

重症急性膵炎による ARDS に対する 体外式肺補助法の研究 — 生命維持法から肺治療法確立への模索 —

研究報告者 岡 元 和 文

熊本大学麻酔科

共同研究者 坂 梨 祐 司 谷 本 宏 成 岡 本 泰 介

田 代 雅 文 敷 虎 山 吉 武 淳

久木田 一 朗 寺 崎 秀 則

要旨：重症急性膵炎の死亡率は極めて高い。死因の多くは ARDS を含む多臓器不全による。本研究では重症急性膵炎による ARDS に対する ECLA 及び ECLHA の役割に関して検討してみた。1965年から2000年までに本院で重症急性膵炎による ARDS に対して ECLA 及び ECLHA を試みた症例はなかった。しかし、膵炎以外の種々の原因による重症呼吸不全及び循環不全に対して施行した ECLA 及び ECLHA の85例のうち31例（36%）を救命した。本結果は、ECLA 及び ECLHA は有用な生命維持手段であることを示し、本院の臨床結果と文献的考察に基づけば、今後、重症急性膵炎による ARDS に対しても積極的に ECLA を試みる価値があると思われた。また、麻酔下でオレイン酸肺水腫を誘発した犬を用い ECLHA 下での肺胞内におけるサイトカインなどの炎症惹起物質除去のための全肺洗浄法の予備研究を行った。

目 的

重症急性膵炎は重症の低酸素血症性呼吸不全、いわゆる、急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome : ARDS）を起こす。ARDS の死亡率は極めて高く、本邦では63%におよぶ¹⁾。ARDS による低酸素血症改善のためには新たな治療戦略の導入が不可欠である。重症急性膵炎による ARDS に対する一酸化窒素（nitric oxide : NO）吸入療法についてはすでに報告した²⁾。そこで、本研究では、究極的な生命維持手段である体外式肺補助法（extracorporeal lung assist : ECLA）及び体外式心肺補助法（extracorporeal lung and heart assist : ECLHA）の役割について検討してみた。

更に、重症急性膵炎では、種々の炎症性サイトカインなどが肺胞内に集積し、この炎症惹起物質が二次的な肺損傷を招く³⁾。いわゆる、“肺炎症反応症候群（pulmonary inflammatory response syndrome : PIRS）”と言われる病態である³⁾。ECLA または ECLHA 下での全肺洗浄法によりこの炎症惹起物質を除去できれば二次的な ARDS の発症を防止できる可能性がある。そこで、ECLHA 下での全肺洗浄法⁴⁾に関する予備研究を麻酔下のオレイン酸肺水腫犬を用い試みた。

対象および方法

対象：1965年から2000年までに本院で重症呼吸不全および重症循環不全に対して施行したECLA及びECLHA症例を後ろ向きに検討した。ECLA及びECLHAの適応は期間中に若干の変更を認めたが、重症呼吸不全では、積極的人工呼吸下でも低酸素血症や高二酸化炭素血症が改善せず悪化傾向を認めた症例で、ECLAまたはECLHA下で肺機能が回復する可能性があるもの、ECLAまたはECLHA下で大量出血や脳出血などの合併症を起こす可能性がない症例を対象とした。また、重症心不全では、原疾患が治療可能で社会復帰が可能な基礎疾患であり、ECLHA下で心機能が回復する可能性があること、薬物療法及び大動脈バルーンポンピングでも心不全が回復せず悪化傾向を認め、ECLHA下で大量出血、脳出血などの合併症を起こす可能性がないものを対象とした。

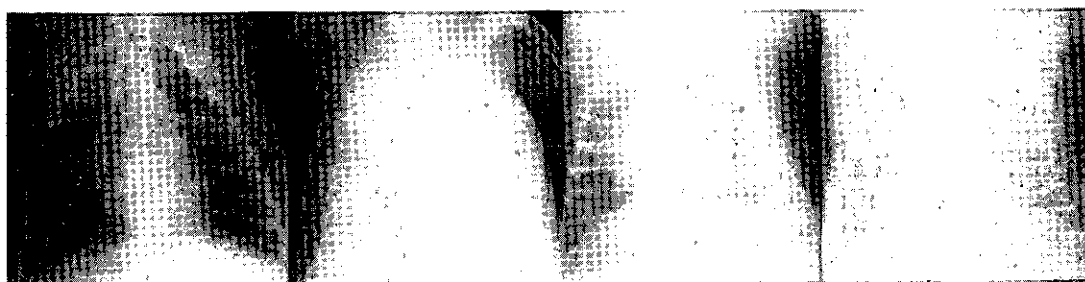
ECLA及びECLHAの方法：時代とともにECLA及びECLHAの方法は進歩した。近年は、出血の危険性がある外傷後や手術後などでは抗凝固薬を節減してECLAまたはECLHAが行えるヘパリン結合膜型人工肺、ヘパリン結合回路およびヘパリン結合脱送血カテーテルを用いた。抗凝固薬はメシル酸ナファモスタットを用い活性凝固時間を130秒前後に維持した。出血の恐れがない呼吸不全では血漿漏出の心配がない二層構造膜型人工肺と通常の回路を用いた。脱送血には遠心ポンプ装置、抗凝固薬にはヘパリンを用い活性凝固時間を200秒前後に維持した。なお、脱送血には遠心ポンプ装置を用い、脱送血カテーテルの挿入は、循環補助が必要なければ静脈・静脈バイパスとし、循環補助が必要であれば静脈・動脈バイパスとした。

全肺洗浄法の予備実験プロトコール：麻酔下で気管内挿管した雑種成犬を用い、ヘパリン投与下で右

正常群



肺傷害群



コントロール (ECLA前) 肺充填中 排液 4時間 排液 12時間

図1. 正常肺及びオレイン酸肺水腫に対する全肺洗浄前、中、後の胸部レントゲン写真

内頸静脈と右内頸動脈に体外循環用のカテーテルを挿入した。ヘパリン結合肺を接続しローラポンプで静脈・動脈バイパスによる体外循環を開始した。体外循環量は開始時100ml/kg/minとし人工肺への酸素吹送量は5ℓ/minとした。正常肺のままECLHA下で気管チューブを介して肺内に乳酸加リンゲル液を充填したもの（正常群）、オレイン酸による肺水腫を起こしECLHA下で気管チューブを介して肺内に乳酸加リンゲル液を充填したもの（肺傷害群）について全肺洗浄法の可能性について検討した（図1）。

結果および考察

ECLA及びECLHAの85例のうち31例（36%）を救命した（図2）。結果は、ECLA及びECLHAは有用な生命維持手段であることを示す。重症急性膵炎によるARDSに対するECLAおよびECLHAの報告はほとんどない。英国のPeekら⁵⁾は重症急性膵炎後に二次的に発症したARDSに対するECLAによる3救命例を報告している。本院のECLAおよびECLHAの臨床結果とPeekら⁵⁾の報告は、今後、重症急性膵炎によるARDSに対しても積極的にECLAまたはECLHAを試みる価値があることを示唆する。

まず、急性膵炎によるARDSに対しては高二酸化炭素血症許容の人工呼吸を行い⁶⁾、持続的呼気終末陽圧で酸素化の改善がない場合にはNO吸入療法を行い²⁾、適応があればECLAまたはECLHAを行う戦略である。

ところで、重症急性膵炎に伴うARDSの発生機序は明確でない。米国・欧州合意会議におけるALI（ARDSを含む）の定義⁷⁾の特徴は“炎症と透過性亢進”にある。原因が外傷であれ敗血症であれ、侵襲に伴い産生されたメディエータなどにより肺は二次的な炎症と透過性亢進を起こす（これがARDS

