

機関番号：32620

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21791010

研究課題名（和文）

L-asparaginase 薬剤性膵炎誘発因子の解明および予防法の検討

研究課題名（英文）

Mechanism of L-asparaginase-induced pancreatitis and its prophylaxis using octreotide

研究代表者

鈴木光幸（SUZUKI MITSUYOSHI）

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：90449059

研究成果の概要（和文）：

ASNase 投与中の小児では、急性膵炎の臨床症状を認めない症例でも、トリプシンなどの膵酵素値および膵分泌性トリプシンインヒビターが上昇しており、subclinical な膵炎が生じている可能性が示唆された。 α 1-アンチトリプシンおよび α 2-マクログロブリンなどの antiprotease が減少していたことから、膵障害に関係する防御機構が減弱していることが判明した。また一度 ASNase 薬剤性膵炎を発症したでは、octreotide を併用投与することで膵炎の再発を予防できることも明らかになった。

研究成果の概要（英文）：

We demonstrated that in patients receiving ASNase therapy, the serum trypsin and pancreatic secretory trypsin inhibitor levels are usually elevated due to subclinical pancreatitis induced by the treatment. Further, the mechanism of ASNase-induced pancreatic injury may involve an imbalance of the protease-antiprotease, such as, α 1-antitrypsin, α 2-macroglobulin. The present result also suggested that ASNase treatment with octreotide appears useful in prevent this complication in recovering patients.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,300,000 円	390,000 円	1,690,000 円
2010 年度	1,100,000 円	330,000 円	1,430,000 円
年度			
年度			
年度			
総計	2,400,000 円	720,000 円	3,120,000 円

研究分野：小児科学

科研費の分科・細目：消化器

キーワード：薬剤性膵炎、急性白血病、L-asparaginase

1. 研究開始当初の背景

L-asparaginase (ASNase) は小児白血病治療の key drug であり、その副作用として急性膵炎が知られている。一度膵炎が発症するとその後の化学療法の変更を余儀なくされ、原疾患再発のリスクが最も危惧される。Octreotide は ASNase 薬剤性膵炎の再発予防に効果的とされるが (Exp Hematol 36:253-254;2008), その有効性は明確ではない。

2. 研究の目的

ASNase 投与中の急性リンパ球性白血病 (ALL) 患児の膵障害に対する危険因子を明らかにする。また、ASNase 投与中患児の血液検査データから octreotide の効果的な投与方法を明らかにし、予防策を講じた症例の経過を検討する。

3. 研究の方法

(1) ASNase 投与中の急性リンパ性白血病患児 (n=32) の血中アミノ酸分析、膵酵素、プロテアーゼインヒビターを測定し、ASNase の薬理効果と膵外分泌機能の関連性を検討する。
(2) ASNase 薬剤性膵炎を発症し化学療法が中止となった患児 (n=5) に対して、octreotide 持続静注投与下に ASNase による再治療を行い、その予防効果を検討した。

4. 研究成果

(1) ASNase 投与により、急性膵炎の臨床症状を認めない症例でも trypsin, PSTI 値の上昇が認められた。血中膵酵素およびアミノ酸値が治療前値に回復するまで ASNase 最終投与

から約 10 日間を要した。

(2) 再治療可能 : 3 例, 膵炎再発 : 2 例であった。Octreotide の併用投与は、ASNase 薬剤性膵炎の再発予防に一定の有効性がある。投与終了の目安は ASNase の薬理効果が消失し、subclinical な膵炎が軽快する 10 日前後を目安にする。初回膵炎の重症度が軽症であった症例は、octreotide を併用した再治療が有効な可能性がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 11 件)

1. Tajiri H, Inui A, Kiyohara Y, Suzuki M, Kagimoto S, Etani Y, Shimizu T, Fujisawa T: Peginterferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese pediatric and young adult patients: a survey of the Japan Society of Pediatric Hepatology. Eur J Gastroenterol Hepatol 21:1256-1260, 2009
2. Suzuki M, Tanaka K, Ohtani K, Kitamura K, Kudo T, Shoji H, Suzuki R, Shimizu T: Estimation of postoperative fat absorption using the ¹³C mixed-triglyceride breath test in children with choledochal cyst. Eur J Pediatr 168:35-38, 2009
3. Ohkawa N, Shoji H, Kitamura T, Suganuma H, Yoshikawa N, Suzuki M, Lee T, Hisata

