

図 1. 急性膵炎, 入院時 Stage 毎の DIC マーカー値

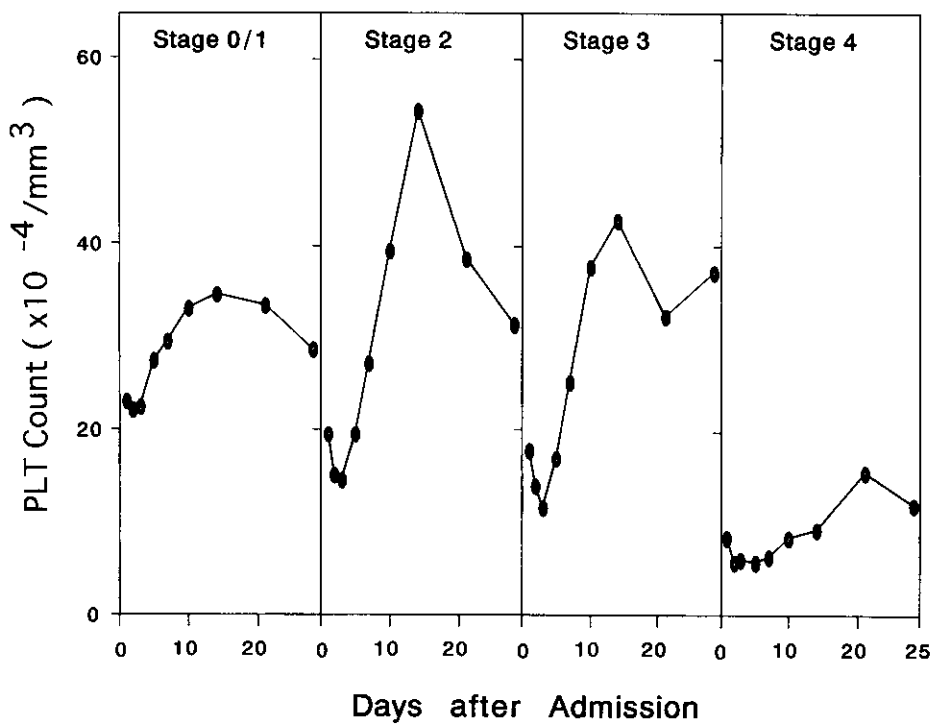


図 2. 急性膵炎, 入院時 Stage 毎の血小板数の変化

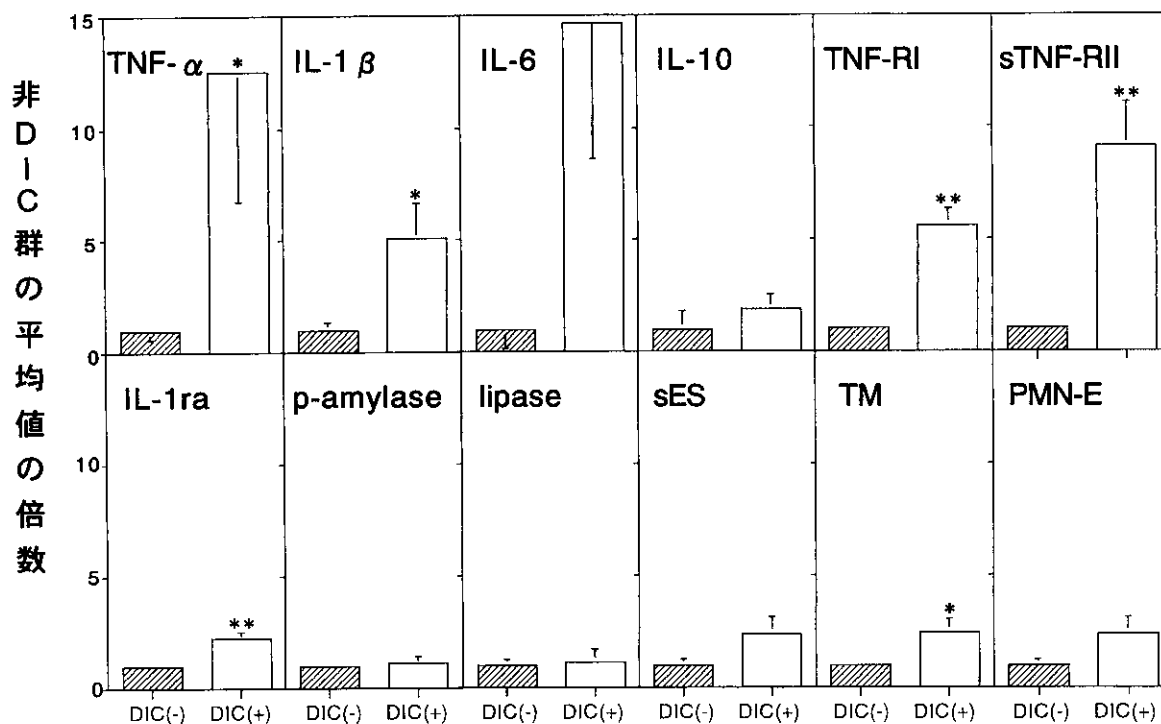


図3. 急性膵炎における血中メディエータ濃度—DICの有無による比較—

\* :  $P < 0.05$ , \*\* :  $P < 0.01$ .

の結果、血中へ逸脱したものと考えられることから、DIC発症における血管内皮細胞障害の関与が示唆された。

入院時のDIC関連血中マーカーと予後との関係を見ると、致死例における入院時の血小板数は有意に低値、FDP、TNF $\alpha$ 、sTNF-R I、sTNF-R II、PMN-E、sTMは有意に高値であり、これらは予後の予知に有用であった(表2)。

## 結 語

重症急性膵炎時には、血管内皮細胞障害をきたしDICを高率に発症する。早期からのプロテアーゼインヒビター (protease inhibitor: PI) 投与やPIの局所動注など積極的なDIC対策が肝要である。

## 参 考 文 献

- 1) 小川道雄. 凝固線溶異常とDIC. 日本臨床 1990; 48: 140-7.
- 2) Lasson A, Ohlsson K. Consumptive coagulopathy, fibrinolysis and protease-antiprotease interactions during acute human pancreatitis. Thromb Res 1986; 41: 167-83.
- 3) Lasson A, Ohlsson K. Disseminated intravascular coagulation and antiprotease activity in acute human pancreatitis. Scand J Gastroenterol 1986; 21 (Suppl 126): 35-9.

表 2. 入院時の血中マーカー値 - 治癒例と致死例の比較 -

	治癒例	致死例	P value (t-test)
● 血小板 (万/mm <sup>3</sup> )	15.8	5.6	0.005
TAT (ng/ml)	27.5	40.4	0.2
● FDP-E (ng/ml)	863	2579	0.008
PIC (μg/ml)	1.3	1.1	0.7
DDdimer (μg/ml)	7.1	19.4	0.06
● TNF-α (pg/ml)	0.4	5.6	0.02
● sTNF-R I (pg/ml)	10.5	43.5	0.000009
● sTNF-R II (pg/ml)	21.2	88.0	0.004
IL-1β (pg/ml)	2.1	5.9	0.2
● IL-1ra (pg/ml)	3938	22112	0.02
IL-6 (pg/ml)	415	1284	0.2
IL-10 (pg/ml)	56.7	128.3	0.3
sE-Selection (pg/ml)	152	145	0.3
● Thrombomodulin (U/ml)	15.8	37.4	0.0009
● PMN-E (ng/ml)	7755	2987	0.00003

● p&lt;0.05.

