

治療のコンセンサス』を改訂し、さらなる急性膵炎の治療成績の改善をすることを目的としている。初期診療に重点を置き、基本的初期診療のアルゴリズムを図1とした。急性膵炎と診断されただけ速やかに治療を開始する。また、来院時軽症であっても急性膵炎と診断されたら入院での治療を原則とした。厚生労働省難治性膵疾患調査班により2008年に改訂された急性膵炎重症度判定基準²⁾にしたがって、重症度を入院48時間以内に判定するが、来院時軽症でも急激に重症化する場合(特に発症後48時間以内)があるため³⁾、重症度判定は必ず来院24時間以内に施行する。その後、来院48時間以内では繰り返し重症度を評価・判定してから、治療方針の決定・変更を行うことが重要である。また、胆石性膵炎において胆道通過障害を疑う症例、また胆管炎合併症例では、内視鏡的処置にて改善することが多いため、急性膵炎の成因が胆石性であるか否かを診断する必要がある⁴⁾。急性膵炎が重症化する過程では血管透過性の亢進、循環血漿量の低下に起因してショックに陥りやすい。そのため、患者の循環動態の評価をまず行うことが重要となる。循環動態は意識状態、血圧、脈拍、呼吸数、酸素飽和度、体温、尿量にて評価し、経時的に適宜モニタリングして治療方針の決定・変更を随時行う必要がある。

重症急性膵炎は特定疾患に指定されており、致死率は約14.0%と報告されている³⁾。急性膵炎の救命率を改善するためには早期に重症化を予知し、その予防と治療を行うことが重要である。そのためには、急性膵炎発症早期の正確な重症度判定を繰り返し行い、治療方針の決定・変更を速やかに行う必要がある。本研究による、『急性膵炎における初期治療のコンセンサス』の改訂版は、急性膵炎発症早期の具体的な最新の診療指針を提示することで、治療成績の改善を目指す有意義なものであると考えられる。

E. 結語

本研究による、『急性膵炎における初期治療のコンセンサス』の改訂は、急性膵炎発症早期の具体的な最新の診療指針を提示することで、さらなる治療成績の改善を目指す有意義なものであ

ると考えられる。

F. 参考文献

1. 大槻 眞, 真弓俊彦, 荒田慎寿, 他. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス. 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編. 株式会社アークメディア 2005.
2. 武田和憲, 大槻 眞, 北川元二, 他. 急性膵炎の診断基準・重症度判定基準最終改定案. 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 平成17年度 総括・分担研究報告書 2006; pp27-34.
3. 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.
4. Oria A, Cimmio D, Ocampo C et al. Early endoscopic intervention versus early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction: a randomized clinical trial. Ann Surg 2007; 245: 10-17.

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 伊藤鉄英, 大槻 眞. 膵疾患のアプローチ. 急性膵炎の治療方針 -急性膵炎の初期治療. 下瀬川徹 編, 中外医学社, 東京. 2008. in press.
2. 学会発表 該当なし

H. 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

ERCP 後膵炎の前向き検討の進捗状況および ERCP 後膵炎の 診断基準・病態・治療に対する考察と今後の対策

研究報告者 峯 徹哉 東海大学医学部消化器内科学 教授

共同研究者

明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター）、伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）
五十嵐良典（東邦大学大橋病院消化器内科）、乾 和郎（藤田保健衛生大学第二教育病院内科）
入澤篤志（福島県立大学内科学第二講座）、大原弘隆（名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学）
神澤輝実（東京都立駒込病院内科）、川 茂幸（信州大学健康安全センター）
川口義明（東海大学消化器内科学）、木田光弘（北里大学東病院消化器内科）
須賀俊博（札幌厚生病院）、田中滋城（昭和大学医学部第二内科）
西森 功（高知大学医学部光学医療診療部）、花田敬士（広島県厚生連尾道総合病院消化器内科）
森實敏夫（神奈川歯科大学）、大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科）
難治性膵疾患に関する調査研究分担研究者・研究協力者

