

急性膵炎の治療における protease inhibitor の意義

名古屋大学第2内科

早川哲夫, 近藤孝晴, 柴田時宗

1. はじめに

急性膵炎は膵の自己消化により惹起されると推定されている。膵はそれ自体を消化できる消化酵素を大量に含んでいる特異な臓器である。軽症の膵炎では全身への影響もなく、また、数日で自然に軽快することが多い。しかし、重症例では膵局所の障害ばかりでなく、全身の重要臓器にも波及し、さらには多臓器不全へと進展し、各種の治療にもかかわらず致命率が高い。現在の時点では膵炎の重症化を阻止する方法あるいは重症例を救命する方法にはまだ確実なものがない。

膵炎の発症機序や防御機構から類推するとプロテアーゼインヒビター (PI) を投与することは合理的治療と考えられる。しかし、臨床の実態からは必ずしも期待した程の効果は挙がっていない。膵炎の発症機序、病態などの関連からPI投与の効果の実態、今後の工夫などを述べる。

2. 急性膵炎発症機序とプロテアーゼ

急性膵炎は膵酵素による膵の自己消化と考えられている。表1に現在までに挙げられている主な膵酵素の生理的作用、膵障害時の作用と膵の組織変化などをまとめた¹⁾。生理的には十二指腸内でトリプシンがエンテロキナーゼにより活性化され、連鎖反応的に他のプロテアーゼ、ホスホリパーゼA₂とかもトリプシンにより活性化される。活性化された膵酵素が胆汁や十二指腸液とともに膵管内から膵へと逆流したり、あるいは、図1のように、ライソゾームの酵素とチモーゲン内のトリプシンが共存するとトリプシンが活性化され膵炎がおこる。¹⁾ 図1の①はエチオニン膵炎、②はセルレイン膵炎でおこるとされている²⁾。また、トリプシン胆汁酸膵管内注入膵炎でも重症膵炎がおこる。これらのモデルではプロテアーゼインヒビターの投与で膵炎の発症が予防できる。

表1 主な膵酵素の生理的および膵傷害時の作用

膵酵素 (proenzyme)	生理的作用	膵障害時の作用	膵の変化
trypsin (ogen)*	蛋白、ペプチドの分解 他の膵酵素の活性化	キニン、補体、凝固線溶系の活性化	浮腫、出血 融解壊死
chymotrypsin (ogen) [†]	蛋白、ペプチドの分解	free radicalの生成	浮腫、出血
(pro) elastase [†]	エラスチンの分解	血管壁の破壊	出血
kallikrein (ogen) [†]	キニンの遊離	キニン、補体、凝固線溶系の活性化	浮腫
(pro) phospholipase A ₂ [†]	燐指質の分解	lysophosphatideの生成 細胞膜の破壊	脂肪壊死 凝固壊死
lipase	脂肪の分解	脂肪内界面活性物質の分解 脂肪組織の分解	脂肪壊死 脂肪酸の遊離

* 十二指腸内で enterokinase により trypsin に活性化される。
膵炎発症時には lysosomal enzyme などでも活性化される。
[†] trypsin により活性化される。

図1 急性膵炎の発症機序

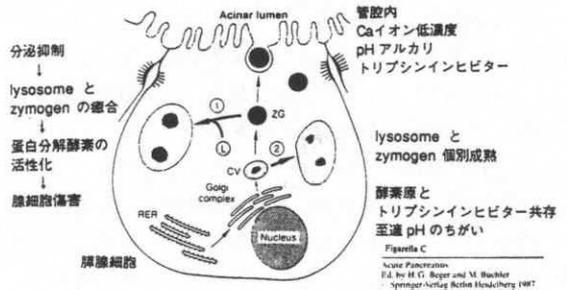


表2のように正常では各種の防御機構が働いてトリプシンの活性化を防ぐか、あるいはたとえ活性化されてもインヒビターにより不活性化されるようになっているので、膵炎には進展しない。

表2 膵炎発症に対する防禦機構

部位	意義	機	構
膵管	膵液・十二指腸液の逆流防止 膵酵素の活性化防止	乳頭存在. 膵管内IE>膵管内圧. トリプシンインヒビター (PSTI) の共存. トリプシノゲンとして分泌. 膵液の pH (アルカリ), Ca 濃度 (低い) がトリプシンの至適条件とずれている.	
膵細胞	膵酵素の活性化防止	チモーゲン顆粒とライソゾームは別個に成熟. 両者の酵素の至適 pH が異なる. トリプシンインヒビターの共存.	
血液	同上	トリプシンインヒビターの存在.	

