

and Clinical Utility of Hepatic Perfusion CT. Jae Hyun Park, Computed Tomography: New Research. NY. Nova publications. 2013. In press

- 3) 辻 喜久, 児玉裕三, 千葉 勉. 造影CT および perfusion CT による膵壊断の現状. 胆と膵 2013; 34: 1099-1104.

## 2. 学会発表

- 1) Tsuji Y, Takahashi N, Kawashima A, Fletcher JG. Relative enhancement ratio of renal medulla using triple phase pancreas CT as predictor of acute renal injury in patients with acute pancreatitis. SAR Poster presentation. Hawaii. 2013.
- 2) Kimura Y, Kikuyama M, Kurokami T, Kodama Y, Chiba T. Acute Pancreatitis as a High Risk Group for Pancreatic Cancer. Joint Meeting of the International Association of Pancreatology & the Korean Pancreatobiliary Association. Seoul, Korea. 2013.9.

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

## 重症急性膵炎に対する Plasma Dia-filtration の有効性の検討

研究報告者 古屋智規 秋田赤十字病院総合診療科 部長

### 共同研究者

江口 豊（滋賀医科大学救急集中治療医学），中永士師明（秋田大学救急集中治療医学）  
谷口 巧（金沢大学集中治療部），吉岡豊一（西京都病院外科）  
畠山 卓，小澤雅豊（秋田赤十字病院腎臓内科）

### 【研究要旨】

重症急性膵炎(SAP)におけるPDF(plasma Dia-filtration)の有効性を検討した。PDFは、臓器不全を合併するSAPに適応し、これまで4例(予後因子8~5点, APACHE-II score 18-24点)に適応し、3例を救命した。発症早期に適応した1例は死亡したが、2例は48時間法のcontinuous PDF(CPDF)とし、病態の改善が得られ救命した。以上から、適応時期を水分循環管理の要する早期でなく、臓器不全遷延例とし、CPDFとすることなどで、効果が得られるものと思われた。今後は多施設臨床研究等で有効性を証明すべきと考える。

### A. 研究目的

重症急性膵炎(SAP)の治療成績はいまだ不良であり<sup>1,2)</sup>、更なる治療法の改善が求められる。急性腎障害を合併する症例に対し、持続的血液濾過透析は急性膵炎ガイドラインで「推奨度B」と効果が期待されるものの、明確なエビデンスはなく<sup>3)</sup>、更なる急性血液浄化療法の開発が期待される。そこで、その新たな手法として、Plasma Dia-filtration(PDF)の有効性を検討した。

### B. 研究方法

PDFは、厚生労働省重症判定例のうち、臓器不全を伴う症例に適応した。施行方法は、膜型血漿分離器であるエバキュアEC-2A®(川澄化学工業、東京)を用い、図1のごとくの回路設定にて行った。操作は血液流量60~80 ml/分、濾液流量1200 ml/h(8時間法)、800 ml/h(48時間法=continuous PDF; CPDF)、透析液流量600 ml/h(8時間法)、400 ml/h(CPDF)、置換液流量150 ml/h(8時間法)、120 ml/h(CPDF)で行い、透析液と補液はHF-ソリタ血液ろ過用補充液・BWキット®(エイワイファーマ株式会社、東京)、置換液は新鮮凍結血漿を使用し、20%アルブミンを50 ml/日

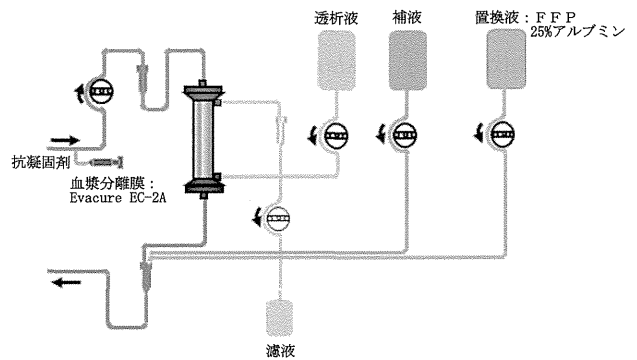


図1 PDF回路図の模式図

で補充した。抗凝固剤はnafamostat mesilateを25~35 mg/hで使用した。

全例、集中治療室における全身モニタリング、大量輸液療法、人工呼吸管理を含めた全身管理を行った。他の特殊療法は、膵壊死を伴うものに動注療法、急性腎障害を含む臓器不全を伴うものにポリメチルメタクリレート膜による持続的血液濾過透析(PMMA-CHDF)を、また、栄養管理を含めた腸管対策として早期経腸栄養を全例に行った。

なお、本研究は、PDF多施設臨床研究の一参加施設として行われ、院内倫理委員会の承認を得て、研究対象者に対しインフォームドコンセントを取得したうえで行った。

表 1 重症急性膵炎, PDF 施行例の内訳

症例	年齢/ 性	予後因子/ CT グレード	APACHE- II	施行日(病日) /施行法	転帰
1	76/女	8/3	24	2, 27/PDF	死亡
2	50/女	7/2	22	4, 8/PDF	生存
3	58/男	5/2	18	8, 11/CPDF	生存
4	60/男	5/2	21	6, 10/CPDF	生存

### C. 研究結果

表 1 に PDF の治療成績を示す。これまで、4 例に本法を適応した。各々の予後因子は 8~5(中央値 6, 以下同様)点, CT グレードは 3~2(2)点で, APACHE-II スコアは 24~18(21.5)点であった。人工呼吸器管理となったのは, 症例 1~3 の 3 例で, 特殊治療は症例 1 に動注療法が施行され, また全例で, PMMA-CHDF, 早期経腸栄養が施行された。発症早期に適応した症例 1 は死亡したが, 残りの 3 例を救命した。救命例のうち, 2 例は 48 時間施行の CPDF であり, 早期の血液浄化法は CHDF を行ったのち, 遷延する臓器障害ないし高度炎症持続に対して本法を適応した。

### D. 考察

重症急性膵炎の治療成績は, いまだ良好とはいいがたく, 本研究班における全国調査でも致命率は旧判定基準で 8.0%<sup>1)</sup>, より基準を厳しくし, 臓器障害率が高くなった現判定基準では 19.5% である<sup>2)</sup>。よって, とくに臓器障害を合併するような症例のさらなる治療法改善が求められる。本疾患に合併する臓器障害は, 急性循環不全, 急性腎障害, 呼吸不全, 血管内凝固症候群, 肝不全など多彩であるが, 基本は集中治療室における全身モニタリングを行い, 輸液, 循環管理を中心に全身管理を行うことである。しかし, 臓器障害の進行に伴って, 単なる輸液や薬剤のみでは管理困難になることが多く, 急性血液浄化法が効果的であることが多い<sup>4)</sup>。ただし, これをランダム化比較試験で有効と証明することは, もはや呼吸不全に対する人工呼吸器管理の有効性を証明するのと同様に困難な時代であり, むしろ, 「どういった血液浄化法を, どのようなタイミングで行ったら良いか」を見出すべき時と考える。

PDF は, ポアサイズの小さな血漿交換用の濾過膜(アルブミン篩係数 0.3)を用いて, その中空糸の外側に透析液を流すことで血漿交換と血液透析を, 1 本のカラムで簡便に, かつ効果的に施行し得る新しい血液浄化法であり, 急性肝不全に対する有効性が報告されている<sup>5)</sup>。中分子量物質を含めた, より多くの病因物質を除去でき, また, アルブミン(結合物質)や凝固因子など, 欠落因子の補充が効果的に可能である。これまでに, 重症急性膵炎に対する試みもなされ, 効果が期待されている<sup>6,7)</sup>。

