

Szeged 市(Hungary) 2009年 7 月 2 日.

- 2) Hirota M. Hereditary pancreatitis: significance of trypsin inhibitory activity. 40th Anniversary Joint Meeting of the American Pancreatic Association & Japan Pancreas Society Controversy Session “Hereditary pancreatitis”. Honolulu 市(USA), 2009 年11月 7 日.
- 3) 廣田昌彦, 橋本大輔, 大村谷昌樹, 馬場秀夫. 摂食, 絶食が急性膵炎に及ぼす影響. 第40回日本膵臓学会大会ワークショップ「病態栄養からみた膵疾患の栄養療養」. 東京都, 2009年 7 月31日.
- 4) 廣田昌彦. 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17回日本消化器関連学会週間(JDDW 2009 KYOTO) パネルディスカッション「重症急性膵炎—その病態解明と治療の新展開—」. 京都市, 2009年10月15日.
- 5) 廣田昌彦. 急性膵炎の病態と治療. 第94回日本消化器病学会九州支部例会特別企画「消化器病学の新しい展開」. 熊本市, 2009年11月27日.
- 6) 廣田昌彦. 急性膵炎発症後期におけるサイトカイン産生動態と易感染性について. 第16回外科侵襲とサイトカイン研究会. 東京都, 2009年12月19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

検査時間15分以上は ERCP 後膵炎発症の危険因子である

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, 中原和之, 成田 礼, 堤 英治, 山之内健伯, 陣内克紀, 田村文雄
(熊本地域医療センター医師会病院)

浜田知久馬 (東京理科大学経営工学科)

【研究要旨】

ERCP 関連手技後膵炎 (PEP) 発症の危険因子を明らかにするために、各因子と膵炎発症の関連について526例を対象として統計的解析を行った。検討因子は性別、年齢、BMI、内視鏡的乳頭括約筋切開術 (EST) の既往、蛋白分解酵素阻害剤使用の有無、検査時間、カニューレション回数、膵管造影、管腔内超音波、胆管生検、胆汁細胞診、胆管ブラシ細胞診、膵液細胞診、膵管ブラシ細胞診、EST、膵管括約筋切開プレカット術、胆管ドレナージ (EBD)、non-EST/EBD、膵管ステント留置、膵管ガイドワイヤー、術者 (トレイニーかオペレーターか) とした。多変量解析の結果、検査時間、膵管造影が有意な危険因子であった。検査時間の適切な cut off 値を求めると15分以上と15分未満で PEP 発症率に有意差を認めた。検査時間をできれば15分以内に留め、不要な膵管造影を避けることが、PEP 発症の防止に重要である。

A. 研究目的

ERCP 関連偶発症のなかで、術後膵炎 (post ERCP pancreatitis; PEP) は最も頻度が高く、時に重症例、死亡例も存在する。PEP 発症の危険因子には手技関連因子と患者関連因子がある。Freeman ら¹⁾ は危険因子として、①慢性膵炎状態に無いこと (OR: Odds ratio 1.9) ②総ビリルビン値正常 (OR 1.9) ③女性 (OR 2.5) ④Oddi 氏筋機能不全 (OR 2.6) ⑤1 回以上の造影剤の膵管内注入 (OR 2.7) ⑥膵管切開術 (OR 3.1) ⑦カニューレション困難 (OR 3.4) ⑧内視鏡的乳頭バルーン拡張術 (EPBD) (OR 4.5) ⑨ PEP の既往歴 (OR 5.4) を挙げている。①②③④⑨は患者関連因子、⑤⑥⑦⑧は手技関連因子である。膵内外分泌機能の程度、Oddi 氏筋の機能・閉塞 (膵管内圧上昇)、遺伝子多型による膵炎防御因子の欠損などが相互に関与した結果として、PEP が発症すると考えられている。近年、管腔内超音波 (IDUS) や膵管ブラシ細胞診などの普及で、従来の診断的 ERCP の範疇には一律に入らない診断的 ERCP の件数が増加し、検査時間も長引く傾向にある。それらの

手技は膵管上皮や Oddi 氏筋に対する侵襲も強いために、施行に際しては適応の選択などにも留意する必要性がある。

PEP 発症の危険因子を明らかにするために、当院でのデータをもとに PEP の予防策を検討する。

B. 研究方法

対象は2008年9月～2009年8月に施行した ERCP 関連手技752例中、十二指腸乳頭到達不能例や、他院から ERCP のみ依頼された症例等を除外した526例。

検討項目は1) PEP の頻度および重症度、2) PEP の危険因子について、患者背景因子として性別、年齢、BMI、手技因子として内視鏡的乳頭括約筋切開術 (EST) の既往、蛋白分解酵素阻害剤使用の有無 (酵素阻害剤)、検査時間、カニューレション回数、膵管造影、胆管 IDUS、胆管生検、胆汁細胞診、胆管ブラシ細胞診、膵液細胞診、膵管ブラシ細胞診、EST、膵管括約筋切開プレカット術 (プレカット)、内視鏡的胆道ドレナージ (EBD)、non-

EST/EBD, 膵管ステント留置(膵管ステント), 膵管ガイドワイヤー, 術者(トレイニーかオペレーターか). 以上の各因子と PEP 発症の関連について統計的解析を行った. 膵炎の診断と重症度は厚生労働省の旧基準によった²⁾. 血清アミラーゼ値は検査前と翌朝を原則とした. 膵管ステント留置はプレカットと内視鏡的乳頭切除術施行時を原則とした.

統計学的解析は PEP の有無との関連については Spearman 順位相関係数を計算し, また, ロジスティック回帰分析を施行し ROC 曲線を作成し, 適切な cut off 値を検討した. 統計解析には SAS V.6.12 を用いた. $p < 0.05$ の場合を有意差ありと判定した.

C. 研究結果

526例の内訳を以下に示す. 性別: 男性294人, 女性は232人, 平均年齢: 73.02 ± 15.03 歳(最少20歳, 最高105歳, 中央値75.5歳) BMI: 平均 22.65 ± 3.41 (最小値12.2, 最大値37.4, 中央値22.3)であった. 施行した ERCP 関連手技の内訳は ERCP 114例, EST 112例(プレカット9例), EBD 280例, non-EST/EBD 100例, 切石131例, 胆管 IDUS 9例, 胆管生検19例, 胆汁細胞診15例(胆管生検と重複4例), 胆管ブラシ細胞診4例, 膵液細胞診13例(胆管生検と重複1例), 膵管ブラシ細胞診1例(膵液細胞診と重複1例)であった. PEP の発症頻度は4.8%(25/526)であった. 重症度は軽症22例, 中等症1例, 重症2例であり, 死亡例は

なかった.

使用した造影剤の量は平均 9.05 ± 5.34 cc(最少量1cc, 最大量40cc, 中央値7cc), カニュレーション回数は平均 3.78 ± 2.80 回(最少1回, 最高20回, 中央値3回), 検査時間は平均値 18.68 ± 13.90 分(最短2分, 最長135分, 中央値15分)であった.

