

重症急性膵炎の治療の実態—輸液と蛋白分解酵素阻害薬

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 木原康之 産業医科大学消化器・代謝内科 学内講師

研究協力者

難治性膵疾患に関する調査研究班分担研究者・研究協力者

【研究要旨】

2003年1月1日から同年12月31日に発症した急性膵炎全国疫学調査で集められた549例の重症急性膵炎症例の治療内容を検討した。最重症の重症急性膵炎患者の生存例の急性膵炎発症後24時間の輸液量(4,757±2,495 ml/日)は、死亡例(3,376±2,501 ml/日)に比べ多い傾向にあった。重症IIおよび最重症で致命率が最も低かったのは、輸液量3～5L/日の患者であった。蛋白分解酵素阻害薬が静注投与された重症急性膵炎患者の致命率は蛋白分解酵素阻害薬が使用されなかった患者に比べ低い傾向にあったが(6.8% vs 10.3%, ns), 蛋白分解酵素阻害薬常用量以上の投与例(13.3% vs 1.5%, $P < 0.05$)や、2種類の蛋白分解酵素阻害薬の併用投与例(11.7% vs 3.2%, $P < 0.05$)では常用量投与例に比べ致命率が有意に高かった。このような結果は、輸液量不足あるいは輸液量過剰は致命率を高める危険性を示唆していると考えられた。しかし、大量輸液や蛋白分解酵素阻害薬大量あるいは併用使用例で致命率が高かったのは、これらの症例がこのような治療を必要とするほど重症であった結果でもある。

A. 研究目的

近年、急性膵炎の新しい治療として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が行われるようになったが¹⁾、重症急性膵炎は良性疾患でありながら致命率の高い疾患である。2004年に実施した急性膵炎全国実態調査で集計された調査票をもとに、現在行われている重症急性膵炎に対する治療の実態を解析した。膵の安静、循環動態の改善、膵局所および全身臓器の合併症の予防がすべての急性膵炎に共通する基本治療であることから、今回は、輸液と蛋白分解酵素阻害薬の使用状況とその効果を検討した。

B. 研究方法

2003年1月1日から同年12月31日に発症した急性膵炎全国疫学調査で集められた1,849例の個人調査票から、重複報告例や、2003年以外に急性膵炎を発症した症例、急性膵炎の診断基準を満たさなかった症例、入院後の検査データが記載されていなかった症例を除外した549例の重症急性膵炎症例の治療内容を検討した。

(倫理面への配慮)

臨床調査は、主任研究者(大槻 眞)の所属する産業医科大学の倫理委員会の承認を受けた後(承認番号第03-15号)に「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日文部科学省・厚生労働省平成14年7月1日施行)に従い実施した。今回使用した臨床調査票ではイニシアル、年齢、男女別で患者を同定し、個人情報保護に努めた。

C. 研究結果

1. 輸液量

急性膵炎発症後24時間の輸液量が明らかであった384例で解析した。最初の24時間の輸液量が3.0L未満が241例(62.8%)、3.0～5.0Lが119例(31.0%)、5.0L以上が24例(6.2%)であった。輸液量別の重症度スコアは3.0L未満未満が4.6±2.9 (mean±SD)、3.0～5.0Lが5.2±3.8、5.0L以上が6.8±4.7であり、輸液量は重症度スコアに相関しており、5.0L以上輸液した群の重症度スコアは3.0L未満の群に比べ、有意に高値であった(図1)。

重症急性膵炎生存例と死亡例で急性膵炎発症

後24時間の輸液量を比べると、重症急性膵炎全体では、生存例(2,771 ± 1,747 mL/日)と死亡例(3,014 ± 1,793 mL/日)の間で有意差はみられなかったが、最重症例では生存例の輸液量(4,757 ± 2,495 mL/日)が死亡例の輸液量(3,376 ± 2,501 mL/日)より多い傾向にあった(図2).

急性膵炎発症後24時間の輸液量と致命率の関連を検討すると、重症Iでは、輸液量によって致命率に差異は認められなかったが、重症IIおよび最重症では3~5L輸液した群の致命率が3L未満および5L以上輸液した群より低かった(図3). 最重症例では、急性膵炎発症後24時間の輸液量が3.0L未満の症例の致命率は100%であったが、3~5L輸液群では致命率が20%で、5L以上輸液した群では66.6%であった.

2. 蛋白分解酵素阻害薬(静注)

蛋白分解酵素阻害薬と抗菌薬の動注療法が施行された症例を除外した重症急性膵炎445例中417例(93.7%)で蛋白分解酵素阻害薬が静脈内投与(静注)されており、蛋白分解酵素阻害薬が静注された重症急性膵炎の致命率は蛋白分解酵素阻害薬が使用されなかった例に比べ低い傾向にあった(6.8% vs 10.3%, ns).

Gabexate mesilateは280例(67.1%)に用いられていたが、そのうち118例(42.1%)でulínastatinが併用投与されていた。Nafamostat mesilateは121例(29.0%)に用いられており、そのうち52例(43.0%)でulínastatinが併用投与されていた。Ulinastatinは185例(44.4%)に投与されていたが、ulínastatin単独使用は15例(3.6%)にすぎなかった。蛋白分解酵素阻害薬の併用頻度は重症度順に増加しており、最重症では60%の症例で2種類の蛋白分解酵素阻害薬が投与されていた(図4A)。しかし、gabexate mesilateあるいはnafamostat mesilateとulínastatinの併用例の致命率は非併用例に比べ有意に高かった(11.7% vs 3.2%, $P < 0.05$) (図4B)。

Gabexate mesilateが使用された重症Iの53.7%、重症IIの22.6%では、常用量(600 mg以下)しか投与されていなかった。Nafamostat mesilateも重症Iの52.1%、重症IIの33.3%、最重症の14.3%で、常用量(60 mg以下)しか使用されていなかった(図5A)。しかし、蛋白分解酵素

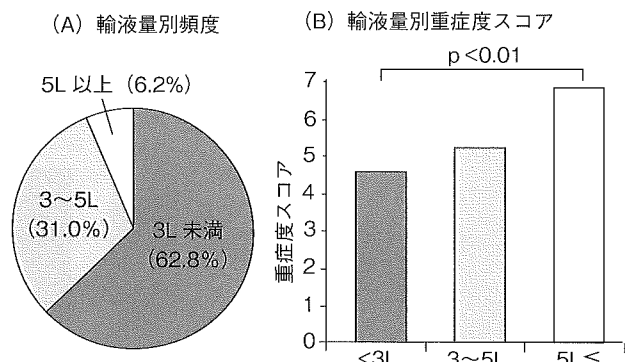


図1 重症急性膵炎患者の発症後24時間の輸液量別頻度(A)と輸液量別重症度スコア(B)