今回, 臓器不全を合併する重症急性膵炎 4 例に適応し, 3 例を救命し得た。発症早期に適応した 1 例は失ったが, その原因の一つとして, 本法の濾過法では, 除水効果が限られるため, 水分循環管理を要する早期の適応に問題があったものと思われる。一方, むしろ遷延する炎症反応あるいは抗炎症性サイトカインによる代償性抗炎症反応症候群(compensated anti-inflammatory syndrome; CARS), さらに両者の合併(mixed antagonistic response syndrome; MARS)などに対して有効な可能性がある。また, 2 例は 48 時間の CPDF を行い, これを契機に病態が好転してその後, 良好な経過を得たことから, あくまで, 経験論ではあるが, 適応時期は水分循環管理を要する早期でなく遷延する臓器不全例, たとえば新 Atlanta 分類による severe, multiple organ failure の確定後<sup>8)</sup>などとし, 施行方法は CPDF とするのが良いと思われた。

今後, 有効性を証明するためには, 多施設間ランダム化比較試験を行うことが最も有効である。そのためには, 有効性を証明し得るマーカーや, エンドポイントの設定等に更なる検討を要するものと考えられる。

### E. 結論

重症急性膵炎における PDF は, 適応時期を水分循環管理の要する早期でなく, 臓器不全遷延例とし, CPDF とするなど, 手技と適応決定を適格に行えば, 極めて有効な治療手段となり得る。

## F. 参考文献

1. 下瀬川徹, 佐藤賢一, 正宗 淳, 木原康之, 佐藤晃彦, 木村賢治, 辻 一郎, 栗山進一, 濱田晋. 急性膵炎, 重症急性膵炎の全国調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究, 平成22年度総合研究報告書 2011; 37-43.
2. 武田和憲, 大槻 眞, 木原康之, 須賀俊博, 小泉 勝, 佐田尚宏, 白鳥敬子, 峯 徹哉, 元雄良治, 乾 和郎, 大原弘隆, 北川元二, 片岡慶正, 竹山宜典, 伊藤鉄英, 広田昌彦. 急性膵炎重症度判定基準最終改訂案の検証. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究, 平成17年度~平成19年度総括・分担研究報告書 2008; 43-47.
3. 急性膵炎診療ガイドライン2010(第3版). 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会編. 東京. 金原出版. 2009; 114-115.
4. 下瀬川徹, 伊藤鉄英, 明石隆吉, 五十嵐久人, 伊佐地秀司, 乾 和郎, 岡崎和一, 片岡慶正, 神澤輝実, 川 茂幸, 北川元二, 木原康之, 清水京子, 白鳥敬子, 武田和憲, 竹山宜典, 成瀬達, 西森 功, 廣田昌彦, 廣田衛久, 古屋智規, 正宗 淳, 真弓俊彦, 峯 徹哉(急性膵炎における初期診療のコンセンサス改訂委員)(厚生労働省難治性膵疾患調査班). ガイドライン急性膵炎における初期診療のコンセンサス 改訂第3版. 膵臓 2011; 26: 651-668.
5. Nakae H, Eguchi Y, Saotome T, Yoshioka T, Yoshimura N, Kishi Y, Naka T, Furuya T. Multicenter study of plasma diafiltration in patients with acute liver failure. Ther Apher Dial 2010; 14: 444-50.
6. 五月女隆男, 江口 豊. 重症急性膵炎に対する新しい血液浄化法 plasma dia-filtration の有用性. 胆と膵 2006; 27: 45-50.
7. 古屋智規, 土佐慎也, 衛藤 武, 小松田智, 石井 透, 八木澤仁, 澤田俊哉, 吉川雅輝, 最上希一郎, 岩崎 渉, 吉楽拓哉, 大内慎一郎, 小棚木均, 武藤 理, 畠山 卓, 山岸 剛, 藤田康雄, 江口 豊, 五月女隆男, 吉岡豊一, 中永士師明, 谷口久美子. 特集 急性膵炎の診断と治療: 最新の動向 急性血液浄化法の適応と治

療法の実際. 消化器外科 2012; 35: 1771-1781.

8. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis - 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013; 62: 102-11.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 古屋智規, 岩崎 渉, 佐藤公彦, 小棚水圭, 大内慎一郎. 小棚木均. 特集: 腹部救急治療におけるNSTの役割 腹部救急疾患におけるNSTの有効性と対策. 日腹部救急医誌 2013; 33: 705-709.

### 2. 学会発表

- 1) 古屋智規, 衛藤 武, 石井 透, 江口豊, 吉岡豊一, 中永士師明, 澤田俊哉, 吉川雅輝, 最上希一郎, 岩崎 渉, 吉楽拓哉, 大内慎一郎, 佐藤公彦, 小棚水圭, 小棚木均. 重症急性膵炎におけるPDF(Plasma Dia-filtration)の検討. 第49回腹部救急医学会総会. 福岡. 2013年3月
- 2) 真弓俊彦, 下瀬川徹, 伊佐地秀司, 伊藤鉄英, 片岡慶正, 桐山勢生, 武田和憲, 竹山宜典, 古屋智規, 安田英人. 急性膵炎重症度評価におけるプロカルシトニン, HMGB1などの有用性の多施設研究. 第40回日本集中治療医学会. 松本. 2013年2月
- 3) 古屋智規. 重症急性膵炎の治療戦略 血液浄化法による病因物質除去と欠落因子補充の観点から. 第44回日本膵臓学会大会. 仙台. 2013年7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

## 膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)に関する膵炎について

研究報告者 木村 理 山形大学医学部外科学第一講座 主任教授

共同研究者

手塚康二, 渡邊利広, 菅原秀一郎, 平井一郎  
(山形大学医学部外科学第一講座)

### 【研究要旨】

膵管内乳頭粘液性腫瘍(Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm: IPMN)には、腫瘍により産生される粘液、膵管内で増殖した腫瘍による膵管閉塞により急性膵炎を合併することがある。IPMNにおける急性膵炎合併の有無と病理組織学的所見に関して検討したところ急性膵炎合併例では、腺腫が54%(n=8)、非浸潤癌が33%(n=5)、浸潤癌が13%(n=2)で、急性膵炎非合併例の腺腫62%(n=43)、非浸潤癌13%(n=9)、浸潤癌25%(n=17)と比べて、有意差はないものの非浸潤癌の割合が多く、浸潤癌の割合が少ない傾向を認めた(p=0.142)。また、IPMN急性膵炎合併群は非合併群と比べて若年傾向であった(63.5±11.9 vs. 67.7±9.1; P=0.266)。

### A. 研究目的

膵管内乳頭粘液性腫瘍(Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm: IPMN)には、腫瘍により産生される粘液、膵管内で増殖した膵管の閉塞により種々の程度の(急性、慢性)膵炎を合併することが知られている<sup>1~5)</sup>。平成24年度の報告書で1)2)の報告を行った。1)拡張分枝径を30mm以上と30mm未満に、主膵管径を6mm以上と6mm未満に、壁在結節の有無で、IPMN急性膵炎の合併群と非合併群を比較したところ、これらの項目に関して急性膵炎の合併の有無で両群間に有意な差は認められなかった。2)急性膵炎(-)IPMN良性群、急性膵炎(-)IPMN悪性群、急性膵炎(+)IPMN良性群、急性膵炎(+)IPMN悪性群の4群に分けた検討より、①嚢胞径≥30mm以上の症例は、急性膵炎(-)IPMN悪性群と急性膵炎(-)IPMN良性群の間の比較では有意に悪性群で多かったが(89% vs. 61%; P=0.017)、急性膵炎(+)IPMN悪性群と急性膵炎(+)IPMN良性群の間で差は認められなかった。②壁在結節は、急性膵炎(-)IPMN悪性群と急性膵炎(-)IPMN良性群の間の比較では有意に悪性群で多かった(62% vs. 14%; P<0.001)が、急性膵炎(+)IPMN悪性群と急性膵炎(+)IPMN

良性群の間では有意差を認めなかった。③急性膵炎(+)IPMN悪性群と急性膵炎(+)IPMN良性群の間の比較では、主膵管径≥6mmの症例は、急性膵炎(+)IPMN悪性群で有意に多かった(100% vs. 25%; P=0.007)。上記1)2)の結果より、急性膵炎を合併したIPMNの良悪性の鑑別には、主膵管径≥6mmが有用である可能性が示唆された。今回は、病理学的事項に関して検討した。