## 急性膵炎重症化の予知と重症急性膵炎の集学的治療

研究報告者 島 崎 修 次  
杏林大学救急医学

共同研究者 村 田 厚 夫 菊 地 充 三 島 史 朗  
山 本 明 彦 山 口 均

**要旨：**平成11年度は、重症急性膵炎症例の発症初期からの病態を中心に、集学的治療の有効性の検討を行った。重症急性膵炎症例は6例あり、1例は来院時既に多臓器機能障害であったが、その他は比較的発症早期から経過を追うことが出来た。重症度の判定は厚生省の基準だけでなく、血中CRPの変動、APACHE IIスコアの変動、SOFAスコアの変動を中心に行い、悪化傾向が急速と判断される場合は、CHDFだけでなく、積極的に膵局所持続動注(蛋白分解酵素阻害剤+抗生剤)を施行した。また、血中エンドトキシン値も参考にして、PMXカラムを用いた吸着療法を行った。また、造影CT検査を頻回に行うことなどから、膵臓及び膵周囲に壊死物質貯留や膿瘍形成が疑われた場合は早期に外科手術を行った。その結果、発症早期のMODS症例はなく、また全体の救命率も4/6(66.7%)であった。今後はより一層の集中治療と感染対策が重要であると考えられた。

### 1. はじめに

急性膵炎の重症化の予知因子に関しては未だ臨床的有用性のあるものは報告されていない。我々は、一般市中病院でも実施可能な検査や観察によってその予知が可能か否かの検討を行っており、今年度経験した症例をもとに考察する。

### 2. 対象及び方法

平成11年1月から12月の間に当高度救命救急センターに入院した重症膵炎6例に関して、発症早期からのSIRSの変化や腹部造影CT所見の変化などを中心に検討を行った(表1)。症例1は発症から約48時間後に紹介入院、症例5は発症から約24時間後に紹介入院した以外は、すべて発症から12時間以内の来院である。

検査項目は厚生省特定疾患重症膵炎診断基準の項目を満たすためのもの以外に、症例に応じてはSwan-Ganzカテーテル留置による心機能の評価や、APACHE-IIスコアも算出した。

全例来院直後に1回目の造影CT検査を施行し、CT gradeを評価すると共に、図1に示すようにバイタルサインやSIRS項目の変化、CRPの変化も厳重に監視し、必要に応じて造影CT検査は連日施行した。

表 1. 重症急性膵炎症例 (1999.1-1999.12)

①	Y.T.	26	male	schizophrenia
②	Y.M.	39	male	alcoholism
③	K.N.	75	male	bladder cancer (post-op)
④	T.O.	54	male	alcoholism, liver cirrhosis
⑤	Y.K.	70	female	schizophrenia, WPW syndrome
⑥	M.Y.	39	male	alcoholism (the same pt #2)

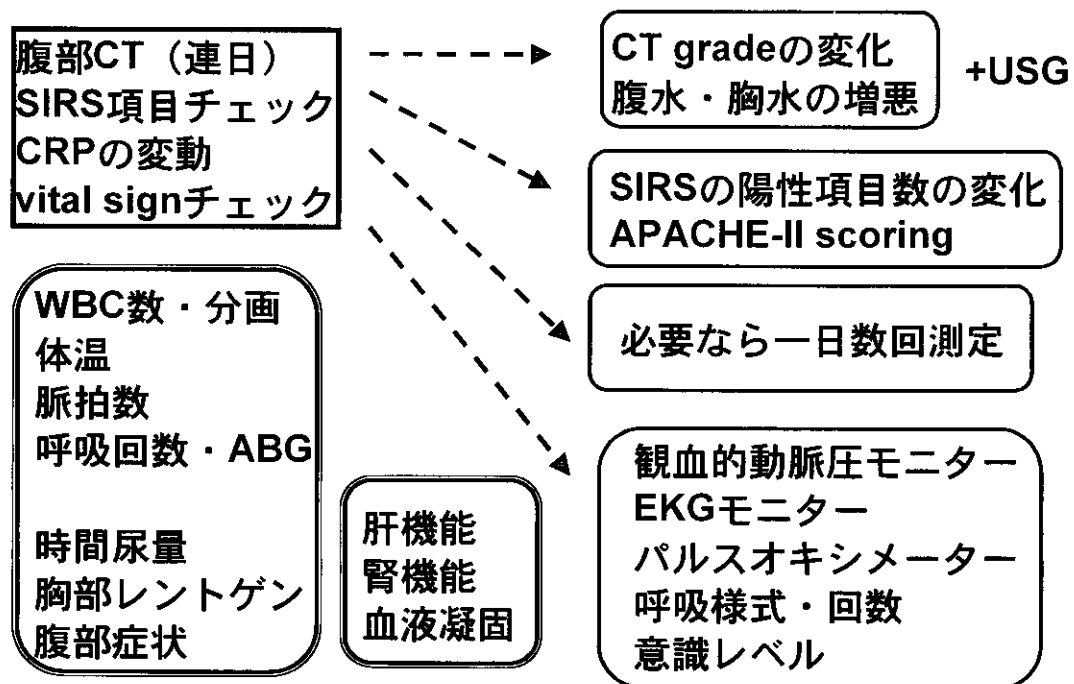


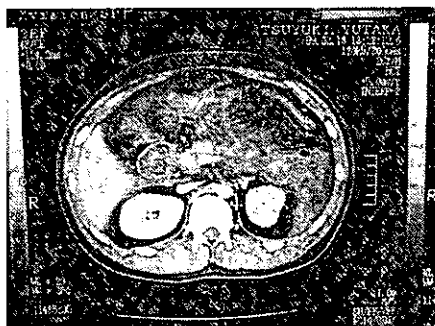
図 1. 急性膵炎の経過観察→嚴重な集中管理

### 3. 結 果

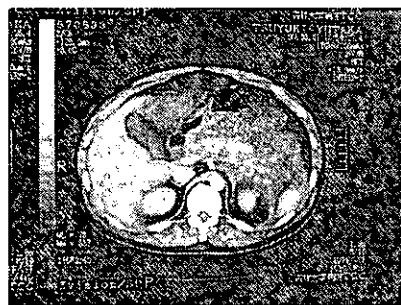
図 2 は症例①の治療による CT 画像の変化である。発症から既に 2 日以上経過しており、厚生省のスコアで 6 点であった。センター入室後、プロテアーゼインヒビターの全身投与と持続動注療法を行っていたが、SIRS からの離脱がなく、入室 7 日目の CT で膵周囲の壊死像が認められたためにオープンドレナージを施行した。その後も SIRS が続き、15 日目の CT では壊死範囲が後腹膜腔にまで拡大したため

## Y.T. 26 male

発症から約2日経過して、  
高度救命救急センター転  
院。来院時、厚生省スコ  
ア6点



来院時



発症7日目→オープンドレナージ



発症15日目→後腹膜ドレナージ

図2. 症例②のCT画像と経過

左側腹部からのアプローチで後腹膜ドレナージを施行した。臍周囲は連日洗浄を行っていたが、横行結腸に穿孔が認められたために、人工肛門造設術を行った。その後他院で入院を続け、発症から約10ヶ月後に人工肛門閉鎖、及び腹壁創の植皮を行い、現在も健在である。

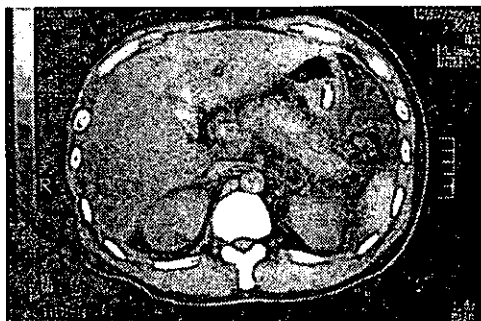
図3は症例②の経過で、来院時39°Cの発熱、高エンドトキシン血症が認められ、CHDFとPMXカラム吸着を施行し、さらに持続動注療法も併用し、発症から約2週間で軽快し、転院した。