単変量解析では患者背景因子には表1-1のようにいずれも有意差を認めなかった. 手技因子には表1-2・1-3・1-4のように, 相関係数の低い順に, ESTの既往: 相関係数 -0.14021 ($p = 0.0013$), 酵素阻害剤: 相関係数 0.09481 ($p = 0.0299$), non-EST・EBD: 相関係数 0.09671 ($p = 0.0266$), 造影剤の量: 相関係数 0.11826 ($p = 0.0291$), カニュレーション回数: 相関係数 0.13157 ($p = 0.0027$), 胆管 IDUS: 相関係数 0.15469 ($p = 0.0004$), 検査時間: 相関係数 0.15963 ($p = 0.0003$), 胆汁細胞診: 相関係数 0.17146 ($p < 0.0001$), プレカッ

表 1-1 患者背景因子

背景因子	PEPの頻度 (%)	Spearman 相関係数	P値
性	M 13 / 294 (4.4%) F 12 / 232例 (5.1%)	-0.01752	0.6885
年齢	55 < 22 / 461 (4.8%) ≤55 3 / 65例 (4.6%)	0.02829	0.5174
身長		0.01159	0.9668
体重		-0.00206	0.9668
BMI	<25 19 / 319 (6.0%) 25 ≤ 5 / 95例 (5.3%)	0.00194	0.9688

Kumamoto Resional Medical Center

表 1-2 手技因子

手技内容	Spearman 相関係数	P値	手技内容	Spearman 相関係数	P値
ESTの既往	-0.14021	0.0013 *	胆汁細胞診	0.17646	<.0001*
酵素阻害剤	0.09481	0.0299 *	膵管ブラシ細胞診	0.19538	<.0001*
造影剤の量	0.11826	0.0074 *	胆管ブラシ細胞診	-0.02188	0.6165
カニュレーション回数	0.13157	0.0027 *	EST	0.0366	0.4022
検査時間	0.15963	0.0003 *	non-EST/ EBD	0.09671	0.0266*
膵管造影	0.2001	<.0001*	プレカット	0.17723	<.0001*
胆管造影	-0.08046	0.6320	EBD	-0.00808	0.8534
膵管ガイドワイヤー	0.23256	<.0001*	膵管ステント	10.01401	0.7485
IDUS	0.15496	0.0004 *	切石	-0.04579	0.2945
胆管生検	0.05253	0.2291	バスケット	-0.01793	0.6816
膵液細胞診	0.02199	0.6148			

* $p < 0.05$ 有意差あり

Kumamoto Resional Medical Center

ト：相関係数0.17723 ($p < 0.0001$), 膵管ブラシ細胞診：相関係数0.19538 ($p < 0.0001$), 膵管造影：相関係数0.2001 ($p < 0.0001$), 膵管ガイドワイヤー：相関係数 0.23256 ($p < 0.0001$), に有意差を認めた. 多変量解析では検査時間： $p = 0.0092$, 膵管造影： $p = 0.0009$ に有意差を認めた.

表2のように, 検査時間の適切な cut off 値を ROC 曲線にて検討した結果, 15分以上と15分未満で PEP 発症率に有意差を認めた ($p < 0.05$). このとき, 感度84%, 特異度38%, 偽陽性率62%, 有病率4.8%, PPV 6.6%, NPV 98%であった.

D. 考察

PEP 発症の危険因子としては, 患者関連因子と手技因子に大別される. 患者関連因子については今回の検討では表 1-1 のように年齢, 性, BMI のいずれにも PEP の発症頻度に有意差を認めなかった.

手技因子としては, 従来より膵管へのディ-

ブカニュレーションやガイドワイヤー挿入あるいは造影剤注入量や圧などによる, 直接的な膵管上皮障害があげられている. 今回の単変量解析では, 表 1-2, 1-4 のように EST の既往がある例では PEP は発症しにくかったが, 造影剤の量, カニュレーション回数, 検査時間, プレカット, 膵管ブラシ細胞診, 膵管造影, 膵管ガイドワイヤーなど, 膵管上皮障害や膵管内圧上昇に関連する手技が危険因子であった. 一方, non-EST・EBD, 胆管 IDUS や胆汁細胞診など胆管侵襲に関与する手技も危険因子であった. とくに, 今回の検討では単変量解析で造影剤の量に, 多変量解析で膵管造影と検査時間に有意差を認めた.

一方, 表 1-3 のように, トレイニーとオペレーターに危険因子としての有意差は認めなかった. これは, トレイニー先発例でも時間をみてオペレーターへ交代していることやオペレーター先発例は困難例や高度な手技を要する例が多いことが原因とも考えられる.

また, 膵管ステントは PEP 発症に対して予防効果を認めなかった. 診断的 ERCP 後の膵管ステントは, PEP 発症のリスクが高いと考えられる場合には有効ともされるが, ステント留置によって膵炎を惹起する可能性もある³⁾. したがって, 膵管ステント留置の適応を検討することが望まれるが, 今回の多変量解析では検査時間に有意差を認めた. ここで, 表2のように検査時間の適切な cut off 値を ROC 曲線にて検討した結果, 15分以上と15分未満で

表 1-3 術者因子

因子	PEPの頻度 (%)	Spearman 相関係数	P値
術者 トレイニー	14 / 245 (5.7%)		
オペレーター	11 / 281 (3.9%)	-0.04133	0.3441

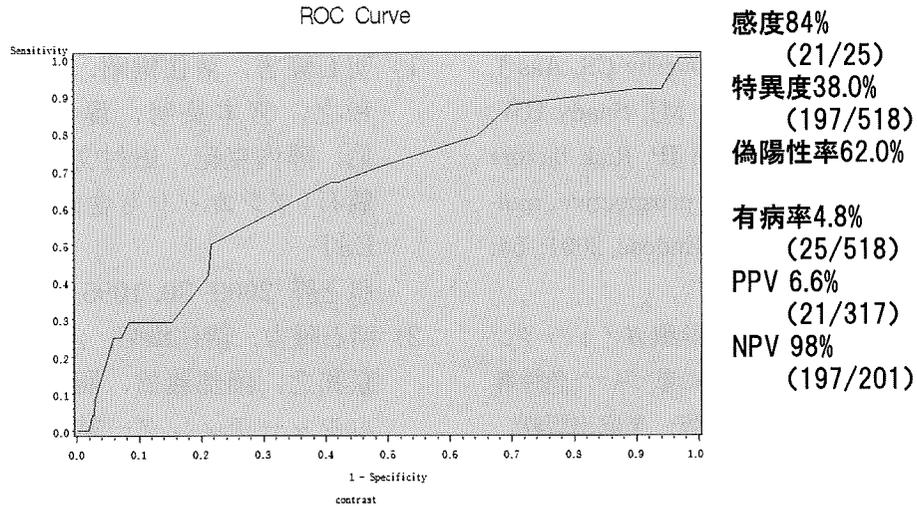
Kumamoto Resional Medical Center

表 1-4 有意差の順

危険因子	相関係数	P値
1. ESTの既往	-0.14021	0.0013*
2. 酵素阻害剤	0.09481	0.0299*
3. non-EST/EBD	0.09671	0.0266*
4. 造影剤の量	0.11826	0.0291*
5. カニュレーション回数	0.13157	0.0027*
6. 胆管IDUS	0.15469	0.0004*
7. 検査時間	0.15963	0.0003*
8. 胆汁細胞診	0.17646	<.0001*
9. プレカット	0.17723	<.0001*
10. 膵管ブラシ細胞診	0.19538	<.0001*
11. 膵管造影	0.2001	<.0001*
12. 膵管ガイドワイヤー	0.23256	<.0001*

* $p < 0.05$ 有意差あり

表 2 検査時間の ROC 曲線



cut off値15分以上と15分未満で有意差あり(p<0.05)

PEP 発症率に有意差を認めた(p<0.05). すなわち, 検査時間が15分以上となった場合には膵管ステント留置の適応となる可能性がある⁴⁻⁶⁾. ESTの既往群つまり膵管減圧が良好な群ではPEPを惹起しにくいことから考えると, 膵管ステント留置術の適応を高危険群に限定すること, また, その予防効果を重症膵炎の発症に限定すれば, その有効性が証明される可能性がある. 浮田ら⁷⁾も検査時間と膵管ステント留置術の適応を検討することが課題であるとしている. 検査時間15分以上がその適応の指標となる可能性がある.

膵酵素(トリプシン)活性化阻止のための対策としてはまず, 薬剤による予防法として, 酵素阻害剤の予防的投与は1970年代より試みられているが, その有効性は未だに不明確であり, その投与量, 投与方法については明確な見解がない²⁾. 膵蛋白分解酵素阻害に必要な薬理学的有効血中濃度の維持を無視した酵素阻害剤投与による成績を多重解析しても, その有効性を正当に評価することは困難である⁸⁾.

