

表 1 重症急性膵炎13例の臨床的特徴

No.	Age/ Sex	Etiology	CT grade ^a	APACHE II score ^b	SOFA score ^c	DIC score ^d	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Plt (×10 ⁴ / mm ³)	CRP ^e (mg/dl)	ADAMTS13 activity (%)	VWF: Ag (%)	UL- VWFM	Specific treatment
1	60/M	alcoholic	D	10	9	2	18.5	19900	10.7	22.9	17	334	+	arterial infusion/ CHDF necrosec- tomy
2	53/F	CBD stone	D	5	2	0	14.7	10000	23.8	4.2	30	318	-	-
3	41/M	alcoholic	D	8	1	0	12.7	10100	20.0	22.1	45	277	+	necrosectomy
4 ^f	51/M	alcoholic	D	2	4	1	16.3	10400	8.7	0.7	39	489	-	arterial infusion
5	36/M	CBD stone	C	2	4	1	15.6	10400	11.6	16.3	42	295	-	arterial infusion
6	40/M	ERCP	D	8	2	2	14.7	17700	29.5	23.8	37	312	-	arterial infusion
7	57/M	alcoholic	D	7	5	2	17.2	21500	15.1	10.1	28	369	-	arterial infusion necrosectomy
8	60/M	idiopathic	D	8	4	2	16.6	12800	15.6	20.6	22	462	+	arterial infusion
9 ^g	64/F	idiopathic	D	7	4	3	11.2	9600	6.1	5.5	65	374	+	arterial infusion
10	51/M	alcoholic	D	3	1	2	11.6	15600	43.2	2.0	75	208	-	-
11 ^h	48/M	alcoholic	D	7	3	2	21.4	7000	8.2	10.1	37	699	+	arterial infusion
12 ⁱ	37/M	alcoholic	D	10	8	2	11.5	13200	16.2	16.4	23	645	+	arterial infusion necrosectomy
13 ^j	91/F	idiopathic	D	12	6	3	12.7	16900	16.5	17.1	15	443	+	-

^aBalthazar ら¹⁷⁾による(A~Eの5段階でEが最も重篤)；^bKnaus ら⁶⁾による(0~71までスコア化し71が最も重篤)；^cVincent ら¹⁸⁾による(0~24にスコア化し24が最も重篤)；^dTaylor ら¹⁹⁾による(0~8にスコア化し8が最も重篤。5以上がDICに合致)；^e正常範囲(<0.2 mg/dl)；^falcoholic liver cirrhosis；^gcryptogenic cirrhosis；^hhepatitis C virus-related chronic hepatitis；ⁱnon-survivors；^jcontinuous infusion of antibiotics and protease inhibitor via the superior mesenteric artery and splenic artery.

CT=computed tomography；APACHE=Acute Physiology and Chronic Health Evaluation；SOFA=Sepsis-related Organ Failure Assessment；DIC=disseminated intravascular coagulation；Hb=hemoglobin；WBC=white blood cell count；Plt=platelet count；CRP=C-reactive protein；ADAMTS13=a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type-1 motifs 13；VWF: Ag=von Willebrand factor antigen；UL-VWFM=unusually large von Willebrand factor multimer；CBD=common bile duct；ERC=endoscopic retrograde cholangiopancreatography；CHDF=continuous hemodiafiltration.

膵炎と診断後、速やかに当院高次医療集中治療室で治療開始し、循環血液量を保持するために十分な補液療法を行っている。特殊治療として上腸間膜動脈ならびに脾動脈から抗生物質と膵酵素阻害剤の動注¹⁶⁾を11例、CHDF 3例、膵壊死組織除去術 4例に施行している。なお、CT gradeはBalthazar ら¹⁷⁾の分類、多臓器不全の程度はSOFAスコア¹⁸⁾を用いた。DICの有無はTaylor ら¹⁹⁾の分類に従い判定したが、前例スコア3以下であり、スコア5以上のDICと判定される症例は見られなかった。

採血は末梢静脈から行い、採血量の1/10量の3.8%クエン酸ナトリウムを加え、4°C、3000g、15分間遠心した後、血漿を-70°Cで凍結保存した。血漿ADAMTS13活性はADAMTS13-act-ELISA²⁰⁾、血漿VWF抗原はELISA(Dako, Kyoto, Japan)、血漿UL-VWFMはvertical SDS-1.0% agarose gel electrophoresis²¹⁾、血漿IL-6、IL-8、TNF α 濃度はELISAを用いて測定した。

(倫理面への配慮)

本研究の主旨は予め患者あるいは家族に十分説明を行った上で同意を得ており、同意文書は

カルテに保管し、そのコピーは主治医が保管している。

C. 研究結果

1. 血漿ADAMTS13の推移(図1)

健常人の血漿ADAMTS13活性は $99 \pm 22\%$ (n=56, 平均 \pm 2SD)であった。重症急性膵炎では入院時 $37 \pm 17\%$ (p<0.001)、2日目 $32\% \pm 18\%$ (p<0.001)と1~2日目に最低値を示し、生存例では徐々に正常域にまで回復するが、死亡例の2例ではさらに低下した(症例12:23% \rightarrow 10%, 症例13:15%)。

2. 発症48時間以内の血漿ADAMTS13活性、

VWF抗原およびVWF抗原/ADAMTS13活性比

発症48時間以内の血漿ADAMTS13活性最低値は健常人に比して低値($28 \pm 16\%$ vs. $99 \pm 22\%$, p<0.001, 図2A)、VWF抗原は高値($423 \pm 143\%$ vs. $100 \pm 50\%$, p<0.001, 図2B)を示し、結果としてVWF抗原/ADAMTS13活性比は著明に上昇した(20.8 ± 16.2 vs. 1.0 ± 0.5 , p<0.001, 図2C)。死亡例の2例は血漿ADAMTS13活性が最も低く、VWF抗原が高値で、VWF抗原/ADAMTS13活性比は最も高

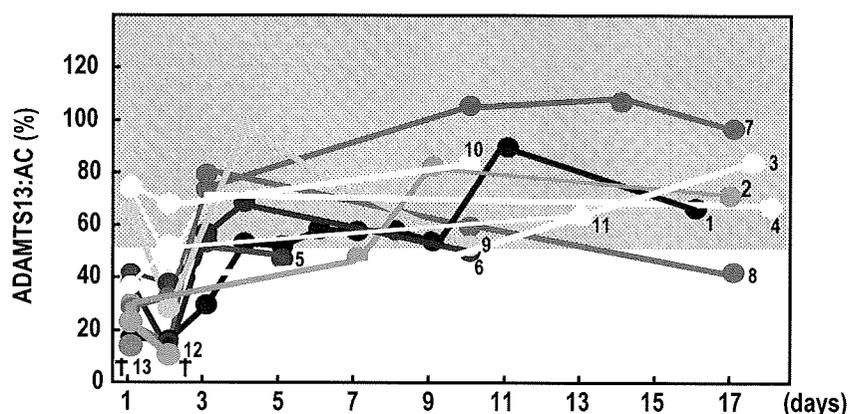


図1 血漿 ADAMTS13活性の推移

血漿 ADAMTS13活性は入院第1~2日目に最も低値を示し、生存例では徐々に正常範囲にまで回復するが、死亡例の2例(症例12, 13)ではさらに低下した。

斜線は正常範囲, クロスは死亡例を示す. ADAMTS13 : AC=ADAMTS13活性

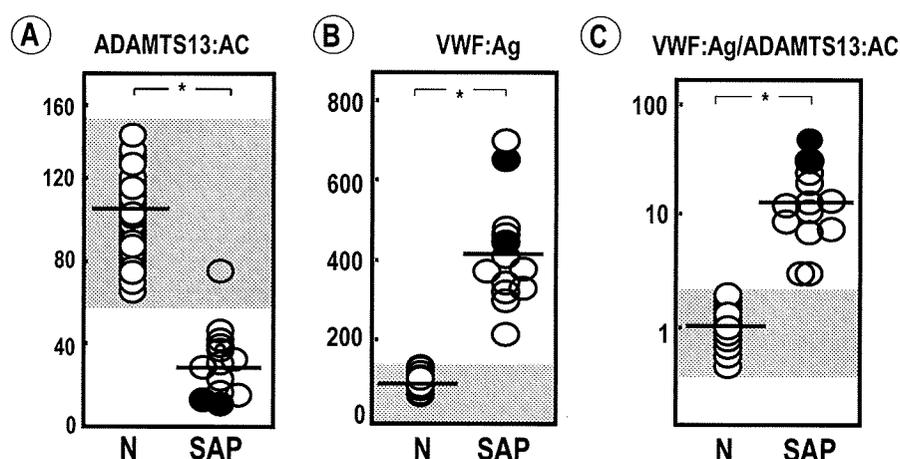


図2 重症急性膵炎における発症48時間以内の血漿 ADAMTS13活性, VWF 抗原および VWF 抗原/ADAMTS13活性比
発症48時間以内の血漿 ADAMTS13活性最低値は健常人の1/3程度にまで低下し(A), VWF は約4倍高値を示す(B). 結果として VWF 抗原/ADAMTS13活性比は健常人に比し約20倍高値を示した(C). 死亡例の2例は血漿 ADAMTS13活性が最も低く, VWF 抗原が高値で, VWF 抗原/ADAMTS13活性比は最も高かった。

