

表 2-1 (患者背景因子)

背景因子	PEPの頻度 (%)	Spearman 相関係数	P値
性 M	17 / 511 (3.3%)	F 15 / 386例 (3.9%)	0.0149 0.6567
年齢 55<	28 / 780 (3.6%)	≥55 4 / 117例 (3.4%)	0.01876 0.5755
身長			-0.00874 0.8144
体重			-0.00264 0.943
BMI <25	24 / 540 (4.4%)	25≤ 6 / 183例 (3.3%)	0.07672 0.2221

Kumamoto Regional Medical Center

表 2-2 (手技内容)

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	-0.12594	0.0002 *	胆汁細胞診	0.16892	0.0001*
酵素阻害剤	0.07064	0.035 *	膵管擦過細胞診	0.11833	0.0004*
造影剤	0.07427	0.0278 *	胆管擦過細胞診	-0.01829	0.5848
カニューレシオン回数	0.10114	0.0026 *	EST	0.01356	0.6853
検査時間	0.13073	<.0001 *	non-EST/EBD	0.0854	0.0105*
膵管造影	0.21249	<.0001*	PSP	0.15128	<.0001*
胆管造影	-0.08025	0.0172*	胆管stent	-0.01742	0.6027
膵管GW使用	0.25767	<.0001*	膵管stent	0.1506	<.0001*
IDUS	0.18037	<.0001*	EML	-0.04181	0.2114
胆管生検	0.07979	0.017*	バスケット	-0.03696	0.2693
膵液細胞診	0.10101	0.0025			

* 有意差あり

Kumamoto Regional Medical Center

表 2-3 有意差の順

危険因子	相関係数	P値
1. ESTの既往	- 0.12594	0.0002*
2. 胆管造影	- 0.08025	0.0172*
3. 酵素阻害剤	0.07064	0.035*
4. 造影剤の量	0.07427	0.0278*
5. 胆管生検	0.07979	0.017*
6. non-EST/EBD	0.0854	0.0105*
7. 膵液細胞診	0.10101	0.0025*
8. canulation	0.10114	0.0026*
9. 膵管擦過細胞診	0.11833	0.0004*
10. 検査時間	0.13073	<.0001*
11. 膵管ステント	0.1506	<.0001*
12. Precut (PSP)	0.15128	<.0001*
13. 胆汁細胞診	0.16892	<.0001*
14. IDUS施行	0.18037	<.0001*
15. 膵管造影	0.21249	<.0001*
16. 膵管ガイドワイヤー	0.25767	<.0001*

カニューレシオン回数：相関係数0.10114 (p = 0.0026), 膵管擦過細胞診：相関係数0.11833 (p = 0.0004), 検査時間：相関係数0.13073 (p < 0.0001), 膵管ステント：相関係数0.1506 (p

< 0.0001), プレカット：相関係数0.15128 (p < 0.0001), 胆汁細胞診：相関係数0.16892 (p = 0.0001), 胆管 IDUS：相関係数0.18037 (p < 0.0001), 膵管造影：相関係数0.21249 (p < 0.0001), 膵管ガイドワイヤー：相関係数0.25767 (p < 0.0001)の順に、各々16因子に有意差を認めた。

多変量解析の結果を以下に述べる。

まず構造方程式モデルにて上記16因子を胆管関連因子群, 膵管関連因子群, 胆・膵管共通関連因子群の3因子群に分けて, 3因子群それぞれの膵炎発症に対する関与の強さを検討すると, 表3のように, 胆・膵管共通関連因子群(t値: 3.6732), 膵管関連因子群(t値: 2.9938), 胆管関連因子群(t値: 2.0913)の順に PEP 発症に対する関与が強かった。また胆管関連因子群, 膵管関連因子群, 胆・膵管共通関連因子群の3因子群の相関をみると, 図1のように, 胆管関連因子群と膵管関連因子群では r = -0.00912, 胆管関連因子群と胆・膵管共通関連因子群では r = -0.06384と相関を認めなかったが, 膵管関連因子群と胆・膵管共通関連因子群では r = 0.01717と有意な相関を認めた。

ロジスティック回帰の結果では, 表4-1のように造影剤の量: p = 0.0196 (オッズ比の95%信頼区間: 1.008-1.097), 表4-2のように検査時間: p < 0.0001 (オッズ比の95%信頼区間: 1.021-1.058), 表4-3, 表4-4のように検査時間・non-EST/EBD・膵管造影: p = 0.0074・0.0648・p < 0.0001 (オッズ比の95%信頼区間: 1.007-1.046・0.956-4.593・2.810-13.759)が PEP 発症に対する有意な危険因子であった。

造影剤の量と検査時間の2因子の PEP 発症に対する関与を散布図により調べると, 表5-1, 表5-2のようにピアソンの相関係数0.46と正の相関があった。さらに, 造影剤の量と検査時間の両方をロジスティックモデルに含めると造影剤の量: p = 0.6932, 検査時間: p = 0.0001であり検査時間にのみ有意差を認めた。

表6でROC曲線より, 検査時間15分以上により膵炎が発症する予測確率の適切なカットオフ値を求めると3%であった。このとき感度

表 3

膵炎の有無	=	2.1204	*	f1	+	0.9344	*	f2	+	0.4557	*	f3	+	1	誤差	
標準誤差		1.0139		t		0.2544		c		0.1522		s				
t 値		2.0913		有意		3.6732		有意		2.9938		有意				
胆管造影	=	-6.2012	*	f1									+	1	誤差	
標準誤差		0.6146		t1												
t 値		-10.0902														
胆管生検	=	1.9676	*	f1									+	1	誤差	
標準誤差		0.8241		t2												
t 値		2.3876		有意												
胆汁細胞診	=	2.7398	*	f1									+	1	誤差	
標準誤差		0.8074		t3												
t 値		3.3933		有意												
IDUS 施行	=	4.675	*	f1									+	1	誤差	
標準誤差		0.7297		t4												
t 値		6.4068		有意												
酵素阻害剤	=					0.7611	*	f2					+	1	誤差	
標準誤差						0.2228		c1								
t 値						3.4157		有意								
造影剤の量	=					0.401	*	f2					+	1	誤差	
標準誤差						0.2281		c2								
t 値						1.7578										
canulation	=					1.3256	*	f2					+	1	誤差	
標準誤差						0.2049		c3								
t 値						6.4701		有意								
検査時間	=					1.8144	*	f2					+	1	誤差	
標準誤差						0.1732		c4								
t 値						10.479		有意								
EST	=									0.2329	×	f3	s1	+	1	誤差
標準誤差										0.1483						
t 値										-1.571						
non-EST/EBD	=									-0.048	*	f3	s2	+	1	誤差
標準誤差										0.1487						
t 値										-0.323						
膵液細胞診	=									0.2307	*	f3	s3	+	1	誤差
標準誤差										0.1483						
t 値										1.5554						
膵管擦過細胞診	=									0.1893	*	f3	s4	+	1	誤差
標準誤差										0.1484						
t 値										1.275						
膵管ステント	=									0.6418	*	f3	s5	+	1	誤差
標準誤差										0.145						
t 値										4.4272		有意				
Precut (PSP)	=									0.467	*	f3	s6	+	1	誤差
標準誤差										0.1469						
t 値										3.1803		有意				
膵管造影	=									1.4373	*	f3	s7	+	1	誤差
標準誤差										0.1161						
t 値										12.378		有意				
膵管ガイドワイヤー	=									1.1799	*	f3	s8	+	1	誤差
標準誤差										0.131		有意				
t 値										9.0044						

