

令和元年6月6日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11434

研究課題名(和文)急性膵炎の重症度評価と新規治療法開発に関する研究

研究課題名(英文)Severity assessment and new therapy in acute pancreatitis

研究代表者

真弓 俊彦(Mayumi, Toshihiko)

産業医科大学・医学部・教授

研究者番号：90281071

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：1.急性膵炎の単一重症マーカーを検討する目的で、多施設から検体を集積し解析中。
2.多施設研究、DPCデータから、以下の知見を得た。

1)重症膵炎の死亡率は経年的に減少したが、入院期間や入院費は減少せず。2)重症度判定の予後因子スコアは死亡予測においてAPACHEII scoreと同等で、人工呼吸管理、膵の感染、アトランタ分類での重症予測において有意に良好。3)抗菌薬予防的投与は、侵襲的カンジダ症の発症の有意な因子。4)最初の24時間以内に6000ml以上輸液を行うことは死亡率減少の有意な因子。5)尿中トリプシーノーゲン2が急性膵炎の重症度指標となり、重症度スコアや造影CT Gradeとよく相関。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今まで十分明らかにされてこなかった、急性膵炎の臨床的な実状が、多施設研究やDPCデータによる日本での多数例での解析によって明らかとなった。これらの知見に基づいて、ガイドラインでの推奨などがより正しく改訂されることによって、急性膵炎の予後がさらに改善することが期待される。

研究成果の概要(英文)：1. We evaluated the many markers for the purpose of examining utilities as a single serious marker of the acute pancreatitis and are analyzing it.

2. Multicenter study, DPC data provided the following findings.

1)The mortality of the severe pancreatitis decreased during study periods, but length of stay and the hospital charges did not decrease. 2) The Japanese severity assessment prognostic factor was equivalent to APACHEII score in a death prediction and was significantly better in predicting respiratory care, pancreatic infection, the Atlanta classification severity than APACHEII score. 3) The antimicrobial agent prophylaxis was a significant factor of the onset of invasive candidiasis. 4) Transfusion more than 6,000 ml within first 24 hours significantly decreased the mortality. 5) Urinary trypsinogen-2 was the severity index of the acute pancreatitis and was correlated well with severity score and CT Grade.

研究分野：救急医学

キーワード：急性膵炎 重症度

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

重症急性膵炎は、現在でも死亡率が10%を超え、死亡率も依然高い良性急性疾患である。重症度の評価では多数項目でのスコアや造影CTでの評価が必要であり、より簡便な単一項目での重症度評価が可能な臨床マーカーが望まれている。一方、死亡率改善のために、急性膵炎に対する有効な新規治療法も望まれているが、急性膵炎に対して有効性が明らかな治療方法はまだ明らかとなっていない。

2. 研究の目的

重症急性膵炎の死亡率は低下しつつあるものの、急激に発症し死亡率が依然高い病態である。早期から適切な治療を実施するためには、簡便な単一項目での重症度マーカーによって、より早期の正確な重症度判定が可能になることが望まれている。また、重症急性膵炎の治療としては、急速輸液と早期の経腸栄養以外には確固たる有用性が示されておらず、死亡率改善のためには、新規の治療法が望まれている。

3. 研究の方法

(1) 単一項目による重症度判定マーカーの検討

急性膵炎の単一の重症マーカーとして、interleukin(IL)-6 やプロカルシトニン(PCT)、High Mobility Group Box 1 (HMGB-1)、soluble CD14 subtype (sCD14ST) の急性膵炎での有用性を検討する目的で、多施設から診断時および翌日の検体を集積し、重症度や転帰との関連を評価する。

(2) 新規診断、治療法の検討

日本の急性膵炎のDPCデータを用いて急性膵炎の動向の解析を行うとともに、経腸栄養等の有用性を検討する。有志の多施設から急性膵炎症例の臨床データを後方視的に集積し、重症度判定基準予後因子スコア、膵炎の部位、輸液量、蛋白分解酵素阻害薬の動注療法の転帰との関連や、予防的抗菌薬投与の侵襲性カンジダ血症発生との関連を検討する。

4. 研究成果

(1) 重症度マーカーの検討

集計や測定が終了し、現在解析を進めている。

(2) 多施設研究、DPCデータから、以下の知見得られた。

DPCデータによって、重症膵炎の28日死亡率や入院死亡率は経年的に減少した(28日死亡率: 6.3%[2010] vs 5.7%[2011] vs 4.5%[2012], $P = 0.005$ 。入院死亡率: 7.6% vs 7.1% vs 5.6%, $P = 0.002$)。しかし、入院期間や入院費では減少はみられなかった(平均入院期間 27.0 vs 27.1 vs 26.9 日, $P = 0.218$; 入院費 13,998.0 vs 14,156.4 vs 14,319.2 アメリカドル, $P = 0.232$)。

