

Gastroenterol 2002; 37: 1461-1465.

13. Eland IA, Sturkenboom MJ, Wilson JH, Stricker BH. Incidence and mortality of acute pancreatitis between 1985 and 1995. Scand J Gastroenterol 2000; 35: 1110-1116.
14. Gullo L, Migliori M, Olah A, Farkas G, Levy P, Arvanitakis C, Lankisch P, Beger H. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. Pancreas 2002; 24: 223-227.
15. Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, Borgstrom A. Trends in incidence of acute pancreatitis in a Swedish population: is there really an increase? Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 831-837.
16. 大槻 眞, 木原康之. 平成 14 年度 重症急性膵炎申請状況と問題点. 難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成 15 年度 総括・分担研究報告書 2004; 23-32.
17. de Beaux AC, Palmer KR, Carter DC. Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis; an analysis of 279 cases. Gut 1995; 37: 121-126
18. Brown A, Baillargeon JD, Hughes MD, Banks PA. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? Pancreatology 2002; 2: 104-107.
19. Klar E, Foitzik T, Buhr H, Messmer K, Herfarth C. Isovolemic hemodilution with dextran 60 as treatment of pancreatic ischemia in acute pancreatitis. Clinical practicability of an experimental concept. Ann Surg 1993; 217: 369-374.

#### G. 健康危険情報

該当なし

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 大槻 眞, 伊藤鉄英, 小泉 勝, 下瀬川徹. 急性膵炎の致命率と重症化要因—急性膵炎臨床調査の解析— 臓臓 2005; 20: 17-30.

2. 学会発表 該当なし

#### I. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

#### J. 謝辞

急性膵炎臨床調査にご協力して頂きました先生方に深謝いたします。また、貴重な急性膵炎臨床調査票を提供していただきました小川道雄先生に御礼申し上げます。

## 急性膵炎診療における問題点と予後に関する研究 —急性膵炎臨床調査解析の最終報告—

研究報告者 大槻 眞 産業医科大学消化器・代謝内科 教授

### 共同研究者

伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）、小泉 勝（大原総合病院附属大原医療センター）  
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

#### 【研究要旨】

「重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班」（班長小川道雄）より提供された急性膵炎 1,240 例の調査票の現病歴、検査結果、転帰・死因などを詳細に検討し、以下の結論と問題点を明らかにした。① 1995 年 1 月 1 日から 1998 年 12 月 31 日までの急性膵炎調査は、1,240 例ではなく、1,088 症例における 1,131 回の急性膵炎発症で、軽症膵炎が 39 %、中等症膵炎が 22 %、重症膵炎が 39 %であった。② 急性膵炎全体の致命率は 5.9 %であり、Stage 2 以上の重症急性膵炎の致命率は 13.8 %で、Stage 別致命率は、Stage 0 では 0.2 %、Stage 1 では 1.6 %、Stage 2 では 7.0 %、Stage 3 では 28.4 %、Stage 4 では 64.0 %であった。③ 入院時の重症度判定に間違いが多く、重症膵炎であるにも関わらず、軽症、あるいは中等症急性膵炎と診断され、初期治療が悪く、重症化してから転送された症例が多かった。④ 現在の重症度判定基準では、判定に必要な臨床徴候と検査項目が多く、調査票欠損値が多く、重症度が正確に判定されていなかったことから、より簡便にかつ正確に重症度を判定出来るように重症度判定に必要な項目を再検討する必要があると感じられた。⑤ 急性膵炎の予後判定には 24 ~ 48 時間後の重症度スコアが有用であり、急性膵炎と診断した時点で適切な治療を行い、24 ~ 48 時間後に重症度スコアを 2 点以下にすることが急性膵炎の救命率を改善するためには最も重要であると考えられた。

### A. 研究目的

「重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班」（班長小川道雄）が実施した 1995 年 1 月 1 日から 1998 年 12 月 31 日までに研究班の班員とその関連病院、言い換えると膵炎治療に関し経験を有する病院を受療した急性膵炎 1,240 例の調査の致命率は、膵炎全体では 7.5 %、重症急性膵炎では 22.5 %と報告されている<sup>1)</sup>。急性膵炎の重症度別頻度、致命率、重症化の原因を検索する目的で、1,240 例の臨床調査票の再検討を行った。

### B. 研究方法

「重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班」より提供された急性膵炎 1,240 例の臨床調査票の現病歴、検査結果、転帰・死因などを詳細に検討し、臨床徴候や検査結果、治療内容

の記載が不十分な症例に関しては、可能な限り再調査を行った。さらに、各症例に関して急性膵炎診断基準を満たしているか、急性膵炎診断の妥当性、死亡例では死因が膵炎関連疾患か非関連疾患の何れに依るのかを大槻 眞、伊藤鉄英、小泉 勝、下瀬川徹の 4 人が独自に判定し、3 人以上の一致した判定を採用した。なお、急性膵炎の重症度は臨床調査票に記載した医師の判定ではなく、改めて重症度スコアを計算し、重症度スコアに基づいて判定した。

（倫理面への配慮）

「重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班」が 1995 年 1 月 1 日から 1998 年 12 月 31 日までに発症した急性膵炎を対象に実施した臨床調査票を解析したものであり、しかも、臨床調査票には患者氏名は記載されておらず、イニシヤル、年齢、男女別で患者を同定しており、

表1 1995年1月1日から1998年12月31日までに発症した急性膵炎を対象として調査集計した急性膵炎1,240症例の再判定

	最終判定	調査対象期間外	重複症例	不適当症例
膵炎関連死	67	5	2	0
膵炎発症後他病死	20	0	0	0
生存	1,044	47	11	44
合計	1,131	52	13	44

調査期間内の急性膵炎発症回数は1,131回

患者を特定する事は出来ないことから、患者に不利益とならない。

### C. 研究結果

#### 1. 急性膵炎集計1,240症例の再判定結果

急性膵炎調査票の集計結果では、急性膵炎1,240症例、その内死亡例が94例であった。「1995年1月1日から1998年12月31日までに発症した急性膵炎」を対象とした調査であったが、調査対象期間外に急性膵炎を発症した症例(1994年12月31日以前の発症、あるいは1999年1月1日以降に発症)が52例(内死亡症例5例)含まれていた。さらに、同一施設内における重複症例、あるいは同一症例が転出病院と転入病院の両病院から報告されている重複が13例(内死亡症例2例)、我々4人による検討の結果急性膵炎とは診断出来ないと判定した症例が44例あった。その上、急性膵炎による死亡例と集計されていた症例の内19症例は急性膵炎を発症しているが、急性膵炎とは関連しない疾患による死亡例であった。さらに、生存と報告されていた症例の内1例は、急性膵炎から回復後に膵炎非関連疾患で死亡したことが現病歴に記載されていたし、死亡と報告されていた1例は再調査の結果軽快退院していたことが判明した(表1)。

#### 2. 急性膵炎発症後膵炎非関連疾患による死亡20例の内訳

急性膵炎非関連疾患による死亡の原因としては、肝癌による死亡5例、劇症肝炎、亜急性肝炎、B型慢性肝炎急性増悪による死亡が各1例、肝腫瘍破裂による出血性ショック死1例、膵炎回復後内視鏡的乳頭括約筋切開術(EST)を施

表2 1995年1月1日から1998年12月31日までに発症した急性膵炎を対象として調査集計した急性膵炎1,240症例の症例数と発症回数

I 複数回発症症例		
発症回数	症例数	延べ回数
2回発症	27	54
3回発症	3	9
6回発症	2	12
合計	32	75
II 急性膵炎発症症例		
分類	症例数	
総発症回数	1,131	
複数回発症	75	
小計	1,056	
複数回発症症例	32	
合計	1,088	

1,088症例における1,131回急性膵炎発症

行後肝不全と腎不全を来たして死亡した症例が各1例、急性膵炎回復後ERCPを施行し、胆嚢炎と敗血症合併による死亡1例、膵体尾部癌による死亡1例、胆管癌手術時出血による死亡1例、胸部大動脈瘤破裂、脳出血、維持透析中カテーテル感染、嚥下性肺炎、不整脈(剖検で膵病変は認められていない)による死亡が各1例であった。カテーテル感染からの死亡例は、透析中に急性膵炎を発症し、急性膵炎が軽快した後で感染を発症しており、急性膵炎による死亡からは除外した。

#### 3. 複数回発症重複症例

調査対象期間内に急性膵炎を複数回発症した症例が32例あった。急性膵炎を2回発症した症例が27例、3回発症した症例が3例、6回発症した症例が2例であり、急性膵炎の全国調査集計結果1,131症例には32症例の延べ75回の複数回発症も加えられていた。従って、今回集計された急性膵炎は1,088症例における1,131回の発症であった(表2)。