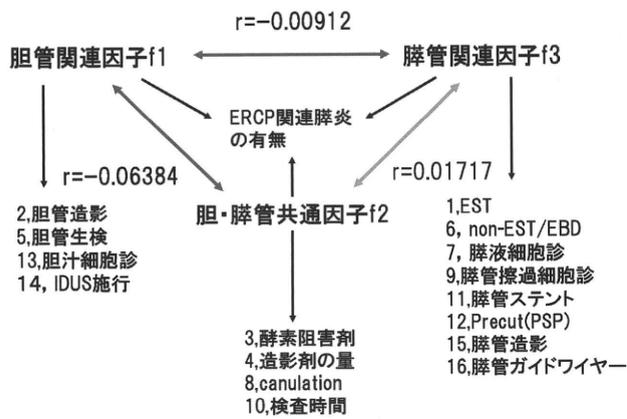


図1 構造方程式モデル

表 4-1 造影剤

オッズ比の推定値			
効果	点推定値	95% Wald	信頼限界
contrast	1.052	1.008	1.097

最尤推定値の分析					
パラメータ	自由度	推定値	標準誤差	Wald カイ2乗	Pr 値 q
Intercept	1	-3.8064	0.3019	158.9316	<.0001
contrast	1	0.0504	0.0216	5.4483	0.0196

表 4-2 検査時間

最尤推定値の分析					
パラメータ	自由度	推定値	標準誤差	Wald カイ2乗	Pr>Chi Sq
Intercept	1	-4.1011	0.2914	198.0953	<.0001
time	1	0.0385	0.00891	18.6979	<.0001

オッズ比の推定値			
効果	点推定値	95% Wald	信頼限界
time	1.039	1.021	1.058

表 4-3 検査時間, non-EST/EBD, 膵管造影の要約統計量

分析変数: time								
suikan	nonest	膵炎発症	オブザベーション数	N (膵炎発症率)	平均	標準偏差	最小値	最大値
0	0	0 なし	577	572	14.94	9.32	2.00	105.00
0	0	1 あり	5	5(0.9%)	26.00	24.38	5.00	62.00
0	1	0	103	103	17.26	14.04	5.00	90.00
0	1	1	5	5(4.6%)	12.80	4.97	7.00	20.00
1	0	0	137	135	23.92	16.01	5.00	135.00
1	0	1	16	16(10.6%)	31.00	16.08	10.00	60.00
1	1	0	43	41	21.88	14.35	5.00	80.00
1	1	1	6	6(12.8%)	38.33	22.51	15.00	70.00

65.6%, 特異度65%であった。

表 7-1 で検査時間・non-EST/EBD・膵管造影をモデルに含めた場合の膵炎が発症する確率の分布をみると、平均3.6%であった。表 7-2 でROC 曲線より、検査時間・non-EST/EBD・膵管造影を含めたモデルの膵炎が発症する予測確率の適切なカットオフ値を検討すると2%であった。このとき感度87.5%, 特異度67.2%であった。

検査時間15分以上と15分未満で膵炎の発症率を検討すると、15分以上で4.95%(25/505)と15分未満1.78%(7/392)でPEP 発症率に有意差を認めた(p<0.05)。このとき、感度78.1%(25/32), 特異度44.5%(385/865)であった。

表 4-4 検査時間, non-EST/EBD, 膵管造影

最尤推定値の分析					
パラメータ	自由度	推定値	標準誤差	Wald カイ2乗	Pr>Chi Sq
Intercept	1	-4.8235	0.3913	151.9354	<.0001
time	1	0.0258	0.00964	7.1795	0.0074
suikan	1	1.8274	0.4053	20.3331	<.0001
nonest	1	0.7395	0.4005	3.4090	0.0648

オッズ比の推定値			
効果	点推定値	95% Wald	信頼限界
time	1.026	1.007	1.046
suikan	6.218	2.810	13.759
nonest	2.095	0.956	4.593

表 5-1 検査時間と造影剤の散布図
ピアソンの相関係数0.46

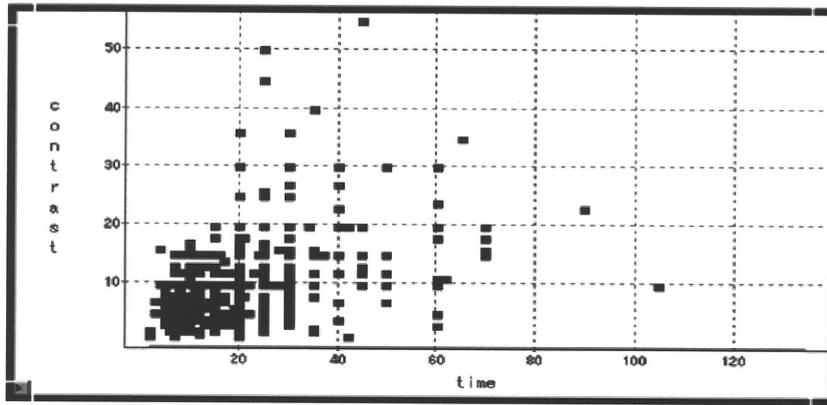
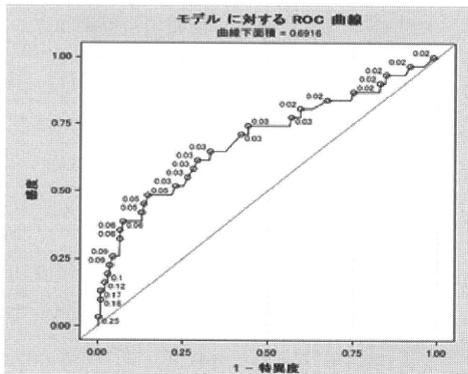


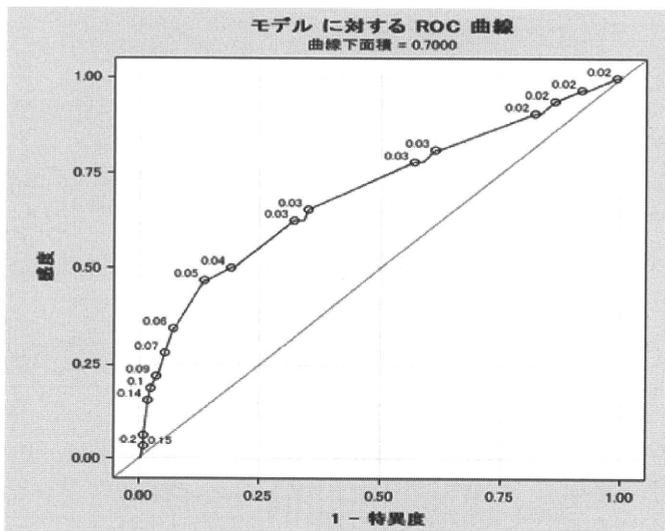
表 5-2 検査時間, 造影剤

最尤推定値の分析					
パラメータ	自由度	推定値	標準誤差	Wald カイ 2 乗	Pr>Chi Sq
Intercept	1	-4.3265	0.3588	145.4370	<.0001
contrast	1	0.0107	0.0271	0.1556	0.6932
time	1	0.0435	0.0112	15.1067	0.0001



