

番号の場合：あてはまる番号を○で囲んで下さい。() はアンダーラインの上に記入して下さい。

(択一回答)：主たるものを1つ選んで下さい。

(複数回答)：該当するものを選んで下さい。

診療施設名 ()

(担当医名) ()

I 受診者

- 1) 氏名 (アルファベット) ()
- 2) 性別 (1) 男 (2) 女
- 3) 年齢 () 才
- 4) 身長 () cm
- 5) 体重 () kg
- 6) BMI=体重 (kg)/身長 (m)²→ ()

II 胆膵疾患の診断名 (択一回答)

- 1) 慢性膵炎 (膵石を含む)
- 2) 胆道結石
- 3) 膵腫瘍
- 4) 胆道腫瘍
- 5) Vater 乳頭腫瘍

III 施行した検査 (択一回答)

- 1) 通常の ERCP
- 2) 無処置乳頭に対する EST
- 3) 無処置乳頭に対する EPBD
- 4) 無処置乳頭に対する IDUS, ENBD などの処置
- 5) その他

IV ERCP の実際と臨床値

1. ERCP 時のチェック

- 1) 検査時間：() 分
- 2) 膵管造影の有無 (1) なし (2) あり
- 3) 膽房造影の有無 (1) なし (2) あり
- 4) Santrini 管の描出の有無 (1) なし (2) あり
- 5) 膵管癒合不全 (1) なし (2) あり
- 6) 膵管胆管合流異常 (1) なし (2) あり
- 7) 胆管造影の有無 (1) なし (2) あり
- 8) 膵管ガイドワイヤー留置の有無 (1) なし (2) あり
- 9) 併用した診断手技 [施行したものを○で囲んでください] (複数回答)
 - (1) IDUS (①膵管 ②胆管) (2) 生検 (①膵管 ②胆管)
 - (3) 細胞診 (①膵液 ②胆汁) (4) ブラッシング細胞診 (①膵管 ②胆管)
 - (5) その他 ()
- 10) 併用した手術手技 [施行したものを○で囲んでください] (複数回答)
 - (1) EST
 - (2) EPBD
 - (3) EBD (①チューブ () Fr.) ②メタリック)
 - (4) ENBD () Fr.)
 - (5) 治療的ステント留置 () Fr.)
 - (6) 膵炎の予防的膵管ステント留置 () Fr.)
 - (7) その他 ()

2. ERCP時のアミラーゼ、リパーゼ、CRP、WBC、尿中トリプシノーゲン2
(枠内に数値を記入)

	(1) ERCP 前	(2) ERCP 後 3 hr	(3) 腹痛時	(4) 翌朝
アミラーゼ	u/l	u/l	u/l	u/l
リパーゼ	u/l	u/l	u/l	u/l
CRP	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl
WBC	/ μ l	/ μ l	/ μ l	/ μ l
尿中トリプシノーゲン2		ng/ml		ng/ml

V ERCP 後膵炎について

1. ERCP 後膵炎の有無

- 1) 有 () 2) 無 ()

2. ERCP後膵炎3h診断基準案をみたしているか

- 1) 満たしている 2) 満たしていない

3. ERCP 後膵炎(翌日)診断基準案をみたしているか

- 1) 満たしている 2) 満たしていない

4. 膵炎の重症度判定

1) 厚労省基準(択一回答)

新基準 重症度:(1) 軽症 (2) 重症 (点)

2) ランソンスコア (点)

5. その後の経過

1) 絶食日数 (日)

2) 治療法

蛋白分解酵素阻害剤静注 治療日数 (日)

I) FOY II) フサン III) ミラクリッド IV) その他 ()

投与量 (mg/日) (mg/日) (万/日) (日)

動注療法 (日) I) FOY II) フサン III) ミラクリッド IV) その他 ()

投与量 (mg/日) (mg/日) (万/日) (日)

抗生剤使用 (1) なし (2) あり(種類:) (量: g/日)

3) 偶発症(複数回答)

(1) 呼吸不全 (2) 腎不全 (3) 消化管出血 (4) DIC (5) 仮性膵嚢胞 (6) 感染性膵壊死

(7) その他 ()

4) 予後

(1) 生存:後遺症 ①なし ②あり ()

(2) 死亡:() 病日

1207)42巻12号2294-2301, 2000

2. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc.* May-Jun; 37(3): 383-93, 1991.
3. 峯 徹哉 ERCP 後膵炎の前向き検討 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 主任研究者 大槻 眞 35-39.

4. 峯 徹哉 ERCP 後膵炎 胆と膵 27: 525-528, 2006.

5. Tetsuya Mine Is post-ERCP pancreatitis the same as acute clinical pancreatitis? *J Gastroenterol* 42: 146-151, 2007.

6. 第36回日本膵臓学会 ワークショップ2 ERCP 後膵炎の診断基準とその予防 司会.

G. 論文発表

峯 徹哉 明石隆吉 五十嵐良典 入澤篤志

神澤輝実 川口義明 須賀俊博 西森 功
大槻 眞 伊藤鉄英 大原弘隆 川 茂幸
木田光広 田中滋城 花田敬士 下瀬川徹

ERCP の偶発症と対策—ERCP 膵炎の取組み
消化器内視鏡 20: 1859-1863, 2008.

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 後膵炎のハイリスク患者に対する膵管ステント留置術

研究報告者 峯 徹哉 東海大学医学部消化器内科学 教授・消化器センター長

共同研究者

明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター）、五十嵐良典（東邦大学消化器内科）
入澤篤志（福島県立医科大学内科第二講座）、大原弘隆（名古屋市立大学大学院臨床機能内科学）
川口義明（東海大学医学部消化器内科）、木田光弘（北里大学東病院）
田中滋城、吉田 仁（昭和大学医学部第二内科学）、花田敬士（尾道総合病院消化器科）
西森 功（高知大学医学部消化器病態学）、山口武人（千葉県立がんセンター）
下瀬川徹（東北大学消化器内科大学院病態学内科学）、森實敏夫（統計神奈川歯科大学）

【研究要旨】

ERCP 後膵炎は未だに原因が明確ではなく様々な要因が入っていると思われる。ERCP 後膵炎を予防するのに①原因因子をみつけてその因子を排除すること②その因子と思われるものに対し治療的対策をとることなどが挙げられる。ERCP 後の膵管ステント留置術はその一つの対策と考えられる。まず我々の施設で ERCP 後膵炎予防に対して膵管ステント留置術の RCT を行なったのでその結果を報告し、膵管ステント留置術が有効であることを述べる。