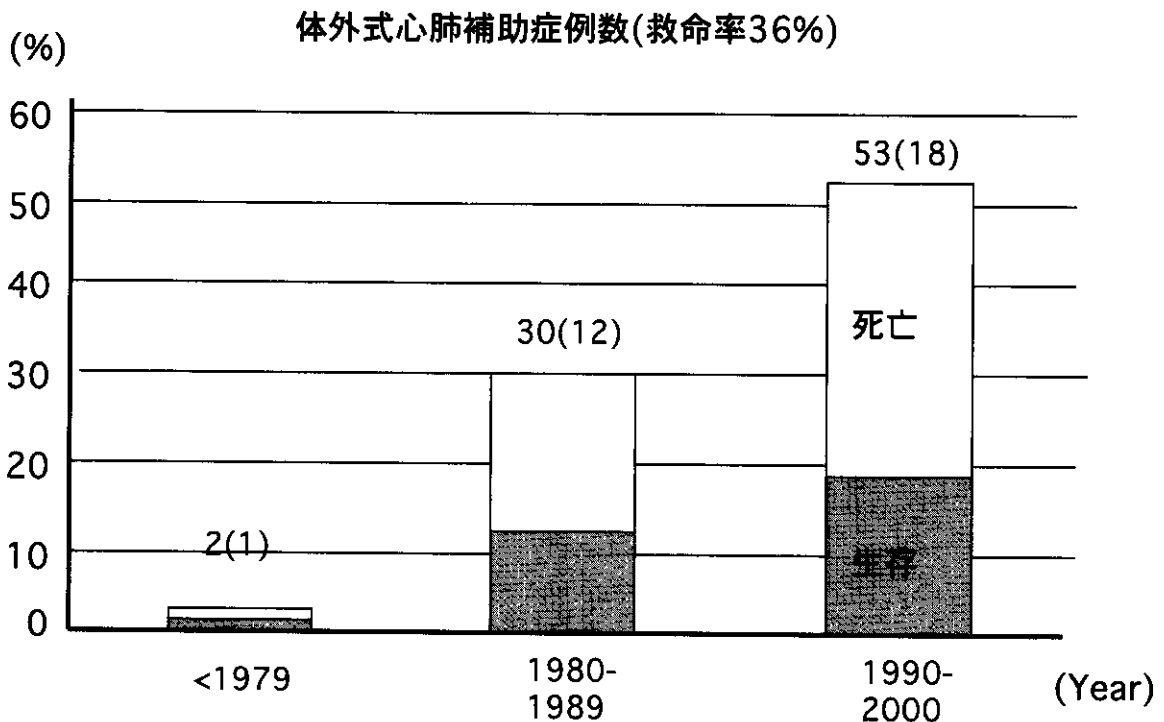


図2. 重症呼吸不全及び心不全に対するECLAまたはECLHAの効果

と思われる)³⁾。しかし、この二次的な炎症反応と透過性亢進反応は肺に限定された反応ではない。侵襲に伴い全ての生体組織は程度の差はあれ二次的な炎症反応と透過性亢進反応を起こす³⁾。

そこで、著者はARDSを肺における二次的な炎症と透過性亢進による病態と考えれば、SIRSの名称にならい、ARDSを“肺炎症反応症候群 pulmonary inflammatory response syndrome (PIRS)”と呼称することを提案した³⁾。この呼称がより明確にARDSの病態を示した名称ではなかろうか。SIRSで肝臓、腎臓、心血管、消化器、脳神経の二次的な炎症反応がそれぞれ観察されたら、肝臓は“肝炎症反応症候群 hepatic inflammatory response syndrome (HIRS)”，腎臓は“腎炎症反応症候群 renal inflammatory response syndrome (RIRS)”，心血管は“心血管炎症反応症候群 circulatory inflammatory response syndrome (CIRS)”，消化器は“消化器炎症反応症候群 digestive inflammatory response syndrome (DIRS)”，脳神経は“脳神経炎症反応症候群 neurologic inflammatory response syndrome (NIRS)”と呼称することを提案した³⁾。

もし、重症肺炎下でのARDSの発症に二次的な臓器傷害性高サイトカインが関与しているのであればECLAまたはECLHA下で肺胞内を洗浄する全肺洗浄法の導入は二次的なARDSの発症を防止する可能性がある。本予備研究では、正常肺での全肺洗浄法と同じく⁴⁾、オレイン酸肺水腫下でも動物実験で全肺洗浄が可能なることを示唆した。しかし、この方法が重症肺炎による二次的ARDS防止に有用なのか肺炎誘発モデル下でのARDSなどを用い更なる研究が不可欠である。

最近、肺傷害治療薬としてkeratinocyte growth factor (KGF)が注目されている⁵⁾。肺胞はI型とII型上皮細胞からなる。肺胞表面を覆い外的な刺激で傷つき易いI型肺胞細胞を修復するのはII型肺胞細胞である。II型細胞は分裂、増殖し、I型細胞へ分化することでI型細胞を修復する。このII型細胞の増殖を推進するのがKGFである。全肺洗浄法の手技を用い、KGFを効果的に肺胞内に充填できればII型細胞の増殖を推進し、肺傷害を修復できるかも知れない。今後の研究がまたれる領域である。

結 語

本院のECLA及びECLHAの臨床経験と文献的考察に基づけば、今後、重症急性肺炎によるARDSに対しても積極的にECLAを試みる価値があると思われた。また、ECLAまたはECLHA下での全肺洗浄法はARDS、いわゆる肺炎症反応症候群(PIRS)の根本的な予防及び治療手段として今後積極的な研究が必要であると思われた。

参 考 文 献

- 1) 日本呼吸療法医学会呼吸不全実態調査委員会(松川 周, 多治見公高, 氏家良人, 磨田 裕, 妙中信之, 武澤 純, 天羽敬祐, 今泉 均, 岡元和文). 急性呼吸不全実態調査委員会報告. 人工呼吸 1997; 14: 55-63.
- 2) 岡元和文, 久木田一朗, 濱口正道, 本山 剛. 重症急性肺炎によるARDSに対する一酸化窒素(NO)吸入療法に関する研究. 厚生省特定疾患重点研究事業重症急性肺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: 179-81.
- 3) 岡元和文. あいまいな病“ALI/ARDS”. ICUとCCU 1999; 23: 805-12.
- 4) Sakanashi Y, Tanimoto H, Okamoto T, Tashiro M, Ao H, Terasaki H. Total and prolonged filling of the lungs with Ringer's solution under extracorporeal lung assist (ECLA) in dogs. Acta Anaesthesiol Scand 2000; 44: 994-1001.
- 5) Peek GK, White S, Scott ADN, Hall AW, Moore HM, Sosnowski AW, Firmin RK. Severe acute respiratory distress syndrome secondary to acute pancreatitis successfully treated with extracorporeal membrane oxygenation in three

- patients. *Ann Surg* 1998 ; 4 : 572-4.
- 6) Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnea in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990 ; 16 : 372-7.
 - 7) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL. The American-European consensus conference on ARDS : definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 149 : 818-24.
 - 8) Welsh DA, Summer WR, Dobard EP. Keratinocyte growth factor prevents ventilator-induced lung injury in an ex vivo rat model. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 1081-6.