白丸は生存例, 黒丸は死亡例. 斜線は正常範囲を表す. * $p < 0.001$

ADAMTS13 : AC=ADAMTS13活性, VWF : Ag=VWF 抗原, N=健常人, SAP=重症急性膵炎

値であった. なお, ADAMTS13に対する inhibitor は検出されなかった.

3. 血漿 ADAMTS13活性と重症急性膵炎の重症度, 多臓器不全の程度との関係

発症48時間以内の血漿 ADAMTS13活性最低値は, 同時期の APACHEII スコアと負の相関関係が認められた ($r = -0.750$, $p < 0.005$, 図3). また, 多臓器不全の指標である SOFA スコア高値 (5~9) 群は SOFA スコア低値 (1~4) 群に比して血漿 ADAMTS13 活性は有意に低値であった ($17 \pm 8\%$ vs. $40 \pm 15\%$, $p < 0.02$). 血漿 ADAMTS13活性値は血小板数との間に正の相関関係 ($r = 0.615$, $p < 0.03$) が認められたが, プロトロンビン時間,

FDP, WBC, CRP, Hb, 血清アミラーゼ, リパーゼ, トリプシン, エラスターゼ1, フォフォリパーゼ A2 との関連はみられなかった.

4. UL-VWFM の検出(代表例, 図4)

UL-VWFM は, 死亡例の症例12 (APACHEII スコア10, SOFA スコア8) では入院第1, 2病日, 症例13 (APACHEII スコア12, SOFA スコア6) では第1病日に検出されている. 生存例の症例1 (APACHEII スコア10, SOFA スコア9) では, 第1, 8 および16病日まで検出されるが, necrosectomy を第7病日に施行し, 回復傾向にある第22病日には消失している. 症例3 (APACHEII スコア8, SOFA スコア1) では, 第1, 2,

3および8病日まで検出されているが，necrosectomyを第2病日に施行し，回復傾向にある第22病日には消失している．一方，多臓器不全を合併していない症例2(APACHEIIスコア5，SOFAスコア2)では，UL-VWFMは第1病日から26病日にかけて検出されなかった．

5. UL-VWFMの検出の有無による検査所見の差異

入院第1～17病日の間にUL-VWFMは13例中7例に検出された．UL-VWFM検出群は非検出群に比し，入院48時間以内におけるADAMTS13活性の最低値は低値(25±13% vs.

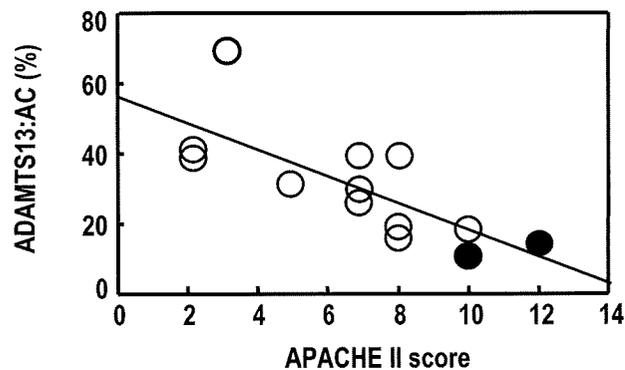


図3 重症急性膵炎における血漿ADAMTS13活性とAPACHEIIスコア

発症48時間以内の血漿ADAMTS13活性の最低値は，同時期のAPACHEIIスコアと負の相関関係にあった($r = -0.750, p < 0.005$).

白丸は生存例，黒丸は死亡例．ADAMTS13 : AC = ADAMTS13活性．

42±13%， $p < 0.05$ ，図5A)，VWF抗原は高値(481±137% vs. 332±93%， $p < 0.05$ ，図5B)であり，結果としてVWF抗原/ADAMTS13活性比は著明に上昇していた(25.2±18.7 vs. 9.1±3.8， $p < 0.02$ ，図5C)．また，UL-VWFM検出群は非検出群に比し，IL-8濃度は高値で，血清Ca濃度ならびにBase-Excessは低値であった(IL-8：15±9 pg/ml vs. 3±3 pg/ml， $p < 0.05$ ，Ca：7.2±1.1 mg/dl vs. 8.7±0.9 mg/dl， $p < 0.05$ ，base excess：-1.99±2.56 vs. 2.02±1.96， $p < 0.02$ ，図5D-F)．

6. ADAMTS13活性と炎症性サイトカインとの関連

入院48時間以内の血漿IL-6(図6A)およびIL-8(図6B)は，健常人に比し有意に高値であり，TNFa(図6C)は重症急性膵炎の4例で高値を示した．血漿ADAMTS13活性はIL-6($r = -0.556, p < 0.05$ ，図6E)およびIL-8($r = -0.659, p < 0.02$ ，図6F)と負の相関関係がみられた．

D. 考察

今回，重症急性膵炎13例の血漿ADAMTS13活性を経過を追って検討した結果，生存例では入院第1～2病日に健常者の1/3程度にまで低下した後，徐々に回復したのに

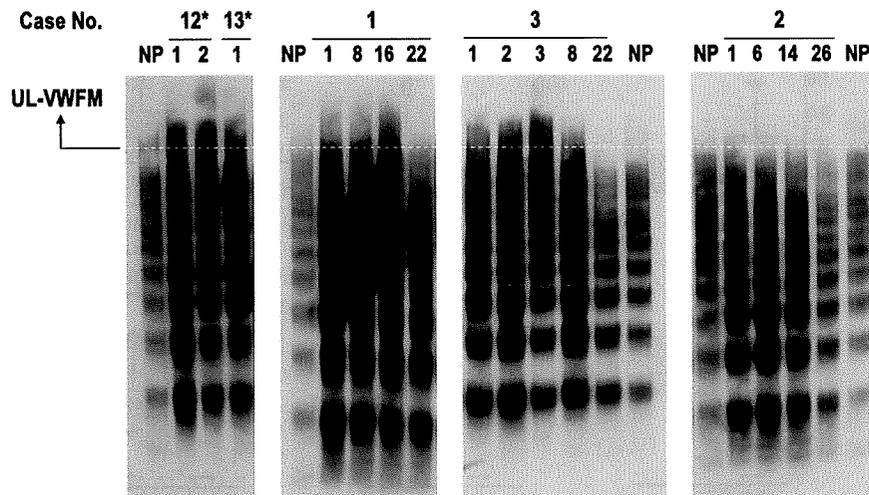


図4 超高分子量VWFマルチマー(UL-VWFM)の検出

UL-VWFMは，死亡例の症例12では入院第1，2病日，症例13では第1病日に検出されている．生存例の症例1では，入院第1，8，16病日まで検出されているが，回復傾向にある第22病日には消失している．症例3も第1，2，3および8病日まで検出されているが，回復傾向にある第22病日には消失している．一方，多臓器不全を合併していない症例2では，第1から26病日にかけてUL-VWFMは検出されない．

*症例12と13は死亡例．NP=正常血漿，UL-VWFM=unusually large von Willebrand factor multimer.