【研究要旨】

今回 ERCP 後膵炎の診断基準を改正するために ERCP 後膵炎のアンケート調査の前向き検討を行った。そのために学内で臨床研究審査委員会を通し研究協力者に配布してその施設での委員会に審査していただきようやくほとんどの施設で行えるようになった。現在アンケートを集計し、ERCP 後膵炎の実態を明らかにし、新たな診断基準を考える方向で進んでいる。

A. 研究目的

1969 年から ERCP（内視鏡的逆行性膵胆管造影）が臨床的に行われるようになって胆膵疾患の緻密な検査が世界的に普及していった。しかし、この検査に偶発症が比較的多いことが報告されている。しかし、この検査は非常に有効性が確立されており、MRI を用いた非侵襲的な MRCP（磁気共鳴膵胆管造影）が開発されても必ずしも ERCP の件数は減っていない。

そのひとつは膵臓の疾患が膵管を中心に生じていることが多いことがあげられ、ERCP 検査のみが膵管の分枝像の読影に耐えられる画像を提供することが多い。さらに ERCP を応用して診断治療が一気にできてしまう。しかし、偶発症を生じ死に至らしめることもある。最も重篤な偶発症のひとつは今回の共同研究のテーマである ERCP 後膵炎であり場合によっては前述のごとく死亡事故に至ることもある。他に胆管炎や穿孔もあるがこのような偶発症については

死に至ることは少ないと思われる。しかし、膵炎は未だにその機序が解決されていない問題である。しかも、最近 ERCP を応用した手技も多数開発されておりより詳細な情報を得るために ERCP を行う機会は必ずしも減っておらず、この場合 ERCP 後膵炎によって死に至った場合訴訟に至ることもある。

ERCP 後膵炎については機序を含めさまざまな問題点があげられるが、そのひとつに診断基準が十分に検討されていないことがあげられる。日本消化器内視鏡学会偶発症対策委員会が 2001 年に¹⁾作成したものでは第 1 項目にあるように 24 時間以上続くなど少し改良すべき文章からなっている。さらに外国でも Peter Cotton ら²⁾によって 1991 年に作られた基準が未だに使われている。これはその重症度を入院日数により分けている。現代の医療にはすでに合わなくなっている。それらの問題点をあげると以下のようなになる。

①上腹部ERCP後24時間以上とあるが、これはあまりに判定が遅すぎる。今の時代ではなるべく早くERCP後膵炎を診断することが求められている。

②画像的な診断はERCP後の早期ではほとんど役に立たない。

③臨床急性膵炎の定義とは異なり、ERCP後膵炎は内視鏡の操作が加わっており、通常の臨床急性膵炎診断基準ではすべて膵炎になる可能性がある。これらのことを考えるとERCP後膵炎の診断基準の見直しが必要であり、そのためにはERCP後膵炎の前向き検討を行う必要があると考えられるので、今回その検討を行うことにした。

④Cottonらの重症度判定基準では現在の医療では十分な基準にはなりえないのではないかとと思われる。

研究目標として以下のことをあげた。

①診断基準案作成のためにERCP後膵炎に対して前向き検討を行う³⁾。ERCP後膵炎の実態と危険因子などの解析を行う。

②ERCP後膵炎について新たな診断基準を作成する。

③重症度判定基準として当班会議で作成されたものの妥当性を検討する。

B. 研究方法

ERCP後膵炎アンケート調査票を作成し、多施設共同研究ができるように検討した。その後上記の各施設に送り回答を得た。

(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06-42号)。調査は「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日文科科学省・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。

