

感染性膵壊死に対する低侵襲治療に関する検討と指針作成

研究報告者 佐田尚宏 自治医科大学消化器・一般外科，鏡視下手術部 教授

共同研究者

伊佐地秀司（三重大学大学院肝胆膵移植外科学），糸井隆夫（東京医科大学消化器内科）
木原康之（北九州総合病院内科），武田和憲（国立病院機構仙台医療センター外科）
竹山宜典（近畿大学医学部外科学），真弓俊彦（一宮市立市民病院診療局救命救急センター）
桐山勢生（大垣市民病院消化器内科），安田一朗（岐阜大学医学部附属病院第一内科）
兼田裕司（自治医科大学消化器・一般外科）

【研究要旨】

感染性膵壊死は重症急性膵炎の重要な合併症で，適切に対応されないと予後不良となる病態である．感染性膵壊死に対する明確な治療適応基準は規定されておらず，近年報告されている内視鏡的治療，腹腔鏡治療を含め，治療指針を作成することは重要な課題である．今回，感染性膵壊死およびその類似病態（膵膿瘍，感染性膵嚢胞）を Walled-off pancreatic necrosis (WOPN) の概念を中心に定義し，感染性膵壊死の治療適応基準，低侵襲治療法を中心とした治療法選択基準について検討するための Working Group を組織した．今後，現在まで報告された論文をもとに治療指針(ガイドライン)を作成することを計画した．

A. 研究目的

感染性膵壊死は，重症急性膵炎の予後を左右する重要な合併症で，適切な対応が必要となる．感染性膵壊死に対する明確な治療適応基準は規定されておらず，治療法選択に苦慮する症例も少なくない．近年感染性膵壊死に対する内視鏡的治療，腹腔鏡治療などの低侵襲治療法が報告されるようになってきたが，その位置づけはいまだ明確ではない．感染性膵壊死およびその類似病態について，1992年国際シンポジウムにより作成された Atlanta 分類¹⁾では，acute fluid collection, pancreatic necrosis, acute pseudocyst, pancreatic abscess の4者に分類しているが，実臨床ではそれぞれの病態の鑑別が十分に行えないことが指摘され，pancreatic abscess の用語を廃止し，walled-off pancreatic necrosis (WOPN) を新たに定義する改訂が予定されている．本研究では感染性膵壊死の治療を WOPN の概念を中心に定義づけ，低侵襲治療法を中心とした適応基準，治療法選択基準について検討し，治療指針(ガイドライン)作成を目的とする．

B. 研究方法

感染性膵壊死に対する低侵襲治療に関する検討と指針作成のための Working Group (WG) を組織した．その第1回検討会を2011年12月23日に開催し，感染性膵壊死治療の現状と今後の活動方針について議論した．

C. 研究結果

開催した WG 検討会で，今後以下の問題点を指摘し，それぞれ今後の活動方針を決定した．

1. 感染性病態の定義

今後改訂が予定されている Atlanta 分類を参考にして，以下の病態の画像的要素も含めた定義を明確にする．

- ① 感染性膵壊死
- ② Walled-off pancreatic necrosis (WOPN)
- ③ 膵膿瘍
- ④ 感染性膵嚢胞

2. 感染性膵壊死の診断

CT, (MRI)での診断基準を作成する．

3. 治療の対象となる病態

臍仮性嚢胞は感染性臍壊死と病態が異なるため今回の対象から外し、検討対象疾患は感染性臍壊死に限定する。

4. 治療時期

治療時期は発症後4W以降(後期)にするべきとする報告が多い。

5. 治療方法

内視鏡的 Necrosectomy, 外科的 Necrosectomy の選択因子について検討する。到達経路により, ①経消化管的, ②経腹腔的(小切開を含む), ③経後腹膜腔, と分類し検討する。

以上の検討項目について, 他のガイドライン (Atlanta 分類¹⁾, 仮性臍嚢胞の内視鏡治療ガイドライン2009²⁾, 急性臍炎診療ガイドライン2010³⁾)との整合性を確認し, 現在までの報告(論文)をもとに治療指針(ガイドライン)の作成を計画した。

D. 考察

感染性臍壊死の診断・治療について, 急性臍炎診療ガイドライン2010ではCQ61-68まで8つのClinical Questionを設けている³⁾。「CQ65: 感染性臍壊死の治療方針は何か?」では, Statementとして「感染性臍壊死はインターベンション治療(手術, IVR, 内視鏡治療など)の適応である。(推奨度B)」「ただし全身状態が安定している場合は, 抗菌薬による保存的治療で経過観察することも可能である。(推奨度C1)」と記載されており, 「CQ66: 壊死性臍炎に対する手術はどの時期に行うのか?」に対しては「壊死性臍炎に対する早期手術は推奨されない。(推奨度D)」「手術(ネクロセクトミー)を行う場合は可能な限り後期に施行すべきである。(推奨度C1)」と述べられている。しかしその方法について「CQ67: 感染性臍壊死に対する適切なインターベンションは?」に対しては, 「感染性臍壊死に対して手術を行う場合はネクロセクトミーが推奨される。(推奨度A)」としているが, その方法, 特に低侵襲治療法については, 後腹膜アプローチ, CTガイド下経皮的アプローチ, 腹腔鏡下アプローチ, 内視鏡下経胃的アプローチなどの方法を紹介するにとどまり, その詳細な適応, 治療アル

ゴリズムの提示までは言及していない。

2000年代以降複数の施設で感染性臍壊死(もしくはWOPN)を経口内視鏡を用いて経胃的に drainage する内視鏡的 necrosectomy (EN)が開腹手術に代わる合併症率の低い低侵襲治療として導入されてきた。Haghshenasaskashani Aらのreviewによると, 1990年以降RCTの報告はないが10件のcase seriesがあり, 260例に対し1100回以上のENが施行され, 死亡率5%, 合併症率27%, 治療完遂率76%と報告している⁴⁾。またENについてWOPNを対象とした米国の多施設case seriesでは, 91%の奏効率, 死亡率5.8%, 最初の内視鏡的 necrosectomy が平均急性臍炎発症後63日目に行われ, 平均3回の治療が行われ治癒まで平均4.1か月と報告している⁵⁾。感染性臍壊死(もしくはWOPN)に対する低侵襲 intervention として後腹膜アプローチの32例のcase seriesが報告され, 32例に対して93回の後腹膜ルートでの necrosectomy を行い, 死亡率3.1%, 15件の合併症を報告している⁶⁾。腹腔鏡的アプローチについては報告されているcase seriesがENなどと比較して少ない。今後これらの結果を踏まえて, 低侵襲治療法を系統的に位置づける必要がある。

E. 結論

感染性臍壊死治療の現状を解析し, 今後低侵襲治療法を中心とした治療指針(ガイドライン)を作成する。

F. 参考文献

1. Bradely III EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, Arch Surg 1993; 128: 586-590.
2. 乾 和郎, 入澤篤志, 大原弘隆, 廣岡芳樹, 藤田直孝, 宮川宏之, 佐田尚宏, 下瀬川徹, 厚生労働省難治性臍疾患に関する調査研究班. 臍仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン 2009. 臍臓 2009; 24巻5号: 571-593.
3. 急性臍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]．東京都．金原出版．2011; 1-160.