図4は発症から12時間で来院した症例③の経過である。尿管痛のために尿路変更術を受けており、また右腎には巨大な水腫があったため、出来るだけ手術侵襲は避ける方針として、CHDF、持続動注療法、PMXカラム吸着療法などの集学的治療を行った。しかし、15日目には臍組織の殆ど全体的な壊死像と臍周囲の膿瘍形成が強く疑われたため、開腹トレナージ、necrosectomyを施行した。その後ドレーンチューブから連日洗浄を行っていたが、発症64日目にドレーン排液の細菌培養で腸内細菌群が分離されたので、瘻孔造影を行ったところ、臍尾部と結腸のfistuleが認められ、横行結腸に人工肛門造設術を行った。104日目にはabscess cavityも殆ど消失し、図6のように116日目に施行した瘻孔造影で結腸との交通も見られなくなり、127日目のCT検査では残存臍組織は殆ど認められなかった。本症例はその後しばらくはかなりの量のインシュリン補充が必要であったが、発症から半年を経過した頃から経口摂取量の安定と共にインシュリン必要量も減少することが出来、7ヶ月目に退院した。

図7は症例⑥であるが、症例②と同一患者である。退院後再びアルコール摂取を行ったところ、急性腹痛発作があり、救急車で当センターに搬送された。今回はプロテアーゼインヒビターの全身投与で経過を見ていたが、発症2日目に腹水貯留が見られたため、ダグラス窩に腹膜還流用チューブを挿入して腹水を除去したところ6日目には軽快し、SIRSからも離脱できた。アルコール依存症の加療は拒否して

### M.Y. 39 male

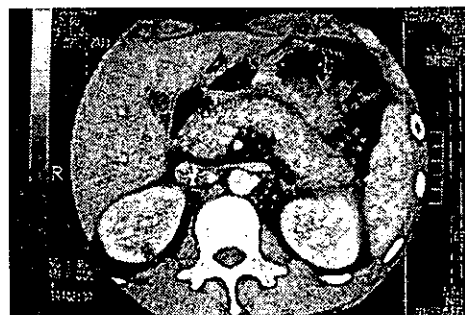
発症から約3時間で当高度救命救急センターに転送. 来院時は中等症急性膵炎.



来院時



発症7日目 (持続動注後)



発症15日目

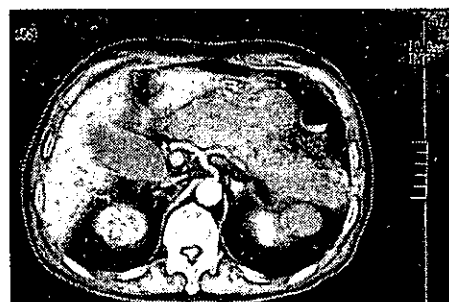
図3. 症例②のCT画像と経過

### K.N. 75 male

発症から約12時間で当高度救命救急センターに転送.  
中等度の重症急性膵炎 (厚生省スコア=12点) ・ SIRS=4項目 (+) Ranson score = 6 points  
APACHE II = 9 points



来院時CT grade II



CHDF・持続動注療法施行後

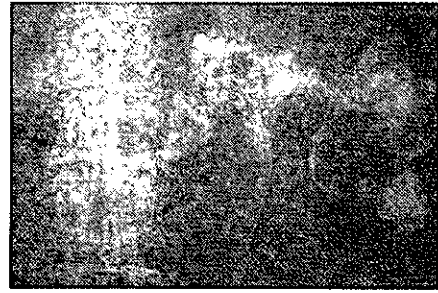


発症15日目にドレナージ手術施行

図4. 症例③の経過



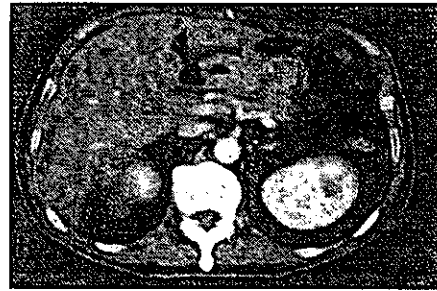
発症22日目



発症64日目瘻孔造影（大腸に fistule）→ 人工肛門造設術



発症52日目



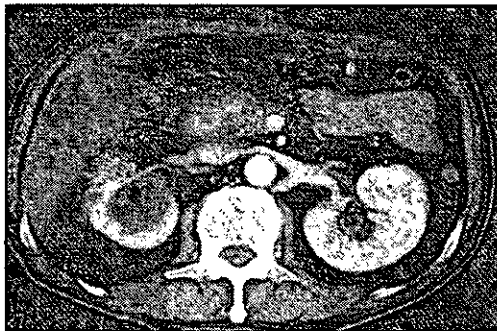
発症104日目

図5. 症例③（経過の2）



発症116日目（瘻孔造影）

膿瘍腔は殆ど消失。瘻孔造影で、膵管様および総胆管が造影された



発症127日目（造影CT）

膵組織は殆どエンハンスされない。わずかに、十二指腸に沿って膵頭部らしい部分がある

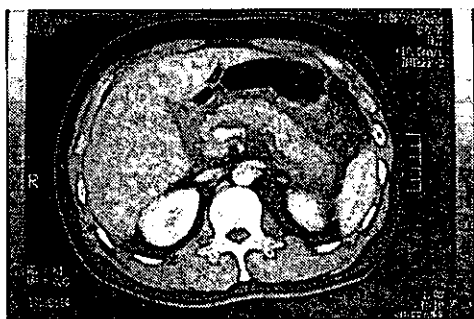
図6. 症例③（経過の3）



## M.Y. 39 male

飲酒後腹痛発作。発症から約4時間で来院。来院時SIRS=(-)。CT grade II.

2日目SIRS=4項目(+)-CT grade IV.  
 厚生省スコア=6点. APACHE II = 12.  
 同日腹腔穿刺ドレナージ.



来院時



発症2日目



発症6日目

図7. 症例⑥のCT画像と経過

いるため、再度急性膵炎を発症するものと思われる。

症例⑤は高齢であるだけでなく、基礎疾患に精神分裂病と難治性のWPW症候群があり、経過中頻回にPSVTの発作があり、その都度DCショックを要する症例であり、膵周囲膿瘍から結腸瘻形成に加え、十二指腸穿孔も合併し、十二指腸憩室化術と人工肛門造設術を余儀なくされ、現在もICU管理中である。

## 4. 考 察

我々の施設では、中等症以上の急性膵炎は原則として救命センターに入室させて図1のような集中管理を行うようにしている。さらに、全体の経過としては図8に示すようなプロトコールで重症急性膵炎の治療を行っている。

中等症から重症に移行する指標としては、SIRS陽性項目数(特に体温と白血球数)及びCRPの上昇率が特に重要であると考えている。すなわち、これらの変化は、重症膵炎によって誘導される炎症性サイトカインの量を反映しているからである。例えばCRPを一日2回測定した症例②では、午前7時のCRPが約10mg/dlであったのに対し、夕方採血では20mg/dlを越えており、またSIRSは4項目とも陽性であり、SIRSが進行性であることを示していると考えて、その時点からCHDFだけでなく、膵局所への持続動注療法を開始したところ、経過は良好であった。