特に倫理面に対しては情報管理の仕方、匿名化の方法、情報の保護・保管については十分に注意をすることを内容に入れた。

C. 研究結果

1. ERCP後膵炎アンケート調査票の作成

別紙のアンケートを作成した。

2. アンケートの集計

①ERCP後膵炎のアンケートの数

926例の回答をもらった。そのうち130例が膵炎を生じたがほとんど軽症であった。

この数は一般的に日本から報告されているより多いと思われる。しかし、米国と比べるとほとんど同じ割合と考えられる。その理由については後述するように、IDUS(管腔内超音波断層法)や治療的ステントを行っていることが原因ではないかと考えている。今回の症例にERCPを応用した手技もはいつているのでIDUSやEST、EPBDなどの手技が多いことによると思われる。

②ERCP後膵炎の危険因子について

前述のごとく、それぞれの手技に分けて検討した。すべての項目ではではないが、その中にIDUS、治療ステント表のごとく有意差をもってERCP後膵炎を生じた(表1～8)。

③班会議で決定した重症度分類ではどうか。

やはり圧倒的に軽症が多かった。今回は重症が少なかったので、十分な考察はできなかった。

④新しいERCP後膵炎の診断基準案について

われわれはERCP後膵炎について、これは医原性であり、重症化すると死亡する可能性もあることより早期の診断基準が必要ではないのかと考えている。そのために、今回のアンケートをもとに検査3時間後のアミラーゼ値、翌日のアミラーゼ値、翌日のリパーゼ値の真陽性感度と特異度偽陽性の相関についてグラフを作成した。検査3時間後についてはAUCは0.74450であり(図1)、翌日のアミラーゼ値のAUCは0.78598であった(図2)。翌日のリパーゼ値のAUCは0.83870であった(図3)。すべて同じようなグラフであり、これからもERCP後膵炎の診断基準として3時間後のアミラーゼ値を採用してもよいと思われる。現在正診率が最も高くなる数値(cut off値)を検討中である。

D. 考察

今回の結果で、できればさらにこれらの結果を基にERCP後膵炎の新たな診断基準づくりを

表1 IDUS施行

度数行%	膵炎あり	膵炎なし	
あり	30 25.00	90 75.00	120
なし	100 12.41	706 87.59	806
	130	796	926

P = 0.0002 (χ^2 検定)

表3 予防的ステント

度数行%	膵炎あり	膵炎なし	
あり	15 21.43	55 78.57	70
なし	115 13.43	741 86.57	856
	130	796	926

P = 0.0642 (χ^2 検定)

表5 細胞診

度数行%	膵炎あり	膵炎なし	
あり	38 14.79	219 85.21	257
なし	92 13.75	577 86.25	669
	130	796	926

P = 0.6850 (χ^2 検定)

表7 EPBD

度数行%	膵炎あり	膵炎なし	
あり	3 18.75	13 81.25	16
なし	127 13.96	783 86.04	910
	130	796	926

P = 0.5842 (χ^2 検定)

して検証していきたい。

E. 結論

今回のアンケート調査でわかったことはERCP後3時間のアミラーゼ値を基に新たな診断基準を作成できる可能性が示された。アンケートには様々な因子が記載されておりその因子を分析して危険因子を把握すると同時にERCP後膵炎の診断基準を現在の医療水準に合わせた新たなものにしていく必要があることを痛切に感じた。

表2 治療的ステント

度数行%	膵炎あり	膵炎なし	
あり	12 40.00	18 60.00	30
なし	118 13.17	778 86.83	896
	130	796	926

P < 0.0001 (χ^2 検定)

表4 生検

度数行%	膵炎あり	膵炎なし	
あり	8 21.05	30 78.95	38
なし	122 13.74	766 86.26	888
	130	796	926

P = 0.2038 (χ^2 検定)

表6 EST

度数行%	膵炎あり	膵炎なし	
あり	33 14.79	247 88.21	280
なし	97 15.02	549 84.98	646
	130	796	926

P = 0.1938 (χ^2 検定)

表8 ENBD

度数行%	膵炎あり	膵炎なし	
あり	26 13.54	166 86.46	192
なし	104 14.17	630 85.83	734
	130	796	926