対し、死亡例では第1~2病日に10%~15%と著減した(図1)。入院48時間以内のADAMTS13活性の最低値は健常者の28%(図2A), VWF抗原は4倍高値(図2B)であり, 結果としてVWF抗原/ADAMTS13活性比は健常者の20倍にまで著増した(図2C)。この際, ADAMTS13活性の低下はAPACHE-IIスコア(図3)ならびにSOFAスコアの上昇と密接に関連していた。これらの結果は, ADAMTS13活性の低下とVWF抗原の増加は, 急性膵炎の重症度ならびに多臓器不全の進展と密に関連し, 早期重症急性膵炎の予後因子の一つになる可能性があることを示唆している¹⁾。

急性膵炎では膵ならびに全身諸臓器の微小循環障害が惹起され, それが重症急性膵炎への進展の重要因子と考えられている^{3,4)}。急性膵炎の初期障害は細胞内でのプロテアーゼ活性化によってもたらされるが, 重症急性膵炎の病因の一つとして, 凝固・線溶系の異常が注目されている^{3,4)}。今回, 我々の検討では軽度の血小板減少が観察されたが, 明らかなDIC徴候は見られなかった(表1)。血漿ADAMTS13活性の低下は, 流血中にUL-VWFMを増加させ, 高ずり応力下において血小板過凝集を介して微小血栓形成を導く可能性がある。従来, TTPの経過中に急性膵炎が合併することが報告¹²⁾さ

れていたが, 最近急性膵炎がTTPに先行して発症するとの報告^{13~15)}が相次いでみられる。今回我々は, 重症急性膵炎発症早期に血小板と最も反応性に富むUL-VWFMを13例中7例に検出し得た(図4)。UL-VWFMは病態の推移と密接に関連しており, 死亡例の2例では重症急性膵炎発症早期に検出されている。また, 生存例の症例1は, UL-VWFMは第1, 8および16病日まで検出されるが, 第7病日にnecrosectomyを施行後, 回復傾向にある第22病日には消失している(図4)。また, 症例3では, 第1, 2, 3および8病日まで検出されているが, necrosectomyを第2病日に施行後, 回復傾向にある第22病日には消失している。一方, 多臓器不全を合併していない症例2では, UL-VWFMは第1から26病日にかけて検出されなかった。この際, UL-VWFM陽性群は陰性群に比し, 入院48時間以内のADAMTS13活性は低値であり, VWF抗原は高値を示し, 結果としてVWF抗原/ADAMTS13活性比は著明に上昇していた(図5A-C)。さらに, UL-VWFM検出群は非検出群に比し, IL-8濃度は高値で, 血清Ca濃度ならびにBase-Excessは低値であった(図5D-F)。以上より, 血漿ADAMTS13活性の低下, VWF抗原の増加ならびにUL-VWFMの存在は, 重症急性膵炎の重症度ならびに多臓器不全の進展と密に関連して

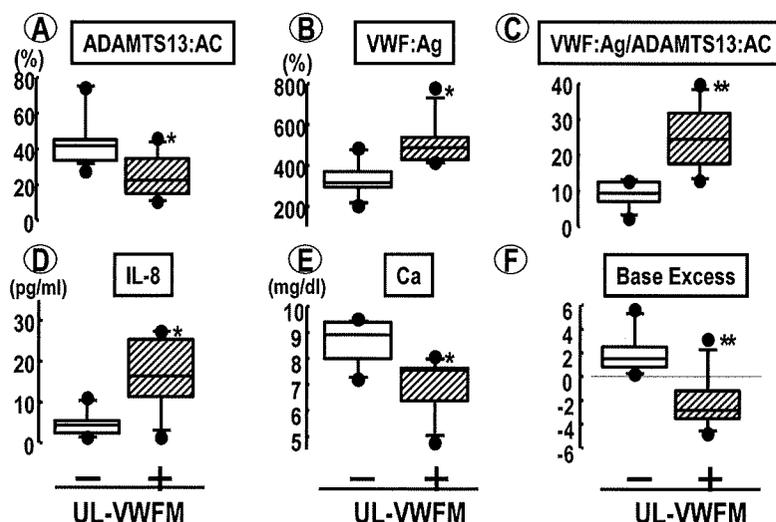


図5 超高分子量VWFマルチマー(UL-VWFM)検出群と非検出群の比較
UL-VWFM検出群は非検出群に比し, 発症48時間以内のADAMTS13活性は低値(A)であり, VWF抗原は高値(B)を示し, 結果としてVWF抗原/ADAMTS13活性比は著明に上昇した(C)。また, UL-VWFM検出群は非検出群に比し, IL-8濃度は高値で, 血清Ca濃度およびBase-Excessは低値であった。
* $p < 0.05$, ** $p < 0.02$ 。

いることが示唆された。これら重症急性膵炎における ADAMTS13 活性の動態は、予後の指標になるばかりでなく、血小板過凝集から微小循環障害、易血栓形成機序を介し重症急性膵炎発症の一要因となる可能性がある。

事実、急性膵炎患者において膵周辺の細動脈に血小板血栓が形成されていること¹²⁾、重症急性膵炎モデルラットにおいて、発症早期から微小循環障害は膵臓のみに限局せず、大腸、肝臓、肺等、全身諸臓器にみられると報告³⁾されており、これらの所見は我々の仮説を支持するものであろう。今後、血漿 ADAMTS13 活性が著明低値を示す重症急性膵炎患者において、血小板血栓を組織学的に検索していく必要がある。

ところで、重症急性膵炎における血漿 ADAMTS13 活性低下の機序は未だ不明である。我々の検討では、ADAMTS13 に対するインヒビターは検出されなかった。血漿 ADAMTS13 活性を低下させる一要因として、過剰に産生された UL-VWFM を切断するための ADAMTS13 の消費²²⁾が考えられる。UL-VWFM の増加は、障害膵血管内皮細胞からの過剰な産生、血管内皮細胞と白血球との相互作用²³⁾、IL-8、TNF α などの炎症性サイトカイン²⁴⁾によってもたらされている可能性がある。事実、in vitro において IL-8 ならびに TNF α が血管内皮細胞からの UL-VWFM の放

出を増強させ、IL-6 は ADAMTS13 活性を低下させることが報告され炎症性サイトカインと ADAMTS13 の動態との関連が注目されている²⁴⁾。今回我々は、入院48時間以内の血漿 IL-6 および IL-8 は、健常人に比し有意に高値であり、TNF α は重症急性膵炎の数例で高値を示した(図 6A-C)。この際、血漿 ADAMTS13 活性は IL-6 ($r = -0.556, p < 0.05$, 図 6D) および IL-8 ($r = -0.659, p < 0.02$, 図 6E) と負の相関関係がみられたことから、高サイトカイン血症が ADAMTS13 活性の低下ならびに VWF 抗原の増加をもたらしている可能性が考えられる。事実、炎症で惹起される ADAMTS13 の低下は UL-VWFM の形成を促進することが報告²⁵⁾されており、重症急性膵炎における高サイトカイン血症は予後予測因子の一つとして考えられてきた²⁶⁾が、高サイトカイン血症が血漿 ADAMTS13 活性の低下と UL-VWFM 産生増加作用の一役を担っている可能性がある。一方、我々は ADAMTS13 が肝星細胞で産生されることを報告²⁷⁾したが、膵星細胞による ADAMTS13 産生低下の有無も今後検討していく必要がある。

E. 結論

重症急性膵炎における ADAMTS13 活性の著減と UL-VWFM の著増といった酵素・基質の

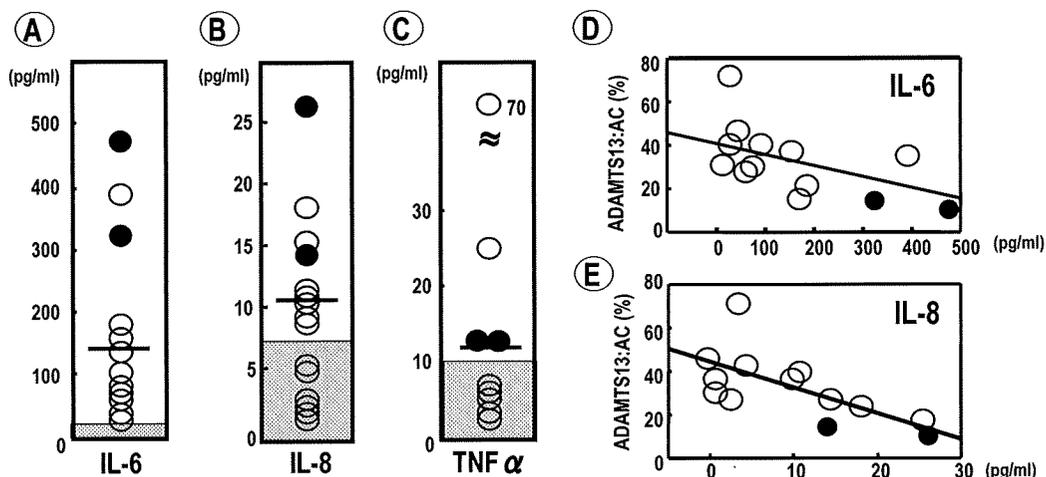


図 6 重症急性膵炎における血漿サイトカイン濃度と ADAMTS13 活性との関係
入院48時間以内の血漿 IL-6 濃度(A)および IL-8 濃度(B)は、健常人に比し有意に高値であり、TNF α 濃度(C)は重症急性膵炎の4例で高値を示した。血漿 ADAMTS13 活性は IL-6 ($r = -0.556, p < 0.05$) および IL-8 ($r = -0.659, p < 0.02$) との間に負の相関関係がみられた。

