

定疾患難治性瘁疾患調査研究班, 1990)。軽症 4 例 (男性 3 例, 女性 1 例; 年齢 52 ± 16 歳), 中等症 5 例 (男性 4 例, 女性 1 例; 年齢 44 ± 9 歳), 重症 4 例 (男性 4 例; 年齢 52 ± 19 歳)であった。3 群間の年齢に有意の差はみられなかった。

血中エンドトキシンは血漿を新過塩素酸処理後に^{21, 22)}, エンドトキシン特異的なエンドスペシー法²³⁾で測定した。その正常値は 9.8 pg/ml 未満とした。

tumor necrosis factor- α (TNF- α) は enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Medogenix, Fleurus, Belgium) で測定した。その測定限界は 3 pg/ml であった。正常値は測定限界以下であった。

nitrite/nitrate (NOx) は血漿を除蛋白後に Griess 法²⁴⁾に基ずく autoanalyser (TCI-NOX 1000; Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd., Tokyo, Japan) で測定した。NOx の正常値は $38.3 + / - 19.1 \mu\text{mol/l}$ であった。

TGF- β 1 は ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MA, USA) で測定し, その測定限界は 7 pg/ml で, 正常値は $1.56 \sim 3.24 \text{ ng/ml}$ であった。sFas L, sFas は ELISA (MBL, Nagoya, Japan) で測定した。その測定限界は, いずれも 0.1 ng/ml であり, 健常者はすべて測定限界以下であった。

matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), tissue inhibitor Of metalloproteinase-1 (TIMP-1) および MMP-1/TIMP-1 complex も ELISA (Amersham, Buckinghamshire, UK) で測定した。MMP-1 の測定限界は 1.7 ng/ml であり, 健常者は測定限界以下であった。TIMP-1 の測定限界は 1.25 ng/ml であり, 正常値は $137 + / - 33 \text{ ng/ml}$ であった。MMP-1/TIMP-1 complex の測定限界は 3 ng/ml で, 健常者は測定限界以下であった。

soluble Fas (sFas) も ELISA (MBL, Nagoya, Japan) で測定した。その測定限界は 0.1 ng/ml であり, 健常者はすべて測定限界以下であった。

nucler matrix protein (NMP) は ELISA (Advanced Magnetics, Inc., MA, USA) で測定した。測定限界は 10 unit/ml であり, 健常者では測定限界以下であった。

それぞれの因子の比較及び相関関係の検討に際しては, 経過中の NMP の最大値とそれに対応する値を用いた。

Data は平均 \pm SD で表した。有意差は対応のない Wilcoxon test と one-way ANOVA を用いた。相関関係は Pearson の式を用い, いずれも $p < 0.05$ をもって有意とした。

結 果

1. 血中エンドトキシン値は受診時より 5 日間では軽症, 中等症, 重症においていずれの群において経時的に有意の変化はみられなかった。さらに 3 群間においても受診時から 5 日間において有意の差はみられなかった (図 1)。

2. TNF- α 値は軽症群と中等症群間には有意の差はみられなかった。重症群は軽症群, 中等症群に対して有意に高値であった (図 2)。

3. NOx 値は軽症群と中等症群間には有意の差はみられなかった。重症群は軽症群, 中等症群に対して有意に高値であった (図 3)。

4. TGF- β 1 値は軽症群と中等症群間には有意の差はみられなかったが, 軽症群, 中等症群は重症群に対して有意に高値であった (図 4)。

5. TGF- β 1 値と NOx 値間には有意の負の相関がみられた (図5)。
6. MMP-1 値は軽症群と中等症群間には有意の差はみられなかった。重症群は軽症群, 中等症群に対して有意に高値であった (図6)。
7. TIMP-1 値は3群間において有意の差はみられなかった (図7)。
8. MMP-1/TIMP-1 complex 値は, 軽症群 (117 \pm 44ng/ml) と中等症群 (109 \pm 45ng/ml) 間には有意の差はみられなかった (p=0.5556)。重症群 (278 \pm 255ng/ml) 軽症群, 中等症群に対して有意ではないが高値の傾向がみられた (p=0.1143; p=0.0635)。
9. TIMP-1/MMP-1 比は軽症群と中等症群間には有意の差はみられなかったが, 軽症群, 中等症群の値は重症群に対して有意に高値であった (図8)。
10. TGF- β 1 値と MMP-1 値間には有意の負の相関がみられた (図9)。
11. NMP 値は軽症群と中等症群間には有意の差はみられなかった。重症群は軽症群, 中等症群に対して有意に高値であった (図10)。
12. sFas 値は軽症群と中等症群間には有意の差はみられなかったが, 重症群は軽症群, 中等症群に対して有意に高値であった (図11)。
13. 生存群 (軽症, 中等症群) と死亡群 (重症群) で今回測定した因子について検討すると, TNF- α , NOx, MMP-1, NMP, sFas 値は死亡群で有意に高値であった。TIMP-1 値と MMP-1/TIMP-1 complex 値は有意ではないが生存群に対して死亡群で高値となる傾向がみられた。一方,