P = 0.8237 (χ^2 検定)

F. 参考文献

1. 金子栄蔵, 小越和栄, 明石隆吉, 赤松泰次, 池田靖洋, 乾 和郎, 大井 至, 大橋計彦, 須賀俊博, 中島正継, 早川哲夫, 原田英雄, 藤田直孝, 藤田力也, 峯 徹哉, 山川達郎. 内視鏡的逆行性膵胆管造影検査 (ERCP) の偶発症防止のための指針. 日本消化器内視鏡学会雑誌 42; 2000: 2294-2301.

2. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N.

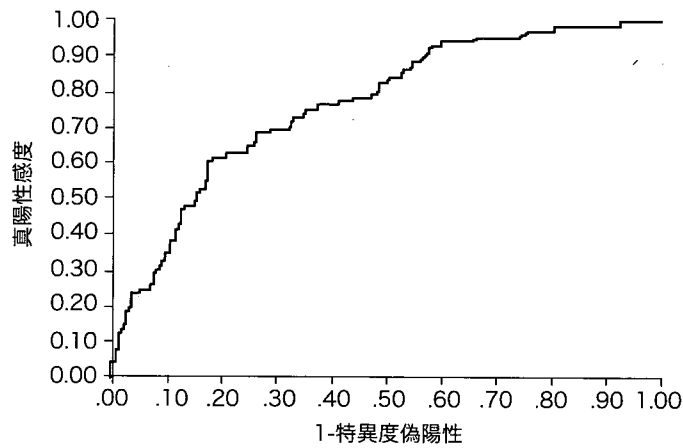


図1 ERCP後3時間でのアミラーゼ値のROC

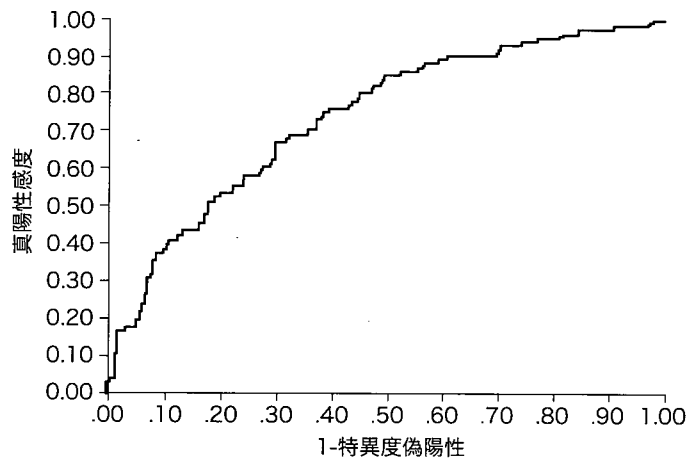


図2 翌日のアミラーゼ値のROC

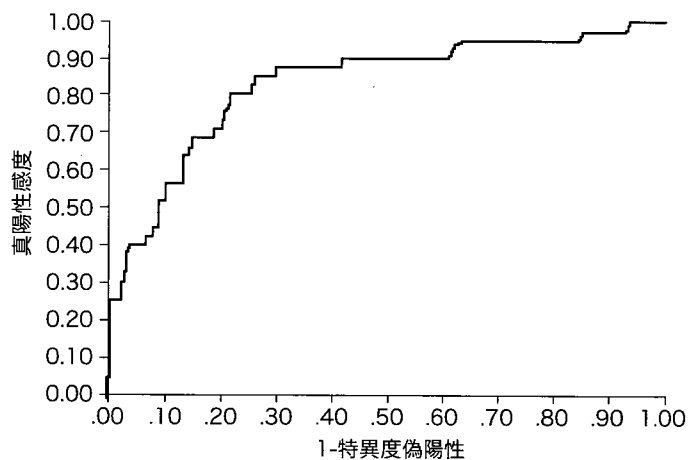


図3 翌日のリパーゼ値のROC

Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. Gastrointest Endosc 1991; 37: 383-393.