A. 研究目的

ERCP 後膵炎の原因については未だ明確なものはない。しかし ERCP 後膵炎は死亡に至ることもあり、未だに重要な問題と考えられている。では ERCP 後膵炎を予防するためにどうすればいいのか。①原因となる因子をみつけて排除すること②原因となる因子と考えられるものに対し治療的な対策をとることがあげられる。ERCP 後膵炎の原因として術後の乳頭浮腫が挙げられ、それに対し膵管ステント留置術は効果があるとされている¹⁾。しかし、必ずしも効果があるという報告だけではない。そこで我々は ERCP 後膵炎のハイリスク患者に対して膵管ステント留置術を行い、その予防効果を RCT で検討した。

B. 研究方法と対象

ERCP 施行予定の患者のうち、

- ERCP 後膵炎の高危険群
- 1. ERCP 後膵炎の既往例
- 2. 乳頭機能不全例
- 3. 胆管深部挿管困難例
- 4. precut 施行例

5. 膵管生検例

6. 膵管口切開例

7. 検査時間30分以上の症例

8. IDUS 施行症例

を膵管ステント留置術の適応とし、今回の研究対象とした。

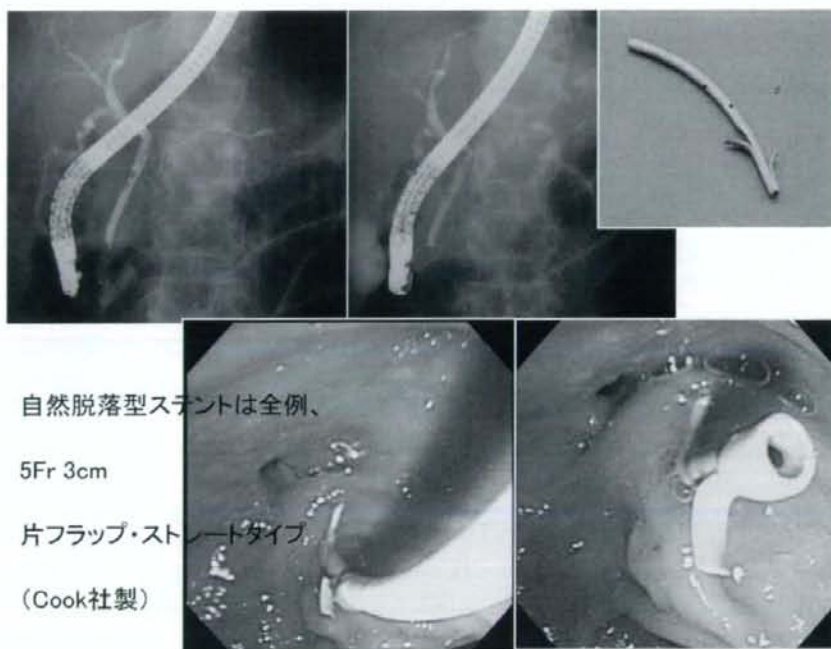
(内視鏡的乳頭切除例は除外)

図の様に膵管に留置を行なった。ステントは片フラップ・ストレートタイプであり、自然脱落するステントを用いて無作為に膵管ステント留置術と膵管ステント非留置術の2群に割つけ、ERCP 後膵炎の発症頻度、重症度、成功率に関して前向きに検討した。

まず、これらは外国での結果をもとに資料臨床治験検討委員会に提出し、承認を得て開始した。1群30例でステント留置群と非留置群で合計60例とした。

C. 研究結果

- 1) ERCP 後膵炎頻度は全体で60症例のうち7例であり全例軽症であった。
- 2) 膵管ステント留置群と非留置群の比較



自然脱落型ステントは全例、

5Fr 3cm

片フラップ・ストレートタイプ

(Cook社製)

図

	ステント留置群	非留置群
症例数	30	30
ERCP 後膵炎	1(3.3%)	6(20%) p=0.04
膵炎重症度		
軽症	1(3.3%)	6(20%)
中等症	0(0%)	0(0%)
重症	0(0%)	0(0%)
膵炎症例の アミラーゼ値	1240(746-1964)	1720(820-2040) p=0.004
高アミラーゼ血症	9(30%)	11(37%) N.S.
平均アミラーゼ値	746.2(420-1620)	842.4(381-2040)

D. 考察

今回、膵管ステント留置群(30例)と非留置群(30例)でERCP後膵炎の発症頻度において有意な差が出た。然し、この精度を更に高めるためには多施設共同研究を行なわなければならない。

E. 結論

今回の予備検討でERCP後に膵管ステントを留置することにより明らかにERCP後膵炎の数を減少させることができた。今回多施設共同研究に移行する予定である。

F. 参考文献

- Freeman, ML. Pancreatic stents for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 5: 1354, 2007.

G. 研究発表

- 論文発表 該当なし
- 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)

- 特許所得 該当なし
- 実用新案登録 該当なし
- その他 該当なし

I. 急性膀胱炎
2) 各個研究プロジェクト

脾 Perfusion CT における被曝線量と安全性

研究報告者 多田真輔 京都大学 消化器内科 助教

共同研究者

辻 喜久, 上野憲司, 千葉 勉 (京都大学消化器内科)

小泉幸司, 磯田裕義 (京都大学放射線科)

【研究要旨】

【背景と目的】脾臓への Perfusion CT における被曝に関して、人体モデルを用い検討した。

【方法】人体モデルに線量計を設置し以下の条件で Perfusion CT を撮像し被曝線量(CTDIv)を測定した。①80 kV, 30 mA, 1.5 s/1 回転, 36回転(連続54 sec)(実際の撮像条件), ②120 kV, 30 mA, 1.5 s/1 回転, 10回転*(間欠的54 sec)

【結果】被曝線量; ①63.8 mGy, ②38.1 mGy

【考察】通常 Dynamic CT は120 kV, 80-200 mA で撮像されることが多く被曝線量は70-80 mGy 以上である。①の条件では、Dynamic CT と比べ、被曝線量は同程度であると考えられた。