IL-6 = interleukin 6, IL-8 = interleukin 8, TNF α = tumor necrosis factor- α , ADAMTS13: AC = ADAMTS13 活性。
白丸は生存例、黒丸は死亡例。斜線は正常範囲を示す。

不均衡が、明らかな DIC 徴候の無い時期に、既に VWF 依存性血小板過凝集から易血栓形成機序を介して脾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。これら ADAMTS13 活性関連因子は、重症急性膵炎の成因と関連した早期診断ならびに予後の指標の一つになり得る可能性がある。さらに、この予測因子は重症急性膵炎を治療する上で、予防的な新鮮凍結血漿の投与や血漿交換といった新しい治療戦略に繋がる可能性がある。

F. 参考文献

- Morioka C, Uemura M, Matsuyama T, Matsumoto M, Kato S, Ishikawa M, Ishizashi H, Fujimoto M, Sawai M, Yoshida M, Mitoro A, Yamao J, Tsujimoto T, Yoshiji H, Urizono Y, Hata M, Nishino K, Okuchi K, Fujimura Y, Fukui H. Plasma ADAMTS13 activity parallels the APACHE II score, reflecting an early prognostic indicator for patients with severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2008; 43: 1387-96.
- Banks PA, Freeman ML. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2379-400.
- Foitzik T, Eibl G, Hotz B, Hotz H, Kahrau S, Kasten C, Schneider P, Buhr HJ. Persistent multiple organ microcirculatory disorders in severe acute pancreatitis: experimental findings and clinical implications. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 130-8.
- Cuthbertson CM, Christophi. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93: 518-30.
- 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.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-29.
- Ogawa M, Hirota M, Hayakawa T, Matsuno S, Watanabe S, Atomi Y, Otsuki M, Kashima K, Koizumi M, Harada H, Yamamoto M, Nishimori I. Development and use of a new staging system for severe acute pancreatitis based on a nationwide survey in Japan. *Pancreas* 2002; 25: 325-30.
- Moake JL Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002; 347: 589-99.
- Fujimura Y, Matsumoto M, Yagi H, Yoshioka A, Matsui T, Titani K. von Willebrand factor-cleaving protease and Upshaw-Schulman syndrome. *Int J Hematol* 2002; 75: 25-34.
- Tsai HM. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol.* 2010 Jan 9. [Epub ahead of print]
- Uemura M, Fujimura Y, Ko S, Matsumoto M, Nakajima Y, Fukui H. Pivotal role of ADAMTS13 function in liver diseases. *Int J Hematol.* 2010 Jan 7. [Epub ahead of print]
- Olsen H. Thrombotic thrombocytopenic purpura as a cause of pancreatitis. Report of a case and review of the literature. *Am J Dig Dis* 1973; 18: 238-46.
- Swisher KK, Doan JT, Vesely SK, Kwaan HC, Kim B, Lämmle B, Kremer Hovinga JA, George JN. Pancreatitis preceding acute episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: report of five patients with a systematic review of published reports. *Haematologica* 2007; 92: 936-43.
- Boyer A, Chadda K, Salah A, Bonmarchand G. Thrombotic microangiopathy: an atypical cause of acute renal failure in patients with acute pancreatitis. *Intens Care Med.* 2004; 30: 1235-9.
- Vergara M, Modolell I, Puig-Divi V, Guarner L, Malagelada JR. Acute pancreatitis as a triggering factor for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2215-8.
- Takeda K. Antiproteases in the treatment of acute necrotizing pancreatitis: continuous

- regional arterial infusion. JOP. 2007, 8(4 Suppl): 526-32.
17. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. Radiology 1990; 174: 331-6.
 18. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med 1996; 22: 707-10.
 19. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. On behalf of the scientific subcommittee on disseminated intravascular coagulation (DIC) of the international society on thrombosis and haemostasis (ISTH). Thromb Haemost 2001; 86: 1327-30.
 20. Kato S, Matsumoto M, Matsuyama T, Isonishi A, Hiura H, Fujimura Y. Novel monoclonal antibody-based enzyme immunoassay for determining plasma levels of ADAMTS13 activity. Transfusion 2006; 46: 1444-52.
 21. Warren CM, Krzesinski PR, Greaser ML. Vertical agarose gel electrophoresis and electroblotting of high-molecular-weight proteins. Electrophoresis 2003; 24: 1695-702.
 22. Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, Lussana F, Lattuada A, Rossi E. Changes in health and disease of the metalloproteinase that cleaves von Willebrand factor. Blood 2001; 98: 2730-5.
 23. Kusterer K, Poschmann T, Friedemann A, Enghofer M, Zandler S, Usadel KH. Arterial constriction, ischemia-reperfusion, and leukocyte adherence in acute pancreatitis. Am J Physiol 1993; 265: G165-71.
 24. Bernardo A, Ball C, Nolasco L, Moake JF, Dong JF. Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow. Blood 2004; 104: 100-6.
 25. Bockmeyer CL, Claus RA, Budde U, Kentouche K, Schneppenheim R, Lösche W, Reinhart K, Brunkhorst FM. Inflammation-associated ADAMTS13 deficiency promotes formation of ultra-large von Willebrand factor. Haematologica 2008; 93: 137-40.
 26. Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. Gut 2000; 47: 546-52.
 27. Uemura M, Tatsumi K, Matsumoto M, Fujimoto M, Matsuyama T, Ishikawa M, Iwamoto TA, Mori T, Wanaka A, Fukui H, Fujimura Y. Localization of ADAMTS13 to the stellate cells of human liver. Blood 2005; 106: 922-4.
- ## G. 研究発表
1. 論文発表 該当なし
- 書籍
- 1) 植村正人, 藤村吉博, 福井 博. 重症肝・膵疾患における多臓器不全の病態解析-ADAMTS13を中心に 編集 第94回日本消化器病学会総会会長 飯田三雄(発行 日本消化器病学会)消化器病学の進歩—原点から未来への情報発信— 第94回日本消化器病学会総会記念誌 Ⅲ. 複合領域, 医学書院, 2009年7月1日発行. p262-266.
2. 学会発表
- 1) 森岡千恵, 植村正人, 松山友美, 松本雅則, 藤本正男, 加藤誠司, 石指宏道, 石川昌利, 辻本達寛, 沢井正佳, 吉田太之, 美登路昭, 山尾純一, 瓦谷英人, 瓜園泰之, 畑 倫明, 西尾健治, 奥地一夫, 藤村吉博, 福井 博. 重症急性膵炎における血漿エンドトキシン濃度と血漿ADAMTS13活性との関連. 第95回日本消化器病学会総会(北海道). 2009年5月8日.
 - 2) 森岡千恵, 植村正人, 松本雅則*, 藤本正男, 奥地一夫, 藤村吉博, 福井 博. 重症急性膵炎におけるADAMTS13の動態. 第14回日本病態プロテアーゼ学会(ワークショップ°)(大阪). 2009年8月21日.
 - 3) 森岡千恵, 植村正人, 福井 博. 重症急性

膵炎における ADAMTS13 の動態とその
臨床的意義. 第51回日本消化器病学会大
会(パネルディスカッション)(京都).
2009年10月15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