4. Haghshenas Kashani A, Laurence JM, Kwan V, et al. Endoscopic necrosectomy of pancreatic necrosis: a systematic review. Surg Endosc 25 (12): 3724-30, 2011
5. Ahmad HA, Samarasam I, Hamdorf JM. Minimally invasive retroperitoneal pancreatic necrosectomy. Pancreatology. 11(1): 52-6, 2011
6. Gardner TB, Coelho-Prabhu N, Gordon SR, et al. Direct endoscopic necrosectomy for the treatment of walled-off pancreatic necrosis: results from a multicenter U.S. series. Gastrointest Endosc 73(4): 718-26, 2011

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

急性膵炎の成因の定義に関する検討

研究報告者 木村 理 山形大学医学部外科学第一講座 教授

共同研究者

下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学），伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学・膵臓病学）
片岡慶正（大津市民病院，京都府立医科大学大学院消化器内科学），神澤輝実（東京都立駒込病院内科）
木原康之（北九州総合病院内科），杉山政則（杏林大学医学部消化器外科）
竹山宜典（近畿大学医学部外科学），真弓俊彦（一宮市立市民病院診療局救命救急センター）
明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター），五十嵐良典（東邦大学医学部内科学講座消化器内科）
桐山勢生（大垣市民病院消化器内科），佐藤晃彦（栗原市立栗原中央病院内科）
丸山勝也（国立病院機構久里浜アルコール症センター内科），正宗 淳（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

ガイドライン，臨床診断基準における成因の定義も時代の流れとともに変わっていくものである。急性膵炎の成因の定義に関するアンケート調査，文献的な検討から，成因の定義に関する問題点を抽出し，そこから考えられる現段階での方向性を示すことを目的とした。アルコール性慢性膵炎の急性増悪の成因は「アルコール性」か「慢性膵炎」かに関しては，文献的な検索結果，治療方針や予後を考慮する上でも「慢性膵炎」として分類する方がいいのではないかと考えている。アルコール性急性膵炎のアルコール量に関して，個人差が大きく明確な定義は難しいが啓蒙的な観点から「発症前の大量飲酒〔例〕80 g/日以上」，もしくは50 g/日以上継続した飲酒歴，また女性はこれより少ない飲酒量を一つの案として提案したい。

A. 研究目的

ガイドライン，臨床診断基準における成因の定義も時代の流れとともに変わっていくものである。難治性膵疾患に関する調査研究班の立場から急性膵炎の成因の定義に関わる重要な論文があればそれに基づき，成因の定義の更新作業を行っていく必要がある。今回，共同研究者へのアンケート調査，文献検索から成因の定義に関する問題点を明らかにし，一定の方向性を示すことを目的とした。

B. 研究方法

平成23年度 第1回研究報告会で議題に挙げられた急性膵炎の成因の定義に関わる検討項目（アルコール急性膵炎の定義，アルコール何g何年か，日本人と欧米人の人種差，性差，胆石性急性膵炎，特発性急性膵炎の定義）に関する見解，その他の成因の定義に関する問題点を明らかにする目的で，慢性膵炎/急性膵炎の成因

の定義に関する検討の共同研究者24名を中心に電子メールを利用してアンケート調査を施行した。

【アンケートの内容】

ガイドライン，臨床診断基準における成因の定義も時代の流れとともに変わっていくものであると考えられます。難治性膵疾患に関する調査研究班の立場から成因の定義の更新作業を行っていく必要があると考えられます。成因の定義に関わる重要な論文があればそれに基づき，もしそのような論文がなければ見識のある先生方のコンセンサスで成因の定義を決めて行かなくてはいけないと考えております。第1回の研究打ち合わせ会では，下記の項目を含む，いくつかの成因の定義に関する問題点を先生方に挙げて頂いております。これらの項目に関わる重要な論文等がございましたらお教え下さい。論文が無い場合は，先生方の率直な意見をお聞かせ頂ければと考えております。また，下記の

事項以外にも先生方が日常，成因の定義に関して考えている問題点などございましたら御教授下さい。御意見の中に，可能でございましたら現在のガイドライン等における成因の定義との相違点も明示して頂ければ幸いです。

- 閉塞性膵炎，自己免疫性膵炎を慢性膵炎から除外していいのか。

- アルコール性急性/慢性膵炎の定義，アルコール何g/日，何年か？

- 日本人と欧米人の人種差，性差

- アルコール性急性膵炎と慢性膵炎の急性増悪の鑑別

- 胆石性膵炎の定義

- 特発性膵炎の定義など

(倫理面への配慮)

本研究は，電子メールでのアンケート調査，文献検索から構成されており，倫理的な問題は無いと考えられる。

C. 研究結果

1. アンケート回収率

全体でアンケートの回収率は67% (16/24)であった。慢性膵炎に関しては全体の46% (11/24)の先生に回答を頂いた。

2. 急性膵炎の成因としての「慢性膵炎」の位置づけ

- 急性膵炎の診断基準で慢性膵炎の急性増悪は，急性膵炎に含めると定義されているが，その場合の成因は「慢性膵炎」とするべきか，あるいはアルコール性慢性膵炎の場合は「アルコール性」，特発性の場合は「特発性」とするべきか？

3. アルコール性急性膵炎と慢性膵炎の急性増悪の鑑別について

- 慢性膵炎の診断がついていて，急性膵炎の診断を満たす場合を慢性膵炎の急性増悪とする。慢性膵炎で腹痛が強い場合でも，膵に特異性の高い膵酵素の上昇，あるいは画像検査で急性膵炎に特徴的な所見がなければ慢性膵炎による疼痛と考える。アルコール性急性膵炎は，膵に慢性膵炎の画像所見あるいは機能低下がなく，急性膵炎の診断基準を満たし，アルコールの関与があれば診断してよい。

- 非常に鑑別が困難な場合がある。慢性膵炎の診断がついている人が急性膵炎を発症した場合は，慢性膵炎の急性増悪。その他は急性膵炎として考えている。

- 慢性膵炎の急性増悪は，急性膵炎と理解していた。急性膵炎を繰り返して慢性膵炎に移行していく症例もある。急性膵炎の発作も慢性膵炎の経過の一部と考えると慢性膵炎ということになる。臨床的には区別が難しい。

- 初回発作時には，両者の鑑別は難しい。アルコール慢性膵炎の急性増悪は飲酒時に多いため，区別は困難。

- アルコール性の急性膵炎は殆ど無く，慢性膵炎の急性増悪である。

4. アルコール性急性膵炎の飲酒量，期間に関して

【飲酒時期，量に関して】

- 初めての大量飲酒で急性膵炎を発症した症例を経験している。膵炎の発症にアルコールの関与があればアルコール性急性膵炎にしてよいのではないか。

- 発症直前の多飲歴(3合/日)。胆石など他の成因を認めない。

- 男性に比べ女性では，より少ない累積飲酒量で発症する。

- 3合以上。

【飲酒量，期間を定義するのは難しいとする回答】

- 1日の飲酒量×年数のアルコールの積算量で発症が規定される訳ではないと考えている。

- 個人差が非常に大きな疾患なので定義づけることは難しい。

- アルコールの摂取量に必ずしも関連しないと思われ，アルコール摂取を契機に生じた膵炎で，他の誘因を除外できるもの。

【その他の意見】

- アルコール性急性膵炎は，発症何日前までの大量飲酒が発症に関連するのかわかっていない。また，常習飲酒者と，習慣的に飲酒していない人で急性膵炎を惹起する飲酒量に，違いがあるのかも不明。