#### 4. 重症度スコアと致命率

1,131回の急性膵炎発作の重症度を入院48時間以内の最高重症度スコアで分類すると、軽症膵炎(0点, Stage 0)が38.5%, 中等症膵炎(1点, Stage 1)が21.8%, 重症膵炎(2点以上, Stage 2~4)が39%であった。Stage別(重症度スコア)致命率は、Stage 0では0.2%, Stage

表3 1995年1月1日から1998年12月31日までに発症した急性膵炎1,088症例における1,131回発症の重症度スコアと致命率

重症度スコア*	ステージ	症例数 (%)	死亡症例数	致命率
0点	Stage 0	436 (38.5)	1	0.2 %
1点	Stage 1	247 (21.8)	4	1.6 %
2～8点	Stage 2	343 (30.3)	24	7.0 %
9～14点	Stage 3	74 ( 6.5)	21	28.4 %
15点以上	Stage 4	25 ( 2.2)	16	64.0 %
判定不能		6 ( 0.5)	1	16.7 %
合計		1,131 (100)	67	5.9 %

\*急性膵炎として入院48時間以内の最高重症度スコア  
 【注釈】入院48時間以内の最高重症度スコア0点と7点で死亡した5例は、重症度スコア計算に必要な検査の実施項目が少なかったことから判定は不正確であり、Stage 0とStage 1の致命率は0%に近いと考えられる。  
 判定不能は重症度スコア計算に必要な検査結果がほとんど記載されていない症例である。

表4 急性膵炎死亡例における治療開始後死亡に至るまでの日数

急性膵炎治療開始後(日)	症例数	%
0～2	9	13.4
3～4	8	11.9
5～7	2	3.0
8～14 (2週間)	8	11.9
15～28 (4週間)	12	17.9
29～56 (8週間)	16	23.8
57～84 (12週間)	2	3.0
85日以降 (12週間～)	10	14.9
合計	67	100.0

1では1.6%，Stage 2では7.0%，Stage 3では28.4%，Stage 4では64.0%であった。急性膵炎全体の致命率は5.9%であり、Stage 2以上の重症急性膵炎の致命率は13.8%であった(表3)。なお、重症度診断基準項目の記載がほとんど無く重症度判定不能であった症例の致命率は16.7%であった。

5. 急性膵炎として治療開始後死亡に至るまでの日数

急性膵炎による死亡症例67例のうち、急性膵炎治療開始後2週間以内の死亡は40.3%であったが、治療開始2週以降の死亡が59.7%と多かった(表4)。急性膵炎治療開始後2週間以内の死因は心・循環不全、呼吸不全、腎不全を主とする多臓器不全(85.2%)で、2週以降の死因としては敗血症(感染症)と播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation)

表5 膵炎による死亡67症例中急性膵炎治癒後他院・他科よりの転入・転科した症例の転入・転科するまでの期間と症例数

膵炎発症後(日)	症例数
1	2
2	14
3	5
4	5
5～7	3
8～14	4
15～21	3
22～60	2
合計	38

膵炎による死亡67症例中38例(56.7%)が他院・他科で治療開始後転入・転科した症例である

表6 急性膵炎入院48時間以内の重症度スコアと致命率

重症度スコアの変化	症例数	死亡数	致命率%
24時間以内：0	28	3	10.7
24～48時間：2以上			
24時間以内：1	52	2	3.8
24～48時間：2以上			
24時間以内：2	29	3	10.3
24～48時間：2以上			
24時間以内：3以上	232	46	19.8
24～48時間：2以上			
24時間以内：3以上	57	0	0
24～48時間：2以下			

を主とする多臓器不全(87.5%)が多かった。

## 6. 他院・他科よりの転入

急性膵炎による死亡67例中38例(56.7%)は他院・他科から転入症例であった(表5)。転入日としては、急性膵炎発症2日目が最も多かったが、急性膵炎発症60日後に転入してきた症例もあった。

## 7. 入院48時間以内の重症度スコアと致命率

入院24時間以内の重症度スコアが0点の軽症急性膵炎でも、入院後24～48時間の重症度スコアが2点以上の重症になると致命率は10.7%に達した(表6)。さらに、入院24時間以内の重症度スコアに関係なく、入院後24～48時間の重症度スコアが2点以上の場合には致命率が15.8%に達した。しかし、入院24時間以内の重症度スコアが3点以上の重症急性膵炎でも、入院後24～48時間の重症度スコアが2点以下に軽快した症例では致命率は0%であった。

入院24時間以内の重症度スコアが0～1点の軽症・中等症急性膵炎で、3日以降の重症度ス

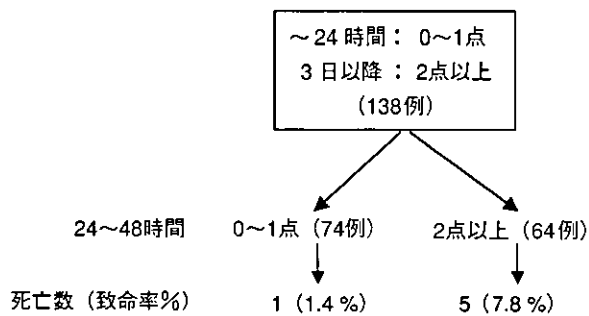


図1 入院24～48時間の重症度スコアと致命率

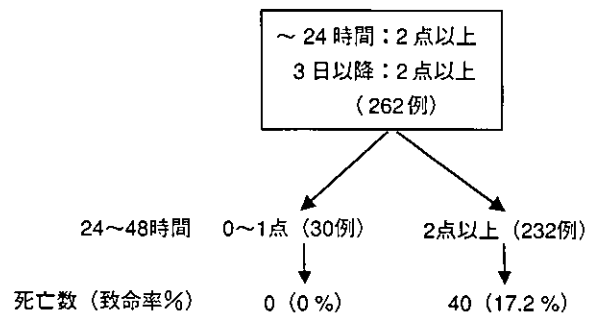


図2 入院24～48時間の重症度スコアと致命率

コアが2点以上の重症膵炎に増悪した症例でも、24～48時間の重症度スコアが0～1点であれば致命率1.4%であったし、2点以上であった症例では致命率が7.8%になった(図1)。

入院24時間以内の重症度スコアが2点以上の重症急性膵炎で、3日目以降も2点以上の重症膵炎であっても、24～48時間の重症度スコアが0～1点であった症例では致命率0%であったが、24～48時間の重症度スコアが2点以上であった症例では致命率17.2%に達した(図2)。

#### D. 考察

「重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班」が実施した1995年1月1日から1998年12月31日の間に班員とその関連病院を受療した急性膵炎1,240例の臨床調査票の再検討を行ったところ、調査対象期間外の症例や、急性膵炎とは診断できない症例が多数含まれていた。さらに重複報告例や、複数回急性膵炎発症例もあり、1995年1月1日から1998年12月31日までに発症した急性膵炎の全国調査集計は1,088症例の1,131回の急性膵炎発症調査であった。

急性膵炎全国調査で集計された臨床調査票の主治医(記載者)判定による重症度と、我々が重症度スコアに基づいて判定した重症度では異なる症例が多く見られた。さらに、現在の重症度スコアは、臨床徴候5項目、血液検査10項目、CT、SIRS診断の4項目、年齢に基づくが、これらの項目が全て記載されていた調査票は少なく、正確な重症度スコアを計算できた症例は非常に少なかった。今後重症度判定基準に必要な項目と項目数を再検討し、正確な重症度判定が容易に出来るようにする必要があると考えられ

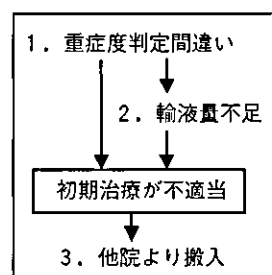
た。

1995年1月1日から1998年12月31日までの急性膵炎1,240例の調査結果報告では、軽症膵炎(0点, Stage 0)が約44%、中等症膵炎(1点, Stage 1)が約20%、重症膵炎(2点以上, Stage 2～4)が34%と報告されていたが<sup>1)</sup>、我々が同じ臨床調査票を用いて1,131回の急性膵炎発作の重症度を再検討したところ、軽症膵炎が39%、中等症膵炎が22%、重症膵炎が39%と、軽症膵炎の頻度は減少し、重症急性膵炎の頻度が増加した。さらに、急性膵炎1,240例の調査結果報告では、急性膵炎による死亡は94例で、致命率は、膵炎全体では7.5%、重症急性膵炎では22.5%と報告されていたが<sup>1)</sup>、我々が同じ臨床調査票を用いて再検討したところ、死亡5例は調査対象期間外であったし、重複報告が2例あった。その上、死亡と報告されていた1例は再調査の結果軽快退院していた。残る86例に関して、現病歴、急性膵炎発症後の経過を詳細に検討したところ19例は急性膵炎とは関連の無い疾患にて死亡していた。さらに、生存例とされていた症例の中にも、急性膵炎から回復後胆管癌の手術を受け、術後合併症で死亡した症例が1例含まれていた。即ち、急性膵炎非関連による死亡が20例あり、その中では、肝疾患関連と急性膵炎回復後の内視鏡的処置による死亡が多かった。このような急性膵炎と関連しない死亡例を除くと、致命率は、急性膵炎全体では5.9%、重症急性膵炎では13.8%であった。同じ臨床調査票を用いながらこの様に大きな違いが生じた理由として、①急性膵炎の診断を記載者(主治医)の判定に従うのではなく、我々4人が独自に判定し、3人以上が急性膵炎と診断できないとした症例は除外したこと、

