

國立臺灣大學醫學院臨床醫學研究所  
碩士論文



Graduate Institute of Clinical Medicine  
College of Medicine  
National Taiwan University  
Master Thesis

使用尿液胰蛋白酶原-2  
預測急性胰臟炎嚴重度 –  
與床側急性胰臟炎嚴重度指標(BISAP)比較  
Urine trypsinogen-2 level for predicting severity of acute  
pancreatitis –  
Comparison with BISAP score

吳行健  
Hsing-Chien Wu

指導教授：王秀伯教授

Advisor: Hsiu-Po Wang, M.D., Professor

中華民國 105 年 9 月

September 2016

# 國立臺灣大學博(碩)士學位論文

## 口試委員會審定書



使用尿液胰蛋白酶原-2

預測急性胰臟炎嚴重度 –

與床側急性胰臟炎嚴重度指標(BISAP)比較

Urine trypsinogen-2 level for predicting severity of  
acute pancreatitis –

Comparison with BISAP score

本論文係吳行健君 (P02421016) 在國立臺灣大學臨床醫學研究所完成之碩士學位論文，於民國 105 年 09 月 19 日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明

口試委員：

王秀伯

(簽名)

(指導教授)

劉俊人

羅學全

系主任、所長

柯偉勳

(簽名)

## 誌謝



現代醫學之父威廉·奧斯勒(William Osler)曾說「研究疾病之現象而沒有典籍，猶如航海於沒有海圖的海域，而光是研究典籍卻沒有病人，那就無異於未曾出海。」現代醫學的典籍來源大部分出自研究，正因體認到知識來自於研究，從醫學生時期起就憧憬藉由自己之手產出醫學知識。而臨床醫學研究所結合研究與臨床，實為臨床醫師踏入研究的入門首選之一。在臨床工作之餘，藉由研究所的課程安排按部就班的了解到研究倫理、撰寫研究計畫、統計學及分子生物學的基礎知識。藉由身兼臨床醫師及科學家的老師們的啟發，除了知識，更傳遞了使用知識的智慧。

醫學可供研究的領域寬廣，研究主題的選定相當重要。在消化科領域，台灣有當今世界翹楚的B型肝炎研究，前輩的典範就在眼前。然而對於待在中型區域醫院的學生而言，要能做出與其他同僚差可比擬的水準相當困難。在此要感謝王秀伯教授的建議與支持，以急性胰臟炎的診斷及預後作為研究的方向。同時感謝廖偉智副教授在研究設計上的建議與幫助，使得研究能順利開展。

臨床研究若無臨床同仁的配合，實際上難以施行。在此必須感謝台大消化內科的師兄姐包括衛生福利部台北醫院副院長施玲娜醫師、醫務秘書吳建賢醫師、劉庭旭醫師及王志賢醫師的大力支持，也要感謝內科主任、主治醫師同僚及住院醫師們，沒有諸位良好的臨床照顧病患，研究的內涵必然遜色許多。在此也特別感謝徐錦池院長及施玲娜副院長在醫院行政上對研究的支持以及檢驗科同仁包括陳翠娥醫檢師及林于裕等醫檢師的協助。

這段時間家人不斷默默的付出，特別感謝妻子及父母在家中的支持，並陪伴兩個可愛的兒子長大。少了家人的體諒及協助，研究的路上難以堅持下去。

最後要感謝台大臨醫所，讓我向貢獻臨床醫學新知的理想有機會能夠實現。

## 目 錄

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| 口試委員會審定書 .....             | i   |
| 誌謝 .....                   | ii  |
| 中文摘要 .....                 | v   |
| Abstract.....              | vii |
| 一、 緒論(Introduction)： ..... | 1   |
| 二、 研究方法與材料： .....          | 4   |
| 三、 結果： .....               | 6   |
| 四、 討論： .....               | 8   |
| 五、 展望： .....               | 10  |
| 六、 論文英文簡述(summary)： .....  | 11  |
| 七、 參考文獻： .....             | 13  |
| 八、 圖表： .....               | 15  |
| 表 1. ....                  | 15  |
| 表 2. ....                  | 16  |
| 表 3. ....                  | 17  |
| 表 4. ....                  | 18  |
| 表 5. ....                  | 20  |
| 表 6. ....                  | 20  |
| 圖 1. ....                  | 21  |
| 圖 2. ....                  | 21  |
| 圖 3. ....                  | 23  |
| 圖 4. ....                  | 23  |
| 圖 5. ....                  | 24  |
| 圖 6. ....                  | 24  |
| 圖 7. ....                  | 25  |
| 圖 8. ....                  | 25  |
| 圖 9. ....                  | 26  |
| 圖 10. ....                 | 26  |
| 圖 11. ....                 | 27  |
| 圖 12. ....                 | 27  |
| 圖 13. ....                 | 28  |



## 中文摘要

關鍵詞：急性胰臟炎、嚴重度預測、床側急性胰臟炎嚴重度指標、胰蛋白酶原-2 尿液試紙



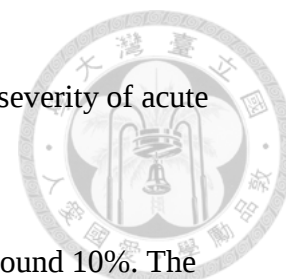
急性胰臟炎併發症及死亡率加總可以達到 10% 左右。準確的在第一時間預測急性胰臟炎的嚴重度對病患的預後及病情的告知是重要的。對於嚴重胰臟炎，及時的輸液治療可得到較佳的預後。床側急性胰臟炎嚴重度指標(Bedside Index for Severity of Acute Pancreatitis, BISAP)是由美國波士頓布萊根婦女醫院(Brigham and Women's Hospital, Boston, USA)的臨床醫師收集臨床資料使用統計分析方法發展出來，可由常規使用的臨床數據，於到診的 24 小時內預測胰臟炎的嚴重度，較 Ranson criteria 及 APACHE II 快速簡單評分，準確度僅些微降低。目前亞洲已有印度、中國大陸、南韓等國對此指標作驗證，台灣仍無相關資料。本研究探討臨床嚴重胰臟炎指標的準確度，研究急性胰臟炎發病初期尿液中胰蛋白酶原-2 與胰臟炎嚴重度及死亡率之關聯。在急性胰臟炎發生時，胰蛋白酶原-2(trypsinogen-2)的濃度會較胰蛋白酶原-1(trypsinogen-1)大幅增加，經血液被腎臟濾出而進入尿液中，目前已有尿液試紙檢測可快速檢驗。然而關於其尿液中濃度與急性胰臟炎重度的關聯性，目前僅有零星文獻顯示可能有相關。

我們預計在 2015 年 9 月至 2016 年 5 月間，施行急性胰臟炎的先期研究。所有至本院診斷患有急性胰臟炎且症狀發作於三天內的病患，若願意接受驗尿及後續疾病嚴重度追蹤者納入本案。預計收案 45 人。入院後 24 小時內紀錄 Glasgow coma scale，體溫，呼吸，心跳，CBC，血中尿素氮，胸部 X 光並取最不良值以記錄床側急性胰臟炎嚴重度指標(BISAP)。在 24 小時內也將留存尿液 10ml 以供研究，並冰存於 $-80^{\circ}\text{C}$ 。以 urine trypsinogen-2 rapid strip test 檢驗尿液中胰蛋白酶原-2 濃度是否大於 50ng/ml 及 2000ng/ml(稀釋 40 倍)。於入院後 48 小時根據 2012 年修正版亞特蘭大分類來區分嚴重度。將以 The Mann-Whitney U test、The Kruskal-Wallis test 來判斷床側急性胰臟炎嚴重度指標及尿液中胰蛋白酶原-2 濃度與急性胰臟炎嚴重度之間的關係。類別變項則使用皮爾森卡方檢驗及費雪精確性檢定來分析。包括床側急性胰臟炎嚴重度指標、尿中胰蛋白酶原-2 濃度將使用接收者操作特徵曲線(receiver operating characteristic curve)來計算其預測胰臟炎嚴重度及死亡率的準確度。共收案 42 人，輕度急性胰臟炎與中重度及嚴重急性胰臟炎在胰蛋白酶原-2 的濃度上，兩組並無統計上的顯著差別( $P=0.0618$ )。接收者操作特徵曲線下面積

(AUC)用以預測中重度及嚴重急性胰臟炎，在胰蛋白酶原-2 下為 0.68，BISAP score 下為 0.66，兩者間無顯著差別。針對胰蛋白酶原-2 的接收者操作特徵曲線計算 Youden index，並選擇 500 $\mu$ g/l 做為切點其預測中重度胰臟炎及嚴重胰臟炎的敏感度為 100%，特異度 50%，陽性診斷率 50%，陰性診斷率 100%，陽性相似比 2.0，陰性相似比 0.0。研究顯示胰蛋白酶原-2 在預測中重度胰臟炎及嚴重胰臟炎的敏感度為 100%，陰性診斷率 100%，有負向指標潛力，待後續研究釐清。

## Abstract

Key words: Acute pancreatitis, severity prediction, Bedside index for severity of acute pancreatitis, BISAP, Trypsinogen-2, urine strip test



The complication and mortality rate of acute pancreatitis are totally around 10%. The overall costs of acute pancreatitis increased rapidly. It is important to accurately predict pancreatitis severity in order to decide treatments, to facilitate disposition, and to inform prognosis. Timely and adequate fluid infusion results in better prognosis in acute severe pancreatitis. The aim of this study is to preliminarily investigate the association between urine trypsinogen-2 level and acute pancreatitis severity and mortality. It will also investigate BISAP score accuracy in Taiwan.

Bedside Index for Severity of Acute Pancreatitis (BISAP) is developed by clinicians from Brigham and Women's Hospital (Boston, USA) using statistical analysis. Applying routine clinical data, BISAP can predict acute pancreatitis severity in 24 hours. BISAP is simple and quick scoring system comparing to Ranson criteria and APACHE II scores with only slightly inferior accuracy. BISAP score has been utilized and validated in Asia countries including India, China, South Korea; however, there is no Taiwanese Data.

During acute pancreatitis, the serum concentration of trypsinogen-2 increases much more than trypsinogen-1 does. Trypsinogen-2 is then filtrated from serum into urine. Rapid urine strip test has been well developed for years as well as ELISA test. Until nowadays, few reports indicate that concentration of trypsinogen-2 in urine are associated with acute pancreatitis severity and mortality.