### B. 研究方法

1998年10月から2010年5月までに山形大学医学部附属病院で外科切除が施行された90症例のIPMNのうち、術前のCT、MRIどちらの画像も得られなかった6症例を除いた84症例を今回の検討対象とした。

急性膵炎の診断は、厚生労働省難治性膵疾患調査研究班の作成した急性膵炎の診断基準に従い1. 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある。2. 血中、尿中、腹水中などに膵酵素の上昇がある。3. 超音波、CTまたはMRIで膵に急性膵炎に伴う異常所見がある。診療録上で、以上の3項目中2項目以上を満たし、他の膵疾患および急性腹症を除外したものを急性膵炎と診断した<sup>6)</sup>。重症度判定も同様に厚生労働省重症度判

定基準に従って行った<sup>6)</sup>。膵癌取り扱い規約(第6版)に従い、腺腫、非浸潤癌、IPMN由来浸潤癌に分類し、非浸潤癌、IPMN由来浸潤癌を悪性と定義した<sup>7)</sup>。今回の検討では、急性膵炎の合併の有無と病理組織学的分類の関係を評価した。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、山形大学倫理委員会で承認されている。(承認番号：平成22年度127号)。

### C. 研究結果

IPMN 急性膵炎合併例では、腺腫が54% (n=8)、非浸潤癌が33% (n=5)、浸潤癌が13% (n=2)で、IPMN 急性膵炎非合併例の腺腫62% (n=43)、非浸潤癌13% (n=9)、浸潤癌25% (n=17)と比べて、有意差はないものの非浸潤癌の割合が少なく、浸潤癌の割合が多い傾向を認めた(p=0.142)(表1)。また、急性膵炎合併群は非合併群と比べて若年傾向であった(63.5±11.9 vs. 67.7±9.1; P=0.266)。

### D. 考察

今回の検討では、急性膵炎の合併の有無で、IPMN 悪性例の頻度に統計学的有意差は認められなかった(47% vs 38%, p=0.518)。また、急性膵炎合併群で、有意差はないものの非浸潤癌の割合が多く、浸潤癌の割合が少なかった。このような結果は、当施設で手術を施行した急性膵炎合併例は、IPMN の自然史の中でも比較的早い段階で手術を施行されているか、

非浸潤癌の割合が多い腸型<sup>8)</sup>などが急性膵炎合併例で多い可能性も考えられる。Tsutsumiら<sup>5)</sup>は、急性膵炎を合併するIPMNでは、有意に腸型が多いことを報告している。今後、これらの事項に関してさらなる検討が必要だろう。

近年、CT volumetry を活用して臓器体積や腫瘍体積を評価した報告が数多くなされている<sup>9~11)</sup>。今後は、IPMN の膵管内 volume と急性膵炎の関係について検討していく予定である。

### E. 結論

急性膵炎合併群で、有意差は無いものの非浸潤癌の割合が多く、浸潤癌の割合が少なかった(p=0.142)。

(今後の検討課題)

IPMN の膵管内 volume と急性膵炎の関係など

### F. 参考文献

1. Kimura W, Sasahira N, Yoshikawa T, Muto T, Makuuchi M. Duct-ectatic type of mucin producing tumor of the pancreas—New concept of pancreatic neoplasia—. *Hepatogastroenterology* 1996. 43: 692–709.
2. Pelletier AL, Hammel P, Rebours V, Couvelard A, Vullierme MP, Maire F, Hentic O, Aubert A, Sauvanet A, Lévy P, Ruszniewski P. Acute pancreatitis in patients operated on for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: frequency, severity, and clinicopathologic correlations. *Pancreas* 2010. 39 (5): 658–666

表1 IPMN に合併する急性膵炎の臨床病理学的特徴

	急性膵炎有り (n=15)	急性膵炎無し (n=69)	P value
年齢	63.5±11.9	67.7±9.1	0.266
性別：男性/女性	12(83%)/3(17%)	51(74%)/18(26%)	0.622
部位：			
頭部/体部/尾部/頭体部/体尾/全体	7(46%)/5(33%)/1(7%)/0/1(7%)/1(7%)	41(59%)/12(17%)/6(9%)/1(2%)/6(9%)/3(4%)	0.796
肉眼型：主膵管型/分枝型	5(33%)/10(67%)	14(20%)/55(80%)	0.274
拡張分枝径≥30(mm)	10(67%)	47(68%)	0.913
主膵管径≥6(mm)	9(60%)	36(52%)	0.582
壁在結節	5(33%)	22(32%)	0.913
腺腫	8(54%)	43(62%)	0.142
非浸潤癌	5(33%)	9(13%)	
IPMN 由来浸潤癌	2(13%)	17(25%)	

3. Ringold DA, Shroff P, Sikka SK, Ylagan L, Jonnalagadda S, Early DS, Edmundowicz SA, Azar R. Pancreatitis is frequent among patients with side-branch intraductal papillary mucinous neoplasia diagnosed by EUS. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 488-494.
  4. Salvia R, Crippa S, Partelli S, Armatura G, Malleo G, Painsi M, Pea A, Bassi C. Differences between main-duct and branchduct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *World J Gastrointest Surg* 2010; 27: 342-346.
  5. Tsutsumi K, Ohtsuka T, Oda Y, Sadakari Y, Mori Y, Aishima S, Takahata S, Nakamura M, Mizumoto K, Tanaka M. A history of acute pancreatitis in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas is a potential predictive factor for malignant papillary subtype. *Pancreatology* 2010; 10: 707-712.
  6. 武田和憲, 大槻 眞, 北川元二, 他. 急性膵炎の診断基準・重症度判定基準最終改訂案. 厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究, 平成17年度総括・分担研究報告書 2006; 27-34.
  7. 日本膵臓学会(編): 膵癌取り扱い規約, 第6版, 金原出版, 東京, 2009
  8. Furukawa T, Hatori T, Fujita I, Yamamoto M, Kobayashi M, Ohike N, Morohoshi T, Egawa S, Unno M, Takao S, Osako M, Yonezawa S, Minog-Kenudson M, Lauwers GY, Yamaguchi H, Ban S, Shimizu M. Prognostic relevance of morphological types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gut* 2011; 60: 509-516.
  9. Henderson JM, Heymsfield SB, Horowitz J, Kutner MH. Measurement of liver and spleen volume by computed tomography. Assessment of reproducibility and changes found following a selective distal splenorenal shunt. *Radiology* 1981; 141: 525-527.
  10. Kaneko J, Sugawara Y, Matsui Y, Ohkubo T, Makuuchi M: Normal splenic volume in adults by computed tomography. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1726-1727
  11. Murayama S, Kimura W, Hirai I, Takasu N, Takeshita A, Moriya T. Volumetric and morphological analysis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas using computed tomography and magnetic resonance imaging. *Pancreas* 2011; 40: 876-882.
- G. 研究発表**
1. 論文発表 投稿予定
  2. 学会発表
    - 1) 手塚康二, 木村 理, 平井一郎, 渡邊利広, 菅原秀一郎, 尾形貴史, 外田 慎. Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN)に合併した急性膵炎に関する検討. 第44回 日本膵臓学会大会. 仙台. 平成25年7月25-26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
- 謝辞
- 膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)に関する膵炎についての調査研究に御協力を頂きました患者様ならびに先生方に深謝申し上げます。

## p62欠損マウスを用いた急性膵炎の発症機構、及び重症化機構の解析

研究報告者 大村谷昌樹 熊本大学生命資源研究・支援センター技術開発分野 准教授

### 【研究要旨】

【目的】ユビキチン結合タンパク質 p62はオートファゴソーム・マーカーである LC3 に直接結合し、オートファジーにより選択的に分解される基質である。オートファジーは膵内トリプシノーゲンの活性化を引き起こすため、本研究では膵臓特異的 p62欠損マウスと2種類の急性膵炎モデルを用いて、急性膵炎における p62とオートファジー、膵内トリプシン活性化の関係について研究を行った。