5. 胆石性急性膵炎の成因の定義に関して

- 急性膵炎診療において，成因の検索の意義と

しては、初診時にまず、胆石性膵炎を鑑別し緊急内視鏡検査の検討する必要があるので、胆石性膵炎の明確な定義(初診時に診断可能であること)は臨床上非常に重要である。

- 厚生労働省の急性膵炎の診断基準で急性膵炎と診断した症例で、血液生化学検査上、Bil, GOT, GPT, ALP, γ -GTPなどに異常を認める場合はUS, CT, MRCPによる結石の描出・胆管拡張の有無に関わらず、胆石性膵炎を疑い積極的にERCP/ESTを施行してデータを解析することが胆石性膵炎の成因を解明するために重要である。
- 胆管結石に対する結石の描出感度はEUSが最も優れているが、急性膵炎発作時のfirst choiceとして用いるのは難しい。
- 急性膵炎を惹起する胆管結石は、passed stoneのことが少なくない。胆管結石がMRCPやERCPで確認できなくてもUS等による胆嚢結石の描出、既往歴そして肝胆道系酵素の上昇を組み合わせて総合的に胆石性膵炎であると判断する。総胆管結石症例で膵酵素が上昇していた症例中、約6割がpassed stoneだった。
- 急性膵炎の診断基準を満たすこと、胆道結石を認めること(US, CT, MRCP, ERCP)発症直前の飲酒歴など、その他の成因を認めず、血中肝胆道系酵素の一過性上昇を伴うこと。
- 胆石が原因で起こる急性膵炎。胆管結石により生じる膵炎。ただし診断時には総胆管結石がすでに十二指腸内に脱出し、総胆管結石が存在しない場合も少なくない。胆嚢結石、特に小結石が多数ある患者では生じ易く、胆道系酵素の上昇を伴うことが多い。
- 膵炎発症時に胆石(胆嚢 and/or 胆管)を有し、他の成因が除外できる場合。少量の飲酒あるいは脂肪食、暴飲暴食が誘因となる場合も多数例混在しており厳密には難しい。
- 総胆管結石があり膵液の流失障害があり、膵炎を生じる。
- 総胆管・胆石の存在または治療歴が有り、他の成因を否定できるもの。
- 胆嚢結石、総胆管結石があり、急性膵炎診断

時に肝胆道系酵素が上昇し、黄疸がある場合を胆石の嵌頓が原因と考えるのが妥当。

7. 特発性急性膵炎の定義に関して

- 近年、特発性急性膵炎の一部が顕微鏡的小結石による胆石性急性膵炎であると報告されている。
- 特発性はアルコール、胆石性、高中性脂肪血症、内視鏡(ERCP)処置後、外傷、手術、遺伝性など成因として報告されている症例以外のものと考えます。厚生労働省の全国調査で1%以上の頻度のもので線引きすればよいのではないかと考える。

D. 考察

急性膵炎の成因の定義も、日々刷新される知見に基づき変化していく必要がある。

急性膵炎の診断基準(厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班2008年)¹⁾では、「慢性膵炎の急性増悪は急性膵炎に含める」と定義されている。急性膵炎診療ガイドラインでは第一版²⁾より、急性膵炎の定義の一部として「慢性膵炎の急性増悪については、それを生じせしめた成因別(アルコール性、胆石性など)の急性膵炎として取り扱うこととした」とある。慢性膵炎の急性増悪は、急性膵炎に含めると定義されているが、その場合の成因は「慢性膵炎」とすべきか、あるいはアルコール性慢性膵炎の場合は「アルコール性」、特発性の場合は「特発性」とすべきか? アルコール性慢性膵炎で、「アルコール性」は、元々の成因であり、「慢性膵炎」は病態診断名である。成因の分類は治療方針の決定につながる重要なことである。欧米では、1963年のMarseille分類で³⁾、膵炎は急性膵炎(Acute pancreatitis)、再発性急性膵炎(Acute relapsing pancreatitis)、慢性膵炎の急性増悪(Chronic relapsing pancreatitis)、慢性膵炎(Chronic pancreatitis)に分類され、慢性膵炎の急性増悪と急性膵炎は区別されていた。1984年のMarseille分類(改訂版)⁴⁾では、慢性膵炎の急性増悪と急性膵炎を区別することは臨床的に難しいという理由で、急性膵炎と慢性膵炎の2つに分類されることになった。最近の海外の論文では、膵炎を、急性膵炎、

2回以上の急性膵炎を繰り返し慢性膵炎に移行することがある再発性急性膵炎、慢性膵炎の3つに分け^{5,6)}、慢性膵炎の急性増悪は慢性膵炎と考えているようである⁷⁻⁹⁾。アルコール性の壊死性急性膵炎の手術例の病理学的検討から、切除した膵臓には小葉間、小葉周囲線維化などの慢性膵炎の変化がすでに始まっていたという報告があり^{10,11)}、病理学的なレベルで厳密に慢性膵炎の急性増悪と急性膵炎を区別することは難しいと考えられるが、慢性膵炎の診断基準¹²⁾で慢性膵炎の診断がついている人が急性増悪した場合は、その後の治療方針や予後が異なることを考慮し、慢性膵炎に分類した方が良いのではないかと考えている。アンケートでもアルコール性急性膵炎と慢性膵炎の急性増悪を区別する場合は、慢性膵炎の診断がついている人が急性増悪した場合は、慢性膵炎の急性増悪とするという意見が多かった。

アルコール性急性膵炎の飲酒量に関しては、個人差が大きく定義するのは難しいだろうという意見から80 g/日という2つの回答に分けられる。平成13年度の難治性膵疾患に関する調査研究班の研究報告書によると発症24時間の飲酒量100 g以上のオッズ比3.50(95%信頼区間1.57-18.46)で、発症前1ヶ月間の1日平均飲酒量50-99 gがオッズ比3.50(95%信頼区間: 1.15-10.71)、100 g以上がオッズ比5.38(95%信頼区間: 1.57-18.46)とある¹³⁾。その他、海外の文献では、発症前2ヶ月の飲酒量2970 g(約50 g/日)、発症前1週間の飲酒量610 g(約90 g/日)¹⁴⁾というものがある。その他、急性膵炎を発症した人では1日アルコール量47~103 gの継続した飲酒歴があったと報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。これらの文献から分かることは継続した飲酒歴のある人が、急性膵炎発症前のある一定期間(1日~1週間)、通常量よりも多い量のアルコールを飲んで急性膵炎を発症していることが多いということである¹³⁻¹⁵⁾。

アルコール量における性差に関して、最近行われた本邦におけるアルコール性膵障害の実態調査¹⁸⁾で女性は男性と比べ急性膵炎発症までの飲酒期間、累積飲酒量は少なかったと報告されており、性差も考慮するべきであろう。