From September, 2015 to May, 2016, all patients with acute pancreatitis and with onset in 3 days are enrolled in this preliminary study after informed and consent. This study enrolled 42 patients. Total 10ml urine will be gathered within 24 hours of admission. The urine rapid strip test for trypsinogen-2 is done immediately. Dilute 40x urine strip test is done after positive result of trypsinogen-2 test. Within 24 hours of admission, we recorded BISAP scores, complete blood cell counts, LDH, calcium level, and triglyceride level. Within 48 hours, all patients underwent ultrasound. ELISA test for urine trypsinogen-2 quantification is done using Trypsinogen-2 IEMA test for urine. The acute pancreatitis severity is decided according to revised 2012 Atlanta criteria. The association between pancreatitis severity, mortality and urine trypsinogen-2 level is tested by the Mann-Whitney U test and the Kruskal-Wallis test. Receiver operating characteristic curve (ROC curve) are

used to evaluate the prediction power of urine trypsinogen-2 concentration for severity and mortality of acute pancreatitis. Youden index was calculated for trypsinogen-2 cut-off value determination. Fisher's exact test was performed for trypsinogen-2 and BISAP score cut-off value. There was no statistically significance of trypsinogen-2 level between mild acute pancreatitis group and moderate severe and acute severe pancreatitis group ( $p=0.0618$ ). When receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to predict moderate severe and acute severe pancreatitis, there was no statistically significance between BISAP ROC curve and trypsinogen-2 ROC curve (0.66 v.s 0.68,  $p=0.8286$  ). Using the trypsinogen-2 ROC curve, the Youden index was identified. The cutoff point of 500 $\mu$ g/l was chosen referring to Youden index and it showed sensitivity 100%, specificity 50%, positive predictive value 50%, negative predictive value 100%, positive likelihood ratio 2.0, and negative likelihood 0.0.

It showed trypsinogen-2 may serve as negative predictor and future studies to confirm this finding are needed. The urine trypsinogen-2 rapid test potentially may be applied to clinical environment as rapid negative predictor.

## 一、緒論(Introduction)：

急性胰臟炎可引發局部併發症及器官衰竭甚至死亡。根據林先和及廖偉智醫師對於國家衛生研究院「國民健康訪問調查」於 2001 年及 2005 年的研究，台灣胰臟炎包含急性胰臟炎和慢性胰臟炎的標準化發生率為 69.3 人/十萬人年，其中急性胰臟炎約占 82%，慢性胰臟炎約占 18%(Lin et al. 2014)。而沈修年醫師等人研究健保資料庫於 2000 年至 2009 年間初次急性胰臟炎的發生率，標準化發生率為 36.9 人/十萬人年(Shen et al. 2012)。根據他國文獻顯示急性胰臟炎的標準化發生率為 13-45 人/十萬人年，而慢性胰臟炎的標準化發生率為 5-12 人/十萬人年，其中急性胰臟的診斷有大幅增加的趨勢，原因之一為現今檢驗發達易檢驗出輕症胰臟炎而造成過度診斷，另一可能原因為肥胖造成膽結石及胰臟炎(Yadav et al. 2013)。沈修年醫師研究 2000-2009 年健保資料庫，急性胰臟炎的在院死亡率在最年輕的族群(0-14 歲)為 1.6%，之後隨年紀漸長而漸次升高至 11.4%(85 歲以上)。隨著時代演進，急性死亡率由 2000 年的 4.3%漸次下降至 2009 年的 3.3%。嚴重胰臟炎的死亡率也由 2000 年的 18.5%降至 2009 年的 13.3%。然而台灣急性胰臟炎的健保住院花費中位數由 2000 年的 518 美元上升至 2009 年的 762 美元，約成長 47.1%(Shen et al. 2012)。在美國，急性胰臟炎住院在腸胃科住院中名列前茅，而根據統計，急性胰臟炎在美每年約造成 22 億美金的直接住院花費。

急性胰臟炎併發症及死亡率加總可以達到 10%左右。而早期診斷急性胰臟炎並給予及時的輸液治療可得到較佳的預後(Talukdar et al. 2011)。急性胰臟炎依嚴重度不同，而有不同的預後。早期簡單而快速的篩選出嚴重急性胰臟炎並早期分配合理資源給予有效治療，一直是胰臟領域專家努力的目標。目前認為對胰臟炎嚴重度預測指標雖普遍不理想，但有一定效度的包括：APACHE II score、CT severity score、Ranson's, BISAP, Japanese Severity Scale, Pancreatitis Outcome Prediction (POP), Systemic Inflammation Response Syndrome (SIRS), 血中尿素氮濃度，胰臟炎診斷 48 小時後的 C-反應蛋白 (CRP)，床側急性胰臟炎嚴重度指標(Bedside Index for Severity of Acute Pancreatitis, BISAP)(Cho et al. 2013; Yang et al. 2014)。此外也有相關文獻指出，尿液胰蛋白酶原激活肽(urine trypsinogen activator peptide, uTAP)及尿液胰蛋白酶原-2(urine trypsinogen-2)對胰臟炎的預後有預測的效果(Huang et al. 2013; Kukor et al. 2003)。輕度急性胰臟炎的比例在急性胰臟炎中最高，為區分出不需加強治療的病患，德國學者提出 HAPS(The Harmless Acute Pancreatitis Score)來做為急性胰臟炎嚴重度的負向指標，期待可減少急

性胰臟炎的醫療花費(Lankisch et al. 2009)。胰臟炎嚴重度分類可根據 2012 年亞特蘭大分類修正(revised Atlanta criteria)來分為成輕度(mild)、中重度(moderate severe)、重度(severe acute pancreatitis)三級。修飾後的 Marshall 器官衰竭評分系統(Modified Marshall scoring system for organ dysfunction)是判斷嚴重度的工具之一(Banks et al. 2013)。床側急性胰臟炎嚴重度指標(Bedside Index for Severity of Acute Pancreatitis, BISAP)是用以預測急性胰臟發炎最方便而精準的方法之一，由與哈佛大學建教合作的波士頓布萊根婦女醫院(Brigham and Women's Hospital, Boston, USA)發展。在 2000 至 2001 年間，其收集了 212 家醫院 17,922 位急性胰臟炎的病患資料以分類與回歸樹方式(Classification and Regression Tree, CART)作分析，找出預測胰臟炎嚴重度最重要且使用率高的 5 個因子而發展成評分系統。這 5 個因子包括血液中尿素氮濃度(BUN)>25 mg/dl，意識障礙(Glasgow coma scale)，年齡大於 60 歲，SIRS 的存在，以及肋膜積水。2004 至 2005 年間，使用此指標在 177 間醫院的 18,256 人做前瞻性驗證。其使用接收者操作特徵曲線(ROC curve)來量測指標的準確度，並以曲線下面積表示(Area under curve)。以死亡率為基準，驗證前與驗證後的曲線下面積分別為 0.83 及 0.82(Wu et al. 2008)。在 24 小時內，取 5 項指標的最差值，每項 1 分。若總分大於 3 分，則死亡率大於 2%且隨分數快速遞增。其後，共有包括韓國，印度，中國大陸等團隊以此指標做驗證，對於急性胰臟炎嚴重度的預測其曲線下面積為 0.762 至 0.793，對於急性胰臟炎死亡率的預測其曲線下面積為 0.791 至 0.94(Cho et al. 2013; Senapati et al. 2014; Zhang et al. 2014)。

急性胰臟炎病理致病機轉的了解有助於治療藥物的開發及疾病嚴重度的早期預測。大部分急性胰臟炎初期與胰蛋白酶原(trypsinogen)在胰腺細胞(Acinar cells)中不正常地早期活化有關。接著活化一系列消化酵素(圖 2)造成胰腺細胞自體消化(autodigestion)進而引發胰腺細胞受損或壞死(圖 3)(Gorelick et al. 2009; Ohmuraya et al. 2012)。包括膽結石或其他原因可造成胰管的阻塞，並造成上游胰外分泌腺分泌障礙，最終阻礙胰腺細胞中的酶原(Zymogen)進行胞吐(Exocytosis)(圖 4)，接續並引發前述的胰腺自體消化(Lankisch et al. 2015)。胰腺細胞受損之後，吸引中性球及巨噬細胞到達組織並在組織間質釋放出腫瘤壞死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )及介白素 1、6、8(IL1、6、8)。研究顯示，以藍皮素(caerulein，又稱雨蛙肽)超限刺激胰臟酶原基因剔除小鼠(trypsinogen-null mice)可引發胰臟炎。上述研究顯示即使胰臟酶原不活化，也有可能引

發連串的發炎反應造成胰臟炎，其機轉推測包括內質網(endoplasmic reticulum)的壓力、細胞內的自噬作用(autophagy)、酸鹼值的改變、膽管功能異常及氧化壓力等(圖5)(Sah et al. 2013)。

胰蛋白酶原主要可分為帶正電的胰蛋白酶原-1(Trypsinogen-1)及帶負電的胰蛋白酶原-2(Trypsinogen-2)。正常人的胰液中胰蛋白酶原-1 約為胰蛋白酶原-2 的兩倍濃度。當急性胰臟炎發作時胰液中的胰蛋白酶原-2 則大幅增加為胰蛋白酶原-1 的兩倍濃度(Rinderknecht et al. 1979)。胰蛋白酶原-2 分子小可自由濾過腎絲球，且再吸收率低，因而尿液中的胰蛋白酶原-2 濃度及胰蛋白酶原-2 尿液試紙可快速有效診斷急性胰臟炎。根據近期日本研究，以尿液試紙作為診斷急性胰臟炎的檢驗，其特異度 87.8%，敏感度 68.6%，陽性預測率 76.4%，陰性預測率 82%(Mayumi et al. 2012)。而根據早期芬蘭的研究，此試紙的敏感度及特異度可以高達 94%及 95%，可見其準確度可能因病患族群及特性不同，有相當的落差(Kemppainen et al. 1997)。



## 二、 研究方法與材料：

是一個衛生福利部台北醫院急診處及病房為招募試驗者地點，hospital-base 的前瞻性研究(prospective study)，並為觀察性研究(observational study)，衛生福利部台北醫院為一社區醫院，在台灣健保分級為區域醫院。本院的病患大部分為非轉診病患。

(1) 病患：我們在 2015 年 9 月至 2016 年 5 月間，對於因三天內發作的急性胰臟炎而至本院急診或門診的民眾，進行收案並於之後追蹤胰臟炎病患嚴重度及預後，先期收案 42 人。

(2) 排除條件：

A. 患者年紀小於 20 歲；

B. 慢性腎病變第四期及第五期， $Ccr < 30$ ，以及已確定之每日大於 3.5 克之蛋白尿患者

### 3. 研究方法與原因：

(1) 所有的研究對象，症狀於三天內發作的急性胰臟炎的病患，願意接受臨床診斷胰臟炎之必要檢查及必要治療的病患，將於急診或門診或住院後 24 小時內，將其尿液檢體約 10ml 編號並統一收集。尿液將於收集後冰存於 $-4^{\circ}\text{C}$ 冰箱並於 24 小時內檢測。檢測時將取 1ml 尿液，將 Trypsinogen-2 尿液快速試紙(Medix Biochemica)浸入直到 control line 出現，取出並等候 5 分鐘；另取  $20\mu\text{l}$  尿液，稀釋為  $800\mu\text{l}$ ，將試紙浸入直到 control line 出現，取出並等候 5 分鐘。報告格式將分為 $<5\text{ng/ml}$ 、 $5\text{--}2000\text{ ng/mg}$ 、 $>2000\text{ng/mg}$ 。另二管 8ml 尿液送至檢驗室檢驗冰存於 $-80$  度冰箱統一於解凍後使用 Trypsinogen-2 IEMA test(Medix Biochemica)檢測尿中 Trypsinogen-2 濃度。