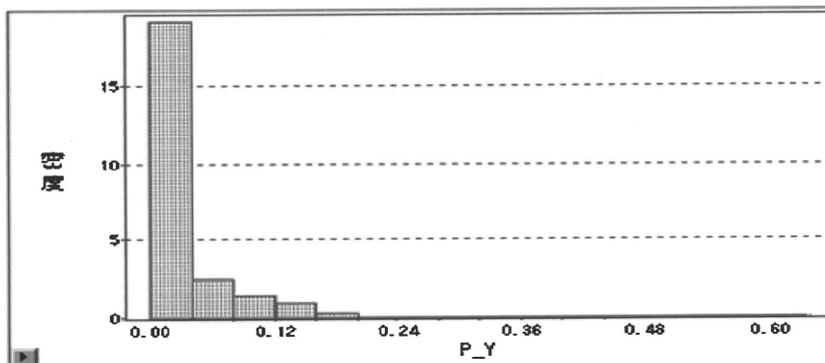
検査時間, 造影剤のROC曲線

表 6 検査時間15分以上により肺炎が発症する確率: 3%



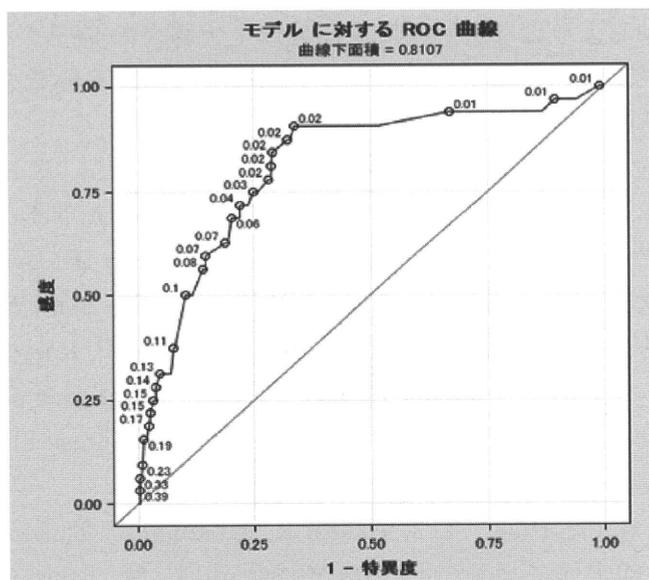
感度0.65625
特異度0.65023

表 7-1 検査時間, non-EST/EBD, 膵管造影の重複による膵炎発症の予測確率の分布



モーメント			
N	883.0000	重みの合計	883.0000
平均	0.0362	合計	32.0000
標準偏差	0.0522	分散	0.0027
乖度	4.0253	尖度	27.4074
無修正平方和	3.5632	修正平方和	2.4035
変動係数	144.0456	標準誤差	0.0018

表 7-2 検査時間, non-EST/EBD, 膵管造影の重複による膵炎発症の確率：2%



感度0.87500
特異度0.67215

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^{1~5)}。患者関連因子については今回の検討でも表 2-1 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、造影剤の注入量や注入圧、あるいはガイドワイヤーなどによる、直接的な膵管上皮障害に関連する因子が危険因子として挙げられている^{1~5)}。

今回の単変量解析でも表 2-2、表 2-3 のよう

に EST の既往がある例では PEP は発症しにくかったことは、従来の報告同様である^{2,4,5)}。一方、胆管生検、胆汁細胞診、胆管 IDUS などの胆管関連因子や non-EST/EBD、膵液細胞診、膵管擦過細胞診、膵管ステント、プレカット、膵管造影、膵管ガイドワイヤーなどの膵管関連因子、造影剤の量、カニューレーション回数、検査時間などの胆・膵管共通関連因子も有意な危険因子であった。

一方、多変量解析では、構造方程式モデルによる胆管関連因子群、膵管関連因子群、胆・膵

管共通関連因子群の3因子群のPEP発症に対する関与の強さの検討では、膵管関連因子群、胆・膵管共通関連因子群、膵管関連因子群の順で関与が強かった。また、3因子群間の相関をみると、膵管関連因子群と胆・膵管共通因子群にはPEP発症に関して有意な相関を認めた。PEP発症に関する危険因子としては、検査時間と検査時間・non-EST/EBD・膵管造影が有意な因子であった。

検査時間15分以上と15分未満でPEP発症に有意差を認めたことは前回の報告と同様であったが($p < 0.05$)、感度と特異度は78.1% (25/32)、44.5% (385/865)であり、前回の成績よりそれぞれ高かった⁵⁾。

また、今回の成績では、PEP発症率は3.6%であったが、発症率を観察期間で分けて検討すると、2008年9月から2009年8月までの4.8%に比べて、検査時間に注意を心掛けるようになった2009年9月から2010年3月まででは1.9%と発症率は有意に低下した。検査時間に留意することの重要性を証明する結果であった。

今回の我々の検討では、カニューレーション回数については単多変量解析では有意差を認めたものの、多変量解析では有意差を認めなかったが、Testoniらは多変量解析の結果として、十二指腸乳頭に対する10回以上のカニューレーション、主膵管に対するカニューレーション、プレカットが手技関連因子に関する危険因子であったとし、とくに、十二指腸乳頭に対する10回以上のカニューレーションでは、10回未満に比べてPEP発症率が15倍以上であったとしている⁶⁾。

また、Testoniらは多変量解析の結果として、プレカットは危険因子ではあるが、カニューレーションが10回になる以前に施行すればPEP発症に関しては安全な手技であるとしている⁶⁾。

PEP発症初期には、PAR-2が膵管上皮のイオンチャンネルを介して膵腺房細胞からの膵液の分泌を促し、膵管から毒物やdebrisを排出しようとする。我々はいかかる状況下で十二指腸ファーター乳頭のオリフィスが閉塞していると、膵管からの膵液排出が困難となるために、PAR-2はさらに膵管の洗浄を試み膵液分泌を

促し、結果的に膵管内圧はさらに上昇するという悪循環が生じ、PEPは重症化する可能性が高いことをすでに報告している⁴⁾。

ここで、各因子による膵炎発症の予測確率をみると、検査時間15分以上では3%であったが、検査時間・non-EST/EBD・膵管造影の3因子を含めた場合では2%と、3因子を含めた場合の予測確率のほうが低かった。しかし、感度、特異度は検査時間15分以上の65.6%、65%に対して検査時間・non-EST/EBD・膵管造影の3因子を含めた場合では87.5%、67.2%と高かった。つまり、膵管障害の危険因子が増えるほど、PEPの発症する危険性も増加した。

E. 結論

PEPの危険因子は多岐におよぶが、膵管障害・閉塞をきたす諸因子が危険因子である。検査時間15分以上で膵炎の発症する確率3%であり、検査時間にはさらなる注意を要する。

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. Akashi R, Kiyozumi T, Tanaka T, Sakurai K, Oda Y, Sagara K. Mechanism of pancreatitis caused by ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 50-4.
3. Testoni PA. Preventing post-ERCP pancreatitis: where are we? *J Pncreas* 2003; 4: 22-32.
4. 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. *Gastgroenterol Endosc* 2008; 50: 1079-1092.
5. 明石隆吉, 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, 浜田知久馬. 1施設によるERCP関連手技後膵炎の発症に関する危険因子の前向き検討. *胆道* 2010; 24: 179-185.
6. Testoni PA, Mariani A, Giussani A, Vailati C,

Masci E, Macarri G, Ghezzi L, Familiari L, Giardullo N, Mutignani M, Lombardi G, Talami ni G, Spadaccini A, Briglia R, Piazzzi L; SEIFRED Group. Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high- and low-volume centers and among expert and non-expert operators: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1753-1761.

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, 成田 礼, 堤 英治, 山之内健伯, 陣内克紀, 田村文雄, 浜田知久馬 1施設による ERCP 関連手技後膵炎の発症に関する危険因子の前向き検討 *胆道* 2010; 24: 179-185.
- 2) 明石隆吉, 上田城久朗, 菅 偉哉 急性膵炎 *消化器外科 NURSING* 2010; 15: 28-38.
- 3) Sachiyo Nishimura, Hiroyasu Ishikura, Maho Matsunami, Yui Shinozaki, Fumiko Sekiguchi, Mitsuhide Naruse, Taisuke Kitamura, Ryukichi Akashi, Kenji Matsumura, Atsufumi Kawabata The proteinase/proteinase-activated receptor-2/transient receptor potential vanilloid-1 cascade impacts pancreatic pain in mice *Life Science* 2010; 87: 643-650.