重症急性膵炎における臓器不全および感染症対策

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 相 本 隆 幸
松 下 晃 柳 健 廣 井 信
田 尻 孝

要旨：急性膵炎59例における早期の重症度スコアを検討した。入院時，72時間後の重症度スコア8点未満のものは従来の集中治療のみで軽快した。臓器不全を生じた症例では，膵酵素阻害剤および抗生剤の持続的動脈内注入（動注）に selective decontamination of digestive tract (SDD) 早期経腸栄養（EN），持続的血液濾過透析（CHDF）を併用することで，動注単独群に比して，臓器不全期間を短縮する傾向を示した。また，動注は感染性臓器壊死を防止し，SDD は感染症に対して，その合併率を軽減させるとともに7日目のCRPで示される炎症反応を有意に低下させた（ $p<0.05$ ）。以上のように，重症急性膵炎における臓器不全および感染症に対しては，動注，SDD，EN，CHDFなどの特殊療法の併用が有効であると思われた。

はじめに

急性膵炎は良性疾患でありながら重症化すると死亡率30%という治療に難渋する重要な疾患である。重症化の原因としては，早期の呼吸不全，循環不全，肝不全，腎不全などの臓器不全，後期の膵膿瘍，敗血症などの感染症が挙げられ，死亡率の改善にはこれらに対する対策が重要と考えられる¹⁾。当科では，発症早期に重症度を判定し，それに基づいて通常の保存的集中治療のほかに，膵酵素阻害剤および抗生剤の持続的動脈内注入療法（動注），selective decontamination of digestive tract (SDD)，早期経腸栄養（EN），持続的血液濾過透析（CHDF）を施行している。今回，われわれは当科におけるそれらの臓器不全および感染症に対する効果につき検討した。

対象と方法

急性膵炎における重症度スコアの推移

対象は当科において1991年より2000年までに経験した膵炎59例で，入院時および入院72時間における厚生省（当時）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）²⁾による重症度スコアを算定し，その後の臨床経過と比較した。

特殊治療の実際

1) 膵酵素阻害剤および抗生物質の持続動注療法

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4 Fr 血管造影用カテーテルを腹腔

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。

2) Selective decontamination of digestive tract (SDD) および経腸栄養 (EN)

SDDの処方を表1に示す。それぞれを水に溶解し、X線透視下でTreitz靭帯肛門側の上部空腸に留置した8 Fr. EDチューブより1日3回に分けて投与した。また、同チューブより成分栄養 (Elental, 森下・ルセル・味の素) を注入した。

3) 持続的血液濾過透析 (CHDF)

CHDFはhemofilterとしてPANFLO (旭メディカル) を用い、抗凝固剤としてはnafamostat

表1. 特殊療法

腭酵素阻害剤持続動注療法

gabexate mesilate 2000mg/day (24時間持続)

imipenem 0.5g × 2/day

腹腔動脈に留置したカテーテルより、1~5日間持続

Selective decontamination of digestive tract (SDD)

Vancomycin	1.5 g/ day
Polymyxin B	300万単位/ day
Amphotericin B	300 ~ 1200mg/ day
L-glutamine	2.0 g/ day
Dietary fiber	15 g/ day
Biofermine R	3.0 g/ day

ED tube より1日3回に分けて投与

Enteral nutrition (EN)

ED tube よりelemental diet (Elental) + Dietary fiber + 水300 ml (30 ml/hr)

(X線透視下でチューブ先端がTreitz靭帯より肛門側にあることを確認)

表2. 臓器不全の判定

SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) score ≥ 3

呼吸不全 $PaO_2 / FiO_2 < 200 \text{ mm Hg}$ で人工呼吸器を必要とする

心不全 $dopamine > 5 \mu \text{ g / kg} \cdot \text{min}$ 、 $epinephrine$ or $norepinephrine \leq 0.1$

肝不全 $\text{ビリルビン} > 6.0 \text{ mg/dl}$

腎不全 $\text{クレアチニン} > 3.5 \text{ mg/dl}$ または $\text{尿量} < 500 \text{ ml / day}$

神経不全 $\text{Glasgow Coma Score} < 9$

凝固不全 $\text{血小板} < 5 \text{ 万 / mm}^3$

delta SOFA score

= total maximum SOFA score - admission total SOFA score

mesilate を持続注入した。

臓器不全に関する検討

対象は、詳細な臨床的検討が可能であった最近の臓器不全合併例 7 例とした。動注単独群、動注 + CHDF + SDD 群に分類し、臓器不全合併期間につき検討した。臓器不全の定義は sequential organ failure assessment (SOFA)³⁾ score 3 点以上とした。さらに、2臓器以上の臓器不全例を対象とし、臓器不全の進行程度を示す delta SOFA score (total maximum SOFA-admission total SOFA score)⁴⁾ を 2 群間で比較した (表 2)。

SDD の合併感染症に対する効果

SDD の感染予防効果を検討するため、入院時の重症度スコア 4 点以上で感染を合併していなかった症例 12 例を対象とし、SDD 非施行群と施行群に分け、感染合併率および 7 日目の CRP 値を検討した。

統 計

統計学的検討は non-paired Student's t-test を用い、危険率 5 % 以下を有意差ありとした。

結 果

膵炎症例の臨床的特徴および動注症例における重症度スコアの推移

急性膵炎 59 例の臨床的特徴を表 3 に示す。動注を行った膵炎症例の発症原因としてはアルコールが 8 例、ENBD によるものが 1 例であった。

早期重症度スコアからみると、入院時 8 点未満のものは 49 例で動注療法施行したものは 9 例、また入院後 72 時間における検討では 11 例が 8 点以上となっておりそのうち 9 例は動注療法が施行されている。保存的治療が行われた入院時 8 点未満の 49 例、入院後 72 時間の 8 点未満の 48 例は全例悪化することなく軽快していた (図 1)。

表 3. 症例の臨床的特徴

		症 例	
		動注療法施行群 (9例)	保存的軽快群 (50例)
性別	男性	7例	40例
	女性	2例	10例
年齢		50.0 ± 2.4 歳	49.4 ± 17.8 歳
成因	アルコール性	8例	25例
	胆石性	0例	18例
	その他	1例	7例
経口摂取開始病日 (平均)		33.0 日	9.1 日
在院日数 (平均)		90.6 日	24.2 日