(2) 所有的研究對象，將於急診或門診或住院後 24 小時內，將其血液檢體統一收集，並檢驗澱粉酶、脂肪酶、BISAP score、BUN、serum creatinine、生命徵象以及所需項目。

(3) 所有的病患都會接受腹部超音波檢查，而電腦斷層檢查則由臨床主治醫師視相關需要決定檢查與否。

(4) 所有超音波的檢查皆由消化系專科醫師執行，所有的電腦斷層檢查將由放射線科醫師判讀報告，超音波檢查及電腦斷層檢查代表性的影像須以數位檔案方式儲存。

(5) 將以 2012 年版修正亞特蘭大分類將胰臟炎嚴重度分為輕度、中重度、嚴重胰臟炎，並將其列為主要的觀察結果(圖 1)(Banks et al. 2013)。亦將 Marshall 器官衰竭評分系統列入觀察，將急性胰臟炎後的器官衰竭分為 0 至 4 分。住院天數、住院中死亡率將列入觀察。

#### 4. 分析：

(1) 我們以套裝統計軟體(Small Stata 13, College Station, TX, USA)來分析資料。我們以平均值和標準差來描述連續變數，以百分比來描述類別變數。其中尿液胰蛋白酶原-2 試紙檢驗及稀釋 40 倍試紙檢驗屬於類別變數(二分變數)；到診 24 小時內尿液胰蛋白酶原-2 濃度屬於連續變數；BISAP score、急性胰臟炎嚴重度(revised Atlanta criteria)則屬於次序變項。

(2) 將計算敏感度(Sensitivity), 特異度(specificity), 陽性診斷率(positive predictive values), 陰性診斷率(negative predictive value), 及相似比(likelihood ratio)。

(3) 在連續變數的統計上，若兩組變異度相似，則使用 Student t test。若兩組變異度差異大，則使用 Mann-Whitney U test。

(4) The Mann-Whitney U test、The Kruskal-Wallis test 來判斷床側急性胰臟炎嚴重度指標及血中、尿中 trypsinogen-2 濃度與急性胰臟炎嚴重度之間的關係。類別變項則使用皮爾森卡方檢驗及費雪精確性檢定來分析。包括床側急性胰臟炎嚴重度指標及血中 trypsinogen-2 濃度將使用接收者操作特徵曲線 (receiver operating characteristic curve, ROC curve) 來計算其預測嚴重胰臟炎的準確度。

(5) 所有的統計檢定皆為雙尾(two-tailed)，以或然率(p value)小於 0.05 為顯著。

### 三、 結果：

#### 第一部分

研究結果顯示輕度胰臟炎患者佔比最高，共 28 人，佔 66.6%。中重度胰臟炎共 11 人佔 26.2%，嚴重胰臟炎共 3 人佔 7.2%。輕度胰臟炎的男性比例較高，佔 79%；中重度及嚴重胰臟炎佔 43%( $P=0.036$ )。輕度胰臟炎與中重度及嚴重胰臟炎相比，在住院日數上有明顯的統計差別，平均為 5.65 天及 8.15 天。住院中有一嚴重胰臟炎患者因急性胰臟炎死亡，死亡率為 2.4%。其餘包括患者年齡、抽菸、喝酒、BMI、糖化血色素、澱粉酶、解脂酶、三酸甘油脂、血中鈣濃度等，在兩組之間無顯著差別(表 1)。急性胰臟炎的病因以酒精為主佔 20%，其次為膽結石佔 14%。另有高三酸甘油脂血症佔 11%，5 人中有 4 人同時合併酒精使用(圖 6)。胰臟酶原-2、澱粉酶、解脂酶、床側急性胰臟炎嚴重度指標使用 Spearman's rank correlation test 作分析，澱粉酶與解脂酶間有統計顯著中度相關性，相關係數為 0.57。其次解脂酶與床側急性胰臟炎嚴重度指標之間有統計顯著低度相關性，相關係數為 0.39(表 2)。

#### 第二部分

輕度胰臟炎、中重度、嚴重胰臟炎之間相比，胰臟酶原-2 的濃度並無顯著差別( $P=0.1647$ ,  $5341.21 \pm 16952.47$  v.s  $13424.27 \pm 23688.79$  v.s  $18183.33 \pm 30373.12$ )(圖 7)。若比較輕度胰臟炎與中重度及嚴重胰臟炎之間，胰臟酶原-2 的濃度統計上仍未達顯著( $P=0.0618$ ,  $5341.21 \pm 16952.47$  v.s  $14444.07 \pm 24035.27$ )(圖 8)。若以酒精性胰臟炎與非酒精性胰臟炎作區分，尿液胰臟酶原-2 的濃度在兩組並無統計上顯著的差別( $P=0.176$ ,  $4246.0 \pm 11662.79$  v.s  $8809.24 \pm 18172.96$ )(圖 9)。以尿液胰臟酶原-2 的濃度預測中重度及嚴重胰臟炎，接收者操作特徵曲線(ROC curve)下的面積為 0.68(圖 10)，以床側急性胰臟炎嚴重度指標預測中重度及嚴重胰臟炎，接收者操作特徵曲線(ROC curve)下的面積為 0.66(圖 11)。上述兩接收者操作特徵曲線(ROC curve)相比較，兩者並無統計學上之差異( $p=0.8286$ )(圖 12)。使用快速尿液檢驗試紙(Medix Biochemica)檢驗尿液檢體，以 Trypsinogen-2 IEMA test(Medix Biochemica)為標準，準確度 97.6%。若檢驗稀釋尿液，42 人僅有 35 人正確，約 83%。不正確的 7 人之中，有 5 人為偽陰性。

### 第三部分

利用 Medcalc 軟體計算，以尿液胰臟酶原-2 的濃度預測中重度及嚴重胰臟炎，接收者操作特徵曲線(ROC curve)的 Younden index 為 0.5，其值為  $>324\text{ng/dl}$ ，也就是  $\geq 514\mu\text{g/l}$ (表 3、表 4、圖 13)。若以  $500\mu\text{g/l}$  作為切點，其預測中重度胰臟炎的敏感度為 100%，特異度 50%，陽性診斷率 50%，陰性診斷率 100%，陽性相似比 2.0，陰性相似比 0.0( $P=0.001$ )(表 5)。

#### 四、討論：

如何早期準確預測急性胰臟炎一直是胰臟學者的目標。從各家的研究顯示，目前仍有許多影像學、臨床評分系統、生物標記尚在使用中，未臻完美(Lee et al. 2015)。尿液胰臟酶原 2 早期已有研究來區分嚴重胰臟炎及輕度胰臟炎。研究中以  $2000 \mu\text{g/l}$  作為分界點，在輕度胰臟炎及嚴重胰臟炎的判別上，確有統計顯著差異(圖 14)(Lempinen et al. 2001)。台灣團隊則有中國醫藥大學的張志宗副教授及陳朝榮副教授等所發表的研究結果，若將 35 位嚴重胰臟炎與對照組包括正常者 32 人及輕度胰臟炎 22 人相比，使用尿液胰臟酶原 2 預測嚴重胰臟炎的 ROC 曲線下面積為 0.72，最佳切點為  $88.5 \text{ng/ml}$ ，其敏感度為 68%，特異度為 77%(Chang et al. 2015)。本研究為先期研究，利用對尿液胰臟酶原 2 的研究結果，計算出尿液胰臟酶原 2 在小樣本數情況下，在輕度胰臟炎與中重度及嚴重胰臟炎兩個族群下並無顯著差異( $P=0.06$ )。同時計算出描繪預測中重度及嚴重胰臟炎的接收者操作特徵曲線。利用上述曲線，計算出 Youden index 及其參考點。其參考點落在  $324 \mu\text{g/l}$  及  $517.8 \mu\text{g/l}$  之間(表 4)，因  $500 \mu\text{g/l}$  為快速尿液試紙稀釋可達倍數，故選定  $500 \mu\text{g/l}$ 。若以  $500 \mu\text{g/l}$  為分界點，尿液胰臟酶原 2 的敏感度 100%，陰性預測率 100%，但特異度低約 50%，陽性預測率 50%。尿液胰臟酶原 2 陰性預測力較陽性預測率高的現象，在診斷急性胰臟炎的研究之中也有類似的表現。在台北榮總針對膽道逆行性攝影(ERCP) 相關胰臟炎的研究中，其敏感度 89.6%，陰性預測率 92.3% 相對於特異性 85.7% 及陽性預測率 81.1%(Chen et al. 2005)。Kemppainen 等人首度發表尿液胰臟酶原-2 尿液試紙研究時，其對診斷急性胰臟炎的敏感度 94%，陰性預測率 99% 相對於特異性 95% 及陽性預測率 68%(Kemppainen et al. 1997)。然而，根據本研究顯示稀釋後的尿液若以尿液試紙做檢驗，以 ELISA 的結果為標準，正確率可能僅有 83%，錯誤的 7 人之中有 5 人是低估，也就是假陰性，佔 11.6%。可能原因之一是稀釋液未加入 protease inhibitor，導致胰臟酶原-2 稀釋後遭水解。根據前述特性，尿液胰臟酶原-2 有作為預測胰臟炎嚴重度負項指標的潛力，待之後相關研究釐清。

床側急性胰臟炎嚴重度指標是一個簡易而可以在二十四小時之內完成的評分系統。在本研究中其接收者操作特徵曲線下的面積(AUC)為 0.68，較前述研究 0.762 至 0.793 為低的原因在於本研究的接收者操作特徵曲線是針對中重度胰臟炎合併嚴重胰臟炎，相較於其他研究，並非對於嚴重胰臟炎或是死亡率做預測。本研究嚴重急性胰臟炎的比率稍偏低為 7.3%，相較於發表過的文獻 5-43% 還在合理範圍內。因收案人數

少，嚴重急性胰臟炎僅 3 人，無法針對嚴重急性胰臟炎繪出理想的接收者操作特徵曲線(Gao et al. 2015)(圖 11)。

Lempinen 等發現在嚴重急性胰臟炎及輕度胰臟炎之間，尿液胰臟酶原 2 的濃度有差別，可以使用 2000ng/ml 來區分(Lempinen et al. 2001)。之後 Kamer 等人發現在嚴重急性胰臟炎的病患之中，尿液胰臟酶原 2 試紙(臨界值 50  $\mu\text{g/L}$ )呈陽性的天數明顯大於輕度胰臟炎的天數(Kamer et al. 2007)。本研究未觀察到輕度胰臟炎與中重度及嚴重胰臟炎之間，尿液胰臟酶原 2 濃度有顯著差別，較可能是因為樣本數較少的關係。急性胰臟炎嚴重度預測有幾個已被研究的生物標記(biomarkers)，包括介白素 6、介白素 8、介白素 10、C-反應蛋白、前降鈣素(procalcitonin)、多形核白血球彈性蛋白酶(Polymorphonuclear Elastase)、腫瘤壞死因子  $\alpha$ (Tumor necrosis factor  $\alpha$ )、胰蛋白酶原激活肽(Trypsin activation peptide)、血清羧肽酶 B 激活肽(Carboxypeptidase B Activation Peptide)及胰臟酶原 2 等(Meher et al. 2015)。其中前降鈣素被認為是預測急性嚴重胰臟炎的選擇之一。若是以 0.5ng/ml 為切點，單點的操作曲線下面積為 0.78，在 Lee 等人來自韓國單一醫院 147 人的研究發現，與 C 反應蛋白、CT 嚴重度評分、Ranson criteria、APACHE II、床側胰臟炎嚴重度指標相比，前降鈣素大於 0.5ng/ml 最能夠預測嚴重胰臟炎(Lee et al. 2015)。其餘包括鈣離子濃度、血清尿素氮、血球容積比在回溯性研究裡也發現可以用來預測急性胰臟炎的死亡率(Kemnitz et al. 2016)。除生物標記之外包括評分系統及臨床指標如器官衰竭也都被用來預測急性胰臟炎的嚴重度與死亡率。研究發現除傳統熟知的心血管衰竭、呼吸衰竭、腎衰竭以外，腸道衰竭也與死亡率相關(Khomiak et al. 2016)。上述研究與本研究所觀察到的現象相呼應，本研究一位死亡病例除腎衰竭、心肺衰竭以外，同時合併小腸壞死。