②死亡例に関しても単に「死亡」の記載に従うのではなく、現病歴と急性膵炎後の経過から我々4人が独自に判定し、3人以上が急性膵炎に関連した疾患による死亡と判定できないとした症例は、急性膵炎による死亡から除外したこと、③臨床徴候と検査結果の記載が不十分な症例や、現病歴と経過が曖昧な調査票に関しては再調査を行い可能な限り完全な調査を行ったこと、④急性膵炎発症年月日から対象期間外の急性膵炎症例を除外したこと、さらに、⑤生年月日、急性膵炎発症年月日、イニシャル、現病歴から重複症例と思われる症例を拾い上げ、再調査を行って確認し、除外したことなどがあげられる。Stage 0の軽症膵炎症例数が551例<sup>1)</sup>から436例に減少したのは、急性膵炎の重症度を臨床調査票の主治医（記載者）判定に従うのではなく、我々が重症度スコアを再計算して判定したことと、我々が急性膵炎と診断出来なかった症例の大部分がStage 0の軽症膵炎であったことによると考えられる。

文献的には急性膵炎の致命率は、急性膵炎全体では6～9%と報告されている<sup>2-8)</sup>。今回の調査結果の解析による急性膵炎の致命率が5.9%と低かったのは、軽症膵炎が39%と多かったことによると考えられる。Tohらは<sup>8)</sup>、英国Wessex地方で186人の急性膵炎患者を調査し、急性膵炎全体での致命率は9.1%であったが、重症急性膵炎の致命率は28.3%にも達したと報告している。Gulloらは<sup>9)</sup>、1990年1月から1994年12月までにヨーロッパ5カ国の病院へ入院した急性膵炎1,068例を調査し、浮腫性急性膵炎の致命率は1.0%であったが、壊死性急性膵炎の致命率は16.1%であったと報告している。急性膵炎の重症度判定基準も異なり、これらの報告と今回の解析結果を直接比べる事は出来ないが、日本における急性膵炎の致命率は諸外国とほぼ同じであると言える。

急性膵炎による死亡は治療開始2週以降に多く、死因としては敗血症（感染症）と多臓器不全が多かった。一方、急性膵炎早期の死因としては心・循環不全と多臓器不全が多かった。死亡例の治療内容を調査すると、急性膵炎発症早期の輸液量が2,000 ml前後と少ない症例が多



- 4. 蛋白分解酵素阻害薬：  
使用量少ない、開始遅い。
- 5. 抗菌薬：開始遅い、使用量と種類

図3 発症時軽症・中等症膵炎と診断された症例の重症化と死亡の原因

かった。特に他院よりの転入例では、初期輸液量が少なかったし、抗菌薬・蛋白分解酵素阻害薬に関しても不適當・不十分と考えられる症例が多く見られた。急性膵炎の救命率を改善するには、急性膵炎発症早期の治療法、特に輸液量の指針を確立する必要がある。

急性膵炎による死亡例の56.7%は他院・他科からの転入・転科してきた症例であり、しかも、約半数は急性膵炎としての治療開始後4日以降に転入・転科していることから、今後、高次診療施設への転送・転科基準も明らかにしなければならない。

急性膵炎重症度スコアの経時的変化と致命率の関係を見ると、入院24時間以内の重症度スコアが0点でも24～48時間の重症度スコアが2点以上であれば致命率が10.7%に達したし、入院24時間以内の重症度スコアが3点以上でも24～48時間の重症度スコアが2点以下であれば致命率は0%であった。入院24時間以内の重症度スコアや、3日目以降の重症度スコアは急性膵炎の予後とは殆ど関係が無く、急性膵炎発症後24～48時間の重症度スコアが2点以上であれば致命率が高かった。急性膵炎と診断した時点で適切な治療を行い、24～48時間後に重症度スコアを2点以下にすることが急性膵炎の救命率を改善するためには最も重要であると考えられる。この様な結果からも、転送・転科は急性膵炎の診断がつけば専門病院へ可能な限り早急に行うべきであると言える。

## E. 結語

「重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班」による1995年1月1日から1998年12月31日の急性膵炎調査票を再検討したところ、急性膵炎全体の致命率は5.9%であり、Stage 2以上の重症急性膵炎の致命率は13.8%であった。

入院時の重症度判定の間違いが多く、重症膵炎であるにも関わらず、軽症、あるいは中等症急性膵炎と診断され、その結果、輸液量の不足や蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬の投与開始時期と投与量が不相当・不十分である等、初期治療が悪く、重症化してから転送・転科されていた(図3)。

急性膵炎の予後判定には24～48時間後の重症度スコアが有用であり、急性膵炎と診断した時点で適切な治療を行い、24～48時間後に重症度スコアを2点以下にすることが急性膵炎の救命率を改善するためには最も重要であると考えられた。

## F. 参考文献

1. 小川道雄, 広田昌彦. 急性膵炎の症例調査. 厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班 平成13年度研究報告書 2002; 17-35.
2. Mann DV, Hershman MJ, Hittinger R, Glazer G. Multicentre audit of death from acute pancreatitis. Br J Surg 1994; 81: 890-893.
3. Halvorsen FA, Ritland S. Acute pancreatitis in Buskerud County, Norway. Incidence and etiology. Scand J Gastroenterol 1996; 31: 411-414.
4. John KD, Segal I, Hassan H, Levy RD, Amin M. Acute pancreatitis in Sowetan Africans. A disease with high mortality and morbidity. Int J Pancreatol 1997; 21: 149-155.
5. Toh SK, Phillips S, Johnson CD. A prospective audit against national standards of the presentation and management of acute pancreatitis in the South of England. Gut 2000; 46: 239-243.
6. Floyd A, Pedersen L, Nielsen GL, Thorladsen-Ussing O, Sorensen HT. Secular trends in incidence and 30-day case fatality of acute pancreatitis in North Jutland County, Denmark: a register-

based study from 1981-2000. Scand J Gastroenterol 2002; 37: 1461-1465.

7. Eland IA, Sturkenboom MJ, Wilson JH, Stricker BH. Incidence and mortality of acute pancreatitis between 1985 and 1995. Scand J Gastroenterol 2000; 35: 1110-1116.
8. Gullo L, Migliori M, Olah A, Farkas G, Levy P, Arvanitakis C, Lankisch P, Beger H. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. Pancreas 2002; 24: 223-227.

## G. 健康危険情報

該当なし

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 大槻 眞, 伊藤鉄英, 小泉 勝, 下瀬川徹. 急性膵炎の致命率と重症化要因—急性膵炎臨床調査の解析— 膵臓 2005; 20: 17-30.

### 2. 学会発表 該当なし

## I. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

## 急性膵炎重症化の背景因子の解明と重症化の予知と予防・治療法の研究

研究報告者 下瀬川徹 東北大学大学院消化器病態学 教授

### 共同研究者

松野正紀（東北大学大学院消化器外科学），成瀬 達（名古屋大学大学院病態修復内科学）  
黒田嘉和（神戸大学大学院消化器外科学），大槻 真（産業医科大学消化器・代謝内科）

### 【研究要旨】

急性膵炎重症化の生体側因子として、活性化膵酵素の内因性抑制物質である膵分泌性トリプシンインヒビター（pancreatic secretory trypsin inhibitor：PSTI）の遺伝子変異を、また、急性膵炎重症化の早期予知マーカーとして、血清マクロファージ遊走阻止因子（macrophage migration inhibitory factor：MIF）およびトリプシノーゲン活性化ペプチド（trypsinogen activation peptide：TAP）の有用性について検討した。148例の急性膵炎症例中、PSTI 遺伝子のN34S変異は6例（4.1％）に、-215 G > A 変異は2例（1.4％）に認められたが健常対照群165例ではN34S変異を1例（0.6％）に認めるのみで、急性膵炎の発症にPSTI 遺伝子変異が関与している可能性が考えられた。しかし、重症例と軽・中等症例の間ではPSTI 遺伝子変異の頻度に有意差を認めなかった。急性膵炎75例について検討した入院時の血清MIFおよび血清TAPは、重症例が軽・中等症よりも有意な高値を示し、重症化の早期予知マーカーになる可能性が考えられた。特に入院後早期の血清MIFの高値は、その後の重症感染症の合併を予測すると考えられた。

