

重症急性膵炎における腸管壊死の病態と対策

研究報告者 小川道雄

熊本大学第二外科

共同研究者 広田昌彦 井上耕太郎 木村 有
桑田絹子 大村谷昌樹

要旨：重症急性膵炎ではエンドセリンが炎症局所で産生され、それが膵や腸管の血管に攣縮反応を惹起することが示唆された。その反応が高度の場合に、著明に亢進した血管内凝固活性の影響が加わって、微小循環の傷害から、膵壊死や腸管壊死（non-occlusive mesenteric ischemia/infarction：NOMI）をきたすものと考えられる。プロテアーゼインヒビターの上腸間膜動脈への持続動注は、腸管の微小循環を維持し、NOMIによる腸管壊死の予防策として有効である。

はじめに

急性膵炎全体の致死率は7%であるが、重症化すると、その致死率は22%と高率となる¹⁾。1992年以降、当科で診療した急性膵炎94症例中、救命できなかったのは7症例であったが、その内5症例は、広範な腸管壊死を伴った、いわゆる NOMI (non-occlusive mesenteric ischemia/infarction, 非閉塞性腸管

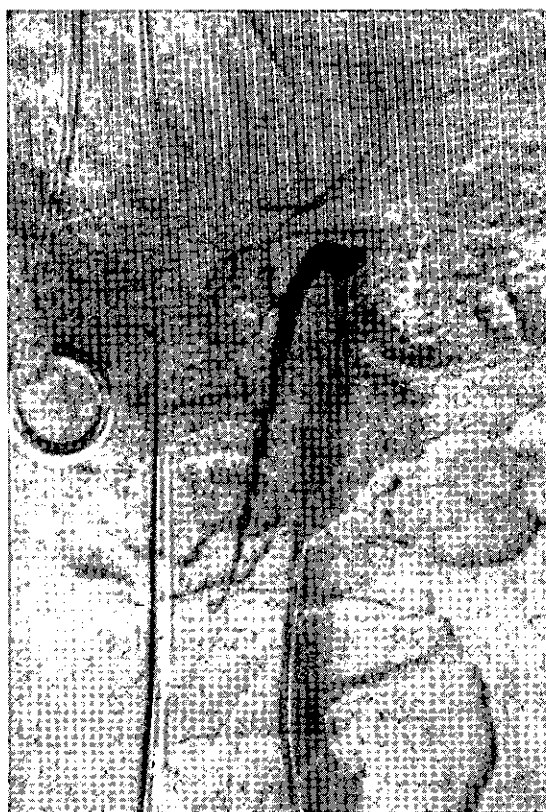


図1. NOMIを合併した重症急性膵炎症例における上腸間膜動脈像

虚血症) と呼ばれる病態であった^{2,3)}。すなわち、重症急性膵炎の救命率の改善には、NOMI による腸管壊死の病態を明らかにし、適切な対策を確立することが必須である。

NOMI では、血管造影上、上腸間膜動脈が糸状に攣縮する (図 1)。重症急性膵炎では血管内凝固活性が著明に亢進していることから⁴⁾、上腸間膜動脈の攣縮は、血管内で微小血栓を容易に形成して腸管の循環不全を惹起する可能性が考えられる。すなわち、血管内凝固活性の著明な亢進と上腸間膜動脈の攣縮が、重症急性膵炎に合併する NOMI の主病態と考えられる。そこで、①重症急性膵炎における血管攣縮を惹起するメディエータを明らかにすること、および②重症急性膵炎における NOMI への制御策を確立すること、を目的として研究を行った。炎症反応に関連するメディエータとしては、血管を拡張させる因子が主体であるが、その中で、血管を攣縮させるメディエータとしてエンドセリンがある。本研究ではメディエータとして特にエンドセリンに着目した。

方 法

1. 重症急性膵炎臨床例において、NOMI 合併例と非合併例間で、ヒトエンドセリン-1 の血中濃度を比較した。
2. ラット諸臓器において、ラットエンドセリン-1 mRNA の発現を RT-PCR 法を用いて解析した。
3. ラットに、ヒトエンドセリン-1 (ラットで活性があることが確認されている) を投与し、膵、腸管の組織血流の変化をレーザードップラー血流計を用いて解析した。
4. プロエンドセリン (不活性型) からエンドセリン (活性型) への活性化にもプロテアーゼ活性が必要である。したがって、血管内凝固活性の制御による微小血栓形成の予防効果に加えて、エンドセリンの活性化の抑制、の二つの効果を期待して、上腸間膜動脈に攣縮像を認めた場合には、NOMI 対策としてのプロテアーゼインヒビターの上腸間膜動脈内持続動注療法を行っている。膵壊死対策としての腹腔動脈領域からの動注療法に加えて、二つのルートで動注を行うことから、二ルート動注療法と呼んでいる。

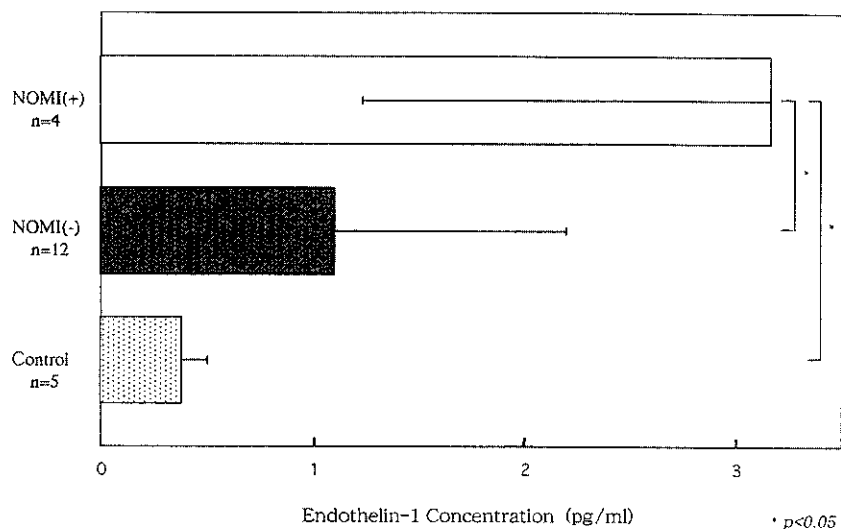


図 2. 重症急性膵炎における血中エンドセリン-1 濃度

NOMI (+)：重症急性膵炎 NOMI 合併例，NOMI (-)：重症急性膵炎 NOMI 非合併例，Control：健常人。

結 果

1. 重症急性膵炎症例では、末梢血中エンドセリン-1濃度が健常人に比して有意に高値であり、中でも NOMI を伴った症例では著明に高値であった (図2)。エンドセリンは炎症の局所で産生される物質であり、末梢血中でも著明な高値を呈するということは、局所においてはかなりの量のエンドセリンが産生されていることを意味する。

