

- 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

Fujita, 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. *膵臓* 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，渡邊 出，鈴木秀一，小野寺睦雄，都築通孝，福地正仁，有嶋拓郎，高橋英夫，武澤 純。急性膵炎(ガイドラインをふまえて)。消化器外科 2008; 31: 481-489。
- 2) 平田公一，真弓俊彦，吉田雅博，関本美穂，木村康利，高田忠敬。「急性膵炎診療ガイドライン」改訂第2版—改訂の要点とその解説・問題点—。臨床消化器内科 2008; 23: 1395-1405。
- 3) 真弓俊彦，渡邊 出，有嶋拓郎，小野寺睦雄，高橋英夫，武澤 純，高田忠敬，平田公一，吉田雅博，ガイドライン作成ワーキンググループ。改訂された「急性膵炎の診療ガイドライン」ガイドライン再版に際し

て浮かび上がった問題点。腹部救急医学会雑誌 2008; 28: 551-555。

- 4) 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。重症急性膵炎患者へのアプローチ治療 2008; 90: 2538-2544。
- 5) 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。急性膵炎による生体侵襲救急・集中治療 2008; 20: 1149-1154。
- 6) 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。エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン。救急医学 2008; 32: 1201-1207。
- 7) 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。日本腹部救急医学会雑誌 2009; 29: 499-503。
- 8) 真弓俊彦，吉田雅博，平田公一，高田忠敬ガイドライン再版に際して浮かび上がった問題点。日本腹部救急医学会雑誌 2009; 29: 551-555。
- 9) 横江正道，真弓俊彦，林 克己。実地臨床における急性膵炎改訂重症度判定基準の検討。膵臓 2009; 24: 140-146。
- 10) 平田公一，真弓俊彦，吉田雅博，信岡隆幸，亀嶋秀和，成田 茜，木村康利，高田忠敬。急性膵炎の治療方針。外科治療 2009; 101: 359-367。
- 11) 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。急性膵炎の治療と維持療法。外科治療 2009; 100: 368-374。
- 12) 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 2009; 33: 1378-1382。
- 13) 真弓俊彦，吉田雅博，平田公一，高田忠敬。急性膵炎の診療ガイドライン。現代医学 2009; 57: 157-160。
- 14) 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。東京。金原出版。2009。

- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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 of 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 of 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

急性膵炎重症化と血漿 ADAMTS13活性

研究報告者 植村正人 奈良県立医科大学第3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3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(SAP)は、膵臓の著しい炎症と全身性炎症反応症候群から高率に多臓器不全を来たす予後不良な疾患である。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。今回、SAP および内視鏡的逆行性胆道膵管造影(ERCP)前後における血漿 ADAMTS13活性の動態を検討した。

血漿 ADAMTS13活性は、SAP 早期に健常者の 1/3 に低下し、死亡例では10%程度にまで著減するが、生存例では徐々に上昇する。この際、ADAMTS13活性が低いほど APACHE II スコアは高く、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。発症早期の ADAMTS13活性は、血漿エンドトキシンならびに顆粒球エラスターゼが高いほど、低値を示した。UL-VWFM は、ADAMTS13活性著減、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。日本人の ADAMTS13遺伝子多型である P475S(1423C>T)のヘテロ変異は、SAP12 症例中3例(25%)と健常人(9.5%)に比し高い傾向にあった。なお、Perfusion CT により広範囲膵壊死を認めた例の ADAMTS13活性は低値であった。

ERCP 後に SAP を発症した例の ADAMTS13活性は、ERCP 後翌日には半減した(50%→24%)。胆管閉塞による胆管炎併発例では、増加した VWF 抗原は再開通後低下した。ERCP 後、ADAMTS13活性が前値の15%以上低下した群は非低下群に比し、ERCP 前の VWF 抗原が高値であった。

以上より、ADAMTS13活性は、SAP 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^{1,2)}。また、ERCP 後の ADAMTS13活性の動態は、膵炎ならびに胆管炎等による急性炎症性反応の消長と関連する可能性がある。

A. 研究目的

重症急性膵炎(SAP)は、膵臓の著しい炎症と全身性炎症反応症候群(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)から高率に多臓器不全を来た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^{3~7)}。急性膵炎重症化の機序として、血管透過性亢進による hypovolemic shock、膵実質細胞・血管内皮細胞に不可逆的な障害をもたらすフリーラジカル、炎症性サイトカイン、disseminated in-

travascular coagulation (DIC) 等の凝固線溶異常などの関与が考えられてきた^{2~4)}が、近年、発症早期に膵のみならず腹腔内動脈の攣縮などの臓器微小循環障害が出現しており、これが急性膵炎重症化と密に関連する可能性が論じられている^{3~7)}。