### A. 研究目的

1995年から1998年に発症した重症急性膵炎の全国調査（班長小川道雄）の死亡例の解析から、急性膵炎治療開始14日以内の死亡は特発性膵炎が多く、死因は心・循環不全、呼吸不全、腎不全を主とする多臓器不全であった。一方、15日以降の死亡はアルコール性膵炎が多く、死因としては敗血症と播種性血管内凝固症候群を主とする多臓器不全であった<sup>1)</sup>。この結果から、膵酵素の活性化の程度、その抑制機構の異常、免疫機能の低下などが重症急性膵炎の病態や予後に関連する可能性を考え、急性膵炎重症化の患者側背景因子として膵分泌性トリプシンインヒビター（pancreatic secretory trypsin inhibitor：PSTI）の遺伝子解析を行い、膵酵素活性化の内因性抑制因子の遺伝的異常と重症化との関連性について検討した。また、血清マーカーとしてトリプシノーゲン活性化ペプチド（trypsinogen activation peptide：TAP）とマクロファージ遊走阻止因子（macrophage migration inhibitory factor：MIF）の血清値を測定し、急

性膵炎重症化の早期予知の可能性について検討した<sup>2)</sup>。

### B. 研究方法

#### 1. PSTIの遺伝子解析

本研究の参加施設と関連施設で2003年4月～2005年1月までに急性膵炎と診断された患者で、本研究への参加の同意が得られた57例を対象とした。さらに2000年3月～2003年3月に東北大学消化器内科に入院し加療を受けた急性膵炎患者91例についても検討を行った。165例の健常成人を対照とした。

末梢血白血球より genomic DNA を抽出し、PSTI 遺伝子の promoter 領域と、4つの各 exon を nested PCR で増幅した。ABI 3100 を使用し、direct DNA sequence を行った。また、N34S と -215 G > A について、制限酵素 *TspR1* と *BglI* を用いた PCR-RFLP によっても解析した。統計解析は、Fisher's probability test によって行った。



表1 患者背景— PSTIの遺伝子解析

	急性膵炎	軽・中等症	重症
患者数	148	92	56
発症年齢	43.2 ± 1.8	39.5 ± 2.2	49.8 ± 2.7
男女比	102 : 46	60 : 32	42 : 14
病因			
アルコール性	43	28	15
特発性	64	47	17
胆石性	16	3	13
ERCP後	8	3	5
高脂血症性	3	0	3
腫瘍	3	3	0
癒合不全	2	2	0
SLE	1	0	1
その他	8	6	2
重症度スコア	2.0 ± 0.3	0.2 ± 0.1	6.6 ± 0.6
CT Grade	3.3 ± 0.1	2.5 ± 0.2	4.2 ± 0.1

表2 急性膵炎患者の PSTI 遺伝子変異の頻度

病因	[N34S; IVS1-37T > C]			[-215G > A; IVS3 + 2T > C]			
	患者数	頻度	p 値 *	患者数	頻度	p 値 *	
アルコール	n = 43	2 (ht)	4.7 %	0.109	1 (ht)	2.3 %	0.206
特発性	n = 64	3 (ht)	4.7 %	0.067	1 (ht)	1.6 %	0.279
胆石	n = 16	0	0 %	—	0	0 %	—
ERCP後	n = 8	0	0 %	—	0	0 %	—
高脂血症	n = 3	0	0 %	—	0	0 %	—
腫瘍	n = 3	0	0 %	—	0	0 %	—
癒合不全	n = 2	0	0 %	—	0	0 %	—
SLE	n = 1	1 (ht)	100 %	0.012	0	0 %	—
その他	n = 8	0	0 %	—	0	0 %	—
総計	n = 148	6 (ht)	4.1 %	0.045	2 (ht)	1.4 %	0.223
健常者	n = 165	1 (ht)	0.6 %	—	0	0 %	—

p 値 \* : 各遺伝子変異の頻度を病因別患者群と健常者群とで比較検定 ht: heterozygous

## 2. 血清 TAP, MIF 測定による急性膵炎重症化の予測

1999年3月～2004年11月に東北大学消化器内科で加療を受けた急性膵炎患者75例を対象とした。急性膵炎の診断および重症度は、厚生労働省臨床診断基準ならびに重症度判定基準によった。入院時より、経時的に採血を行った。血清 MIF は、human MIF enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (札幌イムノ・ダイアグノスティック・ラボラトリー) で、血清 TAP 濃度は、改良 TAP kit (オリエンタル酵母工業) を用いて測定した。

(倫理面への配慮)

血清酵素および遺伝子解析においては、主任研究者と分担研究者の所属する施設、および検体を採取する施設の倫理審査委員会の認可を得、また患者および家族に対して検査、治療法、予

後などについて十分説明し文書による同意を得た上で行った。

## C. 研究結果

### 1. PSTI の遺伝子解析

解析を行った急性膵炎患者148例の臨床像を表1に示す。PSTI 遺伝子の N34S 変異例はすべてヘテロ接合体であり、急性膵炎148例中、アルコール性の2例、特発性の3例、SLE 1例の計6例(4.1%)に認めしたが、健常者では165例中1例(0.6%)にしか認めず、急性膵炎例で有意に高い頻度であった。一方、-215 G > A 変異はアルコール性と特発性急性膵炎の各1例(1.4%)に認め、健常者では検出されなかったが、両群間に統計学的な有意差を認めなかった(表2)。

重症と軽・中等症で PSTI の遺伝子変異の頻

表3 重症度別にみたPSTI遺伝子変異

	重症 (n=56)	軽・中等症 (n=92)	p 値 *
	患者数 (頻度)	患者数 (頻度)	
[N34S; IVS1-37T > C]	2 (3.6 %)	4 (4.3 %)	0.5897
[-215G > A; IVS3 + 2T > C]	0 (0.0 %)	2 (2.2 %)	0.3848
PSTI 遺伝子変異	2 (3.6 %)	6 (6.5 %)	0.3571

p 値 \* : 各遺伝子変異の頻度を重症群と軽・中等症群で比較検定

表4 患者背景—血清 MIF, TAP の解析

重症度	軽症	中等症	重症
n	18	19	38
平均年齢	42.3	58.6	49.8
性 (男:女)	8 : 10	14 : 5	24 : 14
成因			
アルコール	4	6	12
胆石	2	6	11
その他	12	7	15
致命率	0	0	5.2 (%)

度を比較した (表3). N34S は重症 56 例中 2 例 (3.6%), 軽・中等症 92 例中 4 例 (4.3%) に認められたが, 両群間に有意差はなかった. -215 G > A は重症例では認めず, 軽・中等症では 2 例 (2.2%) に検出されたが, 両群間に有意差を認めなかった. また, N34S と -215 G > A の頻度を併せて比較しても, 重症例 (3.6%) と軽・中等症例 (6.5%) の間に有意差は得られなかった.

## 2. 血清 TAP, MIF 測定による急性膵炎重症化の予測

解析を行った 75 例の臨床像を表4に示した. 重症例中 2 例が死亡した.

入院時の血清 MIF 濃度は重症例 45.0 ± 24.8 ng/ml, 中等症 16.2 ± 22.4 ng/ml, 軽症 11.9 ± 39.3 ng/ml であり, 重症例と中等症および軽症例の間には有意差が認められたが, 中等症と軽症例の間には差を認めなかった (図1). 一方, 入院時の血清 TAP は, 重症例 8.7 ± 2.4 ng/ml, 中等症 6.2 ± 2.9 ng/ml, 軽症 6.0 ± 2.4 ng/ml であり, 重症例は軽症および中等症に比べて有意な高値を示したが, 軽症と中等症の間には差を認めなかった (図2). 入院時の血清 MIF, TAP について ROC を描き, 感度と特異度を比較した. 血清 MIF で比較的良好な ROC 曲線が描け,

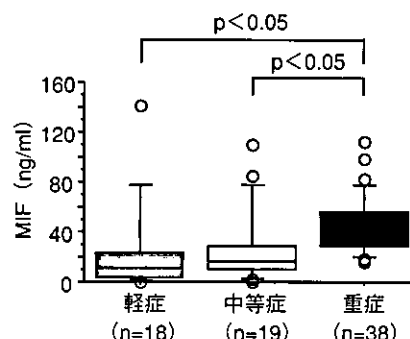


図1 急性膵炎患者の入院時血清 MIF 濃度  
検定: Mann-Whitney U test

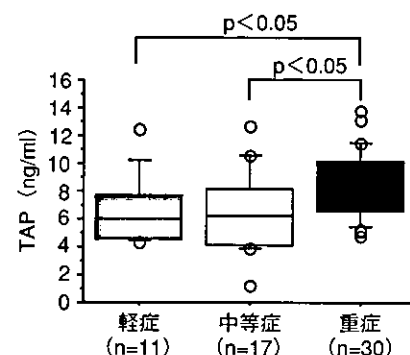


図2 急性膵炎患者の入院時血清 TAP 濃度  
検定: Mann-Whitney U test

カットオフ値を 40 ng/ml に設定すると感度, 特異度はそれぞれ 75.7%, 73.7%であった (図3).