文献、アンケート調査、人種差、性差などを考慮して、定義することが難しいアルコール性急性膵炎の飲酒量を敢えて定義した「発症前の大量飲酒〔例)80 g/日以上〕、もしくは50 g/日以上継続した飲酒歴、また女性はこれより少ない飲酒量」ではどうかと考えている。男性では1日約50 g以上の継続した飲酒は健康を害すると考えられており、啓蒙的な観点からもこのくらいの量が適切ではないかと考えている^{19,20)}。

また、アンケートで、アルコール性急性膵炎は、発症何日前までの大量飲酒が発症に関連するのか分かっていないという回答があったが、発症何日前までの大量飲酒を因果関係ありと考えるのか、また、常習飲酒者と、習慣的に飲酒していない人で急性膵炎を惹起する飲酒量に、違いがあるのかなども今後の検討課題であると考えられる。

胆石性急性膵炎に関しては、肝胆道系酵素の上昇と画像検査による胆嚢や総胆管内の結石や胆泥の存在により総合的に判断すること、総胆管結石のERCPで分からず、ESTで初めて分かる微小結石による胆石性急性膵炎があること、自然排石されており内視鏡的乳頭切開で石を確認できないpassed stoneがあることなどの要点がアンケート調査の回答より分かった。成因の定義はこれらの要素を加味して作成することになると考えられる。

アンケート調査の回答には無かったが、最近では、喫煙が独立した急性膵炎の危険因子であるとする報告も多く^{21,22)}、今後注目すべきことであると考えられる。

E. 結論

- アルコール性慢性膵炎の急性増悪の成因は「アルコール性」か「慢性膵炎」かに関しては、文献的な検索結果、治療方針や予後を考慮する上でも「慢性膵炎」として分類する方がいいのではないかと考えている。
- アルコール性急性膵炎のアルコール量に関して、個人差が大きく明確な定義は難しいが文献検索の結果と啓蒙的な観点もふくめ「発症前の大量飲酒〔例)80 g/日以上〕、もしくは

50 g/日以上継続した飲酒歴，また女性はこれより少ない飲酒量」ではどうかと考えている。

F. 参考文献

1. 武田和憲，大槻 眞，木原康之，他：急性膵炎重症度判定基準最終改訂案の検証．厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に対する調査研究．平成19年度総括・分担研究報告書．2008: 29-33.
2. 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会編：エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン [第1版]．金原出版，東京，2003.
3. Sarles H. Proposal adopted unanimously by the participants of the Symposium, Marseilles 1963. *Bibl Gastroenterol* 1965, 7: 7-8.
4. Singer MV, Gyr K, Sarles H. Revised classification of pancreatitis. Report of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28-30, 1984. *Gastroenterology* 1985; 89: 683-685.
5. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682-707.
6. Sajith KG, Chacko A, Dutta AK. Recurrent acute pancreatitis: clinical profile and an approach to diagnosis. *Dig Dis Sci*. 2010; 55: 3610-3616.
7. Somogyi L, Martin SP, Venkatesan T, Ulrich CD 2nd. Recurrent acute pancreatitis: an algorithmic approach to identification and elimination of inciting factors. *Gastroenterology* 2001; 120: 708-717.
8. Adrych K, Smoczynski M, Goyke E, Stelmanska E, Swierczynski J. Decreased serum leptin concentration in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2007; 34: 417-422.
9. Nøjgaard C. Prognosis of acute and chronic pancreatitis—a 30-year follow-up of a Danish cohort. *Dan Med Bull* 2010; 57: B4228.
10. Migliori M, Manca M, Santini D, Pezzilli R, Gullo L. Does acute alcoholic pancreatitis precede the chronic form or is the opposite true? A histological study. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 272-275.
11. Gullo L, Casadei R, Migliori M, Manca M, Bastagli L, Pezzilli R, Santini D. A search for acute necrotic pancreatitis in early stages of alcoholic chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 435-439.
12. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班，日本膵臓学会，日本消化器病学会．慢性膵炎臨床診断基準2009．*膵臓* 2009; 24: 645-646.
13. 玉腰暁子，早川哲夫，他．症例対照研究による慢性膵炎発生要因の検討．厚生省特定疾患消化器系疾患調査研究班．平成10年度研究報告書．1998: 48-55.
14. Jaakkola M, Sillanaukee P, Löf K, Koivula T, Nordback I. Amount of alcohol is an important determinant of the severity of acute alcoholic pancreatitis. *Surgery* 1994; 115: 31-38.
15. Stigendal L, Olsson R. Alcohol consumption pattern and serum lipids in alcoholic cirrhosis and pancreatitis. A comparative study. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19: 582-587.
16. Sarles H, Sarles JC, Camatte R, Muratore R, Gaini M, Guen C, Pastor J, Le Roy F. Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis, and chronic pancreatitis. *Gut* 1965; 6: 545-559.
17. Kager L, Lindberg S, Agren G. Alcohol consumption and acute pancreatitis in men. *Scand J Gastroenterol* 1972; 7 (suppl 15): 1-38.
18. 正宗 淳，下瀬川徹．アルコール性膵障害の実態調査．厚生労働科学研究—平成21年度 研究報告書，2010.
19. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2437-2445.
20. Inoue M, Nagata C, Tsuji I, Sugawara Y, Wakai K, Tamakoshi A, Matsuo K, Mizoue T, Tanaka K, Sasazuki S, Tsugane S; for the Research Group for the Development and Evaluation of

Cancer Prevention Strategies in Japan. Impact of alcohol intake on total mortality and mortality from major causes in Japan: a pooled analysis of six large-scale cohort studies. J Epidemiol Community Health 2010. [Epub ahead of print]

21. Tolstrup JS, Kristiansen L, Becker U, Grønbaek M. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study. Arch Intern Med 2009; 169: 603-609.
22. Sadr-Azodi O, Andrén-Sandberg A, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study. Gut 2012; 61: 262-267.

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

ERCP 後膵炎疫学調査

研究報告者 峯 徹哉 東海大学医学部消化器内科 教授

共同研究者

明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター）、小俣富美雄（聖路加国際病院）
伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学・膵臓病学）、五十嵐良典（東邦大学医学部内科学講座消化器内科）
入澤篤志（福島県立医科大学会津医療センター準備室）、大原弘隆（名古屋市立大学大学院地域医療教育学）
川口義明（東海大学医学部消化器内科）、木田光弘（北里大学東病院消化器内科）
宮川宏之（札幌厚生病院第2消化器科）、吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門）
西森 功（西 森 医 院）、花田敬士（広島県厚生連尾道総合病院消化器内科）
森實敏夫（国際福祉医療大学）、下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）
難治性膵疾患に関する調査研究 研究分担者・研究協力者

【研究要旨】

ERCP 後膵炎に対して、疫学調査は行われているが、日本消化器内視鏡学会の集計は2007年までしかない。我々は ERCP 後膵炎の予防法について様々な努力をし、また ERCP 自体も主に High volume センターで行われるようになってきた。このような状況であるが ERCP 後膵炎による死亡数は減っているのかどうかを調べる必要があるとおもわれたので、今回、その動向を知る為に疫学調査を行うことにした。