【方法】条件的 p62欠損マウス ( $p62^{F/F}$ ) と  $Ptf1a^{Cre/+}$  マウスを交配し、膵臓特異的 p62欠損マウス ( $p62^{A_{pan}}$ ) を樹立した。急性膵炎の誘導はセルレインおよびコリン欠損エチオニン食 (choline-deficient ethionine; CDE) で行った。

【結果】  $p62^{A_{pan}}$  マウスはほぼ正常で、飢餓でもオートファジー関連遺伝子群の発現には差がなかった。セルレイン膵炎では、 $p62^{A_{pan}}$  で、空胞の増加、LC3の亢進がみられ、膵内トリプシン活性の上昇がみられた。つまり、p62の欠損に伴い、オートファジーの亢進と、それに伴うトリプシン活性の上昇が膵炎を重症化している可能性が示された。また CDE 膵炎では、セルレイン膵炎より顕著ではないものの、オートファジー関連タンパクの異常と膵内トリプシン活性の亢進が  $p62^{A_{pan}}$  でみられた。また  $p62^{F/F}$  において、セルレイン膵炎では、p62の蓄積と巨大な空胞がみられ、また CDE 膵炎においても、p62の分解は正常であったが、(正常なオートファゴソームよりも) 巨大な多数の空胞がみられ、オートファジー不全が起きていることを示唆していた。

【結論】急性膵炎では p62の欠損に伴い、オートファジーの亢進と膵内トリプシン活性の亢進が起きていることが示された。またセルレイン膵炎と CDE 膵炎ではオートファジーの活性が異なっている可能性が示唆され、今後さらなる検討が必要である。

### 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、急性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。筆者らは腺房細胞内におけるトリプシノーゲンの活性化にオートファジー(自食作用)が関与していることを報告してきた<sup>1,2)</sup>。オートファジー (autophagy) とは、リソソームを介して細胞が自己成分を食べる(分解する)システムである。オートファジーでは、まず隔離膜が細胞質中のタンパク質や細胞内小器官を囲い込み、オートファゴソームを形成する。その後、オートファゴソームはリソソームと融合し、カテプシンなどのリソソーム酵素によって、その内容物が分

解される。つまり、急性膵炎の発症、重症化には、オートファジーの制御が重要である。

p62, 別名 sequestosome 1 (SQSTM1) とはオートファジーの選択的基質であるが、p62タンパクによるオートファジーの制御については、ほとんど未解明である。そのため、本研究課題では、オートファジーの制御に p62がいかに関与しているのか、また急性膵炎惹起刺激を行った場合の重症度の違いを、膵特異的 p62欠損マウスを用いて明らかにする。

### B. 研究方法

#### 倫理面への配慮

動物実験に関しては、熊本大学の規則にのっとり、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、承認を得た後に行った。

平成25・26年度熊本大学動物実験計画の承認番号：B 25-146



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).

尚, 本研究ではヒト材料を扱う実験は行わないため, 生命倫理上及び法令上の問題は生じない.

マウスの樹立

$p62^{F/F}$  マウス<sup>3)</sup>は筑波大学 石井博士, 藤博士より譲渡していただいた.  $Ptf1a^{Cre/+}$  マウスは筆者らの研究室において樹立した<sup>4)</sup>.  $p62^{F/F}$  マウスと  $Ptf1a^{Cre/+}$  マウスを交配し,  $p62^{A_{pan}}$  マウスを樹立した. コントロールは  $p62^{F/F}$  とした.

急性膵炎誘発実験

セルレイン膵炎; 8週齢の♂を使用し, セルレイン  $50 \mu\text{g}/\text{kg}$  を7回腹腔内投与した.

CDE膵炎; 5-6週齢の♀を使用した. 一晚絶食にしたのち, コリン/メチオニン欠損食 (Harlan Laboratories) と0.5%エチオニン (Sigma) 水を48時間摂食, 飲水させた.

HE染色, 電顕(倉敷中央病院, 能登原憲司先生), 血清アミラーゼ活性, トリプシン活性, 炎症性サイトカイン mRNA の定量, オートファジー関連タンパクの定量を行った.

## C. 研究結果

$p62^{A_{pan}}$  マウスの樹立

$p62^{F/F}$  マウスと  $Ptf1a^{Cre/+}$  マウスを交配した.  $Ptf1a$  は膵臓前駆細胞で発現する転写因子で,  $p62^{A_{pan}}$  マウスの膵臓では p62タンパクが欠失していることを確認した.  $p62^{A_{pan}}$  マウスはメンデルの法則に従って生まれ, その後の成長にも特に異常は見られなかった. つまり, p62は膵臓発生に影響しないことが明らかとなった.

飢餓刺激によるオートファジー誘導実験

8週齢の  $p62^{F/F}$  マウスと  $p62^{A_{pan}}$  マウスに飢餓(24時間)を加えて, 膵臓を観察した. 共に飢餓による正常なオートファジーが誘導される

ことを確認した.

セルレイン膵炎の重症度とオートファジー

セルレインを腹腔内投与し, 急性膵炎の惹起刺激を行った.  $p62^{A_{pan}}$  マウスでは LC3-II の亢進が見られ, オートファジーに由来する巨大な空胞(オートファジー不全を示唆), トリプシノーゲンの活性化, 膵炎が重症化(炎症性サイトカインの上昇)が確認された.

CDE膵炎の重症度とオートファジー

CDE膵炎でも  $p62^{A_{pan}}$  マウスではオートファジーの誘導に異常が見られ,  $p62$ 欠損がオートファジーの異常を引き起こし, トリプシノーゲンの活性化を介して, 膵炎を重症化させている可能性が示唆された.

## D. 考察

本研究課題においては, p62がマウス膵臓発生に必須ではないこと, 生理的条件, 飢餓条件ではオートファジーの活性に影響は及ぼさないこと, 急性膵炎惹起刺激を行うことで, オートファジーの亢進が見られ, 急性膵炎が重症化することが明らかとなった.

急性膵炎モデルでは空胞の形成が一つの特徴とされていたが, これはオートファジーに由来するオートリソソームであることが, 近年の研究から明らかにされている<sup>5)</sup>. この空胞は飢餓で誘導されるオートファゴソームよりも遙かに巨大であり, オートファジー不全の結果生じると考えられており, さらに興味深いのは, この空胞内でトリプシノーゲンからトリプシンへの活性化が起きている点である<sup>6)</sup>.

$p62$ 欠損マウスを用いた研究から, p62が欠損することによって, オートファジーの亢進と膵内トリプシン活性の上昇が引き起こされることが示されたが, p62はオートファジーの制御以外にも, 炎症抑制効果が報告されていることから, 今後, オートファジーの制御と炎症の制御の両面から, p62と急性膵炎の関わりを検証していくことが必要である.