分担研究報告書. 2007.

2) Mine T. Is post-ERCP pancreatitis the same as acute clinical pancreatitis? J Gastroentero 2007; 142: 265-266.

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 峯 徹哉, 他. ERCP 後膵炎の前向き検討. 難治性膵疾患に関する調査研究 平成18年度 総括・

2. 学会発表 該当なし

H. 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

番号の場合：あてはまる番号を○印で囲んで下さい。() はアンダーラインの上に記入して下さい。
(択一回答)：主たるものを1つ選んで下さい。
(複数回答)：該当するものを選んで下さい。

診療施設名 ()
(担当医名) ()

I 受診者

- 1) 氏名 (アルファベット) ()
- 2) 性別 (1) 男 (2) 女
- 3) 年齢 () 才
- 4) 身長 () cm
- 5) 体重 () kg
- 6) BMI = 体重 (kg) / 身長 (m) ² → ()

II 膵疾患の診断名と施行した検査 (択一回答)

- 1) 通常の ERCP
- 2) 無処置乳頭に対する EST
- 3) 無処置乳頭に対する EPBD
- 4) 無処置乳頭に対する IDUS, ENBD などの処置
- 5) その他

1. 既往歴・背景疾患のチェック

- 1) 急性膵炎の既往 (特に, 以前施行の ERCP 後) (1) なし (2) あり
ある場合：成因 (1) アルコール (2) 胆石 (3) ERCP (4) 薬剤 (5) その他
- 2) 慢性膵炎の有無 (1) なし (2) あり
ある場合：成因 (1) アルコール (2) 胆石 (5) その他
- 3) 悪性腫瘍の有無 (1) なし (2) あり
ある場合：疾患名 (1) 膵癌 (2) IPMN (3) MCN (4) その他
- 4) アルコール摂取歴, 量 (1) なし (2) あり
ある場合
摂取量 () g (アルコール換算) / 週 × () 歳 ~ () 歳
摂取量 () g (アルコール換算) / 週 × () 歳 ~ () 歳
摂取量 () g (アルコール換算) / 週 × () 歳 ~ () 歳
- 5) 高カルシウム血症 (1) なし (2) あり
- 6) 高脂血症 (中性脂肪値の上昇) (1) なし (2) あり
- 7) 腹部外傷 (1) なし (2) あり
ある場合：種類 (1) 交通事故 (2) その他
- 8) 手術歴 (1) なし (2) あり
ある場合：種類 (1) 胆道系 (2) 胃 (3) 大腸 (4) その他
- 9) 1ヶ月以内の薬剤内服の既往 特に, 膵炎を惹起されるとされる薬剤 (1) なし (2) あり
ある場合：種類 (1) ステロイド (2) 降圧剤 (3) その他
- 10) SIRS 項目: (1) 体温 () (2) 呼吸数 () (3) 脈拍数 () (4) WBC ()

2. 前投薬

- 1) 鎮痛剤: (1) なし (2) あり ある場合 製剤名 () 投与量 ()
- 2) 鎮痙剤: (1) なし (2) あり ある場合 製剤名 () 投与量 ()
- 3) 蛋白分解酵素阻害剤: (1) なし (2) あり
ある場合: ①製剤名 (1) FOY (2) ファン (3) ミラクリッド (4) その他
②投与法 (1) 30分前 (2) 検査中 (3) 検査後 (4) その他
③投与量 ()

3. 造影剤

製剤名 (1) ヲダラフィン (2) その他 濃度 () 使用量 () ml

4. ERCP 時のチェック

- 1) 検査時間: () 分
- 2) 膵管造影の有無 (1) なし (2) あり
- 3) 膵房造影の有無 (1) なし (2) あり
- 4) Santrini 管の描出の有無 (1) なし (2) あり