今回報告した症例以外に数例の中等症膵炎症例があるが、いずれも年齢が40歳以下と若年であるこ

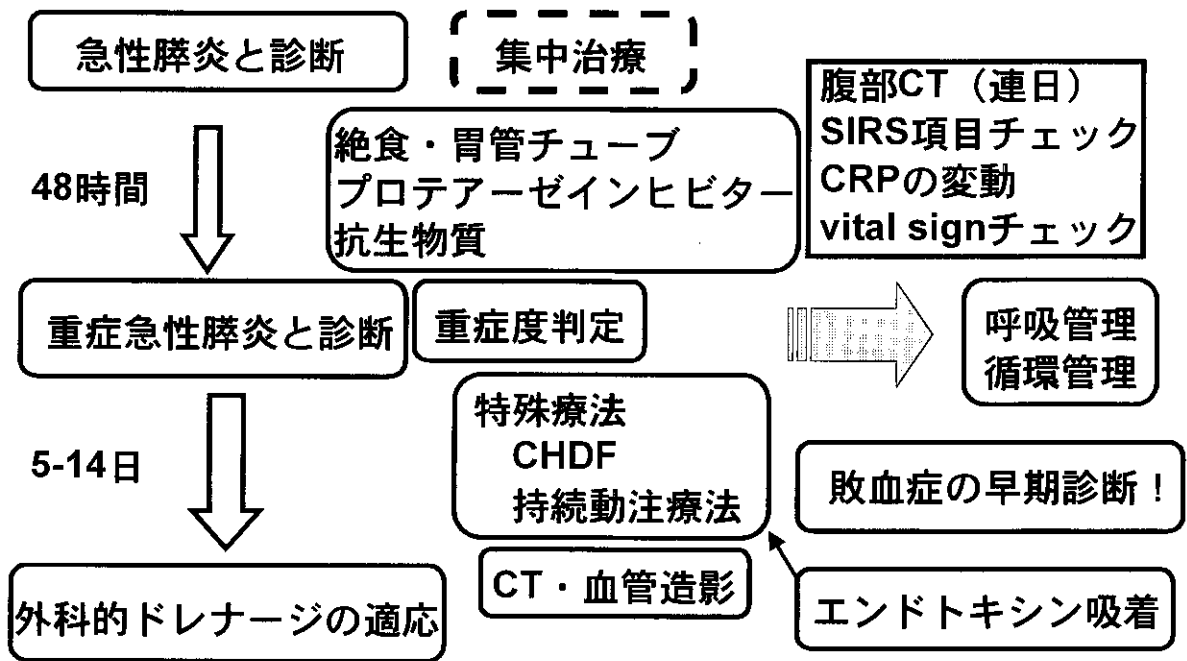


図 8 . 重症急性膵炎の診断・治療ガイドライン

と、原因がアルコール性であることなどから重症化しなかったと思われた。

中等症から重症への悪化の把握には、バイタルサインやCT検査だけでなく、頻回にSIRS項目とCRPを測定することが重要で、全身性炎症反応の進行度が急激な場合は早期からメディエータ除去を目的としてCHDFなどの血液浄化法を行うこと、また造影CT検査で膵に出血や壊死像が認められた

表 2 . 重症急性膵炎に対する初期治療のまとめ

- ①重症急性膵炎を早期に確定する。
- ②初期治療は、全身管理・蛋白分解酵素阻害剤の全身投与・予防的抗生剤投与が中心。
- ③SIRS3項目以上・CRP急上昇例は早期からメディエーター除去を目的としたCHDF。
- ④造影CTで膵に出血・壊死像が見られたら、直ちに血管造影を行い、蛋白分解酵素阻害剤+抗生剤持続動注を開始する。
- ⑤上記の治療を行い、経過を追ってCTを再検。膵周囲膿瘍・膵壊死像・炎症所見悪化などが見られた場合は、外科的ドレナージあるいは穿刺ドレナージを施行する。
- ⑥外科的ドレナージとして、オープンドレナージや壊死組織除去は最小限にとどめ、ICU管理を続けることで、膵組織の残存が期待される。

ら血管造影を施行して、カテーテルを留置しておき持続動注がいつでも行えるようにしておくことも必要である。

発症から約2週間を急性期と考えると、その間は外科的原因による膵炎以外はこのような集中治療で管理し、その後の検査で膵周囲の壊死像や abscess 形成が見られたら、まず US ガイド下あるいは CT ガイド下に経皮的ドレナージを行い、必要ならば necrosectomy と drainage を目的とした外科的処置の適応を考えるようにしている。その際は、手術範囲が腹膜内に広がらないように横行結腸で開腹創と腹腔を遮断して処置を行えば、その後の腹腔内膿瘍形成は予防できる。しかし、症例⑤のように十二指腸瘻が形成されるような症例では胃空腸吻合が必要となり、腹腔内膿瘍形成は必発である。

## 5. ま と め

表2に本年度経験した6例の重症急性膵炎症例に対する初期治療、および外科的処置の適応などについてまとめた。

# 重症急性膵炎における humoral mediator からみた 持続的血液濾過透析 (CHDF) の有効性に関する検討

研究報告者 平澤博之  
千葉大学救急医学

共同研究者 北村伸哉 上野博一

**要旨：**重症急性膵炎23例を対象に臓器不全発症以前に CHDF を開始できた NF 群と ICU 入院時に既に臓器不全を合併していた OF 群に分類し, humoral mediator 血中濃度の変化より CHDF の有効性につき検討した。膵炎による SIRS 発症から ICU 入室までの期間は NF 群では1.2日と OF 群の7.1日に比し有意に短く, ICU 入室時の IL-6 血中濃度も NF 群では466 pg/mlと OF 群の1956 pg/mlに比し有意に低かった。直ちに CHDF を施行した結果, 両群とも IL-6 は速やかに低下したが ICU 経過中の MOF 合併率は OF 群の64%に比し NF 群では8%と有意に低く, CHDF 早期導入が MOF 予防, ひいては救命率改善に繋がることが示された。また膵合併症は43%に認められ, 適時, 外科的処置を行う必要があった。特に感染性膵合併症は CHDF のみによる保存的治療には限界があり, 予防策として SDD を発症早期より併用すべきであると考えられた。

## はじめに

われわれは重症急性膵炎の本態は膵組織の損傷により過剰に産生された humoral mediator による systemic inflammatory response syndrome (SIRS) の重症化及びそれに続発する臓器不全であると考えている<sup>1)</sup>。この考えに基づき, 重症急性膵炎に対する治療の基本方針をわれわれは膵実質の炎症およびそれに伴う SIRS 対策, 続発する臓器不全対策, 感染予防さらには感染が発症した場合の治療に分けて検討してきた。そして, SIRS 対策として持続的血液濾過透析(CHDF)および感染予防のための bacterial translocation (BT) 予防対策として selective digestive decontamination (SDD) 等を中心とした集中治療を行ってきた<sup>2,3)</sup>。また, 一旦, 膵およびその周囲に感染が合併すると CHDF による治療だけでは限界があり, 感染性膵合併症の診断がついた場合には時期を逸することなく外科的治療を追加することになっている。

この基本方針に基づき, 昨年度は過去9年間に当施設に入院した重症急性膵炎に対する CHDF の開始基準の妥当性について, 臨床経過から検討したが<sup>4)</sup>, 今年度は主として重症急性膵炎における humoral mediator 血中濃度の変化からみた CHDF の有効性を検討し, 併せて CHDF 施行例における膵合併症と SDD の有効性についても検討した。