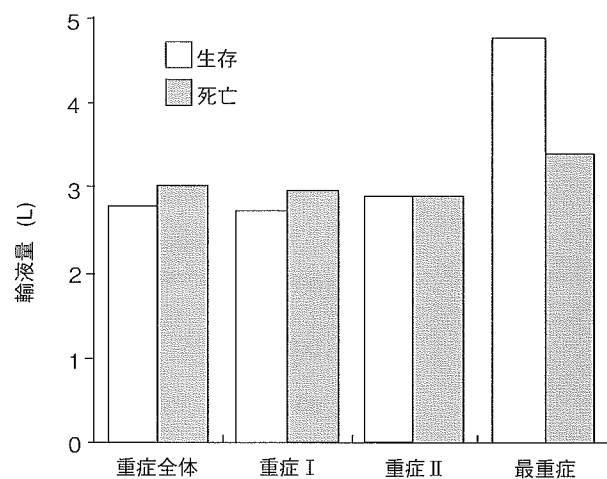


図2 重症急性膵炎患者の重症度別、予後別の発症後24時間の輸液量

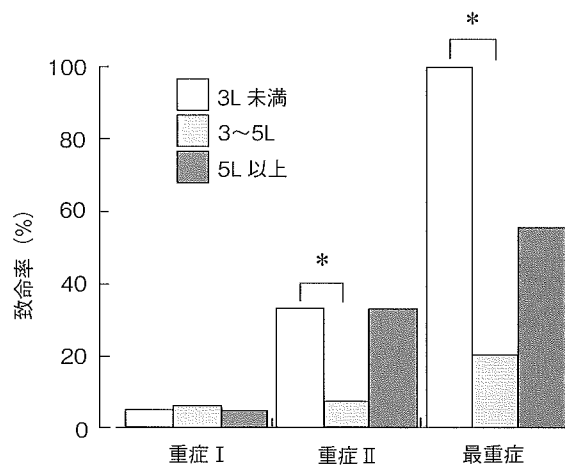


図3 重症急性膵炎患者の発症後24時間の輸液量別致命率 *: $P < 0.01$

阻害薬を常用量以上静注例の致命率は常用量静注例に比べ有意に高かった(13.3% vs 1.5%, $P < 0.05$) (図5B)。

D. 考察

重症急性膵炎の発症早期では血管透過性亢進

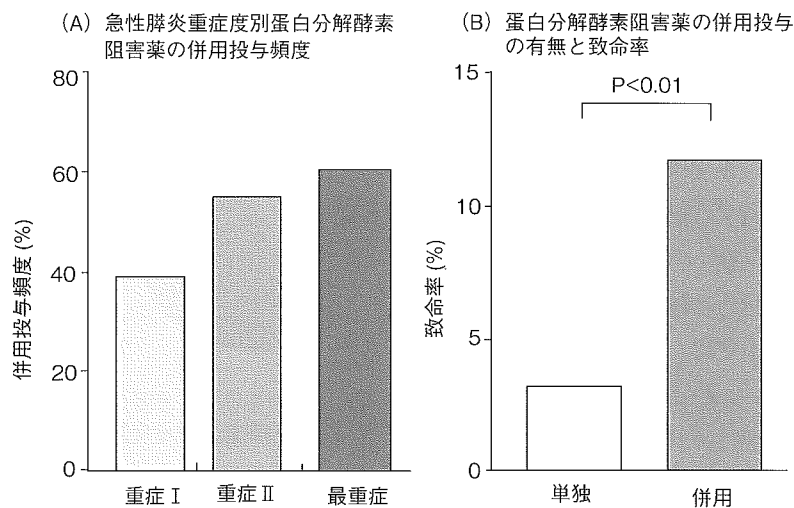


図4 重症急性膵炎患者の重症度別蛋白分解酵素阻害薬併用の頻度(A)と、併用投与有無別の致命率(B)

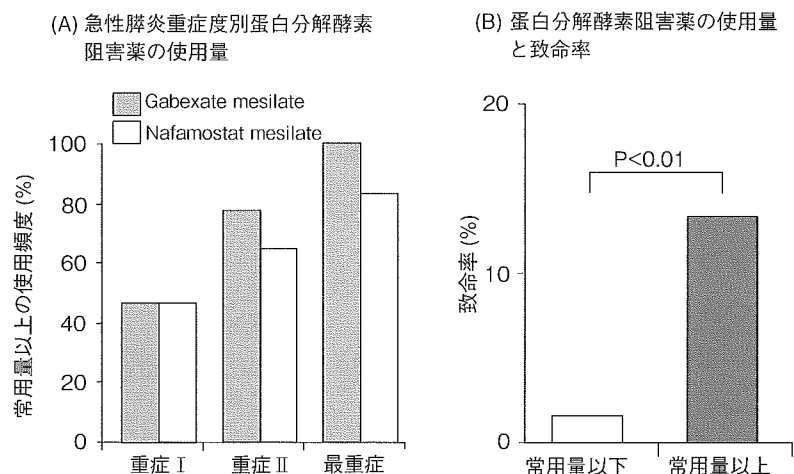


図5 重症急性膵炎患者の重症度別蛋白分解酵素阻害薬常用量以上の使用頻度(A)と蛋白分解酵素阻害薬使用量別の致命率(B)

や膠質浸透圧の低下により、細胞外液が膵周囲や後腹膜腔、腹腔、胸腔内に漏出し、有効循環血漿量が著しく減少し、ショックを起こしたり、臓器虚血を惹起することから、十分量の輸液を行い、循環動態を安定させることが重要である¹²⁾。本研究では、最重症の急性膵炎患者の生存例の輸液量は死亡例に比べ多かったし、重症IIおよび最重症例に発症24時間以内に3.0 L/日未満の輸液しか行なわなかった場合の致命率が高かったことから、発症早期の輸液量不足は致命的であると考えられる。一方、重症IIおよび最重症で5 L/日以上輸液された患者の致命率が3~5 L/日輸液された場合より高かったのは、過剰な輸液が心不全および急性肺障害を惹起し、予後不良となった可能性も考えられるが、これらの症例が大量輸液を必要とするほど重症で、

予後不良となった可能性も考えられる。いずれにしても、輸液の際にはバイタルサイン、尿量、中心静脈圧などを指標にして輸液量を調節し、過不足のない輸液を行うことが重要である。

蛋白分解酵素阻害薬は活性化された膵酵素を抑制することから、膵炎の進展・増悪を阻止すると考えられ、急性膵炎における治療の第一選択薬剤である。今回の検討では、重症急性膵炎患者の93.7%に蛋白分解酵素阻害薬が静注されていた。重症例にgabexate mesilate 900~4,000 mg/日を持続点滴静注した場合に、急性膵炎の合併症の発症が抑制されると報告されている²⁾。また、急性膵炎治療指針においても³⁾、重症急性膵炎では播種性血管内凝固症候群(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・容量(gabexate mesilate: 20~30

mg/kg/日, nafamostat mesilate: 1.44~4.8 mg/kg/日)を使用することになっているが, 今回の調査では重症例であるにもかかわらず, 重症Iの53.7%, 重症IIの22.6%で, gabxate mesilate投与量は600 mg以下(常用量)であったし, nafamostat mesilateも重症Iの52.1%, 重症IIの33.3%, 最重症の14.3%で, 常用量(60 mg/日)以下しか使用されていなかった. 蛋白分解酵素阻害薬が重症急性膵炎に対しても常用量しか用いられていなかった理由として, 保険診療における急性膵炎に対する認可量が関与していると考えられる.