- 5) 膵管癒合不全 (1) なし (2) あり
 6) 膵管胆管合流異常 (1) なし (2) あり
 7) 胆管造影の有無 (1) なし (2) あり
 8) 膵管ガイドワイヤー留置の有無 (1) なし (2) あり
 9) 併用した診断手技〔施行したものを○で囲んでください〕(複数回答)
 (1) IDUS (①膵管 ②胆管) (2) 生検 (①膵管 ②胆管) (3) 細胞診 (①膵液 ②胆汁)
 (4) ブラッシング細胞診 (①膵管 ②胆管)
 (5) その他 ()
- 10) 併用した手術手技〔施行したものを○で囲んでください〕(複数回答)
 (1) EST
 (2) EPBD
 (3) EBD (①チューブ (Fr.) ②メタリック)
 (4) ENBD (Fr.)
 (5) 治療的ステント留置 (Fr.)
 (6) 膵炎の予防的膵管ステント留置 (Fr.)
 (7) その他 ()
- 11) カニキュレーションの回数 (おおよその回数) (回)
 使用カニキュレ名 (1) 先細 (2) 標準 (3) その他
- 12) EST 切開範囲 (1) 小切開 (2) 中切開 (3) 大切開
 使用バビロトーム名 (1) Clever Clut (2) Autotome (3) その他
 高周波装置 (1) ICC200 (2) その他
- 13) EPBD 拡張バルーン径 () 拡張気圧 () 拡張時間 ()
 使用バルーン名 (1) Maxpass (2) Hurricane (3) その他
5. アミラーゼ, リパーゼ, CRP, WBC (枠内に数値を記入)
- | | | | |
|------------|-----------------|---------|---------|
| (1) ERCP 前 | (2) ERCP 後 3 hr | (3) 腹痛時 | (4) 翌 朝 |
|------------|-----------------|---------|---------|
- アミラーゼ
 リパーゼ
 CRP
 WBC
6. 検査前, あるいは入院時の血液生化学的検査項目
7. 膵炎の診断は今回の診断基準案
 1) 膵炎時の腹痛等の自覚症状の評価 (ERCP 後 3 時間ないし 4 時間目を 1 つのエンドポイントとする.) あるもの全てに○をする. (複数回答)
 (1) 上腹部痛 (2) 悪心・嘔吐 (3) 背部痛 (4) 食欲不振 (5) 腹部膨満感 (6) 軟便・下痢
 2) 腹痛の程度の評価 (ペインスケールの使用) (択一回答)
 (1) (－) (2) (＋) (3) (＋) (4) (＋) (5) (＋＋) (6) (＋＋＋)
8. 膵炎の重症度判定
 1) 厚労省基準 (択一回答)
 重症度: (1) 軽症 (2) 中等症 (3) 重症Ⅰ (4) 重症Ⅱ (5) 重症Ⅲ
 2) ランソンスコア ()
9. 膵炎発症時の痛みの評価 (択一回答)
 グレード 0, 自制範囲
 1, NSAID
 2, ペンタジン (量: A/ 日)
 3, レベタン (量: A/ 日)
 4, 硬膜外麻酔 (種類:) (量: A/ 日)
10. その後の経過
 1) 絶食日数 (日)
 2) 偶発症 (複数回答)
 (1) 呼吸不全 (2) 腎不全 (3) 消化管出血 (4) DIC (5) 仮性膵嚢胞 (6) 感染性膵壊死
 (7) その他 ()
 3) 予後
 (1) 生存: 後遺症 ①なし ②あり ()
 (2) 死亡: () 病日

膵局所動注療法の適応，開始時期および施行期間の検討 —急性膵炎全国前向き調査研究からの解析

研究報告者 片岡慶正 京都府立医科大学大学院消化器内科学 准教授

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），阪上順一（京都府立医科大学大学院消化器内科学）
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）
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）
古屋智規（市立秋田総合病院外科），田中滋城（昭和大学医学部第二内科）
佐田尚宏（自治医科大学鏡視下手術部，消化器・一般外科），内田尚仁（香川大学医学部消化器・神経内科）
広田昌彦（熊本大学大学院消化器外科学），明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター）