重症度判定の予後因子スコアは死亡予測においてAPACHE II score と同等で(AUC 0.78 vs. 0.80) 人工呼吸器管理、膵の感染、アトランタ分類での重症膵炎の予測において、APACHE II score よりも有意に良好であった。

重症膵炎での蛋白分解酵素阻害薬の動注療法は死亡率の改善、膵感染の減少、外科的介入の減少に寄与しないことが明らかになった。

多施設での1097例中、850例(77.5%)が予防的抗菌薬を投与されており、21例(1.9%)で侵襲的カンジダ症を発症し、多変量解析で、抗菌薬予防的投与が有意な因子であった(補正オッズ比 4.23; 95%信頼区間 1.14-27.6) ($P = 0.029$)。

最初の24時間以内に6000ml以上輸液を行った群では、6000ml未満の症例よりも死亡率が高かったが(15.9% vs. 10.3%) 多変量解析では6000ml以上輸液を行うことは死亡率減少の有意な因子(オッズ比 0.58; $P < 0.05$)であった。

造影CTで造影不良域が膵頭部(Ph)や膵尾部(Pt)にあると、死亡率が有意に上昇した(Ph: オッズ比 1.94; 95% 信頼区間[CI], 1.11-3.40 [$P < 0.05$]; ;Pt: OR, 2.44; 95% CI, 1.27-4.67 [$P < 0.05$]), しかし、膵体部は死亡率と関与がなかった(OR, 0.70; 95% CI, 0.35-1.37; $P = 0.30$)。

尿中トリブシーノーゲン2が急性膵炎の重症度指標である、重症度スコアや造影CT Grade とよく相関することを報告した。

また、これ以外に、DPCデータから急性膵炎症例を抽出し、解析を継続して行っている。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計21件)

1. Horibe M, Sanui M, Sasaki M, Honda H, Ogura Y, Namiki S, Sawano H, Goto T, Ikeura T, Takeda T, Oda T, Yasuda H, Miyazaki D, Hirose K, Kitamura K, Chiba N, Ozaki T, Yamashita T, Koinuma T, Oshima T, Yamamoto T, Hirota M, Yamamoto S, Oe K, Ito T, Masuda Y, Saito N, Iwasaki E, Kanai T, Mayumi T. Impact of Antimicrobial Prophylaxis for Severe Acute Pancreatitis on the Development of Invasive Candidiasis: A Large