今回の調査で蛋白分解酵素阻害薬を常用量以上静注例や, gabexate mesilateあるいはnafamostat mesilateと ulinastatinの併用例の致命率が常用量静注例あるいは単独投与例に比べ有意に高かった理由として, ①重症例ほど蛋白分解酵素阻害薬が大量投与されていたこと, ②重症例ほど蛋白分解酵素阻害薬併用投与の頻度が高かったことから, これらの症例が蛋白分解酵素阻害薬の大量投与を必要とするほど重症であり, 予後不良となったと考えられた.

しかし, gabexate mesilate 900~4,000 mg/日を持続点滴静注しても, 急性膵炎の致命率は改善しなかったことも報告されており²⁾, 今後蛋白分解酵素阻害薬の投与量に関して前向き研究を行い検討していく必要がある.

E. 結論

重症II以上の重症急性膵炎患者に3~5 L/日輸液した患者の致命率が3 L/日未満および5 L/日以上輸液した患者より低かったことから, 急性膵炎発症早期には循環動態の指標を参考にし適量の輸液を行うことが重要であるといえる. 蛋白分解酵素阻害薬を常用量以上投与例と2種類の蛋白分解酵素阻害薬併用投与例の致命率が常用量, あるいは単独投与例に比べ有意に高かったのは, これらの症例がより重症であった結果であると考えられるが, 今後, 蛋白分解酵素阻害薬が重症急性膵炎の予後を改善するか前向き研究を行い検討していく必要がある.

F. 参考文献

1. エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン. 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会編. 金原出版, 東京 2003; 68-91.
2. Andriulli A, Leandro G, Clemente R, Festa V, Caruso N, Annese V, Lezzi G, Lichino E, Bruno F, Perri F. Meta-analysis of somatostatin, octreotide and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 237-245.
3. 急性膵炎における初期治療のコンセンサス. 厚生労働省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班, 主任研究者 大槻眞編. アークメディア, 東京 2005; 10-22.

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) 木原康之, 大槻 眞. 全国疫学調査および特定疾患医療費受給者証の新規受給者を対象とした実態調査からの解析. *肝胆膵* 2005; 51: 1029-1032.
- 3) 大槻 眞, 小泉 勝, 伊藤鉄英, 下瀬川徹. 急性膵炎—今日の臨床的諸問題—重症化阻止はいかに; 臨床例の解析から. *肝胆膵* 2005; 51: 1057-1062.
- 4) 木原康之, 大槻 眞. 厚生省重症度判定基準(1997年)の問題点—重症急性膵炎全国調査からの解析—. 荒川泰行編. *消化器病学の進歩 2005—モノグラフ—肝・胆・膵編*. メディカルレビュー社, 東京 2005; 140-143.

2. 学会発表

- 1) 木原康之, 田代充生, 大槻 眞. 厚生労働省急性膵炎重症度判定基準の問題点—重症急性膵炎全国調査からの解析. 第91回日本消化器病学会総会. 東京 2005年4月14-16日
- 2) 木原康之, 田口雅史, 大槻 眞. 重症急性膵炎の合併症に対する治療法の現状—重症急性膵炎

全国疫学調査からの解析. 第47回日本消化器病学会大会, 神戸 2005年10月5-7日

- 3) Kihara Y, Otsuki M. The Research Committee on Intractable Diseases of the Pancreas. Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. The 36th Annual Meeting of the American Pancreatic Association, Chicago, U.S.A. November 3-4, 2005
- 4) 木原康之, 大槻 眞. 急性膵炎全国疫学調査. 第42回日本日本腹部救急医学会総会, 東京 2006年3月9-10日

1. 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動注療法の適応と開始時期、施行期間の検討と 今後のProspective Studyについて

研究報告者 片岡慶正 京都府立医科大学大学院消化器病態制御学 助教授

共同研究者

大槻 眞，木原康之（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），武田和憲（国立病院機構仙台医療センター外科）

竹山宜典（近畿大学医学部外科），成瀬 達（名古屋大学大学院消化器内科学）

伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学），乾 和郎（藤田保健衛生大学第二教育病院内科）

細谷 亮（神戸市立中央市民病院外科）

難治性膵疾患に関する調査研究班分担研究者・研究協力者

【研究要旨】

重症急性膵炎の特殊療法の1つとして蛋白分解酵素阻害薬と抗菌薬の持続動注療法（動注療法）施行例が近年増加している。2004年に実施した急性膵炎全国調査から動注療法が施行されていた139例について、動注開始時の重症度、開始時期、施行期間ならびに致命率を解析した。致命率は12.9%（18/139）で従来の全国調査報告に比べて改善していた。しかし、動注開始が遅すぎる重症例や逆に膵壊死のない軽症例でも施行されていた。救命率向上を目的とした搬送基準（重症度スコア2点以上）の啓蒙、あるいは動注療法目的での高次医療機関への転院など、動注療法が急性膵炎の治療法の1つとして認識されつつあることから、動注療法の適応、開始時期、施行期間を再評価する必要がある。

A. 研究目的

蛋白分解酵素阻害薬と抗菌薬持続動注療法（以下、動注療法）はわが国で開発された治療法¹⁾であり、今日の重症急性膵炎診療の場において、その臨床的有用性は広く認知されている。

2003年に発刊された急性膵炎診療ガイドライン²⁾では、動注療法は推奨度Cとされているし、2005年に発刊された急性膵炎における初期診療のコンセンサス³⁾での診療指針にも、高次医療機関における特殊治療法の1つとして動注療法の位置づけが明確化されている。さらに、急性膵炎重症度スコア2点以上が搬送基準²⁻³⁾として啓蒙されることにより、今後ますます動注療法が一般に行われるようになると予想されるが、本治療法の普及とともに施設間で成績が大きく異なっている。そのうえ、動注療法の保険診療上の適応が未解決のままである。

このような現状から、本研究では2004年に実施した急性膵炎全国疫学調査⁴⁾のデータベースをもとに動注療法の適応、開始時期、施行期間を

解析し、その結果に基づいて動注療法に関して前向き研究を行うことを目的とした。

B. 研究方法

2003年1月1日から同年12月31日に発症した急性膵炎全国疫学調査⁴⁾で回収された急性膵炎症例1,779例の中で動注療法が施行されていた139例について、その実態と成績を解析し、今までに同研究班にて行ってきた動注療法の結果と比べた。

