線維症全国疫学調査

研究報告者 成瀬 達 三好町民病院 院長

共同研究者

石黒 洋（名古屋大学大学院健康栄養医学）、玉腰暁子（愛知医科大学医学部公衆衛生学）
吉村邦彦（国家共済虎の門病院呼吸器センター内科）、広田昌彦（熊本大学大学院消化器外科学）
大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科）

【研究要旨】

疫学班（特定疾患の疫学に関する研究班）と共同で、2004年1年間ならびに過去10年間の腭嚢胞線維症（cystic fibrosis; CF）患者に関する第3回全国疫学調査を実施した。小児科を標榜する400床以上の病院、大学附属病院の小児科、50余の小児専門病院に対する1次調査により、474科（回収率80.3%）から過去1年で7名、10年で16名の患者報告を受けた。これとは別に、一部の患者を有する可能性のある呼吸器科、文献検索、および過去2回の全国疫学調査から確認した症例に対する副次調査を行い、推計数に加算した結果、2004年中の患者は13名、過去10年間の患者数は38名程度と考えられた。2次調査で回収された17症例の個人調査票の解析を行った。長期経過としては、繰り返す呼吸器感染により呼吸不全が進行し、同時に栄養状態が悪化し、入院治療を必要とする期間が徐々に長くなり、15～20歳で死亡する症例が典型的であり、白人のCFと類似していた。

A. 研究目的

腭嚢胞線維症（CF）は、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator（CFTR）の遺伝子変異／多型を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である。CFTR Cl⁻チャネルは全身の上皮細胞に発現し、機能不全の程度により、腭、消化管、気道粘膜、輸精管、汗管など全身の上皮膜組織にさまざまな障害が生じるため、多彩な病態を示す。CFは欧米人に多いが、本邦では極めて稀である。Yamashiroら¹⁾は、1980～1993年までに文献上報告されたCF症例数よりわが国におけるCFの発症頻度を出生350,000人に1人と推定している。Imaizumi²⁾は人口動態統計より、1969～1980年におけるCFの発症頻度は出生1,000,000人に3.1人と推定している。平成11年の疫学調査³⁾では、1999年1年間の受療患者数は15人（95%信頼区間：12-18）と集計され、この年の人口動態統計による0～19歳の人口から発症頻度の推計値は1人/1,740,000人（95%信頼区間：1/218万～1/145万）であった⁴⁾。

日本人のCFの症例数、病態、長期経過を明らかにして治療指針を作成するために、2004年1

年間ならびに過去10年間のCF受療患者数の推計と臨床像の把握を目的として、疫学班（特定疾患の疫学に関する研究班）と共同で第3回の全国疫学調査を行った。また、2次調査によって回収された17症例の個人調査票の解析を行った。

B. 研究方法

1. 1次調査

全国の小児科を標榜する400床以上の病院、大学附属病院の小児科、50余の小児専門病院に、2004年1年間および過去10年間の受療患者（死亡例も含む）について調査を依頼した。また、びまん性肺疾患に関する研究班（DPB班）の協力を得て、患者を有する可能性のある呼吸器科に対して調査を依頼した。調査は郵送法で、2005年1月に依頼状、診断基準、調査依頼票を対象科に発送した。2月末までに回答のない施設に対しては、3月下旬に再依頼した。

2. 2次調査

2次調査としては、①1次調査で「症例有り」と回答された施設、②症例報告（論文発表および学会発表）がされている施設、③過去の全国調査で

表1 脾嚢胞線維症受療患者の報告状況(1次調査)

	対象	返送	回収率(%)	2004年	1995～2004年
400～499床	195	155	79.5	1	1
500～599床	212	162	76.4	1	8
特別階層病院	58	48	82.8	0	0
大学病院	125	109	87.2	5	7
	590	474	80.3	7	16

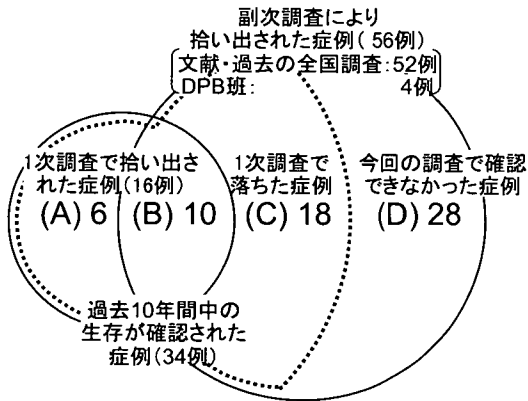


図1 過去10年間の脾嚢胞線維症患者

(A)：今回の1次調査で新規に報告された6症例、(B)：1次調査と副次調査でともに報告された10症例、(C)副次調査で確認されたが1次調査では報告されなかった18症例、(D)副次調査で拾いだされたが追跡調査で確認できなかった28症例。

患者有りだった施設、④患者有りと回答されたDPB班関連の呼吸器科へ、個人調査票と患者への説明書・同意書を配布した(49施設71症例)。

3. 受療患者数の推計

難病の疫学調査研究班サーベイランスの提唱する方法⁵⁾を用いた。呼吸器科からの報告は推計から除き、別に確認のできた論文報告などによる患者数とともに推計数に合算した。

4. 個人調査票の解析

個人調査票の詳細は平成16年度研究報告書⁶⁾に掲載されている。事務局(名古屋大学予防医学教室)に届いた調査個人票は、個人情報管理者が、症例の重複をチェックしたうえで、症例の匿名化(連結可能)を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は名古屋大学倫理委員会(承認番号：217)および産業医科大学倫理委員会(承認番号：04-57)による承認を受けた。2次調査は、追跡調査も念頭に置き、患者あるいは代諾者から同意を得て行った。研究協力者の個人情報を守るため匿名化し、独立した個人情報管理者を設置した。

C. 研究結果

1. 1次調査によるCF受療患者の報告状況(表1)

474科(回収率80.3%)から、2004年1年間で7名、過去10年間で16名の患者報告を受けた。調査を依頼した400床以上の病院の小児科を受診した2004年中の患者数は8名(7～11名)、過去10年では20名(16～24名)と推計された(表1)。

2. DPB班関連の呼吸器科からの報告、文献検索、過去の全国疫学調査で拾い出された症例(副次調査)

1995年から10年間に発症もしくは生存の可能性のある症例を、文献検索および過去の全国調査で回答のあった施設の症例を検索した結果、52症例が拾い出された。この52症例について調査を依頼したところ、35症例に関する回答があり、24症例に関しては1995～2004年のいずれかの時期に生存していた(この内6症例は2004年に生存していた)ことが確認できたが、11症例は追跡不能あるいは1994年以前に死亡していた。このほか、DPB班の呼吸器科2施設より、1995～2004年に生存していたことが確認された4症例が報告され、このうち1名は2004年に生存していた。