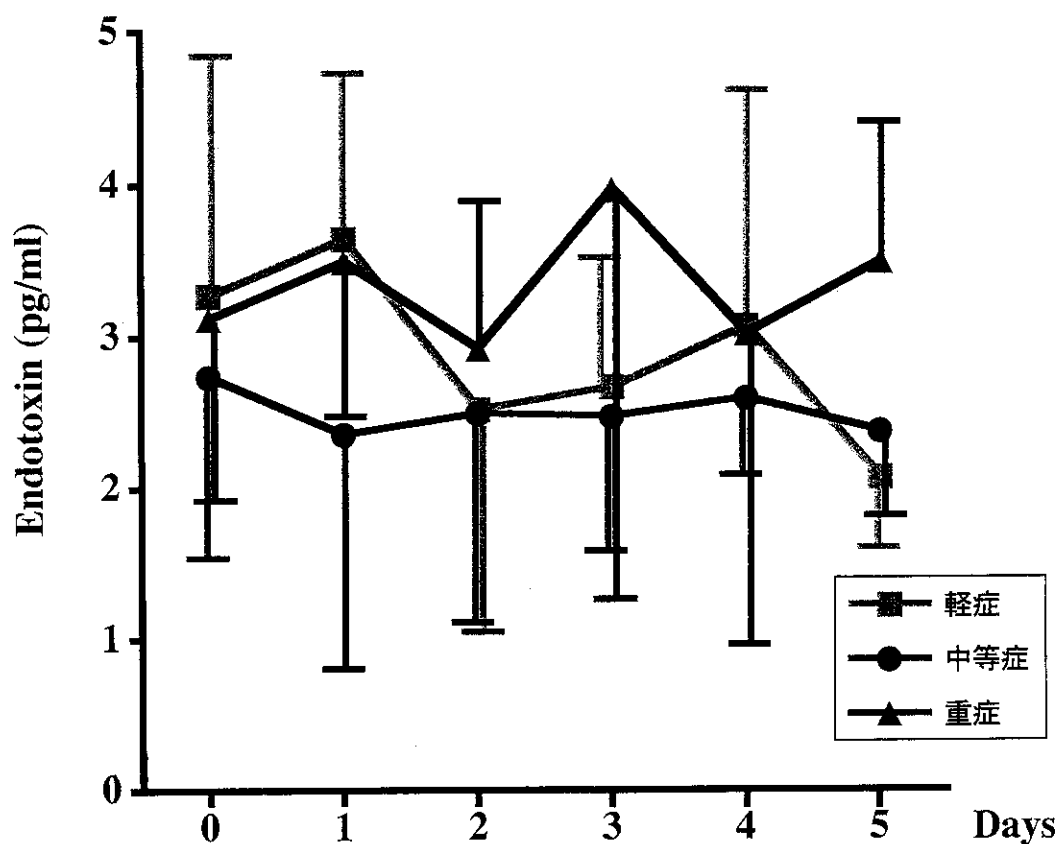


図1. 受診時より5日間の血中エンドトキシン値

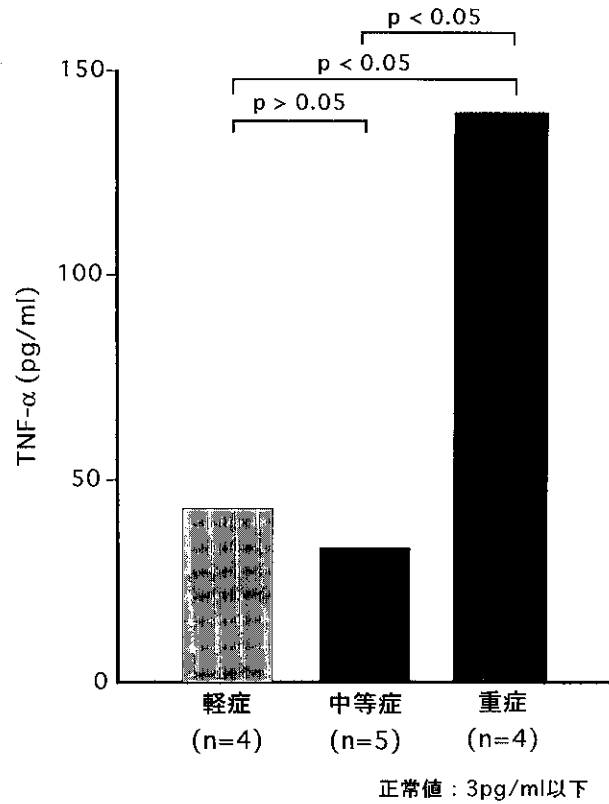


図2. 急性膵炎患者の TNF- α 値

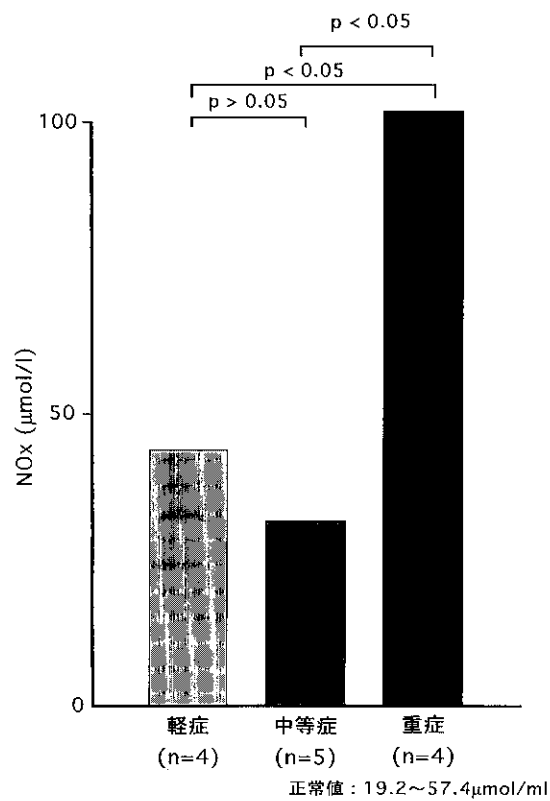


図3. 急性膵炎患者の NOx 値

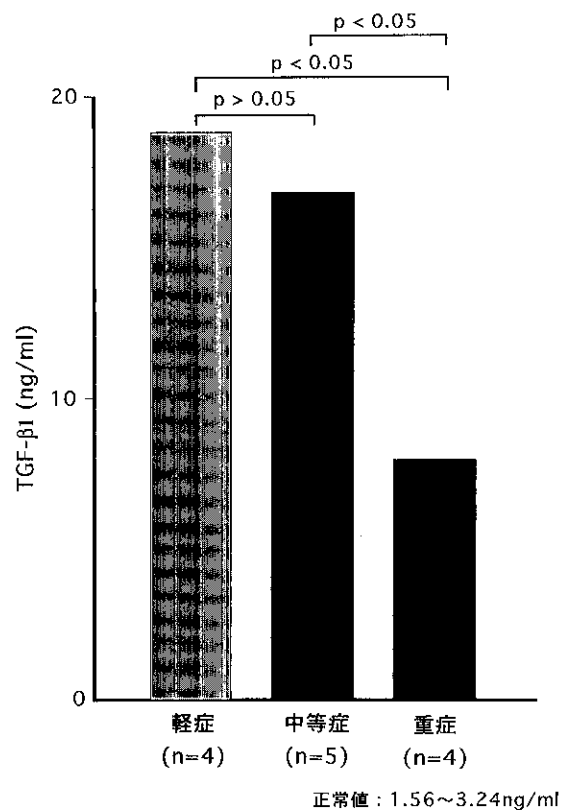


図4. 急性膵炎患者の TGF-β1 値

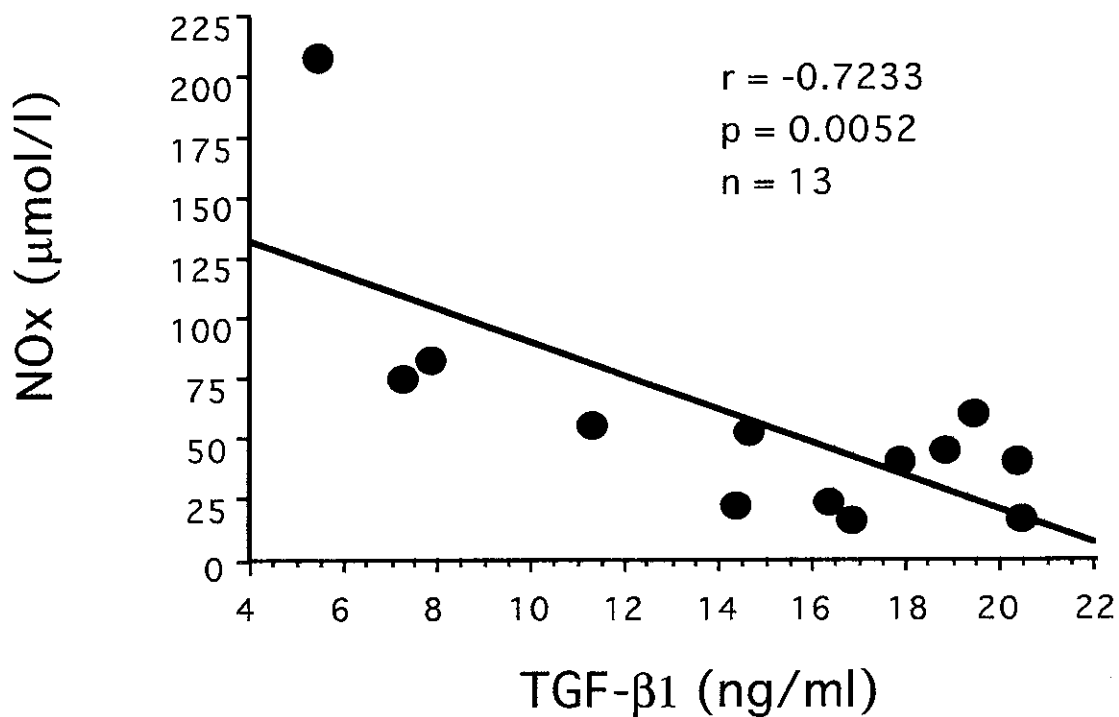


図5. TGF-β1 値と NOx 値の相関関係

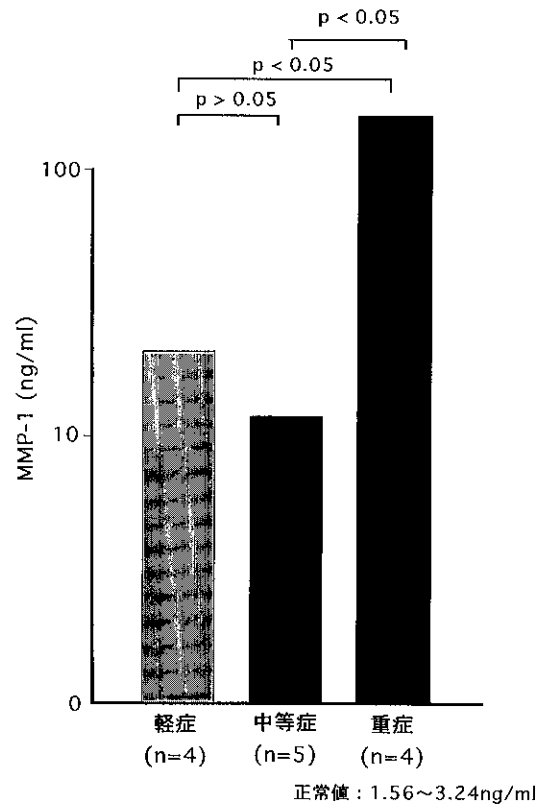


図 6 . 急性膵炎患者の MMP-1 値

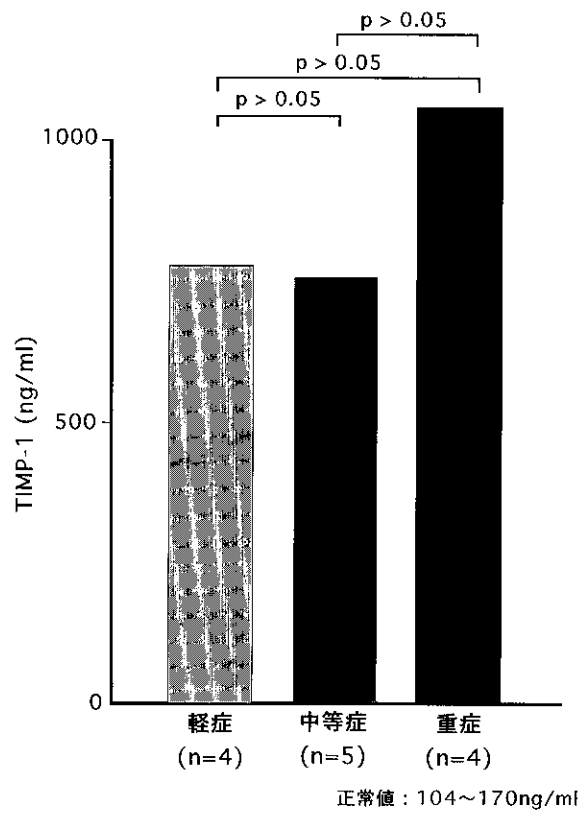


図 7 . 急性膵炎患者の TIMP-1 値