ADAMTS13は、血小板と最も反応性に富む超高分子量 V10WF マルチマー(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^{8,9)}であることが明らかにされ脚光を浴びて以来、臓器微小循環障害の観点から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ぎ^{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^{1,2,13)}。

そこで、本研究では急性膵炎の発症・進展および重症化におけるADAMTS13活性の意義を明らかにするために以下の3点を検討した。

1. SAPにおける血漿ADAMTS13活性の動態とその臨床的意義

SAP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明らかにする(平成21年度)と共に、本酵素活性と密に関連する血漿サイトカイン、エンドトキシン、顆粒球エラスターゼ(polymorphonuclear elastase, PMNE)の推移を検討した(平成22年度)。また、日本人のADAMTS13遺伝子多型として発見され、血栓性疾患との関連で注目されているP475S変異(1423C>T)¹⁶⁾の有無について検討を加えた(平成22年度)。

2. SAPにおけるperfusion CT像と血漿ADAMTS13活性の動態

Perfusion CTはSAPにおける膵虚血を早期に評価し得ることが報告され臨床応用されつつある¹⁷⁾。今回、少数例ではあるが、perfusion CT像とADAMTS13活性の推移を検討した(平成22年度)。

3. 内視鏡的逆行性胆道膵管造影(ERCP)前後における血漿ADAMTS13活性の動態

ERCP関連膵炎もSAPの成因の一つとして重要視されている。そこで、ERCP施行前後の血漿ADAMTS13活性を測定し、ERCP後膵炎との関連を検討した(平成22年度)。

B. 研究方法

1. SAPにおける血漿ADAMTS13活性の動態とその臨床的意義

対象は平成21年度と同一症例であり厚生省急性膵炎重症度判定基準¹⁸⁾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)²⁾。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。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¹⁹⁾を11例、CHDFを3例、膵壊死組織除去術を4例に施行している。

血漿ADAMTS13活性はADAMTS13-act-ELISA²⁰⁾、血漿VWF抗原(Dako, Kyoto, Japan)、血漿IL-6、IL-8、TNF α 濃度(Bio-Source International, Camarillo, CA, USA)および血漿PMNE(Human PMN elastase ELISA Kit, Bender Medsystems)はELISAにて測定した。血漿UL-VWFMはvertical SDS-1.0% agarose gel electrophoresis²⁾を用いて解析した。血漿Etはchromogenic substrate assay (Toxicolor LS-50M Kit, Seikagaku Kogyo Co., Tokyo, Japan)により測定した^{21,22)}。この際、血漿を0.02% Triton X-100と混和後、内因性Etに対するインヒビターを除去する為に、70度、10分間過熱処理後にkinetics analysisにて測定した。P475S遺伝子多型(1423C>T)は、保存血液からDNAを抽出し、12番目のexonをPCRで増幅した後、制限酵素(RSA1)で切断し、電気泳動にて確認した

2. SAPにおけるperfusion CT像と血漿ADAMTS13活性の動態

SAP2例において、発症48時間以内と2週間後の2度、Perfusion CTを施行し、血漿ADAMTS13活性の推移を検討した。Perfusion CTは本調査研究班の「急性膵炎重症度評価におけるperfusion CTの有用性に関する多施設研究²³⁾」に準じて施行した。

3. ERCP前後における血漿ADAMTS13活性の動態

ERCP施行22例を対象に、ERCP施行前、施行3時間、翌朝に血漿ADAMTS13活性を測定し、ERCP後膵炎との関連を検討した。

(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

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 ($\times 10^4$ / 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 ⁱ 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	+	—

^a Balthazar による(A~Eの5段階でEが最も重篤, Radiology 1990; 174: 331-6.); ^b Knaus による(0~71までスコア一化し71が最も重篤, Crit Care Med 1985; 13: 818-29.); ^c Vincent による(0~24にスコア一化し24が最も重篤, Care Med 1996; 22: 707-10.); ^d Taylor による(0~8にスコア一化し8が最も重篤. 5以上がDICに合致, Thromb Haemost 2001; 86: 1327-30.); ^e 正常範囲(<0.2 mg/dl); ^f alcoholic liver cirrhosis; ^g cryptogenic cirrhosis; ^h hepatitis C virus-related chronic hepatitis; ⁱ non-survivors; ^j continuous 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.