各酵素阻害剤は体重50 kgで換算した場合, メシル酸ナファモスタットは投与速度10 mg/hrでトリプシン阻害作用の維持可能となり, 有効血中濃度到達時間は投与開始後約15~20分後で, 投与終了後5~10分後に血中から消失する. ウリナスタチンでは投与速度50,000 U/

hrでトリプシン阻害作用が維持可能となり, 有効血中濃度到達時間は投与開始後約30分後で, 投与終了後2 hr後に血中から消失する. メシル酸ガベキセートは, 投与速度100 mg/hr投与でトリプシン阻害作用維持可能とされ, 有効血中濃度到達時間は投与開始後約5分後で, 投与終了後40~60秒後に血中から消失する⁸⁾.

以上を十分理解したうえで, トリプシン阻害が可能な血中濃度を維持するために必要な, 十分量の酵素阻害剤を, 検査前より投与し, その後も一定時間(できれば24時間)投与する必要があるが, その実施には酵素阻害剤特有の副作用や費用面での問題がある⁸⁾. 今回の検討でも, 酵素阻害剤投与は予想に反してPEP発症の危険因子となった. しかし, 現在の投与量ではその有効性を正当に評価することは困難である. 今後とも症例を重ねたい.

E. 結論

PEPの危険因子は多岐におよぶが, 膵管への種々の刺激がPEP発症に関与すると推察される. 検査時間を最小限, できれば15分以内に留め, 不要な膵管造影を避けることが, PEP発症防止策として重要である. 検査時間が15分以上となった場合には膵管ステント留置の適応となる可能性がある.

F. 参考文献

1. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, Overby CS, Aas J, Ryan ME, Bochna GS, Shaw MJ, Snady HW, Erickson RV, Moore JP, Roel JP. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 425-434.
2. 急性膵炎の治療. 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会(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, 東京, 2007; 91-127.
3. Freeman ML, Overby C, Qi D. Pancreatic stent insertion: consequences of failure and results of a modified technique to maximize success. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 8-14.
4. Smithline A, Silverman W, Rogers D, Nisi R, Wiersema M, Jamidar P, Hawes R, Lehman G. Effect of prophylactic main pancreatic duct stenting on the incidence of biliary endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis in high-risk patients. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 652-657.
5. Fazel A, Quadri A, Catalano MF, Meyerson SM, Geenen JE. Does a pancreatic duct stent prevent post-ERCP pancreatitis? A prospective randomized study. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 291-294.
6. Singh P, Das A, Isenberg G, Wong RC, Sivak MV Jr, Agrawal D, Chak A. Does prophylactic pancreatic stent placement reduce the risk of post-ERCP acute pancreatitis? A meta-analysis of controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 544-550.
7. 浮田雄生, 多田知子, 池田真幸, 新後閑弘章, 遠藤琢朗, 大牟田繁文, 前谷 容. ERCP後膵炎の危険因子に関する検討. *胆道* 2007; 21: 617-622.
8. 明石隆吉, 清住雄昭, 上田城久朗, 相良勝郎, 浜田知久馬. ERCP後膵炎の現状と対策. *Gastroenterol Endosc* 2008; 50: 1079-1092.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 明石隆吉, 清住雄昭, 上田城久朗, 中原和之, 宮本英明, 堤 英治, 山之内健伯, 陣内克紀, 田村文雄. 大切開による載石(プレカットも含む)ーフリーハンドESTー. *胆と膵* 2009. 30. 1095-1101.
- 2) 明石隆吉, 清住雄昭, 上田城久朗, 中原和之, 岡部義信. 胆膵内視鏡のトラブルシューティングー結石把持後のバスケット嵌頓. *消化器内視鏡* 2009. 21. 1844-1846.

2. 学会発表

- 1) 明石隆吉. 胆管結石に対する ERCP・ESTのPITFALLーERCP関連膵炎も含めてー. 第二回宮崎肝胆膵フォーラム. 宮崎 2009. 2. 20.
- 2) 中原和之, 清住雄昭, 明石隆吉, 上田城久朗, 田村文雄, 陣内克紀, 山之内健伯, 宮本英明, 堤 英治. ERCP後膵炎の実態と危険因子. 第78回日本消化器内視鏡学会総会. 京都 2009. 10. 14-17.
- 3) 中原和之, 清住雄昭, 田村文雄, 陣内克紀, 上田城久朗, 山之内健伯, 堤 英治, 成田 礼, 明石隆吉. ERCP後膵炎の現状ー危険因子の検討からみた予防策. 第88回日本消化器内視鏡学会九州支部例会. 熊本 2009. 11. 27-28.

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 後膵炎の現状と対策

研究報告者 久津見弘 神戸大学医学部附属病院消化器内科 特命教授

共同研究者

増田充弘（神戸大学医学部附属病院消化器内科）

【研究要旨】

ERCP 後膵炎の危険因子と EPS の有効性の検討をこれまでに行った4644例を対象にretrospectiveに検証した。その結果、膵管造影および膵管処置(IDUS, ブラシ細胞診), 挿管に要した時間15分以上, 全処置時間30分以上が危険因子であった。EPS の効果に関しては, 造影のみの場合の予防的留置は有用性が低かった。しかし, 処置後の膵炎の予防としての EPS は有用であることが示唆された。今後, 前向き検討によりこれらの結果の妥当性を検討する。

A. 研究目的

ERCP 後膵炎の危険因子の検討と EPS の有効性に関する検討。

B. 研究方法

1996年11月から2004年1月まで(京都第一赤十字病院)と2006年4月から2009年2月まで(神戸大学医学部附属病院)にて行った ERCP 4644例を対象とした。ERCP 後膵炎の発症率, 危険因子として, 手技内容, カニュレーションに要した時間, 全施行時間の差による膵炎の発症頻度を retrospective に検討した。また, EPS の有用性に関する検討も行った。Retrospective な検討のため倫理的には問題を生じない。

C. 研究結果

ERCP 後膵炎は全体の4.5%に起こり, 膵管造影, 膵管処置によりその頻度が有意に上昇していた。また, カニュレーションに要した時間が15分以上, 全施行時間が30分以上であることは ERCP 後膵炎の危険因子であった。その他の患者背景因子(年齢, 性別, ERCP 後膵炎の既往, 基礎疾患)および膵管以外の手技因子(胆管造影, 胆管処置: 胆汁細胞診, 胆管ブラシ細胞診, EBD, EST, IDUS)は ERCP 後膵炎の有意な危険因子ではなかった。EPS の効果に関しては, 造影のみの場合の予防的留置は有用性が低かった。しかし, 処置後の膵炎の予防

としての EPS は有用であることが示唆された。

D. 考察

膵管へのダメージおよび ERCP に関する時間因子が ERCP 後膵炎の発症に寄与している可能性がある。患者背景因子, 手技因子に左右されていないかどうかを多変量解析にて前向きに検討していく必要があると考えられる。今後の検討により ERCP 後膵炎の発症を予防していく事が, 臨床的に意義が大きいと考えられる。

E. 結論

ERCP 後膵炎の危険因子を retrospective に検討した。今後は前向き検討を行い, 更に詳細に危険因子の検討を行う予定である。

F. 参考文献

該当なし

G. 研究発表

- | | |
|---------|------|
| 1. 論文発表 | 該当なし |
| 2. 学会発表 | 該当なし |

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

- | | |
|-----------|------|
| 1. 特許取得 | 該当なし |
| 2. 実用新案登録 | 該当なし |
| 3. その他 | 該当なし |

膵 Perfusion CT における解析アルゴリズムの特徴

研究報告者 多田真輔 京都大学大学院消化器内科学講座 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】腹部 Perfusion CT 解析アルゴリズムである, Maximum Slope 法, Deconvolution 法, One Compartment 法の比較を行う。

【方法】既得済みの同一画像データを対象として, Maximum Slope 法(Toshiba Medical Systems), Deconvolution 法(Toshiba Medical Systems および ZIOSOFT), One Compartment 法(ZIOSOFT)を用いて, ①測定値の違いが生じるか, ②①の結果に基づいた膵壊死予測結果が可能か, 検証した。

【結果】後に壊死した部位は, どの解析アルゴリズムであっても, 血流低下(約20 ml/100 g/min 以下)し, 壊死予測においては大きな差は認められなかった。