重症度判定項目の欠損値を少なくして正確な調査を行う必要があることから、新たに急性膵炎臨床調査票を作成し、本研究班所属機関ならびにその関連施設で前向き調査を行うことにした。

（倫理面への配慮）

臨床調査は、すでに主任研究者（大槻 眞）の所属する産業医科大学倫理委員会の承認を受けている（承認番号：第03-15号）。調査は「疫学研究に関する倫理指針」（平成14年6月17日 文部

科学省・厚生労働省 平成14年7月1日施行)に従い施行した。特に調査票の患者氏名はイニシアルで記載し、個人情報の保護に努めた。

C. 研究結果

1. 動注療法の実態

2004年に実施した急性膵炎全国疫学調査における急性膵炎で動注療法が139例に施行されていた。他院からの搬送例が49.6%と約半数を占めた。

動注療法開始時の重症度スコアについて解析した結果、139例中95例が重症度スコア2点以上で最大18点の重症例であった(図1)。動注療法が施行されていた139例中40例(28.8%)は、動注開始時の重症度スコアが0~1点の軽症・中等症であった。動注療法開始時重症度スコア0点の軽症例1例が第31病日に敗血症で死亡していた。この症例は44歳の胆石性膵炎の症例であった。

動注療法開始日についてみると、急性膵炎発症後3日以内の早期に動注療法が施行された症例が76.3%(106/139)を占めたが、8日目以降に開始された症例もあった(図2)。

動注療法実施期間としては4~5日間が最も多かったが、34例(24.5%)では1週間以上動注療法が実施されていた(図3)。

動注療法開始日の局所重症度、すなわち膵壊死の程度・範囲とCT Grade, および全身性の重症度スコア, さらに動注開始日と施行期間からみた救命率の検討を試みたが、重症度判定項目の欠損値あるいは不詳例が多く、解析が困難であった。

2. 新たな急性膵炎全国調査表の作成

動注療法の適応, 開始時期, その施行期間の妥当性を検証する必要があることから, 現在, 本研究班において共同研究プロジェクトであるワーキンググループ「急性膵炎診断基準・重症度判定基準改正, 妥当性の検証」との共同で急性膵炎全国調査票を作成した。この調査では, 新たな重症度判定基準の確立と検証作業⁵⁾とともに, 新たなCT Grade分類による膵局所重症度と, 新たな重症度判定基準に基づく全身性重症度との対比から, 動注療法開始時の病態を明らかにして, その方法を含めた実態を明確に調査して厳

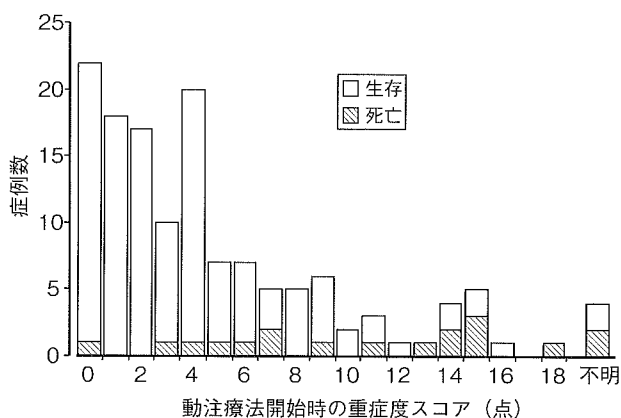


図1 2004年急性膵炎全国調査における動注療法施行139症例における動注療法開始時の重症度スコアと転帰

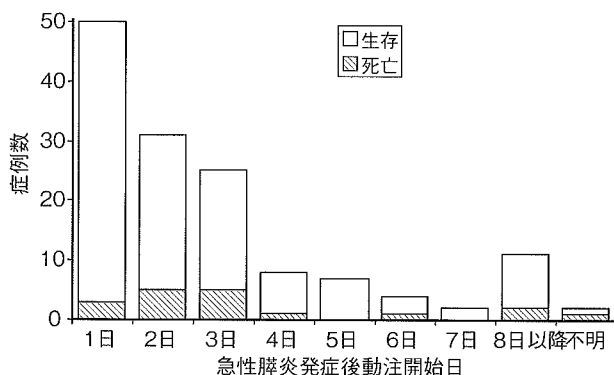


図2 2004年急性膵炎全国調査における動注療法施行139症例における急性膵炎発症後動注療法開始までの日数

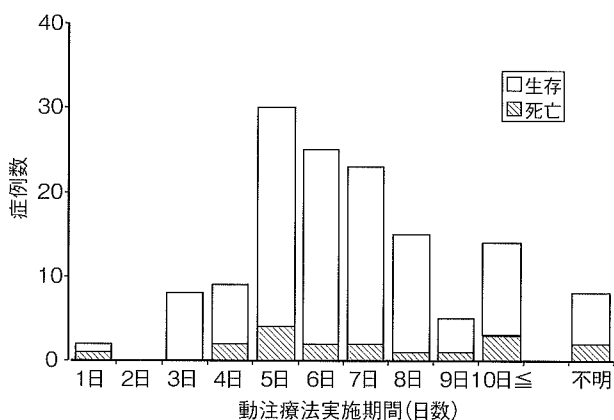


図3 2004年急性膵炎全国調査における動注療法施行139症例における動注療法施行日数

密な前向き研究を目指すこととした。データにより高い客観性を持たせる目的でCT画像添付様式のアンケート方式をとることにした(資料1-1, 1-2)。

D. 考察

わが国で開発された動注療法は, 各種学術集会での啓蒙活動, あるいはインターネット情報

から急性膵炎に対する一般的な治療法として知られるようになってきており、動注療法施行症例は確実に増えているが、膵壊死が明らかでない軽症・中等度症例にも本治療が行われている症例があるし、さらに動注開始日が遅い症例も少なからずあった。

動注療法施行例の致命率は平成9年度難治性膵疾患分科会での全国調査では196例中17.9%⁶⁾、平成12年度の全国調査では92例中18.5%⁷⁾、平成13年度全国調査では104例中17.3%⁸⁾であったが、今回の調査での動注療法での致命率は12.9%(18/139)と改善していた。

急性膵炎診療ガイドライン(2003年)および急性膵炎における初期診療のコンセンサス(2005年)における診療指針で動注療法が明記されているし、重症度スコア2点以上の重症急性膵炎患者の搬送基準が啓蒙されているなどの理由から、今後ますます動注療法が増加すると予想される。

2004年の急性膵炎全国調査症例の解析結果から生死をエンドポイントとすれば、動注症例全体としての致命率は12.9%と優れた成績であった。しかし、動注療法開始が遅すぎる重症例や、逆に膵壊死のない軽症例に対しても動注療法が施行されていたりして、動注療法の治療成績を一概に評価できないのが現状である。