## E. 結論

膵臓において,  $p62$ 欠損は飢餓ではオートファジーに影響を及ぼさないが, 急性膵炎では

オートファジーの異常(亢進)を引き起こし、トリプシノーゲンの活性化と重症化を引き起こしている可能性が示唆された。

## F. 参考文献

1. Hashimoto D, Ohmuraya M, Hirota M, Yamamoto A, Suyama K, Ida S, Okumura Y, Takahashi E, Kido H, Araki K, Baba H, Mizushima N, Yamamura K. Involvement of autophagy in trypsinogen activation within the pancreatic acinar cells. *J Cell Biol* 2008; 181: 1065–1072.
2. Ohmuraya M, Yamamura K. Autophagy and acute pancreatitis: a novel autophagy theory for trypsinogen activation. *Autophagy* 2008; 4: 1060–1062.
3. Harada H, Warabi E, Matsuki T, Yanagawa T, Okada K, Uwayama J, Ikeda A, Nakaso K, Kirii K, Noguchi N, Bukawa H, Siow RC, Mann GE, Shoda J, Ishii T, Sakurai T. Deficiency of p62/Sequestosome 1 causes hyperphagia due to leptin resistance in the brain. *J Neurosci* 2013; 33: 14767–14777.
4. Semba K, Araki K, Matsumoto K, Suda H, Ando T, Sei A, Mizuta H, Takagi K, Nakahara M, Muta M, Yamada G, Nakagata N, Iida A, Ikegawa S, Nakamura Y, Araki M, Abe K, Yamamura K. Ectopic expression of Ptf1a induces spinal defects, urogenital defects, and anorectal malformations in Danforth's short tail mice. *PLoS Genet* 2013; 9: e1003204.
5. Gukovskaya AS, Gukovsky I. Autophagy and pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G993–G1003.
6. Sherwood MW, Prior IA, Voronina SG, Barrow SL, Woodsmith JD, Gerasimenko OV, Petersen OH, Tepikin AV. Activation of trypsinogen in large endocytic vacuoles of pancreatic acinar cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007; 104: 5674–5679.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ozaki N, Ohmuraya M, Ida S, Hashimoto D, Ikuta Y, Chikamoto A, Hirota M, Baba H. Serine protease inhibitor Kazal type 1 and epidermal growth factor receptor are expressed in pancreatic tubular adenocarcinoma, intraductal papillary mucinous neoplasm, and pancreatic intraepithelial neoplasia. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013.
- 2) Nakagawa Y, Yamamoto T, Suzuki K, Araki K, Takeda N, Ohmuraya M, Sakuma T. Screening methods to identify TALEN-mediated knockout mice. *Exp Anim* 2014; 63: 79–84.
- 3) Sakata K, Ohmuraya M, Araki K, Suzuki C, Ida S, Hashimoto D, Wang J, Uchiyama Y, Baba H, Yamamura K. Generation and analysis of serine protease inhibitor Kazal type 3-Cre driver mice. *Exp Anim* 2014, in press.
- 4) 大村谷昌樹, 廣田昌彦. 膵臓の構造と機能. 小俣政男・千葉勉監修. 専門医のための消化器病学 第2版. 医学書院. 2013; 568–570.

### 2. 学会発表

- 1) 大村谷昌樹, 橋本大輔, 坂田和也, 能登原憲司, 馬場秀夫, カテプシンDによる腺房細胞内トリプシン活性化機構の解析 第44回日本膵臓学会大会. 仙台, 2013年7月25–26日
- 2) Ohmuraya M, Li Z, Yamamura K. Autophagic cell death by SPINK insufficiency induces chronic inflammation in the pancreas. 45th Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Kongresshaus Zurich (Zurich, Switzerland). 2013.6.26–29
- 3) Masaki Ohmuraya, Kenji Notohara, Kenichi Yamamura. p62/SQSTM1 Is Involved in the Mechanism of Acute Pancreatitis. 44th Annual Meeting of the American Pancreatic Association, Eden Roc Hotel (Mia-

mi, FL). 2013.10.30-11.2.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

## 急性膵炎における VAMP7/TI-VAMP の役割

研究報告者 大西洋英 秋田大学大学院医学系研究科消化器内科学 教授

共同研究者

真嶋浩聡（秋田大学大学院医学系研究科消化器内科学）

### 【研究要旨】

SNARE 蛋白は小胞輸送や分泌に重要な役割を果たしている。Vesicle-associated membrane protein 7 (VAMP7)/tetanus neurotoxin-insensitive vesicle associated membrane protein (TI-VAMP) は、小胞と細胞膜の結合、後期エンドゾームとライソゾームの癒合だけでなく、オートファジーにも関与していることが明らかになってきた。そこで、膵特異的 VAMP7/TI-VAMP KO マウスを作成し、膵炎における VAMP7/TI-VAMP の役割を検討した。オートファジーは抑制されることなく、トリプシンの活性化が亢進し、膵炎が重症化した。VAMP7/TI-VAMP は膵炎に対して保護作用を有すると考えられるが、その分子メカニズムは今後の検討課題である。

### A. 研究目的

Vesicle-associated membrane protein 7 (VAMP7)/tetanus neurotoxin-insensitive vesicle associated membrane protein (TI-VAMP) は SNARE 蛋白の一種である。極性を持った細胞や神経細胞の分泌における小胞と細胞膜の結合、後期エンドゾームやライソゾームの癒合に関与していることが知られている<sup>1,2)</sup>。最近、オートファジーの phagophore の形成初期に、VAMP7/TI-VAMP と Atg16L1 をもった小胞の homotypic fusion が重要であることが報告された<sup>3)</sup>。また、autophagosome とライソゾームが結合して autolysosome が出来る際にも VAMP7/TI-VAMP は関与している<sup>4)</sup>。急性膵炎が発症する際にオートファジーが亢進するが、オートファジーはトリプシンの異所性活性化にも関係している<sup>5,6)</sup>。そこで、今回我々は VAMP7/TI-VAMP が膵炎発症にどのように関与しているかを膵特異的な VAMP7/TI-VAMP Knock Out (KO) マウスを作成して検討した。

### B. 研究方法

*Vamp7<sup>flox/X</sup>* マウスは理化学研究所バイオリソースセンターより購入した<sup>7)</sup>。Spink3-Cre マウスは熊本大学生命資源研究・支援センター

技術開発分野 大村谷昌樹先生より御供与頂いた。*Vamp7<sup>flox/Y</sup>* (*Vamp7<sup>F/Y</sup>*), *Vamp7<sup>flox/Y</sup>* Spink3-Cre (*Vamp7<sup>Δpanc</sup>*) マウスを作成し、これらのマウスにセルレイン(5 μg/kg)を1時間ごとに7-12回腹腔内投与を行い、セルレイン膵炎を惹起した。血清アミラーゼ値、組織学的

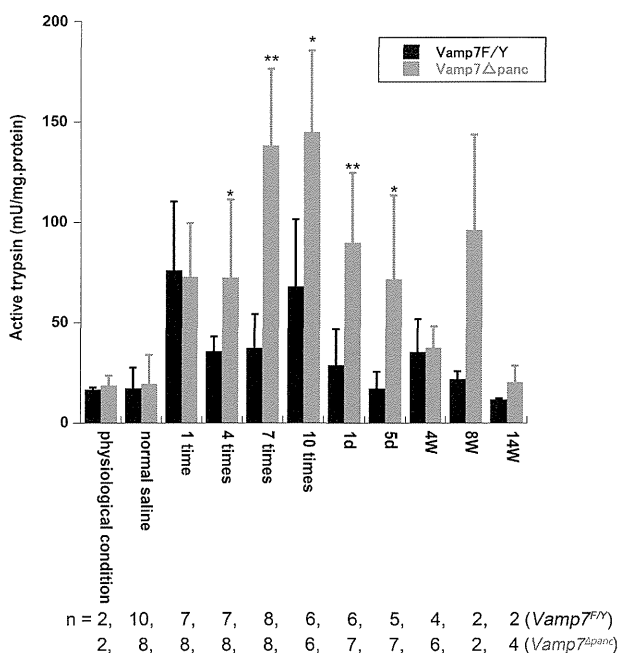


図1 セルレイン膵炎における活性化トリプシン量の時間的変化。

セルレイン(5 μg/kg)を1時間ごとに1-10回腹腔内投与を行い、セルレイン膵炎を惹起した。1d以降はセルレイン10回投与後の日数を表す。下段は解析に用いたマウスの数を表す。高さ、平均標準±偏差；\*、 $p < 0.05$ ；\*\*、 $p < 0.01$  (Student's t test)を表す。

所見, 活性化トリプシン値, オートファジー関連因子の量的変化(ウエスタンブロット, 免疫組織化学)等を時間経過と共に比較検討した.

これらの動物実験はすべて, 秋田大学バイオサイエンス安全委員会の承認を受け, 秋田大学動物実験規程に基づき施行した.