A. 研究目的

近年、脾血流評価に Perfusion CT を応用する試みが盛んである¹⁻⁶⁾。難治性脾疾患に関する調査研究班においても、重症急性脾炎に Perfusion CT を用い、予後予測が可能か、前向き研究を行う予定である。

一方、Perfusion CT が開発された当初、被曝線量の多さが問題になった症例があった。このため、「Perfusion CT は被曝線量が多い」と信じている放射線科医は少なくない。しかし、実際に脾 Perfusion CT の被曝線量を測定し、安全性について検討した報告はない。そこで、Body perfusion CT において、広く用いられている条件⁷⁾における被曝線量に関して、人体モデルを用い検討した。

B. 研究方法

人体モデルに線量計を設置し以下の条件で Perfusion CT を撮像し被曝線量(CTDI volme)を測定した。なお、本研究では、対象は、市販されている人体模型であって、生体試料を一切用いないので、倫理的な問題は発生しないと判断した。

①80 kV, 30 mA, 1.5 s/1 回転, 36回転(連続54 sec)(実際の撮像条件)

②120 kV, 30mA, 1.5 s/1 回転, 10回転*(間欠的54 sec)

C. 研究結果

被曝線量; ①63.8 mGy, ②38.1 mGy

D. 考察

通常 Dynamic CT は120 kV, 80-200 mA で撮像されることが多く被曝線量は70-80 mGy 以上である。我々は、80 kV が最も造影剤による Contrast がつく条件であったため、120 kV ではなく、80 kV (①の条件)で Perfusion CT を撮像している。脳 Perfusion CT でも120 kV と80 kV の条件で検討が加えられた経緯もあり⁸⁾、我々も同様に検討したが、80 kV にて、Dynamic CT と被曝線量は同程度となり、安全性は高いと考えられた。

E. 結語

本条件における脾 Perfusion CT は被曝の面において Dynamic CT と同程度の被曝線量であり、安全性も同程度である。

F. 参考文献

1. Park MS, Klotz E, Kim MJ, Song SY, Park SW,

Cha SW, Lim JS, Seong J, Chung JB, Kim KW. Perfusion CT: noninvasive surrogate marker for stratification of pancreatic cancer response to concurrent chemo- and radiation therapy. *Radiology* 2009; 250: 110-7.

2. Sheiman RG, Sitek A. Feasibility of measurement of pancreatic perfusion parameters with single-compartment kinetic model applied to dynamic contrast-enhanced CT images. *Radiology* 2008; 249: 878-82.
3. d'Assignies G, Couvelard A, Bahrami S, Vullierme MP, Hammel P, Hentic O, Sauvanet A, Bedossa P, Ruszniewski P, Vilgrain V. Pancreatic Endocrine Tumors: Tumor Blood Flow Assessed with Perfusion CT Reflects Angiogenesis and Correlates with Prognostic Factors. *Radiology* 2008.
4. Tsuji Y, Yamamoto H, Yazumi S, Watanabe Y, Matsueda K, Yamamoto H, Chiba T. Perfusion computerized tomography can predict pancreatic necrosis in early stages of severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1484-92.
5. Bize PE, Platon A, Becker CD, Poletti PA. Perfusion measurement in acute pancreatitis using dynamic perfusion MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 114-8.
6. 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*. 22巻5号 547-555. 2007. 10.
7. Avinash R, Kambadakone, Dushyant V, Sahani, Body Perfusion CT: Technique, Clinical Applications, and Advances, *Radiol Clin N Am* 2009; 47: 161-178.
8. Wintermark M, Maeder P, Verdun FR, Thiran JP, Valley JF, Schnyder P, Meuli R. Using 80 kVp versus 120 kVp in perfusion CT measurement of regional cerebral blood flow. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1881-4.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsuji Y, Chiba T. Are prophylactic an-

tibiotics really ineffective in reducing the risk of pancreatic necrosis? *Am J Gastroenterol* 2008; 103(8): 21: 2145-2146.

- 2) Ueno K, Watanabe T, Kawata Y, Gotoh T, Tsuji Y, Ida H, Tada S, Yazumi S, Chiba T.

IgG4-related autoimmune pancreatitis involving the colonic mucosa. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20(11): 1118-1121.

- 3) Watanabe T, Ohta S, Iwamoto S, Tsuji Y, Morita S, Doi I, Ueda Y, Chiba T. Small bowel anisakiasis with self-limiting clinical course. *Intern Med* 2008; 47(24): 2191-2192.

- 4) Shio S, Yazumi S, Ogawa K, Hasegawa K, Tsuji Y, Kida M, Yamauchi J, Ida H, Tada S, Uemoto S, Chiba T. Biliary complications in donors for living donor liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(6): 1393-1398.

- 5) 辻 喜久, 山本 博. 【症例からみた「消化器病」の診断と治療の進め方】膵胆道疾患 胸いっぱい痛み(解説/特集). *月刊レジデント* 2008; 1(9): 82-86.

- 6) 辻 喜久. 急性膵炎の重症化 重症急性膵炎の急性期治療. *侵襲と免疫* 2008; 17(3): 73-82.

- 7) 辻 喜久. 【急性膵炎をめぐる最近の動向】急性膵炎画像診断における Perfusion CTの有用性. *胆と膵* 2008; 29(4): 307-311.

2. 学会発表

- 1) Yoshihisa Tsuji, Hiroshi Yamamoto, Shujiro Yazumi, Shinsuke Tada, Yuji Watanabe, Kazuhiro Matsueda, Hiroyuki Yamamoto, Tsutomu Chiba. Perfusion Computerized Tomography Can Predict Pancreatic Necrosis in Early Stage of Severe Acute Pancreatitis. Joint meeting of the European pancreatic club and the international association of pancreatology, lodz, Poland 25-28 june 2008.

- 2) Yoshihisa Tsuji, Hiroshi Yamamoto,

Shujiro Yazumi, Shinsuke Tada, Yuji Watanabe, Kazuhiro Matuseda, Hiroyuki Yamamoto, Tsutomu Chiba. Perfusion Computerized Tomography Can Predict Pancreatic Necrosis in Early Stage of Severe Acute Pancreatitis. The International Pancreatic research forum, Tokyo, March 2008.