動注療法の目的は急性膵炎患者の救命にあるが、動注という局所治療により膵壊死の進展抑制と感染性膵壊死の発症阻止から、全身性重症化への進展阻止が主目的であり、完成された多臓器不全状態の重症急性膵炎例においては動注療法の効果にも限界がある。重症急性膵炎の致命率が全国調査のたびに30%から21%、さらに18%と低下している中で、救命を目的とした特殊療法としての動注療法の適応を明確化する必要性がある。

動注療法のRCT(randomized controlled study)が困難な状況においては、今後前向き研究のもとに動注療法に関して、発症時、48時間後、動注前後での局所重症度(CT Grade)、全身性重症度(重症度スコア)、入院期間、転帰などに関して大規模調査を行い、動注療法施行ありなしでの厳密な評価を行う必要がある。

適切な適応、開始時期、施行期間について動

注療法の再評価、さらにはその標準化を目指して、欠損値がなく正確な調査を行うべく本研究班所属機関ならびにその関連施設を中心に全国調査を行う予定である。

E. 結論

重症急性膵炎の救命率が改善しつつある中で、救命対策として大きな期待のもとに普及しつつある動注療法の実態を明らかにするとともに、今後その適応、実施方法、開始時期ならびに施行期間を明確化する必要が明らかになった。平成18年度にはその目的に沿った綿密な前向き研究を行うこととした。

F. 参考文献

1. Takeda K, Matsuno S, Sunamura M, Kakugawa Y. Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotics in acute necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1996; 171: 394-398.
2. 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会編. 第八章 急性膵炎の治療. エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン. 金原出版, 東京, 2003; 68-91.
3. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス作成委員会. 厚生労働省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班編. 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, 東京, 2005; 4-25.
4. 大槻 眞, 木原康之. 急性膵炎全国疫学調査. 厚生労働省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班 平成14年度～16年度総合研究報告書 2005; 31-39.
5. 松野正紀, 武田和憲, 北川元二, 伊藤鉄英, 片岡慶正, 竹山宜典, 広田昌彦, 大槻 眞. 急性膵炎の診断基準・重症度判定基準の改定に関する検討. 厚生労働省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班 平成16年度総括・分担研究報告書 2005; 32-38.
6. 松野正紀, 小川道雄, 渡辺伸一郎, 跡見 裕, 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の施行状況, 効果についての調査. 厚生省特定疾患難治性膵疾患分科会 平成9年度研究報告書 1998; 29-39.

7. 松野正紀, 跡見 裕, 早川哲夫, 下瀬川徹, 高田忠敬, 田代征記, 小川道雄. 重症急性膵炎に対する動注療法施行症例集計. 厚生省特定疾患難治性膵疾患に関する調査研究班 平成12年度研究報告書 2001; 39-42.
8. 松野正紀, 跡見 裕, 早川哲夫, 下瀬川徹, 高田忠敬, 田代征記, 小川道雄. 重症急性膵炎に対する動注療法の治療効果—1999～2001年症例の調査報告—. 厚生省特定疾患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; 69-73.

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

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

蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動注療法

注意: 動注療法のための記載です。蛋白分解酵素阻害薬の記載は輸液の項目に記載して下さい。

動注施行の有無 有 無

重症度スコア (厚生労働省スコア) CTgrade (厚生省)

動注開始日

動注終了日

動注に使用した蛋白分解酵素阻害薬

	使用量		動注カテーテル留置部位
Nafamostat mesilate	<input type="text"/> mg/日		カテーテル留置部位1 <input type="text"/>
Gabexate mesilate	<input type="text"/> mg/日		カテーテル留置部位2 <input type="text"/>
ミラクリッド	<input type="text"/> 万単位/日		

動注に使用した抗菌薬

抗菌薬1(名称) <input type="text"/>	動注抗菌薬1使用量 <input type="text"/> g/日
抗菌薬2(名称) <input type="text"/>	動注抗菌薬2使用量 <input type="text"/> g/日
抗菌薬3(名称) <input type="text"/>	動注抗菌薬3使用量 <input type="text"/> g/日

動注開始理由

- 重症度スコア
- CT所見
- 疼痛の増悪
- 一般的治療で症状が増悪した

動注終了理由

- 動注開始後一定期間に達した
- 疼痛の改善・消失
- 重症度スコアの改善
- その他

補足説明

補足説明

資料 1-1 急性膵炎調査票 (動注について抜粋)

CT画像

入院中に撮影したCT検査の回数 回

所見		1回目	2回目	3回目	4回目
測定日	西暦/月/日	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
造影CT/単純CT		<input type="radio"/> 造影 <input type="radio"/> 単純	<input type="radio"/> 造影 <input type="radio"/> 単純	<input type="radio"/> 造影 <input type="radio"/> 単純	<input type="radio"/> 造影 <input type="radio"/> 単純
膵腫大	有、無	<input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
造影不良域	無、<1/3、1/3-1/2、>1/2	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 1/3-1/2 <input type="radio"/> <1/3 <input type="radio"/> >1/2	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 1/3-1/2 <input type="radio"/> <1/3 <input type="radio"/> >1/2	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 1/3-1/2 <input type="radio"/> <1/3 <input type="radio"/> >1/2	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 1/3-1/2 <input type="radio"/> <1/3 <input type="radio"/> >1/2
炎症の膵外進展度					
前腎旁腔まで	有、無	<input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
結腸間膜根部まで	有、無	<input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
腎下極以遠まで	有、無	<input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
CTgrade分類 (厚生省1990)		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
所見(自由記載)		<input style="width: 100%; height: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 40px;" type="text"/>
CT画像添付 (JPEG画像を添付して下さい)		<input style="width: 100%; height: 80px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 80px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 80px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 80px;" type="text"/>

資料 1-2 急性膵炎調査票 (膵局所重症度-CT)

重症急性膵炎における消化管内除菌，経腸栄養の方法と 開始時期の検討と治療指針の作成

研究報告者 竹山宜典 近畿大学医学部外科 助教授

共同研究者

大槻 眞，木原康之（産業医科大学消化器・代謝内科）

乾 和郎（藤田保健衛生大学第二教育病院内科），黒田嘉和（神戸大学大学院消化器外科学）

片岡慶正（京都府立医科大学大学院消化器病態制御学），田中滋城（昭和大学医学部第二内科学）

細谷 亮（神戸市立中央市民病院外科）

【研究要旨】

重症急性膵炎治療における至適腸管対策の探索を目的とし，2004年に実施した急性膵炎全国調査のデータから，選択的消化管除菌(selective digestive decontamination; SDD)と経腸栄養(enteral nutrition; EN)の実態を解析し問題点を検討した．重症急性膵炎におけるSDDとENの施行率はそれぞれ14.4%，10.7%とともに低いが，EN施行例の55.9%で空腸内投与が行われていた．また，半数以上の症例でSDDは急性膵炎発症後4日以内に，ENでは発症後9日以内に開始されていた．一方，抗菌薬を投与しないSDDのプロトコルや，感染性合併症発症後にENが開始された症例なども少なからず存在し，SDDの定義やEN早期開始の意義についての一層の啓蒙が必要と考えられた．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致死率が高い．急性膵炎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¹⁻³⁾．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ている^{4,5)}．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⁶⁾．ENを代表とする腸管対策は，費用対効果に優れており，医療経済的理由からもENを含めた腸管対策が，重症急性膵炎治療の重要な軸となることが期待されるが，現時点では，わが国では重症急性膵炎治療におけるENの施行率は極めて低い．そこで，全国調査の結果から，その実態を解析し問題点を抽出することにした．