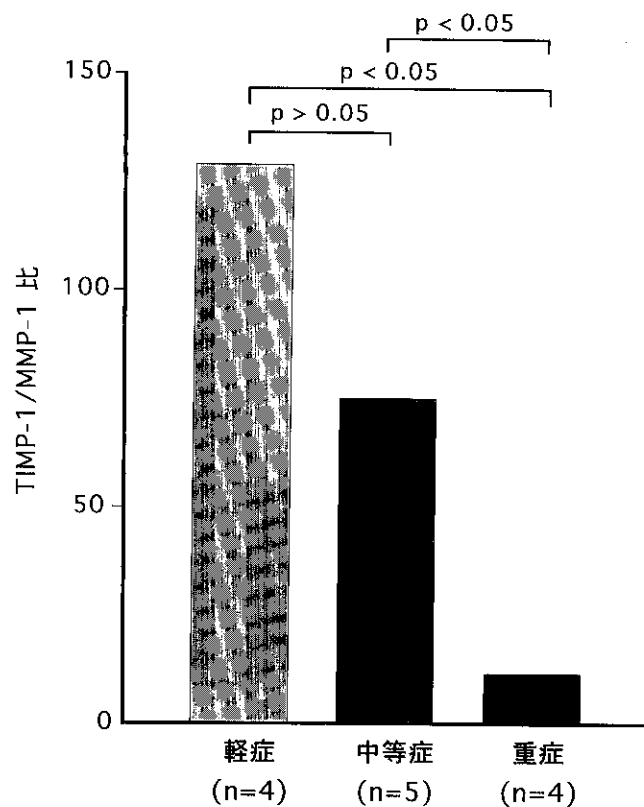


図 8 . 急性膵炎患者の TIMP-1 /MMP-1 比值

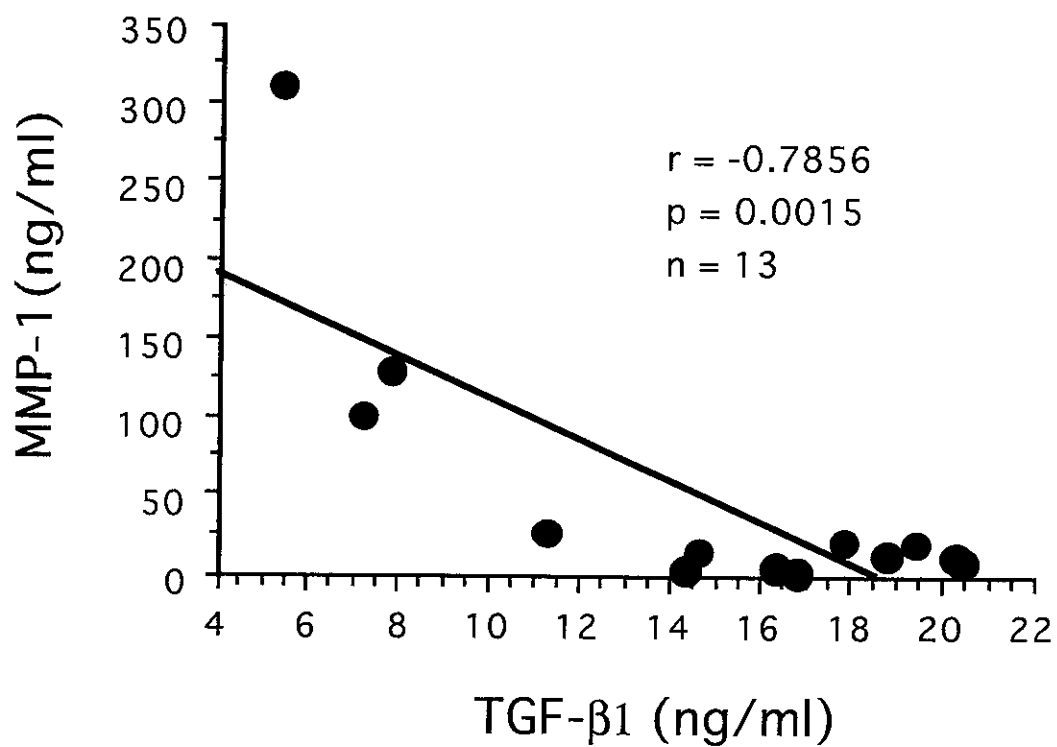


図 9 . TGF- β 1 値と MMP-1 値の相関関係

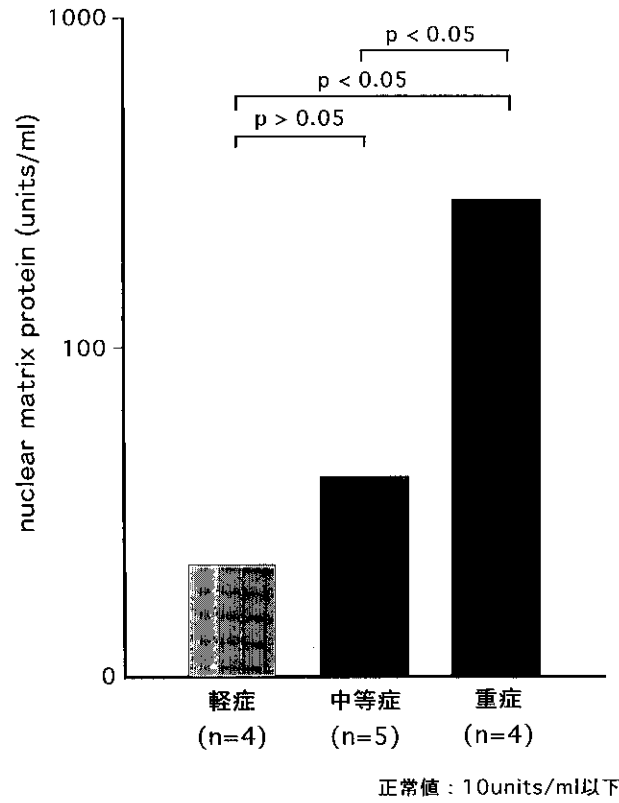


図10. 急性膵炎患者の NMP 値

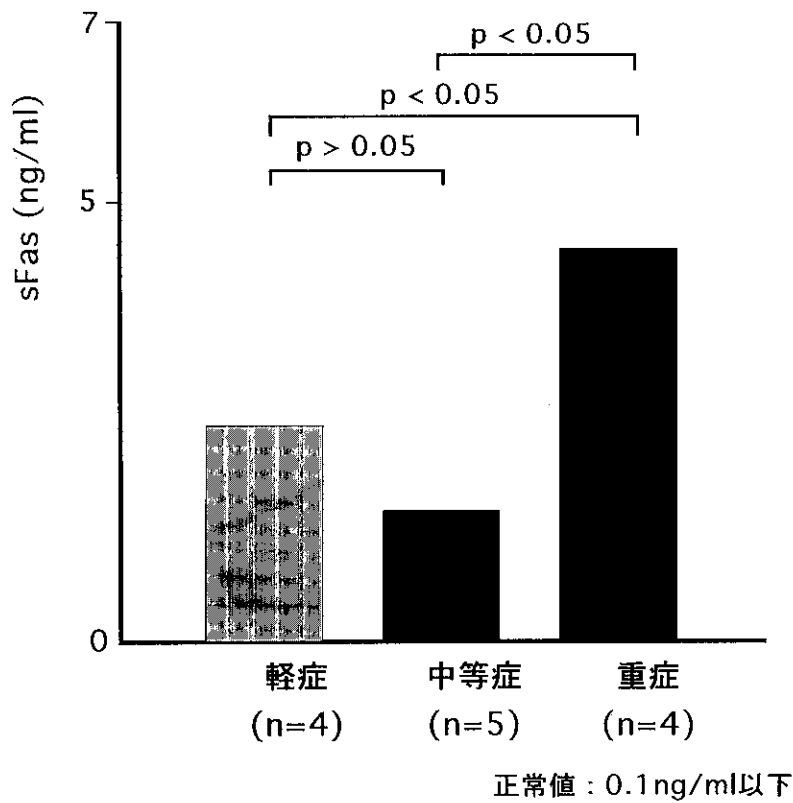


図11. 急性膵炎患者の sFas 値

TGF- β 1 値と TIMP-1/MMP-1 比は死亡群に対して生存群で有意に高値を示した (表 1)。

考 察

今回の検討では、血中のエンドトキシン値が急性膵炎の重症度とは一致しないことが示されたが、このことは感染を伴わない疾患では重症であっても血中エンドトキシン値はほとんど上昇しないとのこれまでのわれわれの報告と一致する^{25, 26)}。