本研究其價值在於是在非轉診醫院進行研究，針對胰臟炎的診斷是臨床醫師審核確實符合 2012 年亞特蘭大分類修正的診斷標準才納入，並非依據診斷碼，而且鑒於臨床醫師在很難清楚及時判斷急性胰臟炎患者是否合併反覆胰臟炎(repetitive pancreatitis)或慢性胰臟炎，故皆將此病患族群接納入以檢驗床側急性胰臟炎嚴重度指標的外推性。本研究希望能長期追蹤，但事實上追蹤至 6 個月並觀察病患是否有長期的併發症如糖尿病或慢性胰臟炎，有一定的難度。

## 五、 展望：

在先期研究之後將接續研究至 120-150 人，並探討以  $500\text{ }\mu\text{g/l}$  為分界點，是否為區分輕度胰臟炎及中重度胰臟炎預後的可行方式，此外也將測試已開始商業化使用的 Actim pancreatitis，稀釋 10 倍於含有 protease inhibitor 的溶液之中。此外並將接續計算 BISAP score 在台灣族群預測嚴重急性胰臟炎的準確度。



## 六、論文英文簡述(summary)：

Acute pancreatitis resulted in substantial local complications, organ failure, and even death. About 10% of acute pancreatitis was severe pancreatitis, which has 10% to 20% mortality rate. In recent years, the mortality of acute pancreatitis decreased from 4.3% to 3.3%. However the overall cost of acute pancreatitis increased 47% according to National Health Insurance Database study. It is important to accurately predict pancreatitis severity in order to decide treatments, to facilitate disposition, and to inform prognosis. Timely and adequate fluid infusion results in better prognosis in acute severe pancreatitis. Multiple scoring system, biomarkers, and image system were applied to prediction of severity for acute pancreatitis: APACHE II score, Ranson's score, Japanese Severity Scale, Pancreatitis Outcome Prediction(POP), Systemic inflammation Response Syndrome(SIRS), BUN, post pancreatitis 48hrs CRP, procalcitonin, IL-6, urine trypsinogen activator peptide. Bedside Index for Severity of Acute Pancreatitis (BISAP) is developed by clinicians from Brigham and Women's Hospital (Boston, USA) using Classification and Regression Tree (CART) to analyze 17922 acute pancreatitis patients records in 212 hospitals in United states. The study revealed BUN>25, Glasgow coma scale, age more than 60-year-old, existence of systematic inflammatory response, and pleural effusion as five factors in prediction. Each factor counts 1 score, and total 5 score. This BISAP score has been validated prospectively by 18256 patients in 177 hospitals from 2004 to 2005. Applying routine clinical data, BISAP can predict acute pancreatitis severity in 24 hours. BISAP is simple and quick scoring system comparing to Ranson criteria and APACHE II scores with only slightly inferior accuracy. BISAP score has been utilized and validated in Asia countries including India, China, South Korea. There is no Taiwanese Data.

During acute pancreatitis, the serum concentration of trypsinogen-2 increases much more than trypsinogen-1 does. Trypsinogen-2 is then filtrated from serum into urine. Rapid urine strip test has been well developed for years as well as ELISA test. Until nowadays, few reports indicate that urine concentration of trypsinogen-2 are associated with acute pancreatitis severity and mortality.

The aim of this study is to preliminarily investigate the association between trypsinogen-2 level and acute pancreatitis severity and mortality. It will also investigate BISAP score accuracy in Taiwan.

From September, 2015 to May, 2016, all patients with acute pancreatitis and with onset

in 3 days are enrolled in this preliminary study after informed and consent. This study aimed to enroll 45 patients. Within 24 hours of admission, we recorded BISAP scores, complete blood cell counts, LDH, calcium level, and triglyceride level. Within 48 hours, all patients underwent ultrasound. Total 10ml urine will be gathered within 24 hours of admission. The urine rapid strip test for trypsinogen-2 is done immediately. Dilute 40x urine strip test is done after positive result of trypsinogen-2 test. ELISA test for urine trypsinogen-2 quantification is done using Trypsinogen-2 IEMA(Medix Biochemica) test for urine. The acute pancreatitis severity is decided according to revised 2012 Atlanta criteria. The association between pancreatitis severity, mortality and urine trypsinogen-2 level is tested by the Mann-Whitney U test and the Kruskal-Wallis test. Receiver operating characteristic curve (ROC curve) are used to evaluate the prediction power of urine trypsinogen-2 concentration for severity and mortality of acute pancreatitis. Total 42 patients were enrolled in this study. There was no statistically significance of trypsinogen-2 level between mild acute pancreatitis group and moderate severe and acute severe pancreatitis group( $P=0.0618$ ). When receiver operating characteristic curve(ROC curve) was used to predict moderate severe and acute severe pancreatitis, area under the curve(AUC) for trypsinogen-2 was 0.68, and area under the curve(AUC) for BISAP was 0.66. There was no statistically significance. Using the trypsinogen-2 ROC curve, the Youden index was identified. The cutoff point of  $500\mu\text{g/l}$  was chosen referring to Youden index and it showed sensitivity 100%, specificity 50%, positive predictive value 50%, negative predictive value 100%, positive likelihood ratio 2.0, and negative likelihood 0.0. It showed trypsinogen-2 may serve as negative predictor. Further studies to confirm this finding are needed.

## 七、參考文獻：

1. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013 Jan; 62(1): 102-11.
2. Chang CT, Liao HY, Huang WH, et al. Early prediction of severe acute pancreatitis by urinary beta-2 microglobulin/saposin B peak ratios on MALDI-TOF. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2015 Feb 2; 440(115-22).
3. Chen YT, Chen CC, Wang SS, Chang FY and Lee SD. Rapid urinary trypsinogen-2 test strip in the diagnosis of acute pancreatitis. *Pancreas*. 2005 Apr; 30(3): 243-7.
4. Cho YS, Kim HK, Jang EC, et al. Usefulness of the Bedside Index for severity in acute pancreatitis in the early prediction of severity and mortality in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2013 Apr; 42(3): 483-7.
5. Gao W, Yang HX and Ma CE. The Value of BISAP Score for Predicting Mortality and Severity in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2015 10(6): e0130412.
6. Gorelick FS and Thrower E. The acinar cell and early pancreatitis responses. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009 Nov; 7(11 Suppl): S10-4.
7. Huang W, Altaf K, Jin T, et al. Prediction of the severity of acute pancreatitis on admission by urinary trypsinogen activation peptide: a meta-analysis. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2013 Jul 28; 19(28): 4607-15.
8. Kamer E, Unalp HR, Derici H, Tansug T and Onal MA. Early diagnosis and prediction of severity in acute pancreatitis using the urine trypsinogen-2 dipstick test: a prospective study. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2007 Dec 14; 13(46): 6208-12.
9. Kemnitz V, Beitz A, Roos AB, et al. Early prediction of outcome in acute pancreatitis: A retrospective study on single parameters and scores. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* [et al]. 2016 16(3): S16.
10. Kempainen EA, Hedstrom JI, Puolakkainen PA, et al. Rapid measurement of urinary trypsinogen-2 as a screening test for acute pancreatitis. *The New England journal of medicine*. 1997 Jun 19; 336(25): 1788-93.
11. Khomiak I, Rotar O, Rotar V, Fishbach M and Konyk O. Prognostic value of components of multiorgan failure syndrome during acute necrotizing pancreatitis. *HPB*. 2016 18(e92-e3).
12. Kukor Z, Toth M and Sahin-Toth M. Human anionic trypsinogen: properties of autocatalytic activation and degradation and implications in pancreatic diseases. *European journal of biochemistry / FEBS*. 2003 May; 270(9): 2047-58.
13. Lankisch PG, Apte M and Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2015 Jan 20.
14. Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K, Maisonneuve P and Lowenfels AB. The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009 Jun; 7(6): 702-5; quiz 607.
15. Lee KJ, Kim HM, Choi JS, Kim YJ, Kim YS and Cho JH. Comparison of Predictive Systems in Severe Acute Pancreatitis According to the Revised Atlanta Classification. *Pancreas*. 2015 Sep 18.
16. Lempinen M, Kylanpaa-Back ML, Stenman UH, et al. Predicting the severity of acute pancreatitis by rapid measurement of trypsinogen-2 in urine. *Clinical chemistry*. 2001 Dec; 47(12): 2103-7.
17. Lin HH, Chang HY, Chiang YT, Wu MS, Lin JT and Liao WC. Smoking, drinking, and

- pancreatitis: a population-based cohort study in Taiwan. *Pancreas*. 2014 Oct; 43(7): 1117-22.
18. Mayumi T, Inui K, Maetani I, et al. Validity of the urinary trypsinogen-2 test in the diagnosis of acute pancreatitis. *Pancreas*. 2012 Aug; 41(6): 869-75.
19. Meher S, Mishra TS, Sasmal PK, et al. Role of Biomarkers in Diagnosis and Prognostic Evaluation of Acute Pancreatitis. *Journal of biomarkers*. 2015 2015(519534).
20. Ohmuraya M, Sugano A, Hirota M, Takaoka Y and Yamamura K. Role of Intrapaneatic SPINK1/Spink3 Expression in the Development of Pancreatitis. *Frontiers in physiology*. 2012 3(126).
21. Rinderknecht H, Renner IG and Carmack C. Trypsinogen variants in pancreatic juice of healthy volunteers, chronic alcoholics, and patients with pancreatitis and cancer of the pancreas. *Gut*. 1979 Oct; 20(10): 886-91.
22. Sah RP, Dawra RK and Saluja AK. New insights into the pathogenesis of pancreatitis. *Current opinion in gastroenterology*. 2013 Sep; 29(5): 523-30.
23. Senapati D, Debata PK, Jenasamant SS, Nayak AK, Gowda SM and Swain NN. A prospective study of the Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (BISAP) score in acute pancreatitis: an Indian perspective. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* [et al]. 2014 Sep-Oct; 14(5): 335-9.
24. Shen HN, Lu CL and Li CY. Epidemiology of first-attack acute pancreatitis in Taiwan from 2000 through 2009: a nationwide population-based study. *Pancreas*. 2012 Jul; 41(5): 696-702.
25. Talukdar R and Swaroop Vege S. Early management of severe acute pancreatitis. *Current gastroenterology reports*. 2011 Apr; 13(2): 123-30.
26. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL and Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. 2008 Dec; 57(12): 1698-703.
27. Yadav D and Lowenfels AB. The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*. 2013 5//; 144(6): 1252-61.
28. Yang CJ, Chen J, Phillips AR, Windsor JA and Petrov MS. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: a systematic review. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2014 May; 46(5): 446-51.
29. Zhang J, Shahbaz M, Fang R, et al. Comparison of the BISAP scores for predicting the severity of acute pancreatitis in Chinese patients according to the latest Atlanta classification. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2014 Sep; 21(9): 689-94.