## 1. 対 象

1995年8月より1999年12月までに千葉大学医学部救急部・集中治療部およびその関連施設に入院し,

1990年の厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班重症急性膵炎診断基準（以下厚生省重症急性膵炎診断基準）を満たし、これを開始基準としてCHDFを施行した重症急性膵炎23例を対象とした。これらの平均年齢は $52 \pm 13$ 歳、（34歳～79歳）、男性は17例、女性は6例であった。成因は13例がアルコール過飲に起因し、4例が特発性、胆石によるものは5例、胆管癌によるものが1例であった。

## 2. 治療方針

厚生省研究班の重症急性膵炎診断基準を開始基準として、昨年度、報告した方法によりCHDFを施行した。SDDは基本的にICU入室時より行った。1995年1月から1996年9月までは表1左に示すごとく、抗生剤、抗菌剤3剤にグルタミンを加え、経鼻胃管より1日3回に分け投与した。1996年10月からは抗生剤、抗菌剤をバンコマイシン、ポリミキシンB、アンホテリシンBに変更し、グルタミンとdietary fiberを加えて投与することとした。また、臨床的に膵およびその周囲に感染の合併が疑われた症例は超音波ガイド下に組織を穿刺吸引し、培養、感染と診断された症例には外科的処置を追加した。また、難治性の膵仮性嚢胞に対しても外科的処置を行った。

## 3. 検討項目

臓器不全発症以前にCHDFを開始できるタイミングで当施設に紹介された入室時臓器不全非合併群（NF群）およびICU入室時すなわちCHDF開始時にすでに臓器不全を合併していた入室時臓器不全合併群（OF群）に分類し、膵炎発症からICU入室までの日数および各種重症度スコア、humoral mediator 血中濃度からみた重症度を比較し、その臨床経過を検討した。重症度はRanson score<sup>5)</sup>、Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) II score<sup>6)</sup>、厚生省特定疾患難治性膵疾患調

表1. 当科におけるBT対策

Prototype SDD 1995.1～1996.9 antibiotics + glutamine		New type SDD 1996.10～ antibiotics + glutamine + dietary fiber	
Kanamycin sulfate	750mg/day	Vancomycin	1500 mg/day
Metronidazole	750mg/day	( or Arbekacin	150 mg/day)
Amphotericin B	300mg/day	Polymyxin B	250 万単位 /day
		Amphotericin B	300 mg/day
L-glutamine (Marzulene-S <sup>®</sup> )	1980mg/day	L-glutamine (Marzulene-S <sup>®</sup> )	1980 mg/day
		Dietary fiber (polydextrose)	5 g/day

査研究班重症度判定基準(1998)の重症度スコア(以下重症度スコア)<sup>7)</sup>により判定した。なお、Ranson scoreは各項目を1点としてscoringした。また、humoral mediatorはtumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin 6 (IL-6), polymorphonuclear leukocyte elastase (PMN-E) 血中濃度を測定した。

CHDF 施行例における臍合併症の検討ではCHDF 施行中からCHDF 離脱後30日までの臍合併症を検討、また、1995年以前の重症急性膵炎症例を含むSDD 非施行症例と今回対象としたSDD 施行症例とを比較し、感染性臍合併症の発症率よりSDDの有効性を検討した。

#### 4. 結 果

1) 入室時臓器不全非合併群 (NF 群) および入室時臓器不全合併群 (OF 群) における年齢, 性比, 成  
因の比較

NF 群は12例, OF 群は11例であった。平均年齢はそれぞれ $54 \pm 13$ ,  $49 \pm 12$ 歳, 男女比はそれぞれ7/5, 10/1, 成  
因はアルコールがそれぞれ6例(50%), 7例(64%), 胆道疾患に由来するものが5例(42%), 1例(9%), 特  
発性が1例(8%), 3例(27%)であり, 2群間に有意差は認められなかつた。

2) NF 群およびOF 群におけるCHDF 開始までの臨床経過の比較(表2)

表2. ICU入室時臓器不全非合併群(NF群)および合併群(OF)群における臨床経過の比較

	NF 群 (n=12)	OF 群 (n=11)	p value
ICU入室時SIRS発症例(率)	12 (100%)	11 (100%)	NS
急性膵炎発症からSIRS発症まで	$0.8 \pm 0.8$ 日	$0.8 \pm 1.0$ 日	NS
SIRS発症から重症急性膵炎の確定診断まで	$0.5 \pm 0.7$	$1.4 \pm 1.3$	NS
SIRS発症から臓器不全発症まで	-	$3.4 \pm 2.5$	-
SIRS発症からICU入室まで	$1.2 \pm 1.0$	$7.1 \pm 8.8$	$p < 0.05$
重症急性膵炎の確定診断からICU入室まで	$0.7 \pm 1.0$	$5.8 \pm 8.7$	NS

表3. NF群およびOF群における転帰の比較

	NF 群 (n=12)	OF 群 (n=11)	p value
CHDF 施行期間	$12.2 \pm 8.5$ 日	$16.3 \pm 10.8$ 日	NS
ICU 滞在期間	$21.9 \pm 16.9$ 日	$23.1 \pm 11.4$ 日	NS
ICU 滞在中の新たな臓器不全合併例(率)	6 (50%)	4 (36%)	NS
ICU 滞在中のMOF 合併例(率)	1 (8%)	7 (64%)	$p < 0.01$
CHDF 施行中の臍合併症例(率)	4 (33%)	6 (55%)	NS
救命例(率)	12 (100%)	10 (91%)	NS

ICU入室時には何れの症例もSIRSを発症していた。急性膵炎発症からSIRSを呈するまでの日数はNF群, OF群, それぞれ $0.8 \pm 0.8$ 日,  $0.8 \pm 1.0$ 日であった。また, SIRS発症から重症急性膵炎の確定診断がなされるまでの日数はそれぞれ,  $0.5 \pm 0.7$ 日,  $1.4 \pm 1.3$ 日とOF群においてやや遅れたが, 有意差は認められなかった。OF群におけるSIRS発症から臓器不全発症まで平均 $3.4 \pm 2.5$ 日であった。SIRS発症からICUに入室し, CHDFを開始するまでの日数はそれぞれ $1.2 \pm 1.0$ 日,  $7.1 \pm 8.8$ 日とNF群において有意に短かった ( $P < 0.05$ )。

### 3) NF群およびOF群における各種重症度スコア, humoral mediator 血中濃度の比較

各種重症度スコアはRanson scoreではNF群およびOF群, それぞれ $4.3 \pm 1.7$ ,  $5.4 \pm 1.7$ , APACHE II scoreではそれぞれ $13.8 \pm 6.0$ ,  $21.2 \pm 5.3$  ( $p < 0.01$ ), 重症度スコアでは $7.8 \pm 2.7$ ,  $11.6 \pm 1.9$  ( $P < 0.01$ )であり, 何れもOF群において高値を示したが, Ranson scoreでは有意差は認められなかった (図1)。

Humoral mediator 血中濃度の比較ではICU入室時(CHDF開始時)TNF- $\alpha$ 血中濃度はNF群およびOF群それぞれ $18.4 \pm 19.7$  pg/ml,  $61.3 \pm 85.1$ , IL-6血中濃度は $466 \pm 349$ ,  $1956 \pm 2217$  pg/ml, PMN-E血中濃度は $646 \pm 407$ ,  $786 \pm 347$  pg/mlと何れもOF群において高値を示したがIL-6血中濃度のみに有意差 ( $P < 0.03$ ) が認められた (図2)。