重症急性膵炎 38 例を Stage 別に分けて検討した. 内訳は Stage2 が 29 例 (平均年齢 48.3 歳, 男:女 17 : 12, アルコール性 10, 胆石性 6, その他 13), Stage3 が 8 例 (平均年齢 54.6 歳, 男:女 7 : 1, アルコール性 3, 胆石性 5), Stage4 が 1 例 (57 歳, 女, 特発性) であった. Stage 別にみた入院後 3 日以内の血清 MIF のピーク値は, Stage2 が 57.7 ± 33.2 ng/ml, Stage3 が 51.6 ± 27.1 ng/ml, Stage4 が 210 ng/ml であった (図4). この値を成因別に比較すると, アルコール性 13 例の平均値は 43.0 ± 26.5 ng/ml, 胆石性 11 例では 55.3 ± 31.9 ng/ml, そ

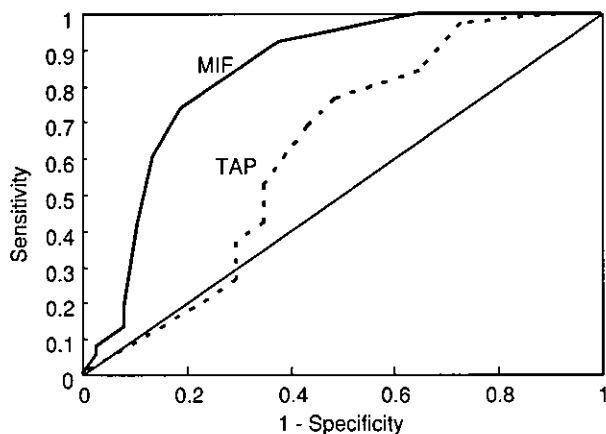


図3 ROCによるMIFとTAPの比較

MIFのcut off値を40 ng/mlに設定すると、感度、特異度はそれぞれ75.7%、73.7%であり、重症化の診断により有用であった。

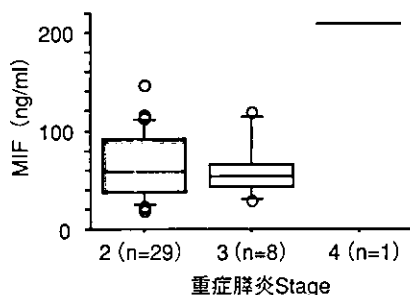


図4 重症膵炎 Stage 別の血清 MIF 濃度

その他14例の平均は  $65.0 \pm 48.8$  ng/ml であり、アルコール性とその他の成因間に有意差を認めましたが、アルコール性と胆石性の2群間には差を認めなかった(図5)。経過中に感染症を合併した11例と非合併27例で入院後3日以内の血清MIFのピーク値を比較した。感染合併例の平均値は  $66.2 \pm 46.6$  ng/ml と、非合併例の  $48.9 \pm 35.5$  ng/ml に比べ有意な高値を示した(図6)。

#### D. 考察

本研究は、研究班に参加している31施設の協力をえて、新たに発症した急性膵炎症例を登録し、その臨床経過、治療への反応、生体側因子などを解析し、急性膵炎重症化の背景因子の同定と重症化の予知に有用な指標を明らかにしようとする試みである<sup>2)</sup>。2005年1月までに148例が集積され、これらについてPSTI遺伝子変異の解析を行った。また、対照群として健常成人165例について解析し、急性膵炎患者群の遺伝子変異率と比較した。

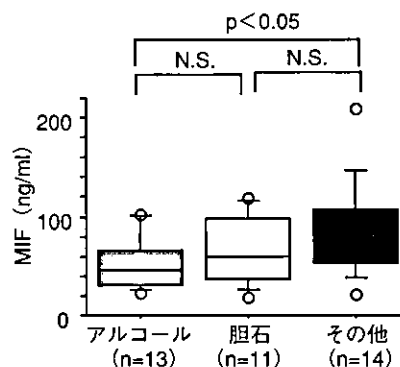


図5 重症膵炎成因別の血清 MIF 濃度  
検定: Mann-Whitney U test

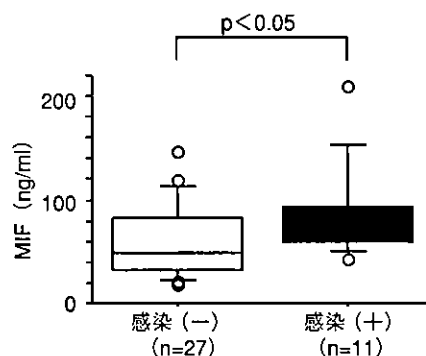


図6 感染合併の有無でみた血清 MIF 濃度  
検定: Mann-Whitney U test

その結果、N34Sは急性膵炎患者の4.1%に認めたが健常対照群では0.6%にしか認めず、急性膵炎患者で有意に高い頻度を示した。一方、-215 G > A 変異は膵炎群1.4%、対照群0%であり、両群間で差を認めなかった。N34Sと-215 G > Aの両方を併せた頻度は急性膵炎患者148例中8例、5.5%に対して、健常成人165例では1例のみの0.6%であり、PSTI遺伝子の変異は急性膵炎の発症に関連すると考えられた。しかし、重症例と軽・中等症で比較した場合、N34Sと-215 G > Aのいずれにおいても変異頻度は両群間で有意な差を認めず、PSTI遺伝子の変異が急性膵炎の重症化に関与している可能性は少ないと考えられた。

重症化の予測因子を探るため、血清MIFと血清TAPについて検討を行った。本検討においても新たに集積された11例を加え、急性膵炎75例について検討を行うことができた。入院時の血清MIF、血清TAPともに、重症例では中等症や軽症例に比べて有意な高値を示し、重症化の早期予知マーカーとなる可能性が示された。特に、血清MIF濃度は、後に重篤な感染症を合併

した症例では入院早期に高値を示しており、また、ROC 曲線を比較すると感度、特異度ともに血清 TAP よりも優れた重症化の指標となる可能性が示された。しかし、重症例を Stage 別あるいは成因別に分けて検討した場合のいずれにおいても、各群間で血清 MIF 値に差を認めなかった。以上より、入院時の血清 MIF と血清 TAP は肺炎重症化の早期予測に有用であり、特に入院早期の血清 MIF の高値例は、経過中に重症感染症を合併する危険性が高く注意を要すると考えられた。

#### E. 結語

PSTI の遺伝子変異が急性肺炎の発症に関連する可能性を報告した。また、入院時や入院後早期の血清 MIF、血清 TAP の測定が急性肺炎重症化や感染症合併の予測マーカーとなる可能性が考えられた。

#### F. 参考文献

1. 大槻 眞, 伊藤鉄英, 小泉 勝, 下瀬川徹. 急性肺炎の致命率と重症化要因—急性肺炎臨床解析—. 臓臓 2005; 20: 17-30.
2. 下瀬川徹, 松野正紀, 成瀬 達, 黒田嘉和, 大槻 眞. 急性肺炎重症化の背景因子の解明と重症化の予知と予防・治療法の研究. 厚生労働科学研究研究費補助金特定疾患対策研究事業. 難治性肺炎疾患に関する調査研究平成 16 年度総括分担研究報告書 2005; 39-43.