急性膵炎における好中球の役割に関する検討

研究報告者 朴沢重成 慶應義塾大学医学部消化器内科 専任講師

共同研究者

中村雄二, 宮田直輝, 佐伯恵太, 山岸由幸, 船越信介, 樋口 肇, 日比紀文
(慶應義塾大学医学部消化器内科)

Stephen Pandol (University of California, Los Angeles)

【研究要旨】

今までの報告は急性膵炎で好中球の働きを抑制すると、膵腺房細胞のネクローシスが減少しアポトーシスが增加することが示されているが、その詳細なメカニズムは明らかにされていない。今回、好中球抑制が急性膵炎で膵腺房細胞のアポトーシスを増加させる機序の解明を試みた。抗好中球血清を注射した好中球抑制ラットにセルレイン膵炎を起こし、アポトーシス関連因子の変化を検討した。好中球抑制群の膵炎では通常血清を注射したコントロール群に比べて膵組織中のアポトーシス酵素 caspase-3 の活性増加を認めたが caspase cascade 上流の caspase-9 や caspase-8 は変化しなかった。しかし p53 濃度が増加し caspase-2 活性が上昇していた。以上より好中球は急性膵炎において p53 と caspase-2 を介してアポトーシスを調整していることが示唆された。

A. 研究目的

急性膵炎において好中球を抑制するとネクローシスが減少し¹⁾、アポトーシスが增加することが報告されている²⁾ただし、その詳細な機序は明らかでなく、特にアポトーシスが增加する機序は明らかにされていない。そこで、膵炎で好中球を抑制した条件でのアポトーシス調節機序を明らかにすることを目的に本研究を行った。

B. 研究方法

(倫理面への配慮)

1. 実験モデル

実験は動物モデルを使用し、セルレイン膵炎を Sprague-Dawley 雄性ラットを用いて検討した。ラットを10匹ごと好中球抑制群とコントロール群に分け、各々5匹ごとにセルレインを投与する膵炎群と生理食塩水を投与する非膵炎群に分けた。好中球抑制群にはウサギの抗好中球血清 (Accurate Chemical & Scientific Corporation) を体重あたり1.5 ml/kg 投与し、コントロール群にはウサギの正常血清を同量投与した。膵炎群はセルレイン (American Peptide)

を1時間間隔で体重あたり50 μ g/kg を7回腹腔内投与し、非膵炎群は同量の生理食塩水を腹腔内投与した。

2. 観察項目

ラットから膵臓組織と血液を採取し、組織中のアポトーシス関連因子や血液中の膵酵素などを検討した。

3. 統計学的分析

各4群間での数値をノンパラメトリック解析で検討し、 $P < 0.05$ を統計学的有意と判断した。

4. 倫理面への配慮

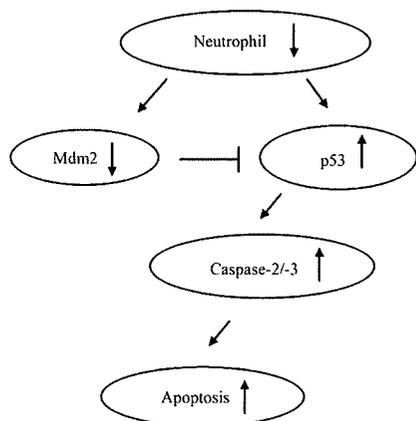
動物実験に際して施設の動物実験委員会の承認を得てから行った。

C. 研究結果

好中球抑制・膵炎群ではコントロール・膵炎群に比較してカスパーゼ3活性上昇や活性型カスパーゼ3蛋白の増加が認められ、アポトーシスが増加していた。カスパーゼ3活性が増加していた。しかしカスパーゼ3を活性化するカスパーゼ8やカスパーゼ9は好中球抑制群で有意な変化は認めなかった。そこで

p53 を介したカスパーゼ 2 の経路を検討したところ、好中球抑制・膵炎群はコントロール・膵炎群に比べて p53 発現の増加とカスパーゼ 2 活性上昇を認めた。また p53 の分解因子 mdm2 が好中球抑制・膵炎群でコントロール・膵炎群に比べて減少していることが示された。

次に in-vitro で p53 とカスパーゼの関係を検討した。ラットより分離した膵腺房細胞を培養し³⁾、p53 阻害剤 (pifithrin) と mdm2 阻害剤 (nutlin) を培養液中に添加後 CCK-8 で刺激してカスパーゼ 2 とカスパーゼ 3 活性を測定した。その結果 p53 阻害によりカスパーゼ 2 とカスパーゼ 3 活性は減少し、反対に mdm2 阻害により両カスパーゼ活性は上昇した。加えて膵腺房細胞由来の AR42J 細胞株を使って p53 と mdm2 の siRNA で抑制をかけた後 CCK-8 で刺激後のカスパーゼ活性を検討したところ、p53 siRNA によりカスパーゼ活性が低下し mdm2 siRNA は活性を上昇させた。以上より好中球は p53 とカスパーゼ 2 を介して膵腺房細胞のアポトーシスを調節していると考えられた。



D. 考察

今回の研究は膵炎と細胞死の関係を検討したものであり、特に今まで明らかにされていなかった好中球のアポトーシスに与える影響に注目して検討を行った。これまでのセルレイン膵炎を用いた報告では、セルレインは CCK 受容体と結合後に Ca シグナルを過剰に活性化し、ミトコンドリアからのチトクローム C 放出を介

してカスパーゼ 9 からカスパーゼ 3 の活性化経路を経由してアポトーシスを引き起こすと報告されている⁴⁾。今回の研究はカスパーゼ 9 の系に加えて、p53 を介したカスパーゼ 2 の系がセルレイン膵炎に関与していることを示すとともに、好中球がこの経路に強くかかわっていることを示した。このラットでの実験結果はラットから分離した膵腺房細胞を使った in vitro の実験でも証明された。

E. 結論

好中球は膵炎において p53 を介したアポトーシス経路に関与している(図)。

F. 参考文献

1. Gukovskaya AS, Vaquero E, Zaninovic V, Gorelick FS, Lusic AJ, Brennan ML, Holland S, Pandol SJ. Neutrophils and NADPH oxidase mediate intrapancreatic trypsin activation in murine experimental acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2002, 122: 974-84
2. The role of neutrophils and platelet-activating factor in mediating experimental pancreatitis. *Gastroenterology* 1996, 111: 1081-91
3. Mareninova OA, Sung KF, Hong P, Lugea A, Pandol SJ, Gukovsky I, Gukovskaya AS. Cell death in pancreatitis: caspases protect from necrotizing pancreatitis. *J Biol Chem* 2006, 281: 3370-81
4. Gukovskaya AS, Gukovsky I, Jung Y, Mouria M, Pandol SJ. Cholecystokinin induces caspase activation and mitochondrial dysfunction in pancreatic acinar cells. Roles in cell injury process of pancreatitis. *J Biol Chem* 2002, 277: 22595-604

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura Y, Do JH, Yuan J, Odinkova IV, Mareninova OA, Gukovskaya AS, Pandol SJ. Inflammatory cells regulate p53 and caspases in acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, in press.

2) Kabashima A, Higuchi H, Takaishi H, Matsuzaki Y, Suzuki S, Izumiya M, Iizuka H, Sakai G, Hozawa S, Azuma T, Hibi T. Side population of pancreatic cancer cells predominates in TGF-beta-mediated epithelial to mesenchymal transition and invasion. *Int J Cancer* 2009; 124: 2771-2779.

2. 学会発表

1) Nakamura Y, Do JH, Odinkova IV, Yuan J, Gukovskaya AS, Pandol SJ. Neutrophils inhibit apoptosis in pancreatitis through regulating mdm2/p53 pathway. DDW 2009, Chicago, USA, June 2009.

2) Hiromitsu Soma, Shigenari Hozawa, Kentaro Hamada, Isamu Yamaguchi, Shuichi Kanazashi, Yoko Takahashi, Naoteru Miyata, Toshifumi Hibi: A potent 5-HT_{2A} receptor antagonist, risperidone, ameliorates experimental chronic pancreatitis. DDW 2009, Chicago, USA, June 2009.