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。また、P475S 遺伝子多型の有無については本学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査(受付番号65, 平成21年8月25日承認)の許可を得ている。

C. 研究結果

1. SAPにおける血漿ADAMTS13活性の動態とその臨床的意義

健常人の血漿ADAMTS13活性(平均)は99%(n=56)であった。ADAMTS13活性は、SAP生存例では入院第2病日に最低値(32%)に達した後、徐々に回復したが、死亡例では第1~2病日に10%~15%と著減した(図1A)²⁾。発症48時間以内のADAMTS13活性の最低値は健常人に比して低値(図1B①), VWF抗原は高値(図1B②)を示し、結果としてVWF抗原/ADAMTS13活性比は著明に上昇した(図1B③)。死亡例の2例はADAMTS13活性が最も低く、VWF抗原が高値で、VWF抗原/ADAMTS13活性比は最も高値であった。なお、ADAMTS13に対するinhibitorは検出されなかった。発症48時間以内のADAMTS13活性

最低値は、同時期のAPACHEIIスコアと負の相関関係(図1C)にあり、多臓器不全の指標であるSOFAスコア高値群は低値群に比してADAMTS13活性は低値であった。一方、発症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、ADAMTS13活性はIL-6およびIL-8と負の相関関係にあった²⁾。

UL-VWFMは13例中7例に検出し得た²⁾。UL-VWFMは死亡例の2例ではSAP発症早期に検出され、生存例では入院第1~16病日まで検出されたが、necrosectomyを含む集学的治療により回復傾向にある第22病日には消失した。一方、多臓器不全非合併例では、UL-VWFMは検出されなかった。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、VWF抗原は高値を示し、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²⁾。

血漿Etは、入院第1~2病日では65 pg/ml~88 pg/mlと健常人(<10 pg/ml)に比し有意に高値を示した。以後、壊死性膵炎非合併生存例では徐々に低下したが、壊死性膵炎合併3例では、第5~第7病日にかけてさらに上昇

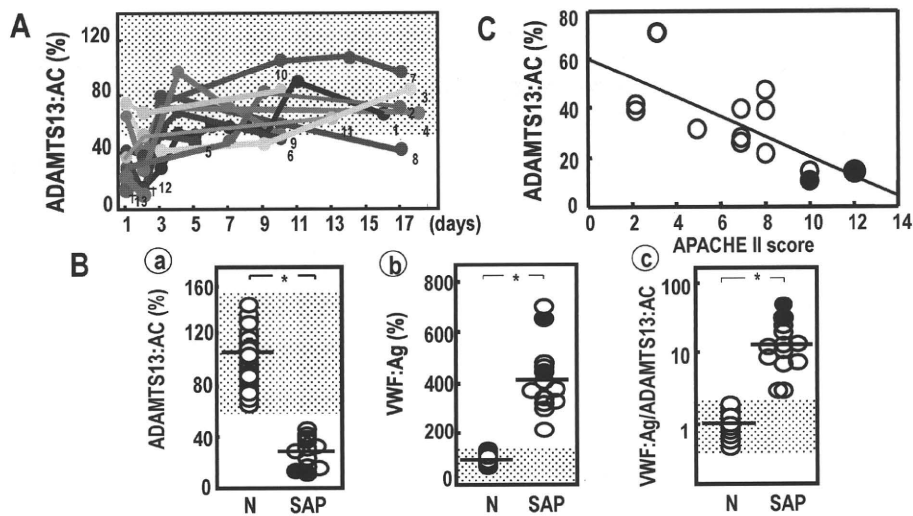


図1 重症急性膵炎における血漿 ADAMTS13活性と VWF 抗原

(A) 重症急性膵炎(SAP)における血漿 ADAMTS13活性の推移。斜線部は正常範囲を示す。+ = 死亡例。血漿 ADAMTS13活性は SAP 生存例では第2病日に最低値に達した後、徐々に回復したが、死亡例では第1~2病日に著減した。(B) 入院48時間以内の ADAMTS13活性の最低値は著減し、VWF 抗原の最高値は増加する結果、VWF 抗原/ADAMTS13活性比は正常1.0に比し20.8と著増した。(C) ADAMTS13活性の低下は APACHE-IIスコアの上昇と密に関連した($r = -0.750$, $p < 0.005$)。N = 健常人, SAP = 重症急性膵炎。* $p < 0.001$ 。○ = 生存例, ● = 死亡例(文献2を改変)