#### G. 健康危険情報

該当なし

#### H. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

#### I. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

## 急性膵炎における初期診療のコンセンサスの作成

研究報告者 大槻 眞 産業医科大学消化器・代謝内科 教授

### 共同研究者

真弓俊彦（名古屋大学医学部附属病院救急部・集中治療医学）

荒田慎寿（横浜市立大学医学部附属高度救命救急センター）、伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）

乾 和郎、三好広尚（藤田保健衛生大学第二教育病院内科）

岡崎和一（関西医科大学内科学第二）、片岡慶正（京都府立医科大学大学院消化器病態制御学）

神澤輝実、江川直人（東京都立駒込病院内科）

川 茂幸（信州大学医学部内科学第二）、北川元二（名古屋大学大学院病態修復内科学）

黒田嘉和（神戸大学大学院消化器外科学）、小泉 勝（大原総合病院附属大原医療センター）

税所宏光（千葉大学大学院腫瘍内科学）、澤武紀雄（金沢大学がん研究所腫瘍内科）

下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）、武田和憲（東北大学大学院消化器外科学）

竹山宜典（近畿大学医学部外科学肝胆膵部門）、田中滋城（昭和大学医学部第二内科学）

広田昌彦（熊本大学大学院消化器外科学）

### 【研究要旨】

2003年7月に日本腹部救急医学会、日本膵臓学会との共同で「エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン」を発刊したが、プライマリーケア、救急患者を扱う一般臨床家を中心とし、膵炎を専門としない消化器科医までを対象として、ガイドラインに記載されていない急性膵炎の初期治療の具体的な診療指針を提示しようとした。

急性膵炎の診療においては、早期の診断と治療の開始が肝心である。消化器症状のある症例では鑑別診断として急性膵炎を考慮すべきであり、急性膵炎と診断した後は入院治療とする。急性膵炎例では血圧、脈拍数、呼吸数、体温、尿量などのモニタリングが必須であり、静脈ラインの確保と十分な輸液、必要に応じた呼吸管理を行いながら、重症度判定、成因検索などを進めて、重症と判定すれば、適切な高次医療機関への転送も考慮する。

### A. 研究目的

2003年7月に日本腹部救急医学会、日本膵臓学会との共同で「エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン」を発刊したが、プライマリーケア、救急患者を扱う一般臨床家を中心とし、膵炎を専門としない消化器科医までを対象として、ガイドラインに記載されていない急性膵炎の初期治療（特に発症48時間以内）の具体的な診療指針を、急性膵炎診療の専門家のコンセンサスとしてまとめ、その普及を目的とした。

### B. 研究方法

急性膵炎診療の専門家による会議とメールによる意見交換に加え、質の高い研究を参考にし

て、日本における現状での急性膵炎発症早期での対応についてのコンセンサスをまとめた。

### C. 研究結果

この初期診療案はあくまでも実践的な標準的診療の紹介であり、実際の診療行為を強制し規定するものではなく、施設の状況や個々の患者の個別性を加味して対処を決定すべきである。

プライマリーケア、救急患者を扱う一般臨床家を中心とし、膵炎を専門としない消化器科医までを対象とした。

#### 1. 急性膵炎の初期診療における注意事項

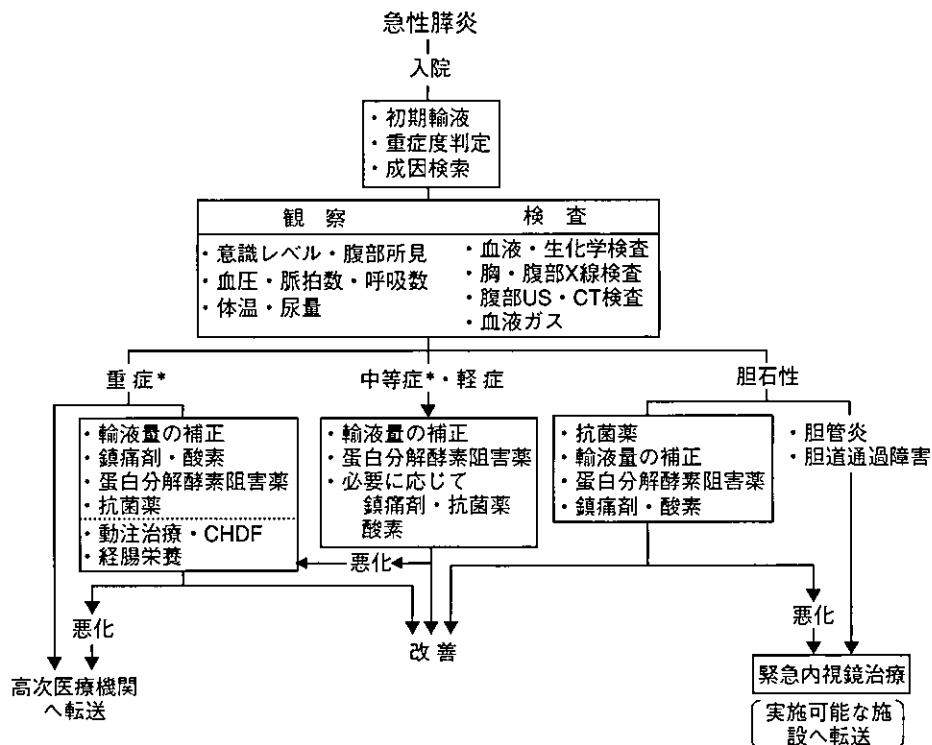
##### 1) 基本的診療方針（表、図）

急性膵炎と診断した後は入院治療とする。静

表 急性膵炎初期診療コンセンサス—初期・早期の治療方針—

	観察項目	検査	治療
発症から24時間以内 初期輸液と重症度判定・成因検索 <u>「重症」例は高次医療機関*に転送</u>	症状 意識レベル 腹部所見 血圧・脈拍数 呼吸数 体温 尿量	血液・生化学検査 胸・腹部X線検査 腹部超音波(US)検査 腹部CT検査 血液ガス分析	静脈ラインの確保 初期輸液 (60~160ml/kg/日) ・1日総輸液量の1/2~1/3を最初の6時間で投与 必要に応じて鎮痛剤・酸素の投与 蛋白分解酵素阻害薬の投与 重症例、胆道感染合併例に対しては抗菌薬の投与 重症例では特殊治療の適応判断と実施 胆管炎・胆道通過障害があれば緊急内視鏡的治療 (EST, EBDなど) (実施可能な施設へ転送)
24~48時間 再度、重症度判定 <u>「重症」例は高次医療機関に転送</u>		血液・生化学検査 (胸・腹部X線検査) 血液ガス分析 必要に応じて造影CT検査	上記に準じる, さらに以下の治療を考慮する 輸液量の補正 イレウス徴候や消化管出血がない場合には経腸栄養の可否を検討し, 可能であれば開始
48時間以降 軽症・中等症は基本的治療 <u>重症例は上記に準ずる</u>		血液・生化学検査 (胸・腹部X線検査) 血液ガス分析 必要に応じて造影CT検査	

\*消化器内科医と外科医が常勤し, モニタリングと全身管理が可能な施設



\*十分なモニタリングや治療が行えない場合には, 高次医療機関へ転送する

図 急性膵炎の初期診療指針

脈ラインの確保と十分な輸液, 必要に応じた呼吸管理を行いながら, 重症度判定, 成因検索などを進める. 重症と判定すれば, 適切な高次医療機関への転送も考慮する.

## 2. 初期治療

### 1) 重症度評価

厚生労働省の急性膵炎診断基準<sup>1)</sup>を用いて診

断, さらに重症度判定基準<sup>2)</sup>に従って重症度判定を行い, 造影CT検査の適応, 抗菌薬・蛋白分解酵素阻害薬投与, ならびに蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動注療法, 持続的血液濾過透析, 選択的消化管除菌などの特殊治療の適応を判断する. 重症度スコア2点以上の重症急性膵炎症例は消化器内科医, 外科医が常勤し, モニ

タリングと全身管理が可能な医療機関へ転送し、診療することが望ましい。

## 2) 成因の検索 (胆石性膵炎の診断)

胆石性膵炎において胆道通過障害を疑う症例、胆管炎合併例では緊急の内視鏡的処置により予後が改善すると報告されており、膵炎の成因が胆石性であるか否かを検索することが必要である。

入院時胆管炎や胆道閉塞所見を伴い胆石性膵炎が強く疑われる場合は、早期に endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) による胆道造影検査や endoscopic sphincterotomy (EST) などによる内視鏡的治療が必要であり<sup>3,4)</sup>、対応可能な高次医療機関への転送が推奨される。

## 3) 循環動態の把握, モニタリングと輸液

### ①モニタリングの指標

急性膵炎の発症初期では有効循環血漿量が著しく減少しており、ショックを呈することも稀ではない。適切な輸液のために、まず循環動態の評価とモニタリングを行う。

輸液の最も重要な目標は循環動態の安定である。個人の適切な循環血漿量や血圧は尿量と密接に関連し、尿量の維持がモニタリングしやすく、おおむね 1 mL/kg/時間が最低確保されるべき尿量と考える。

十分な初期輸液にもかかわらず、循環動態の不安定化、特に意識状態の悪化、代謝性アシドーシスの出現や増悪が認められれば、中心静脈圧 (CVP) や肺動脈カテーテルモニタリングなどさらなる循環動態の評価や腸管の循環不全など他要因の検討が必要で、高次医療機関への転送を考慮すべきである。

### ②輸液

急性膵炎の輸液は初期には細胞外液 (アセテートリンゲルあるいはラクテートリンゲルなど) を末梢輸液ルートから行う。

成人では健常時に 1 日水分量として 1,500 ~ 2,000 mL (30 ~ 40 mL/kg) 必要であり、急性膵炎時にはこの 2 ~ 4 倍量 (60 ~ 160 mL/kg) が必要となる。来院時にショックあるいはプレショックを呈していれば通常成人では 500 mL ~ 1,000 mL/時間の急速輸液を行う。これで循環