副次調査で拾い上げ、1995～2004年の間に確実に生存していたことが確認された28症例のうち10症例は、今回の1次調査で報告を受けた症例と同一であった(図1)。残りの18症例は今回の1次調査では拾い出されていなかった。今回の1次調査で全く新規に拾いだされた症例は6例あった。

3. 受療患者数の推計

1次調査からの推計値に副次調査から確認された症例を加えると、2004年中の患者は13名、過去10年間の患者数は38名程度と考えられた。男女比はほぼ1:1であった。

表2 腭嚢胞線維症患者の概要と栄養状態(2次調査)

症例	性別	現在の状況	調査時年齢	死亡年齢	死因	診断年齢	出生時		現在/最終確認時			
							体重(kg)	身長(cm)	体重(kg)	BMI	年齢	
1	女	悪化	8歳			(5カ月)	2.8	101.5 -4.7SD	14.3 -2.6SD		8歳	
2	男	改善	18歳			(5カ月)	2.4	157.6	43.5	17.5	18歳	
3	男	悪化	22歳			15歳		161.0	39.0	15.0	22歳	
4	女	改善	30歳			11歳	2.8	154.0	38.0	16.0	30歳	
5	男	不変	36歳			32歳		181.0	53.0	16.2	36歳	
6	女	死亡		2歳	呼吸器感染	(4カ月)	2.3	84.0 -1.4SD	8.8 -2.4SD		2歳	
7	女	死亡		2歳	呼吸不全	2歳	3.1		7.5 -3.4SD		2歳	
8	女	死亡		9歳	呼吸器感染	(8カ月)						
9	女	死亡		9歳	呼吸器感染	2歳						
10	男	死亡		11歳	呼吸器感染	5歳	2.7	102.8 -1.6SD	15.7 -1.2SD		5歳	
11	男	死亡		15歳	呼吸器感染	9歳	3.0					
12	女	死亡		17歳	呼吸器感染	4歳		135.0 -4.4SD	20.0 -4.2SD		17歳	
13	男	死亡		17歳	呼吸不全	11歳						
14	男	死亡		18歳	呼吸不全	6歳	2.9	115.0 -0.3SD	19.0 -0.7SD		6歳	
15	男	死亡		19歳	呼吸不全	(2カ月)	2.6	153.0	38.0	16.2	19歳	
16	女	死亡		19歳	呼吸不全	9歳	3.2	154.0 -0.6SD	35.0 -2.2SD		15歳	
17	女	死亡		30歳	呼吸器感染	28歳		160.0	45.0	17.6	30歳	

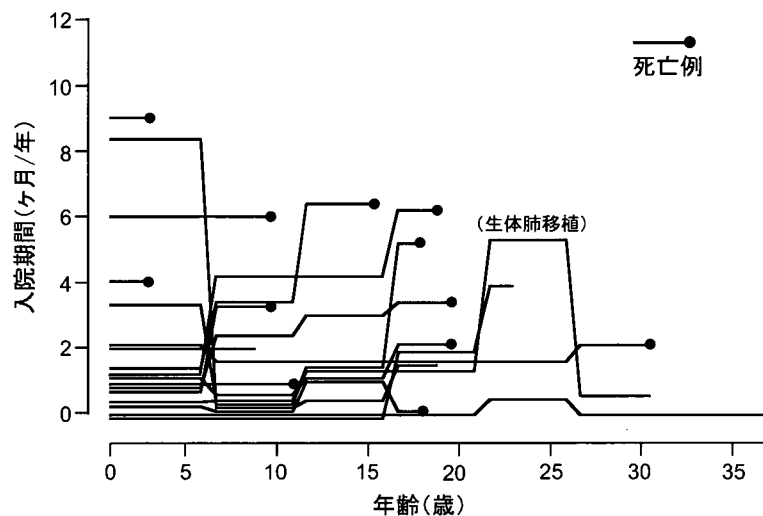


図2 腭嚢胞線維症患者の重症度(入院期間)の経過(2次調査)

[2次調査で個人調査票が回収された症例の解析(表2)]

過去10年間中の生存が確認された34症例のうち17症例の個人調査票が回収された。17症例中、調査時点で12症例が死亡していた。死因は全て呼吸器感染あるいは呼吸不全であった。生存期間の中央値は18歳(5カ月～36歳：生存中)であった。

4. 重症度の経過(図2)

重症度の指標として、5年毎の入院期間(カ月/年、最大で12)を調査した。出生時から入院期間が長く、10歳未満で死亡した超重症例は3例あった。出生後、徐々に入院期間が長くなり、15～

20歳代で死亡した症例が多かった(5例)。

5. 栄養状態(表2)

栄養状態の指標として、出生時および最終確認時の身長と体重を調査した。出生時に低体重(平均-2SD(標準偏差)以下)の症例はなかった。最終確認時の栄養状態を、18歳以上はBody Mass Index (BMI)で、18歳以下はSDスコアで表した⁷⁾。18歳以上の6症例のBMIは、 16.4 ± 1.0 (平均 $\pm$ SD)であった。18歳以下の7症例のうち、5症例は体重が、2症例は身長が、それぞれ-2SD以下であった。

6. 各症例の診断基準を満たす項目

各症例について、わが国の腭嚢胞線維症診断

基準⁸⁾の各項目の陽性率は、発汗試験は15/16、腭外分泌不全は14/15、呼吸器症状は17/17、胎便性イレウスは4/17、家族歴は4/17であった。遺伝子変異の検索は8症例に施行されており、そのうち6症例で変異が同定されていた。汗中Cl⁻濃度が60 mM以上でCFと診断されるが、欧米における標準法であるピロカルピンイオン導入法は、7症例に施行されていた。この方法で十分な汗が採取できなかったために、他の方法(サランラップを腕にまきつける等)が試行された症例が3例あった。腭外分泌機能検査としては、便中脂肪の測定(6例)あるいはBT-PABA試験(8例)が施行されていた。

6. 各症状の有無、経過、発現時期

消化器症状については、胎便性イレウスは4症例に見られた。脂肪便あるいは栄養不良は、16症例に見られ、乳児期に初発し、その後は多くは不変であったが、一部(4症例)に改善する症例が見られた。腭炎発作は、2症例に見られた。

呼吸困難あるいは繰り返す感染はすべての症例で見られ、ほとんどの症例で悪化をたどった。初発時期は、約半数が乳幼児期であったが、残りの半数は学童期以降であった。副鼻腔炎が9症例で見られた。