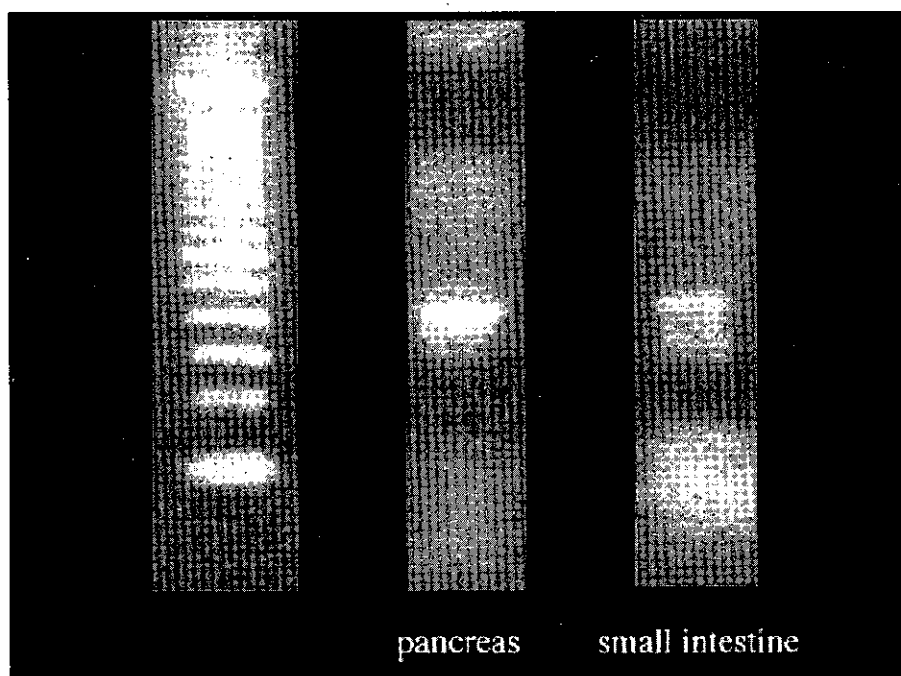


図3. ラット臓器におけるエンドセリン-1 mRNA の発現

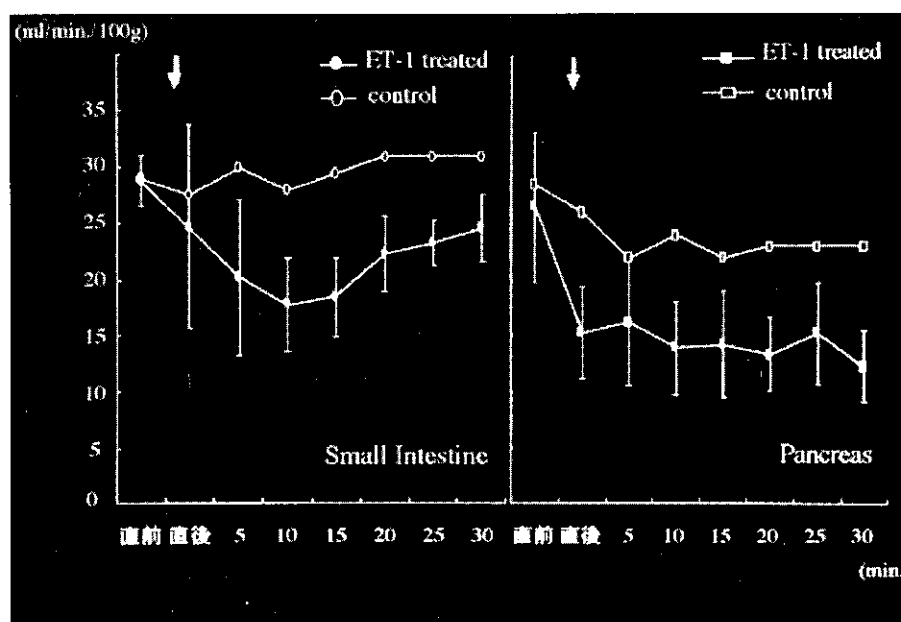


図4. エンドセリン投与による臓器血流の低下
右：膵臓の臓器血流，左：小腸の臓器血流，ET：エンドセリン。

2. ラットにおいて、膵炎時に炎症を生じる局所、すなわち膵、および小腸のいずれにおいてもエンドセリン-1 mRNA の発現を認めた (図3)。また、このエンドセリン-1 mRNA の発現は膵炎惹起後も継続していた。
3. エンドセリン-1 をラットの腹部大動脈内に投与し、膵、腸管の組織血流の変化をレーザードップラー血流計を用いて測定すると、臓器血流は経時的に有意に低下した (図4)。肉眼的にも膵、腸管の血管の攣縮が確認された。
4. 上腸間膜動脈に攣縮像を認め、ニルート動注療法を行った症例で、偶然に二週間後に血管造影を行う機会があった。動注療法前後で血管造影像を比較したが、入院時にみられた上腸間膜動脈末梢の攣縮像は、二週間後には改善し腸管壊死を免れていた (図5)。このように、動脈が攣縮をきたしていても、プロテアーゼインヒビターの動注によって微小循環を維持し、腸管壊死を免れることが可能である。現在まで、5例にニルート動注療法を施行し、全例、救命できている。

また、本症例では膵体尾部に膵壊死を認めたが、同時に相当する脾動脈に局所的な攣縮性変化を認

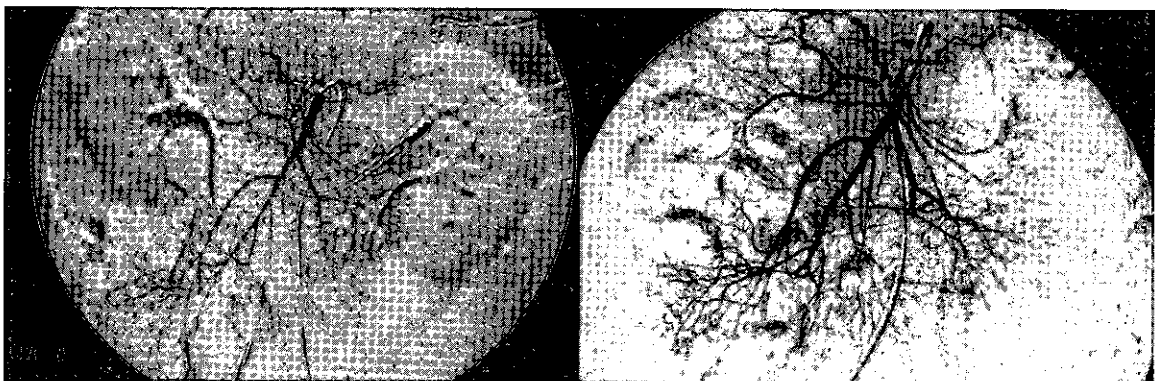


図5. ニルート動注療法を行った症例の上腸間膜動脈像
左：ニルート動注療法前、右：同施行後

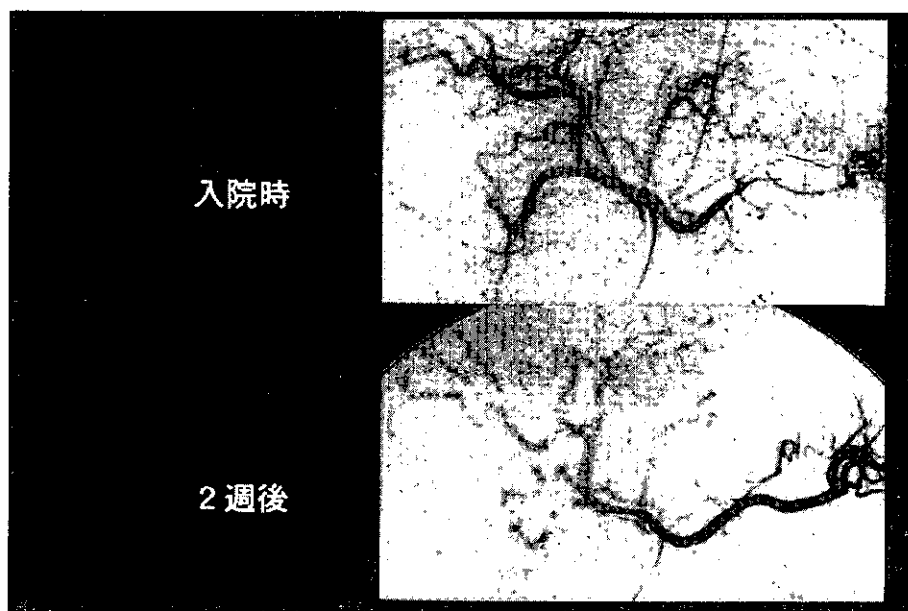


図6. ニルート動注療法を行った症例の腹腔動脈像

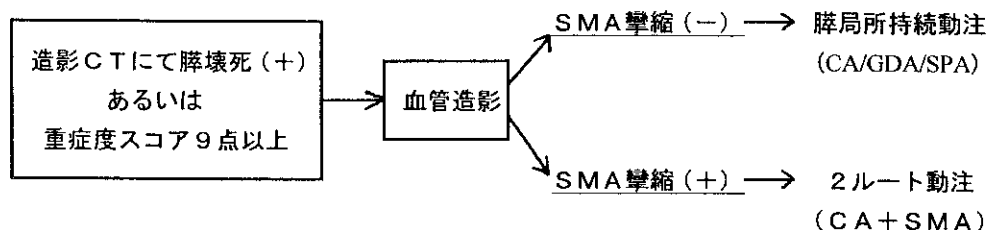


図7. 当科における動注療法の施行指針

めた(図6)。これも二ルート動注療法により改善したが、局所的な可逆性攣縮の存在は、局所的な血管攣縮因子の産生を示唆し、われわれの考えを支持する。

考 察

NOMIは、1958年にEndeにより最初に報告された、急性腸間膜動脈血栓症にみられるような腸間膜動脈本幹の器質的血管閉塞を伴わないことが特徴の、広範な腸管虚血、壊死をきたす疾患である。原因としては、心不全、ショックなどの循環器系の疾患、熱傷、急性膵炎、手術などのいわゆる炎症性の侵襲病態が報告されている。それほどまれな病態ではなく、全腸管虚血症の20~30%を占めるといわれている^{2,3)}。