3) Shigenari Hozawa, Tetsuro Takayama, Toshifumi Hibi: Development of a novel computer-assisted diagnostic tool for pancreatic cystic diseases by artificial neural network system (ANN). DDW 2009, Chicago, USA, June 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 膵嚢胞性疾患診断装置(出願番号: 2009-047733)

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 該当なし

炎症性サイトカイン関連蛋白ノックアウトマウスにおける 膵外分泌機構異常の解析

研究報告者 大西洋英 秋田大学大学院医学系研究科医学専攻腫瘍制御医学系
消化器内科学・神経内科学 教授

共同研究者

真嶋浩聡（秋田大学大学院医学系研究科医学専攻腫瘍制御医学系消化器内科学）

【研究要旨】

IRF-2^{-/-} マウスは免疫異常や造血系細胞の分化・増殖を検討するためのモデルとして使用されてきたが、膵臓にも明らかな形態学的異常を認めた。その異常は酵素顆粒と頂端側細胞膜との結合・癒合の障害が原因であり、その解明は急性膵炎の発症のメカニズムの解明にもつながる可能性を秘めている。

A. 研究目的

インターフェロン(IFN)は抗ウイルス作用の他に、細胞増殖抑制作用や免疫調節作用など極めて多様な生物活性をもち、I型(IFN- α/β)とII型(IFN- γ)の二つに大別される。IFN系の遺伝子の転写を制御する遺伝子としてIFN制御因子(Interferon Regulatory Factor (IRF))があり、現在9種の遺伝子からなるファミリーを形成している(IRF-1~9)。IRF-2^{-/-} マウスでは骨髄のさまざまな血球前駆体細胞の減少がみられ、造血系細胞の分化・増殖にIRF-2が関与していることが示された^{1,2)}が、その他表皮の肥厚をともなう皮膚炎症、膵臓の白色調変化等の異常がこのマウスには認められた。初期の検討により膵の異常は調節性外分泌異常が原因と考えられ、その病態は急性膵炎発症時の腺房細胞頂端側からの分泌障害と通ずるものがある。その異常を明らかにすることは、急性膵炎の発症のメカニズムの解明につながり、また急性・慢性膵炎の新たな治療ターゲットの開発にもつながる可能性を秘めている。そこで、本研究はIRF-2^{-/-} マウスの膵の異常の解明を目的とした。

B. 研究方法

1. IRF-2^{+/-} マウスとIRF-2^{-/-} マウスの膵組織の詳細な比較検討(HE染色, 電子顕微鏡)

2. SNARE関連分子の発現量(ウエスタンブロット)
3. SNARE関連分子の局在の変化(免疫組織化学)
4. 血清中の膵酵素量の比較(エラスターゼ1, アミラーゼ, リパーゼ)
5. 単離膵腺房細胞分泌刺激実験

C. 研究結果

1. 通常、腺房細胞の頂端側には多数の酵素顆粒が赤色に、基底側には小胞体が紫色に染色されるが、IRF-2^{-/-} マウスでは、核を除いた細胞質全体が赤色に染色された。電子顕微鏡で観察すると通常よりも小型の酵素顆粒が細胞質全体に密に広がっている像が観察された(図1)。また、通常では、頂端側の管腔から酵素顆粒が分泌される像が見られるが、その像が全く見られなかった。消化酵素であるアミラーゼは唾液腺からも分泌されるが、IRF-2^{-/-} マウスの唾液腺には形態学的異常はみられなかった。
2. 膵腺房細胞における酵素顆粒の分泌は、神経細胞などと同じくSNARE関連分子によって制御されている。腺房細胞の頂端側にはSTX2, Munc18b, 側方基底側にはSTX4, Munc18c, 酵素顆粒上にはVAMP2, VAMP8, STX3, Munc18bが存在する。静止状態においてはMunc18がSTXに結合してSNARE複合

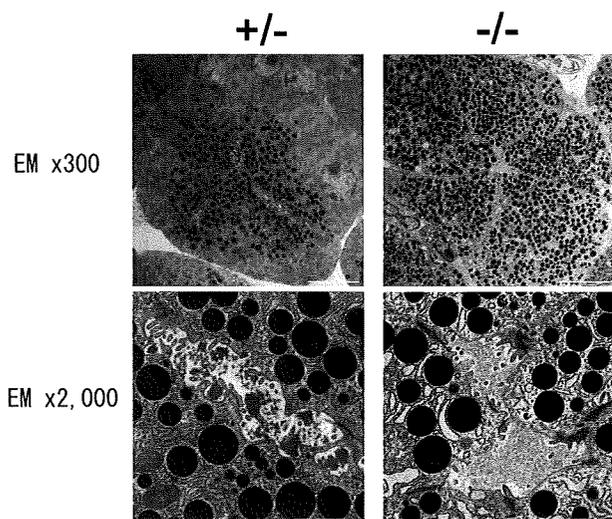


図1 IRF-2^{+/-} マウスと IRF-2^{-/-} マウスの膵腺房の電子顕微鏡像 (Bar, 10 μm (×300), 2 μm (×2,000))

表1 IRF-2^{+/-} マウスと IRF-2^{-/-} マウスの血清中の膵酵素濃度

	+/- (n=6)	-/- (n=6)	p
Elastase 1 (ng/dl)	131.1 ± 4.6	105.1 ± 4.9	<0.01
Amylase (U/L)	740.7 ± 37.5	615.2 ± 21.2	0.06
Lipase (U/L)	26.7 ± 1.5	26.7 ± 2.7	1.00

体の形成を阻害している。分泌刺激により Munc18が解離することによって STX が自由となり、二分子の SNAP23及び VAMP と結合することによって、SNARE 複合体が形成され、酵素顆粒と細胞膜の結合・癒合が進行すると考えられている。IRF-2^{-/-} マウスでは、頂端側の SNARE 蛋白が減少し、酵素顆粒上の SNARE 蛋白が増加していた。

3. 頂端側の SNARE 蛋白の量的な減少と一致して、その染色性は低下していた。但し、局在に変化はなく、また腺房細胞の極性にも異常はみられなかった。

4. 血清中のエラスターゼ1は減少し、アミラーゼも低下傾向がみられた。リパーゼには変化が見られなかった(表1)。

5. マウス膵より腺房細胞を単離した後、CCK8で刺激し、分泌されるアミラーゼ量を検討したところ、IRF-2^{-/-} マウスの膵腺房細胞からはアミラーゼ分泌がみられなかった(図2)。

D. 考察

HE 染色及び電子顕微鏡による検討からは、

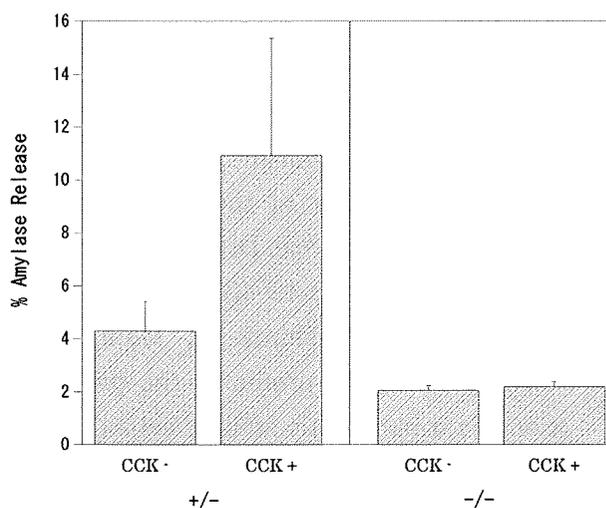


図2 単離膵腺房細胞の CCK8 刺激によるアミラーゼ分泌. IRF-2^{+/-} マウスと IRF-2^{-/-} マウスから膵腺房細胞を単離培養し、10 pM CCK8 で刺激した時のアミラーゼ分泌量を比較検討した。

IRF-2^{-/-} マウスでは酵素顆粒の分泌が障害されており、そのため細胞質全体に酵素顆粒が蓄積しているものと考えられた。ウエスタンブロット、免疫組織化学による検討でもそれを裏付けるものであった。実際 IRF-2^{-/-} マウス血清中のエラスターゼ1、アミラーゼは低下傾向を示し、単離膵腺房細胞は CCK8 刺激によるアミラーゼ分泌を起こさなかった。以上から、このマウスでは酵素顆粒と細胞膜の結合・癒合が障害されていると考えられる。その障害のおおもとの原因を明らかにすることが今後の課題であり、膵炎発症のメカニズムの解明につながるものと期待される。