### C. 研究結果

セルレインを投与しない *Vamp7<sup>Δpanc</sup>* マウスの膵臓は, *Vamp7<sup>F/Y</sup>* マウスや野生型マウスと比較しても形態学的に異常を認めなかった. セルレイン膵炎の発症に伴い, 血清アミラーゼ値は増加したが, 両群間で差を認めなかった. 活性化トリプシンは *Vamp7<sup>Δpanc</sup>* マウスで早期から有意に増加し(図1), 膵炎の組織学的スコア(浮腫, 出血, 壊死, 好中球浸潤)も高値であった(図2). LC3-I, II や p62の発現に両群間で差はみられなかった. 電子顕微鏡像でも空胞形

成等において有意な差を認めなかった.

### D. 考察

既報から考えると VAMP7/TI-VAMP KO マウスではオートファジーが抑制され, 膵炎が軽減すると予想されたが, オートファジーは抑制されることなく, 膵炎は逆に増悪した. VAMP7/TI-VAMP は膵炎に対して抑制的に働いていると考えられる. VAMP7/TI-VAMP KO マウスの膵臓では, 膵炎に際してトリプシンの活性化が早期から亢進しており, そのために膵炎が重症化するものと考えられた. 何故トリプシンの活性化が亢進するのか, 細胞内で生じている分子メカニズムの解明が今後の課題である.

### E. 結論

VAMP7/TI-VAMP KO マウスでは, トリ

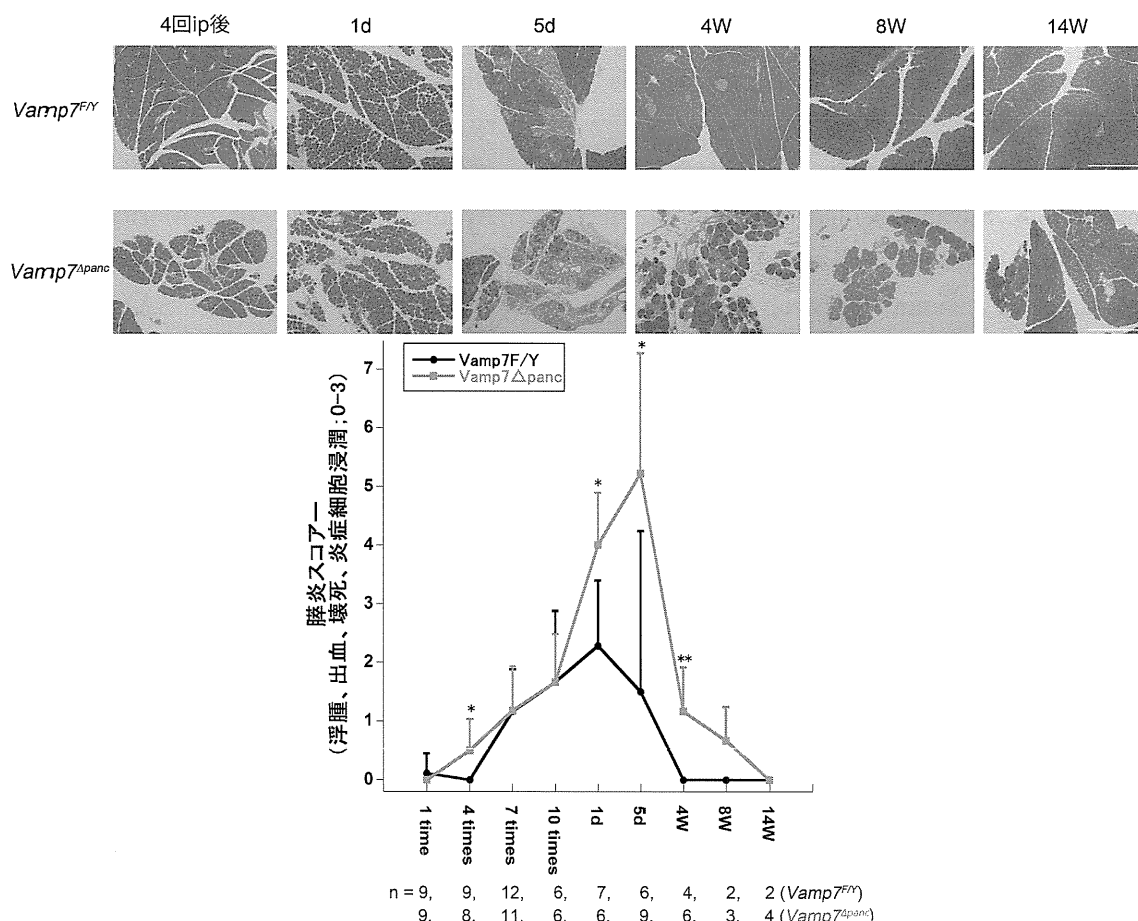


図2 セルレイン投与後の膵組織像と膵炎スコア.

セルレイン(5 μg/kg)を1時間ごとに1-10回腹腔内投与を行い, 所定の時間が経過した際の膵組織像(上段). 膵炎の程度の評価として, 浮腫, 出血, 壊死, 炎症細胞浸潤を用い, 各項目を0, なし; 1, 軽症; 2, 中等症; 3, 重症で分類した. 総和を膵炎スコアとした(下段). 解析に用いたマウスの数を下に示す. 高さ, 平均標準±偏差; \*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$  (Student's t test)を表す.

プシンの活性化が亢進し、そのために膵炎が重症化する。

## F. 参考文献

1. Galli T, Zahraoui A, Vaidyanathan VV, Raposo G, Tian JM, Karin M, Niemann H, Louvard D. A novel tetanus neurotoxin-insensitive vesicle-associated membrane protein in SNARE complexes of the apical plasma membrane of epithelial cells. *Mol Biol Cell* 1998; 9: 1437-1448.
2. Advani RJ, Yang B, Prekeris R, Lee KC, Klumperman J, Scheller RH. VAMP-7 mediates vesicular transport from endosomes to lysosomes. *J Cell Biol* 1999; 146: 765-776.
3. Moreau K, Ravikumar B, Renna M, Puri C, Rubinsztein DC. Autophagosome precursor maturation requires homotypic fusion. *Cell* 2011; 146: 303-317.
4. Moreau K, Renna M, Rubinsztein DC. Connections between SNAREs and autophagy. *Trends Biochem Sci* 2013; 38: 57-63.
5. Hashimoto D, Ohmuraya M, Hirata M, Yamamoto A, Suyama K, Ida S, Okumura Y, Takahashi E, Kido H, Araki K, Baba H, Mizushima n, Yamamura K. Involvement of autophagy in trypsinogen activation within the pancreatic acinar cells. *J Cell Biol* 2008; 181: 1065-1072.
6. Mareninova OA, Hermann K, French SW, O'konski MS, Pandol SJ, Webster P, Erickson AH, Katunuma N, Gorelick FS, Gukovsky I, Gukovskaya AS. Impaired autophagic flux mediates acinar cell vacuole formation and trypsinogen activation in rodent models of acute pancreatitis. *J Clin Invest* 2009; 119: 3340-3355.
7. Sato M, Yoshimura S, Hirai R, Goto A, Kunii M, Atik N, Sato T, Sato K, Harada R, Shimada J, Hatabu T, Yorifuji H, Harada A. The role of VAMP7/TI-VAMP in cell polarity and lysosomal exocytosis in vivo. *Traffic* 2011; 12: 1383-1393.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 真嶋浩聡, 大西洋英: 膵線維化と膵星細胞. *SURGERY FRONTIER* 2013; 20: 320-323.
- 2) 真嶋浩聡, 大西洋英: 急性膵炎の発症のメカニズム ~細胞内では何が起きているか~. *胆と膵* 2013; 34: 1035-1041.
- 3) 大西洋英: 糖尿病と膵疾患 *G. I. Research* 2013; 21: 255-259.
- 4) 真嶋浩聡, 大西洋英:  $I\kappa B\alpha$  の欠失は RelA を活性化し, Spi2A の亢進を介して急性膵炎を減弱させる. *Review of Gastroenterology & Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013; 8: 26-30.
- 5) 真嶋浩聡, 大西洋英: IRF2KO マウスを用いて, 膵炎発症のメカニズムの解明を目指す. *アルコールと医学生物学* in press