結果を総合すると、重症急性膵炎ではエンドセリンが炎症局所で産生され、それが膵や腸管の血管に攣縮反応を惹起すると考えられた。そして、その反応が高度の場合に、著明に亢進した血管内凝固活性の影響が加わって、微小循環の傷害から、膵壊死や腸管壊死をきたすものと考えられた。

対策としては、①輸液、②プロテアーゼインヒビターの局所投与(動注)、③血管拡張薬の投与、などが考えられる。プロテアーゼインヒビターは、血管内凝固活性の制御のほか、プロエンドセリン-1からエンドセリン-1への活性化を抑制することが期待される。すなわち、プロテアーゼインヒビターの動注により、エンドセリンの活性化や血管内凝固活性の亢進を制御して、膵壊死やNOMIを予防する、あるいは範囲の拡大を阻止することが可能であると考えられる。

われわれは、入院時に、膵壊死があるか、またはStage 3以上の場合には、膵への動注療法を行うために血管造影を施行している。その際、上腸間膜動脈の造影も施行し、血管の攣縮像がないかを判定する。上腸間膜動脈系に血管攣縮がなければ、通常の上腸間膜動脈系からの膵をターゲットとした動注療法を施行するが、上腸間膜動脈に攣縮があれば、腹腔動脈系に加えて、上腸間膜動脈にも動注用カテーテルを留置し、プロテアーゼインヒビターの二ルート動注療法を行う方針としている(図7)。

結 語

重症急性膵炎ではエンドセリンが炎症局所で産生され、それが膵や腸管の血管を攣縮させ、微小循環を傷害して膵壊死や腸管壊死(NOMI)をきたすものと考えられた。二ルート動注療法は、手間がかかり、カテーテルの管理も大変ではあるが、NOMIを制御し、重症急性膵炎の救命率を向上させるためには、考慮すべき治療法である。

参 考 文 献

- 1) 広田昌彦, 桑田絹子, 木村 有, 井上耕太郎, 大村谷昌樹, 小川道雄. 急性膵炎の予後. 消化器科 2000 ; 31 : 637-41.
- 2) Boley SJ, Brandt LJ, Sammartano RJ. History of mesenteric ischemia. Surg Clin North Am 1997 ; 77 : 275-326.
- 3) 鈴木慶一, 寺本龍生, 北島政樹, 虚血性腸疾患. 日本臨床 1998 ; 56 : 157-60.
- 4) 小川道雄, 広田昌彦, 柴田宗征, 井上耕太郎, 木村 有 : 急性膵炎における DIC の発症. 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11年度研究報告書. 2000 : 149-53.
- 5) Raschack M, Unger L, Riechers H, Klinge D. Receptor selectivity of endothelin antagonists and prevention of vasoconstriction and endothelin-induced sudden death. J Cardiovasc Pharmacol 1995 ; 26 (Suppl. 3) : S397-9.
- 6) Liu XH, Kimura T, Ishikawa H, Yamaguchi H, Furukawa M, Nakano I, Kinjoh M, Nawata H : Effect of endothelin-1 on the development of hemorrhagic pancreatitis in rats. Scand J Gastroenterol 1995 ; 30 : 276-82.
- 7) 広田昌彦, 別府 透, 小川道雄. 重症急性膵炎に対するトリプルケア. 胆と膵 2000 ; 21 : 37-42.

重症急性膵炎症例における細菌培養結果の臨床的検討

研究報告者 杉 山 貢

横浜市立大学救急救命センター

共同研究者 荒 田 慎 寿

要旨：重症急性膵炎における感染性合併症の発生は重要である。当センターの抗生剤使用状況と、細菌培養結果について、重症急性膵炎13例を対象に調査した。全例に抗生剤の予防的投与が行われ、10例はIPM/CSが、残りの3例は他剤が投与されていた。細菌培養結果から早期に *Candida albicans*, *Klebsiella* が、中後期に *MRSA*, *Pseudomonas aeruginosa* が検出されていた。第1週に細菌培養陰性が持続したものはIPM/CS初期投与群のみで、3例に耐性菌の出現をみたが、IPM/CSは1例を除く全例で2週間の継続投与がされていた。他剤初期投与群は、いずれも1週間前後でIPM/CSに変更されていた。1例を除く12例が救命された。過去の研究成果と自験例検討からは、IPM/CSの予防的投与は合理的と考える。

はじめに

重症急性膵炎において、感染性合併症の発生は治療経過や生命予後に大きく関わる。膵炎症例における検出細菌の検討や、抗生剤の膵組織移行性についての検討は既になされており、いくつかの個々の抗生剤の予防的投与については、その臨床的効果について十分な検討が行われ、現在では急性膵炎重症例における抗生剤の予防的投与は、概ね肯定的に考えられていると思われる。我々は、こうした過去の報告に基づいて、重症急性膵炎症例に対して、原則的にIPM/CSを初期投与薬剤に用いる予防的投与を行っている。今回は自験例の細菌培養結果と抗生剤の使用状況について調査し、考察した。

対象と方法

1990年3月から2000年6月までに当センターに入院した重症急性膵炎13例を対象とした。平均年齢は43歳(30-69)、男性11例、女性2例で、アルコール性10例、特発性3例であった。厚生省重症度スコアの平均は12点(3-19)で1例を除き全例が救命され、救命率は92.3%であった。

入院から2週間までの抗生剤の使用状況と、各種細菌培養検査結果から、検出細菌、薬剤感受性、使用抗生剤に対する耐性について調査した。

結 果

94年までの3例は施設内で初期使用抗生剤について一定の見解はなく、個々の症例によって投与薬剤が選択されていた(他剤初期投与群)。その後の10例には全てIPM/CSが初期投与されていた(IPM/CS初期投与群)。これら2群にそれぞれ1例、3例の初期多剤併用例があった。IPM/CS初期投与群に

表 1. 対象症例

	IPM/CS 初期投与群 10例	他剤初期投与群 3例	
	併用 3例	CZOP 1例	
	FOM 2例	FMOX+PIPC 1例	
	CEZ 1例	CPR 1例	
年齢 (歳)	42.7±6.5	40.3±5.8	NS
重症度スコア	11.1±2.5	13.3±1.1	NS
集中治療室在室期間 (日)	17.1±8.7	18.0±1.5	NS

表 2. 細菌培養結果

	1	2	3	4	5	6	7
1		as		tr-MRSA, bl, dr		bl	dr
2		bl, as	dr, bl		tr-PS		bl, dr
3		tr, ur	tr-ST.F, ur		tr		dr
4			tr, ph, ur, bl, pe, dr	ca		bl	bl, pe, ca
5							sp-MRSA, ph-MRSA, ur
6		tr, ph, ur			tr, ph, ur	tr, ph, ur	tr, ph, ur
7		tr-Ca, ph-Ca, ur, as		tr-Ca, ph-KP, Ca, ur		tr, ph-KP, Ca, ur	
8				tr-Ca, ph-ENT.F, KP, ur		tr-Ca, ph-ENT.F, ur	
9				sp, ur, bl		ur	
10		tr, ph, ur	tr, ph, ur, bl			tr, ph, ur, bl, pe, ca	
11					sp, ph, ur		
12			pe	tr-Ca, ph-Ca, ur, ca			
13		sp, ph-HP, ur			sp-HP, ph-HP, ur		