八、圖表：



表 1.

收案病患基本資料

| 項目                 | 輕度胰臟炎<br>(mild AP) n=28 | 中重度及嚴重胰臟炎<br>(Mod, SevereAP) n=14 | p 值    |
|--------------------|-------------------------|-----------------------------------|--------|
| 年齡(歲)              | 50.07                   | 55.35                             | 0.72   |
| 男性                 | 22(78.5%)               | 6(42.8%)                          | 0.036* |
| BMI                | 23.8+-3.8               | 25.6+-5.2                         | 0.33   |
| 抽菸                 | 16(57%)                 | 5(36%)                            | 0.33   |
| 喝酒                 | 17(61%)                 | 5(36%)                            | 0.19   |
| 血糖(mg/dl)          | 226.5 +-309.4           | 291.3 +- 395.4                    | 0.10   |
| HbA1c(%)           | 6.9 +- 5.28             | 7.7 +- 6.54                       | 0.24   |
| Amylase(U/L)       | 571.7                   | 1681.83                           | 0.06   |
| Lipase(U/L)        | 1093.357                | 2303.429                          | 0.051  |
| Triglycerol(mg/dl) | 271.8                   | 1162.1                            | 0.63   |
| Calcium(mg/dl)     | 8.6                     | 8.4                               | 0.45   |
| 住院天數(days)         | 5.65 +- 4.8             | 8.15 +- 5.6                       | 0.0036 |
| 死亡                 | 0                       | 1                                 | 0.33   |

表 2.

使用 Spearman's rank correlation test 計算 trypsinogen-2, lipase, amylase, BISAP  
之相關性



|                      | <b>Amylase</b> | <b>lipase</b> | <b>BISAP</b> | <b>Trypsinogen-2</b> |
|----------------------|----------------|---------------|--------------|----------------------|
| <b>Amylase</b>       | 1.0000         |               |              |                      |
| <b>Lipase</b>        | 0.5697         | 1.0000        |              |                      |
| <b>Sig. level</b>    | 0.0007         |               |              |                      |
| <b>BISAP</b>         | 0.2930         | 0.3880        | 1.0000       |                      |
| <b>Sig. level</b>    | 0.1037         | 0.0282        |              |                      |
| <b>Trypsinogen-2</b> | 0.0418         | 0.1294        | 0.2409       | 1.0000               |
| <b>Sig. level</b>    | 0.8204         | 0.4802        | 0.1841       |                      |

表 3.

使用 medcalc 軟體計算 Youden Index



### ROC curve

|                             |             |
|-----------------------------|-------------|
| Variable                    | Tryp1000x   |
| Classification variable     | ModSAP      |
| Sample size                 | 42          |
| Positive group <sup>a</sup> | 14 (33.33%) |
| Negative group <sup>b</sup> | 28 (66.67%) |
| <sup>a</sup> ModSAP = 1     |             |
| <sup>b</sup> ModSAP = 0     |             |
| Disease prevalence (%)      | unknown     |

### Area under the ROC curve (AUC)

|                                      |                |
|--------------------------------------|----------------|
| Area under the ROC curve (AUC)       | 0.679          |
| Standard Error <sup>a</sup>          | 0.0849         |
| 95% Confidence interval <sup>b</sup> | 0.517 to 0.814 |
| z statistic                          | 2.103          |
| Significance level P (Area=0.5)      | 0.0355         |
| <sup>a</sup> DeLong et al., 1988     |                |
| <sup>b</sup> Binomial exact          |                |

### Youden index

|                                                                                                        |                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Youden index J                                                                                         | 0.5000           |
| 95% Confidence interval <sup>a</sup>                                                                   | 0.3258 to 0.6786 |
| Associated criterion                                                                                   | >324             |
| 95% Confidence interval <sup>a</sup>                                                                   | >134.1 to >11711 |
| Sensitivity                                                                                            | 100.00           |
| Specificity                                                                                            | 50.00            |
| <sup>a</sup> BC <sub>a</sub> bootstrap confidence interval (1000 iterations; random number seed: 978). |                  |

### Summary Table

Estimated specificity at fixed sensitivity

| Sensitivity | Specificity | 95% CI <sup>a</sup> | Criterion |
|-------------|-------------|---------------------|-----------|
| 80.00       | 50.00       | 28.57 to 67.86      | >707.2    |
| 90.00       | 50.00       | 32.14 to 67.86      | >529.88   |
| 95.00       | 50.00       | 32.14 to 67.86      | >459.66   |
| 97.50       | 50.00       | 32.14 to 67.86      | >391.83   |
| 99.00       | 50.00       | 32.14 to 67.86      | >351.132  |

Estimated sensitivity at fixed specificity

| Specificity | Sensitivity | 95% CI <sup>a</sup> | Criterion |
|-------------|-------------|---------------------|-----------|
| 80.00       | 28.57       | 0.00 to 50.00       | >4806.2   |
| 90.00       | 28.57       | 0.00 to 57.14       | >5607.4   |
| 95.00       | 28.57       | 0.00 to 64.29       | >9384.6   |
| 97.50       | 0.00        | 0.00 to 0.00        | >79566.7  |
| 99.00       | 0.00        | 0.00 to 0.00        | >86214.88 |

<sup>a</sup> BC<sub>a</sub> bootstrap confidence interval (1000 iterations; random number seed: 978).

表 4.



| Detailed report of sensitivity and specificity |             |             |            |        |        |
|------------------------------------------------|-------------|-------------|------------|--------|--------|
| Correctly                                      |             |             |            |        |        |
| Cutpoint                                       | Sensitivity | Specificity | Classified | LR+    | LR-    |
| ( $\geq 1.4$ )                                 | 100.00%     | 0.00%       | 33.33%     | 1.0000 |        |
| ( $\geq 2$ )                                   | 100.00%     | 3.57%       | 35.71%     | 1.0370 | 0.0000 |
| ( $\geq 3$ )                                   | 100.00%     | 7.14%       | 38.10%     | 1.0769 | 0.0000 |
| ( $\geq 3.1$ )                                 | 100.00%     | 10.71%      | 40.48%     | 1.1200 | 0.0000 |
| ( $\geq 5.1$ )                                 | 100.00%     | 14.29%      | 42.86%     | 1.1667 | 0.0000 |
| ( $\geq 8.7$ )                                 | 100.00%     | 17.86%      | 45.24%     | 1.2174 | 0.0000 |
| ( $\geq 11.6$ )                                | 100.00%     | 21.43%      | 47.62%     | 1.2727 | 0.0000 |
| ( $\geq 44.7$ )                                | 100.00%     | 25.00%      | 50.00%     | 1.3333 | 0.0000 |
| ( $\geq 51$ )                                  | 100.00%     | 28.57%      | 52.38%     | 1.4000 | 0.0000 |
| ( $\geq 54.6$ )                                | 100.00%     | 32.14%      | 54.76%     | 1.4737 | 0.0000 |
| ( $\geq 84.1$ )                                | 100.00%     | 35.71%      | 57.14%     | 1.5556 | 0.0000 |
| ( $\geq 113.7$ )                               | 100.00%     | 39.29%      | 59.52%     | 1.6471 | 0.0000 |
| ( $\geq 134.1$ )                               | 100.00%     | 42.86%      | 61.90%     | 1.7500 | 0.0000 |
| ( $\geq 324$ )                                 | 100.00%     | 46.43%      | 64.29%     | 1.8667 | 0.0000 |
| ( $\geq 517.8$ )                               | 100.00%     | 50.00%      | 66.67%     | 2.0000 | 0.0000 |
| ( $\geq 548$ )                                 | 92.86%      | 50.00%      | 64.29%     | 1.8571 | 0.1429 |
| ( $\geq 747$ )                                 | 85.71%      | 50.00%      | 61.90%     | 1.7143 | 0.2857 |
| ( $\geq 1117.4$ )                              | 78.57%      | 50.00%      | 59.52%     | 1.5714 | 0.4286 |
| ( $\geq 1390$ )                                | 78.57%      | 53.57%      | 61.90%     | 1.6923 | 0.4000 |
| ( $\geq 1480$ )                                | 71.43%      | 53.57%      | 59.52%     | 1.5385 | 0.5333 |
| ( $\geq 1529.2$ )                              | 64.29%      | 53.57%      | 57.14%     | 1.3846 | 0.6667 |
| ( $\geq 1596.9$ )                              | 57.14%      | 53.57%      | 54.76%     | 1.2308 | 0.8000 |
| ( $\geq 2290$ )                                | 57.14%      | 57.14%      | 57.14%     | 1.3333 | 0.7500 |
| ( $\geq 2870$ )                                | 50.00%      | 57.14%      | 54.76%     | 1.1667 | 0.8750 |
| ( $\geq 3030$ )                                | 42.86%      | 57.14%      | 52.38%     | 1.0000 | 1.0000 |

|               |        |         |        |        |        |
|---------------|--------|---------|--------|--------|--------|
| ( >= 3210 )   | 42.86% | 60.71%  | 54.76% | 1.0909 | 0.9412 |
| ( >= 3260 )   | 35.71% | 60.71%  | 52.38% | 0.9091 | 1.0588 |
| ( >= 3365 )   | 35.71% | 64.29%  | 54.76% | 1.0000 | 1.0000 |
| ( >= 3825 )   | 35.71% | 67.86%  | 57.14% | 1.1111 | 0.9474 |
| ( >= 3985 )   | 35.71% | 71.43%  | 59.52% | 1.2500 | 0.9000 |
| ( >= 4420 )   | 35.71% | 75.00%  | 61.90% | 1.4286 | 0.8571 |
| ( >= 4777 )   | 35.71% | 78.57%  | 64.29% | 1.6667 | 0.8182 |
| ( >= 4850 )   | 28.57% | 78.57%  | 61.90% | 1.3333 | 0.9091 |
| ( >= 5475 )   | 28.57% | 82.14%  | 64.29% | 1.6000 | 0.8696 |
| ( >= 5535.5 ) | 28.57% | 85.71%  | 66.67% | 2.0000 | 0.8333 |
| ( >= 5895 )   | 28.57% | 89.29%  | 69.05% | 2.6667 | 0.8000 |
| ( >= 11711 )  | 28.57% | 92.86%  | 71.43% | 4.0000 | 0.7692 |
| ( >= 12524 )  | 28.57% | 96.43%  | 73.81% | 8.0000 | 0.7407 |
| ( >= 42261 )  | 21.43% | 96.43%  | 71.43% | 6.0000 | 0.8148 |
| ( >= 53255 )  | 14.29% | 96.43%  | 69.05% | 4.0000 | 0.8889 |
| ( >= 74818 )  | 7.14%  | 96.43%  | 66.67% | 2.0000 | 0.9630 |
| ( >= 90647 )  | 0.00%  | 96.43%  | 64.29% | 0.0000 | 1.0370 |
| ( > 90647 )   | 0.00%  | 100.00% | 66.67% | 1.0000 |        |

表 5.