### 2. 学会発表

- 1) Sakai T, Mashima H, Yamada Y, Goto T, Ohnishi H: The role of interferon regulatory factor (IRF)-1 and IRF-2 in the progression of human pancreatic cancer. Annual Meeting of American Gastroenterological Association, Digestive Disease Week 2013. Orlando (USA). 2013.5.
- 2) 真嶋浩聡, 大西洋英: IRF2KO マウスを用いて, 膵炎発症のメカニズムの解明を目指す. 第32回アルコール医学生物学研究会, シンポジウム [アルコールと消化器疾患]. 東京. 2013年1月
- 3) 真嶋浩聡, 大西洋英: IRF2KO マウスを用いて, 膵炎発症のメカニズムの解明を目指す. 第50回日本臨床分子医学会学術集会. 東京. 2013年4月
- 4) 真嶋浩聡, 大西洋英: 急性膵炎における VAMP7 の役割. 第44回日本膵臓学会大会, トピックスセッション. 仙台. 2013年7月
- 5) 酒井利隆, 真嶋浩聡, 大西洋英: 膵臓がんにおける IRF1 および IRF2 の役割. 第44回日本膵臓学会大会. 仙台. 2013年7月

- 6) 酒井利隆, 真嶋浩聡, 山田由美, 後藤隆, 吉岡政人, 打波宇, 山本雄造, 大西洋英: 膵臓がんにおける IRF1 および IRF2 の役割. 膵臓がんにおける IRF1 および IRF2 の発現とその働き. 第55回日本消化器病学会大会(JDDW2013). 品川. 2013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

## 感染性膵壊死に対する内視鏡的壊死巣除去術に関する全国調査

研究報告者 安田一朗 岐阜大学大学院医学系研究科地域腫瘍学講座 准教授

### 共同研究者

下瀬川徹，菅野 敦（東北大学病院消化器内科）

佐田尚宏（自治医科大学消化器・一般外科） 糸井隆夫（東京医科大学病院消化器内科）

入澤篤志（福島県立医科大学会津医療センター消化器内科学講座） 窪田賢輔（横浜市立大学附属病院内視鏡センター）

中島賢憲，向井 強（岐阜市民病院消化器内科）

岩井知久，木田光広（北里大学消化器内科）

伊佐山浩通（東京大学消化器内科），久居弘幸（伊達赤十字病院消化器内科）

井上宏之（三重大学消化器内科），加藤博也（岡山大学消化器内科）

五十嵐久人（九州大学大学院病態制御内科学），岡部義信（久留米大学消化器内科）

北野雅之（近畿大学消化器内科），河上 洋（北海道大学消化器内科）

林 毅（札幌医科大学第4内科）

### 【研究要旨】

感染性膵壊死に対する内視鏡的壊死巣除去術の日本における実態を調査する。

### A. 研究目的

感染性膵壊死は多臓器不全や敗血症性ショックを合併し，34～40％と高い死亡率を示す重篤な病態である。壊死性膵炎に伴う壊死巣は4週以上経過すると液状化し，壊死組織と正常組織の境界が明瞭となり，walled-off pancreatic necrosis (WOPN) となる。感染性 WOPN に対しては，従来，外科的な開腹による壊死巣除去術（ネクロセクトミー）が行われてきたが，術中の出血・腸管損傷，術後の麻痺性イレウス・創感染などの合併症発生率が高く，その予後は死亡率20-40％と極めて不良であり<sup>1)</sup>，また，幸い救命できた場合においても入院期間は4～6ヶ月と長期にわたり，極めて治療に難渋する病態である。こうした状況の中で，より安全で効果的な治療法の開発が求められていたが，2000年に Seifert ら<sup>2)</sup>が，超音波内視鏡 (EUS) ガイド下に経消化管的に壊死腔にドレナージチューブを留置し，さらにその瘻孔を拡張して内視鏡を直接壊死腔に挿入して壊死物質を除去する内視鏡的壊死巣除去術（内視鏡的ネクロセクトミー）を報告した。その後，この治療法の有

用性については数多くの報告がなされているが，そのほとんどが少数例での検討である。多施設多数例での検討は，わずかにドイツ<sup>3)</sup>と米国<sup>4)</sup>からみられるが，これらの結果によると多くの症例が低侵襲下に比較的短期間で効率よく治療されている一方，合併症発生率も高く，重篤で致命的な合併症も少なからず認めている。

日本においても最近，感染性 WOPN に対する内視鏡的ネクロセクトミーの治療報告が散見されるようになったが，もともと本症の発生頻度はそれほど高くなく，各施設単独での経験症例は少ないため，真の有効性あるいは危険性を把握するには情報が不十分である。そこで今回われわれは，日本における内視鏡的ネクロセクトミーの実態を調査するため，多施設から多数例のデータを集め，その治療成績・合併症の詳細について検討した。

### B. 研究方法

学会・研究会抄録，あるいは全国主要病院への聞き取り調査の結果，感染性 WOPN に対する内視鏡的ネクロセクトミーを行った経験があ



り、かつ今回の調査に参加の意志が確認された全国16施設にデータシートを送付し、対象症例のデータを収集した。

#### (倫理面への配慮)

後ろ向きの疫学調査であり、患者の安全性について考慮する必要はないが、研究対象者に対する不利益として、個人情報の漏洩が懸念されるため、データシートには患者個人情報を記載せず、施設ごとに症例の通し番号を付け、各施設で保管とし、対象患者の個人情報が十分に守られるように万全の配慮を行った。また、画像データを公表する場合には、患者個人を特定できる情報を含まないようにした。

### C. 研究結果

2011年11月から2012年1月までの期間にデータシートの配布および回収を行い、その後データの解析を行った。以下に解析結果の概要を記す。

2005年8月～2011年7月までの期間に全国16施設において57例に内視鏡的ネクロセクトミーが施行されていた。内視鏡治療単独での治療奏功は43例(75%)、入院期間は10～101日(中央値20日)。3例に追加治療(経皮的ドレナージ2例、経皮的ネクロセクトミー1例)が行われており、2例(67%)が治癒、1例は死亡。5例に外科的ネクロセクトミーが行われ、4例(80%)が治癒、1例は死亡。内視鏡的ネクロセクトミー治療期間中の合併症は19例(33%)にみられ、術中に発生したものが12例(出血8例/穿孔3例/空気塞栓1例)、手技施行後から次回施行までの待機期間中に発生したのが7例(出血4例/突然死1例/誤嚥性肺炎1例/イレウス1例)。手技関連死亡は計6例(11%:感染持続による多臓器不全2例/空気塞栓1例/脾仮性動脈瘤破裂1例/Mallory-Weiss裂傷による大量出血1例/原因不明1例)であった。