- 3) 菊池 理, 山下茂樹, 辻 喜久, 濱口京子, 衣笠秀明, 松枝和宏, 山本 博. 重症急性膵炎・非閉塞性腸管膜虚血合併例に対する選択的消化管除菌は予後を改善するか? 第36回日本集中治療医学会学術集会. 大阪, 2009年2月.
- 4) 菊池 理, 辻 喜久, 濱口京子, 山本直樹, 酒井章裕, 清輔良江, 堤康一郎, 平尾謙, 松枝和宏, 山本 博, 厚生労働省の急性膵炎新重症度判定基準案に基づく重症度スコアの旧基準との比較. 消化器病学会 福岡. 2008年5月.
- 5) 衣笠秀明, 辻 喜久, 菊池 理, 山本直樹, 松枝和宏, 下村宏之, 山本 博, 当院における薬剤性膵炎の現状. 膵臓学会. 2008年7月.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

新急性膵炎重症度スコアの有用性と新スコアによる 動注療法と経腸栄養の適応決定

研究報告者 黒田嘉和 神戸大学 外科学 教授

共同研究者

新関 亮（神戸大学外科学）

【研究要旨】

【背景】急性膵炎重症度判定基準が改訂(新JSS)され、従来の判定基準(旧JSS)に比べて判定項目が少なく簡便となった。急性膵炎における蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所動注療法(CRAI)や経腸栄養(EN)は広く行われているが、その適応は未だ定まっていない。

【方法】旧JSSによる重症急性膵炎138例を対象とし、新JSSと致死率の相関およびCRAI、ENの適応について検討した。

【結果】新JSSでは93例が重症と判定であり、死亡率は40%であった。新JSSは他のスコアに比べて最も予後予測に最も優れていた。

新JSS 6点以上ではCRAI施行例は死亡率が低い傾向にあり、新JSS 4点以上の症例ではEN施行例は非施行例に比べて有意に死亡率が低値であった。

【考察】新JSSは他のスコアに比べて致死率予測に有用であった。新JSS 4点以上の症例においてENは死亡率を低下させる効果が期待できる。CRAIについては一過性の血流低下と非可逆性の虚血が鑑別できるmodalityによる評価、適応検討が必要であると考えられた。

A. 研究目的

改訂された急性膵炎重症度スコアの有用性を検証するとともに新JSSによるCRAIとENの適応を検討する。

B. 研究方法

1990年から2006年の間に当科で加療を行った重症急性膵炎138例(改訂前の重症度スコアで判定)を対象とし、診療録を用いて後ろ向きにデータ解析を行った。

C. 研究結果

旧JSSによる重症例138例のうち、45例(33%)が新JSSにおいて軽症例と判定された。新JSSにおける軽症例と重症例の致死率はそれぞれ7%(3/45)と40%(37/93)であり、有意差を認めた($p < 0.001$)。ROC曲線による解析では致死率予測におけるAUCはRansonスコア(0.820)、Glasgowスコア(0.754)、APACHE IIスコア(0.801)、旧JSS(0.814)に比べて新

JSSで最も高く(0.822)、新JSSにおける至適カットオフ値は5点であった。

新JSS ≤ 5 の症例ではCRAI施行の有無による致死率の差は認めなかったが、新JSS ≥ 6 の症例ではCRAI非施行例の致死率85%(11/13)に対して施行例56%(10/18)と低い傾向にあった($p = 0.129$)。

新JSS ≤ 3 の症例ではEN施行の有無による致死率の差は認めなかったが、新JSS ≥ 4 の症例ではEN非施行例の致死率63%(27/43)に対して施行例31%(9/29)と有意に低下していた($p = 0.026$)。

CRAIとENの相互効果を除外するためにEN非施行例におけるCRAIの効果、CRAI非施行例におけるENの効果を検討した。EN非施行例において、CRAI施行の有無による致死率の差は認めなかった。これは新JSS ≥ 6 の症例においても同様であった。CRAI非施行例においては、新JSS ≥ 4 の症例でEN非施行例の致死率68%(19/28)に対してEN施行例14%

(2/14)と有意に低下していた($p=0.003$).

D. 考察

これまでの急性膵炎重症度判定基準は予後判定に有用であったが、予後因子の評価項目が多いこと、予後を反映しない因子が含まれていること、緊急時に評価困難である因子が含まれていることなどが問題であった。新JSSでは予後因子が9項目に整理され、CRPが新たに追加された。さらに造影CTグレード分類が予後因子と独立した重症度判定因子なり、予後因子または造影CTグレード分類のいずれか単独で重症度判定が可能となった。本検討では対象症例(旧JSSでの重症例)の33%が新JSSによって軽症と判定され、重症例の致命率40%に対して7%であり、有意な差を認めた。また、他のスコアリングと比較して新JSSは予後(致命率)予測に最も優れていた。

これまでにENとCRAIの有用性が報告されているが、その適応については未だ定まっていない。CRAI施行例では非施行例に比べて致命率が低下したが、有意差は得られなかった。我々はdynamic CTで造影不領域を認めた症例をCRAIの適応としているが、これらには可逆性の虚血と非可逆性の虚血、つまり壊死の両者が含まれていると考えられる。一過性の血流低下、虚血に対してはCRAIの効果は少ないと考えられる。今後、造影CTグレード分類による造影不領域の範囲やperfusion CTなどによるCRAI適応の検討が必要である。

旧JSSにおける重症例をEN適応としていたが、旧JSSによる検討ではENの効果に有意差は認められなかった。一方で、新JSS ≥ 4 点の症例においてEN施行群は非施行群に比べて有意に致命率が低下しており、従来のEN適応に比べて新JSS ≥ 4 点をEN適応とした方がより効果が高いと考えられた。

E. 結語

新JSSは旧JSSや他のスコアリングと比較して予後(致命率)予測に有用であり、新JSSにより重症例と判定された症例は高次医療施設での集中治療が望ましいと考えられた。新JSS

≥ 4 の症例ではENによる予後の改善が期待できる。CRAIの適応は新スコアでは判定できなかった。今後、造影CT grade分類やperfusion CTを用いた解析が必要であると思われる。