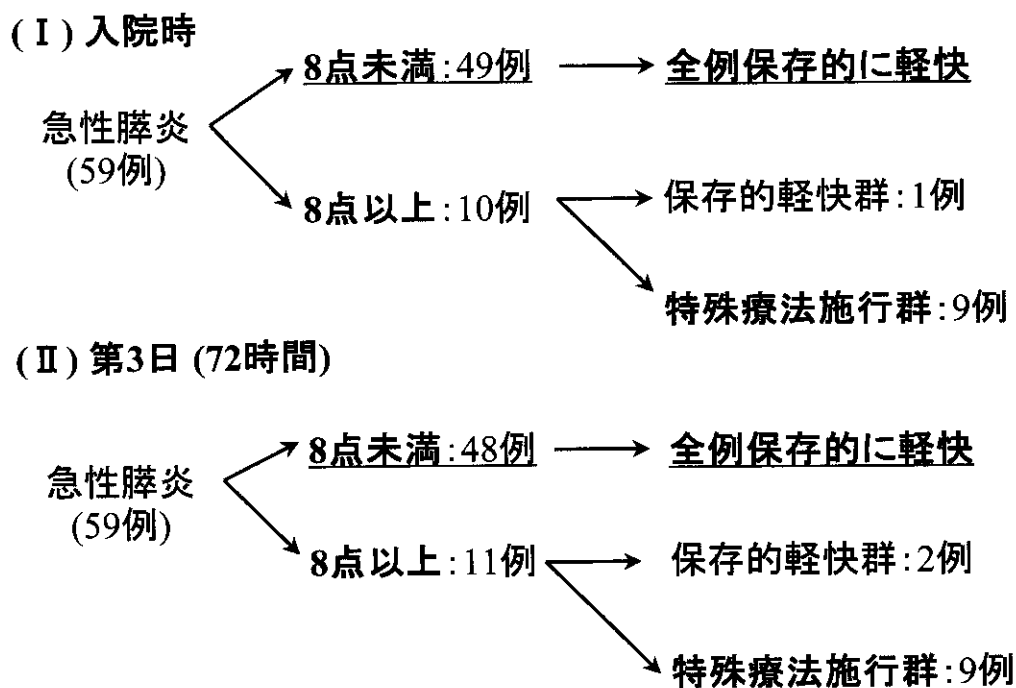


図1. 入院時および72時間後の重症度スコアと臨床経過

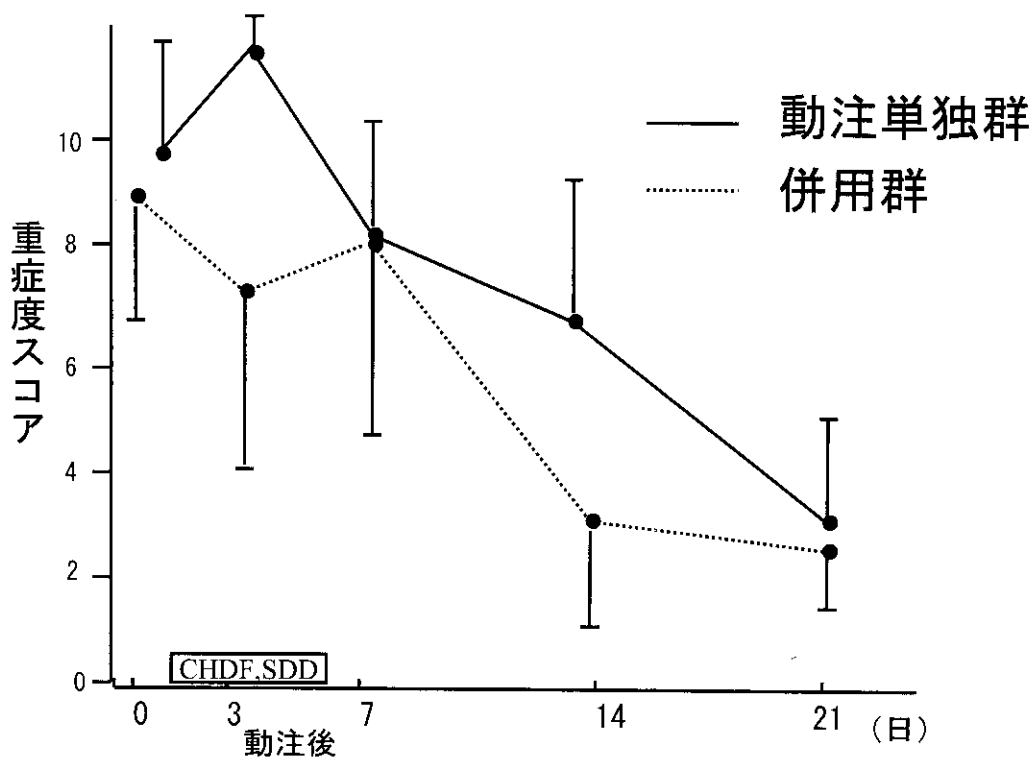


図2. 動注単独群と特殊療法併用群における重症度スコアの推移

9例の動注施行症例のうち6例は動注のみ、3例は動注以外にCHDF、SDD、ENを施行した。動注+他の特殊療法併用群では動注単独群に比し、治療開始後3日目の重症度スコアが低下する傾向が示された。7日目ではほぼ同じスコアとなったが、14日、21日では併用群で重症度スコアの低下が認められた(図2)。

臓器不全に対する効果

臓器不全合併例7例は、入院72時間以内の重症度スコアは7から13点、全例に動注療法が施行され、3例にCHDF、SDDが施行された。不全臓器は肺、腎が6例、3例と多く認められたが、全例救命し得た。臓器不全を認めた期間は、動注単独群(n=4)20.3日に対し、動注+CHDF+SDD施行群(n=3)は11.3日であった。またdelta SOFA scoreは、2臓器以上の臓器不全例の単独群9.5(n=2)に対し、併用療法群4.3(n=3)と低下した。

感染症に対する効果

動注施行症例9例において、動注以外の特殊療法の有無にかかわらず、感染性臓器壊死は発生しなかった。

SDDの感染予防効果の検討では、SDD非施行群での感染合併率80%(n=5)に対し、施行群で43%(n=7)と低下した。また、7日目のCRPはSDD非施行群22.9mg/dlに対し、施行群10.3mg/dlとSDD施行群で有意に低下した(p<0.05)。

考 察

急性膵炎は何らかの原因により膵内で膵酵素が活性化され、膵が自己消化されることにより発症する。そして、活性化された酵素による炎症は膵に浮腫や壊死を引き起こすとともに、膵以外の肺、腎、肝などの遠隔臓器に障害をきたし、重症化する。

重症化した急性膵炎は現在でも約30%という高い死亡率を示す難治性の炎症性疾患であり¹⁾、その主な死因としては、多臓器不全や敗血症が挙げられる。死因となる不全臓器は肺、腎、凝固系などで、これらの発症は比較的早期のものとされている¹⁾。一方、感染症としては、通常は発症後期に発生する膵膿瘍、感染性膵膿瘍、敗血症が問題となることが多い。

重症急性膵炎の合併症、特に早期の合併症を重篤化させないためには、早期の重症度判定が重要であり、重症度に応じた治療が必要である。今回のわれわれの59例の検討から、入院時あるいは72時間後の重症度スコアが8点未満のものは全例動注あるいはCHDFなどの特殊療法を施行することなく通常の集中治療で軽快させることができた。

8点以上の症例が特殊治療の対象となると思われるが、どのような特殊療法が必要かというのは今後の検討が必要であろう。8点未満のものについては動注なしでも軽快したことより重症度スコアからみた適応の絞込みが医療経済的にも必要と考えられる。

感染性臓器壊死は一旦発症すると治療に難渋し、手術以外に有効な治療法がなく、しかも死亡率も高い。今回のわれわれの検討から、動注は感染性臓器壊死の発生を防止することが可能と思われた。

ところで、重症度スコアが高いということは取りも直さず臓器不全の存在を意味する。臓器不全は重症急性膵炎の早期死亡の重要な原因であるが、われわれは以前より重症度スコアの推移からみて、特殊療法として動注のみでは重症度スコアを低下させることができない症例に遭遇していた。動注は膵局所に対しては効果があるが、すでにhumoral mediatorなどによって発生した遠隔臓器の臓器不全に対し

では効果に乏しく、このことが動注後も重症度スコアの上昇する症例の存在する理由であろう。今回の動注単独群と動注+CHDF+SDD群の比較で他の特殊療法が臓器不全を軽減することが示唆された。また、delta SOFAからも臓器不全の悪化を防止していると考えられた。以上のことから局所に対する動注に加え、臓器不全への治療としてCHDFなどの全身の治療が症例により必要と考えられた。CHDFは腎不全対策としてばかりでなく、過剰な水分の体外への除去が可能となることから、肺水腫などによる呼吸不全の対策としてもその治療効果を期待できる⁵⁾。

後期の合併症としては感染症が重要であるが、この原因としては近年 bacterial translocation が注目されており⁶⁾、腸管がその感染源と考えられている。SDDは bacterial translocation を防止することで感染を軽減する目的で施行される⁷⁾が、今回の結果でもSDDは感染合併率を軽減するとともに7日目のCRPを有意に低下させていた。われわれの検討ではSDDの重症急性膵炎の感染合併症に対する予防効果が認められ、重症急性膵炎の炎症反応が軽減された。このことから、感染を予防するためには、SDDを発症早期より施行することが重要であると考えられた。

以上述べたように重症急性膵炎における臓器不全および感染症に対しては、動注、SDD、EN、CHDFなどの特殊療法の併用が症例により有効と考えられた。

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: 難病・重症急性膵炎—診療の手引き— (監修 松野正紀), 東京: 医学図書出版. 1997: 13-7.
- 2) 小川道雄, 広田昌彦, 早川哲夫, 松野正紀, 渡辺伸一郎, 跡見 裕, 大槻 眞, 加嶋 敬, 小泉 勝, 原田英雄, 山本正博, 西森 功. 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 (分科会長 小川道雄) 平成10年度研究報告書. 1999: 19-22.
- 3) Vincent JL, Mendonca A, Cantraine F, et al. Use of SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Crit Care Med 1998; 26: 1793-800.
- 4) Moreno R, Vincent JL, Matos R, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. result of a prospective, multicentre study. Intensive Care Med 1999; 25: 686-96.
- 5) 貞広智仁, 平澤博之, 菅井桂雄, 他. 重症急性膵炎に対する continuous hemodiafiltration (CHDF) および selective digestive decontamination (SDD) の有効性の検討. 日腹部救急医学会誌 1998; 18: 987-94.
- 6) Marotta F, Geng TC, Wu CC, et al. Bacterial translocation in the course of acute pancreatitis: beneficial role of nonabsorbable antibiotics and lactitol enemas. Digestion 1996; 57: 446-52.
- 7) Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, et al. Controlled clinical trial of selective digestive decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. Ann Surg 1995; 222: 57-65.

