

学位論文の要約

IL-7 and procalcitonin are useful biomarkers in the comprehensive evaluation of the severity of acute cholangitis

(IL-7 とプロカルシトニン は急性胆管炎における重症度判定に
有用なバイオマーカーである)

Yusuke Suwa

諏訪 雄亮

Gastroenterological Surgery

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 消化器・腫瘍外科学

(Doctoral Supervisor : Itaru Endo, Professor)

(指導教員 : 遠藤 格 教授)

IL-7 and procalcitonin are useful biomarkers in the comprehensive evaluation of the severity of acute cholangitis

(IL-7 とプロカルシトニン は急性胆管炎における重症度判定に
有用なバイオマーカーである)

1. 序論

胆膵癌において術前化学療法が徐々に行われることが一般的となってきたため (ANDRIULLI, FESTA ET AL. 2012), それに伴って化学療法中に胆管の狭窄やステント留置中症例も増えていることから医療関連胆管炎が近年特に増加傾向にある。急性胆管炎は胆道内圧の上昇により胆汁内の細菌やエンドトキシンが胆道に隣接するジヌソイドまたは肝リンパ系へ流入するために発症する (SHIMADA, NAKAGAWARA ET AL. 1984)。よって敗血症など重篤かつ致死的な感染症に進展しやすいことが知られている。しかし急性胆管炎における重症度や、予後を反映するバイオマーカーはほとんど報告されていないのが現状であり、いくつかのバイオマーカーを発見することが有用である。

2. 対象と方法

急性胆管炎で入院治療を要した 46 患者, 61 血液検体を対象に検討を行った。血液検体は来院時なるべく速やかに採取し, Endotoxin Activity Assay (EAA), プロカルシトニン (以下 PCT), 11 種類のサイトカイン, 6 種類のケモカインの測定を行った。EAA, PCT は採取後速やかに測定し, サイトカイン, ケモカインは -20°C で保管した凍結血漿を使って BioPlex を用いて網羅的に測定した。胆管炎重症度, 急性期 DIC score および SOFA score は外来受診時の状態で判定した。また急性胆管炎の重症度は Tokyo Guidelines 2013 (以下 TG13) (Kiryama, Takada et al. 2012) に準じて判定した。以上の結果を血液培養結果, DIC の有無, 急性胆管炎重症度について解析し検討した。

3. 結果と考察

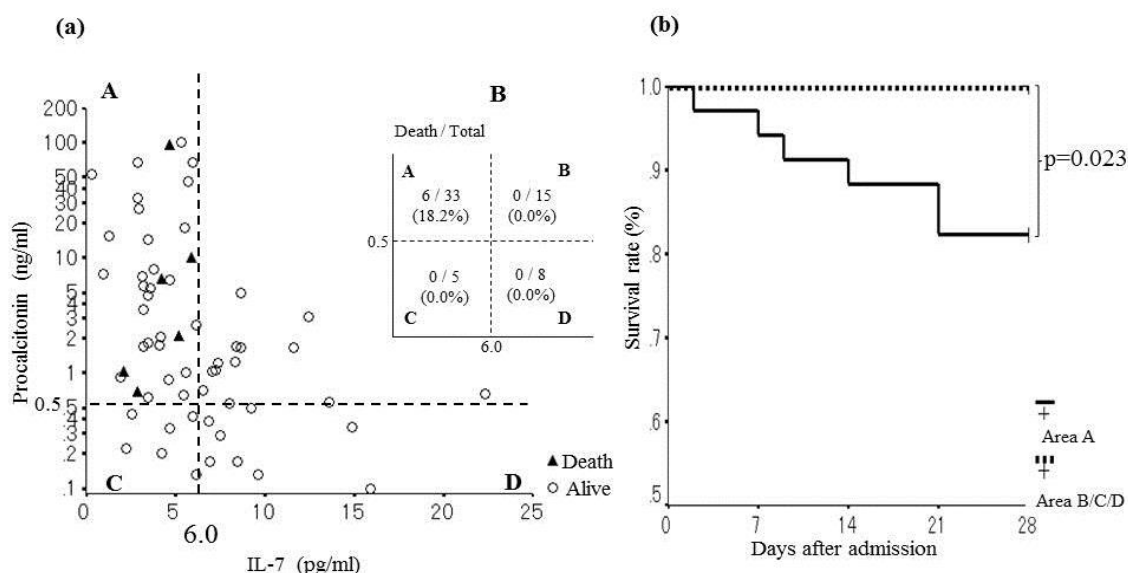
28 日死亡率は 6 例 (9.8%) であった。各サイトカイン, ケモカイン同士の相関を検討すると多くの因子が互いに有意な相関関係を示していた。血液培養陽性の予測因子を各因子で単変量解析, 多変量解析で検討したところ, 血液培養陽性症例は陰性症例と比較し有意に IL-7 が低値であった。血液培養陽性の胆道感染症は重症度も高く, 死亡率も 10-40% と比較的高いと報告されている。血液培養は結果が出るまでに数日かかってしまうことから血液