B. 研究方法

2004年に実施した急性膵炎全国疫学調査における急性膵炎症例1,779例の中でSDD施行されていた93例とENが施行されていた70例に関して治療方法，治療内容，治療期間を解析した．（倫理面への配慮）

臨床調査は，すでに主任研究者(大槻 眞)の所属する産業医科大学倫理委員会の承認を受けている(承認番号：第03-15号)．調査は「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日 文部科学省・厚生労働省 平成14年7月1日施行)に従い施行した．特に調査票の患者氏名はイニシャルで記載し，個人情報保護に努めた．

C. 研究結果

1. 選択的消化管除菌(SDD)

SDDを施行していた症例は，急性膵炎全症例中わずかに93例で，そのうち79例(85%)が重症急性膵炎例であった．急性膵炎全症例でのSDD施行率は5.2%，重症急性膵炎例に限るとSDD施行率は14.4%であった．そこで，重症急性膵炎

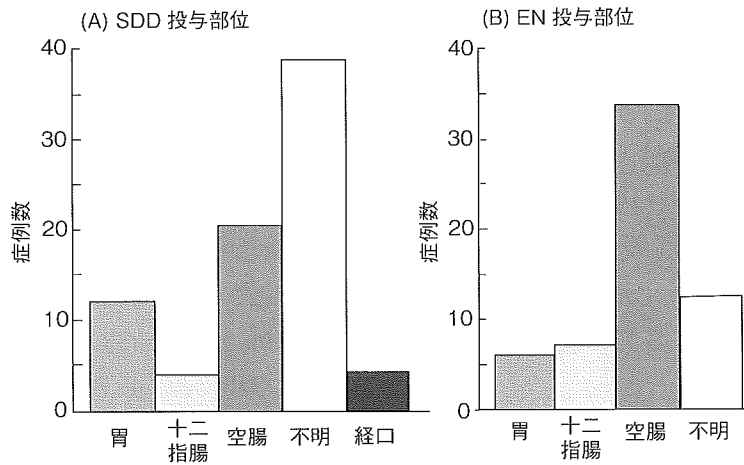


図1 重症急性膵炎における選択的消化管除菌(SDD)(A)と経腸栄養(EN)(B)の投与部位

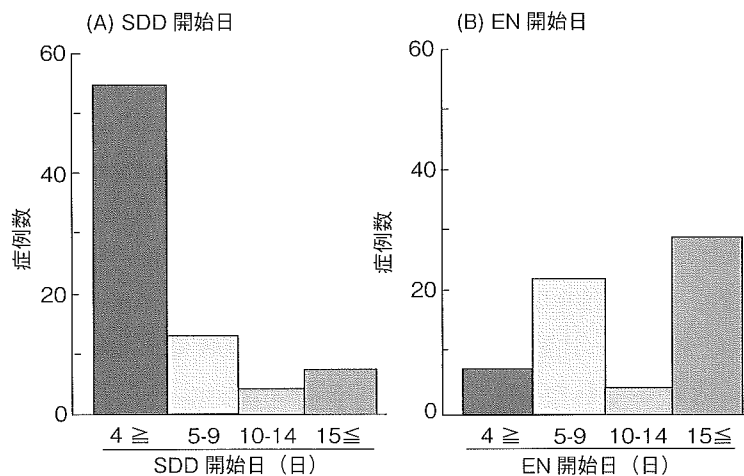


図2 重症急性膵炎における選択的消化管除菌(SDD)と経腸栄養(EN)(B)の開始日と症例数

症例のみを対象として解析した。

SDD投与部位は胃が12例(15.2%)、十二指腸4例(5.1%)、空腸20例(25.3%)、経口4例(5.1%)、不明39例(49.4%)であった(図1A)。SDDを施行した55例(69.6%)では急性膵炎発症後4日以内に開始しており、開始日の中央値は3日(平均値±標準誤差; 5.0±7.9日)であった(図2A)。SDDの投与内容を見ると、63例ではポリミキシンBやカナマイシンなどの非吸収性抗菌薬を投与されており、抗真菌薬が40例に、バンコマイシンが17例に投与されていた。一方で、抗菌薬が全く投与されていない症例も11例みられ、ラクツロースのみの投与が10例含まれていた。また、グルタミンの投与が30例に、乳酸菌製剤などのprobioticsの投与が18例に行われていた。

2. 経腸栄養(EN)

ENが施行されていた症例は、急性膵炎全症例

中70例(3.9%)で、そのうち59例(84.6%)が重症急性膵炎症例であり、重症急性膵炎症例に限るとEN施行率は10.7%であった。そこで、重症急性膵炎症例のみを対象にEN施行状況を解析した。

EN投与部位は胃が6例(10.1%)、十二指腸7例(11.9%)、空腸33例(55.9%)、不明13例(22.0%)であった(図1B)。EN開始日を見ると、7例(11.9%)では急性膵炎発症後4日以内にENが開始されており、発症後5日目から9日目に開始された症例が20例(33.9%)あった。しかし、いったん経口摂取が開始された後に急性膵炎が重症化してENを開始した症例もみられたし、急性膵炎発症30日以降にENを開始した症例も10例登録されていた(図2B)。これらの症例を除外しても、開始日の中央値は9日(平均値±標準誤差; 10.8±6.4日)であった。

投与された栄養剤の内容をみると、エレンタールなどの成分栄養剤が33例(55.9%)、エンシュアリキッドなどの半消化態栄養剤が15例(25.4%)、免疫能強化の目的でアルギニンや核酸を添加したインパクトが8例(13.6%)に選択されており、ペプチド栄養剤としてはエンテールドが1例に選択されていたのみであった。また、それ以外の症例では、経腸栄養剤の種類に関しては不明であった。

D. 考察

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ENを施行された症例は12例(6%)であり⁷⁾、本研究におけるENの施行率11%と比較して、5年の経過で、いまだ不十分ではあるが施行率が上昇していた。

本調査結果から、ENは55.9%の症例で空腸内投与が実施されており、空腸内投与が実施可能であることを示していた。また、開始時期に関してはSDDでは4日以内、ENでは9日以内に開始されている症例が半数を占め、比較的早期からの開始も可能であることが示された。