	8	9	10	11	12	13	14
1				tr-MRSA	ca		
2	tr, as		tr	ur-Ca, as	tr-KP, ur		
3	tr-MRSA	tr, dr-Ba.Cereus, dr		sp-MRSA, Ca	dr-Ba.Cereus, dr		sp-MRSA, dr-MSSA
4					tr, ph, ur, dr, ca		ca
5		bl, ca		st-KP			
6		tr, ph, ur				tr, ph, ur	
7							
8	tr-Ca, ph-ENT.F, ur			tr-Ca, ph-ENT.F, ur		tr-Ca, ph-ENT.F, PS, ur	
9							
10	tr-PS, ph-PS	tr-PS, ph-PS, ca	tr-PS, ph-PS			tr-PS, ph-PS, pe	tr, ph-PS
11					sp-PS, ur		
12	tr, ph-Ca	ca					ca
13							

sp=sputum, tr=trachea, ph=pharynx, ur=urine, bl=blood,
 pe=pleural effusion, as=ascites, dr=drain, ca=catheter
 PS=Pseudomonas aeruginosa, ST, F=ST. faecalis, Ca=Candida albicans, KP=Klebsiella,
 ENT, F=Enteroc. faecium, HP=Haemophilus parainfluenzae

3例の持続動注施行症例が含まれていた。2群間で年齢, 入院時の重症度スコア, 集中治療室在室期間について有意差はなかった(表1)。症例数が少なく十分な検討は不能であるが, 致死率, 臓器不全の発生, 手術適応となる合併症の発生などについて, 両群間で著しい相違は指摘し得なかった。

細菌培養結果について表2に示す。入院後1週間までの細菌培養結果からは, 比較的早期から *Candida albicans*, *Klebsiella* が複数症例で検出されていた。中後期には *MRSA*, *Pseudomonas aeruginosa* の陽性が見られるようになっていた。第1週に培養陰性が持続したのは5例で, 2週間持続した症例が3例あった。いずれも IPM/CS 初期投与群であった。

抗生剤の使用状況について図1に示す。他剤初期投与群では2例で初期投与薬剤の耐性菌が検出されて, 3例とも1週間前後で IPM/CS に変更されていた。IPM/CS 初期投与群では耐性菌が検出されて感受性薬剤に変更された1例を除いて, 全例で2週間の継続投与がされていた。そのうちの2例には耐性菌が検出されていたが, 臨床所見の改善傾向を理由に投与が継続されていた。

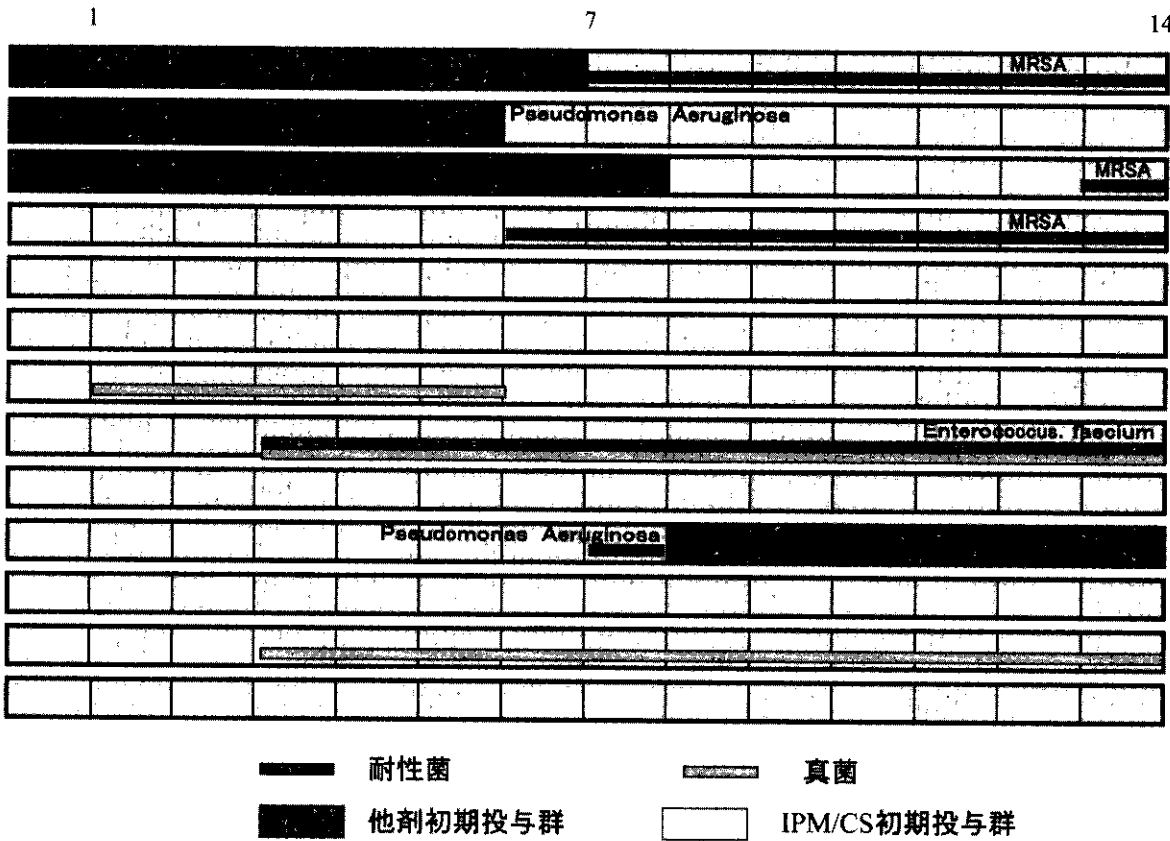


図 1. 抗生剤の使用状況

考 察

感染性膵壊死部から分離同定される細菌は腸内のグラム陰性桿菌が多く、最も頻度の高いものは多施設から、*E. coli* と報告され^{1,2)}、このなかで1966年から1987年までの、1100症例の文献的検討による高頻度の陽性細菌は *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterococci*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Enterobacter* と報告されている³⁾。さらに1996年には *Candida albicans* を重要視する報告がされている³⁾。我々の細菌培養結果も最近の知見としての *Candida albicans* の重要性を含めて、これらの既報告と概ね合致していた。

一方、抗生剤の局所移行性については、膵液移行性の極めて良好なものとして pefloxacin, ofloxacin が挙げられる^{4,5)}。また膵組織への移行性の良好なものとして ciprofloxacin, ofloxacin, imipenem が示され、これらは第3世代セフェムやアミノグリコシドよりも有利であると報告されている⁶⁾。

実際のヒト膵炎症例に対する臨床的有効性の検討においては、Pederzoli らが⁷⁾、急性壊死性膵炎に対する IPM/CS 投与群と無投与群の比較検討で、IPM/CS 群は有意に感染性合併症が少なかったと報告した。しかしながら、致死率は改善しなかったとしている。Sainio らは⁸⁾、アルコール性急性壊死性膵炎に対する cefuroxime 投与群と無投与群の比較検討で、cefuroxime 投与群の有意な致死率の減少と細菌培養陽性率の低値を報告している。このような報告を踏まえて、当センターでは重症急性膵炎症例に IPM/CS を初期投与抗生剤とするプロトコールを作成し治療している。プロトコール作成前の他剤初期投与群が1週間前後で変更初期投与抗生剤をされていたのに対して、IPM/CS 初期投与群では3例に

耐性菌の出現をみるも，臨床経過から1例を除いて全例で投与が継続され2週間投与となっていた。症例が少なく今回の検討から何かを結論づけるのは不可能であるが，IPM/CS初期投与群に死亡例はなく，過去の検討からも，重症急性膵炎症例に対する予防的投与においてIPM/CSは初期投与抗生剤として合理的と考えている。

参 考 文 献

- 1) Beger HG, Bittner R, Block S, et al. Bacterial contamination of pancreatic necrosis : a prospective clinical study. *Gastroenterology* 1986 ; 91 : 433-8.
- 2) Gerzof SG, Banks PA, Robbins AH, et al. Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography-guided aspiration. *Gastroenterology* 1987 ; 93 : 1315-20.
- 3) Farkas G, Marton J, Mandi Y, et al. Surgical strategy and management of infected pancreatic necrosis. *Br J Surg* 1996 ; 83 : 930-3.
- 4) Malmborg AS, Brattstrom C, Tyden G. Penetration of pefloxacin into human allograft pancreatic juice. *J Antimicrob Chemother* 1990 ; 25 : 393-7.
- 5) Brattstrom C, Malmborg AS, Tyden G. Penetration of ciprofloxacin and ofloxacin into human allograft pancreatic juice. *J Antimicrob Chemother* 1988 ; 22 : 213-9.
- 6) Büchler M, Malfetherheimer P, Frieb H, et al. Human pancreatic tissue concentration of bacterial antibiotics. *Gastroenterology* 1992 ; 103 : 1902-8.
- 7) Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, et al. A randomized, multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet* 1993 ; 176 : 480-3.
- 8) Sainio V, Kempainen E, Puolakkainen P, et al. Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. *Lancet* 1995 ; 346 : 663-7.