3. 内因性プロテアーゼの種類

ヒトの膵、膵液、血液には表3のようなプロテアーゼ

インヒビターが存在している。¹⁾したがって、正常ではトリプシンの酵素活性は膵、膵液、血液では検出されない。

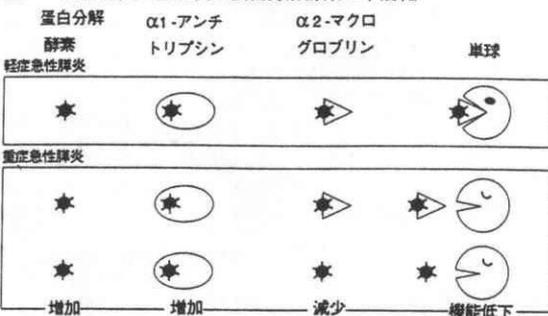
表3 ヒトのプロテアーゼインヒビター

阻害物質	存在部位	阻害酵素
塩基性トリプシンインヒビター (BPTI)	膵	トリプシン, カクレインキモトリプシン
膵分泌性トリプシンインヒビター	膵液	トリプシン
α_2 -マクログロブリン	血液	ほとんどの蛋白分解酵素
α_1 -アンチトリプシン	血液	トリプシン, カリクレインキモトリプシン, プラスミン, エラスターゼ,
インター- α -トリプシンインヒビター	血液	トリプシン, アクロシン

4. 急性膵炎と血中のプロテアーゼインヒビター

図2に急性膵炎に重症度と血中のプロテアーゼインヒビターである α_1 -アンチトリプシン(α_1 AT)と α_2 -マクログロブリン(α_2 M)の関係を示した。軽症膵炎では血中に逸脱するプロテアーゼの量も少ないので、 α_1 AT, α_2 Mにより完全に不活性化される。 α_2 Mとトリプシンの複合体(α_2 M-T)は小分子質に対する活性が残存しているが、軽症では単球の貪食機能が十分に保たれているので、血中からすみやかに除去される。一方、重症膵炎では α_2 Mは急性炎症反応物質であるため増加するが、 α_2 Mの量も単球の貪食能も全身状態の悪化に伴い低下する。したがって、重症膵炎ではキニン生成能を有する α_2 M-Tや時には活性化トリプシンが血中に停滞し、循環動態の悪化を招くと推定される。したがって、小分子のプロテアーゼインヒビターを投与し、 α_2 M-Tや活性化トリプシンの活性を阻害することが望ましいと考えられる。²⁾

図2 急性膵炎の重症度と蛋白分解酵素の不活化



5. 急性膵炎の治療目標と対策

急性膵炎の治療の目標は①全身状態の維持, 改善, ②

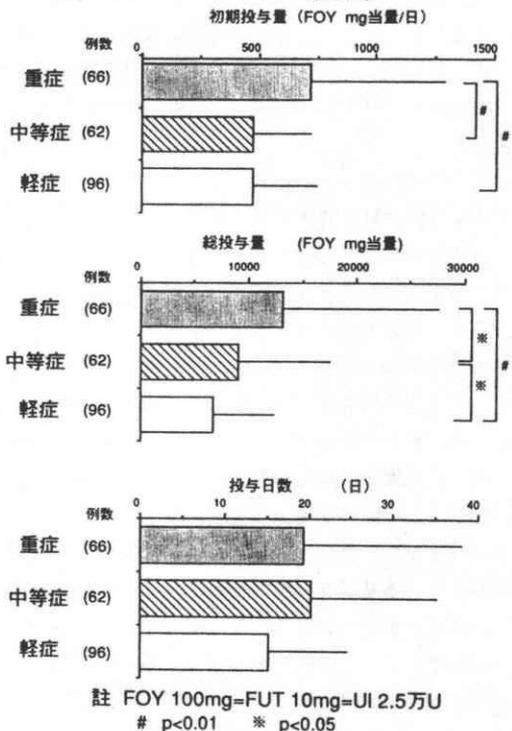
膵炎の鎮静化, ③合併症の早期発見と治療などである。^{1) 2)} その具体策の一環として血中に逸脱した蛋白分解酵素を不活化あるいは除去する方法がある。その1つにプロテアーゼインヒビターの補給がある。プロテアーゼインヒビターを薬剤として投与する方法と新鮮血輸血などによる内因性 α_2 M, α_1 ATの補給がある。

6. 急性膵炎におけるプロテアーゼインヒビターの効果

図3は自験例224例の膵炎の重症度とプロテアーゼの投与量を対比した。48時間の1日投与量を初期投与量とすると、重症ほど投与量が多かった。初期投与量が少ないために重症化したというよりはすでに重症化していたので多く投与したと考えられる。多臓器不全の有無、予後の良否でも同様であり、予後不良例に多く使用していた。したがって、重症度や予後を変えるほどの画期的効果はなかったと考えられる¹⁻³⁾。