し、回復期の第14病日に20 pg/ml 前後にまで低下した。死亡例の1例では第1病日37 pg/ml, 第2病日462 pg/ml, もう1例は第1病日51 pg/ml と高値を示した。Et 濃度が50 pg/ml 以上の高値を示した群はそれ以下の群に比して、ADAMTS13活性は低値であり(22% vs. 43%, $p < 0.05$)、Et 濃度は VWF 抗原/ADAMTS13 活性比と正の相関関係にあった($r = 0.732$, $p < 0.005$)。

血漿 PMNE 濃度は、入院第1~2病日109 ng/ml~222 ng/ml と健常者(37 ng/ml)に比し3~7倍高値を示した。死亡例2例の PMNE 濃度は、第1病日226 ng/ml, 116 ng/ml と高値であった。Necrosectomy 施行例は非施行例に比し、第2病日 PMNE 濃度は高値(267 ng/ml vs. 86 ng/ml, $p < 0.05$)であり、多臓器不全合併例は非合併例に比し、第1, 第2病日 PMNE 濃度は高い傾向にあった。第1病日の PMNE 濃度は ADAMTS13 活性と負の相関($r = -0.648$, $p < 0.02$)、VWF/ADAMTS13 比と正の相関($r = 0.663$, $p < 0.02$)、IL-6, IL-8 と正の相関関係にあった。

P475S のヘテロ変異は SAP12症例中3症例(25%)にみられ、健常人(9.5%)に比し高頻度の傾向にあった。

2. SAP における perfusion CT 像と血漿 ADAMTS13活性の動態

死亡例の1例は、76歳男性。胆石性急性膵炎にて某病院入院(図2)。腹部 CT で膵腫大、腹水の増強を認めた為、発症4日後当院緊急入院。造影 CT にて膵は腫大し、頭部から尾部に亘る造影不良域と腎下極以遠に達する腹水が認められた。膵 perfusion CT では50%以上の壊死領域を認めた。重症度判定基準の予後因子4点、CT grade 4, APACHE II スコア19点であった。CHDF, 抗生物質と膵酵素阻害剤の動注療法を開始したが、翌日、肺水腫出現し、人工呼吸管理となる。abdominal compartment syndrome に対し減圧術を施行したが、腎不全、呼吸不全の改善なく、入院18病日に死亡した。ADAMTS13活性は、入院時21%と低値を示し、第3病日に29%と軽度上昇したが、以後11%~19%の低値を持続した。VWF 抗原は入院時378%と高値を示し、第7病日に648%にまで上昇、以後300%前後を推移した(図2)。

生存例の1例は、46歳、男性。アルコール性急性膵炎にて某病院入院。予後因子0点、腹部 CT grade 3(膵体尾部の造影不領域、腎下極に達する炎症の波及)を呈した為、当院緊急入院。膵 perfusion CT では壊死領域はほとん