【考察】それぞれの解析アルゴリズムは壊死予測において差はなく, 有用であると考えられた。

A. 研究目的

腹部 Perfusion CT 解析アルゴリズムには, Maximum Slope 法, Deconvolution 法, One Compartment 法があるが, それぞれに特徴があり, 一長一短ある。そこで, 今回, 同一の画像データに対して, それぞれアルゴリズムで解析し, 結果に差異が出るか検証する。

B. 研究方法

既に取得済みである健常成人5例, 浮腫性膵炎20例, 壊死性膵炎20例の発症初期の画像データを対象として, Maximum Slope 法(Toshiba Medical Systems), Deconvolution 法(Toshiba Medical Systems および ZIOSOFT), One Compartment 法(ZIOSOFT)を用いて, ①測定値の違いが生じるか, ②①の結果に基づいた壊死予測結果が可能か, 検証した。

C. 研究結果

①後に壊死することなく改善した膵実質の血流は, Maximum Slope 法, Deconvolution 法, One Compartment 法それぞれで異なったが, 後に壊死した部位は, どの解析アルゴリズムであっても, 血流低下(約20 ml/100 g/min 以下)

した。②①の結果から, それぞれの壊死予測においては大きな差は認められなかった。

D. 考察

各解析アルゴリズムをヒト重症急性膵炎に用いた場合, それぞれの症例における虚血域の診断能に差がなく, 壊死予測においても差はない可能性があると考えられたが, 本研究の症例数は少なく, さらに症例数を増やして, 検討を進める必要があると考えられた。

E. 結論

それぞれの解析アルゴリズムは, それぞれ特徴があり, 解析結果に差がでたと考えられたが, 壊死予測において差はなく, それぞれ有用である可能性があると考えられた。

F. 参考文献

1. Kishimoto M, Tsuji Y, Katabami N, Shimizu J, Lee KJ, Iwasaki T, Miyake YI, Yazumi S, Chiba T, Yamada K. Measurement of canine pancreatic perfusion using dynamic computed tomography: Influence of input-output vessels on deconvolution and maximum slope methods.

Eur J Radiol 2009 Jul 17.

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.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 辻 喜久, 多田真輔, 千葉 勉. 重症急性膵炎診断における Perfusion CT の現状と将来. *Annual Review 消化器* 2010. 2010. 掲載予定.
- 2) 辻 喜久, 山本 博, 菊池 理, 濱口京子, 山本浩之, 渡邊祐司, 磯田裕義, 小泉幸司, 上野憲司, 多田真輔, 塩せいじ, 依田 広, 千葉 勉. 重症急性膵炎における膵虚血~膵血流評価方法としての Perfusion CT の有用性と現状~. *肝胆膵*. 2009; 59: 161-163.
- 3) 辻 喜久. 消化器画像診断における 4D 画像が持つ意義と意味. *新医療*. 2010. 2月号掲載予定.

- 4) 辻 喜久. 消化器画像診断における時間軸画像の有用性. *インナービジョン*. 2010. 2月号掲載予定.
- 5) Tsuji Y, Koizumi K, Isoda H, Ueno K, Tada S, Chiba T. The radiological exposure of pancreatic perfusion CT. *Pancreas*. 2009; in press.
- 6) Nakamura F, Watanabe T, Hori K, Ohara Y, Yamashita K, Tsuji Y, Ueda Y, Mikami S, Nakase H, Chiba T. Simultaneous occurrence of inflammatory bowel disease and myelodysplastic syndrome due to chromosomal abnormalities in bone marrow cells. *Digestion*. 2009; 79: 215-9.

2. 学会発表

- 1) Tsuji, Yamamoto Hiroshi, Watanabe Yuji, Isoda Hiroyoshi, Matsueda Kazuhiro, Ueno Kenji, Tada Shinsuke, and Chiba Tsutomu. The Perfusion CT is superior to angiography in the prediction of pancreatic necrosis. 40th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association and Japan Pancreas Society. Hawaii, November 4-7, 2009.
- 2) Koyasu Syu, Tsuji Yoshihisa, Watanabe Yuji, Isoda Hiroyoshi, Chiba Tsutomu, Togashi Kaori. The usefulness of hepatic perfusion CT to evaluate liver damage in severe acute pancreatitis. ECR. Vienne, March 2010.
- 3) 辻 喜久, 山本 博, 千葉 勉. 重症急性膵炎における腹部臓器血流障害 パネルディスカッション「重症急性膵炎—その病態解明と治療の新展開—」JDDW, 京都 2009 11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

高アミラーゼ血症をきたした重症患者における トリプシノーゲン測定の有用性の検討

研究報告者 真弓俊彦 名古屋大学医学部附属病院救急部・集中治療医学 講師

共同研究者

横江正道（名古屋第二赤十字病院総合内科），洪 繁（名古屋大学大学院医学系研究科消化器内科学）

【研究要旨】

高アミラーゼ血症を認めた重症患者での，急性膵炎の鑑別における尿中 trypsinogen-2 の測定の有用性について検討を行うのが本研究の目的である．対象を定め，症例を集積しつつあり，今後詳細な検討を行う．時間外に血中リパーゼや p-アミラーゼを測定できない施設でも，この方法によって早期に膵炎が診断可能となれば迅速に治療を開始でき，膵炎患者の予後を改善できると期待される．

A. 研究目的

重症患者では時に高アミラーゼ血症を認めるが，迅速な治療開始のためには急性膵炎か否かの鑑別診断が必要であるが，時間外などで血中リパーゼや p-アミラーゼを測定できない施設も多く，診断の遅れが予後の悪化を招く可能性がある．急性膵炎の発症早期から尿中に排泄される trypsinogen-2 の定性試験紙法が近年開発され，これは数分で測定可能である．そこで，この定性法と定量法による急性膵炎の鑑別診断における有用性について検討する．

B. 研究方法

集中治療室で高アミラーゼ血症を認めた患者で，血中リパーゼを測定し，また，尿を採取し，後日，尿中 trypsinogen-2 を定量および定性で測定を行う．血中リパーゼと臨床経過から急性膵炎を診断し，trypsinogen-2 の定量および定性での急性膵炎の鑑別における有用性について検討する．

C. 研究結果

現在まで100例を超える症例集積を行っており，今後，これらの診断法の有用性について検討する．

D. 考察

急性膵炎は早期の診断と治療が予後を左右す

るといわれている．アミラーゼは汎用され，ほとんどの施設で時間外も測定可能であるが，急性膵炎における感度特異度は必ずしも高くない．一方，時に重症患者において高アミラーゼ血症を認め，急性膵炎の鑑別が必要となる場合がある．しかしながら，感度特異度が高いといわれる，血中リパーゼや p-アミラーゼは，現在では時間外に測定できない施設が少なくない．そこで，この尿中 trypsinogen-2 の定性試験紙法によって早期に膵炎が診断可能となれば早期に治療を開始でき，膵炎患者の予後を改善できる期待がある．

E. 結論

今後の解析が必要であるが，尿中 trypsinogen-2 の定性試験紙法による膵炎の早期診断によって，膵炎患者の予後を改善できる可能性がある．

F. 参考文献

1. 急性膵炎の診療ガイドライン作成出版委員会編：エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン2010．金原出版，東京，2009．
2. Keppainen EA, Hedstrom JI, Puolakkainen PA, et. al: Rapid measurement of urinary trypsinogen-2 as a screening test for acute pancreatitis. N Eng J Med 1997, 336: 1788-1793.

G. 研究発表

1. 論文発表

雑誌

- 1) 真弓俊彦, 吉田雅博, 平田公一, 高田忠敬. 急性膵炎の診断における尿中trypsinogen-2の有用性に関する多施設研究. 日腹救医学会誌 29: 499-503, 2009.
- 2) 真弓俊彦, 鈴木秀一, 小野寺睦雄, 都築通孝, 有嶋拓郎, 高橋英夫. 急性膵炎. 救急医学 33: 1378-1382, 2009.
- 3) 真弓俊彦, 吉田雅博, 平田公一, 高田忠敬. インフォメーション「急性膵炎の診療ガイドライン」. 現代医学 57: 157-160, 2009.