一方、重症急性膵炎全国調査報告によればプロテアーゼインヒビターの使用例は生存例765例の94%, 死亡例311例の91%であり、両者に差がなかった。⁴⁾

図3 急性膵炎の重症度とトリプシン阻害剤 (M±SD)



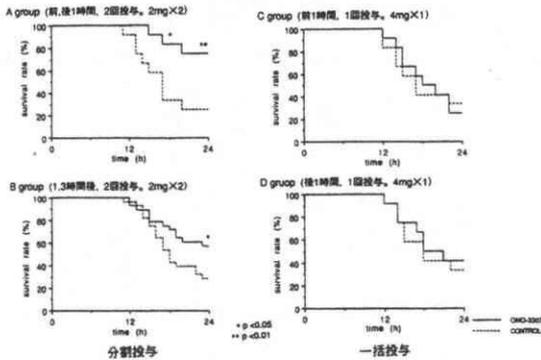
7. プロテアーゼインヒビターの投与方法と予後

臨床例ではプロテアーゼインヒビターの投与が必ずしも予後改善にはつながっていない。これは膵炎の早期に有効な投与がされていない可能性がある。プロテアーゼ

インヒビターの血中半減期は数分から1時間以内なので、連続あるいは頻回投与で有効血中濃度を維持する必要がある。

図4はラットの膵管内注入膵炎モデルにプロテアーゼ投与総量は一定にし、A：膵炎作成前後1時間の2回投与、B：作成1、3時間後の2回投与、C：作成前1時間の1回投与、D：作成後1時間の1回投与を行ない、生存率を比較した。2回投与では有効であったが、1回投与では無効であった。この結果は同じ投与量でも分割投与の方が有効であり、血中濃度の維持が必要と考えられる。⁸⁾

図4 ラットのトリプシン・胆汁酸膵管内注入膵炎に対する合成トリプシン阻害(4-sulfamoylphenyl 4-guanidinobenzoate methanesulfonate, ONO-3307)の効果
—投与法と生存率—



8. 急性膵炎におけるプロテアーゼインヒビターの投与法と投与量

現在使用されているプロテアーゼインヒビターは表4のように3剤である。より効果を挙げるには、重症度と病期により投与法と量を変える必要がある。表4は難治性膵炎患調査研究班がまとめた投与法である。⁵⁾最初の12~24時間には大量連続投与を重点的に行い、経過に応じてよりすみやかに漸減する方法である。当然この方針を試み効果を評価し、さらに、効率的な投与法を工夫する必要があろう。

表4 急性膵炎における蛋白分解酵素阻害剤の投与法と投与量⁵⁾

重症度	軽症・中等症	重症
阻害剤選択	UR* (+CDP-コリン) FOY (+CDP-コリン) FUT (+CDP-コリン)	FOY+UR (+CDP-コリン) FUT+UR (+CDP-コリン)
初期投与 # (最初12時間)	最大1日常用量*/12時間 静脈内持続点滴	重症時1日投与量*/12時間 静脈内持続点滴
~第3日 #	上記を24時間で	上記を24時間で
~第1週 #	漸減、間欠投与に	上記を維持
~第2週 #	漸減または中止	維持または漸減
~第3週 #	同上	同上

注：UR (ウリナスタチン)：常用量5~15万U/日、重症時0.5~1.0万U/kg体重/日
FOY (メシル酸ガベキサート) # 200~600mg/日、# 30~40mg/日
FUT (メシル酸ナファモスタット) # 10~60mg/日、# 2.4~4.8mg/日
*1日投与量を最初の12時間に投与する。
#各時点で重症度を判定し、その重症度に応じて投与量を増減する。

文献

1. 早川哲夫, 他：プロテアーゼ・インヒビターの現状。胆と膵 12：835-840,1991.
2. 早川哲夫, 他：内科からみたプロテアーゼインヒビターの膵炎治療における臨床的意義。消化器科15：235-242,1992.
3. 柴田時宗, 他：急性膵炎の重症度判定臨床経過。肝胆膵22：69-76,1991.
4. 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班(班長斉藤洋一)：重症急性膵炎全国調査報告。1988.
5. 早川哲夫, 他：酵素阻害剤の用法・用量に関する検討。難治性膵疾患調査研究班平成元年度研究報告書12-17,1990.
6. 早川哲夫, 他：膵炎治療におけるプロテアーゼインヒビターの意義。医学のあゆみ156：392-396,1991.