重症急性膵炎に対する膵酵素阻害剤・抗生物質 持続動注療法下における血中サイトカインの変動

研究報告者 坂 田 育 弘

近畿大学救命救急センター

共同研究者 高 橋 均 北 岸 英 樹

要旨：重症急性膵炎8例（生存6例，死亡2例）に入院直後より膵酵素阻害剤・抗生物質持続動注療法（CRAI）を施行し，その治療効果について血中サイトカインの変動の側面から検討した。CRAI施行中も血中サイトカインの低下は重症急性膵炎急性期には認められず，生存例・死亡例ともに高値を示した。血中サイトカインのコントロールには，CRAI以外の治療法を選択すべきであると考ええる。

目 的

重症急性膵炎の早期治療は重症度の評価と保存的集中治療ならびに特殊治療の組み合わせがその予後を左右する。特に最近では，重症急性膵炎に対する特殊治療の一つとして，膵酵素阻害剤・抗生物質持続動注療法（CRAI）が全国的に選択されている。急性膵炎の重症化の指標として，活性化膵酵素よりも炎症性サイトカインを中心とする humoral mediators が注目されている。今回われわれは，重症急性膵炎8例に対してCRAIを施行し，その治療効果について血中サイトカインの側面から検討したので報告する。

対 象

1999年4月から2000年6月までの期間に近畿大学医学部附属病院救命救急センターに重症急性膵炎で入院し，第1から第5病日にかけてCRAIを施行した8例（生存6例，死亡2例）である。CRAIの方法は，造影CTにて膵病変の壊死部を把握したのち，5 Frenchの血管造影用カテーテルをSeldinger法にて大腿動脈より挿入した。カテーテル先端の留置部位は，炎症が主として膵頭部にみられる場合は総肝動脈，体尾部の場合は脾動脈とした。膵酵素阻害剤はメシル酸ナファモスタット，200mg/日を持続動注した。抗生物質はイミペネム0.5gを1時間かけて1日2回動注した。

測 定 項 目

①TNF- α ，②sTNF-R I，③sTNF-R II，④IL-1 β ，⑤IL-1ra，⑥IL-s 2 R α ，⑦IL-4，⑧IL-6，⑨IL-8，⑩IL-10，⑪IL-18，⑫INF- γ の12項目にわたる各種サイトカインを重症急性膵炎発症後第1，3，5，7，14病日に測定した。