- Retrospective Multicenter Cohort Study. *Pancreas*. [査読 : 有] 2019;48:537-543. PMID: 30946245
2. Yasuda H, Kataoka K, Takeyama Y, Takeda K, Ito T, Mayumi T, Isaji S, Mine T, Kitagawa M, Kiriya S, Sakagami J, Masamune A, Inui K, Hirano K, Akashi R, Yokoe M, Sogame Y, Okazaki K, Morioka C, Kihara Y, Kawa S, Tanaka M, Andoh A, Kimura W, Nishimori I, Furuse J, Yokota I, Shimosegawa T. Usefulness of urinary trypsinogen-2 and trypsinogen activation peptide in acute pancreatitis: A multicenter study in Japan. *World J Gastroenterol*. [査読 : 有] 2019 ;25:107-117. PMID: 30643362.
 3. Yamashita T, Horibe M, Sanui M, Sasaki M, Sawano H, Goto T, Ikeura T, Hamada T, Oda T, Yasuda H, Ogura Y, Miyazaki D, Hirose K, Kitamura K, Chiba N, Ozaki T, Koinuma T, Oshima T, Yamamoto T, Hirota 1, Masuda Y, Tokuhira N, Kobayashi M, Saito S, Izai J, Lefor AK, Iwasaki E, Kanai T, Mayumi T. Large Volume Fluid Resuscitation for Severe Acute Pancreatitis is Associated With Reduced Mortality: A Multicenter Retrospective Study. *J Clin Gastroenterol*. [査読 : 有] 2019 ;53:385-391. PMID: 29688917.
 4. 真弓俊彦, 成田正雄, 石川成人, 他. 感染性膵壊死 侵襲的介入から低侵襲の step-up approach という考え方へ. *Intensivist* [査読 : 有] 2019;11: 101-109.
 5. 真弓俊彦, 草永真志, 大坪広樹. 基礎病態と治療 急性膵炎. 救急・集中治療 [査読 : 無] 2018; 30: 284-288. 医中誌番号 2019052620
 6. 真弓俊彦, 甲村 稔, 大坪広樹. 集中治療管理 肝胆膵管理. 集中治療医学レビュー 2018 [査読 : 無]; 2018-'19: 44-50. 医中誌番号 2018320884
 7. 真弓俊彦, 首藤瑠里, 椎野明日実, 他. 重症急性膵炎の病態と重症化の機序. 消化器・肝臓内科 [査読 : 無] 2018; 3: 543-550. 医中誌番号 2018299603
 8. 真弓俊彦, 馬庭幸詩, 手嶋悠人, 他. 急性膵炎の診断と治療(外科). *カレントセラピー* [査読 : 無] 2018; 36: P550-555 . 医中誌番号 2018254463
 9. Kitamura K, Horibe M, Sanui M, Sasaki M, Yamamiya A, Ishii Y, Yoshida H, Sawano H, Goto T, Ikeura T, Hamada T, Oda T, Yasuda H, Ogura Y, Miyazaki D, Hirose K, Chiba N, Ozaki T, Yamashita T, Koinuma T, Oshima T, Yamamoto T, Hirota M, Azumi Y, Nagata K, Saito N, Sato M, Miyamoto K, Iwasaki E, Kanai T, Mayumi T. The Prognosis of Severe Acute Pancreatitis Varies According to the Segment Presenting With Low Enhanced Pancreatic Parenchyma on Early Contrast-Enhanced Computed Tomography: A Multicenter Cohort Study. *Pancreas*. [査読 : 有] 2017;46:867-873. PMID: 28697125
 10. Ikeura T, Horibe M, Sanui M, Kuwagata Y, Nishi K, Kariya S, Sawano H, Goto T, Hamada T, Oda T, Yasuda H, Ogura Y, Miyazaki D, Hirose K, Kitamura K, Chiba N, Ozaki T, Yamashita T, Koinuma T, Oshima T, Yamamoto T, Hirota M, Yamamoto S, Oe K, Ito T, Iwasaki E, Kanai T, Okazaki K, Mayumi T. Validation of the efficacy of the prognostic factor score in the Japanese severity criteria for severe acute pancreatitis: A large multicenter study. *United European Gastroenterol J*. [査読 : 有] 2017 ;5:389-397. PMID: 28507751
 11. Horibe M, Sasaki M, Sanui M, Sugiyama D, Iwasaki E, Yamagishi Y, Sawano H, Goto T, Ikeura T, Hamada T, Oda T, Yasuda H, Shinomiya W, Miyazaki D, Hirose K, Kitamura K, Chiba N, Ozaki T, Yamashita T, Koinuma T, Oshima T, Yamamoto T, Hirota M, Moriya T, Shirai K, Mayumi T, Kanai T. Continuous Regional Arterial Infusion of Protease Inhibitors Has No Efficacy in the Treatment of Severe Acute Pancreatitis: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Pancreas*. [査読 : 有] 2017;46:510-517. PMID: 27977624
 12. 小谷穰治, 江木盛時, 海塚安郎, 亀井 有子, 神應 知道, 木下 浩作, 佐藤 格夫, 清水 孝宏, 清水 義之, 志馬 伸朗, 白井 邦博, 巽 博臣, 西田 修, 東別府 直紀, 松田 兼一, 真弓俊彦, 平澤 博之, 氏家 良人, 日本集中治療医学会重症患者の栄養管理ガイドライン作成委員会. 日本版重症患者の栄養療法ガイドライン 病態別栄養療法. *日本集中治療医学会雑誌* [査読 : 有] 2017; 24: 569-591. 医中誌番号 2018005763