E. 結論

IRF-2^{-/-} マウスの膵異常は酵素顆粒と頂端側細胞膜との結合・癒合の障害が原因である。

F. 参考文献

1. Matsuyama T, Kimura T, Kitagawa M, Pfeffer K, Kawakami T, Watanabe N, Kundig TM, Amakawa R, Kishihara K, Wakeham A, Potter J, Furlonger CL, Narendran A, Suzuki H, Ohashi PS, Paige CJ, Taniguchi T, Mak TW. Cell 1993; 75: 83-97
2. Sato T, Onai N, Yoshihara H, Arai F, Suda T, Ohteki T. Nature Medicine 2009; 15: 696-701

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Watanabe D, Miura K, Goto T, Nanjo H, Yamamoto Y, Ohnishi H. Solid Pseudopapillary Tumor of the Pancreas with Concomitant Pancreas Divisum. Journal of Pancreas 2010; 11: 45-48
- 2) Shinozaki S, Mashima H, Ohnishi H, Sugano K. IL-13 promotes the proliferation of rat pancreatic stellate cells through the suppression of NF- κ B/TGF-1 pathway. Biochemical and Biophysical Research Communications 2010 Jan 25. [Epub ahead of print]
- 3) Kamada K, Mashima H, Goto T, Ohnishi H. MCP-1 inhibits DNA synthesis in rat pancreatic stellate cells. Akitaigaku (in press)
- 4) 真嶋浩聡, 大西洋英. 膵線維化とその治療戦略. 成人病と生活習慣病 2010; 40: 35-39

2. 学会発表

- 1) Hirosato M, Yoshikumi Y, Ohnishi H. Up-regulation of JAM-1 in AR42J cells treated with activin A and betacellulin and the diabetic regenerating islets. The International Pancreatic Research Forum 2009, Tokyo, 2009. 7. 30-31

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

新重症度判定基準・予後因子により判定される重症急性膵炎の臨床像

研究報告者 桐山勢生 大垣市民病院消化器科 部長

共同研究者

熊田 卓, 谷川 誠, 金森 明 (大垣市民病院消化器科)

【研究要旨】

本邦で広く使用されている厚生労働省急性膵炎重症度判定基準は、2008年に改訂されてより簡便になり、造影CTを行わなくても予後因子スコアで重症度判定を行うことができる。今回自験例の急性膵炎を対象に新判定基準の予後因子により判定される重症急性膵炎の臨床像を調査し報告する。

【対象, 方法】対象は、1990年以降に当院で経験された急性膵炎430例で、新判定基準により判定される重症急性膵炎の臨床像をretrospectiveに調査し、さらに旧・重症度判定基準による重症急性膵炎の臨床像との比較検討を行った。

【結果】新判定基準では430例中69例(16.0%)が「重症」と判定され、死亡率は24.6%(17例)であったのに対し、旧判定基準では106例(24.7%)が「重症」と判定され、死亡率は17.6%(18例)であった。新判定基準による「重症」膵炎では、旧判定基準に比べ高齢者が多く、若年者に多いアルコール性が相対的に少なくなっていた。CT所見では、grade 2以上は29例に認め、膵の造影不良域が1点以上の18例はすべて予後因子による判定で「重症」と判定されていた。

【結論】重症急性膵炎の発症早期において致命的となる病態は、ショックや腎不全といった多臓器不全であり、これを反映した予後因子により重症度判定は可能と考えられた。さらに今回の改訂により死亡率の高い重症例を検出することが可能となり有用性が高まったといえる。

A. 研究目的

2008年に急性膵炎重症度判定基準が改訂されたが、従来の判定基準に比べて簡便となり、さらに造影CTを行わなくても予後因子のみで重症度判定を行えることが特徴といえる。そこで、今回自験例の急性膵炎を対象に新判定基準の予後因子により判定される重症急性膵炎の臨床像を調査し報告する。

B. 研究方法

1990年以降に当院で経験された急性膵炎430例(アルコール性：156例, 胆石性：156例, 特発性：90例, その他：28例)を対象に、新・重症度判定基準(2008)により判定される重症急性膵炎の臨床像をretrospectiveに調査し、さらに旧・判定基準による重症急性膵炎の臨床像との比較検討を行った。

(倫理面への配慮)

調査にあたっては、プライバシー保護のため患者氏名を用いず、ID番号、年齢、性別で患

者の同定を行なった。

C. 研究結果

1. 新重症度判定基準による重症膵炎の臨床像
新重症度判定基準では430例中69例(16.0%)であり、成因の内訳は、アルコール性17例(24.6%)、胆石性24例(34.8%)、特発性25例(36.2%)であった。なお、平均年齢は63.9±17.6歳で、70歳以上の高齢者は33例(47.8%)であった。

新重症度判定基準で重症と判定された69例中死亡例は17例であり、死亡率は24.6%であった。スコア別にみると、スコア4以上では34.0%(47例中16例)、スコア5以上で50.0%(28例中14例)、またスコア6以上でも50.0%(12例中6例)であった。なお、他病死(急性膵炎回復後の誤嚥性肺炎)の1例は、軽症と判定される症例であった。

予後因子の中で最も陽性項目が多かったのはCRP 54例(78.3%)であり、次いでLDH 51例、

Ca 41例, BE(ショック)39例, BUN(CRE)29例, PaO₂(呼吸不全)25例, 血小板20例, そしてSIRS 12例であった。

一方, CT所見と対比すると, grade 2以上は29例に認め, CT所見のみで重症と判定された症例は2例のみであった。なお, 膵の造影不良域が1点以上の18例はすべて予後因子による判定でも重症と判定される症例であった。

2. 旧重症度判定基準による重症急性膵炎との比較

旧判定基準による重症膵炎は430例中106例(24.7%)で, 成因の内訳はアルコール性37例(34.9%), 胆石性30例(28.3%), 特発性32例(30.2%)であった。また, 平均年齢は平均60.1±17.5歳で70歳以上の高齢者は34例(32.1%)であった。

新重症度判定基準で重症と判定された69例はすべて旧判定基準においても重症と判定された。一方, 旧判定基準で重症であったが, 新判定基準では軽症となった症例は計44例認め, うちアルコール性19例, 胆石性11例, 特発性9例であった。

死亡例は, 他病死1例を含め18例全例が, 旧重症度判定基準では重症と判定され, 死亡率は17.0%であった。

D. 考察

新基準により重症と判定される急性膵炎は約半数に減少すると報告¹⁾されているが, 今回自験例430例の急性膵炎を対象にした retrospective な調査でも新重症度判定基準・予後因子による「重症」急性膵炎は69例16.0%で, 旧基準の106例24.7%に比べ減少していた。一方で, 膵炎による死亡例はすべて「重症」と判定され, 旧判定基準での死亡率17.0%に比べて新基準での死亡率は24.6%となり, より死亡率の高い重症例の検出に有効と考えられた。

新判定基準による重症例では, 旧判定基準に比べ胆石性, 特発性の比重が高かった。これには, 予後因子の中に年齢(70歳以上)が含まれていることが影響していると思われる。軽症例も含めた急性膵炎全例の平均年齢は, アルコール性で50.1歳であるのに対し, 胆石性と特発性

では各々65.2歳, 59.3歳であり, アルコール性膵炎は若年者に多く, 逆に高齢者の多い胆石性や特発性では「重症」と判定されやすいことが示唆される。

一方, 独立して判定することができるCT所見で grade 2以上をきたしていた症例の大部分が予後因子による判定でも重症と判定されていた。2例のみ炎症の波及によるもので, 膵の造影不良域が1点以上のものはすべて予後因子では重症と判定されていた。一つの重要臓器である膵臓の1/3以上が虚血ならびに壊死に陥る危険のあるような状態は予後因子にも十分に反映されると考えられる。

造影CTを行う目的の一つには膵の造影不良域の有無により動注療法の適応を判断することであり, これを認めなければ広範な炎症の波及を認めていても治療方針は予後因子による重症度判定に基づいた全身管理であることに変わりないといえる(一方, たとえ膵の造影不良域が1点で一つの区域に限局していても, 動注療法の適応の可能性は考えられる)。CT所見の炎症の波及と膵の造影不良域の評価は重症度判定にも治療方針の決定にも重みづけが異なることが示唆される。