2. 学会発表

- 1) 和田慶太, 高田忠敬, 真弓俊彦, 吉田雅博. 急性膵炎診療ガイドライン2010(第3版)改訂の要点. 第71回日本臨床外科学会総会 2009年11月20日(19-21日開催), 大阪
- 2) 横江正道, 真弓俊彦, 長谷川洋. 新しい重症度判定基準と新しいガイドラインを用いた急性膵炎の治療戦略. 第71回日本臨床外科学会総会 2009年11月20日(19-21日開催), 大阪

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

地方における重症急性膵炎，新判定基準の認知度調査

研究報告者 古屋智規 市立秋田総合病院救急科 科長

共同研究者

円山啓司（市立秋田総合病院救急診療部），小棚木均（秋田赤十字病院外科）
安藤秀明（中通総合病院外科）

【研究要旨】

重症急性膵炎，新判定基準が地方においても認知されているかを確認するため，アンケート調査を行った．対象は09年6月に開催された腹部救急研究会参加者53名で，会場で調査用紙を配布，回収した．内容は，特定疾患，医療費助成制度及び08年判定基準改訂存知の有無，改訂内容の評価の3項目で，回答率45.3%だった．71%が医療費助成制度を知っていたが，その59%は具体的な手続方法を知らず，認定日が申請日であること，08年改訂は，各々41%，42%しか知らなかった．予後因子の全ての項目を記入すると答えたのは，わずか25%で，重症判定基準を満たせば，他は未記入で提出するとの回答も21%あった．一方，改訂内容の評価では，造影CT単独判定や発症後48時間以内判定等を概ね肯定していた．地方の重症急性膵炎，新判定基準の認知度は不十分だが，臨床医の意識は高く，本研究事業の推進のため，この様な調査を行うことは有用と考えられた．

A. 研究目的

急性膵炎の重症度判定基準が2008年10月に改訂され，これまでの基準では，実際に申請された個人票の各因子に未記入の項目が多かったことなどから，記入必要項目の整理が図られた．また，判定時期を急性膵炎発症から原則として48時間以内に判定する様に明記され，更にCTが造影必須となり，独立した判定項目となった¹⁾．しかしながら，このことが，どの程度，認知されているかは不明で，改訂に伴う効果や問題点は明らかでない．

医師数が限られ，一医師が腹部救急のみならず，多くの領域を同時に担当せざるを得ない秋田県などの地方では，研究会に，その領域に係わる可能性のある様々な領域の医師が多く集まり，調査に対する協力が得られやすい．一方で，専門的情報が限定され，その普及へ向けての問題点が，顕在化し易い．よって，このような地域での調査を行うことは，本研究事業の認知度を把握し，その推進をはかるため有用と考えられる．

そこで，地方における重症急性膵炎，新判定基準の認知度を把握することで，より問題点を

明確にし，本研究事業の推進をはかることを目的とした．

B. 研究方法

アンケートの対象者は2009年6月27日に開催された第4回秋田県腹部救急研究会出席者全員で，当日会場で，資料1のごときアンケート用紙を配布し，係員が回答を回収した．アンケート内容は，

1. 特定疾患，医療費助成制度を知っていたか．
2. 判定基準改訂を知っていたか．
3. 改訂の内容についての評価

の3項目で，質問3に関しては，あらかじめ資料2を添付し，意見を求めた．

（倫理面への配慮）

無記名式のアンケート調査で，アンケート対象者が本領域に関連した医師に限られることから，倫理面に問題はない．

C. 研究結果

研究会出席者は計53名で，その内訳は消化器外科医を含む一般外科医，消化器科を含む内

資料1 「重症急性膵炎、新判定基準の認知度」に関するアンケートのお願い

研究会参加者各位

今回、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事業の各個研究として、「重症急性膵炎の新判定基準の認知度調査」を行うことになりました。

是非、下記のアンケートにご協力いただければ幸いです。番号に○をつけて()内をご記入下さい

(ホームページ, http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/048_i.htm もご参照下さい)

1. 難病(特定疾患)について

「重症急性膵炎」が、厚生労働省の難病(特定疾患)に相当し、かつ医療費が助成されることを知っていましたか

1. 知っていた 2. 知らなかった 3. その他_____

(1. を選択された方に)

a) 特定疾患の助成を受けるための手続方法を知っていますか

1. よく知っている(例;患者さん[のご家族]に説明して、自分で準備出来る)
2. だいたい知っている(例;多分、事務等に確認すれば出来る)
3. あまり良く分からない(例;戸惑う)
4. 全く分からない
5. その他(_____)

b) 「重症急性膵炎」の認定日は何時でしょうか

1. 急性膵炎の発症日 2. 重症判定日 3. 申請日

2. 「重症急性膵炎」、判定基準の改訂について

判定基準が改訂されたことをご存知でしたか

1. 知っていた 2. 知らなかった 3. その他_____

a) (1. を選択された方に) 改訂の内容を、どの程度把握していますか(主観的で構いません)

1. よく分かっている(例:何時でも患者さん[のご家族]に説明出来る)
2. だいたい分かっている(例:資料を確認出来る、資料の所在が分かる)
3. あまり良く分からない(例:内容はよく分からず、確認方法も知らない)
4. 全く分からない
5. その他(_____)

b) (2. を選択された方に)改訂の内容を、知りたいと思えますか

1. 是非知りたい
2. 機会があれば、知りたい
3. 興味がない、自分とは関係がないので必要ない。
4. その他(_____)

3. 「重症急性膵炎」、判定基準の改訂の内容について

お分かりにならない方も、資料をご参照いただいで構いません。

a) 「床調査個人票」をみて、もし、実際に臨床現場で担当医になったと仮定して、どの程度、予後因子の項目を記入しようと思われますか。

1. 全てが記入されるまでは提出しない、未検査のところは検査してから提出。
2. 努力するが、不明部分は、あえて検査してまでも記入せず、提出
3. 重症判定の基準さえ満たせば、未記入の項目があっても提出。
4. その他(_____)

b) 「造影」CT だけで、独立して判定出来ることになりました。これについて、ご意見をお聞かせ下さい。

1. 賛成→ その理由;
2. 反対→ その理由;
3. どちらでも良い→ その理由;
4. 分からない、その他;

c) 「原則として発症後48時間以内に判定する」必要があります。これについて、ご意見をお聞かせ下さい。

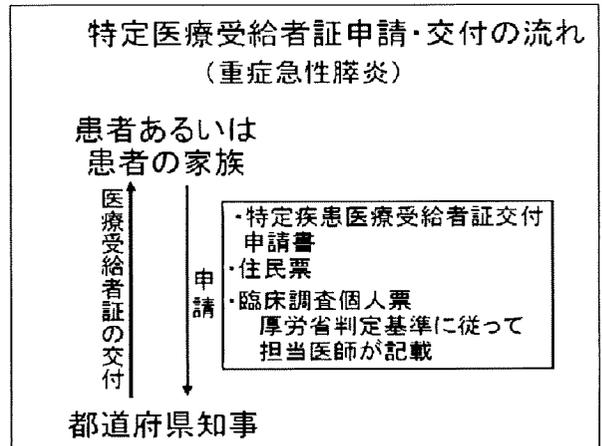
1. 賛成→ その理由;
2. 反対→ その理由;
3. どちらでも良い→ その理由;
4. 分からない、その他;

ご協力ありがとうございました。

参考にしていただければ幸いです。

(出展：http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/048_i.htm もご参照下さい)

1. 難病(特定疾患)について
 - a) 申請は、ご家族が保健所で手続きしていただく必要があります。よって、ご家族への説明も必要です。
 - b) 「重症急性膵炎」の認定日は申請日からになります。原則、遡っては認定されませんので(ただし、夜間、休日の判定は遡って認められます)、速やかな申請が必要です。
2. 「臨床調査個人票」を記入して、ご家族に渡す必要があります。資料が上記ホームページ等にあることを知っているだけでと幸いです。
3. 改訂の内容について
 - a) 旧判定基準では未記入の項目(予後因子)が多いことが問題になりました。今回はこれを考慮して、各因子を整理、判定しやすくしていますので、出来るだけ記入して欲しいのですが、造影CTの対応等判断に迷う場合もあるかと存じます。
 - b) 「造影」CT単独で、予後を反映すること、施設、状況によっては対応困難なこと等から独立しました。造影不良を判定するための機種、造影剤の取扱、造影法の知識等が必要、循環動態不安定時は施行困難で急性腎不全合併時、急性血液浄化法が必要です。場合によっては、対応可能な施設への紹介を考慮されるでしょう。
 - c) 旧基準では「入院後」でした。つまり、初診時の「急性膵炎」の鑑別診断と初期対応がより大切になります。しかし、発症時とは何時か、紹介元に遡って調査するのか、発症直後に上昇しないCRPなどの扱いはどうするのか(予後因子の各項目は、一度に基準を満たすのではなく、時系列をもって悪化する)など、今後明らかにしていかななくてはならない部分も少なくありません。