2. 学会発表

- 1) 中原和之, 明石隆吉, 清住雄昭 79回日本消化器内視鏡学会総会 6 シンポジウム ERCP 関連手技の偶発症とその対策 S6-4ERCP 後膵炎の現状—危険因子の検討からみた予後策—

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

ビタミン K3 による膵炎抑制効果

研究報告者 増田充弘 神戸大学大学院消化器内科学分野 助教

共同研究者

吉田 優, 鎮西 亮, 西海 信, 塩見英之, 藤田 剛, 早雲孝信, 久津見弘, 東 健
(神戸大学大学院消化器内科学分野)

【研究要旨】

[背景] 近年, 膵臓特異的オートファジー欠損マウスにおいてセルレイン膵炎が軽減することが報告された. オートファジーとは細胞内の蛋白分解経路の一つであり, 細胞内の品質管理, 飢餓応答など様々な機能が報告されているが, 膵臓においては, アミラーゼなどの膵酵素の分泌に大きな役割があると推測されている. そこで, 今回我々は, VitaminK3 がオートファジー経路を介して膵炎抑制効果があるかどうかを検討した. [方法, 結果] 1) C57BL6マウスを用いて vitaminK3 の前投与がセルレイン膵炎を抑制するかどうかを検討した. セルレイン膵炎誘導30分前の一回投与群とセルレイン膵炎誘導30分前および誘導後2時間後の2回投与群に関して検討し, 1回投与群, 2回投与群ともに非投与群と比較して, 血清アミラーゼ値の低下, および病理組織学的スコアの改善が認められた. 2回投与は, 1回投与と比較して, より効果が高い結果であった. 2) さらに, Vitamin K3 が膵炎誘導時に生体内でオートファジーを抑制しているかどうかを検討した. オートファジーが誘導されると蛍光を発する GFP-LC3 マウスを用いてセルレイン膵炎を誘導し, 膵炎誘導後9時間でのオートファジーの誘導を免疫染色および Western blotting にて検討した. コントロールマウスにセルレイン膵炎を誘導すると, 膵腺房細胞に高度にオートファジーが誘導されたが, Vitamin K3 投与群ではセルレイン膵炎誘導後もオートファジーが誘導されなかった. オートファジーが誘導されていないために膵炎が軽度であった可能性が示唆された. [結語] VitaminK3 の投与は, オートファジー経路を介して膵炎抑制効果があると考えられた. 今後の検討により, 膵炎のより効果的な治療法の開発に寄与する可能性が示唆された.

A. 研究目的

急性膵炎には比較的軽症の膵炎(浮腫性膵炎)から膵臓や周囲に出血や壊死を起こす重症膵炎(壊死性膵炎)までが含まれる. そのうち重症急性膵炎はしばしば膵血流の破綻による膵壊死を認め, 時に局所合併症や多臓器不全を伴う. 現在, 重傷膵炎に対しては大量輸液, 蛋白分解酵素阻害剤, 抗菌薬投与などの様々な集学的治療を行うが治療の効果無く不幸な転帰をとることも多い. これらの理由から, 重症急性膵炎は難病指定がなされている. そのような状況下, 膵炎発生やその進展予防のための新規治療法の開発が切望されている.

一方, ビタミン K (VK) は, ビタミン K1 (VK1)・ビタミン K2 (VK2)・ビタミン K3 (VK3) を含む, 脂溶性ビタミンの一種であ

る. 自然界に存在するものは VK1 と VK2 であり, VK1 はおもに植物の葉緑体で作られ緑葉野菜や海藻類などに豊富に含まれている. VK2 は細菌により作り出されチーズや納豆など発酵食品に多く含まれ, 体内でも腸内細菌によって作られている. 一方で, VK3 は人工合成物でありプロビタミンとして体内で活性型 VK2 へと変換される. VK は各種タンパク質のグルタミン酸を γ -カルボキシグルタミン酸に変換する時の補酵素として働き, 血液凝固や骨代謝への関与がよく知られている. なかでも VK1 と VK2 には, 抗炎症作用があることも知られている¹⁻³⁾. しかし, VK3 の抗炎症効果については明らかな知見は示されていない. そこで我々は, ビタミン K3 が膵炎に対して抗炎症効果を持ちうるかどうか, また, 近年膵炎発

症に重要であると言われているオートファジー経路とどのように関連しているかを検討した。

B. 研究方法

C57BL/6 マウスあるいはオートファジーが誘導されると緑色の蛍光を発する GFP-LC3 トランスジェニックマウスの腹腔内にセルレインを1時間毎に6回投与することで膵炎を誘導した急性膵炎モデルを使用した。同モデルにVK3を腹腔内投与することにより急性膵炎が抑制できるか、またオートファジー機構の活性化を抑制することができるかを検討した。ビタミンK3の1回投与群はセルレイン投与の30分前に、2回投与群はセルレイン投与30分前と投与3回目に合わせて投与した(図1)。初回セルレイン投与8時間後と24時間後にマウスを解剖し、膵炎の程度、膵組織中のペプシノーゲン活性化ペプチド(TAP)の発現ならびにオートファジー誘導のマーカーであるLC3-IIの発現、血清中のアミラーゼ値を測定した。また、免疫染色を用いてGFP-LC(オートファジーの誘導)とLAMP1(リソソームのマーカー)の共局在率について調べた。これらの実験は、神戸大学動物実験委員会の承認のもと同大学の動物実験施設で行われた。

C. 研究結果

セルレインのみの群ではセルレイン投与後8時間では、組織学的に高度な炎症所見を伴ったが、24時間後には炎症所見は消退していた。VK3の投与群ではセルレインのみ群に比べ8時間後における組織学的炎症所見の低下が見られた。血清アミラーゼ測定においても、VK3投与群でアミラーゼの低下傾向が見られ、膵組

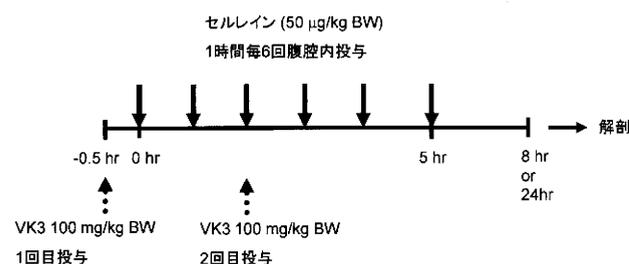


図1 セルレイン膵炎モデルとビタミンK3の投与方法

織のトリプシノーゲン活性(TAP)もVK3投与により有意に低下していた。これらの結果によりVK3がマウスのセルレイン膵炎を減弱させ、その重症化を予防できる可能性が示唆された。

次に急性膵炎とオートファジーに関する結果として、膵組織の免疫染色において組織学的な炎症所見と並行するようにセルレイン投与8時間後に強いオートファジーの発現を確認できた。またLC3-IIの発現も同様の傾向を示していることがウエスタンブロッティングによっても証明され、セルレイン投与がオートファジーを誘導する事が確認できた。それらはVK3投与群において、発現が抑制されていた。また、セルレインのみを投与し急性膵炎が誘発された群においては高い割合でオートファゴソームとリソソームの共局在が観察されたが、VK3投与を加えた群では共局在は有意に低下していた。

D. 考察

VKの急性膵炎に対する効果について、マウスのセルレイン膵炎モデルを使用して検討した。セルレイン膵炎モデルはcholecystokinin(CCK)のアナログであるセルレインを動物に大量投与することにより、腺房細胞の過剰分泌刺激による急性膵炎を発症させるもので、再現性の高い実験膵炎モデルとして広く認められている。今回の実験ではセルレインを1時間毎に6回マウスの腹腔内に投与することで誘導した。ビタミンKの1回投与群はセルレイン投与の30分前に、2回投与群はセルレイン投与30分前と投与3回目に合わせて投与した。