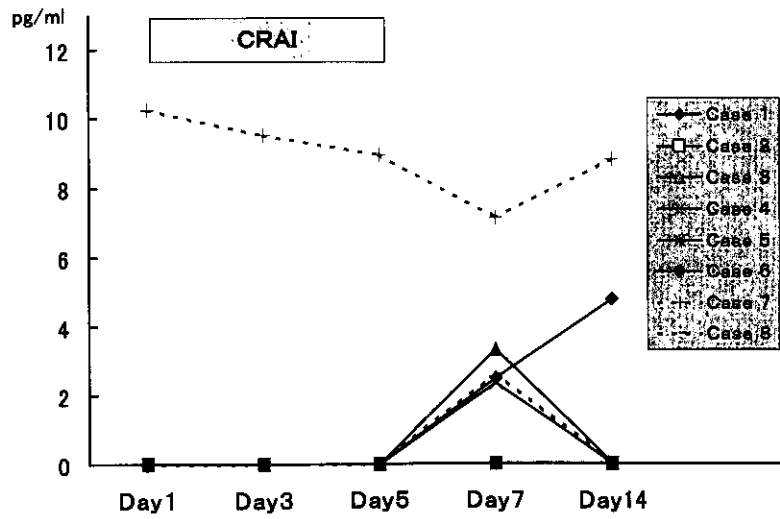


図 1. TNF- α の推移

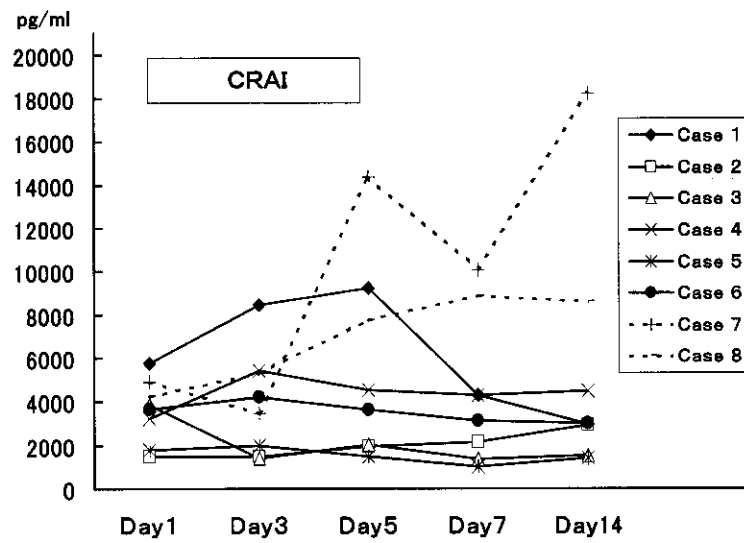


図 2. sTNF-R I の推移

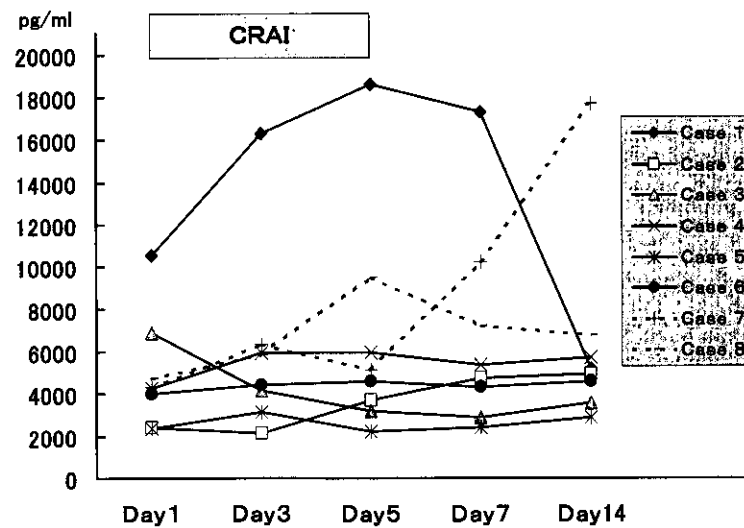


図 3. sTNF-R II の推移

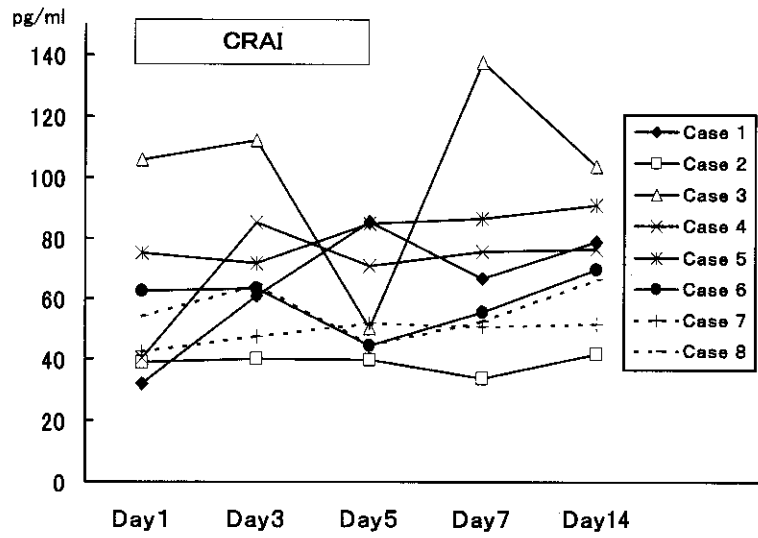


図 4. IL-1β の推移

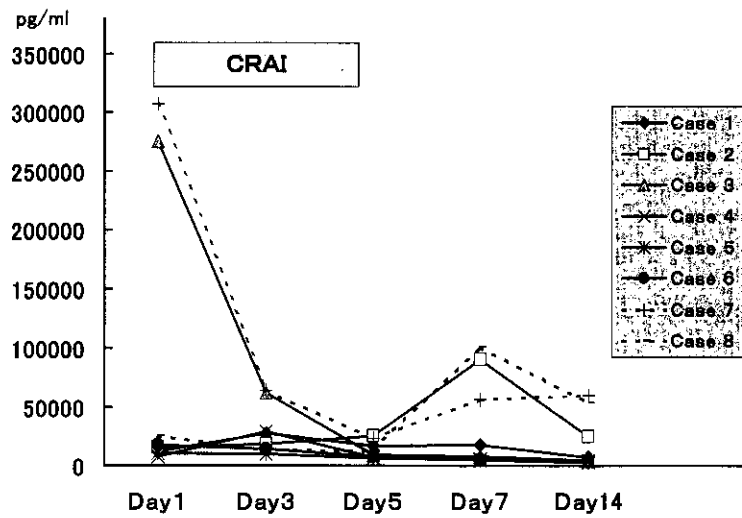


図 5. IL-1ra の推移

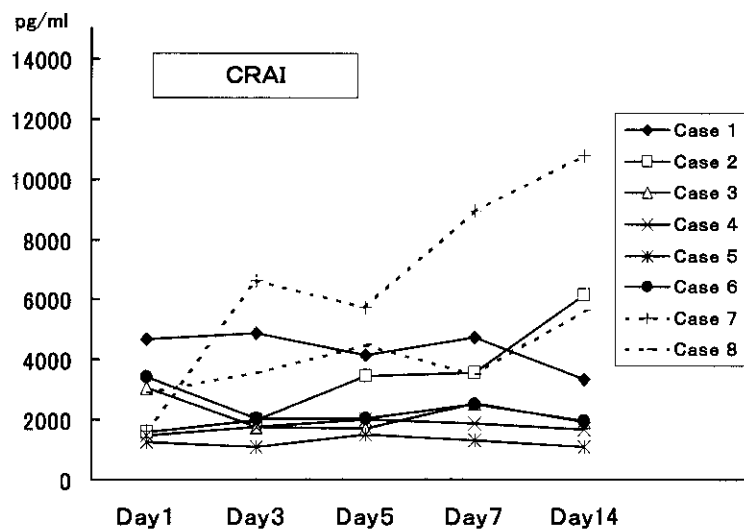


図 6. IL-s2Rα の推移

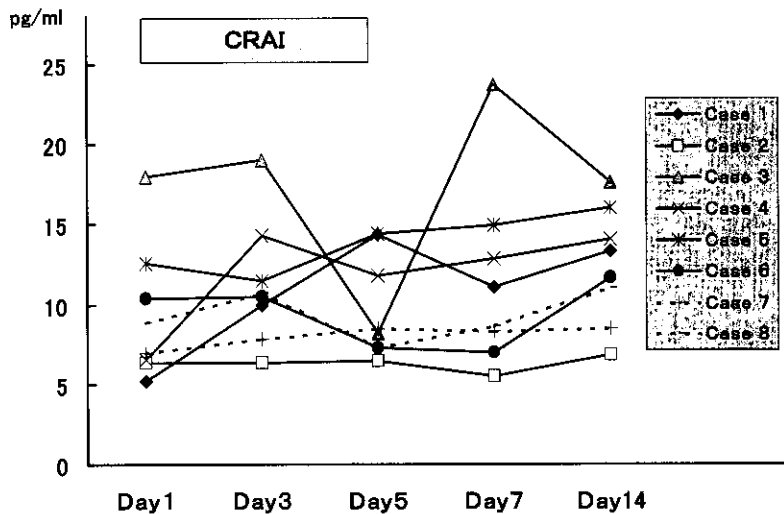


図 7. IL-4の推移

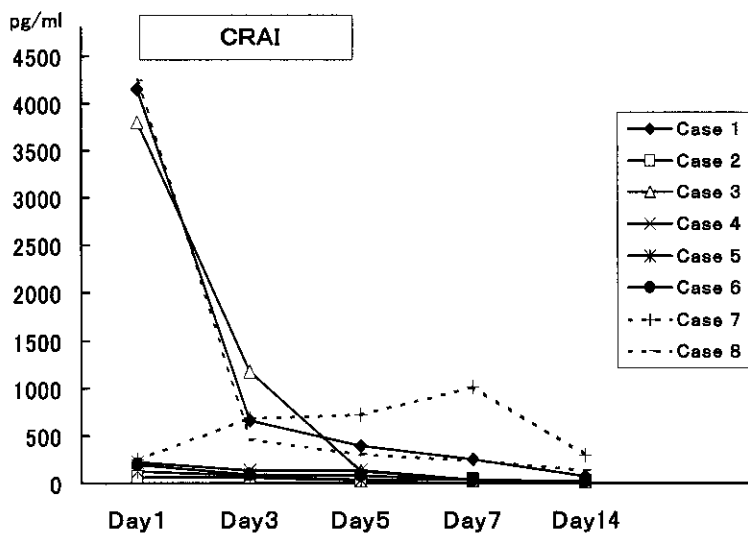


図 8. IL-6の推移

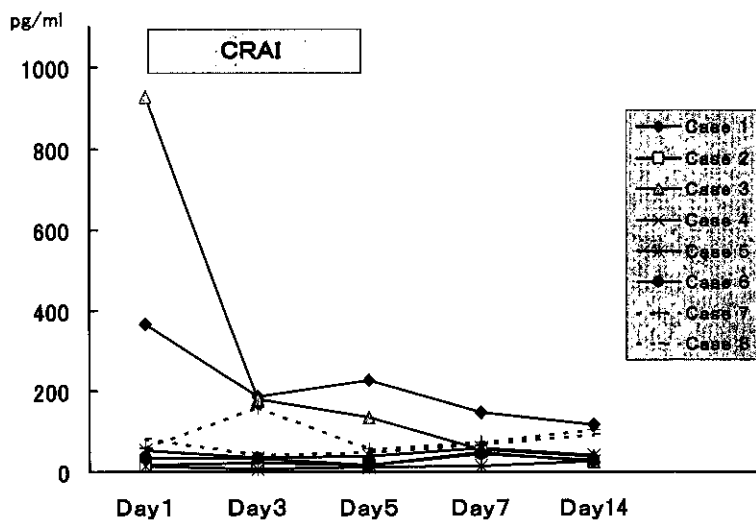


図 9. IL-8の推移

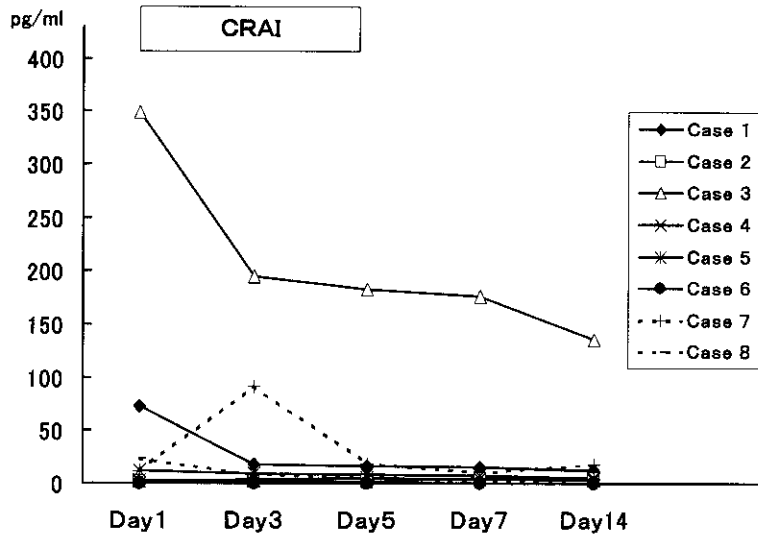


図10. IL-10の推移

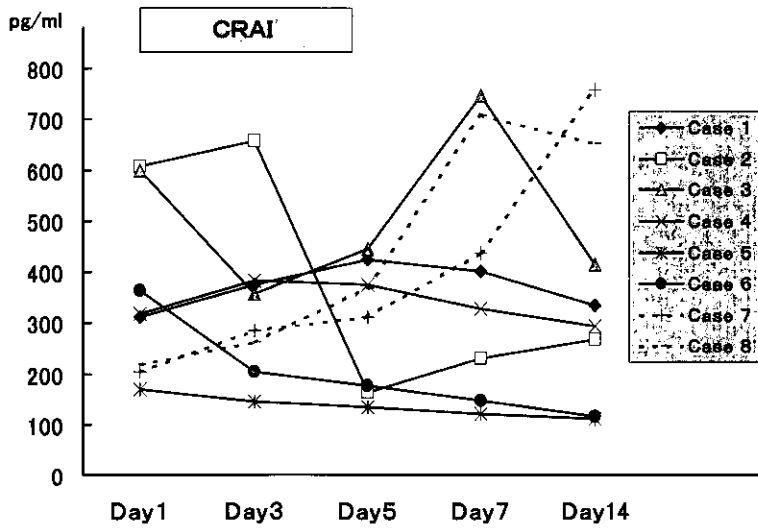


図11. IL-18の推移

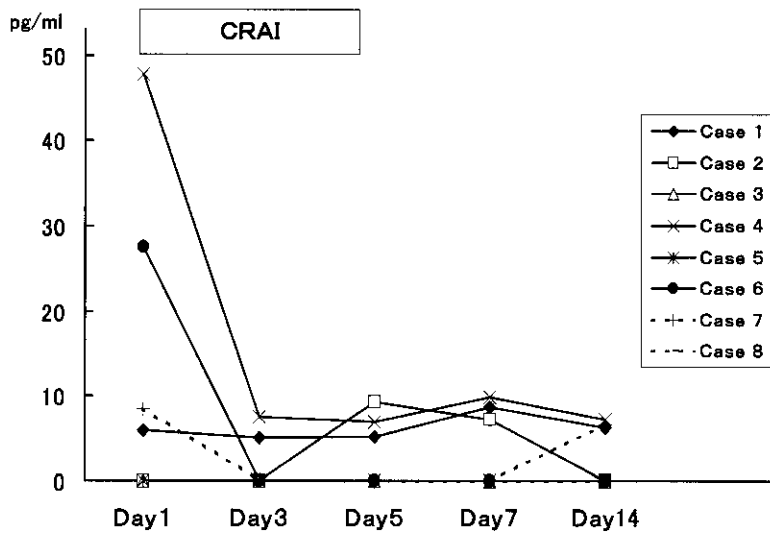


図12. INF-γの推移

結果および考察

各種サイトカインの変動を図1から図12に示した。生存例は症例1から症例6であり、死亡例は症例7, 8である。いずれの炎症性サイトカインも重症急性膵炎急性期には高値を示しており、生存例と死亡例には明らかな差異は認められなかった。Short rangeのサイトカインも long rangeのサイトカインの発現も著明に上昇していることが確認し得た。ただし、最も早期に局所で産生される TNF- α は receptor 側からみていく必要がある。さらに、抗炎症性サイトカインは炎症性サイトカインに比較して極めて低値を示した。このことから、systemic inflammatory response syndrome (SIRS) の病態を重症急性膵炎では呈していることが再確認された。そして、CRAI を施行しても、急性期のサイトカインストームのコントロールはできなかった。すなわち、CRAI を施行しても、発症第1病日から第5病日にかけて抑制を明らかに受ける炎症性サイトカインは認められなかった。

今後、重症急性膵炎急性期における SIRS の病態、すなわちサイトカインストームの制御も重要な課題となってくると思われる。

急性膵炎における血清急性相反応蛋白の動態

研究報告者 竹 田 喜 信
大阪医科大学第二内科
共同研究者 塩 崎 道 明

要旨：CRPはIL-6などの炎症性サイトカインが肝細胞を刺激して誘導される代表的な急性相反応蛋白である。まず、急性膵炎の重症度別にその経過を総蛋白、アルブミンや炎症性マーカーであるCRPを中心に検討した。重症例では中等症例に比べてCRP上昇のピーク値（第3～4病日）は有意に高く、総蛋白やアルブミンも有意に低下した。すなわち、IL-6の肝細胞刺激の程度に応じて肝細胞でのアルブミン合成とCRP産生が誘導されていると推察された。