培養結果を待ってから治療に介入するのでは治療が遅れてしまう可能性があるため予測因子が有用である。IL-7 をカットオフ値 6.0pg/ml とすると IL-7 6.0pg/ml 以下では血液培養性患者の感度は 84.4%であり有用な予測因子となる。

また DIC 併存症例は非併存症例と比較して有意に IL-7 が低値であった。今回の研究で急性胆管炎のうち 39.3% が DIC を合併し、DIC 合併症例では 28 日死亡率が 20.8%と全体の死亡率 9.8%と比較して高く、DIC 合併症例は予後が悪いことも改めて示した。よって予後不良因子のバイオマーカーとして IL-7 が有用であると考えられる。

また TG13 に沿って重症胆管炎と診断できる症例は軽症・中等症と比較し有意に PCT が高値であり、PCT 高値は予後不良因子として有用であると考えられる。

28 日死亡の予測因子の検討では、予後不良因子と推察される IL-7 と PCT を用いて検討した。IL-7 が 6.0pg/ml 以下かつ PCT が 0.5ng/ml より高値の症例でその他の症例に比較して有意に死亡率が高く、感度は 18.2%であった(下図)。すなわち PCT 高値かつ、IL-7 が低値の症例は有意に 28 日死亡リスクが高いという結果を導くことができた。



(a) 各検体の PCT と IL-7 別分布図

(b) AreaA の症例とその他の症例の Kaplan-Meier 曲線.

4. 結語

IL-7 と PCT は急性胆管炎において重症度を反映する有用なバイオマーカーである。さらに IL-7 と PCT 値をともに用いることで有用な予後予測因子となりえることを世界で初めて報告した。とくに IL-7 は TG13 における重症胆管炎、DIC 合併胆管炎、血液培養陽性胆管炎で有意に低いことから、このような重症胆管炎に関しては過度な免疫抑制状態に陥っていることが示唆された。

5. 参考文献

Andriulli, A., V. Festa, E. Botteri, M. R. Valvano, M. Koch, C. Bassi, P. Maisonneuve and P. Di Sebastiano (2012). "Neoadjuvant/preoperative gemcitabine for patients with localized pancreatic cancer: a meta-analysis of prospective studies." *Annals of surgical oncology* **19**(5): 1644-1662.

Kiriyama, S., T. Takada, S. M. Strasberg, J. S. Solomkin, T. Mayumi, H. A. Pitt, D. J. Gouma, O. J. Garden, M. W. Büchler and M. Yokoe (2012). "New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis in revised Tokyo Guidelines." *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences* **19**(5): 548-556.

Shimada, H., G. Nakagawara, M. Kobayashi, S. Tsuchiya, T. Kudo and S. Morita (1984). "Pathogenesis and clinical features of acute cholangitis accompanied by shock." *Jpn J Surg* **14**(4): 269-277.

論文目録

I. 主論文

IL-7 and procalcitonin are useful biomarkers in the comprehensive evaluation of the severity of acute cholangitis

Yusuke Suwa, Ryusei Matsuyama, Koki Goto, Toshiaki Kadokura, Mari Sato, Ryutaro Mori, Takafumi Kumamoto, Masataka Taguri, Taku Miyasho, Itaru Endo

Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences

II. 副論文

急性胆管炎の重症度判定 Endotoxin Activity Assay

諏訪 雄亮, 松山隆生, 門倉俊明, 佐藤真理, 森隆太郎, 遠藤格:

肝・胆・膵(0389-4991)70 巻 5 号 Page735-742(2015. 05)