セルレインのみの群では膵組織のHE標本において、著明な炎症所見の発現を認めたが、VK3の投与群では組織学的に炎症所見の低下が見られた。血清アミラーゼ測定においても、VK3投与群でアミラーゼの低下傾向が見られ、膵組織のトリプシノーゲン活性(TAP)もVK3投与により有意に低下していた。K1とVK2ではVK3で見られたような膵炎の抑制効果は認めなかった。これらの結果によりVK3がマウスのセルレイン膵炎を減弱させ、その重症化を予防できる可能性が示唆された。

急性膵炎とオートファジーに関しては、急性膵炎の発症において膵腺房細胞内での不適切なトリプシノーゲンからトリプシンへの活性化がその引き金となるとされている⁴⁻⁶⁾。そして急性膵炎動物モデルにおいて、オートファジー機構がトリプシノーゲンをエンドソームやリソソームへ送り、そこでトリプシンへと活性化されるとの報告があり、オートファジーが膵炎発症に深く関与している可能性が示唆されている⁷⁾。しかし、その詳細なメカニズムについては、未だ解明されていない部分が多い。オートファジー(マクロオートファジー)とは細胞内の大規模分解系の一つである。オートファジーの最もよく知られている役割は飢餓応答であるが、近年、様々な臓器特異的オートファジー欠損マウスの検討から、細胞内に侵入した溶連菌などの感染防御、抗原提示、がん、心疾患など多岐にわたる病態に密接に関与していることが示唆されている⁸⁻¹⁰⁾。このように、オートファジーは生命の維持、細胞の分化や成長、ホメオスターシスに不可欠とされ、各種疾患に関与している事が示唆されている。以前からセルレイン刺激がオートファジーを惹起し、それが直接膵炎発症と関与しているとの報告がなされている⁷⁾。まずオートファジーが誘導されると緑色の蛍光を発する GFP-LC3 マウス¹¹⁾を用いて、セルレイン投与による膵炎でオートファジーが誘導されるかどうかを検証した。セルレイン投与後8時間では、組織学的に高度な炎症所見を伴ったが、24時間後には炎症所見は消退していた。その時のオートファジーの推移を膵組織の免疫染色で確認したが、組織学的な炎症所見と並行するようにセルレイン投与8時間後に強いオートファジーの発現を確認できた。またオートファジー誘導のマーカである LC3-II の発現も同様の傾向を示していることがウエスタンブロッティングによっても証明され、セルレイン投与がオートファジーを誘導する事が確認できた。

そこで VK3 がオートファジー経路を抑制することにより急性膵炎の程度を減弱させているのではないかと仮説を立て、検証してみた。まず VK3 を GFP-LC3 マウスの腹腔内に投与

することにより、急性膵炎によるオートファジー機構の活性化を抑制することができるかを検討した。その結果、免疫染色においてもウエスタンブロッティングにおいても VK3 投与によるオートファジー抑制効果が証明された。次にその抑制効果が膵炎発症のどの時期に関与するかについて検討した。急性膵炎発症初期には、膵分泌顆粒とリソソームの共局在が見られ、そのことが急性膵炎発症を引き起こすと考えられ、その共局在にオートファジーが大きな役割を果たしているとの報告がある⁷⁾。そこでセルレイン膵炎下でのオートファゴソームとリソソームの共局在が存在しているかどうかを GFP-LC3 マウスを用いて、無処置群、セルレイン投与群、セルレイン+VK3 投与群の3群にわけて、免疫染色を用いて GFP-LC(オートファジーの誘導)と LAMP1(リソソームのマーカ)の共局在率について調べてみた。その結果、セルレインのみを投与し急性膵炎が誘発された群においては高い割合でオートファゴソームとリソソームの共局在が観察されたが、VK3 投与を加えた群では共局在は有意に低下していた。この結果は VK3 の急性膵炎抑制効果が膵炎の発症初期の段階で作用していることを示していると思われた。

E. 結論

われわれの検討では、VK3 が急性膵炎を抑制する効果を有していること、また、その効果は膵炎発症の比較的早期の段階でオートファジー経路を介したものであることが示された。本結果は、発症早期におけるオートファジー機構の制御が膵炎の重症化を予防できる可能性を示唆しており、今後、膵炎重症化機序のさらなる解明や従来とは異なる視点からの新しい治療法の開発へと展開していく事を期待したい。

F. 参考文献

1. Lamson DW, Plaza SM. The anticancer effects of vitamin K. *Altern Med Rev.* 2003; 8: 303-318.
2. Hockenbery DM, Oltvai ZN, Yin XM, et al. Bcl-2 functions in an antioxidant pathway to prevent

apoptosis. *Cell*. 1993; 75: 241–251.

3. Criddle DN, Gillies S, Baumgartner-Wilson HK, et al. Menadione-induced reactive oxygen species generation via redox cycling promotes apoptosis of murine pancreatic acinar cells. *J Biol Chem*. 2006; 281: 40485–40492.
4. Gudgeon AM, Heath DI, Hurley P, et al. Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis. *Lancet*. 1990; 335: 4–8.
5. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet*. 1996; 14: 141–145.
6. Halangk W, Lerch MM, Brandt-Nedelev B, et al. Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis. *J Clin Invest*. 2000; 106: 773–781.
7. Hashimoto D, Ohmuraya M, Hirota M, et al. Involvement of autophagy in trypsinogen activation within the pancreatic acinar cells. *J Cell Biol*. 2008; 181: 1065–1072.
8. Nakagawa I, Amano A, Mizushima N, et al. Autophagy defends cells against invading group A *Streptococcus*. *Science*. 2004; 306: 1037–1040.
9. Liang X. H, Jackson S, Seaman M, et al. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1. *Nature*. 1999; 402: 672–676.
10. Nakai A, Yamaguchi O, Takeda T, et al. The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress. *Nat Med*. 2007; 13: 619–624.
11. Mizushima N, Yamamoto A, Matsui M, et al. In vivo analysis of autophagy in response to nutrient starvation using transgenic mice expressing a fluorescent autophagosome marker. *Mol Biol Cell*. 2004; 15: 1101–1111.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ryo Chinzei, Atsuhiko Masuda, Shin Nishiumi, Masayuki Nishida, Mitsuko Onoyama, Tsuyoshi Sanuki, Tsuyoshi Fuj-

ita, Satoshi Moritoh, Tomoo Itoh, Hiromu Kutsumi, Shigeto Mizuno, Takeshi Azuma, Masaru Yoshida, Vitamin K3 attenuates cerulein-induced acute pancreatitis through inhibition of the autophagic pathway. *Pancreas*, 39, 84–94, 2010

- 2) 増田充弘, 吉田 優, 鎮西 亮, 西海信, 塩見英之, 吉田志栄, 佐貫 毅, 藤田 剛, 早雲孝信, 久津見弘, 東 健 「ビタミン K3 による膵炎抑制効果」 消化器内科 印刷中

2. 学会発表

- 1) 増田充弘, 久津見弘, 東 健 「マウス膵炎モデルにおける Vitamin K3 のオートファジー経路を介した膵炎抑制効果の検討」 第40回日本膵臓学会大会, 東京, 2009年7月
- 2) 増田充弘, 久津見弘, 東 健 「Vitamin K3 はオートファジー経路を介して膵炎を抑制する」 第51回日本消化器病学会大会(JDDW 2009), 京都, 2009年10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・局所/全身合併症の診断における Perfusion CT の有用性