皆様のご意見を是非、お聞かせ下さい。

急性膵炎重症度判定基準

A. 予後因子

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

B. 造影CT Grade分類
 浮腫性膵炎は造影不良 $<$ 1/3とする。
 原則として発症後48時間以内に判定する。

	炎症の増大進展度			
	前腎臓後	結腸間膜横断	腎下垂 以遠	
造影不良率	$<$ 1/3			Grade 1
	1/3- 1/2			Grade 2
	1/2 $<$			Grade 3

判定

予後因子はすべて各1点：
 スコア合計 \leq 2点：軽症
 スコア合計 \geq 3点：重症
 または
 造影CT Grade \geq 2：重症

科医、放射線科医、救急医等多領域にわたった。

回答者数は24名(回答率45.3%)であった。「重症急性膵炎」が、厚生労働省の難病(特定疾患)に相当し、かつ医療費が助成されることは71%(17名)が知っていた(図1)。しかし、助成制度を知っていても、実際の手続方法は59%が分からない、と回答し、認定日が申請日であることを知っていたのは、41%に過ぎなかった(図1a, b)。2008年の改訂を知っていたのも、42%に留まった(図2)。ただし、知っていた医

師10名は、70%が、その改訂内容を把握している、と回答しており、また、知らなかった医師も、86%が改訂の内容を知りたい、と答えた(図2a, b)。

個人票の作成にあたっては、予後因子の全ての項目を記入して提出すると答えたのは、わずか25%で、重症判定基準を満たしさえすれば、提出するとの回答も21%みられた(図3a)。一方、実際の改定内容に関する質問では造影CTでの判定や発症後48時間以内の判定

「重症急性膵炎」が、厚生労働省の難病(特定疾患)に相当し、医療費が助成されることを知っていましたか (n=24)

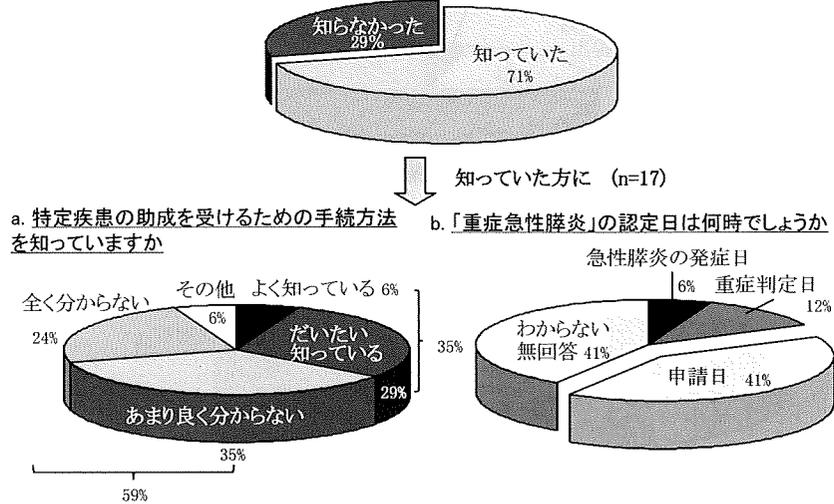


図1 難病(特定疾患)についての質問に対する回答

判定基準が改訂されたことをご存知でしたか (n=24)

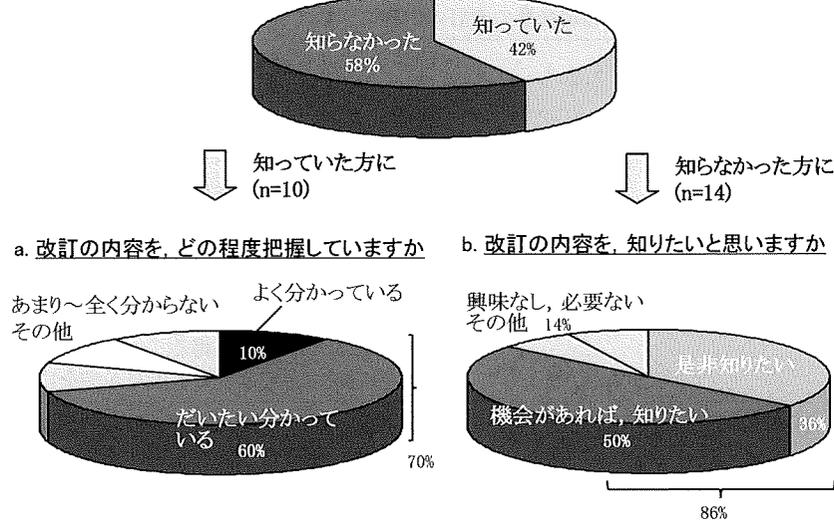


図2 重症判定基準の改訂についての質問に対する回答

を肯定する意見が半数を占め、反対は4~8%に過ぎなかった(図3b, c). それらの具体的な理由を表1に示す. 造影CT単独判定賛成の理由は、予後予測に必須な検査である、簡便である、情報量が多い等で、反対理由として、48時間以内のCT検査では不確定であることを挙げていた. また、読影、機材の差を危惧する意見や、CT所見と重症度との相関性を疑問視する意見も見られた. 発症48時間以内の重症度判定を肯定する理由として早期の判定を重視するとの意見が多く、一方、遷延して重症化する例の存在を危惧する意見や、48時間を過ぎて受診した例の扱いが不明であるとする意見があった.

D. 考察

急性膵炎患者数は、10年間に3倍に増加し²⁾、改訂後の判定基準での重症急性膵炎の致死率は19.5%¹⁾と、依然致死的な疾患である.

2008年の重症度判定基準の改訂は、公費負担の観点から、より重症例に限定されたほか、救命率をはじめとした治療成績の向上を目指し、いくつかの変更がなされた³⁾.

これらの改訂の評価は、今後の全国調査、本研究班における共同研究プロジェクトの成果に期待されるが、臨床上での認知度や、その効果は、依然不明である.