使用 trypsinogen-2 > 500 為標準，預測 moderate severe pancreatitis

| ModSAP   | tryp500 |      | Total |
|----------|---------|------|-------|
|          | Pos.    | Neg. |       |
| Abnormal | 14      | 0    | 14    |
| Normal   | 14      | 14   | 28    |
| Total    | 28      | 14   | 42    |

True abnormal diagnosis defined as ModSAP = 1

| [95% Confidence Interval] |                   |        |       |        |
|---------------------------|-------------------|--------|-------|--------|
| Prevalence                | Pr (A)            | 33.3%  | 19.6% | 49.5%  |
| Sensitivity               | Pr (+ A)          | 100.0% | 76.8% | 100.0% |
| Specificity               | Pr (- N)          | 50.0%  | 30.6% | 69.4%  |
| ROC area                  | (Sens. + Spec.)/2 | 0.75   | 0.66  | 0.84   |
| Likelihood ratio (+)      | Pr (+ A)/Pr (+ N) | 2.00   | 1.38  | 2.90   |
| Likelihood ratio (-)      | Pr (- A)/Pr (- N) | 0.00   | .     | .      |
| Odds ratio                | LR (+)/LR (-)     | .      | 3.32  | .      |
| Positive predictive value | Pr (A +)          | 50.0%  | 30.6% | 69.4%  |
| Negative predictive value | Pr (N -)          | 100.0% | 76.8% | 100.0% |

表 6.

床側急性胰臟炎嚴重度指標各相關研究

| Author (year)       | Location | Study design  | Sample size | Mean age, y | Main etiology | Male, % | Cut-off score | Endpoints                          | SAP, % | Definition of SAP | Study period |
|---------------------|----------|---------------|-------------|-------------|---------------|---------|---------------|------------------------------------|--------|-------------------|--------------|
| Wu (2008)           | USA      | Retrospective | 17922       | Median: 53  | Biliary       | 51      | 3             | Mortality                          | NA     | NA                | 2000–2001    |
|                     | USA      | Retrospective | 18256       | Median: 53  | Biliary       | 49      | 3             | Mortality                          | NA     | NA                | 2004–2005    |
| Singh (2008)        | USA      | Prospective   | 397         | 52          | Biliary       | 49      | 3             | Mortality, OF, persistent OF, PNes | 5      | 2012 criteria     | 2005–2007    |
| Papachristou (2010) | USA      | Prospective   | 185         | 52          | Biliary       | 51      | 3             | Mortality, SAP, PNes               | 22     | 2012 criteria     | 2003–2007    |
| Mounzer (2012)      | USA      | Prospective   | 256         | Median: 51  | Biliary       | 52      | 2             | Persistent OF                      | 24     | 2012 criteria     | 2003–2010    |
|                     | USA      | Prospective   | 397         | Median: 52  | Biliary       | 49      | 2             | Persistent OF                      | 9      | 2012 criteria     | 2005–2007    |
| Chen (2013)         | China    | Retrospective | 497         | 54          | Biliary       | 55      | 2, 3          | Mortality, SAP, OF, PNec           | 20     | 1992 criteria     | 2005–2010    |
| Cho (2013)          | Korea    | Retrospective | 299         | 52          | Alcohol       | 70      | 3             | SAP, mortality                     | 7      | 2012 criteria     | 2008–2010    |
| Khanna (2013)       | India    | Prospective   | 72          | 41          | Biliary       | 51      | 2             | SAP, PNes, mortality               | 43     | 1992 criteria     | 2010–2012    |
| Park (2013)         | Korea    | Retrospective | 303         | 52          | Alcohol       | 71      | 2             | Mortality, SAP, PNes, OF           | 10     | 1992 criteria     | 2007–2010    |
| Senapati (2014)     | India    | Prospective   | 246         | 42          | Alcohol       | 62      | 3             | Mortality, OF, persistent OF, PNes | 7      | 2012 criteria     | 2011–2013    |
| Zhang (2014)        | China    | Retrospective | 155         | 52          | Alcohol       | 59      | 3             | Mortality, SAP, PNes               | 17     | 2012 criteria     | 2010–2013    |

OF, organ failure; PNes, pancreatic necrosis; SAP, severe acute pancreatitis.

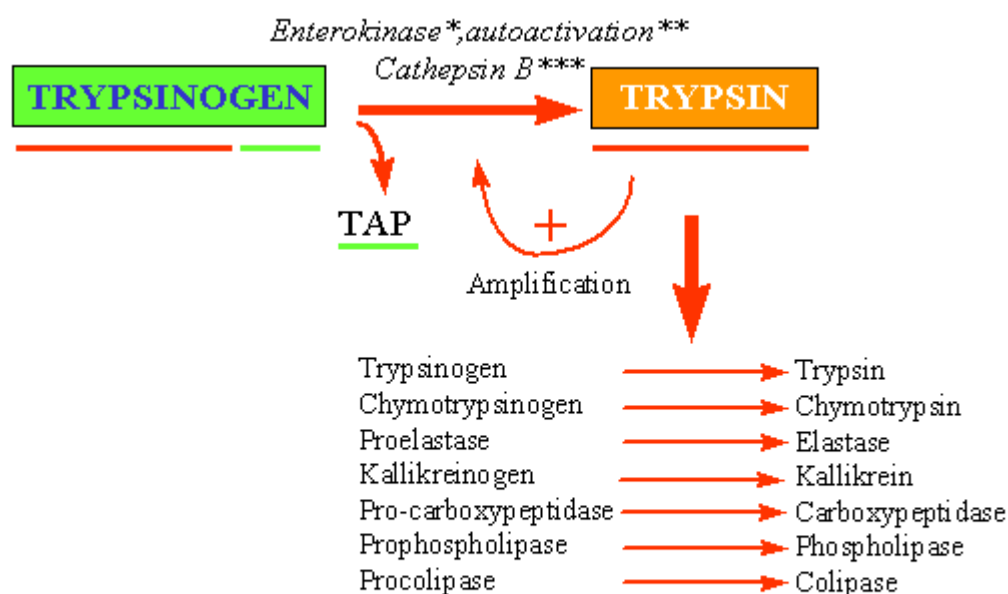
圖 1.

Grades of severity according to revised Atlanta criteria 2012

- ▶ Mild acute pancreatitis
  - ▶ No organ failure
  - ▶ No local or systemic complications
- ▶ Moderately severe acute pancreatitis
  - ▶ Organ failure that resolves within 48 h (transient organ failure) and/or
  - ▶ Local or systemic complications without persistent organ failure
- ▶ Severe acute pancreatitis
  - ▶ Persistent organ failure (>48 h)
    - Single organ failure
    - Multiple organ failure

圖 2.

胰蛋白酶原活化為胰蛋白酶後引發的一系列消化酵素活化反應



*\*Normal pathway: enterokinase is located in the brush border of the small intestine*

*\*\*Normal pathway: Trypsinogen autoactivation is a unique feature of human trypsinogen*

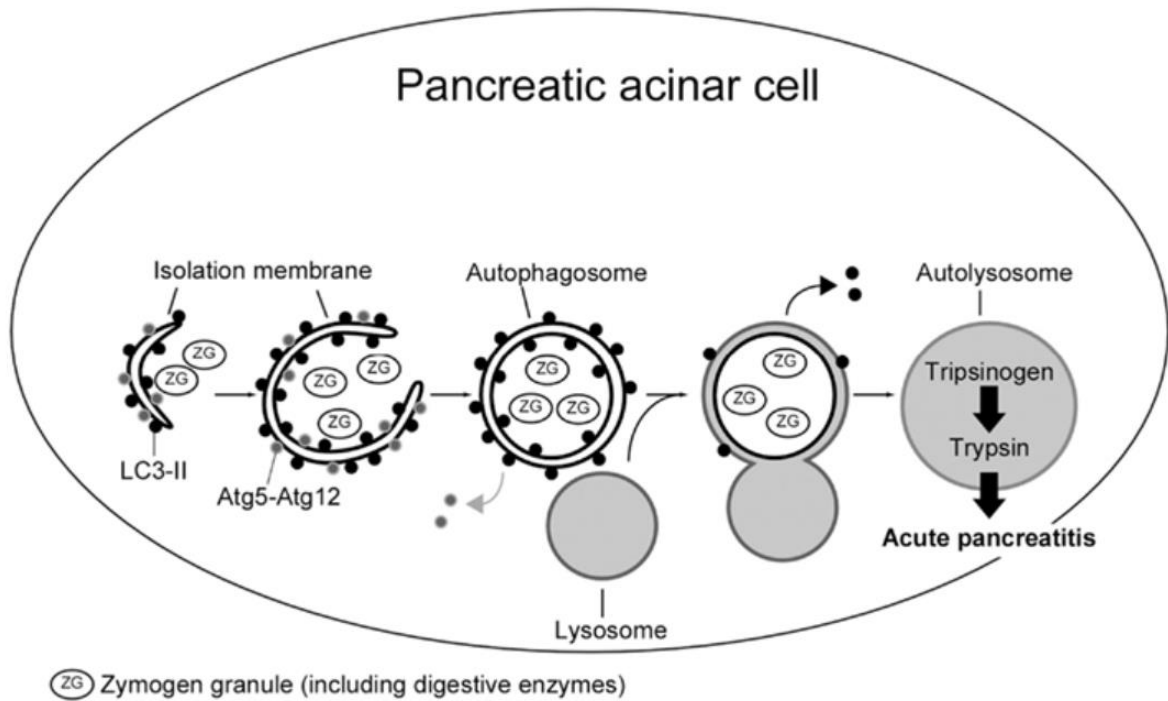
*\*\*\*Abnormal pathway: cathepsin B is located within acinar cells*

節錄自 Frossard JL et al., JOP. 2001 Mar;2(2):69-77



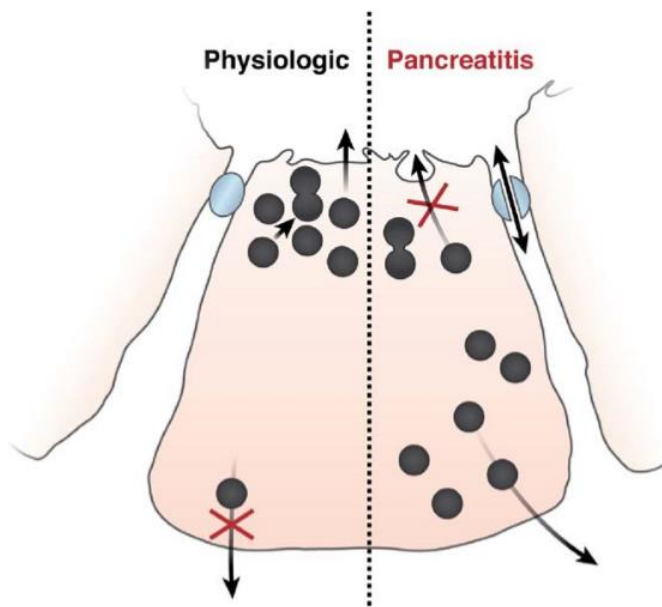
圖 3.

