

博 士 論 文（要約）

急性膵炎の重症度判定・予後予測に関する検討

武 田 剛 志

論文の内容の要旨

論文題目 急性膵炎の重症度判定・予後予測に関する検討

氏名 武田 剛志

急性膵炎は膵腺房細胞から分泌される膵酵素が異所性に活性化することで発症する膵臓の急性炎症性疾患であり、数日の経過で軽快する軽症例から全身性炎症反応症候群（Systemic inflammatory response syndrome, SIRS）、多臓器不全、感染性膵壊死（Infectious pancreatic necrosis, IPN）を併発する重症例まで多彩な病態を呈する。急性膵炎の発生頻度は年々増加傾向で、2011年の年間受療者数は6万人を超え、日常臨床で遭遇することの多い疾患である。急性膵炎の成因は、アルコール性（33.5%）、胆石性（26.9%）、特発性（16.7%）の順に多く、当院で頻度の高いERCP後膵炎は全体の約3%を占める。

重症急性膵炎の割合は、近年20%前後で推移しているが、重症例ではICUに準じた厳重な全身管理、画像下治療、持続血液濾過透析、内視鏡治療、外科的治療などの治療を行っても、なお致命率が約10%と高い。さらに問題となるのは、入院時には軽症で入院後に重症化する症例が約15%程度で存在し、このような入院後重症化症例の早期診断が十分にできていないことが挙げられる。

急性膵炎は時間・日単位で病態が急激に変化することも多く、診断後速やかに重症度を判定し、経時的に重症度判定を繰り返すことが推奨されている。治療開始後に重症化する症例に対しては、適切なタイミングで集学的治療が対応可能な施設へ転送することにも必要となる。急性膵炎はcommon diseaseであり、初期診療にあたるのは消化器専門とは限らず、急性膵炎の重症度を早期にかつ簡便に判定できるスコアリングシステムやパラメータの有用性は高い。

海外では種々のスコアリングシステム（APACHE II、BISAP、Ranson、CTSI等）が使用されているが、予後予測において本邦の重症度判定基準の有用性が特に高いとする報告もある。本邦の重症度判定基準は、9つのパラメータからなる予後因子とCT grade分類からなり、2008年に改訂されて簡略化されたものの、一般内科医にまで浸透しているとは言い難い。

急性膵炎では、血中に大量に炎症性サイトカインが放出され、血管透過性亢進によるサードスペースへの体液の喪失などにより、高度の血管内脱水を呈し、急性の循環障害から膵壊死形成や多臓器不全に至ると考えられている。急性膵炎の初期治療は、血管内脱水の是正、循環動態の改善が最も重要であり、エビデンスの高い治療は発症早期の大量輸液である。本邦の急性膵炎診療

ガイドラインでは平均血圧と尿量を保持することを目標としている。

本研究では輸液量と尿量を含んだパラメータである Fluid sequestration (FS) に着目した。

FS は (administered fluid) - (urinary and nasogastric output) で定義され、予後との関連では、FS > 2L/day が 48 時間以上継続する群で死亡率が高いとする報告や治療開始 48 時間後の FS が高値の群で遷延性臓器不全 (persistent organ failure, POF) が多いとする報告があるが、治療開始 48 時間後の FS (FS 48) の多寡が予後判定因子となっており、早期に重症度を判定できない問題がある。

本研究は、東京大学医学部附属病院および関連 3 病院（日本赤十字社医療センター、JR 東京総合病院、東京高輪病院）で 2009 年 1 月から 2017 年 4 月の間に急性膵炎で入院加療された 653 例の内、治療開始後 24 時間・48 時間の輸液量・尿量が評価可能であった 400 例を対象とした多施設共同後ろ向き研究である。

本研究では、より早期に判定できる治療開始 24 時間後の FS (FS 24) の予後予測における有用性を評価するとともに、日常臨床上重要と考えられる入院時は軽症で、治療にもかかわらず入院後に重症化する症例の早期診断を目的に重症化のリスクファクターについて検討した。当コホートでの死亡のイベントが少ないため、予後予測には ICU 入室および POF をサロゲートエンドポイントとして検討した。

全患者背景は、男性 60%、年齢中央値 64 歳、成因は ERCP 後が 41% と最も多く、アルコール性 24%、胆石性 17%、特発性 13%、その他 5% であった。厚労省重症度判定基準での経時的な重症度判定の推移は、Day1 に重症と診断された患者 (Day1 重症群) は 131 例、Day2 以降に重症と診断された患者 (Day2 以降重症化群) は 27 例、軽症と診断された患者 (軽症群) は 242 例であった。最終的な重症患者は計 158 例 (40%) であった。死亡は 3 例 (0.8%) しか認めず、ICU 入室は 18 例 (5%)、POF は 29 例 (7%)、IPN は 6 例 (2%) であった。