発汗過多が7症例、汗からのNaClの喪失によると思われる低張性脱水が5症例に見られた。糖尿病の合併は見られなかった。輸精管欠損が1症例あった。

7. 呼吸器感染の起炎菌と使用された抗菌薬

多くの症例で、緑膿菌 *Pseudomonas aeruginosa* (94%)と黄色ブドウ球菌 *Staphylococcus aureus* (65%)が検出されていた。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)は47%で陽性であった。内服薬では、マクロライド *macrolide* 系抗菌薬が多く用いられていた。マクロライド系抗菌薬の少量長期投与は、びまん性汎細気管支炎の生命予後を改善することが知られていたが、最近、*azithromycin* が、CF患者の肺機能を改善させ、体重を増やし、入院期間を短くすると報告された^{9,10)}。アミノグリコシド *aminoglycoside* 系抗菌薬の吸入が7症例で施行されていた。

8. その他の治療

去痰薬では、粘液修復薬に分類される *car-*

bocisteine が多くの症例で用いられていた。*N-acetyl-L-cysteine*¹¹⁾の内服、*DNase*¹²⁾(日本では販売されていない)の吸入が有用と報告されている。

消化酵素剤は11症例に用いられていたが、その内、高力価のパンクレアチン製剤(欧米では *Creon*[®]として用いられている。日本では *SA-001*として治験が行われた)が2症例で服用されていた。

CFの治療の基本である肺理学療法は8症例に施行されていた。在宅酸素療法が8症例に施行されていた。外来通院中においても、呼吸不全のため日常生活動作 *activity of daily living* (ADL) が低下していたと考えられる。経管栄養(EN)は4症例に施行されていた。

D. 考察

当研究班による集計では、昭和57年以降平成6年度までに29例(男14例、女15例)の症例が集積された¹³⁾。また、前回の全国疫学調査(1999年)では1年間の受療患者数は15人(95%信頼区間: 12-18)と推計された³⁾。この数は今回のもの(13人)より多いが、稀な疾患であるため、患者数が減ったというよりはわずかな誤差によるものと考えられる。

今回の調査において、過去10年間中の生存が確認された症例は34例であったが、その内で、1次調査で拾い出された症例は約半数(16例)であった。1次調査で拾い出すことができなかった原因を調べてみると、そのほとんどは症例の診療科が小児科ではなく、呼吸器科、内科、小児外科などであったことが理由であった。CFの重症例では、生直後からメコニウムイレウスや重篤な気道感染症を起こし、多くは乳幼児期に死亡する。近年、呼吸管理や栄養管理がめざましく進歩し、また、腭外分泌機能不全を伴わない非定型例(軽症～中等症)が診断されるようになってきたことから、生存期間が延長してきている。図3は、厚生労働省の難治性腭疾患と疫学の研究班が行った3回(1994年、1999年、2004年)の全国疫学調査で集計された計63症例の発症年齢と観察期間である。1994年の調査では20%以上の症例が5歳未満で死亡していたが、1999年

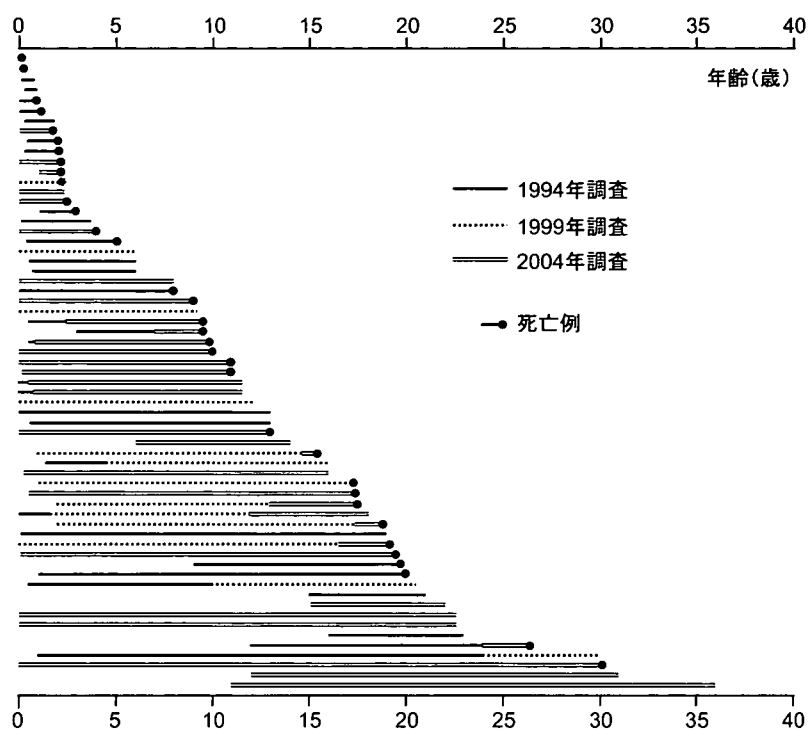


図3 わが国の腭嚢胞線維症の発症年齢と観察期間

と2004年の調査では経過の長い患者が増加している。

わが国ではCFの病態の長期経過に関する報告は全くなく、欧米の教科書を参考に診療が進められてきた。今回、第3回全国疫学調査の2次調査で回収された17症例分の個人調査票の解析を行い、日本人のCF患者の病状の経過と治療の実態をまとめることができた。長期経過としては、繰り返す呼吸器感染により呼吸不全が進行し、同時に栄養状態が悪化し、入院治療を必要とする期間が徐々に長くなり、15～20歳で死亡する症例が、わが国の典型的CFであった。CFの頻度は、白人と日本人で大きく異なり(1人/2,500人に対して1人/1,870,000人)、原因遺伝子変異のスペクトルも全く異なる¹⁴⁾が、両者の病態は類似していた。また、喀痰からの分離菌も緑膿菌と黄色ブドウ球菌がほとんどであり、これも白人のCFと同様であった。

CFの治療の目標は、呼吸器感染の予防と治療および栄養状態の維持である。肺理学療法、去痰薬、気管支拡張薬の組み合わせにより喀痰の排出を促進させ、呼吸器感染の予防を図り、感染症を早期に診断し、適切な抗菌薬を使うことが基本である。そして、十分な量の消化酵素

製剤を服用することにより、栄養状態を標準的な体格に近づけることが必要である。しかし、CFに治療効果があるとのエビデンスがあるが、日本国内で供給されていない治療薬(DNase, Creon, など)は、現在は個人で輸入する以外に方法がない。わが国でも、保険診療の下に使用できるような対策を講じる必要がある。

米国では、Cystic Fibrosis Foundationが、臨床医、研究者だけでなく、CF患者とその家族に対して、豊富な情報を提供している。現在、この解析結果をふまえて、日本人のCFの診療マニュアルを作成中である。