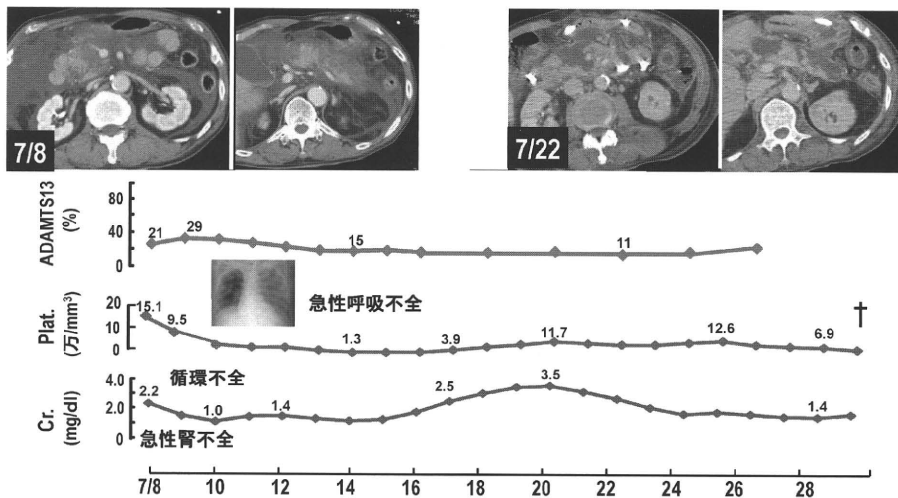


図2 重症急性膵炎における血漿 ADAMTS13活性の推移

76歳男性，急性膵炎にて某病院入院．膵腫大と腹水の増強を認めた為，発症4日後当院緊急入院．造影CTにて膵は腫大し，頭部から尾部に亘る造影不良域と腎下極以遠に達する腹水が認められた．膵 perfusion CT では50%以上の壊死領域を認めた．CHDF，抗生物質と膵酵素阻害剤の動注療法を開始したが，翌日，肺水腫出現し，人工呼吸管理となる．しかし，腎不全，呼吸不全の改善なく，第18病日に死亡．ADAMTS13活性は，入院時21%，第3病日に29%と軽度上昇したが，以後11%～19%の低値を持続した．

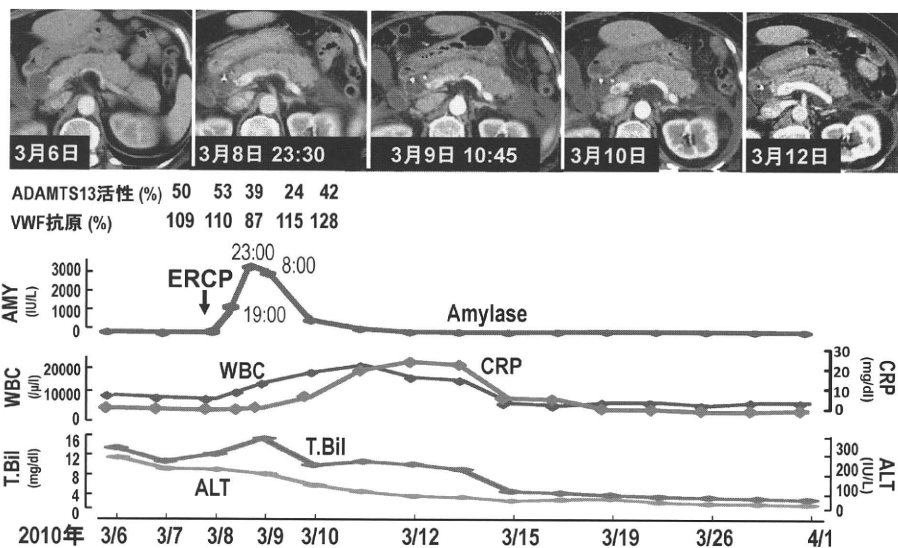


図3 ERCP後膵炎発症例におけるADAMTS13活性の推移

67歳，女性，下部胆管癌．来院時黄疸(T.Bil 12.7 mg/dl)，肝機能障害(AST 76 IU/L, ALT 248 IU/L, ALP 2187 IU/L)を認め，ERBDを施行した(所要時間30分)．ADAMTS13活性は，ERCP前50%，後3時間53%と著変なかったが，ERCP後7時間では39%と低下し，翌朝には24%と半減した

ど認められなかった．膵酵素阻害剤，抗生物質等の静注療法にて，徐々に改善し，第11病日に退院．ADAMTS13活性は入院時43%，翌日には85%と上昇，以後84%～118%を推移した．VWF抗原は，入院時142%，翌日253%と軽度増加したが，以後133%から111%にまで低下した．

3. ERCP前後における血漿ADAMTS13活性の動態

SAPを発症した1例は67歳，女性，下部胆

管癌であり，来院時黄疸(T.Bil 12.7 mg/dl)，肝機能障害(AST 76 IU/L, ALT 248 IU/L, ALP 2187 IU/L)を認め，ERBD施行例(所要時間30分)であった(図3)．ADAMTS13活性は，ERCP前50%，後3h 53%と著変なかったが，ERCP後7hでは39%と低下し，翌朝には24%と半減した(図3)．胆管閉塞による胆管炎併発例の2例では，増加したVWF抗原は再開通後低下した(311%→232%→101%，333%→346%→116%)．ERCP後ADAMTS13活性