重症急性膵炎に対する新しい集中治療 - interleukin-6 (IL-6) 血中濃度迅速測定, intra-abdominal pressure (IAP) monitoring, 及び selective digestive decontamination (SDD) の有用性 -

研究報告者 平 澤 博 之

千葉大学救急医学

共同研究者 上 野 博 一 北 村 伸 哉

要旨：従来 IL-6 等, 各種 cytokine を real time に測定することができなかったが最近, 化学発光酵素免疫法による IL-6 血中濃度の迅速測定が可能となった。一方当科で経験した重症急性膵炎症例における臓器不全発症に関する IL-6 血中濃度の critical level は 400pg/mL であった。したがって従来の重症急性膵炎の診断基準を満たすものに加え, 診断基準を満たすには至らないが迅速測定にて IL-6 が 400pg/mL 以上の場合は重症化の危険性が高く, CHDF の開始を考慮すべきである。また abdominal compartment syndrome の重症急性膵炎の病態に対する関与につき検討した。Intra-abdominal pressure (IAP) が高値を示す症例も認められたが, 病態の改善とともに低下した。IAP は bedside で簡単に測定でき管理上有用な monitoring であると考えられた。SDD 施行例では非施行例に比し感染性膵合併症の発症を低く抑えることができ, 発症早期より SDD を併用すべきと考えられた。

はじめに

我々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¹⁾。重症急性膵炎の病態にて重要な役割を担っている humoral mediator 対策として持続的血液濾過透析 (CHDF) を積極的に施行し, それを重症急性膵炎に対する集中治療の中心と位置付けてきた^{2,3)}。一昨年の本研究において重症急性膵炎に対する CHDF の開始基準につき検討し⁴⁾, さらに昨年の本研究においては重症急性膵炎における humoral mediator 血中濃度からみた CHDF の有効性につき検討した⁵⁾。これらの結果をふまえた上でこれまで, 厚生労働省重症急性膵炎診断を満たす症例を当科における重症急性膵炎に対する CHDF の開始基準とし, CHDF を施行してきた。Interleukin-6 (IL-6) 等, 重症急性膵炎の病態に大きく関与する各種 humoral mediator を従来 real time に測定することができなかった⁶⁾ が最近, 化学発光酵素免疫測定法 (chemiluminescent enzyme immunoassay ; CLEIA) による IL-6 血中濃度の迅速測定が可能となり^{6,7)}, 当院でも平成12年4月以降に同システムを導入した。今回, 重症急性膵炎に対する IL-6 血中濃度の迅速測定の有用性につき検討し, さらに重症急性膵炎に対する CHDF の開始基準につき再検討した。一方, 最近注目されている病態概念である abdominal compartment syndrome (ACS) は重症急性膵炎の病態に関しても大きく関与するとされる⁸⁾。そこで

ACSの指標としてのintra-abdominal pressure (IAP) monitoring¹¹⁾の重症急性膵炎の病態における有用性についても検討した。さらに重症急性膵炎の後期合併症として、しばしば致命的経過をとる感染性膵合併症の原因と考えられるbacterial translocation (BT) 防止対策としてselective digestive decontamination (SDD)を施行してきた¹²⁾。BT 予防対策としてのSDDの有用性につき、昨年に引き続き検討した。

当科における重症急性膵炎に対する治療の基本方針

当科における重症急性膵炎に対する治療の基本方針は¹¹⁾、以下のごとくである。厚生労働省研究班の重症急性膵炎診断基準を開始基準として、既報の方法によりCHDFを施行する¹¹⁾。そしてtotal parenteral nutrition (TPN)による栄養管理を行う。SDDは基本的にICU入室時より施行する。1995年1月より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glutamineを加え、経鼻胃管より1日3回に分け投与した。1996年10月以降、抗生剤、抗菌剤をvancomycin, polymyxin B, amphotericin Bに変更し、glutamineとdietary fiberを加えて投与することとしている。また臨床的に膵及びその周囲の感染の合併が疑われる症例は超音波ガイド下に穿刺吸引し、培養、感染と診断された症例に対しては外科的処置を追加する。以上の基本方針のもとに、以下の検討を行った。

検 討 項 目

検討1.

1995年1月から2000年6月までに当施設に入院した重症急性膵炎症24例を対象とした。これら24例における臓器不全合併に関するriskにつき、ICU入室時のIL-6血中濃度、acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score¹³⁾、厚生労働省特定疾患難治性膵疾患調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)¹²⁾及びICU入室までの日数の各指標によりreceiver operating characteristic (ROC) analysisを用いて検討した。これらのうち、いずれの指標が最も有用

表1. 当科におけるSDD

SDD #1 1995.1~1996.9 antibiotics + glutamine		SDD #2 1996.10~ antibiotics + glutamine + dietary fiber	
Kanamycin sulfate	750mg/day	Arbekacin	150 mg/day
Metronidazole	750mg/day	(or Vancomycin	1500 mg/day)
Amphotericin B	300mg/day	Polymyxin B	250万単位/day
		Amphotericin B	300 mg/day
L-glutamine (Marzulene-S [®])	1980mg/day	L-glutamine (Marzulene-S [®])	1980 mg/day
		Dietary fiber (polydextrose)	5 g/day

な指標であるかを検討し、またその critical level についてもあわせて検討した。

検討 2.

検討 1. の結果をふまえ、重症急性膵炎に対する CHDF の開始基準につき、再検討した。さらに重症急性膵炎に対する持続的血液濾過透析 (CHDF) の開始における CLEIA 法による IL-6 血中濃度の迅速測定の有用性につき検討した。

検討 3.

平成12年4月以降、当ICUに入室した重症急性膵炎症例のうち経過中IAPを測定しえた症例におけるIAPの推移を検討し、重症急性膵炎の病態におけるACSの関与、及びIAP monitoringの有用性につき検討した。

検討 4.

1995年以前の重症急性膵炎症例を含むSDD非施行症例とSDD施行症例とを比較し、感染性臓合併症の発症率よりSDDの有用性につき検討した。さらに両群における救命率についてもあわせて検討した。

結 果

検討 1.

図1に重症急性膵炎の臓器不全合併に関するIL-6、ICU入室時APACHE II score、重症度 score 及びICU入室までの日数の各指標によるROC curveを示す。これらの中でIL-6血中濃度が最も良い指標と

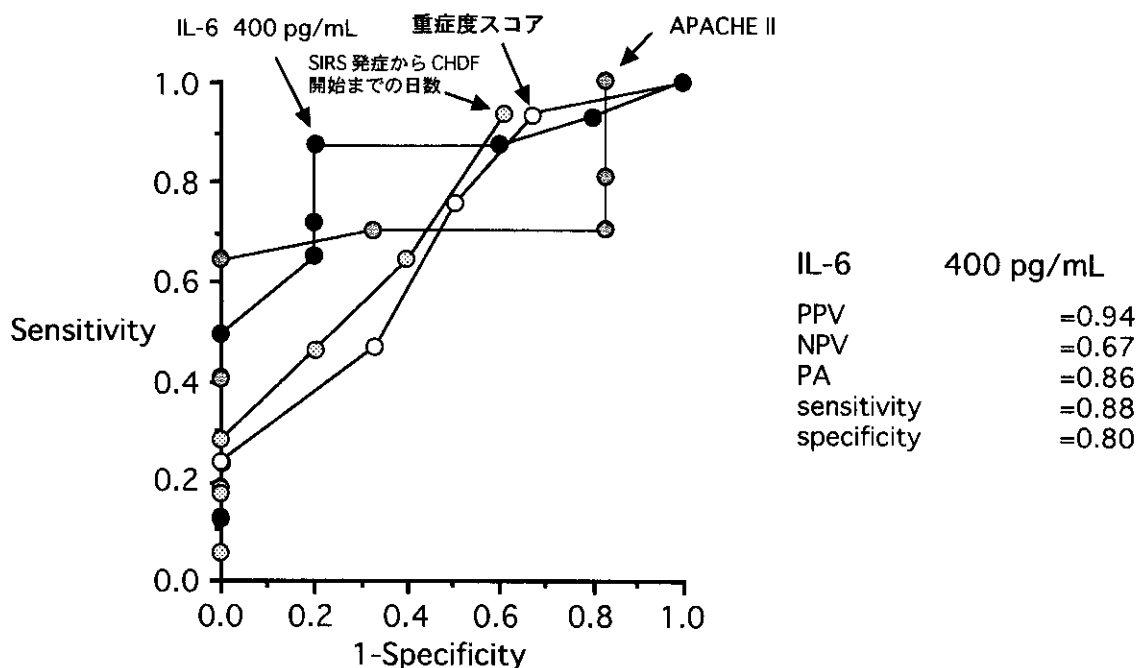


図1. 重症急性膵炎の臓器不全合併に関する各種重症度評価法の Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve

なると思われ、また臓器不全発症に関する IL-6 の critical level は 400pg/mL と考えられた。さらに、この IL-6 血中濃度 400pg/mL を critical level として臨床経過を比較したものが表 2 である。対象は臓器不全非合併群で、いずれも SIRS 発症から 3 日以内に ICU に紹介され、CHDF を開始した症例である。入室時 IL-6 血中濃度が 400pg/mL 未満の症例は、合併臓器不全数が 0.2 と、400 以上の症例の合併臓器不全数 1.0 に比し、有意に低く抑えることができた。

検討 2.

検討 1. の結果より、従来の重症急性膵炎の診断基準を満たす症例に加え、来院時に重症急性膵炎の診断基準は満たすには至らないが迅速測定法を用い、IL-6 血中濃度が 400pg/mL 以上を示す症例に対しても CHDF を施行すべきと考え、これを重症急性膵炎に対する CHDF の適応基準として検討を行った。平成 12 年 4 月以降、迅速測定システムを用いて IL-6 血中濃度を測定し CHDF の適応決定した重症急性膵炎症例 5 例を呈示する (表 3)。5 例とも IL-6 血中濃度はほぼ 400 を越えており、5 例全例に対し直ちに CHDF を開始した。また結果的にはこれら全ての症例が重症急性膵炎の診断基準を満たしていた。CHDF については IL-6 血中濃度が迅速測定にて 100 前後に低下するまで続行した。多臓器不全 (MOF)

表 2. ICU 入室時臓器不全非合併群における CHDF 開始時 IL-6 < 400pg/mL 群および IL-6 ≥ 400pg/mL 群の臨床経過の比較

	IL-6 < 400pg/mL (n=6)	IL-6 ≥ 400pg/mL (n=7)	p value
年齢 (年)	50 ± 12.1	57 ± 15.0	NS
男女比	4/2	4/3	NS
SIRS 発症から ICU 入室まで (日)	1.8 ± 1.3	1.1 ± 0.7	NS
ICU 入室時 IL-6 血中濃度 (pg/mL)	217 ± 157	662 ± 287	p < 0.01
CHDF 施行期間 (日)	9.2 ± 8.8	13.3 ± 8.2	NS
ICU 滞在期間 (日)	11.8 ± 8.0	29.1 ± 18.1	NS
ICU 滞在中の臓器不全合併数	0.2 ± 0.4	1.0 ± 0.6	p < 0.05
ICU 滞在中の MOF 合併例 (率)	0 (0%)	1 (14%)	NS
救命例 (率)	6 (100%)	7 (100%)	NS

表 3. IL-6 血中濃度迅速測定システムを用いて IL-6 血中濃度を測定した重症急性膵炎 5 例

症例	年齢 / 性別	入室時 IL-6 (pg/mL)	重症急性膵炎 診断基準	重症度 score	入室時 不全臓器	経過中合併 不全臓器	CHDF 施行 期間 (日)	CHDF 終了時 IL-6 (pg/mL)	ICU 滞在 期間 (日)	転帰
1	62 / 男	3600	+	11	腎	腎	14	180	20	生
2	71 / 女	390	+	9	-	-	6	160	14	生
3	39 / 男	440	+	6	-	-	4	73	9	生
4	65 / 女	590	+	7	-	肺	9	110	15	生
5	39 / 男	500	+	4	-	-	7	92	10	生

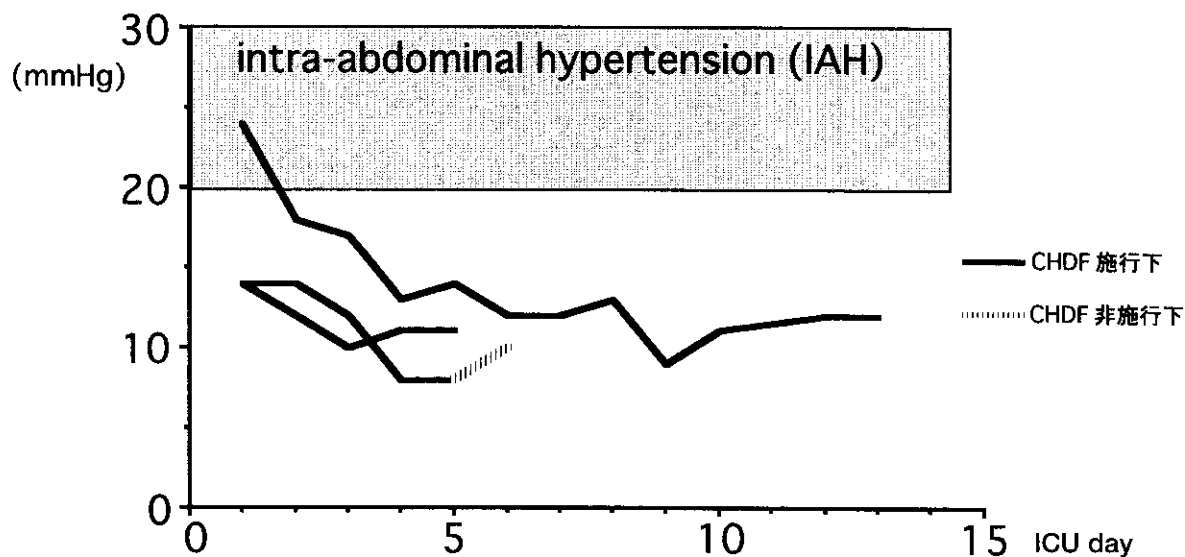


図2. 重症急性膵炎3症例におけるIAPの推移

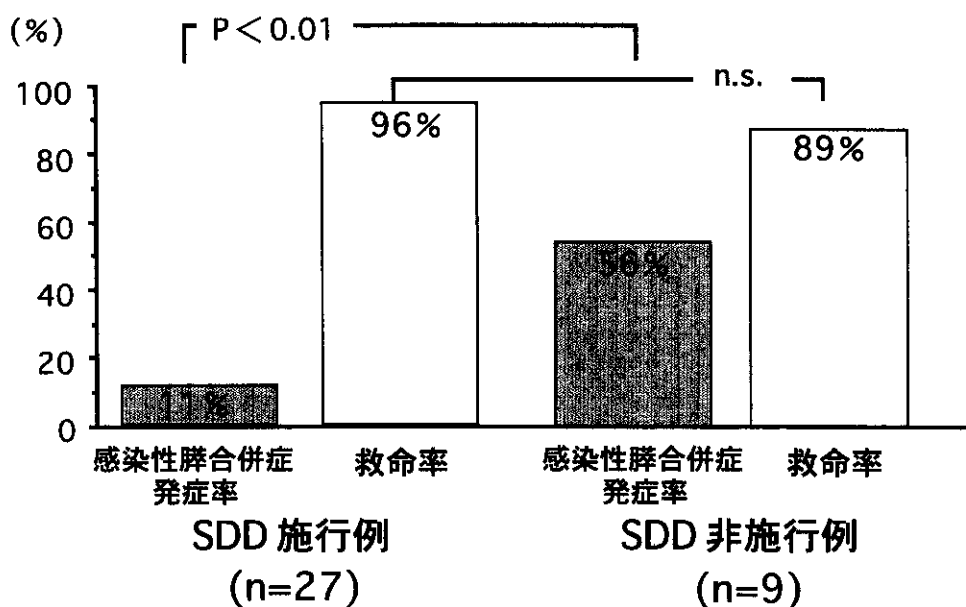


図3. SDD 施行例及び非施行例における感染性膵合併症発症率と救命率の比較

に進展することなく全例を救命しえた。

検討3.