しかし、SDDに抗菌薬が投与されていない症例や、発症30日以降にENが開始された症例も少なからず存在し、感染防止対策としてのSDDやENが十分に認識されていない実態も明らかとなった。

昨年度のアンケート調査結果では、空腸チューブの挿入がSDD、EN普及の障害となっていることが報告されたが、今回のSDDおよびEN施行症例の解析結果から空腸内投与が必ずしも困難ではないと推測された。SDDおよびENを実施する体制が確立されているかどうかの問題であった。

E. 結論

SDD、EN実施における、標準的プロトコー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これらの治療法の普及しない理由であり、空腸内投与の必要性は障害とならないと思われる。今後は、重症急性膵炎治療におけるSDDとENを用いた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ールを作成

する必要がある。

F. 参考文献

1. Runkel NS, Moody FG, Smith GS, Rodroguéz LF, LaRocco MT, 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 JI, Babcock GF. Bacterial translocation: a potential source for infection in acute pancreatitis. *Pancreas* 1993; 8: 551-558.
3. Kazantsev GB, Hecht DW, Rao R, Fedorak IJ, Gattuso P, Thompson K, Djuricin G, Prinz RA. Plasmid labeling confirms bacterial translocation in pancreatitis. *Am J Surg* 1994; 167: 201-206.
4. Windsor AC, Kanwar S, Li AG, Barnes E, Guthrie JA, Spark JI, Welsh F, Guillou PJ, Reynolds JV. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42: 431-435.
5. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 1997; 84: 1665-1669.
6. Olah A, Belagyi T, Issekutz A, Gamal ME, Bengmark S. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89: 1103-1107.
7. 小川道雄, 広田昌彦, 早川哲夫, 松野正紀, 渡辺伸一郎, 跡見 裕, 加嶋 敬, 山本正博. 重症急性膵炎全国調査. 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.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 竹山宜典. 重症膵炎への特殊治療(動注: SDD,

経腸栄養. 肝胆膵 2005; 51: 1111-1119.

2. 学会発表 該当なし

1. 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

平成16年度特定疾患重症急性膵炎医療受給者証交付申請状況と問題点

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 木原康之 産業医科大学消化器・代謝内科 学内講師

【研究要旨】

平成16年度の重症急性膵炎の医療受給者証申請の現状とその問題点について検討した。平成16年度の新規受給者数は1,692人で平成10年度以後増加し続けているが、重症急性膵炎の推定患者数に比し、依然として少なかった。平成16年度の更新受給者数は192人で、平成14年度以後は更新受給者数が年々増加していたことから、今後、医療受給者証申請を更新する重症急性膵炎の患者の実態を調査して、客観的に更新できる方法を検討していく必要があると考えられた。

A. 研究目的

特定疾患治療研究事業は、「原因不明、治療方法未確立であり、かつ後遺症を残すおそれが少なくない疾病」として調査研究を進めている疾患のうち、診断基準が一応確立し、かつ難治度、重症度が高く患者数が比較的少ないため、公費負担の方法をとらないと原因の究明、治療方法の開発などに困難をきたすおそれのある疾患を対象としている。重症急性膵炎は平成3年1月に特定疾患治療研究事業の対象疾患に指定されたが、難治性膵疾患調査研究班(小川班)が平成9年度に行った重症急性膵炎に対する特定疾患治療研究事業の実態調査により、複数年にわたり医療費証の受給が継続されている場合が多いことと、都道府県間で制度の運用に差があることが明らかにされた¹⁾。平成10年度に特定疾患治療研究事業の改正が行われ、公費で全額負担していた医療費自己負担分の一部を患者が自己負担する制度が導入されたが、重症急性膵炎は良性疾患でありながら致命率が高く、急速に進行することから、平成15年度の制度改正においても引き続き医療費自己負担分の全額が公費で負担されることとなった。

平成16年度の本制度の運用実態を明らかにするため、都道府県に対してアンケート調査を行い、重症急性膵炎の医療受給者証申請の現状とその問題点について検討した。

B. 研究方法

全国47都道府県に対して、平成16年度の重症

急性膵炎に対する医療受給者証の新規受給者数および更新受給者数と平成16年度に更新した患者の受給開始年度を調査し、すべての都道府県から回答を得た。同様の方法で前年度に行った平成10年度からの調査結果と比較検討した。(倫理面への配慮)

特定疾患医療費受給者証申請患者数のみに関する調査で、個々の患者個人情報に含まれていない。

C. 研究結果

重症急性膵炎に対する医療受給者証の新規受給者数は平成10年度以後増加し、平成16年度の新規受給者数は全国で1,692人であった。

平成16年度の都道府県別の新規受給者数は大阪府、東京都、兵庫県、神奈川県、福岡県の順で多かったが、各都県の人口あたりで計算すると、東京都、神奈川県の新規受給者数は全国平均以下であった。一方、新規受給者数が少なかったのは鳥取県、山梨県、徳島県、高知県、和歌山県で、各県の人口あたりで計算しても、5県とも当該年度の全国平均を下回っていた。人口あたりの新規受給者数は沖縄県、大分県、熊本県、佐賀県、秋田県が多く、埼玉県、宮城県、群馬県、鹿児島県、愛知県が少なかった(表1)。

更新受給者数は平成10年度以後減少し、平成14年度には152人であったが、平成16年度は192人に増加していた(図1)。医療受給者証の総受給者数に対する更新受給者数の割合は平成10年度は38.8%であったが、以後漸減し、平成16年度

表1 平成16年度の都道府県別重症急性膵炎医療受給者証新規申請者数（都道府県人口100万人あたり）

	平成15年度		平成16年度	
上位5都道府県	熊本県	28.59	沖縄県	44.24
	秋田県	26.98	大分県	31.25
	三重県	24.00	熊本県	30.20
	福岡県	23.88	佐賀県	24.03
	滋賀県	22.66	秋田県	21.92
下位5都道府県	鳥取県	4.93	愛知県	7.07
	長崎県	4.63	鹿児島県	6.73
	埼玉県	3.49	群馬県	6.51
	神奈川県	3.46	宮崎県	3.40
	京都府	3.08	埼玉県	2.62
全国平均	12.31		14.57	

表2 平成16年度の都道府県別重症急性膵炎医療受給者証更新申請者数（都道府県人口100万人あたり）

	平成15年度		平成16年度	
上位5都道府県	福岡県	6.82	青森県	8.83
	広島県	6.30	秋田県	5.90
	熊本県	5.39	長野県	4.13
	秋田県	5.06	山梨県	3.42
	香川県	4.92	宮城県	3.40
全国平均	1.62		1.62	
更新申請者がいない都道府県	岐阜県	長崎県	岐阜県	徳島県
	富山県	宮崎県	富山県	高知県
	鳥取県	鹿児島県	石川県	宮崎県
	愛媛県	沖縄県	山口県	
	山口県		島根県	