E. 結論

第3回の腭嚢胞線維症全国疫学調査を行った。2004年中の患者数は13名、過去10年間の患者数は38名程度と推計された。2次調査で回収された17症例の個人調査票の解析を行い、わが国のCF患者の病状の経過と治療の実態をまとめた。長期経過としては、繰り返す呼吸器感染により呼吸不全が進行し、同時に栄養状態が悪化し、入院治療を必要とする期間が長くなり、15～20歳で死亡する症例が典型的であった。

F. 参考文献

1. Yamashiro Y, Shimizu T, Oguchi S, Shioya T, Nagata S, Ohtsuka Y. The estimated incidence of cystic fibrosis in Japan. *J Pediatr Gastr Nutr* 1997; 24: 544-547.
2. Imaizumi Y. Incidence and mortality rates of cystic fibrosis in Japan, 1969-1992. *Am J Med Genet* 1995; 58: 161-168.
3. 玉腰暁子, 林 櫻松, 大野良之, 小川道雄, 広田昌彦, 衛藤義勝, 山城雄一郎. 厚生労働省特定疾患対策研究事業「難治性腭疾患に関する調査研究班」平成 12 年度研究報告書 2001; 92-95.
4. 成瀬 達, 玉腰暁子, 林 櫻松, 吉村邦彦, 広田昌彦, 大槻 眞. 腭嚢胞線維症の診断基準と疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性腭疾患に関する調査研究班」平成 15 年度研究報告書 2004; 231-235.
5. 橋本修二. 全国疫学調査に基づく患者数の推計方法 大野良之編. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班 1994; 12-24.
6. 成瀬 達, 玉腰暁子, 林 櫻松, 吉村邦彦, 広田昌彦, 大槻 眞. 腭嚢胞線維症の疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性腭疾患に関する調査研究班」平成 16 年度総括・分担研究報告書 2005; 249-262.
7. 伊藤善也, 加藤則子, 立花克彦, 藤枝憲二. 小児慢性特定疾患治療研究事業において採用された身長基準に準拠した 2000 年度版「標準身長表」および「標準成長曲線」. *小児科診療* 2005; 68: 1343-1351.
8. 小川道雄, 玉腰暁子, 衛藤義勝, 山城雄一郎. 嚢胞線維症の全国調査. 厚生省特定疾患対策研究事業「難治性腭疾患に関する調査研究班」平成 11 年度研究報告書 2000; 66-68.
9. Pirzada OM, McGaw J, Taylor CJ, Everard ML. Improved lung function and body mass index associated with long-term use of Macrolide antibiotics. *J Cyst Fibros* 2003; 2: 69-71.
10. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, Coquillet S, Fieberg AY, Accurso FJ, Campbell PW 3rd. Macrolide Study Group. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1749-1756.
11. Tirouvanziam R, Conrad CK, Bottiglieri T, Herzenberg LA, Moss RB, Herzenberg LA. High-dose oral N-acetylcysteine, a glutathione pro-drug, modulates inflammation in cystic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 4628-4633.
12. Suri R. The use of human deoxyribonuclease (rhDNase) in the management of cystic fibrosis. *BioDrugs* 2005 ;19: 135-144.
13. 田代征記, 佐々木賢二. 本邦における嚢胞性線維症(Cystic fibrosis)の遺伝子診断, N1303Kの変異解析 厚生省特定疾患難治性腭疾患調査研究班平成 6 年度研究報告書 1994; 20-23.
14. 吉村邦彦. 日本人における cystic fibrosis の実態とその CFTR 遺伝子変異. *Therapeutic Research* 2005; 26: 1467-1475.

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 成瀬 達. 日本人の CFTR 遺伝子変異と多型—慢性腭炎患者の解析から—. *Therapeutic Research* 2005; 26: 1461-1466.
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

謝辞

第3回嚢胞性線維症全国疫学調査にご協力頂きました患者様ならびに先生方に深謝致します。

J A 北海道厚生連旭川厚生病院小児科, 市立旭川病院小児科, 旭川赤十字病院小児科, 総合病院釧路赤十字病院小児科, 釧路労災病院小児科, 砂川市立病院小児科, 手稲溪仁会病院小児科, 市立札幌病院小児科, 財団法人小児愛育協会附

属愛育病院小児科，J A 北海道厚生連札幌厚生
病院小児科，五輪橋産科婦人科小児科病院小児
科，独立行政法人国立病院機構北海道がんセ
ンター小児科，日鋼記念病院小児科，市立小樽病
院小児科，北海道立小児総合保健センター小児
科，王子総合病院小児科，苫小牧市立総合病院
小児科，市立函館病院小児科，共愛会病院小児科，
函館厚生院函館中央病院小児科，美唄労災病院
小児科，青森市民病院小児科，青森県立中央病
院小児科，八戸市立市民病院小児科，盛岡赤十
字病院小児科，もりおかこども病院小児科，公
立気仙沼総合病院小児科，古川市立病院小児科，
独立行政法人国立病院機構仙台医療センター小
児科，東北厚生年金病院小児科，仙台市立病院
小児科，東北労災病院小児科，仙台社会保険病
院小児科，宮城県立こども病院総合診療科，独
立行政法人国立病院機構西多賀病院小児科，仙
台赤十字病院小児科，独立行政法人国立病院機
構宮城病院小児科，平鹿総合病院小児科，秋田
赤十字病院小児科，市立秋田総合病院小児科，
明和会中通総合病院小児科，秋田組合総合病院
小児科，雄勝中央病院小児科，山本組合総合病
院小児科，由利組合総合病院小児科，済生会山
形済生病院小児科，山形市立病院済生館小児科，
山形県立中央病院小児科，市立酒田病院小児科，
山形県立新庄病院小児科，鶴岡市立荘内病院小
児科，産婦人科小児科三井病院小児科，公立置
賜総合病院小児科，いわき市立総合磐城共立病
院小児科，竹田総合病院小児科，新生会内科小
児科佐藤病院小児科，太田総合病院附属太田西
ノ内病院小児科，財団法人星総合病院小児科，
太田総合病院附属太田熱海病院小児科，脳神経
疾患研究所附属総合南東北病院小児科，白河厚
生総合病院小児科，大原総合病院小児科，筑波
メディカルセンター病院小児科，慈愛会秋葉産
婦人科小児科病院小児科，総合病院取手協同病
院小児科，茨城県立こども福祉医療センター小
児科，総合病院水戸協同病院小児科，水戸赤十
字病院小児科，茨城県立こども病院小児科，水
戸済生会総合病院小児科，独立行政法人国立病
院機構水戸医療センター小児科，茨城県立中央
病院小児科，独立行政法人国立病院機構霞ヶ浦
医療センター小児科，株式会社日立製作所日立