次に、CRPと他の急性相反応蛋白との相関について検討した。CRPと α_1 -アンチトリプシンや血清アミロイド蛋白A(SAA)などとの間には良好な正の相関が認められた。一方、 α_2 分画に属する α_2 -マクログロブリンとCRPとの間には負の相関が認められた。また、SAAはCRPと最も相関関係が高く、急性期にはCRPよりも鋭敏に炎症を反映し有用性は高いと考えられた。

はじめに

急性膵炎は重症化すると遠隔臓器不全を生じ、集中治療によっても死亡率は27%にも及ぶので炎症の程度、重症化を早期に察知して対策を立てる必要性がある。その重症化機序としてサイトカイン反応が重要であり、急性膵炎の経過の評価にはサイトカインのなかでもIL-6が最も有用である¹⁾。

一方、一般に急性炎症などの侵襲下ではマクロファージを介してIL-6をはじめとする炎症性サイトカインの刺激により肝細胞ではアルブミン合成が抑制され、代わって急性相反応蛋白が産生され、 α_1 および α_2 分画やCRPの上昇が認められる²⁾。現在、IL-6の迅速測定系が日常臨床の場に導入に至っていないので、今回CRPをはじめとする急性相反応蛋白の動態の面から急性膵炎の重症度や経過、病態を検討することとした。

対象と方法

1. CRPを中心とした重症度別の検討

厚生労働省診断基準に基づき過去10年間の急性膵炎重症例26例、中等症例15例、および過去3年間の軽症例31例を対象とした。入院2週間後までの重症度別にCRP、アミラーゼ、総蛋白、アルブミンの面から検討した。

2. CRPと他の急性相反応蛋白との相関

CRPの他に炎症性蛋白としては、 α_1 分画の α_1 -アンチトリプシン、 α_1 -アシッドグリコプロテイン、 α_2 分画のハプトグロビン、 α_2 -マクログロブリンや β ～ γ 分画の血清アミロイド蛋白A(以下SAA)な

どが知られている。本年度急性膵炎症例で血清を保存しえた42検体を対象とした。 $\beta \sim \gamma$ 分画に属するCRPとこれらの急性相反応蛋白との相関について検討した。

結 果

1. CRPを中心とした重症度別の検討

重症膵炎ではCRPは第4病日に20.94mg/dlとピークになり、同日に一致して総蛋白は5.80g/dl、アルブミンも3.15g/dlと最低値となった(図1)。

中等症膵炎では第3病日にCRPは11.65mg/dlとピークになり(重症膵炎と有意差あり)、同日に総蛋白も6.15g/dl、アルブミンも3.44g/dlと最低値になった。

軽症膵炎ではCRPのピークは第4病日の5.09mg/dlにすぎず、経過を通じて総蛋白やアルブミンの低下も認められなかった。

2. CRPと他の急性相反応蛋白との相関

α_1 分画について、CRPと α_1 アンチトリプシンとの間には $r=0.722$ と比較的良好な正の相関関係が認められた(図2)。CRPと α_1 アシッドグリコプロテインとの間にも $r=0.708$ と比較的良好な正の相関関係が認められた。