### 4) NF群およびOF群におけるIL-6血中濃度の推移の比較

前述如くNF群ではSIRSと診断後,  $1.2 \pm 1.0$ 日, OF群では $7.1 \pm 8.8$ 日でCHDFが開始された。NF群ではCHDF開始時の $466 \pm 349$  pg/mlからCHDF開始3日後には $245 \pm 220$  pg/mlと有意に低下 ( $P < 0.01$ ) し, 7日後には $175 \pm 142$  pg/mlまで低下した。OF群も同様にCHDF開始時の $1956 \pm 2217$  pg/mlから速やかに低下し, 2日後には $368 \pm 285$  pg/mlまで低下 ( $p < 0.05$ ), 7日後には $155 \pm 86$  pg/mlとなった。(図3)。

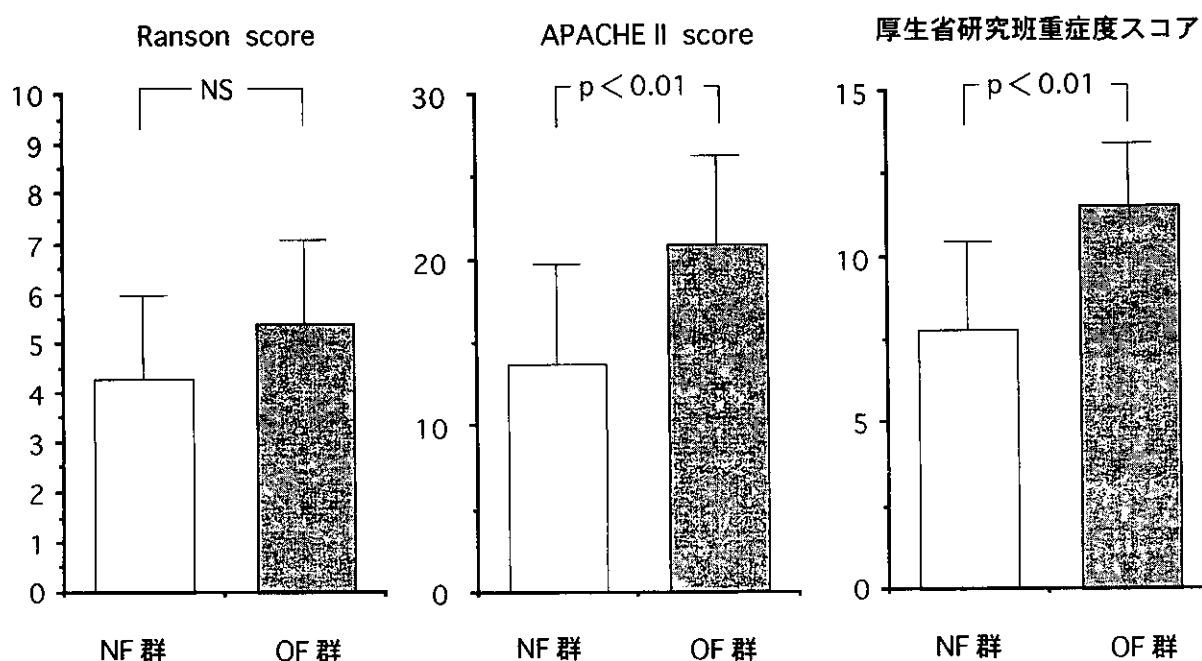


図1. NF群およびOF群における各種重症度評価法の比較

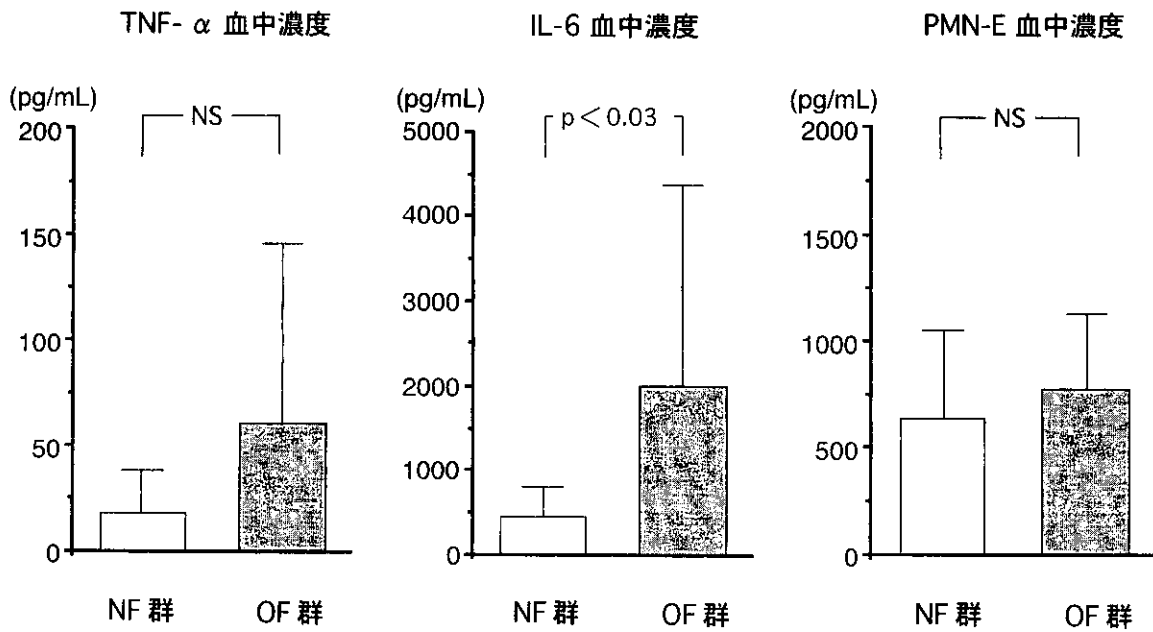


図 2. NF 群および OF 群における各種 humoral mediator 血中濃度の比較

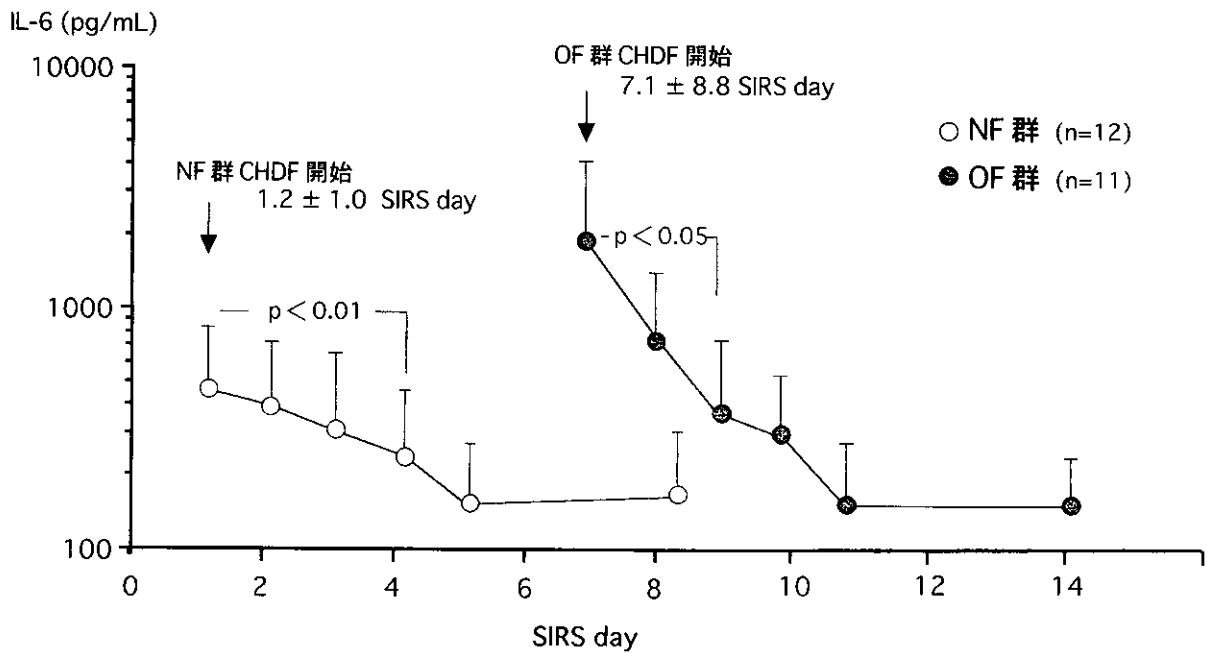


図 3. NF 群および OF 群の interleukin-6 血中濃度の比較



### 5) NF 群および OF 群における転帰の比較

NF 群における CHDF 施行日数は  $12.2 \pm 8.5$  日であり、ICU 在室日数は  $21.9 \pm 16.9$  日であった。これらの日数は OF 群ではそれぞれ、 $16.3 \pm 10.8$  日、 $23.1 \pm 11.4$  日であり、OF 群でやや長い傾向があったものの、両群間に有意差は認められなかった。NF 群では ICU 滞在中に 6 例 50% に新たに臓器不全が合併したが、ICU 経過中の MOF 合併率は 1 例 8% にとどめることができた。一方、OF 群では ICU 経過中の新たな臓器不全合併率は 4 例 36% であり、MOF 合併率は 7 例に 64% にのぼり、NF 群に比し、有意に高率であった ( $p < 0.01$ )。CHDF 施行中の臓器不全合併率は NF 群で 4 例、33%、OF 群で 6 例 55% とやや OF 群で高値を示したが、有意差は認められなかった。救命率の比較では NF 群では 12 例全例救命することができ、OF 群では 10 例 91% と、両群とも高値であり、救命率には有意差は認められなかった。

### 6) CHDF 施行例における臓器不全合併症の検討と SDD 施行の有無による感染性臓器不全合併症発症率の比較

ICU 入室後 30 日までに、10 症例 43% に臓器不全合併症が認められ、その内訳は感染性臓器不全死が 1 例、臓器不全が 2 例、臓器不全合併症が 7 例 (うち 1 例は二次感染合併)、胃静脈瘤破裂が 1 例 (臓器不全合併症と症例重複) であった。臓器不全合併症の 4 例は経過観察にて経過したが、感染性臓器不全死に対しては necrosectomy 後、closed lavage を、臓器不全 2 例と臓器不全合併症 2 例に対しては percutaneous drainage を行った。また、胃体直下の臓器不全合併症 1 例に対しては gastrocystostomy を行い、胃静脈瘤破裂に対しては transcatheter arterial embolization (TIA) を行い、止血し得た。

今回対象とした 23 例のうち 21 例に対しては、ICU 入室時より SDD を行ったが、SDD 施行 21 例のうち 19 例 90% は感染性臓器不全合併症を合併することなく経過した。次にこれらの症例と 1995 年以前の SDD 非施行 7 症例と今回、ICU 入室時より SDD を行わなかった 2 症例、計 9 例の感染性臓器不全合併症発症率とを比較した。その結果、SDD 非施行例では 9 例中 5 例 56% に感染性臓器不全合併症を認め、SDD 施行例に比し、有意に感染性臓器不全合併症発症率が高かった。