不全から離脱しなければカテコラミンの併用を考慮しつつ速やかに集中治療室 (ICU) 管理の手配をすすめ、高次医療機関への転送を考慮すべきである。

尿量が順調に確保されるまでは大量の輸液が必要である。十分な輸液がなされる前の利尿剤の投与は状況を悪化させる可能性が高い。

### ③輸液ルート

軽症例では中心静脈ルートは必要ないが、中等症以上では長期間に渡る輸液管理と蛋白分解酵素阻害薬の持続投与が必要な場合があり、中心静脈ルートの確保が望ましい。重症例では中心静脈ルートを確保して経時的に中心静脈圧 (CVP) をモニタリングし、輸液の量や速度の目安とする。

## 4) 鎮痛薬

急性膵炎では極度の腹痛を生じ、それに伴い、呼吸循環機能に障害をきたすことがあるため、十分な除痛を行う。

軽度の疼痛では、diclofenac (ボルタレン) 坐薬、indomethacin (インダシン) 坐薬など非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs) も使用できるが、血液・肝・腎障害、消化性潰瘍出血、血小板減少、アスピリン喘息、間質性肺炎などの副作用があることに留意する。基本的には中等症以上には使用しない。プレショック時には NSAIDs の使用は禁忌である。

## 5) 抗菌薬

軽症例および中等症例では致命的な合併症である膵および膵周囲の感染症の発生頻度が低いため、基本的には予防的抗菌薬投与は不要である。

重症例では早期から予防的に抗菌薬を静脈投与する<sup>5)</sup>。使用する抗菌薬は、抗菌スペクトラムが広く、膵組織への移行のよいカルバペネム系の imipenem (チエナム)<sup>6)</sup>、meropenem (メロペン)<sup>7)</sup> などが望ましい。抗菌薬使用に際しては、菌交代現象を常に念頭に置く必要がある。

膵および周囲の炎症が高度な症例では bacterial translocation を阻止する目的で、選択的消化管除菌を行うこともある。

## 6) 蛋白分解酵素阻害薬

急性膵炎と診断された時点から蛋白分解酵素阻害薬 gabexate mesilate (エフオーワイ; FOY) か nafamostat mesilate (フサン; FUT), ulinastatin (ミラクリッド; UTI) を使用する。重症膵炎では DIC やショックを合併することが多く、それらに準じた用法用量を使用する。

## 7) 経腸栄養

重症例における早期からの経腸栄養 (enteral nutrition) の併用は完全静脈栄養 (total parenteral nutrition) に比べ感染症の合併症を低下させる可能性がある。重症例でも明らかなイレウス徴候、消化管出血がなければ経腸栄養の併用を検討する。持続動注療法の前に空腸に栄養チューブを留置するとよい。

## 3. 他院への転送

### 1) 高次医療機関への転送時期

急性膵炎では入院治療が原則であり、急性膵炎を疑った場合には腹部 CT 検査および緊急血液検査が施行できる施設で診療を行う。重症度に応じて high care unit (HCU) や ICU などでの全身管理が必要である。適切なモニタリングや十分な全身管理を行えない施設では、高次医療機関へ転送すべきである。

蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動注療法、持続血液濾過透析のような治療を施行するために、重症あるいは重症化が予測される症例は、早期に高次医療機関に転送する必要がある。

搬送にあたっては、病初期の十分な輸液が必要な時期での長時間の路上搬送などの病態への影響についても考慮して判断しなければならない。

### 4. 高次医療施設における特殊治療法

#### 1) 蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動注療法

膵を灌流する動脈にカテーテルを留置し、蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬を膵局所に持続動注することによって膵組織へ到達する薬剤濃度を高め、急性膵炎の進展増悪に関わる膵酵素の活性化を抑制する治療法で、炎症の早期鎮静化と疼痛の軽減が期待される<sup>8)</sup>。

本療法は腹部造影 CT 検査で膵実質に造影不良域がみられる場合 (膵の虚血または壊死) などに適応される。発症から 48 時間以内に本療法

を開始した症例ではそれ以降に施行した症例と比べ、死亡率が低いという報告がある<sup>9)</sup>。持続動注療法期間は 5 日程度が標準であり、症状・経過によってはさらに数日継続する。

急性膵炎に対する動注療法は現在のところ保険適応がない。患者・家族にはこの点を説明し、同意を得ておく必要がある。

#### 2) 持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration: CHDF)

持続血液濾過に透析の原理を加えた方法で、原則的に 24 時間連続で行い、3～14 日間施行する。本治療法は水分負荷が過剰であるものの利尿が十分に得られない場合などの水分管理に適応となるが、尿量が十分あっても積極的に導入する施設もある。

## 5. 公費負担制度

重症急性膵炎は特定疾患治療研究事業、すなわち医療費の公費負担制度対象疾患の一つで、認可されると、原則として 6 カ月間 (重症急性膵炎の状態が継続している場合には更新できる) の医療保険の自己負担分が、国と都道府県とで折半して負担される。なお、申請後の医療費しか公費負担の対象ではないので重症急性膵炎と診断されれば直ちに手続きを行う必要がある。

難病情報センター 重症急性膵炎:

[http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/048\\_i.htm](http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/048_i.htm)

臨床調査個人票のダウンロード:

[http://www.nanbyou.or.jp/pdf/048\\_r.pdf](http://www.nanbyou.or.jp/pdf/048_r.pdf)

## D. 考察

急性膵炎の診療においては、早期の診断と治療の開始が肝心である。消化器症状のある症例では鑑別診断として急性膵炎を考慮すべきである。急性膵炎と診断した後は入院治療とする。

急性膵炎例では血圧、脈拍数、呼吸数、体温、尿量などのモニタリングが必須であり、静脈ラインの確保と十分な輸液、必要に応じた呼吸管理を行いながら、重症度判定、成因検索等を進めて、重症と判定すれば、適切な高次医療機関への転送を考慮しなければならない。

急性膵炎早期の死因としては心・循環不全、呼吸不全、腎不全を主とする多臓器不全が、15



日以降の死因としては敗血症（感染症）と DIC を主とする多臓器不全が多いことから、急性膵炎の救命率を改善するには、発症早期では循環動態の回復と維持が重要であり、後期には感染症の克服が重要である<sup>10)</sup>。

急性膵炎の救命率を改善するには、まず早期の死因となっている心・循環不全、呼吸不全、腎不全の発症を防止することが重要である。成人では健常時に1日水分量として1,500～2,000 mL（30～40 mL/kg）必要であり、急性膵炎時にはこの2～4倍量（60～160 mL/kg）が必要となる。急性膵炎の重症度は刻々変化するため、当初は軽症であっても十分な輸液を行う必要があり、輸液量不足によるその後の重症化を防がねばならないが、死亡例の治療内容を調査すると、78.9%の症例で第1病日の輸液量が3,500 mL未満であり、第2病日でも輸液量が3,500 mL未満の症例が67.3%もあったことが報告されている<sup>10)</sup>。特に他院よりの搬入例では初期輸液量が少なかった<sup>10)</sup>。

今回、膵炎を専門としない消化器科医までを対象として、ガイドラインに記載されていない急性膵炎の初期治療の具体的な診療指針として作成した「急性膵炎における初期診療のコンセンサス」が、一般診療医師に普及すれば、急性膵炎早期の死亡を減少させることができる可能性がある。

## E. 結語

急性膵炎の初期治療の具体的な診療指針を「急性膵炎における初期診療のコンセンサス」として提示した。今後、この指針に沿った診療が行われ、急性膵炎の救命率が改善されるようになることが望まれる。

## F. 参考文献

1. 斉藤洋一. 急性膵炎重症度判定基準作成の経緯. 斉藤洋一編. 日本における重症急性膵炎 診断と治療の手びき. 東京, 国際医書出版, 1991; 1-10.
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. 小川道雄編. 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年度報告書 1999; 19-22.

3. Kaw M, Al-Antably Y, Kaw P. Management of gallstone pancreatitis: cholecystectomy or ERCP and endoscopic sphincterotomy. *Gastrointest Endosc.* 2002; 56: 61-65.
4. Kozarek R. Role of ERCP in acute pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56 (6 Suppl) : S231-236.
5. 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会. エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン. 東京, 金原出版, 2003; 71-72.
6. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet.* 1993; 176: 480-483.
7. Manes G, Rabitti PG, Menchise A, Riccio E, Balzano A, Uomo G. Prophylaxis with meropenem of septic complications in acute pancreatitis: a randomized, controlled trial versus imipenem. *Pancreas* 2003; 27: e79-83.
8. 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. 早川哲夫, 武田和憲編. 難病・重症急性膵炎—診療の手引き—東京, 医学図書出版, 1997; 82-86.
9. Takeda K, Matsuno S, Ogawa M, Watanabe S, Atomi Y. Continuous regional arterial infusion (CRAI) therapy reduces the mortality rate of acute necrotizing pancreatitis: results of a cooperative survey in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 216-220.
10. 大槻 眞, 伊藤鉄英, 小泉 勝, 下瀬川徹. 急性膵炎の致命率と重症化要因—急性膵炎臨床調査の解析— *膵臓* 2005; 20: 17-30.