A. 研究目的

1969年から ERCP(内視鏡的逆行性膵胆管造影)が臨床的に行なわれるようになって胆膵疾患の検査として世界的に普及していった。その後 MRCP(磁気共鳴膵胆管造影)の普及もあり ERCP 件数も低下すると思われたが、High volume センターでは ERCP の件数は増加している。そのひとつは ERCP 検査のみ分枝膵管像が読影に耐えられる画像を提供するためである。さらに ERCP を応用した技術で診断と同時に治療もできてしまうことがあげられる。しかし、この検査は死に至らしめることもある。表1の如く、診断的 ERCP に関連した偶発症は2003年から2007年まで468件(0.408%)であり、検査総数が114,823件であり、死亡が8件である。また表2の如く、治療的 ERCP に関連した偶発症は901件(0.585%)であった。検査総数が154,099件で死亡数が21件である。表3はその手技別の偶発症数と死亡数を示したものである。我々は以下のアンケート用紙を作成し、全国調査を行う予定である。

表1 診断的 ERCP に関連した偶発症

	検査件数	偶発症数	%	死亡数	%
第1回	133,828	143	0.107	14	0.0105
第2回	209,147	245	0.117	14	0.0067
第3回	189,987	197	0.112	12	0.0063
第4回	129,264	261	0.202	3	0.0023
第5回	114,823	468	0.408	8	0.0070

表2 治療的 ERCP に関連した偶発症

	検査件数	偶発症数	%	死亡数	%
第1回	5,983	88	1.471	7	0.117
第2回	15,858	133	0.839	10	0.063
第3回	22,818	155	0.679	11	0.048
第4回	38,202	274	0.717	21	0.052
第5回	154,099	901	0.585	21	0.014

表3 様々な手技に関連した偶発症

	件数	偶発症数	%	死亡数	%
EBD	52,836	211	0.399	5	0.0095
EST	48,182	415	0.861	12	0.0228
ステント留置術	22,532	79	0.351	1	0.0044
EPBD	13,979	80	0.572	3	0.0215

B. 研究方法

次に示すように全国調査を行う。

アンケート

ERCP 後膵炎の全国調査

表 4

I 貴施設について
 〈記載に関するお願い〉

貴施設名	
科名	
代表者名	
記入者名	

貴施設の所在地

1. 北海道 2. 東北 3. 関東 4. 甲信越 5. 北陸
 6. 東海 7. 近畿 8. 中国 9. 四国 10. 九州・沖縄

貴施設の種類

1. 大学病院 2. その他の病院

表 5

II ERCP 総数および偶発症発生例数
 2007年(平成19年)～2011年(平成23年)の5年間
 手技別

		実施例数	偶発症発生例数
ERCP	造影のみ		
	膵液細胞診		
	EBD*		
	EST		
	EPBD*** **		
	IDUS***		

* 内視鏡的胆管ドレナージ

** 内視鏡的乳頭バルーン拡張術

*** 管腔内超音波断層法

表 6

ケースカード ERCP 後膵炎

貴施設名	患者イニシャル	年齢	歳	男・女
------	---------	----	---	-----

該当する箇所を○で囲んでください(複数選択可)

発生年度	1. 2007 2. 2008 3. 2009 4. 2010 5. 2011
原疾患	具体的に：
前処置	咽頭麻酔：有 無 鎮痙剤：有 無 鎮静剤：有 無 鎮痛剤：有 無
偶発症の発生要因	1. 原疾患に関連した要因(具体的に)： 2. 前処置(具体的に)： 3. 検査，処置に関連(具体的に)： 4. 不明
重症度	軽症 重症
偶発症に対する処置	1. 保存的治療 2. 内視鏡的治療(具体的に)： 3. 動注 4. 手術(具体的に)：
転帰	1. 治癒・軽快 2. 後遺症あり(具体的に)： 3. 死亡

C. 研究結果

それを集計し，ERCP の偶発症を調査する。

F. 参考文献

- 金子栄蔵，小越和栄，明石隆吉，赤松泰次，池田靖洋，乾 和郎，大井 至，大橋計彦，須賀俊博，中島正継，早川哲夫，原田英雄，藤田直孝，藤田力也，峯 徹哉，山川達郎：内視鏡的逆行性膵胆管造影検査(ERCP)の偶発症防止のための指針．日本消化器内視鏡学会雑誌(0387-1207) 42巻 12号 2294-2301, 2000.
- Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N: Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. Gastrointest Endosc. May-Jun; 37(3): 383-93, 1991.
- 峯 徹哉：ERCP 後膵炎の前向き検討 難治性膵疾患に関する調査研究 平成17年度総括・分担研究報告書 主任研究者 大槻 眞 35-39.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 峯 徹哉，川口義明，下瀬川徹，森實敏夫：ERCP 後膵炎のハイリスク患者に対する膵管ステント留置術その効果と検証．INTENSIVIST. Vol.3. No.4. P728-731 2011

- 2) 峯 徹哉, 下瀬川徹: ERCP・乳頭処置後急性膵炎の予防対策. Medical Practice. vol.29 No.1. P123-126. 2012
- 3) 峯 徹哉: ERCP 後膵炎の予防. 膵臓. vol26. NO.3. 268

2. 学会発表

- 1) 小川真実, 川口義明, 峯 徹哉, 他: 造影剤の違いによる ERCP 後の血清アミラーゼ値と尿アミラーゼの相違についての検討. 第47回日本胆道学会学術集会. 2011
- 2) 峯 徹哉: 膵疾患患者における栄養管理について. 膵疾患における栄養療法を考える会. 2011
- 3) Y. Kawaguchi, M. Ogawa, T. Mine: Usefulness of endoscopic pancreatic stenting for recurrent chronic pancreatitis. DDW. 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

ERCP 後膵炎の診断基準案の検証

研究報告者 峯 徹哉 東海大学医学部消化器内科 教授

共同研究者

明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター）、伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学・膵臓病学）
五十嵐良典（東邦大学医学部内科学講座消化器内科）、入澤篤志（福島県立医科大学会津医療センター準備室）
大原弘隆（名古屋市立大学大学院地域医療教育学）、片岡慶正（大津市民病院、京都府立医科大学大学院消化器内科学）
川口義明（東海大学医学部消化器内科）、木田光弘（北里大学東病院消化器内科）
宮川宏之（札幌厚生病院第2消化器科）、吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門）
西森 功（西 森 医 院）、花田敬士（広島県厚生連尾道総合病院消化器内科）
山口武人（千葉県がんセンター）、森實敏夫（国際福祉医療大学）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）、
難治性膵疾患に関する調査研究 研究分担者・研究協力者

【研究要旨】

ERCP 後膵炎の診断基準を改正するために ERCP 後膵炎のアンケート調査の前向き検討をおこなった。その結果、表1の ERCP 後膵炎の基準案を作成した。今回、この基準案が有効であることを検証することにした。更に重症化因子のひとつとされている尿中トリプシノーゲン2、尿中 TPA（トリプシンアクチベーションペプチド）についてもその役割を検討する。

A. 研究目的

1969年から ERCP（内視鏡的逆行性膵胆管造影）が臨床的に行なわれるようになって胆膵疾患の検査として世界的に普及していった。その後 MRCP（磁気共鳴膵胆管造影）が開発され、その簡便さ、普及・進歩により、広く世界中に広まっていった。そのために ERCP の件数は低下すると当初は考えられた。しかし、必ずしも High volume センターの ERCP の件数は減っていない。そのひとつは ERCP 検査だけが分枝膵管の像の読影に耐えられる画像を提供するためである。さらに ERCP を応用した技術で診断と同時に治療もできてしまうことがあげられる。しかし、この検査は ERCP 後膵炎という偶発症を生じ死に至らしめることもある。最も重篤な偶発症の ERCP 後膵炎であり、場合によっては前述のごとく死亡事故に至ることもある。胆管炎や穿孔のような偶発症は対処法が示されており死亡にいたることは少ないと思われる。しかし、ERCP 後膵炎は未だにその機序が解決されていない問題である。し