胰腺細胞在急性胰臟炎早期自體消化(Autodigestion)的過程



節錄自 Ohmuraya M et al., Front Physiol. 2012 May 7;3:126. doi: 10.3389/fphys.2012.00126. eCollection 2012.

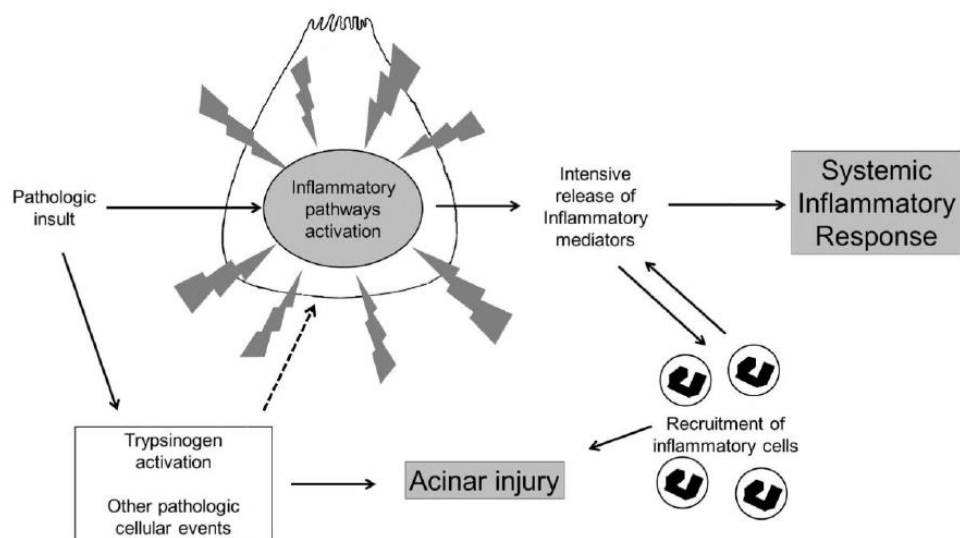
圖 4.



節錄自 Gorelick FS and Thrower E. Clinical gastroenterology and hepatology. 2009 Nov; 7(11 Suppl): S10-4

圖 5.

圖示急性胰臟炎的致病機轉



節錄自 Sah RP et al., Curr Opin Gastroenterol. 2013 Sep;29(5):523-30.

圖 6.

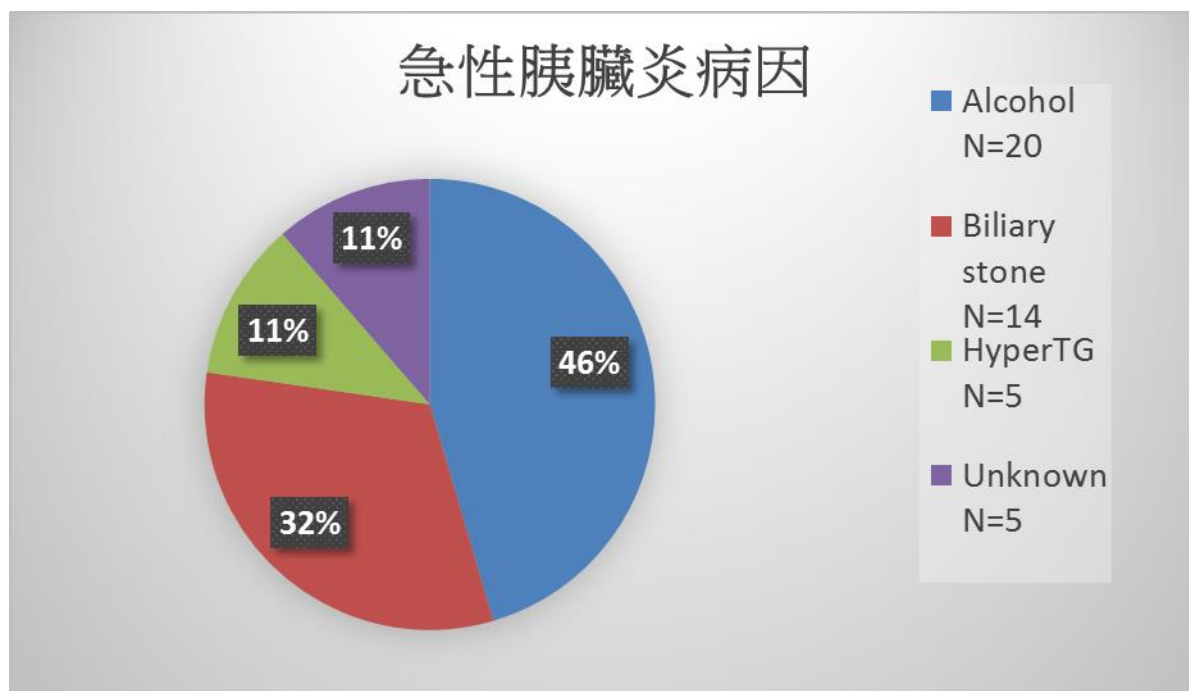


圖 7.

Box-plot for urine trypsinogen-2 level in different severity

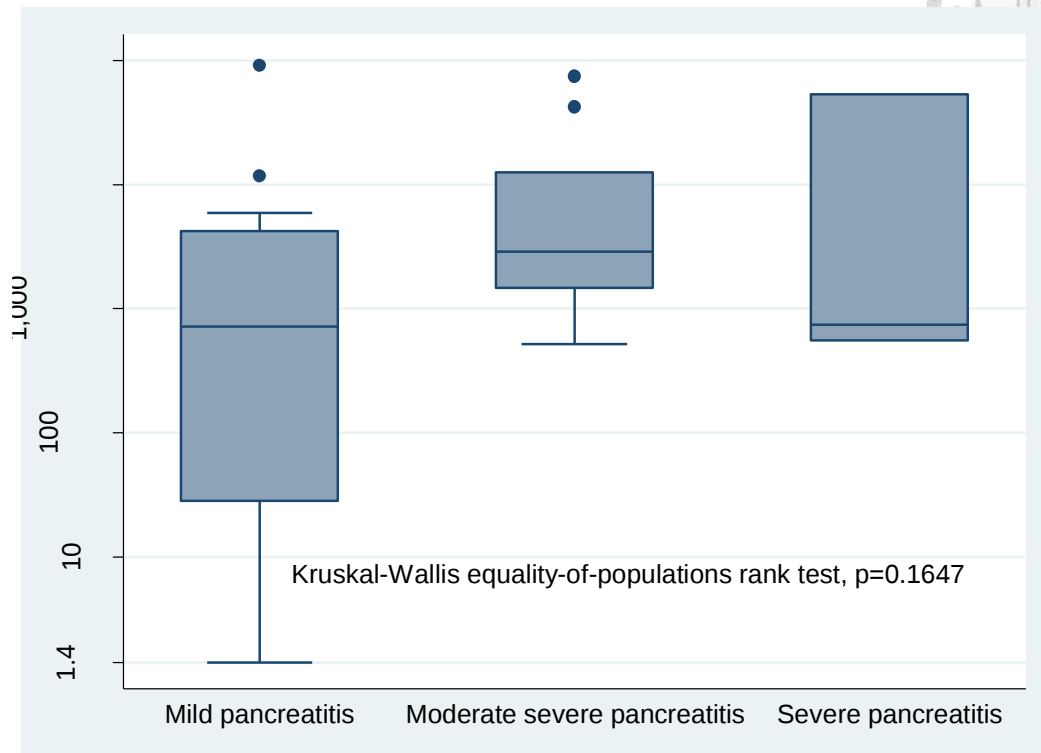


圖 8.

Box-plot for urine trypsinogen-2 level in mild acute pancreatitis & Moderate Severe and Severe pancreatitis

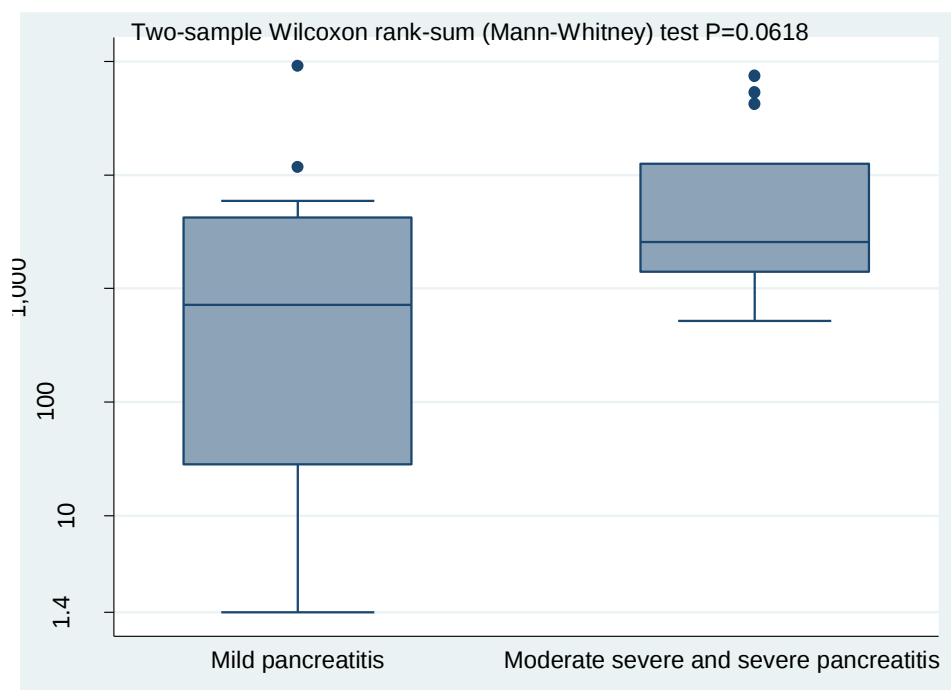


圖 9.

Box-plot for Trypsinogen-2(U) in alcoholic and non-alcoholic



圖 10.