13. 真弓俊彦, 富田章仁, 馬庭幸詩, 新里 到, 眞田彩華, 大坪広樹. 膵疾患ガイドラインのポイント 急性膵炎診療新ガイドライン 改訂の経緯と骨子. 臨牀と研究 [査読: 無] 2017; 94: 700-704. 医中誌番号 2017287173
14. 真弓俊彦, 新里 到, 眞田彩華, 石川成人, 弓指恵一, 山中芳亮, 大坪広樹, 古屋智規. 急性膵炎の治療と栄養管理のポイント. Nutrition Care [査読: 無] 2017; 10: 116-119. 医中誌番号 2017133750
15. 真弓俊彦, 古屋智規, 新里 到, 眞田彩華, 石川成人, 大坪広樹. 急性膵炎診療ガイドライン 2015. EMERGENCY CARE [査読: 無] 2017; 2017 新春増刊:78-85. 医中誌番号 2017115698
16. 真弓俊彦, 新里 到, 眞田彩華, 鍋島貴行, 宮里和明, 石川成人, 大石 基, 遠藤武尊, 中園和利, 弓指恵一, 山中芳亮, 大坪広樹, 古屋智規. 【重症病態における栄養管理】 膵炎. 外科と代謝・栄養 [査読: 無] 2016; 50: 349-356. 医中誌番号 2017160656
17. Murata A, Mayumi T, Okamoto K, Ohtani M, Matsuda S. Time Trend of Outcomes for Severe Acute Pancreatitis After Publication of Japanese Guidelines Based on a National Administrative Database. Pancreas. [査読: 有] 2016;45:516-21. PMID: 26418911
18. 真弓俊彦, 新里 到, 眞田彩華, 石川成人, 中園和利, 遠藤武尊, 弓指恵一, 山中芳亮, 大坪広樹, 古屋智規. 特殊治療の現況と展望 経腸栄養の現状、コツ、および追加成分による付加価値は? 肝・胆・膵 2016; 73:77-81. 医中誌番号 2016339536 [査読: 無]
19. 真弓俊彦, 新里 到, 眞田彩華, 石川成人, 中園和利, 遠藤武尊, 弓指恵一, 山中芳亮, 大坪広樹, 古屋智規. 急性膵炎 急性膵炎の予後予測マーカー開発の動向. 肝・胆・膵 2016; 72: 1035-1040. 医中誌番号 2016318663 [査読: 無]
20. 真弓俊彦, 金澤綾子, 岩瀧麻衣, 大坪広樹, 古屋智規. 急性膵炎診療新ガイドライン 改訂の経緯と骨子. 臨床消化器内科 2016; 31:495-501. 医中誌番号 2016251532 [査読: 無]
21. 真弓俊彦, 大坪広樹, 古屋智規. 急性膵炎診療ガイドライン 2015(第 4 版) 概要とポイント. Annual Review 消化器 2016; 2016: 157-162. 医中誌番号 2016139998 [査読: 無]

〔学会発表〕(計 8 件)

1. 真弓俊彦. 急性膵炎の診断と治療 Up to Date. 第 46 回日本集中治療医学会学術集会. 2019 年. 教育講演.
2. 岩崎栄典, 堀部昌靖, 佐々木満仁, 池浦司, 濱田毅, 北村勝哉, 千葉宣孝, 武田和憲, 金井隆典, 真弓俊彦. 急性膵炎重症度判定基準をめぐる諸問題 動注療法多施設後ろ向き研究における急性膵炎の重症度判定基準の検討. 第 49 回日本膵臓学会大会. 2018 年. シンポジウム.
3. 江崎麻衣子, 山本朋納, 西村哲郎, 溝端康光, 岩崎栄典, 辻喜久, 讃井将満, 真弓俊彦, 堀部昌靖, 金井隆典. 重症急性膵炎における CT での造影不領域と予後の関係. 第 45 回日本集中治療医学会学術集会. 2018 年.
4. 真弓俊彦. 重症急性膵炎の診断と治療最前線. 第 45 回日本救急医学会総会. 2018 年. 教育講演.
5. 岩崎栄典, 堀部昌靖, 南一洋, 福原誠一郎, 清野隆史, 松下美紗子, 片山正, 玉川空樹, 池浦司, 北村勝哉, 辻喜久, 真弓俊彦, 金井隆典. 急性膵炎多施設後ろ向き研究における後期合併症に対する侵襲的処置の現状と今後の展望. 第 48 回日本膵臓学会大会. パネルディスカッション. 2017 年.
6. 真弓俊彦. 急性膵炎診療 UP TO DATE. 第 113 回近畿医学研究会. 教育セミナー 2017 年.
7. 澤野宏隆, 堀部昌靖, 佐々木満仁, 後藤隆司, 池浦司, 濱田毅, 尾田琢也, 安田英人, 真弓俊彦, 讃井将満. 重症急性膵炎に対する renal replacement therapy の効果. 第 43 回日本集中治療医学会. 2016 年.
8. 堀部昌靖, 佐々木満仁, 讃井将満, 杉山大典, 岩崎栄典, 澤野宏隆, 後藤隆司, 池浦司, 金井隆典, 真弓俊彦. 日本から evidence を発信しよう プロテアーゼインヒビターの持続的局所動注療法は重症急性膵炎に対して効果を認めなかった. 第 43 回日本集中治療医学会. 2016 年.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：松田 晋哉

ローマ字氏名：Sinya Matsuda

所属研究機関名：産業医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号(8桁): 50181730