今回測定した TNF- α , NOx, MMP-1 はいずれも急性膵炎が重症化すると高値を示し、これらが重症膵炎の病態形成に深く関わっている可能性が示唆された。TNF- α は nitric oxide の強い刺激因子でもあり、急性膵炎においても NO の産生に関与していることも窺われる。今回の重症症例はすべて多臓器不全症で死亡しているが、多臓器不全症では臓器不全数が増すほど TNF- α , NOx も上昇するとのこれまでの報告とも一致する²⁷⁾。

個々の臓器の機能不全は、それを構成する細胞の機能不全であり、多臓器の不全の究極は、全細胞の不可逆的機能不全、すなわち全細胞の死 (apoptosis) を意味する。細胞に apoptosis を誘導する要因あるいは物質は現在多くのもが知られている。Fas ligand (FasL) は TNF family に属する II 型の膜蛋白で、Fas に結合することにより細胞に apoptosis を誘導する機能を持っている^{28, 29)}。soluble Fas (sFas) が細胞表面の Fas と ligand の結合を阻害することで、本来 apoptosis によって除去されるべき細胞が存在し続け、このことが疾患の原因の一つになっているのではないかと考えられている³⁰⁾。

我々は既に、以下のようなことを報告した。MODS 患者では sFas が上昇すること。nitric oxide (NO) の代謝産物である nitrite/nitrate (NOx) と sFas が有意の相関することから、sFas 産生に NO が関与している可能性があることである³¹⁾。一方、膜型 Fas L から soluble Fas L (sFas L) への変換に、細胞外マトリックスの分解酵素である metalloproteinase が関与しているとの報告もある³²⁾。細胞外 matrix の分解に関する酵素は多く知られているが、なかでも MMPs と言われる酵素群が中心的な役割を果たしている³³⁾。MMPs は、TIMPs によりその活性が調節されている³⁴⁾。MMPs と TIMPs の量的

表 1. 今回測定した因子の生存群と死亡群における比較

	生存群 (n=9)	死亡群 (n=4)	p 値
TNF- α (pg/ml)	38.3 \pm 29.6	137.5 \pm 76.5	0.0196
TGF- β 1 (ng/ml)	17.6 \pm 2.3	7.9 \pm 2.5	0.0028
NOx (μ mol/l)	35.9 \pm 16.5	106.3 \pm 69.5	0.0028
MMP-1 (ng/ml)	11.5 \pm 7.1	142.5 \pm 120.8	<0.0001
TIMP-1 (ng/ml)	771.9 \pm 283.4	1064.5 \pm 306.5	0.1986
MMP-1/TIMP-1 complex (ng/ml)	112.8 \pm 42.0	278.4 \pm 253.5	0.0503
TIMP-1/MMP-1 ratio	98.2 \pm 83.8	11.8 \pm 7.7	0.0028
MMP-1 (units/ml)	48.6 \pm 29.4	422.9 \pm 136.3	<0.0001
sFas (ng/ml)	1.9 \pm 0.8	4.5 \pm 1.3	<0.0028

なバランスがくずれると組織障害が生じるものと思われる。今回急性膵炎においても MMP-1/TIMP-1 比が小さくなるほど重症であることが示された。

急性膵炎の重症化に伴い NMP 値が上昇し, apoptosis が生じている可能性も示唆されたが, MMP-1 も apoptosis に関与している可能性が高い。可能性としては, MMP-1 が細胞膜表面の Fas を直接あるいは間接的に切断し細胞を apoptosis に導くという直接的な関係, MMP-1 の発現に伴い, apoptosis に必要な遺伝子が発現するという間接的な関係などが考えられるが, 今後 *in vivo*, *in vitro* でのさらなる検討が必要である。

TGF- β 1 が減少すると急性膵炎が重症化した。そして NO_x 値が上昇した。一方, TGF- β 1 が NO の産生を抑制するとの報告もある³⁹⁾。このことは, TGF- β 1 が NO の産生を抑制することにより, 間接的に急性膵炎の重症化を阻止する可能性を示唆するものである。急性膵炎時に TGF- β 1 の産生細胞がなにか, 何の刺激で TGF- β 1 が産生されるのかなどについてもさらに検討する必要がある。

今後さらに症例を重ね, 多くの因子と病態の関わりについて検討することにより, 急性重症膵炎の予後判定因子を捉える必要があると思われた。

参 考 文 献

- 1) Takakuwa T, Endo S, Hakae H, et al. Plasma levels of TNF- α , endothelin-1 and thrombomodulin in patients with sepsis. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1994; 84: 261-9.
- 2) Endo S, Inada K, Ceska M, et al. Plasma interleukin 8 and polymorphonuclear leukocyte elastase concentrations in patients with septic shock. *J Inflammation* 1995; 45: 136-42.
- 3) Endo S, Inada K, Hakae H, et al. Blood levels of endothelin-1 and thrombomodulin in patients with disseminated intravascular coagulation and sepsis. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1995; 90: 277-88.
- 4) Endo S, Inada K, Hakae H, et al. Nitrite/nitrate oxide (NO_x) and cytokine levels in patients with septic shock. *Res Commun Molecul Pathol Pharmacol* 1996; 94: 23-38.
- 5) Endo S, Inada K, Kasai T, et al. Levels of soluble adhesion molecules and cytokines in patients with septic multiple organ failure. *J Inflammation* 1996; 46: 212-19.
- 6) Nakae H, Endo S, Inada K, et al. Changes in adhesion molecules levels in sepsis. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1996; 91: 329-38.
- 7) Nakae H, Endo S, Inada K, et al. Y. Plasma levels of endothelin-1 and thrombomodulin in burn patients. *Burns* 1996; 22: 594-7.
- 8) Goris RJA, te Boekhorst TPA, Nuytinck KS, et al. Multiple-organ failure: generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg* 1985; 120: 1109-15.
- 9) Beutler B, Milsark IW, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor: production, distribution, and metabolic fate in vivo. *J Immunol* 1985; 35: 3972-7.
- 10) Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science* 1985; 234: 470-4.
- 11) Okusawa S, Gelfand JA, Ikejima T, et al. Interleukin-1 induces shock-like state in rabbits: synergism with tumor necrosis factors and effect of cyclooxygenase inhibition. *J Clin Invest* 1988; 81: 1162-72.
- 12) Calanda T, Baumgartner J-D, Grau GE, et al. Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, and interferon- α , and interferon- γ in the serum of patients with septic shock. *J Infect Dis* 1990; 16: 982-7.
- 13) Endo S, Inada K, Inoue Y, et al. Two types of septic shock classified by the plasma levels of cytokines and endotoxin. *Circ Shock* 1992; 38: 264-74.
- 14) Ochoa J, Curti B, Peitzman, et al. Increased circulating oxides after human tumor immunotherapy with toxic hemodynamic changes. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 964-7.
- 15) Kilbourn R, Jubran A, Gross SS, et al. Reversal of endotoxin-mediated shock by N-methyl-L-arginine, an