総合病院小児科，済生会宇都宮病院小児科，独
立行政法人国立病院機構栃木病院小児科，芳賀
赤十字病院小児科，大田原赤十字病院小児科，
下都賀総合病院小児科，伊勢崎市民病院小児科，
独立行政法人国立病院機構高崎病院小児科，小
児科佐藤病院小児科，群馬県立小児医療センター
小児科，前橋赤十字病院小児科，富士重工業健
康保険組合総合太田病院小児科，埼玉社会保険
病院小児科，さいたま赤十字病院小児科，越谷
市立病院小児科，土屋小児病院小児科，独立行
政法人国立病院機構西埼玉中央病院小児科，愛
友会上尾中央総合病院小児科，川口市立医療セ
ンター小児科，北里研究所メディカルセンター
病院小児科，独立行政法人国立病院機構東埼玉
病院小児科，鉄蕉会亀田総合病院小児科，独立
行政法人国立病院機構下志津病院小児科，千葉
労災病院小児科，国立精神・神経センター国府台
病院小児科，千葉県済生会習志野病院小児科，
成田赤十字病院小児科，総合病院国保旭中央病
院小児科，独立行政法人国立病院機構千葉東病
院小児科，独立行政法人国立病院機構千葉医療
センター小児科，千葉県こども病院，社会保険
船橋中央病院小児科，船橋市立医療センター小
児科，東京都済生会中央病院小児科，都立広尾
病院小児科，日本赤十字社医療センター小児科，
JR東京総合病院小児科，公立昭和病院小児科，
大日会太陽こども病院小児科，国立国際医療セ
ンター小児科，東京厚生年金病院小児科，社会
保険中央総合病院小児科，吉川内科小児科病院
小児科，都立清瀬小児病院小児科・呼吸器科，
青梅市立総合病院小児科，三井記念病院小児科，
東京警察病院小児科，東京通信病院小児科，国
立がんセンター中央病院小児科，聖路加国際病
院小児科，東京臨海病院小児科，都立八王子小
児病院小児科，都立豊島病院小児科，明芳会板
橋中央総合病院小児科，NTT東日本関東病院小
児科，鶴風会東京小児療育病院小児科，武蔵野
赤十字病院小児科，都立駒込病院小児科，都立
大塚病院小児科，同愛記念病院小児科，都立墨
東病院小児科，独立行政法人国立病院機構東京
医療センター小児科，総合病院伊勢原協同病院
小児科，横須賀市立市民病院小児科，総合病院
横須賀共済病院小児科，明芳会横浜旭中央総合

病院小児科，独立行政法人国立病院機構横浜医療センター小児科，済生会横浜市南部病院小児科，済生会神奈川県病院小児科，横浜市アレルギーセンター小児科，神奈川県立こども医療センター小児科，仁愛会海老名総合病院小児科，茅ヶ崎徳洲会総合病院小児科，小田原市立病院小児科，川崎市立川崎病院小児科，関東労災病院小児科，相模原協同病院小児科，独立行政法人国立病院機構相模原病院小児科，藤沢市民病院小児科，平塚共済病院小児科，平塚市民病院小児科，新潟県立中央病院小児科，新潟県済生会新潟第二病院小児科，新潟県はまぐみ小児療育センター小児科，新潟県立がんセンター新潟病院小児科，新潟県立新発田病院小児科，立川メディカルセンター立川総合病院小児科，長岡中央総合病院小児科，黒部市民病院小児科，富山赤十字病院小児科，石川県立中央病院小児科，独立行政法人国立病院機構金沢医療センター小児科，董仙会恵寿総合病院小児科，産婦人科小児科玉井病院小児科，福井県小児療育センター小児科，福井県立病院小児科，福井県済生会病院小児科，山梨県立中央病院小児科，慈泉会相澤病院小児科，諏訪赤十字病院小児科，長野県厚生農業協同組合連合会北信総合病院小児科，長野県厚生農業協同組合連合会篠ノ井総合病院小児科，長野県立こども病院小児科，長野県厚生農業協同組合連合会佐久総合病院小児科，飯田市立病院小児科，蘇西厚生会松波総合病院小児科，岐阜市民病院小児科，独立行政法人国立病院機構長良病院小児科，岐阜県立岐阜病院小児科，高山赤十字病院小児科，岐阜県立多治見病院小児科，大垣市民病院小児科，厚生会木沢記念病院小児科，掛川市立総合病院小児科，独立行政法人国立病院機構静岡医療センター小児科，沼津市立病院小児科，焼津市立総合病院小児科，独立行政法人国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科，静岡済生会総合病院小児科，静岡市立清水病院小児科，静岡市立静岡病院小児科，静岡赤十字病院小児科，静岡県立総合病院小児科，藤枝市立総合病院小児科，磐田市立総合病院小児科，聖隷三方原病院小児科，聖隷浜松病院小児科，浜松労災病院小児科，富士市立中央病院小児科，愛知県厚生農業協同

組合連合会安城更生病院小児科，一宮市立市民病院小児科，岡崎市民病院小児科，海南病院小児科，豊田会刈谷総合病院小児科，昭和病院小児科，愛知県心身障害者コロニー中央病院小児科，春日井市民病院小児科，小牧市民病院小児科，西尾市民病院小児科，あいち小児医療総合センター小児科，半田市立半田病院小児科，豊橋市民病院小児科，愛知県厚生農業協同組合連合会加茂病院小児科，トヨタ記念病院小児科，中部労災病院小児科，名鉄病院小児科，名古屋市立東市民病院小児科，独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター小児科，名古屋掖済会病院小児科，名古屋第一赤十字病院小児科，名古屋記念病院小児科，社会保険中京病院小児科，独立行政法人国立病院機構三重中央病院小児科，市立四日市病院小児科，三重県立総合医療センター小児科，済生会松阪総合病院小児科，独立行政法人国立病院機構三重病院小児科，三重県厚生連鈴鹿中央総合病院小児科，近江八幡市民病院小児科，滋賀県立小児保健医療センター小児科，大津市民病院小児科，市立長浜病院小児科，彦根市立病院小児科，第二岡本総合病院小児科，独立行政法人国立病院機構宇多野病院小児科，洛和会音羽病院小児科，京都第二赤十字病院小児科，京都社会事業財団京都桂病院小児科，京都市立病院小児科，医仁会武田総合病院小児科，公立南丹病院小児科，独立行政法人国立病院機構舞鶴医療センター小児科，京都府立舞鶴こども療育センター小児科，大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科，独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター小児科，高槻赤十字病院小児科，愛仁会高槻病院小児科，清恵会清恵会病院小児科，大阪労災病院小児科，市立堺病院小児科，大阪府済生会吹田病院小児科，真美会中野こども病院小児科，大阪府立急性期・総合医療センター小児科，景岳会南大阪病院小児科，大阪府済生会野江病院小児科，大手前病院小児科，独立行政法人国立病院機構大阪医療センター小児科，NTT西日本大阪病院小児科，大阪府警察協会大阪警察病院小児科，大阪市立総合医療センター小児科内科，淀川キリスト教病院小児科，関西電力病院小児科，田附興風会北野病院小児科，財団法人住友病院小児科，