上記結果は英文論文化し、現在投稿中である。

### D. 考察

これまでに感染性 WOPN に対する内視鏡的ネクロセクトミーの治療成績を多数例で検討し

た報告は少ないが、2009年に Seifert ら<sup>3)</sup>はドイツにおける多施設の治療成績を後ろ向きに調査してまとめ、93例の治療成績を報告した。これによると、治療成功率は80%、偶発症発生率26%、死亡率7.5%、平均入院期間46日とされ、合併症は出血、穿孔、空気塞栓などで、死亡例7例の原因は術中の出血1例・空気塞栓1例、敗血症4例、術後の多臓器不全1例であった。さらに2011年に Gardner ら<sup>4)</sup>は、米国における多施設調査の結果を報告し、104例の治療例において治療成功率91%、合併症発生率14%、死亡率6.7%、初回ドレナージから壊死腔消失まで平均4.1ヶ月で、合併症は出血、穿孔、後腹膜気腫、空気塞栓などで、死亡例7例の原因は術中の出血2例・空気塞栓1例、上腸管膜動脈血栓症、心筋梗塞、腎不全、膵炎後仮性動脈瘤からの出血が各1例であった。これに対して今回の検討では、治療成功率75%、合併症発生率33%、死亡率11%、入院期間中央値20日と、前述の2つの報告と比較して若干治療成功率が低く、合併症発生率が高い結果であった。この理由の一つとしては、対象に全身状態不良例が多く含まれていたことが挙げられ、実際 ASA(米国麻酔科学会)分類で見ると、grade 3以上が39例(grade 4, 5が10例)含まれており、また、治療成功例と不成功例における grade 3以上の症例の比率をみると、60%と93%と有意に不成功例でその比率が高かった( $p=0.0437$ )。いずれにしろ、内視鏡的ネクロセクトミーは従来の外科的治療と比べると、はるかに低侵襲・短期間で治療が可能であるが、その合併症発生率は比較的高く、重篤なものも多いということを認識しておく必要があると考えられた。

### E. 結論

内視鏡的ネクロセクトミーは感染性 WOPN に対する低侵襲で有効な治療法であり、入院も短期間で済むが、致死的な合併症が起こりうることを十分に認識し、適応を慎重に検討するとともに、熟練した術者によって行われるべきである。

## F. 参考文献

1. Slavin J, Ganeh P, Sutton R, Hartley M, Rowlands P, Garvey C, Hughes M, Neoptolemos J. Management of necrotizing pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 7: 476-481.
2. Seifert H, Werhmann T, Schmitt T, Zeuzem S, Caspary WF. Retroperitoneal endoscopic debridement for infected peripancreatic necrosis. *Lancet* 2000; 356: 653-655.
3. Seifert H, Biermer M, Schmitt W, Jurgensen C, Will U, Gerlach R, Kreitmair C, Meining A, Wehrmann T, Rosch T. Transluminal endoscopic necrosectomy after acute pancreatitis: a multicentre study with long-term follow-up (the GEPARD Study). *Gut* 2009; 58: 1260-1266.
4. Gardner TB, Coelho-Prabhu N, Gordon SR, Gelrud A, Maple JT, Papachristou GI, Freeman ML, Topazian MD, Attam R, Mackenzie TA, Baron TH. Direct endoscopic necrosectomy for the treatment of walled-off pancreatic necrosis: results from a multicenter U.S. series. *Gastrointest Endosc* 2011; 73(4): 718-726.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yasuda I, Nakashima M, Iwai T, Isayama H, Itoi T, Hisai H, Inoue H, Kato H, Kanno A, Kubota K, Irisawa A, Igarashi H, Okabe Y, Kitano M, Kawakami H, Hayashi T, Mukai T, Sata N, Kida M, Shimosegawa T. Japanese multicenter experience of endoscopic necrosectomy for infected walled-off pancreatic necrosis: The JENIPaN study. *Endoscopy* 2013; 45(8): 627-634.

### 2. 学会発表

- 1) Yasuda I. International Symposium 1 “Endoscopic therapy of pancreatic and biliary diseases” Interventional EUS for pancreatic diseases. 第85回日本消化器内視鏡学会総会. 京都. 2013年5月10日
- 2) Yasuda I, Nakashima M, Iwai T, Isayama H, Itoi T, Hisai H, Inoue H, Kato H, Kanno

A, Kubota K, Irisawa A, Igarashi H, Okabe Y, Kitano M, Kawakami H, Hayashi T, Mukai T, Kida M, Shimosegawa T. Japanese multicenter experience of endoscopic necrosectomy for infected walled-off pancreatic necrosis: The JENIPaN study. DDW2013. オランダ. 2013年5月21日

- 3) 安田一朗, 中島賢憲, 岩井知久, 伊佐山浩通, 糸井隆夫, 久居弘幸, 井上宏之, 加藤博也, 菅野 敦, 窪田賢輔, 入澤篤志, 五十嵐久人, 岡部義信, 北野雅之, 河上 洋, 林 毅, 向井 強, 佐田尚宏, 木田光弘, 下瀬川徹. 特別企画2「急性膵炎・慢性膵炎に対する内視鏡・腹腔鏡治療の最前線」Walled-off pancreatic necrosis に対する内視鏡的ネクロセクトミー. 第44回日本膵臓学会大会. 仙台. 2013年7月26日

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

## Ⅱ. 慢性膵炎

### 1) 共同研究プロジェクト

## 慢性膵炎の実態に関する全国調査

研究報告者 下瀬川徹 東北大学病院 病院長・教授

### 共同研究者

廣田衛久，正宗 淳，菊田和宏（東北大学病院消化器内科）

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

栗山進一（東北大学分子疫学分野）

### 【研究要旨】

慢性膵炎は非可逆性・進行性の疾患であり，悪性新生物の合併率が高く，患者の平均寿命は国民一般より短く予後の悪い難病である．慢性膵炎患者の実態把握と疫学的解析を目的とし，2011年1月1日から12月31日まで受療した慢性膵炎患者を対象に全国調査を実施した．1次調査により2011年1年間の慢性膵炎の推定受療患者は66,980人（95%信頼区間人59,743～74,222），人口10万人あたりの推定患者数は52.4人であった．2011年1年間の新規発症慢性膵炎患者数は17,830人（95%信頼区間人14,567～21,088），人口10万人あたりの推定新規発症患者数は14.0人であった．引き続き行われた2次調査にて，1,953人分（男性1,515名，女性383名，不明55）の調査票が回収され，集計された．診断は，確診81.9%，準確診6.6%，早期0.3%，早期疑い0.1%，臨床疑診5.5%，不明5.6%であった．確診・準確診・早期症例を合わせた1,734例の年齢の中央値は63歳（男性63歳，女性65歳），男女比は4.6：1であった．男女合わせた成因はアルコール性67.5%，特発性20.0%，その他12.5%であった．男女別の成因では，男性ではアルコール性75.7%，特発性13.4%，その他10.9%であったのに対し，女性ではアルコール性29.5%，特発性51.0%，その他19.5%であった．

### A. 研究目的

2009年に本研究班，日本膵臓学会，日本消化器病学会により慢性膵炎臨床診断基準2009が公表された<sup>1)</sup>．この診断基準は，2001年に作成された診断基準を基に確診，準確診の画像所見をより厳密にする，セクレチン試験などの現在は行われなくなった検査を診断項目から外す，臨床症状のある準確診症例を確診に格上げする，「早期慢性膵炎」の診断基準を盛り込むなどが行われ，大きく改訂された．特に世界に先駆けて作成された「早期慢性膵炎」の診断基準は，確診・準確診と診断された時点では既に非可逆性進行性の疾患である慢性膵炎の予後を飛躍的に改善することを目的に作成されており，今後の慢性膵炎診療を大きく変えることが期待されている．

慢性膵炎の全国疫学調査はこれまで6回行われており，前回は診断基準改定前の2007年1年間の受療患者を対象に行われた<sup>2)</sup>．本研究では，慢性膵炎患者の男女比，年齢，発症年齢，

成因，喫煙率等の実態を明らかにすること及び，以前に行われた全国調査結果と慢性膵炎の患者数や年齢の変化，成因の変化を比較し考察を行うことを目的とする．

### B. 研究方法

調査対象は2011年1月1日から2011年12月31日までに慢性膵炎で調査対象診療科を受療した患者である．調査対象となる診療科は全国の内科（消化器内科を含む），外科（消化器外科を含む）を標榜する16,814診療科より層化無作為抽出法により抽出した4,175科を対象とした．抽出層は大学病院，一般病院500床以上，400-499床，300-399床，200-299床，100-199床，99床以下で，抽出率はそれぞれ100%，100%，80%，40%，20%，10%，5%である．特に膵疾患患者の集中する施設を特別階層とし全病院を調査対象とした．調査は1次調査と2次調査からなり，両調査とも郵送法である．1次調査にて患者ありと返答のあった病