かも、最近、ERCP を応用した手技も多数開発されており、より詳細な情報を得るために ERCP を行なう機会は必ずしも減っておらず、この場合 ERCP 後膵炎によって死に至った場合訴訟に至ることもある。ERCP 後膵炎については機序を含め様々な問題点があげられるがそのひとつに診断基準が十分に検討されていないことがあげられる。日本消化器内視鏡学会の偶発症対策委員会が2001年に作成したもの¹⁾では第1項目にあるように“24時間以上続くなどやや不適切と思われる文章からなっている。更に外国でも Cotton PBら²⁾によって1991年に作られた基準が未だに使われている。これはその重症度を入院日数により分類したものであり、現代の医療には既に合わなくなっている。それらの問題点をあげると以下のようになる。

①上腹部 ERCP 後24時間以上とあるがこれはあまりに判定が遅すぎる。今の時代ではなるべく早く ERCP 後膵炎を診断することが求められている。

②画像的な診断は ERCP 後の早期では殆んど役に立たない。

③臨床急性膵炎の定義とは異なり， ERCP 後膵炎は内視鏡の操作が加わっており，通常の臨床急性膵炎診断基準では全て膵炎になる可能性がある。

これらのことを考えると ERCP 後膵炎の診断基準のみなおしの必要があるかと考えられているので今回その検討を行うことにした。

④Cotton PB らの重症度判定基準では現在の医療では十分な基準にはなりえないのではないかとと思われる。

研究目標として以下のことを挙げた。

B. 研究方法

ERCP の検査が適応であると思われる，同意をとることが可能であると思われる症例を対象とし，まとめている所である。アンケート調査用紙に記載し，通常の採血をお願いした。尿のトリプシノーゲン 2 あるいは TAP について COI の問題でもあるので東海大学で契約を結んでいる所である。

C. 研究結果

ERCP 後膵炎は，医原性であり，重症化すると死亡する可能性もあることより，早期の診断基準が必要ではないのかと考えている。新しい ERCP 後膵炎の診断基準案について検査 3 時間後のアミラーゼ値を基に暫定基準を作成した。これが表 1 である。現在，集計中で ERCP 後 3 hr で膵炎を生じた例で，血清アミラーゼ値が正常の 5 倍以上を示したが症例は 42 例であり，膵炎に生じなかった症例で血清アミラーゼ値が正常の 5 倍以上示した症例は 68 例 (8.67%) であった。この基準だと血清アミ

表 1 ERCP 後 3 hr 急性膵炎臨床診断暫定基準案

- | |
|--|
| 1. 上腹部に ERCP 後 3 時間以内に自発痛と圧痛が出現。
(以前からある時は疼痛の増強があること.) |
| 2. 血中膵酵素の上昇を ERCP 後 3 時間以内に認める。
(上昇は ERCP 前の血中膵酵素値を考慮して判断するが原則として正常値の 5 倍以上とする。 |
| 2 項目が該当し，穿孔，出血，感染などの他の偶発症の合併を除外できる時。 |

ラーゼ値が 5 倍未満であればそのうちの 91% は膵炎を発症しないことになる。 ERCP 後膵炎の診断については新たに尿中トリプシノーゲン 2 および TAP (トリプシンアクティベーション ペプチド) を付け加え，その数値の評価も行う予定である。

E. 結論

ERCP 後 3 hr で血清アミラーゼ値が 5 倍以上示さなければ，殆んど膵炎を生じないとおもわれる。

F. 参考文献

1. 金子栄蔵，小越和栄，明石隆吉，赤松泰次，池田靖洋，乾 和郎，大井 至，大橋計彦，須賀俊博，中島正継，早川哲夫，原田英雄，藤田直孝，藤田力也，峯 徹哉，山川達郎. 内視鏡的逆行性膵胆管造影検査 (ERCP) の偶発症防止のための指針. 日本消化器内視鏡学会雑誌 (0387-1207) 42 巻 12 号 2294-2301, 2000
2. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. Gastrointest Endosc. May-Jun; 37(3): 383-93, 1991.
3. 峯 徹哉，明石隆吉，伊藤鉄英，他. ERCP 後膵炎の前向き検討 難治性膵疾患に関する調査研究 平成 17 年度総括・分担研究報告書主任研究者 大槻 眞 35-39

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 峯 徹哉，川口義明，下瀬川徹，森實敏夫. : ERCP 後膵炎のハイリスク患者に対する膵管ステント留置術その効果と検証. INTENSIVIST. Vol.3. No.4. P728-731 2011
- 2) 峯 徹哉，下瀬川徹. : ERCP・乳頭処置後急性膵炎の予防対策. Medical Practice. vol.29 No.1. P123-126. 2012
- 3) 峯 徹哉 : ERCP 後膵炎の予防. 膵臓. vol.26. NO.3. 268

2. 学会発表

- 1) 小川真実, 川口義明, 峯 徹哉, 他: 造影剤の違いによる ERCP 後の血清アミラーゼ値と尿アミラーゼの相違についての検討. 第47回日本胆道学会学術集会. 2011
- 2) 峯 徹哉: 膵疾患患者における栄養管理について. 膵疾患における栄養療法を考える会. 2011
- 3) Y. Kawaguchi, M. Ogawa, T. Mine: Usefulness of endoscopic pancreatic stenting for recurrent chronic pancreatitis. DDW. 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

ERCP 後膵炎の予知式の検討

研究報告者 峯 徹哉 東海大学医学部消化器内科 教授

共同研究者

明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター）、伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学・膵臓病学）
五十嵐良典（東邦大学医学部内科学講座消化器内科）、入澤篤志（福島県立医科大学会津医療センター準備室）
大原弘隆（名古屋市立大学大学院地域医療教育学）、片岡慶正（大津市民病院、京都府立医科大学大学院消化器内科学）
川口義明（東海大学医学部消化器内科）、木田光弘（北里大学東病院消化器内科）
宮川宏之（札幌厚生病院第2消化器科）、吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門）
西森 功（西 森 医 院）、花田敬士（広島県厚生連尾道総合病院消化器内科）
山口武人（千葉県がんセンター）、森實敏夫（国際福祉医療大学）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）
難治性膵疾患に関する調査研究 研究分担者・研究協力者

【研究要旨】

ERCP 後膵炎の危険因子を検討した。有意な危険因子として①ステント留置術の有無②腺房の造影の有無。③ ERCP 後3時間の血清アミラーゼ値④膵管造影の有無があがった。それに対して表1の予知式を作成し、実際の症例で使用可能かどうか検討した。