研究報告者 児玉裕三 京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座 助教

共同研究者

辻 喜久, 渡邊 翼, 塩川雅広, 栗田 亮, 澤井勇悟, 上野憲司, 塩せいじ, 宇座徳光,
千葉 勉 (京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座)
小泉幸司, 磯田裕義, 山本 博 (財団法人倉敷中央病院消化器内科)

【研究要旨】

膵炎の重症化は、局所所見(膵壊死/のう胞)ならびに全身所見(MOF)を合併した状態と定義される。以上から、膵炎の重症度を評価するうえで、局所-全身合併症の両方を正確に診断することが重要である。我々は、Perfusion CT を用いれば、局所合併症(膵壊死)を正確に予測しうることを示したが、Perfusion CT が、全身合併症(MOF)を診断しうるかは不明である。そこで、我々は Perfusion CT が、発症早期に膵局所所見である膵壊死化と、多臓器不全を正確に診断しうるものであるか検討した。

B. 研究方法

発症3日以内に、Perfusion CT を撮像した49人の重症急性膵炎患者を対象とした。発症3日以内に、Perfusion CT (One-compartment法)にて、膵 Perfusion Parameter (FV, VD, Tau, R2) を測定した。局所所見：3週間後の造影CTにおける壊死所見との関係、全身所見：発症3日以内の多臓器不全(2臓器以上)の有無とし、各 Perfusion Parameter と、局所-全身所見との関係を調べた。

C. 研究結果

壊死合併例では、非合併例と比べ、発症早期のFVが遅く、VDは減少し、R2が正常と異なっていた。発症早期のTauは、壊死およびMOF合併例のどちらの場合も、短縮した。

D. 考察

発症早期のFv, VD, R2は局所所見(膵実質の血流障害)の評価に有用であると考えられた。発症早期のTauが短縮した症例は、局所および多臓器不全を有意に合併したが、この原因として血管内皮障害の関与の可能性があり、さらなる症例の蓄積が必要であると考えられた。

E. 結論

重症急性膵炎・局所/全身合併症の診断における Perfusion CT の有用性について報告した。

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
 7. Koyasu S, Isoda H, Tsuji Y, Yamamoto H, Matsueda K, Watanabe Y, Chiba T, Togashi K. Hepatic arterial perfusion increases in the early stage of severe acute pancreatitis patients: Evaluation by perfusion computed tomography. *Eur J Radiol*. 2010 Nov 29. [Epub ahead of print]
 8. Tsuji Y, Hamaguchi K, Watanabe Y, Okumura A, Isoda H, Yamamoto N, Kikuchi O, Yamamoto H, Matsueda K, Ueno K, Tada S, Togashi K, Yamamoto H, Chiba T. Perfusion CT is superior to angiography in predicting pancreatic necrosis in patients with severe acute pancreatitis. *Journal of Gastroenterology*. 2010 Jul 13. [Epub ahead of print]
 9. Tsuji Y, Koizumi K, Isoda H, Ueno K, Tada S, Chiba T, Doi R. The radiological exposure of pancreatic perfusion CT. *Pancreas*. 2010; 39: 541.
 10. 辻 喜久, 千葉 勉. Perfusion CTとは. 膵 Perfusion CT画像研究会ホームページ <http://netconf.eisai.co.jp/perfusion/index.html>. 総説 2010 Nov 29. [Epub ahead of print]
 - 2) Tsuji Y, Hamaguchi K, Watanabe Y, Okumura A, Isoda H, Yamamoto N, Kikuchi O, Yamamoto H, Matsueda K, Ueno K, Tada S, Togashi K, Yamamoto H, Chiba T. Perfusion CT is superior to angiography in predicting pancreatic necrosis in patients with severe acute pancreatitis. *Journal of Gastroenterology*. 2010 Jul 13. [Epub ahead of print]
 - 3) Watanabe T, Asano N, Fichtner-Feigl S, Gorelick P, Tsuji Y, Matsumoto Y, Chiba T, Fuss I, Kitani A, Strober W. Nucleotide-binding Oligomerization Domain 1 Contributes to Host Defense against *Helicobacter pylori* via Induction of Type I IFN and Activation of the IFN-stimulated Gene Factor 3 Signaling Pathway. *Journal of Clinical Investigation*. 2010; 120: 1645-62.
 - 4) Tsuji Y, Koizumi K, Isoda H, Ueno K, Tada S, Chiba T, Doi R. The radiological exposure of pancreatic perfusion CT. *Pancreas*. 2010; 39: 541.
 - 5) 辻 喜久, 千葉 勉. 消化器領域における血液凝固検査とその臨床的意義. *分子消化器病*. 2010; 7: 42-7.
 - 6) 辻 喜久, 渡邊智弘. 自然免疫は急性膵炎の発症にどのようにかかわるのか. *分子消化器病*. 2010; 9: 121-8.
 - 7) 辻 喜久, 渡邊 翼, 塩川雅広, 栗田亮, 澤井勇悟, 上野憲司, 塩せいじ, 宇座徳光, 児玉裕三, 小泉幸司, 磯田裕義, 山本 博, 千葉 勉. 重症急性膵炎発症早期における“可逆性-非可逆性膵虚血”の診断. *膵臓*. 2011年1月号, 掲載予定.
 - 8) 辻 喜久, 子安 翔, 磯田裕義, 渡邊翼, 塩川雅広, 栗田 亮, 澤井勇悟, 上野憲司, 塩せいじ, 宇座徳光, 児玉裕三, 小泉幸司, 渡邊祐司, 山本 博, 千葉 勉. 重症急性膵炎における膵虚血, 非閉塞性腸管膜虚血と肝血流との関係. *消化器内科*2011年2月号, 掲載予定.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Koyasu S, Isoda H, Tsuji Y, Yamamoto H, Matsueda K, Watanabe Y, Chiba T, Togashi K. Hepatic arterial perfusion increases in the early stage of severe acute pancreatitis patients: Evaluation by perfusion computed tomography. *Eur J Radiol*.

- 9) 辻 喜久, 千葉 勉. Perfusion CT とは. 膵 Perfusion CT 画像研究会ホームページ <http://netconf.eisai.co.jp/perfusion/index.html>. 総説.
2. 学会発表
- 1) Tsuji Y., Watanabe T., Kudo M., Arai H., Strober W., Chiba T., Activation of Nucleotide-binding Oligomerization Domain 1 Enhances Sensitivity to Experimental Acute Pancreatitis in Mice. Disease, Development and Stem Cells in the Pancreas, EMBO workshop. Stockholm. June 14-16, 2010. Oral presentation.
 - 2) Tsuji Y. Usefulness of Perfusion CT for Detection of Pancreatic Ischemia in Acute Pancreatitis. IAP. July12. 2010. Symposium.
 - 3) Tsuji Y., Yamamoto H, Chiba T. Ischemia Penumbra in Early Stage of Severe Acute Pancreatitis. IAP Fukuoka. July12. 2010. Symposium.
 - 4) Kyasu S, Isoda H, Tsuji Y., Watanabe Y, Chiba T, Togashi K. The usefulness of hepatic perfusion CT to evaluate liver damage in severe acute pancreatitis. ECR 2010. Vienna. March 4-8, 2010. Poster presentation.
 - 5) 辻 喜久, 渡邊智弘, 千葉 勉. 急性膵炎の重症化に関わる自然免疫担当分子の同定. JDDW 2010. 横浜. 2010年10月13日-16日. シンポジウム.
 - 6) 辻 喜久, 能登原憲司, 山本 博, 千葉 勉. 重症急性膵炎に合併した NOMI の病理所見と治療選択についての考察. JDDW 2010. 横浜. 2010年10月13日-16日. ポスター.
 - 7) 辻 喜久, 能登原憲司, 山本 博, 千葉 勉. 重症急性膵炎発症早期における “Ischemia penumbra” について. JDDW 2010. 横浜. 2010年10月13日-16日. ポスター.
 - 8) 辻 喜久, 児玉裕三, 小泉幸司, 磯田裕義, 菊池 理, 山本 博, 千葉 勉. 「重症急性膵炎における Perfusion CT の有用性. 第一回膵 perfusion CT 画像研究会. 新潟. 2010年4月21日. 口演.
 - 9) 辻 喜久, 渡邊 翼, 塩川雅広, 栗田亮, 澤井勇悟, 上野憲司, 塩せいじ, 宇座徳光, 児玉裕三, 小泉幸司, 磯田裕義, 山本 博, 千葉 勉. 重症急性膵炎・局所/全身合併症の診断における Perfusion CT の有用性. 近畿膵疾患懇話会. 大阪. 2010年10月22日. 口演.
- 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 尿中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，尿中 trypsinogen-2，リパーゼの測定を行い，急性膵炎の診断における尿中 trypsinogen-2 測定法の有用性を検討した．対象は113名で，うち膵障害ありは22名，急性膵炎は9例であった．本法の膵障害に対する感度，特異度，陽性および陰性尤度比は91.7%，53.8%，1.97，0.17で，膵炎に対しては各々100%，49.0%，1.96，0であった．本法は迅速簡便に急性膵炎を除外できることが示唆された．