F. 参考文献

1. Nathens AB, Curtis JR, Beale RJ, Cook DJ, Moreno RP, Romand JA, et al. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2004; 32: 2524-36.
2. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13: 10-24.
3. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139: 69-81.
4. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 1340-6.
5. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-29.
6. Saitoh Y, Yamamoto M. Evaluation of severity of acute pancreatitis. According to a report of the cooperative national survey in Japan. *Int J Pancreatol* 1991; 9: 51-8.
7. Ogawa M, Hirota M, Hayakawa T, Matsuno S, Watanabe S, Atomi Y, et al. Development and use of a new staging system for severe acute pancreatitis based on a nationwide survey in Japan. *Pancreas* 2002; 25: 325-30.
8. Takeda K, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13: 42-7.
9. Takeda K, Matsuno S, Sunamura M, Kakugawa Y. Continuous regional arterial infusion of pro-

- tease inhibitor and antibiotics in acute necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1996; 171: 394-8.
10. Takeda K, Yamauchi J, Shibuya K, Sunamura M, Mikami Y, Matsuno S. Benefit of continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic in the management of acute necrotizing pancreatitis. *Pancreatol* 2001; 1: 668-73.
 11. Takeda K, Matsuno S, Ogawa M, Watanabe S, Atomi Y. Continuous regional arterial infusion (CRAI) therapy reduces the mortality rate of acute necrotizing pancreatitis: results of a cooperative survey in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 216-20.
 12. Imaizumi H, Kida M, Nishimaki H, Okuno J, Kataoka Y, Kida Y, et al. Efficacy of continuous regional arterial infusion of a protease inhibitor and antibiotic for severe acute pancreatitis in patients admitted to an intensive care unit. *Pancreas* 2004; 28: 369-73.
 13. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 1997; 84: 1665-9.
 14. McClave SA, Greene LM, Snider HL, Makk LJ, Cheadle WG, Owens NA, et al. Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997; 21: 14-20.
 15. McClave SA, Chang WK, Dhaliwal R, Heyland DK. Nutrition support in acute pancreatitis: a systematic review of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 143-56.
 16. Yasuda T, Ueda T, Takeyama Y, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, et al. Treatment strategy against infection: clinical outcome of continuous regional arterial infusion, enteral nutrition, and surgery in severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2007; 42: 681-9.
 17. Lusted LB. Decision-making studies in patient management. *N Engl J Med* 1971; 284: 416-24.
 18. Robertson EA, Zweig MH. Use of receiver operating characteristic curves to evaluate the clinical performance of analytical systems. *Clin Chem* 1981; 27: 1569-74.
 19. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl: S15-39.
 20. Working Party of the British Society of Gastroenterology; Association of Surgeons of Great Britain and Ireland; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland; Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005; 54 Suppl 3: iii 1-9.
 21. Bradley EL 3rd. 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: 586-90.
 22. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imrie CW, McMahon MJ, et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol* 1999; 25: 195-210.
- G. 研究発表
1. 論文発表
 - 1) 上田 隆, 竹山宜典, 安田武生, 亀井敬子, 里井俊平, 沢 秀博, 新関 亮, 具英成, 黒田嘉和, 大柳治正, Utility of new Japanese severity score and indication for specialtherapies in acute pancreatitis. *Journal of Gastroenterology* 投稿中
 - 2) Shinzeki M, Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Matsumura N, Sawa H, Nakajima T, Matsumoto I, Fujita T, Ajiki T, Fujino Y, Kuroda Y. Prediction of early death in severe acute pancreatitis. *Journal of Gastroenterology* 2008; 43(2): 152-158
 - 3) Yasuda T, Ueda T, Matsumoto I, Shirasaka D, Nakajima T, Sawa H, Shinzeki M, Kim Y, Fujino Y, Kuroda Y. Cronkhite-

Canada syndrome presenting as recurrent
severe acute pancreatitis.

Gastrointestinal Endoscopy 2008; 67(3):
570-572

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. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

急性膵炎における renal rim sign の意義

研究報告者 廣田昌彦 熊本地域医療センター外科 副院長

【研究要旨】

急性膵炎時には、腹腔内に脂肪識炎が広がるが、いったん腹腔内と後腹膜腔を境する Gerota 筋膜で脂肪識炎の進展がストップする。そして、さらに重症化した場合にかぎって、脂肪識炎が Gerota 筋膜を超えて腎周囲脂肪識炎を発症する。本現象に基づいて、Gerota 筋膜にまで脂肪識炎の広がりが達さないものを Grade I、腹腔内には広範囲に脂肪識炎が広がるが、腎周囲脂肪識炎は伴わず腎周囲が rim 状に見える状態を Grade II (renal rim sign+)、腎周囲脂肪識炎を伴うものを Grade III と分類した。本 Grade 分類は急性膵炎の重症度を反映した。

A. 研究目的

急性膵炎時には、腹腔内に脂肪識炎が広がるが、いったん腹腔内と後腹膜腔を境する Gerota 筋膜で脂肪識炎の進展がストップする。そして、さらに重症化した場合にかぎって、脂肪識炎が Gerota 筋膜を超えて腎周囲脂肪識炎を発症する。本現象について紹介するとともに、本現象が急性膵炎の重症度を反映するかどうかを検討した。

B. 研究方法

腹部 CT 上、Gerota 筋膜にまで脂肪識炎の広がりが達さないものを Grade I、腹腔内には広範囲に脂肪識炎が広がるが、腎周囲脂肪識炎は伴わず腎周囲が rim 状に見える状態を Grade II (renal rim sign+)、腎周囲脂肪識炎を伴うものを Grade III と分類した。本 Grade 分類と、Ranson スコアおよび致死率との相関を、熊本大学病院で診療した急性膵炎、計116症例を対象として、解析した。

(倫理面への配慮)

腹部 CT は、その目的の他、有害側面についても説明をし、同意文書を得た上で、施行した。

C. 研究結果

1. Renal rim sign の出現

急性膵炎時には、腹腔内に脂肪識炎が広がるが、いったん腹腔内と後腹膜腔を境する Gerota

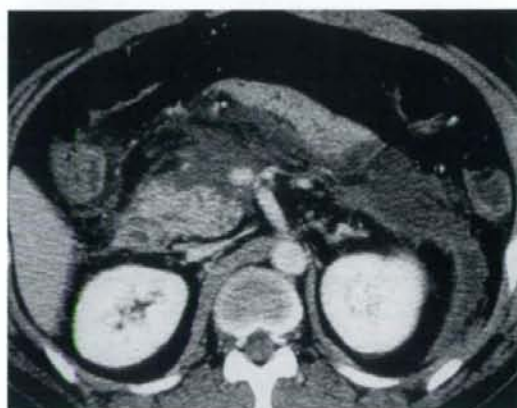


図1 入院時 CT

筋膜部で脂肪識炎の進展がいったんストップする。本状態下では、腎周囲脂肪識は炎症性変化を受けていないため、腎周囲脂肪識が Gerota 筋膜より腹腔側の density の上昇した脂肪識に囲まれ手、帯状にくっきりと描出される。この所見を renal rim sign と名づけた(図1)。本状態が Grade II に分類される。