- inhibitor of nitric oxide synthesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1990 ; 172 : 1132-8.
- 16) Tanaka M, Suda T, Takahashi T, et al. Expression of the functional soluble form of human Fas ligand in activated lymphocytes. *EMBO J* 1995 ; 14 : 1129-35.
 - 17) Lei SZ, Pan Z, Aggarwal, et al. Effect of nitric oxide production on the redox modulatory site of the NMDA receptor-channel complex. *Neuron* 1992 ; 14 : 1087-99.
 - 18) Endo S, Inada K, Takakuwa T, et al. Nitrite/nitrate (NOx) and sFas antigen levels in patients with multiple organ failure. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1996 ; 92 : 253-6.
 - 19) Miller TE, Beausang LA, Winchell LF, et al. Detection of nuclear matrix protein in serum from cancer patients. *Cancer* 1992 ; 52 : 422-7.
 - 20) Miller TE, Beausang LA, Meneghini M, et al. Death-induced changes to the nuclear matrix : the use of anti-nuclear matrix antibodies to study agents of apoptosis. *Bio Techniques* 1993 ; 15 : 1042-7.
 - 21) Takahashi K. Study on quantitative measurement of endotoxin in human blood using a chromogenic substrate. especially pretreatment of plasma. *J Iwate Assoc* 1988 ; 40 : 67-81 (in Japanese).
 - 22) Inada K, Endo S, Takahashi K, et al. Establishment of a new perchloric acid treatment method to allow determination of the total endotoxin content in human plasma by the limulus test and clinical application. *Microbiol Immunol* 1990 ; 35 : 303-14.
 - 23) Obayashi T, Tamura H, Tanaka S, et al. New chromogenic endotoxin-specific assay using recombinated limulus coagulation enzymes and its clinical applications. *Clin Chim Acta* 1985 ; 149 : 55-65.
 - 24) Green LG, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and [¹⁵N] nitrate in biological fluids. *Anal Biol* 1982 ; 126 : 131-8.
 - 25) Endo S, Inada K, Kikuchi M, et al. Are plasma endotoxin levels related to burn size and prognosis?. *Burns* 1992 ; 18 : 486-9.
 - 26) Endo S, Inada K, Yamada Y, et al. Plasma endotoxin and cytokine levels in patients with hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 1994 ; 22 : 949-55.
 - 27) Yamada Y, Endo S, Kasai T, et al. Nuclear matrix protein, tumor necrosis factor- α , and nitrite/nitrate levels in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1998 ; 100 : 92-104.
 - 28) Yonehara S, Ishii A, Yonehara M. A cell-killing monoclonal antibody (anti-fas) to a cell surface antigen co-downregulated with the receptor of tumor necrosis factor. *J Exp Med* 1989 ; 169 : 1747-56.
 - 29) Suda T, Nagata S. Purification and characterization of the Fas-ligand that induces apoptosis. *J Exp Med* 1994 ; 179 : 873-8.
 - 30) Endo S, Inada K, Takakuwa T, et al. Nitrite/nitrate (NOx) and sFas antigen levels in patients with multiple organ failure. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1996 ; 92 : 253-6.
 - 31) Kayagaki N, Kawasaki A, Ebata T, et al. Metalloproteinase-mediated release of human Fas ligand. *J Exp Med* 1995 ; 182 : 1777-83.
 - 32) Birkedal-Hansen H, Moore WGI, Bodden MK, et al. Matrix metalloproteinases : a review. *Oral Biol Med* 1993 ; 4 : 197-250.
 - 33) Hayakawa T. Tissue inhibitor of metalloproteinases and their cell-promoting activity. *Cell Struct Funct* 1994 ; 19 : 109-14.
 - 34) Schini VB, Durante W, Elizondo E, et al. The induction of nitric oxide synthase activity is inhibited by TGF- β 1, PDGF_{AB} and PDGF_{BB} in vascular smooth muscle cells. *Euro J Pharmacol* 1992 ; 216 : 379-83.

急性膵炎の早期重症度判定と膵酵素阻害剤持続動注療法： 重症度判定基準予後因子のスコア化の有用性

研究報告者 恩 田 昌 彦
日本医科大学第一外科

共同研究者 内 田 英 二 中 村 慶 春 小 林 匡
山 村 進 松 下 晃 柳 健

要旨：急性膵炎50例を対象とし、厚生省急性膵炎重症度判定基準（以下判定基準）の予後因子①を1点、CTを除く②を0.5点としたスコア化により早期重症度判定を行った。重症例は23例で、そのうち外科的治療を7例、膵酵素阻害剤持続動注を5例で施行した。保存的軽快症例38例における予後点数の推移は、重症例で入院時に2点以上でも第3日には全例1.5点以下となり、中等症軽症例で入院時より上昇しても第3日の予後点数は全例1.5点以下であった。手術あるいは動注療法が施行された重症12例では第3日の予後点数は全例2点以上であった。以上より、判定基準を用いた予後点数は簡単に算出でき、第3日の点数が病態の変化を予想することが可能と考えられた。また、動注施行5症例では疼痛の急速な消失、予後点数およびAPACHE-IIの推移の一致した改善がみられ、重症急性膵炎の発症早期の治療として有効と思われた。

はじめに

重症急性膵炎は初期には循環不全、呼吸不全、腎不全をはじめとする多臓器不全、後期には膵膿瘍、敗血症、消化管出血をきたし、死亡率は約30%と報告されている¹⁾。重症急性膵炎の救命率を改善するためには、一般的な集中治療の他に、腹膜透析、持続的血液濾過透析、血漿交換、膵酵素阻害剤持続動脈内注入法（動注）²⁾など特殊療法が行なわれている。それらの特殊療法は生命の危険が考えられるものに対して発症早期に施行することが必要と考えられるが、その適応あるいは開始時期については明らかな見解はいまだない。そこで、われわれわれは重症急性膵炎早期における重症度判定およびその推移を厚生省急性膵炎重症度判定基準³⁾（以下判定基準）の予後因子を用いてスコア化し、特殊治療のひとつとして早期持続動注療法の適応ならびに有用性につき検討した。

対象と方法

対象症例

1991年から98年に当科で経験した重症度評価が可能であった急性膵炎50例を対象とした。その内訳を表1に示す。男性38例、女性12例、発症原因としては、アルコール性25例、胆石性16例、その他9例であった。そのうち判定基準による重症例は23例、中等症および軽症は27例であった。それぞれの症例につき、臨床所見とともに、経口摂取開始時期、入院期間、手術、動注などの特殊療法の有無について検討

した。

急性膵炎重症度の早期判定

判定基準の予後因子①を1点、CTを除く②を0.5点とし、それらの合計を予後点数とし、初診時、3、7、14、21日における予後点数の推移の評価を行った。重症例23例中、外科的治療を施行したのは7例、膵酵素阻害剤持続動注を行ったのは5例であった。

膵酵素阻害剤および抗生物質の持続動注療法

判定基準による重症例23例のうち5例に対して、膵酵素阻害剤および抗生物質の持続動注療法を施行した。動注療法は大腿動脈よりセルジンガー法による通常の造影の後に4Frサイズのカテーテルを腹腔動脈に留置し、輸注ポンプを用いて、gabexate mesilate(2000mg/24時間)および抗生剤(imipenem 0.5g/30分間を1日2回)を1～5日間投与した。また、動注症例については、臨床経過とともに判定基準予後点数、APACHE-IIスコア⁴⁾を算定し、その推移につき比較検討した。

結 果

症例の臨床経過

50例のうち重症例は23例で、男女差、年齢差はなかった。重症例の経口開始時期は 21.0 ± 15.4 日で、軽症中等症に比して遅延した(表1)。また、重症例は入院期間も 63.2 ± 23.8 日と軽症中等症と比べて長かったが、死亡例はなかった。

予後点数の推移

1) 保存的軽快症例における予後点数の推移

特殊治療をせずに補液、膵酵素阻害剤の全身投与などの保存的治療にて軽快した38例における予後点数の推移を検討した(図1)。重症例11例の予後点数は、入院時には2点以上を示すものであっても、第3日に全例1.5点以下となった。また中等症軽症例においても入院時より上昇し、予後点数が1点以上と重症化するものもあったが、第3日における予後点数は全例1.5点以下となった。

2) 外科治療あるいは動注施行症例における予後点数の推移

外科治療の7症例、あるいは動注療法が行われた5症例の計12例の重症例における予後点数の推移を図2に示す。発症日ならびに手術施行時が一定ではなく、治療後上昇するものもあったが、入院3日の

表1. 対象症例

		重症 (23例)	軽症, 中等症 (27症例)
性別	男性	17	21
	女性	6	6
年齢		55.4 ± 14.8	48.7 ± 14.6
成因	アルコール性	14	11
	胆石性	4	12
	その他	5	4
経口摂取開始病日		21.0 ± 15.4	6.9 ± 3.9
在院日数		63.2 ± 23.8	23.4 ± 12.2
外科治療施行例		7	0
動注施行例		5	0