A. 研究目的

急性膵炎では早期診断によって早期から治療を開始することが必要であり，難治性膵疾患に関する調査研究での課題の1つに急性膵炎における早期診断がある．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¹⁾，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²⁾．そこで，この定性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

本研究は名古屋大学医学部倫理委員会で承認（承認番号1025）された研究である．15歳以上で，基準値の3倍以上の高アミラーゼ血症を認めたICU入室中の重症患者で，書面にて患者または代諾に書面にて同意を得た患者において，尿中 trypsinogen-2，リパーゼの測定を行った．ICU患者では全員導尿されており蓄尿された尿を用いた．また，膵炎の有無の確認のための血中リパーゼの測定は通常の臨床行為であり，本研究に伴う患者へ負担はなかった．尿

中 trypsinogen-2 は迅速定性法で測定した．血中リパーゼ値が基準値の3倍以上の場合を膵障害ありとし，治療を要した症例を急性膵炎として検討し，尿中 trypsinogen-2 定性法（以下，本法）と比較した．

C. 研究結果

対象は113名で，うち膵障害ありは22名，急性膵炎は9例であった．本法の膵障害に対する感度，特異度，陽性および陰性尤度比は91.7%，53.8%，1.97，0.17で，膵炎に対しては各々100%，49.0%，1.96，0であった．

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．本研究から，急性の膵障害や膵炎

における特異度はともに50%前後で、十分ではなく、陽性尤度比も2.0以下であった。しかし、感度はともに高く、特に急性膵炎では100%であり、陰性尤度比も膵障害に対し、0.17、膵炎に対しては0であり、陰性であれば膵炎が除外できると思われた。今後症例数を増やしさらなる検討が必要であるが、時間外などで、十分な血液検査ができない施設でも、尿中trypsinogen-2の定性法によって、急性膵炎が除外できることが示唆された。

E. 結論

本法は時間外にも迅速簡便に急性膵炎を除外できることが示唆された。

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, Sainio VS, Haapiainen RK, Perhoniemi V, Osman S, Kivilaakso EO, Stenman UH, 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

- 1) 真弓俊彦，鈴木秀一，小野寺睦雄，都築通孝，金 碧年，井上卓也，貝沼関志，高橋英夫. I. 急性膵炎 4. 治療. 日本内科学会雑誌 2010; 99: 23-29.
- 2) 真弓俊彦，吉田雅博，平田公一，高田忠敬. 診療ガイドラインの活用のための方策と評価法. 日本消化器病学会雑誌 2010; 107: 1623-1629.
- 3) 真弓俊彦. 急性膵炎診療ガイドライン 2010. 臨床と研究 2010; 87: 1425-1429.
- 4) 真弓俊彦，鈴木秀一，小野寺睦雄，都築通孝，井上卓也，高橋英夫，横江正道. 急性膵炎の改訂重症度判定基準. 林 紀夫，上西紀夫，下瀬川徹，日比紀文(編)，Annual Review 消化器2010. 東京，中外

医学社. 2010; pp228-232.

- 5) 真弓俊彦，鈴木秀一，小野寺睦雄，都築通孝，井上卓也，高橋英夫. 急性膵炎の診療ガイドラインと外科的治療. 林 紀夫，上西紀夫，下瀬川徹，日比紀文(編)，Annual Review 消化器2010. 東京，中外医学社. 2010; pp281-286.

2. 学会発表

- 1) 真弓俊彦. 診療ガイドラインを如何に評価し，実践に取り入れるか?. 第18回日本集中治療医学会東海北陸地方会. 名古屋. 2010年6月26日.
- 2) 真弓俊彦，山本尚範，鈴木秀一，都築通孝，小野寺睦雄，金 碧年，井上卓也，貝沼関志，高橋英夫，松田直之，横江正道，洪 繁. 高アミラーゼ血症をきたした重症患者における尿中trypsinogen-2測定の有用性. 第38回日本救急医学会. 東京. 2010年10月9日(9日-11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

DPC を用いた急性膵炎の診療実績と急性膵炎診療ガイドラインに関する検証

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）

【研究要旨】

DPC 病院における急性膵炎の診療実態を「急性膵炎の診療ガイドライン2010」¹⁾を通して重症度、予後、ガイドラインの遵守率(Pancreatitis Bundle の遵守率)などを検証するとともに、DPC における医療費や収益なども検証した。

A. 研究目的

DPC (Diagnostic Procedure Combination) を採用している病院が全国的に増加している。しかし、急性膵炎に関しては、とくに、重症急性膵炎において特殊療法などを用いることにより、収益が悪化することも指摘されている。今回の研究では、ガイドラインや特殊療法と収益の関係を検討することとした。

B. 研究方法

2009年4月～2010年3月までに名古屋第二赤十字病院に入院となった急性膵炎症例で、DPC 病名が急性膵炎であった症例を retrospective に調査した。研究にあたり、病院倫理委員会にて承認を得た。

C. 研究結果

同期間中の急性膵炎症例は44例で、男性：女性 = 25：19例、平均年齢：60.25 ± 21.93歳、死亡例は3例であった。平均在院日数は18.36日、黒字症例は18例、赤字症例は26例であった。平均出来高は¥1,169,010で、DPC からの収益は¥924,937であったため、1例平均¥244,072円の赤字であった。44例全体の最終収支は、10,739,200円の赤字であった。黒字症例の平均在院日数は11.61日、平均出来高¥466,426で、DPC からの収益が¥495,019であったので、1例平均¥28,593の黒字となった。(黒字額¥3,510～最大¥103,900)

赤字症例の平均在院日数は23.04日、平均出

来高¥1,655,415で、DPC からの収益は1,222,573であったため、1例平均¥432,841の赤字であった。(赤字額¥780～最大¥3,741,060)

死亡例3例はいずれも赤字で、平均在院日数41日で、平均赤字額は¥2,190,310だった。

D. 考察

3次救命救急センターを擁し、重症を含むすべての急性膵炎を受け入れている施設でDPC を導入している施設では、少なからずコストが多くかかる症例を受け入れざるを得ない状況になることがわかった。死亡例のみならず救命のために総力を投入した症例では、大幅な赤字になっており、救命しても病院の収益が上がらない構図となってしまう。急性膵炎診療ガイドライン2010¹⁾を遵守することで収益がどう変わるかについても検討することが必要である。