2. Renal rim の消失(loss of renal rim)

さらに重症化すると、脂肪識炎が Gerota 筋膜を超えて腎周囲脂肪識炎を発症する。そして、腎周囲の黒色の脂肪識帯が消失する(図2)。本状態が Grade III である。

3. Grade 分類と重症度との関係

腎周囲脂肪識炎の程度に基づいて、本現象を Grade 化すると、本 Grade 分類は、Ranson ス

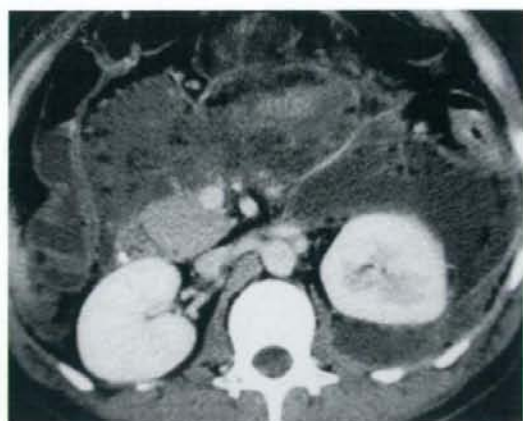


図2 入院2週間後のCT

コアおよび致死率と有意に相関していた($p < 0.01$).

D. 考察

急性膵炎時における脂肪識炎の腎周囲への進展様式について紹介した。腎周囲の脂肪識炎は、単純に前腎傍腔から後腎傍腔へと進展するのではなく、前腎傍腔、後腎傍腔を含む Gerota 筋膜の腹腔側でいったん進展がストップする。さらに重症化した場合に限って、Gerota 筋膜を超えて、腎周囲脂肪識炎を発症する。

本現象に基づいて、Grade 分類を行ったが、本 Grade 分類は、Ranson スコアおよび致死率と有意に相関しており、急性膵炎の重症度を表すといえる。従来の CT 重症度分類は、「結腸間膜根部」の評価など評価に専門性を必要とするややトリッキーな分類であったが、本 Grade 分類は、評価法が単純で専門性を必要とはしない点が利点である。

E. 結語

Renal rim の出現 (renal rim sign), および renal rim の消失 (loss of renal rim) は、いずれも急性膵炎の重症度を表す。

F. 参考文献

- 1) 広田昌彦, 大村谷昌樹, 陶山浩一, 尾崎宣之, 井田 智, 田中 洋, 高森啓史, 馬場秀夫: 急性膵炎重症化の分子機構. 胆と膵 29: 313-316, 2008.

- 2) 広田昌彦, 大村谷昌樹, 馬場秀夫: 急性膵炎: 成因・発症機序・重症化機序. In: 膵疾患へのアプローチ, 下瀬川徹編, 中外医学社(東京), pp. 11-17, 2008.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 広田昌彦, 大村谷昌樹, 陶山浩一, 尾崎宣之, 井田 智, 田中 洋, 高森啓史, 馬場秀夫: 急性膵炎重症化の分子機構. 胆と膵 29: 313-316, 2008.
- 2) 広田昌彦, 大村谷昌樹, 馬場秀夫: 急性膵炎: 成因・発症機序・重症化機序. In: 膵疾患へのアプローチ, 下瀬川徹編, 中外医学社(東京), pp. 11-17, 2008.
- 3) 広田昌彦, 高森啓史, 田中 洋, 生田義明, 佐藤伸隆, 田中洋平, 馬場秀夫: 急性膵炎(重症膵炎を含む). 救急・集中治療 20: 381-386, 2008.

2. 学会発表

- 1) 広田昌彦. 急性膵炎の発症にはオートファジーの機構が関与する. 第15回外科侵襲とサイトカイン研究会, 盛岡市, 2008年12月13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

ラット重症急性膵炎モデルにおける IL-15 の動態

研究報告者 竹山宜典 近畿大学医学部外科学肝胆膵部門 教授

共同研究者

亀井敬子, 安田武生 (近畿大学医学部外科学肝胆膵部門)

【研究要旨】

IL-15は急性膵炎臨床例においてその発症早期から上昇し、予後予測因子となることを報告している。今回、動物実験モデルにおける IL-15 の発現と recombinant IL-15 蛋白投与による治療効果を検討した。ラット重症急性膵炎モデルにおける IL-15 の臓器発現を Western blot 法・免疫染色にて検討した結果、肺や肝臓などの障害臓器において IL-15 の強発現が確認されたが、腎臓における発現は認めなかった。次に、recombinant IL-15 蛋白を膵炎作成時に投与し、その治療効果を検討したところ、血清アミラーゼ、ALT 値の改善および、肺組織像の改善が認められた。IL-15 は重症急性膵炎における治療のターゲットとなりうる可能性が示された。

A. 研究目的

IL-15とは、IL-2 と構造的類似性を有する炎症性サイトカインであり、単球やマクロファージなどで産生される。活性化 T 細胞におけるアポトーシスの抑制、細胞障害性 T 細胞や NK 細胞の活性化、接着分子の発現増強、各種サイトカインの産生を誘導する¹⁻³⁾。急性膵炎においては、その早期から上昇し、経過中の臓器障害、致死などの予測因子となることを、我々は報告している⁴⁾。そこで、本研究では、動物実験モデルにおける IL-15 の発現と、recombinant IL-15 蛋白を用いて、治療薬としての可能性を検討した。

B. 研究方法

Wistar 系雄性 rat 9 週齢を用いて、膵管内へ逆行性に 3%、20% デオキシコル酸を投与し、重症急性膵炎モデルを作成した。IL-15 の発現は Western blotting 法、免疫染色にて確認した。次に、recombinant IL-15 蛋白を膵炎作成直前に腹腔内投与し、その効果を確認した。(倫理面の配慮)