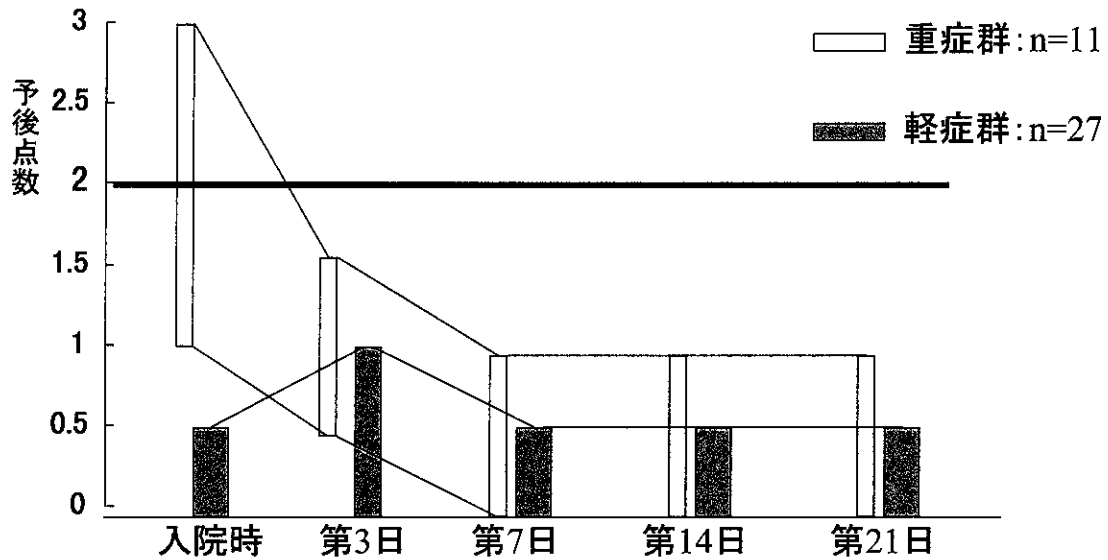


図1. 保存的に軽快した38例における予後点数の推移

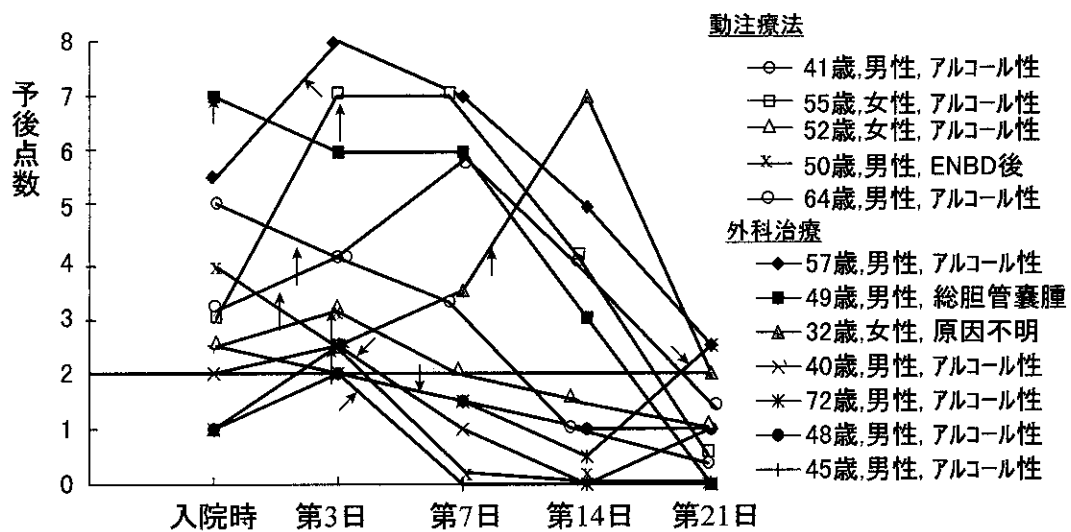


図2. 外科治療あるいは動注療法を施行した12症例の予後点数の推移

↑ 手術あるいは動注施行日

予後点数が全例2点以上であったことが注目された。

3) 動注症例における予後点数の推移およびAPACHE-IIスコアとの比較

動注症例5例の予後点数およびAPACHE-IIスコアの推移をまとめたものを図3に示す。予後点数とAPACHE-IIの推移はほぼ一致し、動注後速やかに低下した。全例で腹痛の消失が翌日までに認められ、後期合併症として腹腔内膿瘍を生じた症例もあったが、全例救命し得た。

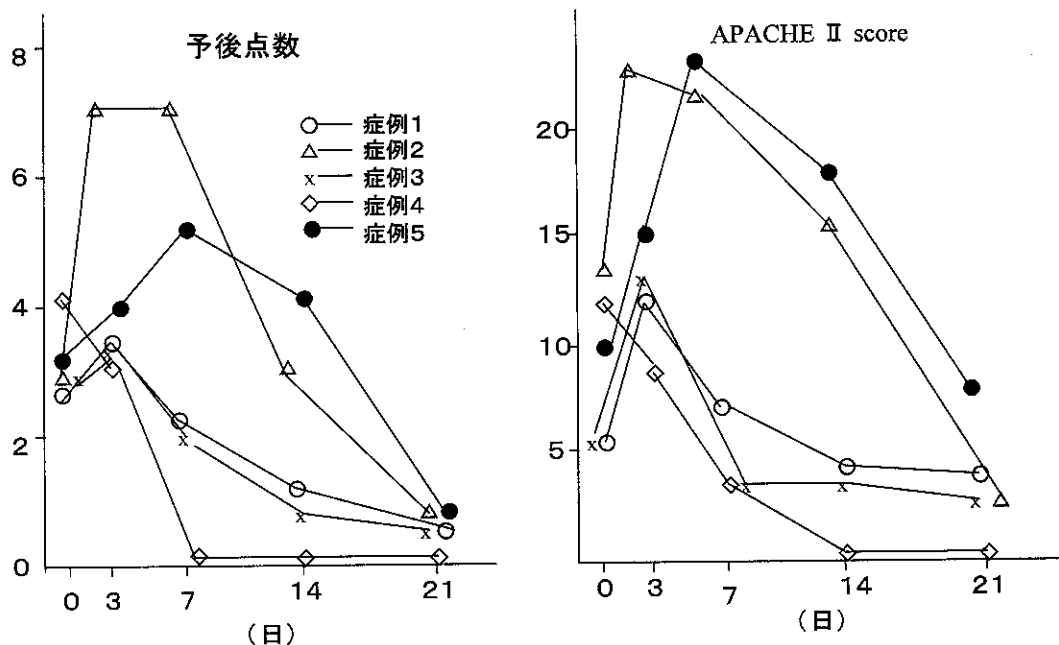


図3. 動注症例における重症度評価の推移：予後点数とAPACHE-IIスコアの比較

考 察

重症急性膵炎は軽症中等症の膵炎とは明らかに異なり、早期の集中治療にかかわらず、多臓器不全を来し、いまだ死亡率は30%と報告されている¹⁾。重症急性膵炎の救命率を向上させるためには、通常の集中治療のみでは不十分であり、腹膜灌流、膵酵素阻害剤動注などの特殊療法が必要と考えられている²⁾。しかし、その適応、施行時期、期間などについてはいまだ一定の結論は得られていない。

今回、われわれは過去の膵炎症例の経過を予後点数の推移により検討した。入院48時間以内の評価にて1点未満の軽症であった症例は、保存的治療のみで一時2点を超えることはあっても、入院72時間の時点で全例2点未満となっていた。また、入院48時間以内の評価で、1点以上の重症例においても、保存的に軽快した症例は結果的に入院72時間後の時点で予後点数は1.5点以下となっていた。それに対して手術あるいは動注施行例では全例2点以上を示していた。膵炎の初期の問題点として呼吸不全などの多臓器不全を考える時、発症早期からの経過観察が重要と考えられてきたが、われわれの結果から見て、特に入院72時間の時点での予後点数が重要であることが示唆された。どの時点での予後点数のスコア化が重要であるかということが問題となるが、一般に特殊療法を実施できる施設は二次あるいは三次の救急医療機関などの規模の大きい病院であるのが普通である。このことから、発症よりの経過が詳細に聴取不可能な場合もあり、敢えて発症にこだわることなく、来院時、入院48時間、入院72時間の判定基準予後因子による重症評価により特殊療法の必要性を確認することが重要と思われた。もちろん、来院時予後点数5点以上のような重篤なものに対しては48時間、72時間後を待つことなく、迅速に特殊療法を行わねばならないと考えられる。特殊療法施行にあたり、一番困難なのは、入院時2-3点の症例で、このような症例に対しては入院後72時間における予後点数が特殊療法の適応の重要な指標になると思われた。

われわれは、今回5症例に動注療法を行った。全例入院72時間の予後点数が2点以上であり、その効果は、疼痛の劇的な消失、腹部身体所見の軽減として観察された。また、予後点数、APACHE-IIスコアの推移からみて、各症例において両スコアは改善しており、早期治療として有効と考えられた。

特殊治療を行う時、その効果判定は重要であるが、今回動注症例における、予後点数とAPACHE-IIスコアの推移を比較検討すると、図3が示すようにほぼ一致していた。膵炎の早期重症度を判定する場合、今までに予後点数、APACHE-IIスコアの他に、Ranson⁹⁾の使用が報告されており、それぞれの有用性について言及されている。しかし、一般的にみて、それぞれの評価法に問題点があり、いまだ決定的なものはないとされている。その中でも近年、APACHE-IIスコアの有用性が報告されているが、APACHE-IIスコアは一部判断が難しい点があり、救急専門医以外の一般医での普及が妨げられている。この点、今回われわれが用いた予後点数による評価は、判定基準自体が評価しやすいうえに項目数も適度で一般医でも十分使用しやすいと思われた。