秋田県などの地方では、医療従事者不足で、かつ重症急性膵炎のような重篤な疾患を集中し

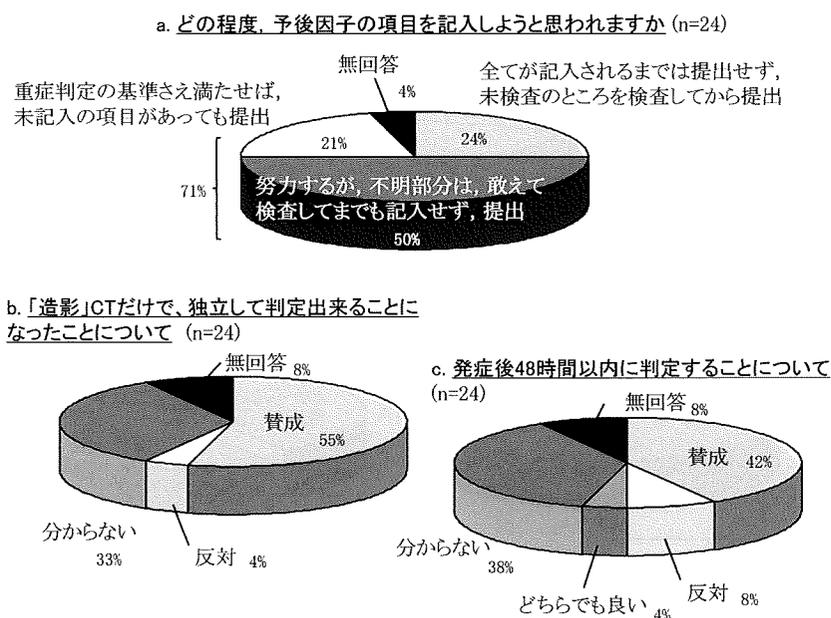


図3 改訂の内容についての質問に対する回答

表1 判定基準の改訂の内容について賛否の理由

改訂内容	賛成	反対	分らない
「造影」CT だけで、独立して判定可	<ul style="list-style-type: none"> CTで、ある程度分かるから 忙しい中での仕事であるので、時間がとれない方が良いから 簡便である 情報が多いと思うから 予後予測で必須の検査で、疾患治療上キーポイントとなるデータであるから 	<ul style="list-style-type: none"> 単純 CT は可能だが、48時間以内に造影 CT を行えるか、不確定 	<ul style="list-style-type: none"> 読影、器材の差があり得る 患者の症状や重症度と CT 所見が完全に一致するか不明
「原則として発症後48時間以内に判定する」	<ul style="list-style-type: none"> 基本的に Ranson score と同様なので良い 早期判定、治療が予後を左右するから 必要である 早期の判定が重要だから 時期を逸してしまうと多臓器障害が前面に出てきて、肺炎自体の重症度を反映しなくなるから 	<ul style="list-style-type: none"> 遷延して重症化する例もある 	<ul style="list-style-type: none"> 発症48時間以上経過してから、受診することがあり得る 他院を経由して、48時間以降に来院した患者の扱いが不明

て治療出来る体制の整備が遅れているため⁴⁾、本領域に特化しない医師であっても、腹部救急医療に係わらざるを得ない機会が少なくない。そのため、本研究事業などの専門性を有する調査であっても、より興味を持って、協力が得られやすい。一方で、地方では中央からの専門的な情報提供は限定され、十分な情報が届いていないことから、本地域で、どの程度の認知の程度があるかアンケート調査をするとともに、本調査を通じて、アンケート対象者に必要な情報

を提供出来るようにした。

重症急性膵炎が公費負担制度の対象疾患であることは71%の医師が分かっていたが、具体的な申請法や、申請日が認定日であり、遡っての認定が認められないことを知っている医師は少なく、また負担制度を知っている医師の41%、すなわち7名に過ぎなかった。

同様に、2008年の重症度判定基準の改訂そのものを半数以上が知らなかった。ただし、改訂を知っている医師は、その内容も把握してお

り、改訂を知らない医師も、ほとんどが、その内容を知りたいと考えていることも判明した。地方であっても、臨床医の意識は高く、改訂等の情報を、いかにして提供していくかが大事である。今回のアンケート調査では、アンケート用紙に参考資料として添付することによって情報を提供した。今後は、例えば「急性膵炎における初期診療のコンセンサス⁵⁾」を、臨床現場に配布するなどして、多くの医療従事者に周知を図ることもまた、その初期治療の臨床成績を改善する上で有用と考える。

今回の改訂は、個人票未記入の項目を、可及的に減少させる目的もあった³⁾。しかしながら、実際の臨床現場では、71%の医師が未検査項目は検査せずそのまま、あるいは基準を満たせば、未記入のまま提出すると回答した。本研究の主旨を考慮して、例えば個人票に但し書きとして、出来るだけ記入することを促す文章を追加しても良いのではないかと考える。

造影CTだけで独立して判定出来ることは、55%が賛成し、その理由として、その簡便性と有効性に期待する意見が多かったが、造影をためらう意見もあった。実際、急性膵炎診療ガイドライン2010⁶⁾では、初期診療としては造影CTが必須でないとしている。ただし、造影CT Grade、予後因子ともに重症判定される例が、より予後不良であることも明らかにされているため³⁾、発症早期に予後判定手段として造影CTを行う意義の評価は、今後の検討結果を待たなくてはならない。また、現在急速に普及しているMD-CTにおけるdynamic CTにより、読影、機材の差はなくなりつつあるとは言え、同撮像法でさえ、造影不良域の評価は十分とは言えない。今後は、予後をより鋭敏に反映させるための試みとして、perfusion CTにも期待がもたれている^{7,8)}。

また、今回の改訂では初期治療開始を重視する立場から、発症後48時間以内の、より早期の判定が重視され、このことに42%が賛成していた。ただし、重症化遷延例の扱いや、受診の遅れをいかに回避するかは、これからの課題といえよう。

E. 結論

地方における重症急性膵炎、新判定基準の認知度は不十分であるものの、臨床医の本領域に対する意識は高く、今回の様な調査を通じて本研究事業の推進をはかることは有用と考える。

F. 参考文献

1. 武田和憲, 大槻 眞, 木原康之, 小泉 勝, 白鳥敬子, 元雄良治, 大原弘隆, 片岡慶正, 伊藤鉄英, 須賀俊博, 佐田尚宏, 峯 徹哉, 乾 和郎, 北川元二, 竹山宜典, 広田昌彦. 急性膵炎重症度判定基準最終改訂案の検証. 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膵疾患に関する調査研究, 平成19年度総括・分担研究報告書 2008; 29-33.
2. 下瀬川徹, 佐藤賢一, 正宗 淳, 木原康之, 佐藤晃彦, 木村賢治, 辻 一郎, 栗山進一, 濱田晋. 急性膵炎, 重症急性膵炎の全国調査. 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膵疾患に関する調査研究, 平成20年度総括・分担研究報告書 2009; 35-37.
3. 大槻 眞, 武田和憲, 松野正紀, 片岡慶正, 北川元二, 小泉 勝, 竹山宜典, 広田昌彦, 伊藤鉄英, 乾 和郎, 木原康之. 急性膵炎重症度判定基準と診断基準の改訂. 胆と膵 2008; 29: 301-305.
4. 古屋智規, 和嶋直紀, 木村昭利, 菅原和子. 地方における急性膵炎ガイドライン制定後の診療体制の変化. 日腹部救急医学会誌 2009; 29: 493-497.
5. 大槻 眞, 伊藤鉄英, 明石隆吉, 伊藤敏文, 乾和郎, 岡崎和一, 片岡慶正, 神澤輝実, 川 茂幸, 北川元二, 木原康之, 小泉 勝, 下瀬川徹, 武田和憲, 武山宜典, 成瀬 達, 西森功, 広田昌彦, 古屋智規, 丸山勝也, 峯 徹哉, 森合哲也. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス改訂第2版. 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. 東京. アークメディア. 2008.
6. 急性膵炎診療ガイドライン2010(第3版). 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会編. 東京. 金原出版. 2009.
7. 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: 1484-1492.

8. 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.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 古屋智規, 柴田 裕, 添野武彦. 消化管疾患の Nutritional Support 消化管疾患における Nutritional Support Team, Synbiotics 早期経腸栄養の臨床的意義と効果. 消化器科 2009; 49: 241-245.