本研究のプロトコールに関しては、近畿大学動物実験委員会において審査を受け、動物愛護の観点からも、倫理面で問題なき事の承認を得て行った。

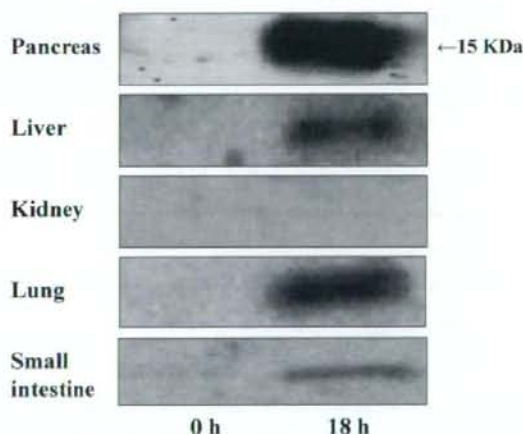


図1 障害臓器における IL-15 発現 (Western blotting 法) ピークは18時間でその後減弱した。膵、肝、肺、小腸では発現の増強が認められたが、腎での発現は認められなかった。

C. 研究結果

障害臓器における IL-15 の発現を Western blotting 法で確認したところ、IL-15 の発現は膵炎作成直後から徐々に増強し、18時間でピークを迎え、その後減弱した。膵、肝、肺、小腸では発現が増強していたが、腎での発現は認められなかった(図1)。免疫染色でも同様の結果であった。次に、3%デオキシコル酸18時間モデルにおいて、recombinant IL-15 蛋白投与群では血清中の ALT 値の改善を認めた。AMY 値では改善は認めず、IL-15 の発現を認

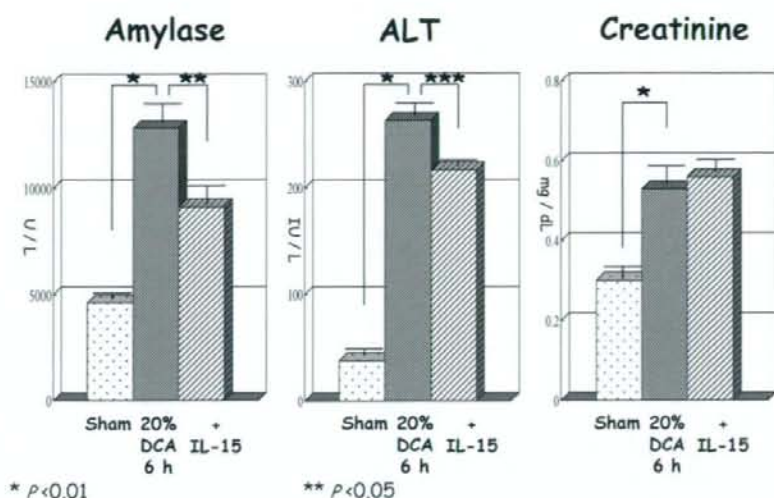


図2 recombinant IL-15蛋白投与効果-2

20%デオキシコール酸6時間モデルにおいては、recombinant IL-15蛋白投与群では、AMY, ALT 値の改善を認めた。

めなかった腎では効果はなかった。18時間の時点で、肺胞壁の炎症細胞浸潤、壁肥厚は著明に改善されていた。より短時間で臓器障害を起こすために、モデルを20%デオキシコール酸に変更し検討した。このモデルにおいては、recombinant IL-15蛋白投与群において、血清中のAMY, ALT 値の改善を認めた(図2)。

D. 考察

IL-15の代謝経路やどの程度の期間、効果があるかは未だ不明であるが、おそらく早期に代謝されていると考えられる。3% 18時間モデルで、Recombinant IL-15投与群においてAMY値が改善されなかったが、20% 6時間モデルで改善された理由として、早期にまず膵炎が抑えられ、時間経過とともに、IL-15効果が消失するものと推測される。臓器障害においては、膵炎が抑えられたことにより、アポトーシスが抑制され、臓器障害が改善しているものと考えられた。IL-15の代謝に関しては、今後の検討が必要である。

E. 結論

急性膵炎実験モデルにおいて、IL-15は障害臓器において発現が増強していた。IL-15投与により膵炎、肝機能障害改善効果が認められ、IL-15は、急性膵炎時にprotectiveに作用して

いる可能性が示唆された。

F. 参考文献

1. Grabstein KH, Eisenman J, Shanebeck K, et al. Cloning of a T cell growth factor that interacts with the beta chain of the interleukin-2 receptor. *Science*. 1994; 264: 965-968.
2. Carson WE, Giri JG, Lindemann MJ, et al. Interleukin (IL) 15 is a novel cytokine that activates human natural killer cells via components of the IL-2 receptor. *J Exp Med*. 1994; 180: 1395-1403.
3. Burton JD, Bamford RN, Peters C, et al. A lymphokine, provisionally designated interleukin T and produced by a human adult T-cell leukemia line, stimulates T-cell proliferation and the induction of lymphokine-activated killer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994; 91: 4935-4939.
4. Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, et al. Serum interleukin-15 level is a useful predictor of the complications and mortality in severe acute pancreatitis. *Surgery*. 2007; 142: 319-326.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

EST 後膵炎の予防におけるメシル酸ナファモスタットの効果に関する検討

研究報告者 山口武人 千葉県がんセンター 診療部長

共同研究者

石原 武, 横須賀收 (千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学)

【研究要旨】

メシル酸ナファモスタット (nafamostat mesilate : 以下 NM) は本邦で開発された合成蛋白分解酵素阻害薬である。ERCP 後に NM を投与した臨床研究において血中膵酵素上昇の抑制効果が報告されている。そこで EST 施行症例において NM の単回、術前～術中投与が、処置後の膵炎発症、高アミラーゼ血症発症の予防に有効であるか検討を行う。胆道系疾患にて EST を施行する patients に対し NM を投与し、治療直後、治療後 4 時間後、24 時間後の時点で、血液、尿 sample を採取し、血中アミラーゼ、尿中 TAP、臨床徴候を評価する。