まず、Day1 重症群、Day2 以降重症化群、軽症群の 3 群の患者背景・臨床転帰を比較した。Day2 以降重症化群で男性が多く、年齢が若かった。成因はアルコール性が多く、ERCP 後が少なかった。予後に関しては、Day2 以降重症化群、Day1 重症群、軽症群の順に、予後不良 (死亡; 7.4% vs. 0.8% vs. 0%, $p=0.0001$ 、ICU 入室; 22.2% vs. 7.6% vs. 0.8%, $p<0.0001$ 、POF; 25.9% vs. 13.7% vs. 1.7%, $p<0.0001$) であった。IPN は Day1 重症群でのみ発症した。入院後重症化群は、Day1 重症群よりもむしろ予後が悪く、早期に入院後重症化群を予測・診断することが重要と考えられた。

次に、ICU 入室および POF の予測に対する FS 24 と FS 48 の AUC を比較した。ICU 入室に対する FS 24、FS 48 の AUC は各々 0.85、0.82 ($p=0.29$)、POF に対する FS 24、FS 48 の AUC は各々 0.78、0.77 ($p=0.61$) と有意差を認めなかった。既存の FS 48 と比較して、FS 24 は遜色のない予後予測能を持つことが示され、より早期の予後判定因子として有用性が高いと考えられた。

次に、ICU 入室および POF の予測に対する入院後の経時的な各種スコアリングやパラメータ

の診断予測能を比較した。各時点を通じて本邦の重症度判定基準の予後因子の AUC が高く、最も優れた診断能を有していた。単一のパラメータでは、Day1 では有用性が高いものはなかったが、Day2 もしくは Day3 で LDH や BUN や CRP は有用であった。FS 24 は他のスコアリングと同等に AUC が高く、簡便に算出できるパラメータにも関わらず、診断能が高いと考えられた。

最後に重症化群の早期診断・予測のため、Day1 の時点で軽症であった 269 例を対象に、Day2 以降に重症化した群（Day2 以降重症化群）と Day2 以降も軽症に留まった群（軽症群）を比較した。Day2 以降重症化群で男性が多く、成因はアルコール性が多かった。Day1 の血液生化学検査では、Day2 以降重症化群で WBC、Ht、LDH、Cre、Glu が高値であった。Day1 の重症度スコアリングは、APACHE II、BISAP、予後因子は 2 群間で有意差はなかったが、Day2 以降重症化群で SIRS 陽性項目数が多く、CTSI は高値であった。治療開始後 24 時間、48 時間の輸液量と尿量については、Day2 以降重症化群で輸液量が多く（輸液量 24; 4090mL vs. 3500mL, $p=0.0006$ 、輸液量 48; 9000mL vs. 6700mL, $p<0.0001$ ）、尿量が少ない（尿量 24; 1800mL vs. 2130mL, $p=0.0450$ 、尿量 48; 3840mL vs. 4740mL, $p=0.1122$ ）結果で、FS 24 (2350mL vs. 1280mL, $p<0.0001$) と FS 48 (3560mL vs. 1680mL, $p<0.0001$) も高値であった。次に、入院後重症化の予測に関して、Day2 以降重症化群と軽症群の 2 群間で差のあった、性別（男性）、成因（アルコール）、WBC、Hct、LDH、Cre、Glu、SIRS、CTSI、FS 24 を用いて単変量解析・多変量解析を行い、FS 24 \geq 2L（オッズ比 8.39、95%CI 3.46 – 20.5、 $p<0.05$ ）、CTSI \geq 3（オッズ比 4.29、95%CI 1.89 – 10.4、 $p<0.05$ ）が有意な因子として残った。

本研究では、一般臨床と比較し、ERCP 後膵炎の比率が高く、患者背景に偏りがあるため、ERCP 後膵炎（ERCP 群）と ERCP 後膵炎以外（non-ERCP 群）とでサブグループ解析を追加した。ERCP 群では、ICU 入室や POF のイベント数が少なく、入院後重症化症例の割合も低かったため、non-ERCP 群のみで検討することとした。一般臨床で頻度の高い Non-ERCP 群に限定した検討でも、FS 24 は ICU 入室の必要性や POF の予測に有用であり、更に重症化の予測においてはより高い予測能（FS 24 \geq 2L のオッズ比 19.5）を持つことが示された。したがって、今回の結果は本邦の一般的な膵炎患者集団においても一般化しうると考えられた。

重症急性膵炎は致死率が高く、早期に重症度を判定し、それに応じた適切な治療を行う必要がある。今回の検討で FS 24 は早期に ICU 入室の必要性や重症化の予測に役立てられる可能性が示された。FS 24 が 2L を超える症例は重症化のリスクが高く、集学的な治療が可能な施設への転送基準としても応用できると考えられた。Common disease である急性膵炎の初期治療に一般内科医が携わることも多い本邦において、簡便に測定できる FS 24 の有用性は非常に高い。今回の検討の更なる検証のためには、より多くの患者を含んだ前向き研究の実施が望ましいと思われる。