初期の重症度判定におけるCTの評価も議論の多い所であり、今回われわれのスコア化では因子として加えなかった。CT評価は急性膵炎の評価に重要なものであるが、早期におけるMOFなどの全身に与える影響と、CTで評価する局所の状態にやや時間的な解離がみられ、早期重症度評価に適当か今後検討が待たれる。

重症急性膵炎の早期死亡を改善するには、早急な診断と特殊治療の適応の有無が重要であり、今回行なった過去の症例の解析による入院72時間後の予後点数による評価は簡便かつ信頼性に足るものと考えられた。今後より多数の患者に対するプロスペクティブな評価が必要となると思われた。

参 考 文 献

- 1) 松野正紀, 武田和憲. わが国における重症急性膵炎の実態. 松野正紀監修, 難病・重症急性膵炎—診療の手引き—, 医学図書出版, 東京, 1997: 13-7.
- 2) 武田和憲. 重症急性膵炎に対する膵酵素阻害剤・抗生物質持続動注療法. 松野正紀監修, 難病・重症急性膵炎—診療の手引き—, 医学図書出版, 東京, 1997: 82-6.
- 3) 水本龍二, 大藤正雄, 高田忠敬, 中野 哲, 山本泰明. 急性膵炎の診断基準・重症度判定基準の再検討 (画像診断の評価も含めて). 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班 (班長 斉藤洋一) 平成元年度研究報告書. 1991: 18-26.
- 4) Knaus WA, Draper EA, Wagner P, Zimmerman JE. APACHE-II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13: 818-29.
- 5) Ranson HHC. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 1982; 77: 633-8.

急性膵炎に対する double catheter を用いた 膵炎動注療法の試み

研究報告者 高 田 忠 敬
帝京大学第一外科

共同研究者 安 田 秀 喜 天 野 穂 高 吉 田 雅 博
山 川 泰 彦 井 坂 太 洋 豊 田 真 之
和 田 慶 太

要旨： [目的] 1. 急性膵炎の重症度と治療法，成績について検討する。

2. 重症急性膵炎に対し double catheter 法を試み，その有用性を検討する。

[成績 1] 当科で経験した急性膵炎183例の重症度と治療法，成績

軽症群（82例）には標準的療法として絶食，安静，末梢ルートからの膵酵素阻害剤および抗生剤投与を用い，全例治癒した。中等症群（52例）には集中管理療法，すなわち安定した循環動態および利尿を図りつつ抗敗血症およびショック療法を行い全例治癒した。一方，重症群（49例）には集中管理療法下に血液透析，血漿交換，持続動注，さらには出血，感染等の最重症例には緊急手術を施行したが，死亡6例（12.2%）であった。

膵炎の死亡例は全て重症例であり，救命率向上には重症例に対する積極的治療が重要と考えられた。

[成績 2] Double catheter を用いた動注療法

対象は重症膵炎とする。Catheter は右大腿動脈より腹腔動脈を經由し，1本は胃十二指腸動脈へ，1本は脾動脈へ留置する。各々の catheter より，膵酵素阻害剤と抗生剤を持続動注する。原則的には5日間施行し（病態の改善著明な場合は3日間），血液検査，腹部CT，臨床症状にて効果判定する。

[症例] 28歳，女性。胆石，膵胆管合流異常症に起因した急性重症膵炎症例に double catheter 法を施行し有効であった。

緒 言

急性膵炎の病態には，絶食，安静，点滴などで軽快する軽症から，膵実質が浮腫性から出血壊死性に容易に移行し，さらに敗血症やSIRSを合併し，致命的となる重症までさまざまである。今回は自験例をもとに，当科における各病態における治療方法別の成績と，膵酵素阻害剤動注療法の成績について報告する。

1. 急性膵炎に対する治療方針

当科における治療方針としては，まず厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班によって呈示された重症度判定基準を用いて重症度を判定する。軽症であれば，標準的な保存療法として絶食，安静，末梢ルー

トからの protease inhibitor および抗生剤投与を施行する。中等症に対しては集中管理を行う。つまり、安定した循環動態および利尿を図りつつ抗敗血症、ショック療法を行う。重症例には、膵酵素阻害剤と抗生剤の持続動注療法あるいは血液透析、血漿交換を開始する。

感染を伴った場合には外科的なドレナージ術（緊急開腹し膵床および腹腔のドレナージ）あるいは necrosectomy が必要となる。

2. 成 績

(1) 重症度分類：当科で加療した急性膵炎症例183例を用いて、厚生省重症度判定基準による重症度分類を行った。(表1)

(2) 死亡率：軽症群82例，中等症群52例には死亡例は認められなかった。しかし重症群49例は，死亡例が6例（12.2%）と致命率の高い病態であることが示された。

3. 膵酵素阻害剤・抗生剤持続動注療法

急性膵炎の治療成改善のための特殊療法として，当科では膵酵素阻害剤・抗生剤持続動注療法を積極的に施行している。この方法は東北大学，武田ら³⁻⁵⁾によって導入され，今日では重症膵炎に対する特殊療法として重要な地位を占めている。当科では，この方法を発展させ，膵全体に効果的な薬剤分布を得るために，double catheter 法を用いている⁶⁾。以下にその適応，方法，成績について述べる。

3-1. 適応

(1). 重症度，全身状態

厚生省難治性疾患急性膵炎重症度分類において重症と判定された場合，あるいは中等症と判定されたが，病態の進行が急速である場合，保存療法では病態の改善が乏しい場合，症状が強い場合は，適応と

表1 当科における急性膵炎治療成績

成因と重症度				
—厚生省急性膵炎重症化判定基準による—				
	症例数	軽症	中等症	重症
アルコール性	71	34	21	16
胆石性	35	10	12	13(2)
高脂血症性	5	0	1	4
外傷性	4	1	0	3(1)
特発性	19	9	4	6(1)
ERCP/ERBD 後	14	8	5	1(1)
OPE 後	35	20	9	6(1)
計	183	82	52	49(6)
				() 死亡例

考えられる。

(2). 感染

浮腫性あるいは壊死性膵炎であるが感染がない場合、あるいは感染が疑われるが比較的早期の状態に適応があると考えられる。動注療法施行は、重症膵炎の診断がつき次第、早急に施行すべきである⁵⁾。時間の経過に伴って壊死部において感染を合併する確率が上昇するからである。Beger⁷⁾によれば壊死性膵炎に対する手術例の膵壊死部の細菌学的検討では、膵炎発症後1週間でも25%が陽性で、3週では60%陽性と報告されており、感染性壊死性膵炎から敗血症、MOFへと致命的となる。

感染を合併した場合は、外科的な drainage (緊急開腹し膵床および腹腔のドレナージ)、あるいは necrosectomy の適応となる場合が多いが、武田ら⁸⁾は、発症早期の病態に対して動注療法がを施行することで急性期を乗り切り待期的に手術を施行し得た症例を報告し、膵実質の状態改善のみでなく感染の進行も抑制可能となるとしている。

(3). 腹腔内出血

外科的手術適応となる。腹部所見として、腹壁の紫斑 (Cullen's sign, Grey Turner's sign) が特徴的な所見である。緊急超音波、腹腔穿刺吸引を施行し、血性腹水を確認する。

3-2. 手技の実際

(1) Double catheter の留置方法

右崙径部より Seldinger 法にて動脈穿刺し、シースを挿入、腹部血管造影を施行する(図1)。親カテとして 5Fr. の angiocatheter を腹腔動脈に留置する。この内腔を通して、持続動注用 catheter (2~3Fr)