E. 結論

現時点においては、重症急性膵炎の救命処置に関してはDPC 病院では赤字になることが多く、保険診療点数の是正などを検討する必要があると考える。

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.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 真弓俊彦, 鈴木秀一, 小野寺陸雄, 都築通孝, 金 碧年, 井上卓也, 貝沼関志, 高橋英夫. I. 急性膵炎 4. 治療. 日本内科学会雑誌 2010; 99: 23-29.
- 2) 真弓俊彦, 吉田雅博, 平田公一, 高田忠敬. 診療ガイドラインの活用のための方策と評価法. 日本消化器病学会雑誌 2010; 107: 1623-1629.
- 3) 真弓俊彦. 急性膵炎診療ガイドライン 2010. 臨床と研究 2010; 87: 1425-1429.
- 4) 真弓俊彦, 鈴木秀一, 小野寺陸雄, 都築通孝, 井上卓也, 高橋英夫, 横江正道. 急性膵炎の改訂重症度判定基準. 林 紀夫, 上西紀夫, 下瀬川徹, 日比紀文(編), Annual Review 消化器2010. 東京, 中外医学社. 2010; pp228-232.
- 5) 真弓俊彦, 鈴木秀一, 小野寺陸雄, 都築通孝, 井上卓也, 高橋英夫. 急性膵炎の診療ガイドラインと外科的治療. 林 紀夫, 上西紀夫, 下瀬川徹, 日比紀文(編), Annual Review 消化器2010. 東京, 中外医学社. 2010; pp281-286.

2. 学会発表

- 1) 真弓俊彦. 診療ガイドラインを如何に評価し, 実践に取り入れるか?. 第18回日本集中治療医学会東海北陸地方会. 名古屋. 2010年6月26日.
- 2) 真弓俊彦, 山本尚範, 鈴木秀一, 都築通孝, 小野寺陸雄, 金 碧年, 井上卓也, 貝沼関志, 高橋英夫, 松田直之, 横江正道, 洪 繁. 高アミラーゼ血症をきたした重症患者における尿中 trypsinogen-2 測定の有用性. 第38回日本救急医学会. 東京. 2010年10月9日(9日-11日)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 当該なし
2. 実用新案登録 当該なし
3. その他 当該なし

DPC データに基づく高齢者重症急性膵炎における抗菌薬治療の現状

研究報告者 松田晋哉 産業医科大学公衆衛生学教室 教授

共同研究者

村田篤彦（産業医科大学公衆衛生学教室）

【研究要旨】

急性膵炎の治療に関する調査研究として、Diagnosis Procedure Combination (DPC) データを用いて、高齢者の重症急性膵炎における抗菌薬治療の現状の分析を行うこと。

A. 研究目的

急性膵炎の治療に関する調査研究として、Diagnosis Procedure Combination (DPC) データを用いて、高齢者の重症急性膵炎における抗菌薬治療の現状の分析を行うこと。

B. 研究方法

2008年4月から12月の9ヶ月間に、DPC 対象病院である633施設において急性膵炎と診断され、治療開始時の年齢が70歳以上であった2111例を対象とした。DPC データは、生年月日、性別、入退院日、転帰及び傷病名などの患者基本情報を持つ様式1と、診療内容を記載したEファイル及びFファイルから構成されている。抗菌薬治療に関して、Eファイルには実施日及び1日当たりの投与回数が記録され、Fファイルには抗菌薬の薬剤コードと使用量が詳細に記録されている。急性膵炎に関する診療ガイドラインにおいて、重症度は軽症と重症に大別されるため、DPC データにおいて様式1に傷病名が、“重症急性膵炎”と記載されている症例を重症、それ以外の症例を軽症と分類し、各患者のE及びFファイルに記録されていた抗菌薬の種類、投与期間及び種類数を抽出し、軽症例と重症例とで比較・検討を行った。また、重症急性膵炎における、投与された抗菌薬の種類数と死亡率の関係についても検討を行った。比較解析には、カイ2乗検定及びStudent-*t*検定を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

C. 研究結果

軽症例に比べ、重症例ではスルバクタムセフォペラゾン(SBT/CPZ)の投与頻度が有意に低下する一方(60.5% → 46.6%, $p < 0.001$)、メロペネム(MEPM)及びイミペネムシラスタチン(IPM/CS)の投与頻度が有意差をもって上昇を認めた(MEPM 15.8% → 34.5%, IPM/CS 14.3% → 41.7%, $p < 0.001$)。しかしながら、抗菌薬の平均投与期間は軽症例に比べ、重症例で有意に長かった(8.4日 vs. 16.7日, $p < 0.001$)。投与された抗菌薬の種類数に関しては、重症例では軽症例に比べ、抗菌薬の単剤投与の割合が有意に低下し(62.6% → 39.0%)、2種類以上の複数の抗菌薬投与の割合が増加する結果を得た($p < 0.001$)。また、重症例において5種類以上の抗菌薬投与が行われた場合、入院中死亡率は52.6%と著明な高値を認めた。

D. 考察

本研究では軽症例に比べ、重症例においてMEPM及びIPM/CSの投与頻度が有意差をもって上昇を認めた。これまでに、MEPM及びIPM/CSは、膵組織への移行性が良いことが確認されており、感染性膵壊死発症率及び膵以外の感染症発症率にもMEPMとIPM/CSには明らかな差がなく、同等の効果を示すことが報告されている。また、2003年より日本において発行されている、急性膵炎に関する診療ガイドラインにおいても、広域スペクトルのMEPM及びIPM/CSの投与が推奨されてい

る。それゆえ、本研究の結果は、高齢者における重症急性膵炎において診療ガイドラインに沿った抗菌薬投与が行われている事を示唆していると考えられる。しかしながら、重症急性膵炎では、抗菌薬の平均投与期間が軽症例に比べ有意に長く、投与された抗菌薬の種類・数においては、多くの症例で複数の種類の抗菌薬の投与が行われていた。本研究では、重症例において、重度の併存症を持つ割合が軽症に比べ有意に高く、そのため、高齢者の重症例では極めて集学的な全身管理及び集中治療が必要とされ、長期間及び多数の種類の抗菌薬投与につながったものと思われる。さらに、5種類以上の抗菌薬が投与された場合の入院中死亡率は52.6%と著明に高く、それゆえ本研究は、高齢者の重症急性膵炎に対する抗菌薬治療の難しさをも反映しているものと思われる。しかしながら、今後DPCデータを用いて抗菌薬治療の内容と患者の予後を適時モニタリングすることにより、重症急性膵炎における抗菌薬治療の現状を示したエビデンスを集積していくことが可能である。そして、得られたエビデンスは、有効な抗菌薬投与を確立するための情報として診療ガイドラインの改訂や実際に行われている日常診療に反映され、高齢者重症急性膵炎の予後のさらなる改善が期待されうると考えられる。

E. 結論

高齢者における重症急性膵炎では、診療ガイドラインに沿った抗菌薬投与が行われていたが、多くの症例で複数の種類の抗菌薬投与が行われており、特に多数の種類の抗菌薬投与が必要とされる症例では死亡率が高く、高齢者重症急性膵炎に対する抗菌薬治療の難しさが示唆された。しかしながら、今後、抗菌薬治療の内容と患者の予後を適時モニタリングすることにより、有効な抗菌薬投与を確立するための有益な情報がもたらされる事が期待される。

F. 参考文献

1. Hirota M, Takada T, Kitamura N, Ito T, Hirata K, Yoshida M, et al. Fundamental and intensive care of acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pan-

creat Sci. 2010; 17: 45-52.

2. 急性膵炎診療ガイドライン 2010改訂出版委員会. 急性膵炎診療ガイドライン 2010(第3版). 東京:金原出版, 2010.
3. また本研究は、雑誌『膵臓』に掲載予定である.
村田篤彦, 松田晋哉. DPC データから見た高齢者重症急性膵炎における抗菌薬治療の現状. 膵臓(In press)

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