E. 結論

重症急性膵炎の発症早期において致命的となる病態は, ショックや腎不全といった多臓器不全であり, これを反映した予後因子により重症度判定は可能と考えられた。さらに今回の改訂により死亡率の高い重症例を検出することが可能となり有用性が高まったといえる。

F. 参考文献

1. 武田和憲. 急性膵炎重症度判定基準(2008)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20年度総括・分担研究報告書. 2009, p49-51.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) New diagnostic criteria of acute pancreati-

tis. Kiriyama S, Gabata T, Takada T, Hirata K, Yoshida M, Mayumi T, Hirota M, Kadoya M, Yamanouchi E, Hattori T, Takeda K, Kimura Y, Amano H, Wada K, Sekimoto M, Arata S, Yokoe M, Hirota M. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2009

2. 学会発表

- 1) 桐山勢生. 急性膵炎, 急性胆道炎診療ガイドラインの搬送基準における画像診断とその位置づけ. 第39回日本腹部救急医学会総会, 東京, 2009年3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

Ⅱ. 慢性膵炎
1) 共同研究プロジェクト

慢性膵炎の実態に関する全国調査

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

廣田衛久，正宗 淳，濱田 晋（東北大学消化器内科）

木原康之（産業医科大学第3内科学），佐藤晃彦（栗原市立中央病院内科）

木村憲治（国立病院機構仙台医療センター消化器科），辻 一郎，栗山進一（東北大学大学院公衆衛生学）

【研究要旨】

慢性膵炎は非可逆性・進行性の疾患であり，悪性新生物の合併率が高く，患者の平均寿命は国民一般より短く予後の悪い難病である．慢性膵炎患者の実態把握と疫学的解析を目的とし，2007年1月1日から12月31日まで受療した慢性膵炎患者を対象に全国調査を実施した．調査対象とした診療科は全国の内科（消化器科を含む），外科（消化器外科を含む）13,774診療科であり，これらより層化無作為抽出法にて3,027科を選定し，一次調査票を郵送した．1,110科より有効回答を得，回収率は36.7%であった．報告された受療患者数は6,339人，2007年1年間の慢性膵炎の推定受療患者は47,100人（95%信頼区間40,200～54,000人），人口10万人あたりの推定患者数は36.9人であった．2007年一年間の新規発症慢性膵炎患者数は15,200人（95%信頼区間12,900～17,600人），人口10万人あたりの推定新規発症患者数は11.9人であった．推定慢性膵炎患者数はこれまでの調査結果に比べわずかに増加しているが，推定新規発症患者数は前回調査より減少した．

A. 研究目的

前回の慢性膵炎全国疫学調査は，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（大槻眞班長）により2002年一年間の受療患者を対象として2003年に行われた¹⁾．今回の調査では，前回調査から5年後の2007年1年間に受療した慢性膵炎患者を対象とした全国調査研究を施行した．この調査により，慢性膵炎の受療患者数や新規発症患者数の推移など実態把握を行うとともに，患者ありと報告のあった医療機関を対象とした二次調査を行い，慢性膵炎患者の成因，臨床像，治療，予後等の実態把握も合わせて行う事を目的とする．本研究班では慢性膵炎の早期発見，進展阻止を中心とした新しい診療システムを構築し，多くの慢性膵炎患者の予後とQOLの改善を目指しているが，その基盤となる調査として本疫学研究を位置づけている．

B. 研究方法

調査対象は2007年1月1日から2007年12月

31日までに慢性膵炎で調査対象診療科を受療した患者である．調査対象となる診療科は全国の内科（消化器内科を含む），外科（消化器外科を含む）を標榜する13,774診療科より層化無作為抽出法により抽出した3,027科を対象とした．抽出層は大学病院，一般病院500床以上，400-499床，300-399床，200-299床，100-199床，99床以下で，抽出率はそれぞれ100%，100%，80%，40%，20%，10%，5%である．特に膵疾患患者の集中する施設を特別階層とし全病院を調査対象とした．調査は一次調査と二次調査からなり，両調査とも郵送法である．一次調査にて患者ありと返答のあった病院を二次調査の対象として，二次調査票を郵送した．一次調査による受療患者数の推定には厚生省特定疾患の疫学調査班による全国疫学調査マニュアル²⁾を用いた．

（倫理面への配慮）

本研究は東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会にて承認（承認番号2008-178）された後に一次調査が行われた．二次調査にあたって

は、患者の個人情報に留意し、患者個人名、生年月日、施設IDなど患者個人を特定できる可能性のある情報は調査票に記載しない。対象施設にて任意に調査票ごとに重複しないように（施設IDとは異なる）番号をつけてもらい、その対応表は対象施設で保管してもらうようにした。実施は「疫学調査に関する倫理指針」（平成14年6月17日文科科学省・厚生労働省、平成16年12月28日全部改正）にしたがって行った。

C. 研究結果

1. 一次調査

2008年11月に調査対象3,027科へ一次調査票を郵送した。慢性膵炎の診断は、日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準2001³⁾により行い、確診例、準確診例を調査の対象とした。一次調査においては慢性膵炎の2007年1年間の受療患者数、新規発症数、男女比、有病患者率を推定した。一次調査は2009年9月に返信があった分までとした。一次調査票を送付した3,027科のうち1,110科より有効な回答が得られた。回答率は36.7%であり(表)、報告された受療患者数は6,339人であった。報告された慢性膵炎患者の性別は、男性4,622人、女性1,674人、性別不明43人。男女比は2.8:1であった。また、2007年1年間の新規慢性膵炎患者は2,217人であった。以上より2007年1年間に全国の医療機関を受療した慢性膵炎患者は推定47,100人(95%信頼区間40,200~54,000人)、人口10万人当たりの慢性膵炎有病患者率は36.9人と推定された。男性患者数は推定33,100人(95%信頼区間28,700~37,600人)、人口10万人あたりの

有病率は推定53.2人。女性患者数は推定13,900人(95%信頼区間11,300~16,400人)、人口10万人あたりの有病率は推定21.2人であった。2007年1年間の新規発症慢性膵炎患者数は推定15,200人(95%信頼区間12,900~17,600人)、人口10万人当たりの慢性膵炎新規発症者は11.9人と推定された。

2. 二次調査(添付資料)

二次調査は、慢性膵炎の病態、臨床像、診断や治療の現況を把握する目的で個別の症例に対し行う。一次調査にて慢性膵炎患者ありと返答のあった1,110科に対し順次二次調査票を送付した。2009年12月までの集計では1,504人分が回収され、回収率は23.7%である。現在集計をすすめている段階である。

D. 考察

慢性膵炎の全国調査は、旧厚生省及び厚生労働省特定疾患対策研究事業の研究班によりこれまで5回行われている。第1回は1970年から1977年まで、第2回は1978年から1984年まで、第3回は1994年、第4回は1999年、第5回調査(前回)は2002年1年間に全国の医療機関を受療した慢性膵炎患者を対象に行われた。2003年大槻班により調査された前回調査の結果¹⁾によると2002年1年間の推定受療患者数は45,200人、有病患者率は人口10万人当たり35.5人と推定された。今回の全国調査では、2007年1年間の推定受療患者数は47,100人(95%信頼区間40,200~54,000人)、人口10万人当たりの慢性膵炎有病患者率は36.9人と推定された。つまり、5年間に推定受療患者数は4.0%増加、有病率は3.8%増加したことになる。結果を過去3回の全国調査研究結果と比較すると、慢性膵炎患者数は増加傾向ではあるが、次第に増加速度が緩やかになっている実態が明らかになる(図1, 2)。男女別の推定有病患者数も同様であり、前回調査との比較では、男女とも大きな変動無くほぼ横這いの結果であった(図3)。

今回の調査は前回調査(第5回調査)と同様の層化無作為抽出法により行われたこと、用いた診断基準が日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基

表 層化抽出法による対象科の選定と回答率

対象病院	登録件数	抽出率(%)	対象件数	有効回答	回答率(%)
特別階層病院	71	100	71	61	85.9
大学病院	316	100	316	183	57.9
500床以上	681	100	681	235	34.5
400-499床	634	80	505	167	33.1
300-399床	1,156	40	463	139	30.0
200-299床	1,689	20	336	101	30.1
100-199床	3,903	10	389	129	33.2
99床以下	5,324	5	266	95	35.7
計	13,774		3,027	1,110	36.7