## G. 健康危険情報

該当なし

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会. エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン. 東京, 金原出版, 2003.
- 2) 大槻 眞, 伊藤鉄英, 小泉 勝, 下瀬川徹. 急性膵炎の致命率と重症化要因—急性膵炎臨床調査の解析— 膵臓 2005; 20: 17-30.
- 3) 大槻 眞, 真弓俊彦, 荒田慎寿, 伊藤鉄英, 乾和郎, 岡崎和一, 片岡慶正, 神澤輝実, 川 茂幸, 北川元二, 黒田嘉和, 小泉 勝, 税所宏光, 澤武紀雄, 下瀬川徹, 武田和憲, 竹山宜典, 田中滋城, 広田昌彦. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス. アークメディア, 2005

### 2. 学会発表 該当なし

### I. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

## 重症急性膵炎における至適腸管対策の確立

研究報告者 竹山宜典 近畿大学医学部外科学肝胆膵部門 助教授

### 共同研究者

大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科），下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）  
片岡慶正（京都府立医科大学大学院消化器病態制御学）

#### 【研究要旨】

重症急性膵炎治療における隘路となっている感染対策としての至適腸管対策の探索を目的とし、研究報告者の施設の症例を解析し、経腸栄養と選択的消化管除菌の意義を検討した。その結果、選択的消化管除菌と早期経腸栄養を組み合わせることで、感染に対する手術頻度と致命率を低下させることが判明した。さらに、免疫賦活を目的とした immunonutrition 製剤の早期使用は、発症後期の細胞性免疫を賦活する可能性が示唆された。医療経済的理由からも経腸栄養を含めた腸管対策が、重症急性膵炎治療の中心的役割を果たすようになると期待されるが、現時点では、わが国重症急性膵炎治療における経腸栄養の施行率は極めて低い。今後、腸管対策の重要性の啓蒙とともに、実際に施行可能なプロトコルの確立が重要と考えられた。

### A. 研究目的

重症急性膵炎は良性疾患でありながら死亡率が高く、その主たる死因となっている敗血症の原因として、腸内細菌が膵や膵周囲の壊死部に移行して感染を惹起する、いわゆる bacterial translocation が重要であることが報告されている<sup>1-3)</sup>。一方、最近では、重症急性膵炎を含む高度侵襲時の感染対策として、選択的消化管除菌 (selective digestive decontamination; SDD) や経腸栄養法 (enteral nutrition; EN) などの腸管を介した治療法の有用性が報告され<sup>4,5)</sup>、さらに特化された治療法である immunonutrition や synbiotics なども注目を集めている<sup>6)</sup>。特に、EN を代表とする腸管対策は、費用対効果に優れており、医療費抑制の観点からも、有効なプロトコルの確立が急務と考えられる。しかし、重症急性膵炎における bacterial translocation 抑止を目的とした至適腸管対策は確立されていない。そこで、本研究では、重症急性膵炎治療としての至適腸管対策の探索を目的とした。

### B. 研究方法

研究報告者の施設の症例を解析し、経腸栄養と選択的消化管除菌の意義を検討した。さらに、

免疫賦活を目的とした immunonutrition 製剤の効果も臨床的に解析した。Immunonutrition 製剤としては、アミノ酸としてアルギニン、核酸として RNA、脂肪酸として  $\omega$ -3 系脂肪酸を強化した Impact™ を使用し、対照としての通常の経腸栄養製剤であるエレンタールと臨床経過と検査成績を比較解析した。また、重症急性膵炎症例での経腸栄養施行の実態を、アンケートにより調査した。

本研究は、prospective randomized control study ではなく、historical control study であり、患者の個人情報も匿名化されているので、医学倫理上の問題はないものと判断した。

### C. 研究結果

重症急性膵炎症例 84 例を対象として、経腸栄養も選択的消化管除菌も施行しなかった A 群 (16 例)、選択的消化管除菌のみ施行した B 群 (32 例)、経腸栄養と選択的消化管除菌の両者を施行した C 群 (36 例) につき、臨床成績を比較した。重症度や患者背景には差を認めなかったが、臓器障害発生率は、それぞれ 68.8 %、59.4 %、52.8 % と、両者を施行した群で最も低かった。また、感染併発率はそれぞれ、36.3 %、

21.9 %，22.2 %であり，選択的消化管除菌施行により感染合併率が低下する結果であった。また，感染に対する手術施行率は，それぞれ，37.5 %，25.0 %，16.7 %であり，両者を組み合わせることで感染に対する手術療法施行例を減少させることができる結果であった。さらに，死亡率もそれぞれ，37.5 %，28.1 %，16.7 %であった。

一方，経腸栄養施行群 37 例のうち，immunonutrition 製剤ではない経腸栄養剤としてエレンタールを使用した群 (n=27) と，immunonutrition 製剤であるインパクトを使用した群 (n=10) を比較すると，臓器障害発生率や，死亡率には差は認めなかったが，インパクト使用群では，感染防御に重要であるとされる末梢血リンパ球数が，発症後 2 週目に有意に増加していた (図)。

これらの結果を総合すると，重症急性膵炎の初期治療として，何らかの腸管対策を施行することは，合併症発生率低下に寄与する可能性が極めて高いと考えられる。しかし，平成 10 年度の本研究班の調査では，重症急性膵炎 192 例中に経腸栄養療法を施行された症例は 12 例 (6 %) に過ぎず，本邦では有用性は認識されているものの，その普及率は極めて低い。

その原因を明らかにする目的で，班員に対してアンケート調査を行った。その結果では，本研究班班員の所属する専門施設においても，選択的消化管除菌実施率は 85 % と高いものの，経腸栄養実施率は 23 % と 1/4 以下の頻度であり，空腸内チューブ挿入率に至っては 12 % と極めて低い (表 1)。その理由としては空腸内チューブ挿入困難 95 %，空腸チューブ維持困難 54 %，腸管麻痺を危惧 60 %，などとなっており (表 2)，空腸チューブの挿入が経腸栄養普及の障害となっていることが明らかとなった。

#### D. 考察

全国調査結果，重症急性膵炎の致命率は 10 % 以下となり，本疾患の治療戦略にも経済性，すなわち費用対効果効率が要求されることは明らかである。重症急性膵炎の治療成績の着実な改善の背景には，初期輸液の重要性の啓蒙が主役

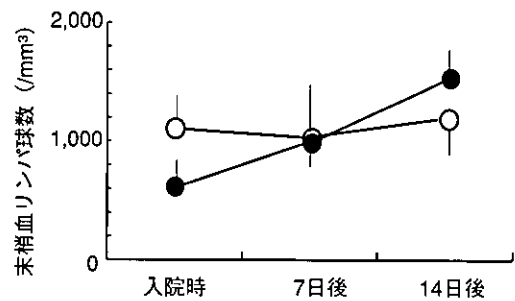


図 重症急性膵炎における immunonutrition の末梢血リンパ球増加効果  
○：エレンタール群 (n=27)，●：インパクト群 (n=10)

表 1 専門施設の重症急性膵炎治療における腸管対策の実態

選択的消化管除菌実施率：	85 %
経腸栄養実施率：	23 %
空腸内チューブ挿入率：	12 %

表 2 専門施設において経腸栄養を行わない理由

空腸内チューブ挿入が困難：	95 %
空腸チューブ維持が困難：	54 %
腸管麻痺を危惧：	60 %

を担ったことを考えると，さらなる成績の改善にはすでに十分なエビデンスのある経腸栄養を軸とした，重症膵炎症例に対して実施可能な腸管対策プロトコルの確立が肝要である。そのためには，学会や専門科の枠を越えた横断的検討会を構成して，上記課題を検討する必要がある。本調査研究班がその核となる必要があると思われる。

#### E. 結語

経腸栄養チューブの挿入時期や経腸栄養製剤の選択など，標準的プロトコルが存在しないことが，本邦で重症急性膵炎治療としての経腸栄養が普及しない理由である。今後は，重症急性膵炎治療における腸管対策の有用性の証明とともに，実際に施行可能なプロトコルの作成に向けて，コンセンサスを形成する必要がある。

#### F. 参考文献

1. Runkel NS, Moody FG, Smith GS, Rodriguez LF, LaRocco MT and Miller TA. The role of the gut in the development of sepsis in acute pancreatitis. J Surg Res 1991; 51: 18-23.
2. Gianotti L, Munda R, Alexander JW, Tchervenkov