が前値の15%以上低下した群(n=9)は非低下群(n=13)に比し、ERCP 前のVWFが高値であった(179% vs. 92%)。

D. 考察

SAPにおける血漿ADAMTS13活性の動態とその臨床的意義に関して、ADAMTS13活性はSAP早期には健常者の1/3に低下し、死亡例では10%程度にまで著減するが、生存例では徐々に上昇した(図1A)。この際、ADAMTS13活性が低いほどAPACHE IIスコアは高く(図1C)、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は病態の推移と密に関連しており、死亡例の2例ではSAP発症早期に検出され、生存例では入院第1~16病日まで検出されたが、回復傾向にある第22病日には消失した。そして、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、VWF抗原は高値を示し、IL-8濃度は高値、血清Ca濃度およびBase-Excessは低値であった²⁾。これらの結果は、血漿ADAMTS13活性の低下、VWF抗原の増加ならびにUL-VWFMの出現は、SAPの重症度ならびに多臓器不全の進展と密に関連し、SAPの予後の指標のみならず、血小板過凝集による微小循環障害、易血栓形成機序を介してSAP発症の一要因となる可能性を示唆している。

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、重症化を引き起こすと考えられており、その機序として凝固・線溶系の異常が注目されている^{2~7)}。今回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²⁾。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^{8,9)}。事実、急性膵炎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、発症早期から膵のみならず、大腸、肝臓、肺等、全身諸臓器に微小循環障害が観察されており⁷⁾、これらは我々の仮説を支持する

ものである。今後、血漿ADAMTS13活性著減例のSAPにおいて、血小板血栓の有無を検証していく必要があるだろう。

SAPにおける血漿ADAMTS13活性低下の機序は未だ不明であるが、今回ADAMTS13に対するインヒビターは検出されなかった²⁾。現在まで急性膵炎におけるADAMTS13活性を測定した報告によると、急性膵炎経過中TTPを発症した14例中3例のみにinhibitorが検出され、残り11例にインヒビターは検出されておらず^{13,24~26)}、本酵素活性低下機序としてinhibitorの関与は少ないようである。現在の所、過剰に産生されたUL-VWFMを切断するためのADAMTS13の消費^{8~11)}が本酵素活性を低下させる一要因と考えられる。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²⁷⁾、IL-8、TNF α などの炎症性サイトカイン²⁸⁾によってもたらされる可能性がある。また、*in vitro*においてIL-6はADAMTS13活性を低下させることが報告²⁸⁾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^{11,28)}。我々の症例でも、IL-6およびIL-8濃度が高い程、血漿ADAMTS13活性は低値を示し、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。

従来より、急性膵炎患者の重症化にEt血症の関与が示唆されている^{29,30)}。急性膵炎の40~66%に血中Etが検出され、多臓器不全合併例では非合併例に比し、より高率にEt血症が検出されるという²⁹⁾。また、経過中、抗Et抗体の力価が低下する例では、多臓器不全がより高度で、予後不良という成績が出されている³⁰⁾。今回、検討したSAPの血漿Etは、発症早期に健常人の6~10倍高値であり、壊死性膵炎非合併生存例では徐々に低下したが、壊死性膵炎合併例ではさらに上昇し、回復期に健常者の2倍程度にまで低下した。死亡例の2例では著明な高値を示した。この際、Et濃度が50 pg/ml以上の群はそれ以下の群に比して、ADAMTS13活性は低値であり、Et濃度が高いほど、VWF抗原/ADAMTS13活性比が高値

を示した。これらの結果は、SAP 発症早期にみられる高度な Et 血症は、ADAMTS13活性の低下と関連し膵炎の重症化に関わっている可能性を示唆している。

急性膵炎における Et 血症の機序として bacterial translocation が重要視されており、発症早期における腸管透過性の亢進の程度が血中 Et の上昇ならびに多臓器不全発症と密に関連すると報告されている³¹⁾。Et は好中球、単球など種々の細胞を活性化し、炎症性サイトカイン、活性酸素などの多くの液性活性因子の産生を誘導することにより、重症感染症における病態形成の中心的な役割を担っている³²⁾。Et は血管内皮細胞からの VWF の放出を増加させること³³⁾、全身炎症性反応と関連した ADAMTS13 活性の低下は血漿中の UL-VWFM の形成を促すこと¹¹⁾、さらに健常ボランティアに Et を静注すると、急性炎症反応が惹起され、血漿 ADAMTS13 活性の低下と共に UL-VWFM が出現すること³⁴⁾が確認されている。これらの報告は我々の成績を支持するものであるが、今後 Et による ADAMTS13 活性低下の機序をサイトカインとの関連のもとにさらに検討していく必要がある。