## 考 察

我々は MOF の予防および治療に対して humoral mediator 除去を目的に CHDF を施行してきたが<sup>8)</sup>、この方針に対しては未だ controversial である<sup>9-12)</sup>。まず第一に humoral mediator は CHDF では除去不可能であり、血液中の補体系や顆粒球などと hemofilter 膜の相互作用により、cytokine や polymorpho-nuclear leukocyte elastase をむしろ産生し、生体に害を与えるのではないかという疑問である<sup>12)</sup>。しかし、これらの問題は正しい適応症例に対し、適切な材質の hemofilter を用いることにより、解決できると考えられる<sup>8,13)</sup>。今回、われわれが用いた polymethyl methacrylate (PMMA) 膜製の hemofilter による hypercytokinemia に対する cytokine 除去効果は良好であり<sup>8,13)</sup>、しかも血中濃度が高いほどそのクリアランスが大きいという結果<sup>8,13)</sup>を考えると、CHDF 施行中に産生される humoral mediator の影響は hypercytokinemia を呈した今回の対象症例では無視できると思われる<sup>8,13)</sup>。

第二には血中半減期の短い cytokine を CHDF により血中から除去することに意味があるのかという点である<sup>9)</sup>。産生された cytokine は細胞表面の receptor や可溶性 receptor と速やかに結合し、血中から消失するといわれている<sup>14)</sup>。しかし、重症急性臓器不全をはじめとする SIRS を呈する疾患では cytokine が持続的に産生され、生体内で代謝される cytokine を上回り、その血中濃度は高値を示していると考えられる<sup>15)</sup>。今回、治療した重症急性臓器不全においても IL-6 血中濃度は NF 群においても  $466 \pm 349$

pg/mlと高値を示し、OF群では $1956 \pm 2217$  pg/mlとさらに高値であった。従って、hypercytokinemiaを呈する重症急性膵炎において、CHDFにより持続的にcytokineを除去する治療法は有意義といえる<sup>8,13)</sup>。

第三はCHDFが実際に血中濃度を低下させることができるのかという点である。この点に関しても賛否両論があり<sup>10,11,16)</sup>、cytokine血中濃度を低下させることができるとの報告<sup>16)</sup>やcytokineはultrafiltrationにより除去可能であるが、血中濃度には変化が認められないとする報告<sup>10,11)</sup>が混在している。しかし、われわれは以前のPMMA膜を用いたCHDFのcytokine clearanceの検討においてそのclearanceは10 ml/min以上であることを証明し<sup>8,13)</sup>、このclearanceは血中cytokineを低下するに十分であり、MOF患者において血中cytokineを低下せしめたことを報告してきた<sup>8,13)</sup>。今回の検討においてもCHDF開始前に高値を示したIL-6血中濃度がNF群ではCHDF開始3日後より、OF群では2日後より有意に低下し、7日後には100 pg/ml台まで低下させることができた。

第四はこれらcytokine血中濃度の低下がCHDFのcytokine除去効果によるものではなく、自然経過によるものではないかという疑問である。今回の検討した症例の重症度はRanson score, APACHE IIでは1992年のinternational symposium on acute pancreatitis<sup>17)</sup>のsevere acute pancreatitisの基準をはるかに上回る重症であり、重症度スコアもOF群では(難治性膵疾患分科会の報告<sup>7)</sup>では29%から44%の致死率)高値であった。また、入院時のIL-6血中濃度からみても、特にOF群ではcritical levelの1000 pg/ml<sup>15)</sup>に匹敵するほど高値を示していた。従って、通常の治療のみではこれらの重症患者の病状を2, 3日で好転させることは難しく、CHDFによるcytokine除去効果なくしてはIL-6血中濃度は高値を持続したと思われる。また、CHDFの直接的なIL-6除去効果以外にIL-6を誘導するIL-1やTNFなどのcytokine<sup>18)</sup>が除去されたことによる間接的な効果もIL-6血中濃度の低下に寄与したものと考えられた。