ROC curve for trypsinogen-2 level to predict moderate and severe acute pancreatitis

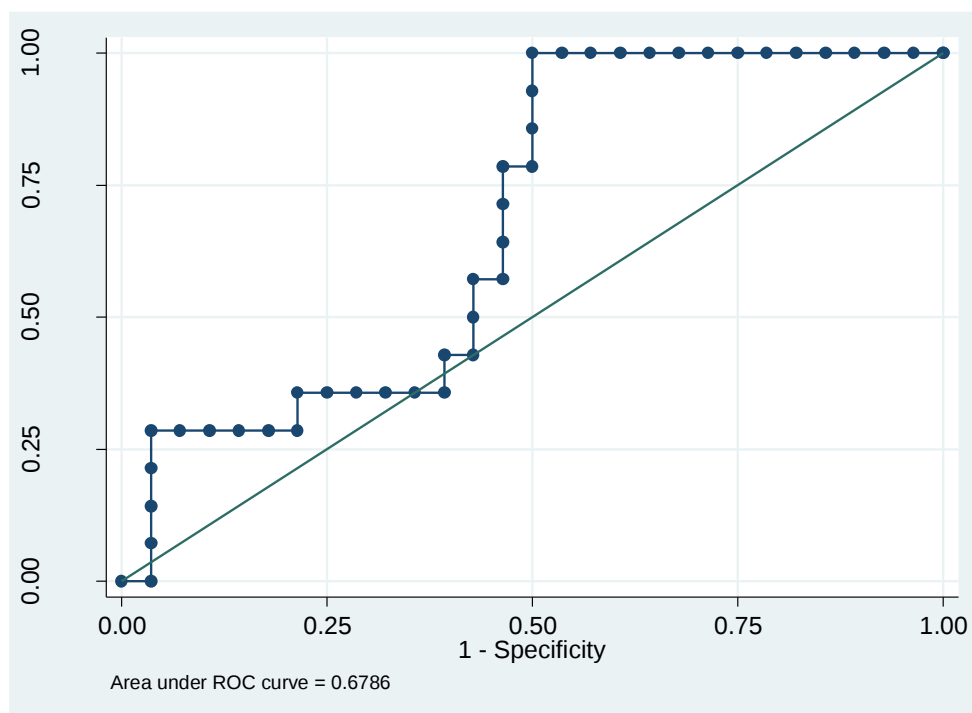


圖 11.

ROC curve for trypsinogen-2 level to predict moderate and severe acute pancreatitis

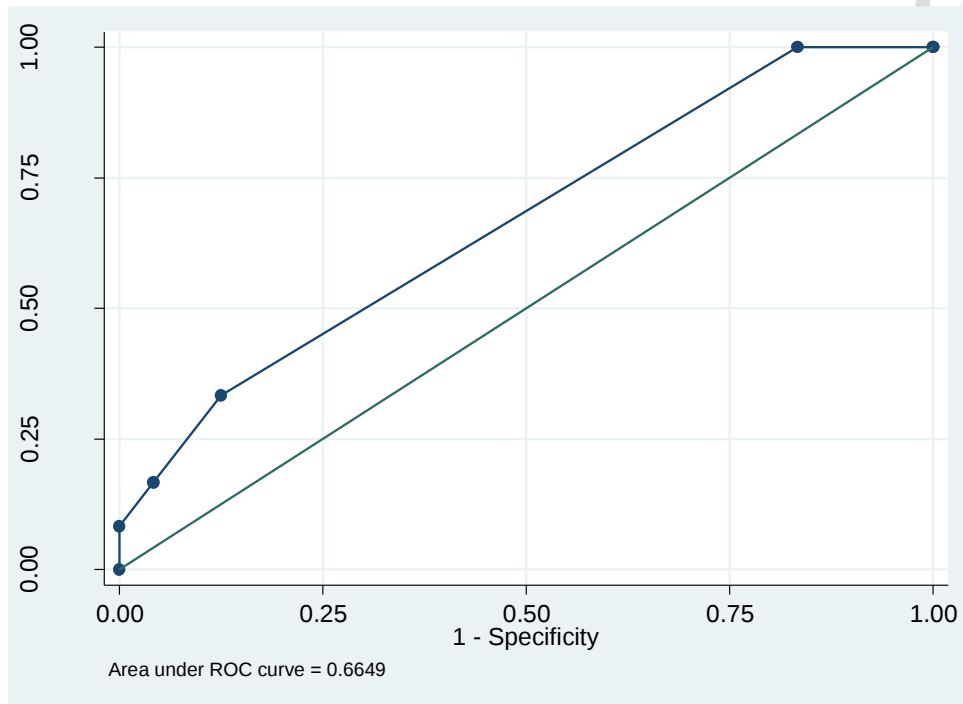


圖 12.

Comparison of ROC curve between trypsinogen-2 and BISAP score

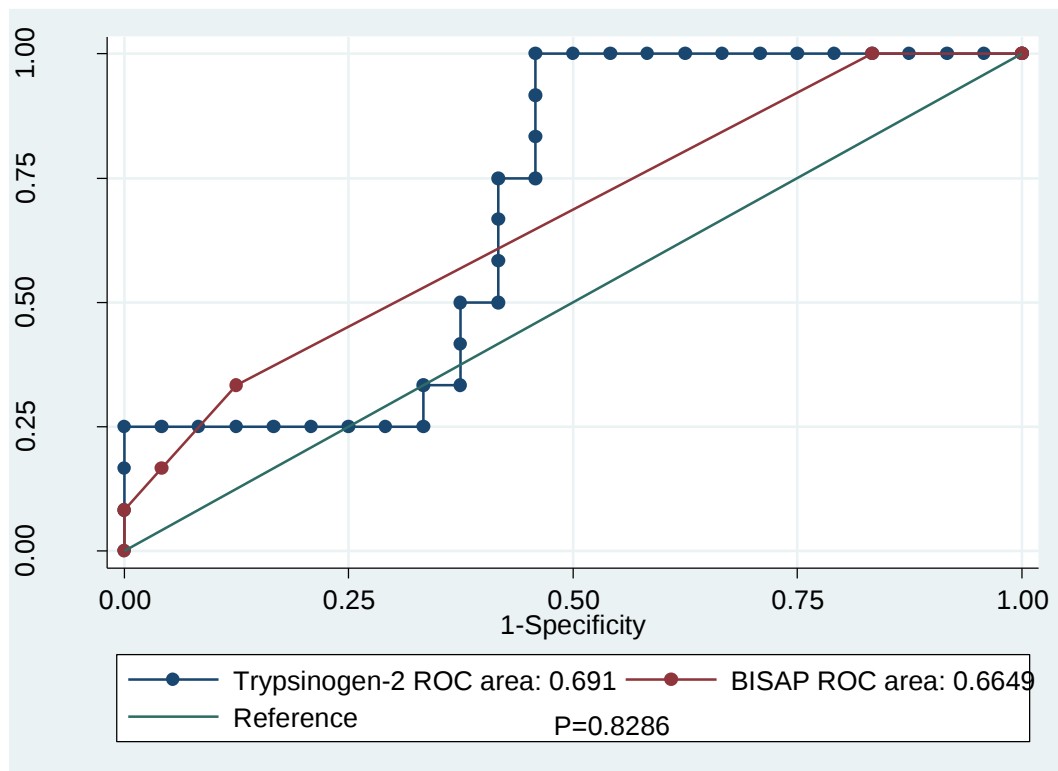


圖 13.

Use Medcalc to calculate Youden index

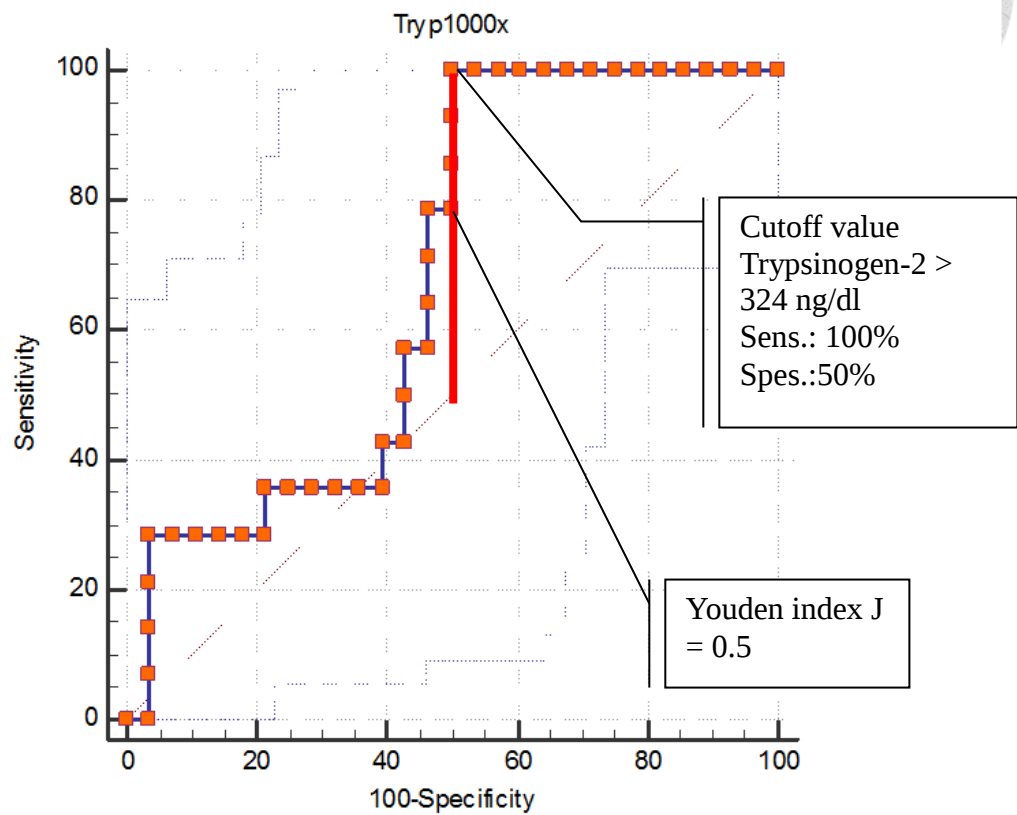
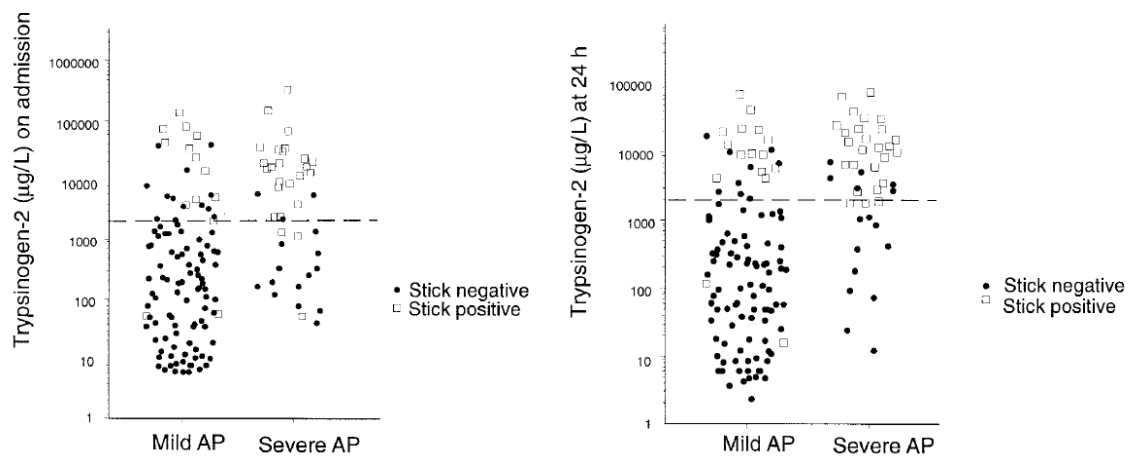


圖 14.



Lempinen M et al., Clin Chem. 2001 Dec;47(12):2103-7.