A. 研究目的

急性膵炎は ERCP, EPT における主要な合併症の一つである。これら ERCP に関連した手技による急性膵炎 (以下 ERCP 膵炎 : Post-ERCP pancreatitis) の発症率は 1.3%~6.7% と報告されている。ERCP 膵炎を回避するため、risk 群の設定などさまざまな対策が講じられている。しかしながら、複数の論文をメタ解析した最近の報告でも、診断的 ERCP と治療的 ERCP において、急性膵炎の平均的発症率はそれぞれ 5.2%, 4.1% とされている¹⁾。

ERCP, EST 後には術後膵炎発症の有無を問わず血中 amylase 高値を示すことは従来より知られており、Pieper-Bigelow ら²⁾ は ERCP 施行例の 75% にみられたとしている。多くは処置後 90 分から 4 時間後に peak となり、48 時間以内に正常化することから病的意義は少ないとされているが、この中に膵炎発症例も含まれることより処置に伴う膵障害の関与が示唆されている。この術後の高 amylase 血症に関する臨床的意義について、膵炎発症との関連性から検討が加えられており、LaFerla ら³⁾ は ERCP 後早期 (2 時間後) より高値を示す例は有意に膵炎発症が多かった報告している。Gottlieb ら⁴⁾ は ERCP 後 2 時間の血中 amylase 値 > 276 U/l, 血中 lipase 値 > 1000 U/l が膵炎発症の指標として有用であったと報告している。

ERCP 膵炎に関しては、現在までさまざまな chemoagent が予防目的で検討されてきたが、いずれも確立した評価は得られていないのが現状である。

メシル酸ナファモスタット (nafamostat mesilate : 以下 NM) は分子量 540 の非ペプチド性合成蛋白分解酵素阻害薬である。酵素阻害作用はトリプシン、トロンビン、プラスミン、カリクレイン、ホスホリパーゼ A2, Xa 因子、XIIa 因子および補体系に対して認められている。分子量が小さいため特異抗体は産生されにくい反面、半減期が短いという特徴がある。ERCP 後に NM を投与した臨床研究においても、血中膵酵素上昇の抑制効果が報告^{18,19)} されており、ERCP 後の膵障害に対して NM が予防的に作用していることが示唆されている。

今回、我々は胆道疾患に対する EST 施行症例において NM の単回、術前～術中投与が、処置後の血液、尿サンプルの膵酵素値に影響を与えるかどうか検討することとした。

B. 研究方法

胆道系疾患にて EST を施行する patients に対し、NM 20 mg を単回、術前 15 分前より術中にかけて点滴静注し、治療直後、治療後 4 時間後、24 時間後の時点で、血液、尿 sample を採取し、血中アミラーゼ、尿中 TAP、臨床徴

候を評価する。参加施設は当科および関連施設で内視鏡治療の件数の多い center 病院である。EST 施行時に NM を投与することに対し同意が得られた症例を対象とし、同意が得られなかった症例に対しても、術後膵炎診断の必要性から血液、尿検査での monitoring に同意された症例に対しては術後の諸検査を施行することとした。いずれにも同意されなかった症例に対しては、厳重に経過観察し通常の routine 検査（術翌日の血液、尿検査）と臨床徴候により術後膵炎の評価を行なうこととした。術後膵炎の定義は、術後より少なくとも24時間持続する腹痛で、血中膵酵素(amylase)が施設基準値上限の2倍以上とし、重症度は Cotton 分類に準じた⁷⁾。高アミラーゼ血症は腹痛等伴わず、血中膵酵素(amylase)が施設基準値上限の2倍以上のものとして定義した。

除外基準は、急性膵炎症例、慢性膵炎症例、膵十二指腸領域の腫瘍、EST 既施行例、steroid や somatostatin, octreotide を使用中の症例、腎不全症例、NM に対しアレルギー歴のある症例である。

C. 研究結果(倫理面への配慮)

EST 施行時に NM を投与することに対し同意が得られた症例に対しては、NM 投与にともなう合併症(皮疹、アレルギー症状など)に十分留意し、同意が得られなかった症例に対しても、厳重に経過観察し、少しでも膵炎の兆候が認められた場合には通常の膵炎治療を即刻開始し、研究参加の有無によって治療開始に差が生じないように配慮した。また、集計、報告にあたっては個人情報保護の管理に十分留意する。

D. 考察

我が国においては、NM をはじめ、メシル酸ガベキサート、ウリナスタチンといった蛋白分解酵素阻害剤は急性膵炎の治療に用いられており、特に浮腫性急性膵炎に対しては経静脈投与により血中膵酵素上昇を抑制する効果が認められている。術後膵炎に対しても、ひとたび膵炎が発症すれば進展範囲を予測することは困難であり重症化する危険性もあることから、上記

蛋白分解酵素阻害剤は積極的に使用されているのが現状である。

ERCP 後に NM を投与した臨床研究において血中膵酵素上昇の抑制効果が報告されているが、無作為化比較対照試験は現在まで施行されていない。EST 施行時にあらかじめ NM を投与しておくことは、EST 手技に伴い活性化した膵逸脱酵素を早期より阻害し、膵障害の進展や臓器障害を防止する効果が期待される。

E. 結論

ERCP 後に NM を投与した臨床研究から、血中膵酵素上昇の抑制効果が報告されている。今回の臨床研究は、ERCP 後の膵障害に対する術前～術中の NM 単回投与の効果をみるのが目的である。

F. 参考文献

1. Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, Minoli G, Crosta C, Comin U, Fertitta A, Prada A, Passoni GR, Testoni PA. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 417-423.
2. Pieper-Bigelow, Strocchi A, Levitt MD. Where does serum amylase come from and where does it go? *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 19: 793-810.
3. LaFerla G, Gordon S, Archibald M, Murray WR. Hyperamylasemia and acute pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Pancreas* 1986; 1: 160-163.
4. Gottlieb K, Sherman S, Pezzi J, Esber E, Lehman GA. Early recognition of post-ERCP pancreatitis by clinical assessment and serum pancreatic enzymes. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1553-1557.
5. Fukumoto K, Yoshikawa T, Kogawa T. Effects of a protease inhibitor, FUT-175, on pancreatic enzymes released after endoscopic retrograde cholangio-pancreatography. *J Clin Biochem Nutr* 1988; 4: 157-163.
6. Ohnishi H, Katagiri K, Hoshino M. Increases in