α_2 分画について、CRPとハプトグロビンとの間には $r=0.391$ と正の相関係数は弱かった。一方、CRPと α_2 マクログロブリンとの間には $r=-0.454$ と負の相関傾向が認められた(図3)。

また、CRPとSAAとの間には $r=0.767$ と最も良好な正の相関関係が認められた(図4)。さらに、SAA/CRPを経過別に急性期(第3病日以内)と回復期(第7病日以降)とに分けて検討すると、急

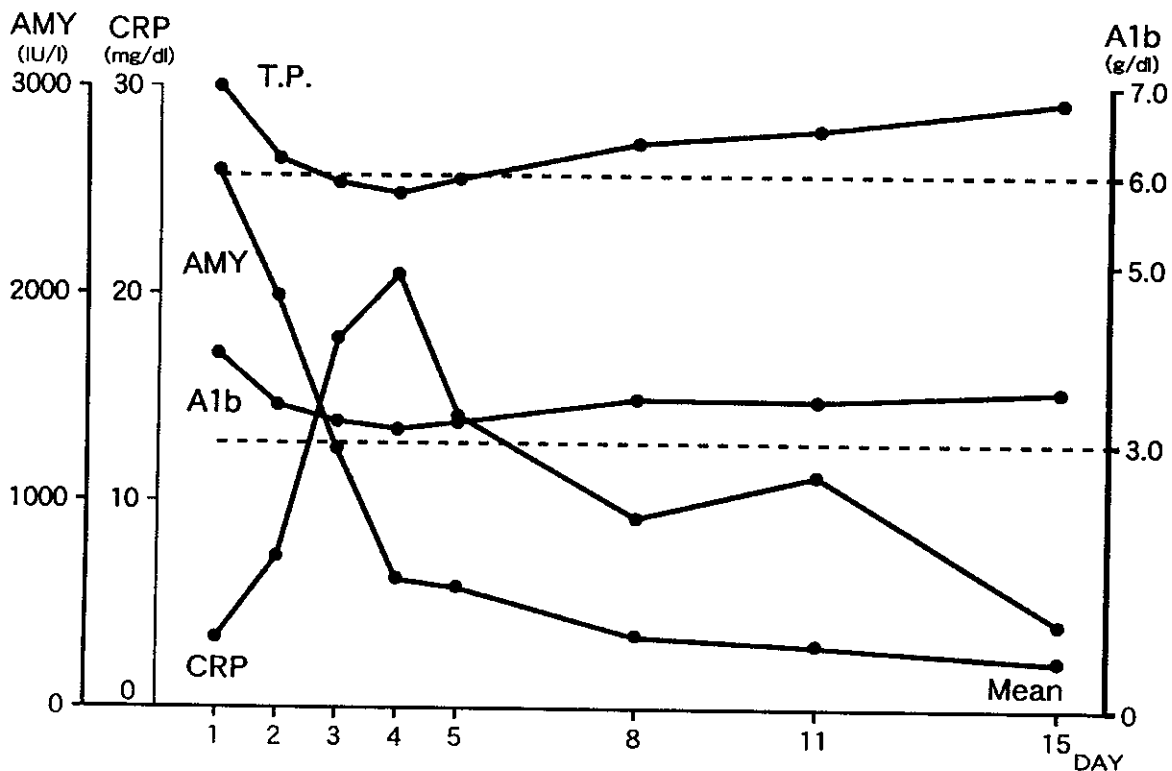


図1. 重症急性膵炎における経過 (n=26, mean)

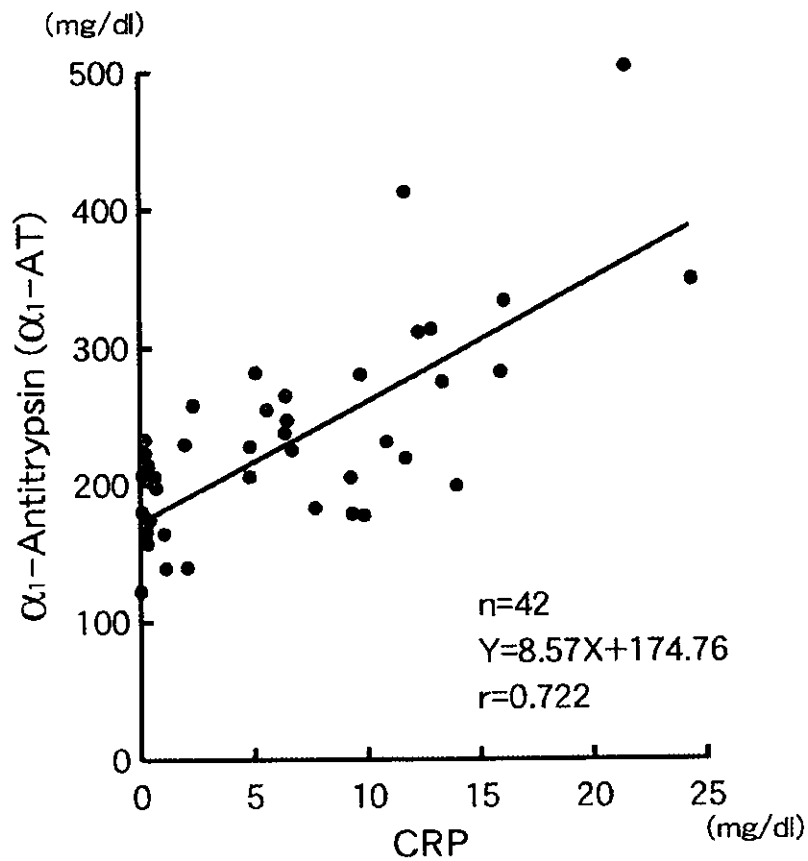


図 2. CRP と α₁アンチトリプシンとの相関

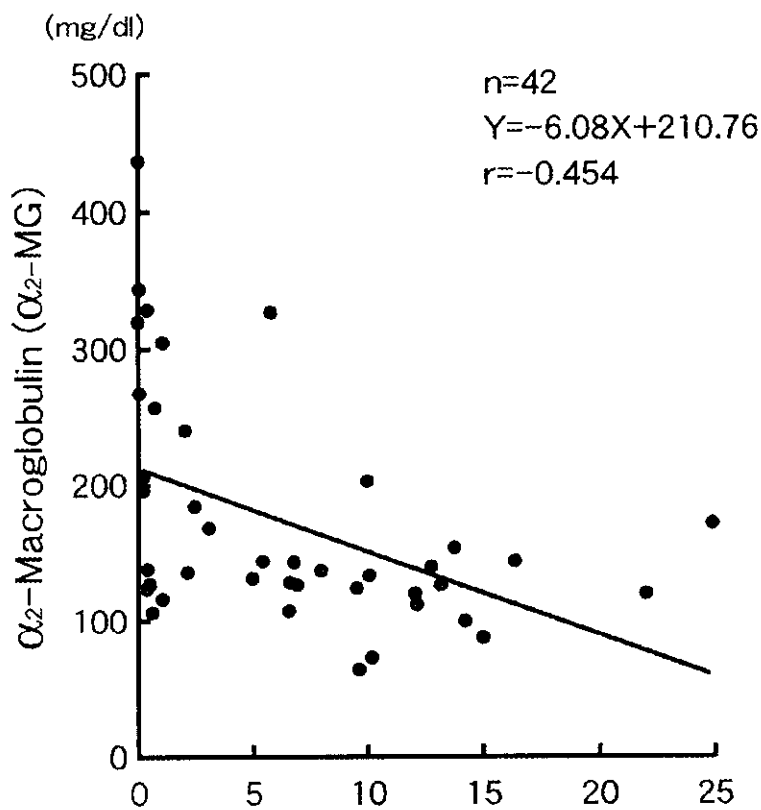


図 3. CRP と α₂マクログロブリンとの相関