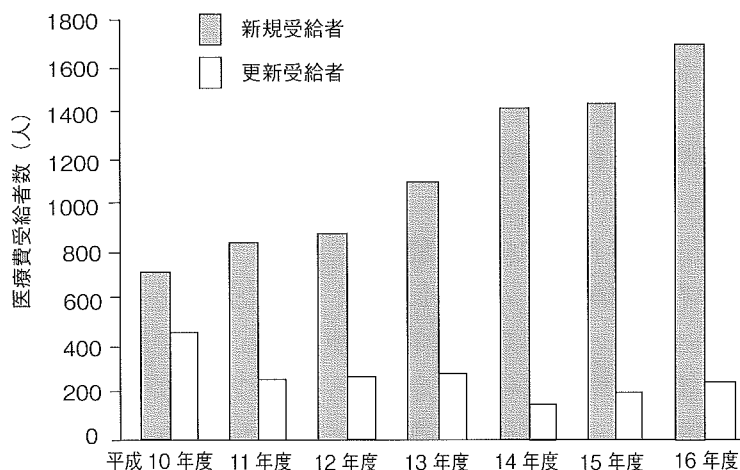


図1 重症急性膵炎医療受給者数と更新申請者数の推移

特定疾患治療研究事業による重症急性膵炎に対する新規医療費受給者数は年々増加し、平成16年度には1,692人であった。一方、更新受給者数は平成14年度以降増加傾向にあり、平成16年度は192人になった（平成15年度183人）。

は10.3%であった。

平成16年度の都道府県別の更新受給者数は大阪府、北海道、東京都、兵庫県、青森県の順で多く、各都道府県の人口あたりで計算しても、いずれも全国平均を上回っていた。人口あたりの更新受給者数の上位5県は青森県、秋田県、長野県、山梨県、宮城県の順が多かった。一方、8県で平成16年度の更新者数が0人であった(表2)。

平成16年度に医療受給者証を更新した患者の初回申請年度を検討すると平成13年度以前に新規申請した患者が9人、平成14年度が11人、平成15年度が85人で、平成14年度以前より3年度以上にわたり更新している患者は、埼玉県5例、青森県1例、岩手県1例、宮城県1例、東京都1例、神奈川県1例、静岡県2例、長野県1例、京都府1例、大阪府1例、兵庫県1例、和歌山県1

表3 平成16年度の重症急性膵炎医療受給者証初回申請者年度の更新申請者数

	平成15年度	平成16年度
前々年度以前	2 (1.1)	9 (4.7)
前々年度	7 (3.8)	11 (5.7)
前年度	63 (34.4)	85 (44.3)
当該年度	111 (60.6)	87 (45.3)
更新者数	183	192

()：更新者に占める割合(%)

例、香川県1例、福岡県1例、鹿児島県1例の合計20例で、更新者全体の10.4%を占め、平成15年度の更新者全体に占める3年度以上にわたる更新者数の割合(4.9%)に比し著しく増加していた(表3)。

D. 考察

重症急性膵炎は平成3年に特定疾患の対象疾患に指定されて以来特定疾患医療受給者証の新規受給者数は年々増加し、平成16年度では1,692人に達し、平成10年度の2.4倍に増加した。しかし、急性膵炎の全国疫学調査の結果から推計された重症急性膵炎の年間推定受療患者数5,100人²⁾の33%にすぎない。特定疾患治療研究事業の対象患者は保険診療の際に自己負担が生じる患者で、医療保険に加入していない患者や申請前に死亡した患者は対象から除外されていることを考慮しても、特定疾患医療受給者証の新規受給者数は依然として少ない。

特定疾患医療受給者証新規受給者数は都道府県によりばらつきがあり、新規受給者数の下位5県は、人口当たりの新規受給者数で検討しても全国平均以下である。

平成10年度に本制度が改定され、重症急性膵炎患者の医療受給者証の有効期間はその病態に鑑み原則として6カ月とされた。一方、新規認定から6カ月後においても診断基準に照らして重症急性膵炎が継続した状態にあると認められる者については、この限りではないとされている。重症急性膵炎が継続した状態にあるとして認められるのは、①初回認定時から膵炎治療目的により入院が継続している場合、②膵炎治療目的で行った手術などの創処置を継続して行っている場合、③膵液瘻、腸瘻などが残存し処置を継続している場合、④急性膵炎治療目的で造設された人工肛門などの閉鎖を行う場合と、⑤急性膵炎治療目的で行った手術創部の形成手術を行う場合のみであり、急性膵炎の再発再燃と考えられる場合はその都度、重症度を判定するものとしているし、急性膵炎治療後の経過観察や後遺的变化としての膵内外分泌障害に対する補充療法は対象外である。このように更新用の臨床個人調査票が平成15年度から採用され、更新が可能な具体的な基準例が示されるようになったが、平成16年度の全国の更新受給者数は192人で平成10年度以後の更新受給者数が最も少なかった平成14年度(147人)³⁾以降年々増加しているし、総受給者数に対する更新受給者数の割合も平成14年度では9.4%であったが³⁾、平成16年

度は10.3%まで増加していた。さらに、更新者全体に占める初回申請から3年度以上にわたり更新している患者数の頻度は平成15年度の4.9%から10.4%にまで増加していたことから、更新用の臨床個人調査票が有効に機能しているとは考えられない。今後、医療受給者証申請を更新した重症急性膵炎の患者の実態を調査して、客観的に更新できる方法を検討していく必要があると考えられた。

E. 結論

平成16年度の重症急性膵炎の医療受給者証申請の現状とその問題点について検討した。新規受給者数は増加しているが、重症急性膵炎の推定患者数に比し、依然として少ないことから、今後も本制度の普及を図る必要がある。平成16年度の更新受給者数は平成15年度に比べ増加しているし、複数年度に及ぶ更新受給者数も増加していたことから、今後、医療受給者証申請を更新する重症急性膵炎の患者の実態を調査して、客観的に更新できる方法を検討していく必要があると考えられた。

F. 参考文献

1. 小川道雄, 広田昌彦. 重症急性膵炎医療費給付制度の見直し. 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9年度研究報告書 1998; 24-28.
2. 玉腰暁子, 林 櫻松, 大野良之, 川村 孝, 小川道雄, 広田昌彦. 急性膵炎の全国疫学調査成績. 厚生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11年度総合研究報告書 2000; 36-41.
3. 大槻 眞, 木原康之. 重症急性膵炎における特定疾患医療受給者証申請状況. 膵臓 2005; 20: 85-89.

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, 木原康之. 重症急性膵炎における特

定疾患医療受給者証申請状況. 瘳臓 2005; 20: 85-89.

2) 木原康之, 大槻 眞. 全国疫学調査および特定疾患医療費受給者証の新規受給者を対象とした実態調査からの解析. 肝胆瘳 2005; 51: 1029-1032.

2. 学会発表 該当なし

1. 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