A. 研究目的

1969年から ERCP(内視鏡的逆行性膵胆管造影)が臨床的に行なわれるようになって胆膵疾患の緻密な検査として世界的に普及していった。ERCP で描出される分枝膵管の像が読影に耐えられる画像を提供できるためである。さらに ERCP を応用した技術で診断と同時に治療もできてしまうことがあげられる。しかし、ERCP は偶発症を生じ死に至らしめることもある。最も重篤な偶発症のひとつは ERCP 後膵炎である。他に胆管炎や穿孔もあるがこのような偶発症は対処法が示されており死亡にいたることは少ないと思われる。しかし、膵炎は未だにその機序が解明されていない重大な問題である。しかも、最近、ERCP を応用した手技も多数開発されており、より詳細な情報を得るために ERCP を行なう機会は必ずしも減っていない。ERCP 後膵炎については機序を含め様々な問題点があげられるがそのひとつに診断基準が十分に検討されていないことがあげられる。日本消化器内視鏡学会の偶発症対策委員会¹⁾が2001年に作成したものでは第1項目にあ

るように“24時間以上続くなどやや不適切と思われる文章からなっている。更に外国でも Cotton PB ら²⁾によって1991年に作られた基準が未だに使われている。これはその重症度を入院日数により分類したものであり、現代の医療には既に合わなくなっている。それらの問題点をあげると以下ようになる。

①上腹部 ERCP 後24時間以上とあるがこれはあまりに判定が遅すぎる。今の時代ではなるべく早く ERCP 後膵炎を診断することが求められている。

②画像的な診断は ERCP 後の早期では殆んど役に立たない。

③臨床急性膵炎の定義とは異なり、ERCP 後膵炎は内視鏡の操作が加わっており、通常臨床急性膵炎診断基準では全て膵炎になる可能性がある。これらのことを考えると ERCP 後膵炎の診断基準のみなおしの必要があるかと考えられているので今回その検討を行うことにした。

④Cotton PB らの重症度判定基準では現在の医療では十分な基準にはなりえないのではないかとと思われる。

研究目標として以下のことを挙げた。

表 1 ERCP 後膵炎の予防式

$y = 3.829 + \text{腺房造影(あり}0.836; \text{なし} -0.836)$
+
$3 \text{ 時間アミラーゼ} \times 0.00159$
+
$\text{膵管造影(あり}1.043; \text{なし} -1.043)$
+
$\text{予防膵管ステント(あり} -1.395; \text{なし}1.395)$

B. 研究方法

ERCP の危険因子を抽出し³⁾表 1 の如く予知式を作成した。(表 1)

C. 研究結果

表の如く, $y = 3.829 + \text{腺房造影(あり}0.836; \text{なし} -0.836) + 3 \text{ 時間 AMY} \times 0.00159 + \text{膵管造影(あり}1.043; \text{なし} -1.043) + \text{予防ステント(あり} -1.395; \text{なし}1.395)$

$$P(\text{ERCP 後膵炎}) = 1/[1 + \exp(-y)]$$

膵炎の予知式を用いて計算してみると膵炎が生じた患者(105例)の予知式のデータは 5.359 ± 1.759 であり, 膵炎が生じていない患者(709例)の予知式のデータは 4.825 ± 1.301 であり, 両者群に $p < 0.0002$ の有意差があった。

E. 結論

これらの予知式を計算すると ERCP 後膵炎になる可能性を予測できるかもしれない。

F. 参考文献

1. 金子栄蔵, 小越和栄, 明石隆吉, 赤松泰次, 池田靖洋, 乾 和郎, 大井 至, 大橋計彦, 須賀俊博, 中島正継, 早川哲夫, 原田英雄, 藤田直孝, 藤田力也, 峯 徹哉, 山川達郎: 内視鏡的逆行性膵胆管造影検査(ERCP)の偶発症防止のための指針. 日本消化器内視鏡学会雑誌(0387-1207) 42巻 12号 2294-2301, 2000.
2. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N.: Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. Gastrointest Endosc. May-Jun; 37(3): 383-93, 1991.

3. 峯 徹哉: ERCP 後膵炎の前向き検討 難治性膵疾患に関する調査研究 平成17年度 総括・分担研究報告書 主任研究者 大槻 眞 35-39.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 峯 徹哉, 川口義明, 下瀬川徹, 森實敏夫: ERCP 後膵炎のハイリスク患者に対する膵管ステント留置術その効果と検証. INTENSIVIST. Vol.3. No.4. P728-731 2011
- 2) 峯 徹哉, 下瀬川徹: ERCP・乳頭処置後急性膵炎の予防対策. Medical Practice. vol.29 No.1. P123-126. 2012
- 3) 峯 徹哉: ERCP 後膵炎の予防. 膵臓. vol.26. NO. 3. 268. 2011

2. 学会発表

- 1) 小川真実, 川口義明, 峯 徹哉他: 造影剤の違いによる ERCP 後の血清アミラーゼ値と尿アミラーゼの相違についての検討. 第47回日本胆道学会学術集会. 2011
- 2) 峯 徹哉: 膵疾患患者における栄養管理について. 膵疾患における栄養療法」を考える会. 2011
- 3) Y. Kawaguchi, M. Ogawa, T. Mine: Usefulness of endoscopic pancreatic stenting for recurrent chronic pancreatitis. DDW. 2011

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

I. 急性腭炎
2) 各個研究プロジェクト

急性膵炎発症におけるカテプシン D の役割

研究報告者 大村谷昌樹 熊本大学大学院先端機構 特任助教

【研究要旨】

カテプシン B, L について、急性膵炎発症との関連が注目されており、そのノックアウトマウスにおいて、急性膵炎の重症度が軽減したという報告がされている。本研究課題において膵腺房細胞特異的カテプシン D ノックアウトマウスを樹立し、急性膵炎におけるカテプシン D の機能解析を行った。方法：条件的カテプシン D ノックアウトマウスと *Spink3* 遺伝子プロモーター下に Cre 遺伝子を置換した *Spink3-Cre* マウスを交配することで、膵腺房細胞特異的カテプシン D ノックアウトマウスを樹立した。急性膵炎モデルはセルレイン膵炎を用いた。

結果：膵臓においてカテプシン D が顕著に抑制されていることを real-time PCR 法及びウエスタンブロッティング法で確認した。このマウスは正常に生育し、生理的条件下では異常は認めなかった。次に 8 週齢のマウスを用いて、セルレイン膵炎モデルを行った。カテプシン D 欠損マウスは野生型と比較して、膵炎が重症化した。その原因を明らかにするために、カテプシン B 及び L のウエスタンブロッティングを行ったところ、カテプシン L の活性化が抑制されていることが明らかになった。カテプシン L はトリプシノーゲン及びトリプシンの両方を不活化するとされている。つまり、カテプシン D の欠損によって、カテプシン L の活性化が抑制された結果、膵炎が重症化している可能性が示唆された。

まとめ：カテプシン D は急性膵炎の抑制に重要な因子であると考えられ、今後膵炎におけるカテプシン D のさらなる解析が必要であると考えられた。

A. 研究目的

トリプシノーゲンの異所性(膵内)活性化(トリプシン生成)にひきつづいて生じる連鎖的な諸プロテアーゼの活性化によって、膵の構成細胞が自己消化されるに至るという機構が、膵炎の主要な発症機構と考えられている。しかしその発症機構や重症化機構についてはまだ不明な点が多く、より有効な治療を行うという観点から、これらの解明が求められている。以前から腺房細胞内におけるトリプシノーゲンの活性化にリソソーム酵素であるカテプシン B が関わっているとされており^{1,2)}、また近年、カテプシン L がトリプシノーゲンとトリプシン(活性型)の両者を不活化することが明らかになっている^{3,4)}。本研究課題では、カテプシン B 及び L 以外の主要なリソソーム酵素であるカテプシン D の急性膵炎の発症、重症化における役割を明にする。