2. 学会発表

- 1) 古屋智規, 高橋賢一, 橋爪隆弘, 和嶋直紀, 長谷川傑, 加藤雅志, 木村昭利, 伊藤誠司, 添野武彦. 腹部救急疾患に対する血液浄化療法の治療成績—重症急性膵炎例を中心に—. 第109回日本外科学会定期学術集会. 福岡. 2009年4月
- 2) 古屋智規, 高橋賢一, 橋爪隆弘, 和嶋直紀, 長谷川傑, 木村昭利, 菅原和子, 伊藤誠司, 添野武彦, 提嶋真人. 重症急性膵炎の手術成績の検討. 第21回日本肝胆膵外科学会・学術集会. 名古屋. 2009年6月
- 3) 古屋智規, 円山啓司, 添野武彦. 臨床最前線における重症急性膵炎の診断と治療の進歩. 第34回日本外科系連合学会 シンポジウム 腹部救急領域における診断と治療の進歩. 東京. 09年6月
- 4) 古屋智規, 円山啓司, 三浦岳史, 重臣宗伯, 渡部郁子, 山田公子, 武藤直将, 柳田仁子, 金田深樹, 貝田奈津子, 後藤康晴, 今野正樹, 桜田明子, 高橋仁美. 栄養サポートチーム, リハビリテーションによるチーム医療が重症急性膵炎の治療成績を向上させる. 日本外科代謝栄養学会 第46回学術集会. 東京. 09年7月
- 5) 古屋智規, 高橋賢一, 橋爪隆弘, 和嶋直

紀, 長谷川傑, 木村昭利, 菅原和子, 伊藤誠司, 添野武彦. 幽門輪温存膵頭十二指腸切除周術期における Synbiotics 超早期経腸栄養/NST 総合プログラム. 第64回日本消化器外科学会総会 ワークショップ 消化器外科周術期における栄養療法の進歩. 大阪. 09年7月

- 6) 古屋智規, 高橋賢一, 添野武彦. 急性壊死性膵炎における栄養療法～synbiotics 早期経腸栄養と栄養サポートチームの効果. 第40回日本膵臓学会大会 ワークショップ1 病態栄養からみた膵疾患の栄養療法. 東京. 09年7月
- 7) 古屋智規, 添野武彦, 菅原和子, 高橋賢一, 千葉満郎. Segmental Arterial Mediolytic 様動脈瘤破裂を来した膵管癒合不全による急性膵炎の1例. 第40回日本膵臓学会大会. 東京. 09年7月
- 8) 真弓俊彦, 吉田雅博, 乾 和郎, 古屋智規, 石松伸一, 神部隆吉, 横江正道, 下瀬川徹, 古川善也, 桐山勢生, 白井邦博, 坂本照夫, 中澤暁雄, 荒田慎寿, 四方 哲, 山下裕一, 平田公一, 高田忠敬, 急性膵炎の診断における尿中 trypsinogen-2 は有用か?—多施設共同臨床研究結果報告—. 第40回日本膵臓学会大会. 東京. 09年7月
- 9) 古屋智規, 円山啓司, 橋爪隆弘, 木村昭利, 菅原和子. 重症急性膵炎に対するアフレスシス治療の有効性. 第30回日本アフレスシス学会学術大会. 札幌. 09年9月
- 10) 古屋智規, 円山啓司, 金沢純一, 金沢善比古, 柴田 裕. 地方における重症急性膵炎に対する急性血液浄化療法の現況と展望. 第20回日本急性血液浄化学会学術集会 Best Presentation Award. 札幌. 09年10月
- 11) 古屋智規, 添野武彦, 小松眞史. 動注療法, 早期経腸栄養, 血液浄化による集学的治療は重症急性膵炎時の全身性変化を制御し得るか. 第51回日本消化器病学会大会. 京都. 09年10月

- 12) 古屋智規, 添野武彦, 小松眞史. 急性膵炎および膵切除周術期における Synbiotics 早期経腸栄養と栄養サポートチームによる消化吸収障害対策. 第51回日本消化器病学会大会 ワークショップ16 膵・胆道疾患における消化吸収障害とその対策. 京都. 09年10月
- 13) 古屋智規, 橋爪隆弘, 木村昭利, 菅原和子, 円山啓司. 急性血液浄化法の新たな発展を探る—地方における現況, その把握を通じて—. 第37回日本救急医学会学術集会. 盛岡. 09年10月
- 14) 真弓俊彦, 吉田雅博, 乾 和郎, 古屋智規, 石松伸一, 神部隆吉, 横江正道, 下瀬川徹, 白井邦博, 平田公一, 高田忠敬. 急性膵炎の診断における尿中 trypsinogen-2 は有用か?—多施設共同臨床研究結果報告—. 第37回日本救急医学会学術集会. 盛岡. 09年10月
- 15) 古屋智規, 高橋賢一, 橋爪隆弘, 柴田裕, 西 隆, 長谷川傑, 木村昭利, 菅原和子, 伊藤誠司, 添野武彦. 幽門輪温存膵頭十二指腸切除における膵管胃粘膜吻合法—長期成績を含めた検討—. 第71回日本臨床外科学会総会 サージカルフォーラム15 胃膵吻合 vs 膵腸吻合. 横浜. 09年11月
- 16) 古屋智規, 高橋賢一, 橋爪隆弘, 柴田裕, 西 隆, 長谷川傑, 木村昭利, 菅原和子, 伊藤誠司, 添野武彦. 重症急性膵炎の臨床治療成績, これからの展望. 第71回日本臨床外科学会総会 シンポジウム5 これからの急性膵炎の治療. 京都. 09年11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

重症急性膵炎における ADAMTS13 活性の動態とその臨床的意義

研究報告者 植村正人 奈良県立医科大学第三内科 准教授

共同研究者

森岡千恵，藤本正男，松山友美，沢井正佳，吉田太一，美登路昭，山尾純一，福井 博
（奈良県立医科大学第三内科）

松本雅則，藤村吉博（奈良県立医科大学輸血部）

西尾健治，奥地一夫（奈良県立医科大学救急科）

【研究要旨】

重症急性膵炎は高率に多臓器不全を来す予後不良な疾患であるが、重症化の機序は未だ十分解明されていない。ADAMTS13は、血管内皮細胞で産生された超高分子量 VWF multimer (UL-VWFM) を分解する。本酵素活性が低下すると UL-VWFM が増加し、易血栓形成傾向となり諸臓器の微小循環障害が惹起される。今回、重症急性膵炎13例において血漿 ADAMTS13活性を測定した。

血漿 ADAMTS13活性は、重症急性膵炎早期には健常者の1/3程度にまで低下し、死亡例では健常者の10%程度にまで著減するが、生存例では徐々に上昇することが判明した。この際、ADAMTS13活性が低値を示す例ほど APACHE II スコアが上昇し、特に多臓器不全合併例では非合併例に比し著しい低値を示した。血小板と最も反応性に富む UL-VWFM は、ADAMTS13活性著減例、高度な低 Ca 血症、acidosis、高サイトカイン血症合併例に高率に検出された。

以上より、ADAMTS13活性は、重症急性膵炎の早期診断ならびに予後の指標になり得る可能性があり、VWF 依存性血小板過凝集により、膵微小循環障害から多臓器不全に至る病態形成に密に関与している可能性が示唆された¹⁾。

A. 研究目的

重症急性膵炎は、膵臓の著しい炎症と全身性反応症候群から高率に多臓器不全を来す予後不良な疾患であるが、その発生機序は未だ十分解明されていない²⁻⁷⁾。急性膵炎の重症化は通常、急性膵炎診断後48時間以内にみられ、重症度は年齢、肥満度、多臓器不全の有無等を包含した Ranson スコア⁵⁾、APACHE II スコア⁶⁾ および厚生省急性膵炎重症度判定基準⁷⁾ などにより評価されているが、簡便な重症化の指標が無く重症急性膵炎の早期診断マーカーの確立は実地臨床上、急務な課題と言える。

ADAMTS13は、血小板と最も反応性に富む超高分子量 von Willebrand factor (VWF) マルチマー (unusually large VWF multimer, UL-VWFM) を分解するが、本酵素活性が低下すると UL-VWFM が増加し、血小板血栓形成傾向となり諸臓器の微小循環障害が惹起される^{8,9)}。血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) は本

酵素が低下した病態であることが明らかにされ脚光を浴びて以来、種々の疾患での動態が注目されてきている^{10,11)}。従来、TTP の経過中に急性膵炎が発症することが報告されていた¹²⁾が、最近、急性膵炎の経過中に TTP が発症する例が相次いで報告され¹³⁻¹⁵⁾、膵虚血・灌流障害が重要な発症要因の一つとして注目されている^{3,4)}。

そこで今回、重症急性膵炎発症早期から経過を追って血漿 ADAMTS13活性を測定し、本酵素の病態生理学的意義を検討した。

B. 研究方法

対象は厚生省急性膵炎重症度判定基準⁷⁾ に該当する重症急性膵炎13例 (男10例、女3例、年齢 53 ± 15 才) である (表1)。入院時 APACHE II score は平均 6 ± 3 であり、生存11例、死亡2例である。成因はアルコール7例、胆石2例、ERCP 後1例、特発性3例である。重症急性