東大阪市立総合病院小児科，市立豊中病院小児科，星ヶ丘厚生年金病院小児科，市立伊丹病院小児科，公立学校共済組合近畿中央病院小児科，独立行政法人国立病院機構兵庫中央病院小児科，神戸市地域医療振興財団西神戸医療センター小児科，神戸市立中央市民病院小児科，兵庫県立西宮病院小児科，関西労災病院小児科，兵庫県立塚口病院小児科，姫路赤十字病院小児科，独立行政法人国立病院機構姫路医療センター小児科，宝塚市立病院小児科，公立豊岡病院小児科，奈良県立奈良病院小児科，日本赤十字社和歌山医療センター小児科，鳥取県立中央病院小児科，鳥取県立皆生小児療育センター小児科，島根県立中央病院小児科，独立行政法人国立病院機構松江病院小児科，松江市立病院小児科，松江赤十字病院小児科，岡山赤十字病院小児科，岡山労災病院小児科，川崎医学振興財団川崎病院小児科，独立行政法人国立病院機構南岡山医療センター小児科，中国労災病院小児科，独立行政法人国立病院機構呉医療センター小児科，広島市立安佐市民病院小児科，広島市立広島市民病院小児科，広島赤十字・原爆病院小児科，広島県立広島病院小児科，広島県厚生農業協同組合連合会広島総合病院小児科，広島県厚生農業協同組合連合会尾道総合病院小児科，独立行政法人国立病院機構福山医療センター小児科，下関市立中央病院小児科，山口赤十字病院小児科，総合病院社会保険徳山中央病院小児科，山口県立中央病院小児科，周東総合病院小児科，徳島赤十字病院小児科，高杉内科外科小児科脳外科病院小児科，徳島県立中央病院小児科，高松赤十字病院小児科，香川県立中央病院小児科，三豊総合病院小児科，独立行政法人国立病院機構香川小児病院小児科，市立宇和島病院小児科，独立行政法人国立病院機構愛媛病院小児科，愛媛県立中央病院小児科，松山市民病院小児科，松山赤十字病院小児科，高知赤十字病院小児科，雪ノ聖母会聖マリア病院母子総合医療センター，独立行政法人国立病院機構福岡東医療センター小児科，高邦会高木病院小児科，大牟田市立総合病院小児科，麻生飯塚病院小児科，独立行政法人国立病院機構九州医療センター小児科，福岡市立こども病院・感染症センター小児科，浜の

町病院小児科，独立行政法人国立病院機構福岡病院小児科，福岡赤十字病院小児科，独立行政法人国立病院機構九州がんセンター小児科，総合病院千鳥橋病院小児科，九州労災病院小児科，北九州総合病院小児科，健和会大手町病院小児科，北九州市立医療センター小児科，九州厚生年金病院小児科，新日鐵八幡記念病院小児科，北九州市立八幡病院小児科，佐賀整肢学園こども発達医療センター小児科，佐賀県立病院好生館小児科，独立行政法人国立病院機構東佐賀病院小児科，独立行政法人国立病院機構嬉野医療センター小児科，佐世保共済病院小児科，佐世保市立総合病院小児科，長崎市立市民病院小児科，県立こども医療福祉センター小児科，熊本県こども総合療育センター小児科，独立行政法人国立病院機構熊本再春荘病院小児科，熊本市立熊本市市民病院小児科，熊本赤十字病院小児科，独立行政法人国立病院機構熊本医療センター小児科，熊本労災病院小児科，大分こども病院小児科，独立行政法人国立病院機構別府医療センター小児科，宮崎県立延岡病院小児科，独立行政法人国立病院機構南九州病院小児科，鹿児島市立病院小児科，人天会鹿児島こども病院小児科，沖縄小児発達センター小児科，那覇市立病院小児科，沖縄県立那覇病院小児科，札幌医科大学医学部附属病院小児科学，北海道大学病院生殖・発達医学(小児科学)，旭川医科大学附属病院小児科学，弘前大学医学部附属病院小児科学，岩手医科大学附属病院小児科学，岩手医科大学附属循環器医療センター小児科，東北大学医学部附属病院小児科，秋田大学医学部附属病院生殖発達医学(小児科学)，山形大学医学部附属病院小児医科学，福島県立医科大学医学部附属病院小児科学，筑波大学附属病院小児科学，茨城県立医療大学附属病院小児科，獨協医科大学病院小児科学(内分泌)，獨協医科大学病院小児科学(血液)，群馬大学医学部附属病院小児生体防御学，獨協医科大学越谷病院小児科，埼玉医科大学総合医療センター小児科，埼玉医科大学病院小児科学，防衛医科大学校病院小児科学，東京慈恵会医科大学附属柏病院小児科学，順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院小児科学，千葉大学医学部附属病院小児科，東邦大学医学部付

属佐倉病院小児科，帝京大学医学部附属市原病院小児科学，日本医科大学付属千葉北総病院小児科，順天堂大学医学部附属順天堂医院小児科学，東京医科歯科大学医学部附属病院小児科，日本医科大学付属病院小児科学，東京女子医科大学附属第二病院小児科，東京慈恵会医科大学附属青戸病院小児科学，昭和大学附属豊洲病院小児科，東邦大学医学部附属大森病院第1小児科学，東邦大学医学部附属大橋病院第2小児科学，東京医科大学病院小児科学，東京女子医科大学病院小児科学，帝京大学医学部附属病院小児科学，日本大学医学部付属板橋病院小児科学，日本大学医学部付属練馬光が丘病院小児科学，杏林大学医学部附属病院小児科学，東京医科大学八王子医療センター小児科学，東京慈恵会医科大学附属第三病院小児科学，日本医科大学付属多摩永山病院小児科学，東海大学医学部付属八王子病院小児科，聖マリアンナ医科大学東横病院小児科，日本医科大学付属第二病院小児科学，聖マリアンナ医科大学病院小児科学，帝京大学医学部附属溝口病院小児科学，昭和大学藤が丘病院小児科，北里大学病院小児科学，横浜市立大学医学部附属病院小児科学，東海大学医学部付属大磯病院小児科学，東海大学医学部附属病院小児科学，横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター小児科，昭和大学藤が丘リハビリテーション病院小児科，昭和大学横浜市北部病院こどもセンター，新潟大学医歯学総合病院小児科，富山医科薬科大学医学部附属病院小児科学，金沢大学医学部附属病院小児科，福井大学医学部附属病院小児科，山梨大学医学部附属病院小児科学，信州大学医学部附属病院小児科学，岐阜大学医学部附属病院小児科，順天堂大学医学部附属順天堂伊豆長岡病院小児科学，名古屋大学医学部附属病院小児科，名古屋市立大学病院生殖・遺伝医学(先天異常・新生児・小児医学)，藤田保健衛生大学病院小児科学，愛知医科大学病院小児科学，三重大学医学部附属病院小児科学，滋賀医科大学附属病院小児科学，京都府立医科大学附属病院小児発達医学，京都大学医学部附属病院発生発達医学(発達小児科学)，関西医科大学附属男山病院小児科，京都府立大学附属こども病院小児内科部門，大阪市立大学医学