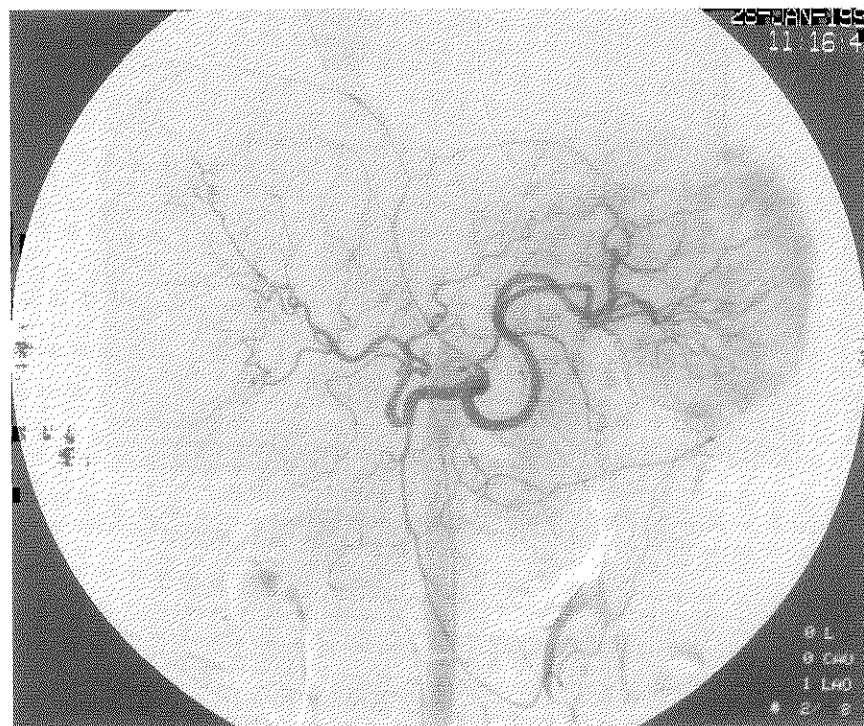


図1. 腹部血管造影 (文献6) より引用改変)
Double catheter 法における mapping

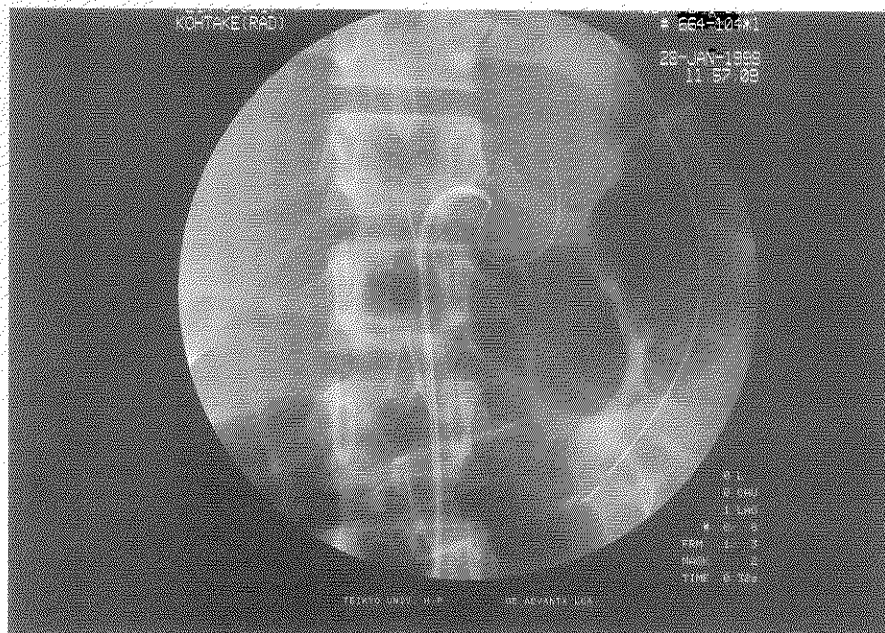


図 2. Double catheter の留置法 (文献 6) より引用改変)
胃十二指腸動脈, 脾動脈に留置する

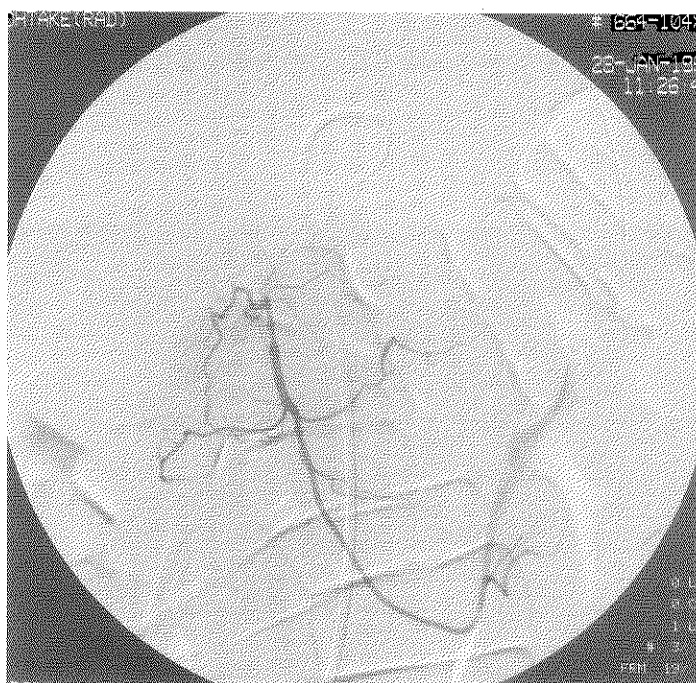


図 3. 胃十二指腸動脈に留置した catheter からの造影

を 1 本は胃十二指腸動脈へ, 1 本は脾動脈へ留置する (図 2)。先端の位置は, 血管造影にて臍頭部 (図 3), 臍体尾部 (図 4) に造影剤が最も効果的に分布する部位とする。

(2)薬剤注入法

微量注入ポンプを用いて, 胃十二指腸動脈, 脾動脈よりそれぞれ nafamostat mesilate 60 mg/日 (計 120mg/日), imipenem 0.5 g/日 (計 1.0mg/日) の持続動注を開始する。

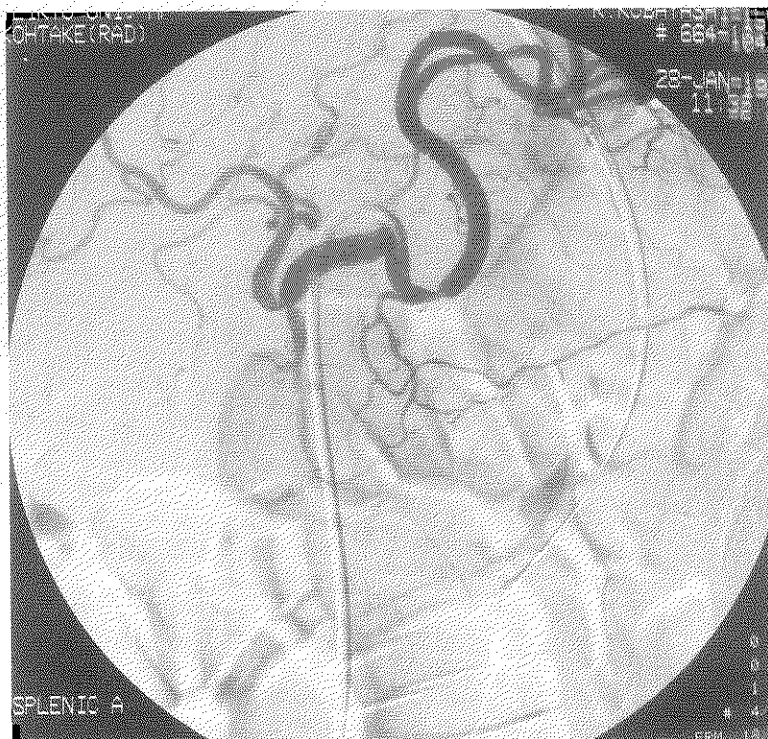


図4．脾動脈に留置した catheter からの造影

(3)動注期間

5日間を基本的な動注期間とするが、まず動注開始後3日間で効果判定を行う。著明な改善傾向が認められた場合は、この時点で動注療法は終了し、薬剤は全身投与へ切り替える。これまでの報告でも3～6日間という報告が多い⁸⁻¹⁰⁾。

(4)治療効果の判定項目

全身症状（腹痛，背部痛），発熱（動注療法開始直後より解熱傾向が認められることが多い），血液生化学検査（WBC，CRP など急速に正常化する人が多い），X線CT（CT診断基準にもとづく grade 分類^{11,12)}（腫大の程度と部位，脾周囲の滲出液貯留，遠隔部位の滲出液貯留）により判定する。

4．症例：（図5）

症例は29歳女性。激しい腹背部痛と発熱を主訴に当院救急入院。入院時体温38.8℃，WBC10200/mm³，amylase：6,235U/l，T-Bil：6.3mg/dl，その他肝胆道系酵素の上昇を認めた。腹部CTでは、脾腫大，脾全体に実質内部不均一を認め，脾・左腎周囲に fluid collection，および血胸を認めた。重症急性脾炎と診断，右大腿動脈より脾動脈および胃十二指腸動脈にカテーテルを留置し，imipenem1.0g/day，nafamostat mesilate を120g/day 3日間持続動注した。症状は急速に改善し，CT所見は grade 4 から 2 に改善したため，動注療法は終了し，以後末梢ルートからの薬剤の全身投与に切り換えた。