一方、Et 等により誘導されたサイトカインは全身諸臓器へ好中球の集積と活性化をもたらす過剰の PMNE を分泌させる^{35),36)}。血中 PMNE は急性膵炎重症化の予知マーカーとしても注目されており、発症早期(第 1~2 病日)の血中 PMNE 上昇の程度により軽症膵炎と合併症を伴う重症膵炎との鑑別が可能であるという^{35),36)}。今回、血漿 PMNE 濃度は、入院第 1~2 病日には健常者に比し 3~7 倍高値を示した。この際、Necrosectomy 施行例は非施行例に比し、第 2 病日 PMNE はより高値を示し、多臓器不全合併例は非合併例に比し、第 1~2 病日の PMNE は高い傾向にあった。発症早期の PMNE が高い程、ADAMTS13 活性は低値を示し、IL-6, IL-8 は高値であった。これらの結果は、SAP 発症早期の PMNE 濃度は炎症性サイトカインの上昇と相俟って増加し、ADAMTS13 活性の低下と関連することを示唆している。最近、ADAMTS13 はトロンビン、

プラスミン、PMNE によって分断されることが判明してきている³⁷⁾が、SAP の際、ADAMTS13 分子がこれらプロテアーゼによりどのような修飾を受けているか否か今後検討していく必要がある。

ところで、日本人の ADAMTS13 遺伝子多型として発見され、血栓性疾患との関連で注目されている P475S 変異(1423C>T)¹⁶⁾について検討した結果、P475S のヘテロ変異が、SAP12 症例中 3 症例(25%)にみられ、日本人の一般健常人(9.5%)¹⁶⁾に比し高頻度の傾向にあった。この変異は欧米人では全く認められず、アジア人特有の変異と考えられる点は興味深い³⁸⁾。また、Hela 細胞を用いた P475S の発現実験を行った際、ADAMTS13 は培養上清に分泌されるが、その酵素活性は尿素存在下に測定する VWFM アッセイでは著しい低活性を示す¹⁶⁾。従って、今回 SAP12 例中 P475S 変異を検出し得た 3 例では、膵炎がより重症化しやすい素因をもっている可能性があり、今後多数例での検討を要する。

SAP における perfusion CT 像と血漿 ADAMTS13 活性の動態との関連について、入院時 perfusion CT において膵壊死が 50% 以上であった死亡例の ADAMTS13 活性は、入院時 21% と著減し、第 3 病日に 29% と軽度上昇したが、以後 11%~19% の低値を持続した(図 2)。一方、膵 perfusion CT で壊死領域がほとんど認められなかった生存例の ADAMTS13 活性は入院時 43%、翌日には 85% と上昇、以後 84%~118% を推移した。今回、少数例の検討ではあるが、血漿 ADAMTS13 活性は膵壊死領域の程度、重症度と関連する可能性が示唆され、今後さらに検討を要する。

急性膵炎の成因は平成 21 年度の全国調査によるとアルコール性が最も多く(32.8%)、次いで胆石(25.6%)、特発性(17.9%)、慢性膵炎(5.5%)、診断的 ERCP(3.3%)、内視鏡的乳頭処置(2.0%)の順であり、ERCP 関連膵炎の発症頻度は決して低率ではない³⁹⁾。ERCP 関連膵炎の早期診断として、最近 ERCP3 時間急性膵炎臨床診断暫定基準案が設けられており、ERCP 後 3 時間以内の上腹部自発痛と圧痛の

出現，血中膵酵素の上昇（正常値の5倍以上），翌日膵に急性膵炎に伴う画像異常があることなどが提唱されている⁴⁰⁾．そこで，今回 ERCP 前，3 時間，翌朝の3点で血漿 ADAMTS13 を測定した結果，ERCP 後に SAP を発症した1例の ADAMTS13 活性は，ERCP 前50%，後3h 53%と著変なかったが，ERCP 後7h では39%と低下し，翌朝には24%と半減した(図3)．胆管閉塞による胆管炎併発例では，増加した VWF 抗原は再開通後に低下した．また，ERCP 後，ADAMTS13 活性が前値の15%以上低下した群は非低下群に比し，ERCP 前の VWF が約2倍高値であった．これらの結果は，ADAMTS13 活性と本酵素の基質である VWF 抗原の推移は，ERCP 後膵炎の発症・進展ならびに ERCP 前後の急性炎症性反応の程度と関連する可能性を示唆している．ERCP 関連膵炎の発症要因として，膵管内圧の上昇，トリプシンの活性化が重要視されている⁴¹⁾．患者因子としては年齢，乳頭機能不全，ERCP 後膵炎の既往，技術因子としては2回以上の膵管造影，副乳頭切開術，術者に初心者が含まれるなどが列記されている⁴²⁾ が，ADAMTS13 活性の推移が ERCP 関連膵炎の発症の早期診断，病態把握に有用か否か，今後さらに検討する必要がある．