部附属病院発達小児医学，大阪大学医学部附属病院小児発達医学(旧小児科学)，大阪医科大学附属病院小児科学，関西医科大学附属香里病院小児科，近畿大学医学部附属病院小児科学，近畿大学医学部堺病院小児科，神戸大学病院小児科学，兵庫医科大学附属病院小児科学，兵庫医科大学篠山病院小児科，奈良県立医科大学附属病院小児科学，近畿大学医学部奈良病院小児科，和歌山県立医科大学附属病院小児科学，和歌山県立医科大学附属病院紀北分院小児科，鳥取大学医学部附属病院周産期・小児医学(旧小児科学)，島根大学医学部附属病院小児科学，岡山大学医学部・歯学部附属病院小児神経科，川崎医科大学附属病院小児科学1，川崎医科大学附属病院小児科学2，徳島大学病院発生発達医学(小児医学)，香川大学医学部附属病院小児科学，愛媛大学医学部附属病院小児科学，高知大学医学部附属病院小児思春期医学，産業医科大学病院小児科学，九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野，福岡大学病院小児科学，福岡大学筑紫病院小児科，久留米大学病院小児科学，久留米大学医療センター小児科学，佐賀大学医学部附属病院小児科学，長崎大学医学部・歯学部附属病院小児科，熊本大学医学部附属病院小児科学，熊本大学医学部附属病院小児発達学，大分大学医学部附属病院脳・神経機能統御講座小児科学，宮崎大学医学部附属病院小児科学，鹿児島大学病院小児発達機能病態学(小児科学)，琉球大学医学部附属病院病態解析医科学(育成医学)，埼玉県立小児医療センター感染免疫科，日本赤十字社医療センター呼吸器内科，都立八王子小児病院外科，神奈川県立こども医療センター，独立行政法人国立病院機構神奈川病院，木沢記念病院内科，聖隷三方原病院消化器科，兵庫県立こども病院外科，天理よろづ相談所病院呼吸器内科，札幌医科大学医学部附属病院第三内科，筑波大学附属病院小児外科，群馬大学医学部附属病院放射線科，東京医科歯科大学医学部附属病院呼吸器内科，帝京大学医学部附属溝口病院耳鼻科，東海大学医学部付属病院放射線診断科，浜松医科大学附属病院第二内科，名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科，徳島大学病院呼吸器・膠原病内科，長崎大学医学部・歯学部附属病院病

態解析・制御学(旧内科学第2), セントマザー産
婦人科医院

Ⅱ． 総合各個研究

1. 重症急性胰腺炎

メシル酸ナファモスタットは膵腺房細胞内外のトリプシン活性を抑制し自己消化反応を防ぐ

研究報告者 広田昌彦 熊本大学大学院消化器外科学 准教授

共同研究者

橋本大輔，大村谷昌樹，陶山浩一，尾崎宣之，井田 智，馬場秀夫
(熊本大学大学院消化器外科学)

【研究要旨】

急性膵炎とは，トリプシノーゲンの活性化(トリプシン生成)を引き金として，組織が膵消化酵素により自己消化を受ける疾患である．したがって，急性膵炎の治療において，トリプシン活性の制御が重要である．本研究では，マウス遊離膵腺房細胞を用いて，セルレインで刺激した際に出現する膵腺房細胞内トリプシン活性と細胞障害に対するトリプシンインヒビターの効果を解析した．合成低分子トリプシンインヒビターであるメシル酸ナファモスタットは，膵腺房細胞内トリプシン活性を阻害し，細胞障害を抑制した．本効果はアプロチニンの投与では認められなかった．メシル酸ナファモスタットの細胞内トリプシン活性阻害効果および細胞保護効果は，トリプシン活性が誘導された後の投与(後投与)においても認められた．細胞内トリプシン活性を50%阻害するメシル酸ナファモスタットの上清中濃度は $3.0 \times 10^{-7} \text{M}$ であった．

A. 研究目的

急性膵炎とは，トリプシノーゲンの活性化(トリプシン生成)を引き金として，組織が膵消化酵素により自己消化を受ける疾病である．したがって，急性膵炎の治療において，トリプシン活性の制御が，“少なくとも理論的には”重要である．消化酵素の活性化は，膵管内や間質といった“腺房細胞外”でも生じるが，最近では，急性膵炎におけるトリプシノーゲンの活性化は“腺房細胞内”が主体であると考えられてきている．

合成低分子トリプシンインヒビターであるメシル酸ナファモスタット(nafamostat mesilate: NM)は急性膵炎の治療において重症な治療薬のひとつである．経静脈的，経動脈的に投与されているが，NMが腺房細胞内のトリプシン活性を制御しうるのはどうかについての検討は行われてはいない．低分子であり細胞内への移行が十分期待される．一方，牛から抽出した高分子のトリプシンインヒビターであるアプロチニンは，最近ではアレルギー反応などの面から使用されることは稀になってきているが，細胞内へは移行しないことが確認されている¹⁾．

本研究では，トリプシンインヒビターがマウス遊離膵腺房細胞内のトリプシン活性を制御しうるかどうかを，NMとアプロチニンを用いて検討した．

B. 研究方法

生後0.5日目のC57BL/6Jマウスから膵臓を摘出し，コラゲナーゼ消化法により膵腺房細胞を単離した．細胞内トリプシン活性は，合成トリプシン基質である(CBZlle-Pro-Arg) 2-rhodamine 110を用いたrhodamine蛍光検出法により行った²⁾．

膵腺房細胞をコレシストキニンアナログであるセルレインで刺激すると膵腺房細胞内にトリプシンが生成する．このトリプシン活性を，トリプシンインヒビター (NM, アプロチニン)が抑制しうるかどうかが，およびその際の膵腺房細胞のviabilityはどうか，を解析した．