- K, Shimizu T: IGF-I, leptin and active ghrelin levels in very low birth weight infants during the first 8 weeks of life. Acta Paediatr 99:37-41, 2010
4. Inage E, Suzuki M, Minowa K, Akimoto N, Hisata Ken, Shoji H, Okumura A, Shimojima K, Shimizu T, Yamamoto T: Phenotypic overlapping of trisomy 12p and Pallister-Killian syndrome. Eur J Med Genet 53:159-61, 2010
 5. Suzuki M, Shimizu T, Minowa K, Ikuse T, Baba Y, Ohtsuka Y. Spontaneous shrinkage of a solid pseudopapillary tumor of the pancreas: CT findings: Pediatr Int 52:335-336, 2010
 6. Suzuki M, Minowa K, Tokita A, Fujimura J, Haruna H, Someya T, Shimizu T: Laboratory evaluation of blood plasma separation device in children. Pediatr Int 52:891-892, 2010
 7. Fujinaga S, Nishizaki N, Hirano D, Kanai H, Suzuki M, Ohtomo Y, Kaneko K, Shimizu T: Acute pancreatitis in a 2-year-old girl on peritoneal dialysis and using icodextrin solution. Clin Nephrol 75:89-90, 2011
 8. 鈴木光幸: 尿中硫酸飽合型胆汁酸分析の実際-1, 153 例の解析結果から-. 広島県小児科医会会報 47: 25-26, 2009
 9. 清水俊明, 鈴木光幸: 小児期の急性膵炎. 小児科 50:1511-1520, 2009
 10. 鈴木光幸: 【必携小児の薬の使い方】 疾患に対する薬剤の選び方・使い方と注意 消化器疾患 急性膵炎. 小児内科 42, 484-487:2010
 11. 鈴木光幸, 清水俊明. 【ここまでわかっている自己抗体と自己免疫疾患】 自己免疫性膵炎. 小児科診療 73:2175-2180, 2010
- [学会発表] (計 6 件)
1. 鈴木光幸, 箕輪圭, 時田章史, 大塚宜一, 清水俊明: 小児・若年成人における C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN/Ribavirin 併用療法の治療成績 (平成 21 年 4 月 17-19 日: 第 112 回日本小児科学会学術集会)
 2. Suzuki M, Minowa K, Baba Y, Aoyagi Y, Fujii T, Fujitake T, Kudo T, Ohtsuka Y, Shimizu T: Scoring System for the Severity of Acute Pancreatitis in Children, 11th Congress of the Asian Pan-Pacific Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (平成 21 年 9 月 25-28: Seoul, Korea)
 3. 鈴木光幸, 箕輪圭, 青柳陽, 藤井徹, 藤武義人, 大塚宜一, 清水俊明: 小児領域における薬剤性膵炎の臨床的検討 (平成 21 年 10 月 9-11 日: 第 36 回小児栄養消

化器肝臓病学会)

4. 鈴木光幸, 箕輪圭, 清水俊明, 工藤豊一郎, 須磨崎亮: 家族歴のある非症候性胆管減少症の1男児例(平成22年7月6日: 第42回武蔵野小児肝臓病懇話会)
5. 鈴木光幸, 箕輪圭, 青柳陽, 藤井徹, 工藤孝広, 清水俊明: 小児の特発性膵炎症例に対するPRSS1およびSPINK1遺伝子解析(平成22年10月8-10日: 第37回日本小児栄養消化器肝臓病学会)
6. 鈴木光幸, 箕輪圭, 鳥羽山寿子, 古川岳史, 佐藤圭子, 秋元かつみ, 清水俊明: Fontan術後遠隔期合併症によるうっ血性肝硬変の一部検例(平成22年12月6日: 第43回武蔵野小児肝臓病懇話会)

[図書] (計3件)

1. 鈴木光幸, 清水俊明: 小児科臨床ピクシス⑨川崎病のすべて 急性期の肝機能, 石井正浩(編), 榊中山書店, p82-83, 東京, 2009年7月27日
2. 時田章史, 鈴木光幸: 小児科臨床ピクシス⑧小児プライマリケア クリニック内での感染予防, 横田俊一郎(編), 榊中山書店, 東京, p7-9, 2009年6月10日
3. 鈴木光幸. 小児臨床栄養学 疾患別の栄養法 消化器疾患 急性膵炎・急性慢性, 児玉浩子, 清水俊明(編), 榊診断と治療社, 東京, p230-234, 2011年1月20日

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木光幸 (SUZUKI MITSUYOSHI)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号: 90449059