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・基質の不均衡は，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．この際，発症早期の血漿 ADAMTS13 活性の低下は，サイトカイン血症と共に，エンドトキシン血症ならびに PMNE の上昇と密に関連している可能性がある．ADAMTS13 遺伝子多型である P475S のヘテロ変異は，SAP の約 1/4 に検出され，今後 SAP 発症素因との関連を解析していく必要がある．ERCP 後の ADAMTS13 活性の推移は，膵炎ならびに胆管炎等による急性炎症性反応の消長と関連する可

能性が示唆された．

F. 参考文献

1. 植村 正人. 重症急性膵炎における ADAMTS13 活性の動態とその臨床的意義. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業 難治性膵疾患に関する調査研究(研究代表者 下瀬川 徹). 平成21年度 総括・総合研究報告書 2010; p114-22.
2. 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.
3. 廣田昌彦. I. 急性膵炎 2. 成因と病態 日本内科学会雑誌 2010; 99: 9-14.
4. Otsuki M, Hirota M, Arata S, et al. Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Consensus of primary care in acute pancreatitis in Japan. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 3314-23.
5. Al Mofleh IA. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 675-84.
6. Cuthbertson CM, Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93: 518-530.
7. Foitzik T, Eibl G, Hotz B, et al. Persistent multiple organ microcirculatory disorders in severe acute pancreatitis: experimental findings and clinical implications. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 130-8.
8. Moake JL Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002; 347: 589-99.
9. 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.

10. Uemura M, Fujimura Y, Ko S, Matsumoto M, Nakajima Y, Fukui H. Pivotal role of ADAMTS13 function in liver diseases. *Int J Hematol.* 2010; 91: 20–29.
11. Claus RA, Bockmeyer CL, Sossdorf M, Lösche W. The balance between von-Willebrand factor and its cleaving protease ADAMTS13: biomarker in systemic inflammation and development of organ failure? *Curr Mol Med* 2010; 10: 236–248.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Kokame K, Matsumoto M, Soejima K, Yagi H, Ishizashi H, Funato M, Tamai H, Konno M, Kamide K, Kawano Y, Miyata T, Fujimura Y. Mutations and common polymorphisms in ADAMTS13 gene responsible for von Willebrand factor-cleaving protease activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 11902–11907.
17. 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.
18. 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.
19. Takeda K. Antiproteases in the treatment of acute necrotizing pancreatitis: continuous regional arterial infusion. *JOP* 2007; 8(4 Suppl): 526–32.
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. Obayashi T. Addition of perchloric acid to blood samples for colorimetric limulus test using chromogenic substrate: Comparison with conventional procedures and clinical applications. *J Lab Clin Med* 1984; 104: 321–330.
22. Obayashi T, Tamura H, Tanaka S, Ohki M, Takahashi S, Arai M, Masuda M, Kawai T. A new chromogenic endotoxin-specific assay using recombinant limulus coagulation enzymes and its clinical applications. *Clinica Clinica Acta* 1985; 149: 55–65.
23. 武田和憲, 片岡慶正, 竹山宣典, 廣田昌彦, 多田真輔, 辻喜久, 木村憲治, 桐山勢生, 古谷智規, 下瀬川 徹. 急性膵炎重症化の早期予知としての perfusion CT の有用性の検討—特に膵 perfusion CT 施行時の被曝線量の低減について—厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業 難治性膵疾患に関する調査研究(研究代表者 下瀬川 徹)平成21年度 総括・分担研究報告書 2010, p52–54.
24. Ruiz J, Koduri PR, Valdivieso M, Shah PC. Refractory post-pancreatitis thrombotic thrombocytopenic purpura: response to rituximab. *Ann Hematol* 2005, 84: 267–268.
25. Bergmann IP, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Peter HJ, Schieman U. Acute pancreatitis and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J*