昨年、報告したNF群およびOF群における各種重症度評価法、臨床経過、臓器不全合併率、転帰の検討ではCHDFの早期導入がMOFの予防となり、ひいては重症急性膵炎の救命率を改善することに繋がることが示唆された。今回のhumoral mediator血中濃度の検討においても同様の結論を得た。一方critical care領域の各種病態においてhypercytokinemiaが持続する症例ではその死亡リスクが高くなることが知られている<sup>19)</sup>。すなわち重症急性膵炎においてもOF群ではSIRSを発症してからCHDF開始まで約7日が経過しており、この間、これらの症例はhypercytokinemiaに曝されていたことになり、その結果、MOF合併率が64%と高率となったものと思われた。一方、NF群ではICUに入室しCHDFを開始するまでに要した日数はSIRS発症から2日以内であり、OF群に比し、CHDFの開始は有意に早かった。この結果、MOF合併率はOF群に比し、有意に低く、8%に抑えることができた。この2群はいずれも高い救命率であり、生命予後に関しては有意差は認められなかったが臓器不全発症以前にCHDFを導入した群では死亡例はなく、CHDFの早期導入がMOFの予防となり、ひいては重症急性膵炎の救命率を改善することがhumoral mediator血中濃度の推移からも示された。Brivetら<sup>15)</sup>の重症急性膵炎の検討においてもprognostic factorの一つとして、24時間以内に集中治療を開始できたかどうかあげられおり、また、Yekebas<sup>20)</sup>の動物実験においてもsevere pancreatitisに対するhemofiltrationは予防的に発症早期に行った方が、survival periodを延長できたと報告されており、われわれの結果を支持するものと思われる。

CHDF施行症例の膵合併症の検討では43%に膵合併症が発症した。これはCHDFのみによる保存的療法には限界があることを示しており、外科的処置を必要とした症例も認められた。特に感染性膵壊死

や膵臓瘍などの感染性合併症は重症急性膵炎における最も重篤な合併症であり、早期に診断し、open peritoneal drainageなどの外科手術もしくはpercutaneous drainageに踏み切ることが重要である。しかし、感染性膵合併症は一旦発症するとその致死率は高く<sup>21)</sup>、われわれの症例における死亡例も膵臓瘍による敗血症性多臓器不全であった。そこでわれわれはこれら感染性膵合併症は予防することこそ肝要であると考え、その感染の原因となるBT予防策としてICU入室時よりSDD<sup>22,23)</sup>を行うことにした。当初は下部消化管手術前のcolon preparationを参考に、カナマイシン、メトロニダゾール、アンホテリシンBに絨毛上皮保護作用のあるグルタミンを投与していた。しかし、ICUにおいて治療に難渋するMRSAや緑膿菌感染に対応するため、最近では抗生剤をバンコマイシン、ポリミキシンB、アンホテリシンBに変更し、グルタミンにさらにdietary fiberを加え、腸管粘膜保護作用を強化した処方とした。この結果、SDD施行例ではSDD非施行例に比し、有意に感染性合併症の発症率を抑えることができ、SDDの有用性が確認された。

## 結 語

最近5年間における重症急性膵炎に対するCHDFの有効性をhumoral mediator特にIL-6血中濃度より検討した。その結果、重症急性膵炎においてCHDFはIL-6血中濃度を低下させることができ、その早期導入がMOFの予防、ひいては重症急性膵炎の救命率の改善に繋がることが示唆された。また膵合併症は43%に認められ、適時、外科的処置を行う必要があったが、特に感染性膵合併症はCHDFのみによる保存的治療には限界があり、予防策としてSDDを発症早期より併用すべきであると考えられた。

## 参 考 文 献

- 1) 平澤博之, 菅井桂雄, 織田成人, 他. 重症急性膵炎と血液浄化法. 集中治療 1997; 9: 528-36.
- 2) 北村伸哉, 平澤博之, 菅井桂雄, 他. 重症急性膵炎の救命率改善に何を选ぶか? 持続的血液濾過透析(CHDF). 集中治療 1999; 11: 1132-7.
- 3) 貞廣智仁, 平澤博之, 菅井桂雄, 他. 重症急性膵炎に対するcontinuous hemofiltration(CHDF)およびselective digestive decontamination(SDD)の有効性の検討. 日腹救誌 1998; 18: 987-94.
- 4) 平澤博之, 北村伸哉, 貞廣智仁, 重症急性膵炎に対する持続的血液濾過透析(CHDF)の開始基準の検討. 厚生省特定疾患重点研究事業重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班平成10年度研究報告書. 1999: 168-73.
- 5) Ranson JHC, Rifkind RM, Roses DF. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. Surg Gynecol Obstet 1975; 139: 69-80.
- 6) Knaus WA, Draper EA, Wangner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13: 818-29.
- 7) 小川道雄, 広田昌彦, 早川哲夫, 他. 急性膵炎のStage分類. 厚生省特定疾患消化器系疾患調査研究班難治性膵疾患分科会平成10年度研究報告書. 1999: 23-35.
- 8) Hirasawa H, Sugai T, Ohtake Y, et al. Blood purification for prevention and treatment of multiple organ failure. World J Surg 1996; 20: 482-6.
- 9) Schetz M, Ferdinande P, Van den Berghe G, et al. Removal of proinflammatory cytokines with renal replacement therapy: sense or nonsense? Intensive Care Med 1995; 21: 169-76.
- 10) Sander A, Armbruster W, Sander B, et al. Hemofiltration increases IL-6 clearance in early systemic inflammatory response syndrome but does not alter IL-6 and TNF $\alpha$  plasma concentrations. Intensive Care Med 1997; 23: 878-84.

- 11) Heering P, Morgera S, Schmitz FJ, et al. Cytokine removal and cardiovascular hemodynamics in septic patients with continuous venovenous hemofiltration. *Intensive Care Med* 1997; 23: 288-96.
- 12) Hakim RM, Wingard RL, Parker: Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *N Engl J Med* 1994; 17: 1338-42.
- 13) 平澤博之, 松田兼一, 菅井桂雄, 他. 持続的血液濾過透析 (CHDF) はサイトカインを除去するか—non-renal indication を目指して. *日集中医誌* 1998; 5: 345-55.
- 14) Bocci V. Interleukins-clinical pharmacokinetics and practical implications. *Clin Pharmacokinet* 1991; 21: 274-84.
- 15) Brivet FG, Galanaud P, The Parisian Study Group on Acute Pancreatitis. Pro- and antiinflammatory cytokines during acute severe pancreatitis: an early and sustained response, although unpredictable of death. *Crit Care Med* 1999; 27: 749-55.
- 16) Bellomo R, Tipping P, Boyce N. Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients. *Crit Care Med* 1993; 21: 522-6.
- 17) Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg* 1993; 128: 586-90.
- 18) Panacek EA, Kaul M. IL-6 as a marker of excessive TNF- $\alpha$  activity in sepsis. *Sepsis* 1993; 3: 65-73.
- 19) Meduri GU, Headley S, Kohler G, et al. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. *Chest* 1995; 107: 1062-73.
- 20) Yekebas EF, Treede H, Knoefel WT, et al. Influence of zero-balanced hemofiltration on the course of severe experimental pancreatitis in pigs. *Ann Surg* 1999; 229: 514-22.
- 21) Rau B, Uhl W, Buchler NW, et al. Surgical treatment of infected necrosis. *World J Surg* 1997; 21: 155-61.
- 22) Luiten EJT, Hop WCJ, Lange JF, et al. Controlled clinical trial of selective decontamination for treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 1995; 222: 57-65.
- 23) Luiten EJT, Hop WCJ, Lange JF, et al. Differential prognosis of gram-negative versus gram-positive infected and sterile pancreatic necrosis: results of randomized trial in patients with severe acute pancreatitis treated with adjuvant selective decontamination. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 811-6.