重症急性膵炎症例3例におけるIAPの推移を示す(図2)。1例において20以上のintra-abdominal hypertension (IAH)を認めた。しかし、いずれの症例においてもCHDFを中心とする集中治療による病態の改善とともにIAPは低下傾向を示し、open abdomen managementを要する症例は認められなかった。

検討 4.

SDD 施行及び非施行例における感染性臓合併症の発症率は各々 11%, 56% であり, SDD 施行例で有意に感染性臓合併症の発症率を低く抑えることができ, SDD の有用性が確認された。

また救命率については各々 96%, 89% であり, SDD 施行例において救命率がより高い傾向にあった (図 3)。

症 例 呈 示

最後に IL-6 血中濃度迅速測定及び IAP monitoring が治療上有用であった症例を呈示する (図 4)。腎不全合併重症急性膵炎の診断にて入院, 直ちに CHDF を開始した。また入室時より SDD を施行した。入院時 IL-6 血中濃度は 3,600pg/mL と高値を示したが CHDF 開始後低下し, 病態も改善傾向を示した。また IAP は入院時 24 と高値を示し, 腎不全及び呼吸障害については ACS による病態の関与も疑われた。しかしその後 IAP が低下傾向を示したにも拘らず, 腎不全及び呼吸障害が遷延した。したがって, こ

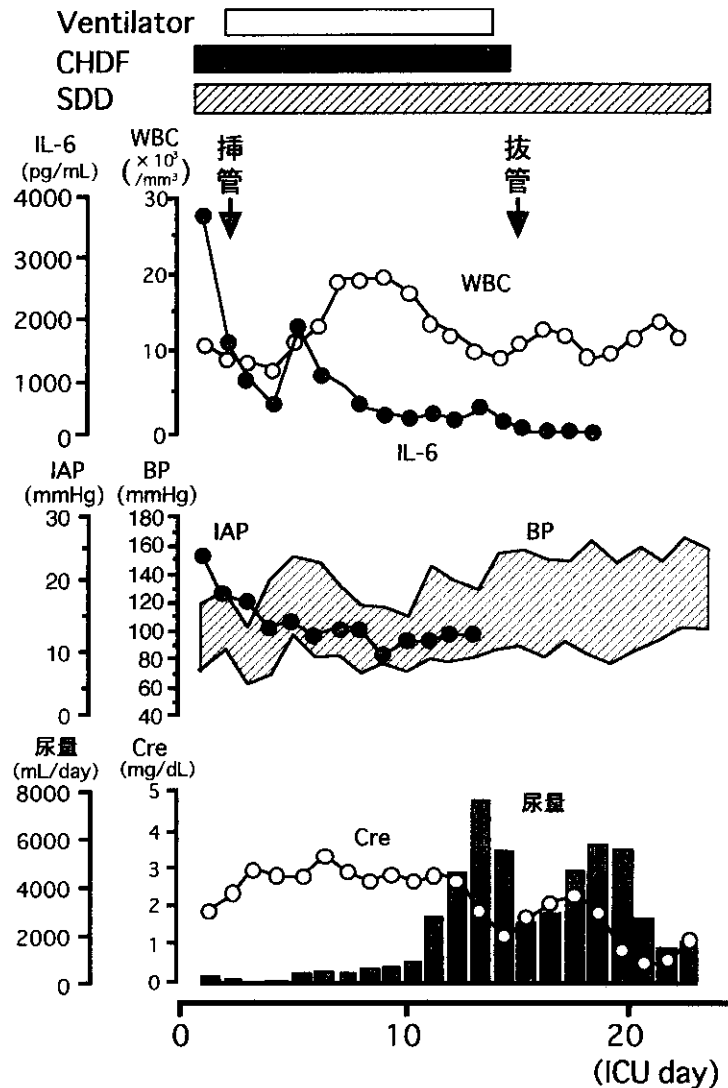


図 4. 62歳 男性 臨床経過

れら病態には ACS ではなく humoral mediator による関与が大きいと考えられ、その判断の一助として経時的に測定した IAP の monitoring が有用であった。第14 ICU 病日 CHDF より離脱、新たな臓器不全を合併することなく救命しえた。

考 察

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 SIRS の重症化及びそれに基づく全身の細胞機能障害による臓器不全としてとらえ、humoral mediator 対策として CHDF を積極的に施行し、それを重症急性膵炎に対する集中治療の中心と位置付けてきた¹⁻³⁾。我々は過去10年間に30例の重症急性膵炎症例を経験し、30例中28例(93.3%)を救命し³⁾、全国平均以上の成績を残してきた。また昨年度の研究では humoral mediator からみた重症急性膵炎に対する CHDF の有効性について検討したが、humoral mediator がその病態に大きく関与することが確認された。CHDF はこれら humoral mediator の除去手段として極めて有効であり¹³⁾、また CHDF の早期導入が重症急性膵炎症例における MOF の予防、さらには救命率の改善につながることを示唆された⁵⁾。

今回、重症急性膵炎症例の臓器不全合併に関する risk につき、ICU 入室時の IL-6 血中濃度、APACHE II score、重症度スコア及び ICU 入室までの日数の各指標により検討したが、IL-6 血中濃度が最も良い指標となると思われ、また臓器不全発症に関する IL-6 血中濃度の critical level は 400pg/mL であった。さらに、この IL-6 血中濃度 400pg/mL を critical level として臓器不全非合併症例における臨床経過につき検討したが、入室時 IL-6 血中濃度が 400pg/mL 未満の症例は、400pg/mL 以上の症例に比し、合併臓器不全数を有意に低く抑えることができ、IL-6 血中濃度 400pg/mL を開始基準とする重症急性膵炎に対する CHDF は臨床的に有効であると考えられた。重症急性膵炎に対する対策として、重症急性膵炎の発症早期より持続的に産生され続けている humoral mediator を持続的に除去することが必要であり、そのためには臓器不全を合併していない症例に対しても積極的に CHDF を施行すべきである¹⁴⁾と考えられる。そのタイミングとしては humoral mediator 血中濃度が高値を示す場合が適当と考えられる²⁾が、cytokine をはじめとする mediator を real time に測定することは従来難しかった。我々も IL-6 等の各種 cytokine を enzyme amplified sensitivity immunoassay (EASIA) 法により測定してきたが、その測定には 4-8 時間程度を要した。したがって当施設においても、これまで厚生労働省研究班の重症急性膵炎診断時を CHDF の開始基準とし¹⁴⁾、CHDF を施行してきた。しかし最近、CLEIA 法により IL-6 血中濃度を 30 分程度で測定しうる迅速測定法が開発され^{6,7)}、当施設においても 2000 年 4 月より本迅速測定システムを導入した。IL-6 血中濃度は重症急性膵炎の重症度の指標としてすぐれた指標であるとの報告もなされており¹⁵⁾、本システムを用いた IL-6 血中濃度迅速測定は治療上、非常に有用であると考えられる。検討 1. の結果をふまえた上で、従来の重症急性膵炎の診断基準を満たす症例に加え、来院時に重症急性膵炎の診断基準を満たすには至らないが迅速測定法を用い、IL-6 血中濃度が 400pg/mL 以上を示す症例に対しても CHDF を施行すべきと考え、現在、これを当科における重症急性膵炎に対する CHDF の適応基準としている。本 CLEIA 法にて IL-6 血中濃度を real time に測定することにより、重症急性膵炎に対する CHDF の開始時期を IL-6 血中濃度より scientific に決定することが可能となった。

以上より、重症急性膵炎における IL-6 血中濃度迅速測定の有用性は以下のごとくまとめられる。すなわち 1) 当科における重症急性膵炎に対する CHDF の適応基準を満たす症例に対し、CHDF を機を逸することなく開始できること、2) IL-6 血中濃度の変化より病態の推移を real time に把握できること、3)