B. 研究方法

(倫理面への配慮)

1. 膵腺房細胞特異的カテプシン D 欠損マウスの樹立

単純カテプシン D 欠損マウスは生後 3 週くらいに死亡してしまうため、条件的カテプシン D 欠損マウス(順天堂大学、内山安男教授より譲渡)と *Spink3-cre* マウスを交配して、樹立した。

2. セルレイン膵炎モデルの作製

セルレイン 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 7 回腹腔内投与して、病理学的、血清アミラーゼ活性、トリプシン活性の測定を行った。尚、動物実験に関しては、熊本大学の規則にのっとり、すでに動物実験計画書と遺伝子組換え生物等第二種使用等計画書を提出し、承認を得ている。

平成 23 年度熊本大学動物実験計画の承認番号：C 23-261

課題名：Serine protease inhibitor Kazal type 3 (Spink3, 別名 Pancreatic secretory trypsin inhibitor: PSTI) の機能解析

遺伝子組換え生物等第二種使用等計画の承認番号：20-053

課題名：消化器癌(消化管, 肝, 膵等)における炎症と癌に関わるヒト疾患モデルマウスの作製と解析(平成21年2月2日より5年間)

C. 研究結果

1. カテプシン D の発現パターンの解析

マウス膵臓におけるカテプシン D の発現を胎生18.5日からウエスタンブロッティングで確認した(図1). 胎生18.5日では肺, 肝臓, 腸管より発現は低い, 出生後から成獣になるに従って, 発現が上昇することが確認された.

2. 膵腺房細胞特異的カテプシン D 欠損マウ

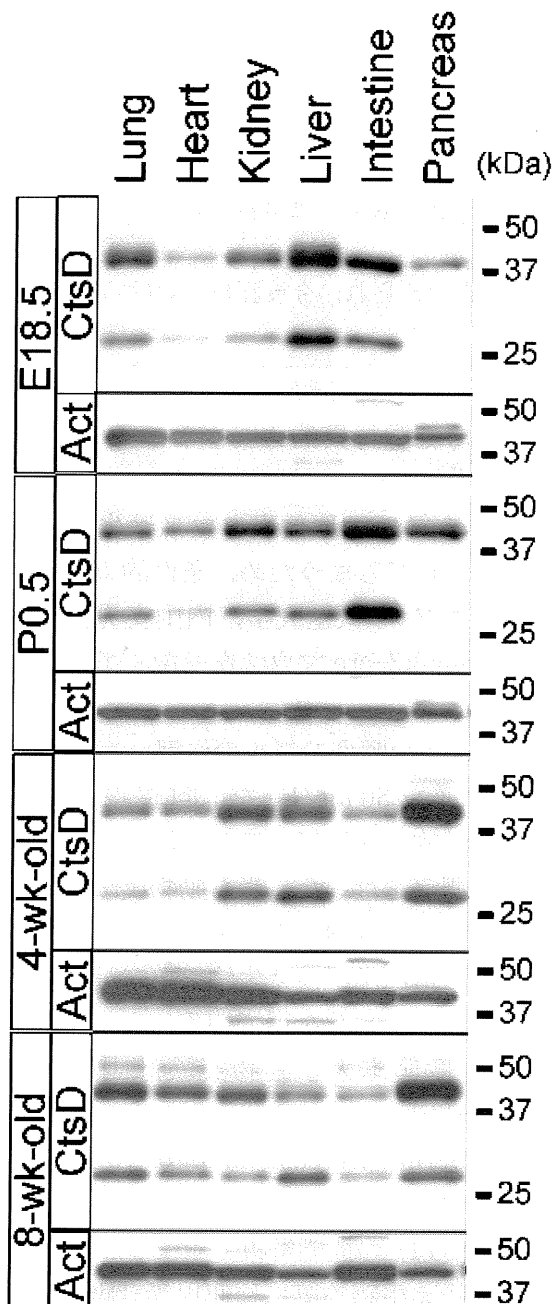


図1 カテプシン D の発現

3. セルレインモデルの作製

Conditional cathepsin D 欠損マウス (CtsD^{ff}) と Spink3-cre マウスを交配して, 膵腺房細胞特異的カテプシン D 欠損マウス (CtsD^{f/-}; Spink3-cre) を樹立した. このマウスはメンデルの法則に従って出生し, その後の成長も野生型と差を認めなかった. 成獣(8週齢)のマウスから膵臓を摘出し, ウエスタンブロッティング法で検討したところ, 顕著にカテプシン D が抑制されていることを確認した. さらに定量 PCR 法ではカテプシン D の発現抑制に伴い, カテプシン B の発現に差が見られなかったが, カテプシン L の発現が増加することが明らかとなった(図3). このマウスは正常に生育し, 生理的条件下では異常は認めなかった(図4).

3. セルレインモデルの作製

次に8週齢のマウスを用いて, セルレイン膵炎モデルを行った. CtsD^{f/-}; Spink3-cre では壊死細胞が多く(図5), 病理学的スコア(浮腫, 炎症細胞の浸潤, 細胞質の変性, 壊死)

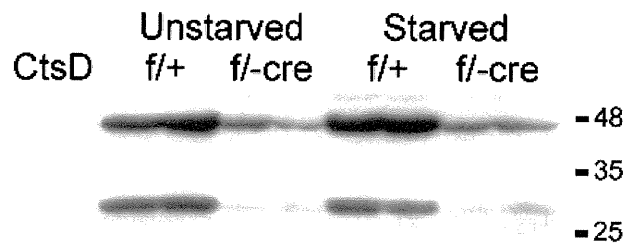


図2 ウエスタンブロッティング

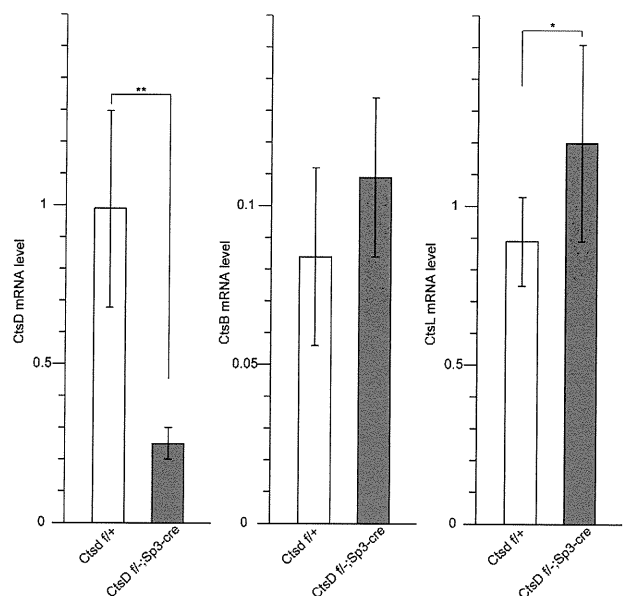


図3 カテプシン B, D, L の定量 PCR