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

1. トリプシンインヒビターの前投与による解析

膵腺房細胞をセルレインで刺激すると細胞内にトリプシン活性が出現する。この際、アプロチニンを前もって上清中に添加しておいても、細胞内トリプシン活性の出現は抑制されなかったが、NMの投与の場合には濃度依存性に細胞内トリプシン活性の出現は抑制された。50%の膵腺房細胞内トリプシン活性を抑制するNMの濃度は $1 \times 10^{-7} \text{M}$ あった。また、その際の細胞のviabilityの障害は、NMの投与により有意に抑制された。

2. トリプシンインヒビターの後投与による解析

実際の急性膵炎の状況に対応させて、セルレインで膵腺房細胞を刺激してトリプシン活性を誘導した30分後にトリプシンインヒビターを投与した。本実験の場合も、前投与の場合と同様に、細胞内トリプシン活性は、アプロチニンでは抑制できなかったが、NMの投与では濃度依存性に抑制された。前投与の場合に比べると抑制効果は若干低下していた。また、膵腺房細胞のviabilityの障害についても、NMの投与により抑制された。

D. 考察

本研究により、NMが、膵腺房細胞内のトリプシン活性を抑制し、細胞の自己消化反応を抑制することを確認した。本効果はアプロチニンの投与では認められなかった。

NMの、細胞内トリプシン活性抑制効果および細胞保護効果は、トリプシン活性が誘導された後の投与(後投与)においても認められたが、その効果は前投与に比べると若干弱かった。したがって、NMの投与は急性膵炎発症後、可及的早期に開始する必要があるといえる。

膵炎治療量、およびDIC治療量のNMを経静脈的に投与すると、最高血中濃度はそれぞれ $3.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 、および $2.4 \times 10^{-7} \text{M}$ に達する³⁾。細胞内トリプシン活性を50%阻害するNMの上清中濃度は本研究の結果から $3.0 \times 10^{-7} \text{M}$ であるので、膵炎治療量では全く効果は期待できないし、DIC治療量でも経静脈投与ではおそらく十分な効果は期待できないと考えられる。一方、経動

脈投与では経静脈投与の場合の10倍以上の膵組織中濃度が期待されるため(メシル酸ガベキサートの場合は32倍)^{4,5)}、本邦で行われている動注療法であれば、NMが膵腺房細胞内のトリプシン活性を阻害し、自己消化反応を抑制する効果が十分に期待される。本研究結果は動注療法の理論的根拠を示すものと考えられる。

E. 結論

NMは、膵腺房細胞外のトリプシン活性に加え、膵腺房細胞内のトリプシン活性をも阻害し、膵腺房細胞の自己消化反応を抑制する。

F. 参考文献

1. Belorgey D, Dirrig S, Amouric M, Figarella C, Bieth J. Inhibition of human pancreatic proteinases by mucus proteinase inhibitor, eglin c and aprotinin. *Biochem J* 1996; 313: 555-560.
2. Ohmuraya M, Hirota M, Araki M, Baba H, Yamamura K. Enhanced trypsin activity in pancreatic acinar cells deficient for serine protease inhibitor. *Pancreas* 2006; 33: 104-106.
3. 広田昌彦, 藤村美憲, 木村 有, 市原敦史, 馬場秀夫. 急性膵炎におけるプロテアーゼインヒビターとプロテアーゼレセプター. *Surgery Frontier* 2006; 13: 445-453.
4. Mikami Y, Takeda K, Matsuda K, et al. Rat experimental model of continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and its effects on severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30: 248-253.
5. Satoh H, Harada M, Tashiro S, Shiroya Y, Imawaka H, Machii K. The effect of continuous arterial infusion of gabexate mesilate (FOY-007) on experimental acute pancreatitis. *J Med Invest* 2004; 51: 186-193.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujimura Y, Hirota M, Ichihara A, Takamori H, Baba H. Platelet count as a sensitive and convenient parameter for assessing the prognosis in acute pancreatitis. *Pancreas* (in press).

- 2) 大村谷昌樹, 広田昌彦, 橋本大輔, 馬場秀夫.
遺伝子改変マウスを用いた膵炎の発症機構の解析. 膵臓 2008; 23: 20-24.

2. 学会発表

- 1) 広田昌彦, 大村谷昌樹, 橋本大輔, 陶山浩一, 尾崎宣之, 市原敦史, 井田 智, 近本 亮, 高森啓史, 金光敬一郎, 馬場秀夫. 遺伝子改変マウスを用いた膵炎の発症機構の解析. 第38回日本膵臓学会大会, 福岡 2007年6月28-29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)

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】

平成17年度～平成19年度にかけて重症急性膵炎に対する Plasma Dia-Filtration (PDF) について報告してきた。重症急性膵炎における血液浄化法の目的は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。PDFは血漿交換(PE)と血液濾過透析(HDF)の同時施行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。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の除去が可能であることから、重症急性膵炎の生体環境を整える効果が期待される。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 を施行した。血清総ビリルビンが 5.0mg/dl 以上の症例は補充液として 15 単位の FFP を使用し、5.0mg/dl 以下の症例は補充液として 6% アルブミンを使用した。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、15～18ml/min, 16～18ml/min であり、FFP 補充 PDF と 6% アルブミン補充 PDF の間に大差はみられなかった。PDF は重症急性膵炎に対しサイトカイン除去の観点からも効果がある血液浄化法と考えられた。

A. 研究目的

重症急性膵炎に対する血液浄化法、特に CHDF は臓器不全の進行を防止する可能性があると考えられている。その重症化にはサイトカインネットワークの賦活化が関与していると考えられる。すなわち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。

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(PE)と血液濾過透析(HDF)を同時施行可能な血液浄化法である PDF を考案した¹⁾。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経緯がある。これまでは敗血症症例と肝不全症例(劇症肝炎、術後肝不全)に限ってこの PDF を施行してきたが、その課程においてサイトカインを除去する効果が認められた。PDF では BUN やクレアチニンなどの小分子量物質からサイトカインを含む中分子量物質まで幅広く除去する効果が認められたわけ

である²⁾。その結果、焦点が高ビリルビン血症の是正、凝固因子補充から、現在は水分バランスは是正や高サイトカイン血症の是正に移しつつある。単純血漿交換と根本的に異なるのは、PDF で血漿分離膜として用いる 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にある。肝不全の状態(現在は血清総ビリルビン値 5.0mg/dl を基準にしている)により、補充液を FFP もしくは 6% アルブミンより選択できるプロトコルを作成している。また、約 8 時間施行の FFP 補充 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。