重症急性膵炎に対する治療効果を客観的に評価でき、CHDFの中止時期を客観的に決定できること等である。

次に重症急性膵炎の病態におけるACSの関与につき考察する。ACSとはIAPの上昇(intra-abdominal hypertension; IAH)により腹腔内臓器の機能障害にはじまり、全身性に様々な症状を引き起こす症候群であり、最近注目を集めている病態である¹⁶⁻¹⁸⁾。IAHによる血管の圧迫、横隔膜挙上、臓器の直接圧迫等により様々な臓器障害や症状を発症する、というのがその病態生理である。IAHのもとでは腎機能低下、呼吸不全等が発症することが以前より知られていたが、腸管粘膜の血流の低下に伴うmucosal permeabilityの亢進によりBTが発症するとの報告もなされている^{16,17)}。重症急性膵炎の病態においてもACSが大きく関与するとされ⁸⁾、当科で経験した重症急性膵炎症例におけるACSの関与につき検討した。ACSに対する対策を考えるにあたってはまずIAPをmonitoringすることが重要である¹⁶⁻¹⁸⁾。IAPの測定については侵襲が少なくbedsideで簡便に測定でき、かつIAPをよく反映すると報告されている膀胱内圧で代用している^{9,16,17)}。我々はIAP20mmHg以上のIAH症例^{18,19)}に対してはopen abdomen managementも考慮すべき^{18,20)}と考え、それを念頭においた上で治療にあたっている。重症急性膵炎3症例におけるIAPの推移につき検討したが、1例において20以上のIAHを認め、本症例における腎不全及び呼吸障害についてはACSによる病態の関与¹⁸⁾も疑われた。しかしその後IAPが低下傾向を示したにも拘らず、腎不全及び呼吸障害が遷延した。したがって、これら病態にはACSではなくhumoral mediatorによる関与が大きいと考えられ、その判断の一助として経時的に測定したIAPのmonitoringが有用であった。いずれの症例においてもCHDFを中心とする集中治療による病態の改善とともにIAPは低下傾向を示し、open abdomen managementを要する症例は認められなかった。

CHDFによるIAP低下の機序については以下のごとく考えている。CHDF施行により水分管理をnegative balanceにすること、また持続的に施行されるが故に腸管の浮腫をはじめとする間質からの水分除去において有利であること²¹⁾がIAPの低下につながると考えられた。またCHDFによりhumoral mediatorを除去すること¹⁵⁾で、膵自体の炎症及び腸管等での炎症を軽減させることとなり、IAP低下につながると考えられた。今後症例を重ね、重症急性膵炎の病態におけるACSの関与につきさらに検討したい。

最後に重症急性膵炎のBT予防策としてのSDDの有用性につき検討した。重症急性膵炎において壊死に陥った膵が感染を合併すると現在においても手術適応である²²⁾が、その壊死に陥った膵の感染の機序も従来いわれていたごとく膵管を介しての逆行性の感染ではなく、腸管内細菌が腸管粘膜を通過し、全身に拡がってしまうというBTであることが判明してきた²³⁾。そしてこのBT対策として特にグラム陰性桿菌をターゲットにし、非吸収性の抗生物質を経腸的に投与し、腸内細菌を殺菌するSDDが施行され、重症急性膵炎においてもその有効性が確認されている^{24,25)}。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、当施設においては96年10月より抗生剤をvancomycin, polymyxin B及びamphotericin Bの3剤に変更した。またこれら腸管粘膜非吸収性の抗生物質の他に、腸管粘膜を物理的に刺激しその構造を保とうとする目的でdietary fiberを加えていること、さらにenterocyteの最も重要な栄養素であるglutamineを添加し、これを当施設におけるSDD処方としている¹⁰⁾。今回の検討においてSDD施行例及び非施行例間で救命率に有意差がなかったものの、SDD施行例ではSDD非施行例に比し、有意に感染性膵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

1. 従来の重症急性膵炎の診断基準を満たす症例に加え、重症急性膵炎の診断基準を満たすには至らないが迅速測定にて IL-6 血中濃度が 400pg/mL 以上を示す症例は重症化の危険性が高く、CHDF の開始を考慮すべきである。
2. 平成12年4月以降に当科に入院した重症急性膵炎症例5例に対し、IL-6血中濃度迅速測定システムを用いて CHDF の適応を決定し、施行した。
3. 重症急性膵炎の病態生理上、重要な意味を持つと考えられる ACS の発症も考慮し、IAP を治療経過中に測定すべきである。
4. SDD 施行例及び非施行例における感染性膵合併症の発症率は各々 11%、56%、また救命率は各々 96%、89%であった。SDD の施行により有意に感染性膵合併症の発症を抑えることができ、その有用性が示唆された。

文 献

- 1) 平澤博之, 北村伸哉, 貞広智仁. 重症急性膵炎に対する特殊治療, 血液浄化法, 外科治療 1999; 80: 178-82.
- 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を選ぶか? 持続的血液濾過透析 (CHDF). 集中治療 1999; 11: 1132-7.
- 3) 北村伸哉, 平澤博之, 織田成人, 他. 重症急性膵炎に対する血液浄化法. ICU と CCU 2000; 24: 655-64.
- 4) 平澤博之, 北村伸哉, 貞広智仁. 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) 平澤博之, 北村伸哉, 上野博一. 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. 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11年度研究報告書, 2000: 162-70.
- 6) 望月規央, 奥田 勲, 青木貞男, 他. 急性炎症マーカーとしての血中 IL-6測定の評価検討 臨床検査 2001; 45: 107-10.
- 7) 竹村正雄, 清島 満, 齊藤邦明, 他. 化学発光法による高感度 interleukin-6測定について. 医学と薬学 1996; 36: 1071-6.
- 8) Cheatham ML. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. New Horizon 1999; 7: 96-115.
- 9) 月岡一馬. Intraabdominal pressure monitoring の実際—どの測定法が最も実際的か—. 救急・集中治療 2001; 13: 159-64.
- 10) 貞広智仁, 平澤博之, 織田成人, 他. ICU における BT 防止対策としての selective digestive decontamination (SDD) とその問題点. 救急・集中治療 2001; 13: 55-62.
- 11) Knaus WA, Draper EA, Wangner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13: 818-29.
- 12) 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.
- 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) 北村伸哉, 平澤博之, 貞広智仁, 他. 重症急性膵炎に対する血液浄化法の適応. 救急医学 1999; 23: 1603-7
- 15) Berney T, Gasche Y, Robert A, et al. Serum profiles of interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10 in patients with severe and mild acute pancreatitis. Pancreas 1999; 18: 371-7.
- 16) Saggi BH, Sugerman HJ, Ivatury RR, et al. Acute abdominal compartment syndrome in the critically ill. Intensive Care Med 1999; 14: 207-19.
- 17) Wittmann DH, Iskander GA. The compartment syndrome of the abdominal cavity: a state of the art review. Intensive Care Med 2000; 15: 201-20.

- 18) 平澤博之, 織田成人, 志賀英敏, 他. 新しい病態生理に立脚した集中治療— Abdominal critical care の提唱—. 日腹部救急医学会誌 2001 ; 21 : 171-81.
- 19) Ertel W, Oberholzer A, Platz A, et al. Incidence and clinical pattern of the compartment syndrome after “damage-control” laparotomy in 311 patients with severe abdominal and/or pelvic trauma. Crit Care Med 2000 ; 28 : 1747-53.
- 20) Mayberry JC, Goldman RK, Mullins RJ, et al. Surveyed opinion American trauma surgeons on the prevention of the abdominal compartment syndrome. J Trauma 1999 ; 47 : 509-13
- 21) 平澤博之, 菅井桂雄, 織田成人, 他. CHDF の理論と実際 : なぜ持続的血液浄化法なのか, なぜCHDFなのか. 集中治療1996 ; 8 : 1213-20.
- 22) Rau B, Uhl W, Buchler NW, et al. Surgical treatment of infected necrosis. World J Surg 1997 ; 21 : 155-61
- 23) Luiten EJT, Hop WCJ, Lange JF, et al. Controlled clinical trial of selective digestive decontamination for treatment of severe acute pancreatitis. Ann Surg 1995 ; 222 : 57-65.
- 24) Nathens AB, Marshall JC. Selective decontamination of the digestive tract in surgical patients. Arch Surg 1999 ; 134 : 171-6.
- 25) Luiten EJT, Hop WCJ, Lange JF, et al. Differential prognosis of gram-negative versus gram-positive infected and sterile pancreas necrosis : results of randomized trial in patients with severe acute pancreatitis treated with adjuvant selective decontamination. Clin Infect Dis 1997 ; 25 : 811-6.