【研究要旨】

蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬の膵局所持続動脈内注入療法（以下，動注療法）の再評価を含めてその確かな適応，開始時期，施行期間の明確化を目的に，わが国で初めての全国規模のprospective studyを行い，動注療法の指針作成を目的に膵局所重症度を造影CTにて評価し，重症度スコアから全身性重症度を判定し，動注前後の評価を行うとともに，CT grade層別化からみた動注群と非動注群の重症度スコア比較を行った。その結果，急性膵炎204例中26例の動注施行症例の解析から，以下の結論がえられた。発症から48時間以内の造影CTで膵実質に明らかな造影不良域を示す例で，発症から2～3日以内に動注療法を開始し，5～6日間の持続動注施行にて，疼痛の軽減効果とともに重症度スコアの明らかな改善が認められ，膵局所制御から全身性の重症化阻止効果が確認された。今回，動注施行例での致命率は11.5%（26例中3例が死亡）であったが，従来の全国調査報告に比して厳密な適応と早期開始時期の決定により，従来の成績に比してさらなる致命率の改善が認められたことから，今回示した指針の下での動注療法の実施が望まれる。

A. 研究目的

膵局所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，その臨床的意義は広く認知されている。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虚血～膵壊死の進展抑制と感染性膵壊死の発症阻止による膵局所制御から，全身性重症化～致死経過への進展阻止が主目的である。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。「エビデンスに基づいた急性膵炎診療ガイドライン」²⁾（2007年）では，動注療法は推奨度C1とされ，「急性膵炎における初期診療のコンセンサス」³⁾（2005年）での診療指針にも，高次医療機関における特殊治療法の一つとして動注療法の位置付けが明確化されている。一方，

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普及すると予想されるが，本治療法の適応，開始時期あるいはその成績に施設間での差がクローズアップされつつある⁴⁾。重症急性膵炎の救命率が徐々に向上するわが国の医療情勢の中で，動注療法の必要性の確かな見極めの時期にきている。

動注療法のRCT（randomized controlled study）の実施が困難な状況⁵⁾にあり，適切な適応，開始時期，施行期間について動注療法の標準化を目指すには，発症時および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，動注施行有り無しでの厳密な評価の必要性和欠損値がなく厳密な調査を行う必要性から，大規模前向き

調査研究が望ましい。

今回、本研究班において急性膵炎全国前向き調査研究を行い、動注療法の適応、開始時期、実施方法ならびに施行期間を再評価することにより、本治療法の適切な指針作成を目的とした。

B. 研究方法

急性膵炎臨床調査票データベース(FileMaker Developerを用いたランタイムアプリケーション形式)を作成し、本研究班分担研究者および研究協力者ならびにそれぞれの関連施設にデータベースCDを2006年3月に配布し、急性膵炎前向き全国調査を行った。2006年3月1日から2007年2月28日までの1年間に発症した急性膵炎症例について32施設34診療科から204例のデータベースを回収した。

急性膵炎204例の集計データから、重症度スコアあるいはCT gradeから層別化した動注療法の有無、転機と予後を解析するとともに動注療法が施行された26例について重症度スコア、膵壊死の評価、CT gradeを含む開始理由、開始時期および施行期間に加えて、退院までの期間、転帰と予後について解析した。同時に、動注療法の実施方法の実際を調査するとともに動注療法前後の重症度スコア、CT gradeについて評価した。

(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日文科科学省・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、個人情報保護に努めた。

C. 研究結果

1. 急性膵炎全国前向き調査研究における動注療法の検討とその実態

今回実施した急性膵炎全国前向き調査研究における204例中重症例は75例(36.8%)であった。その他、中等症、軽症はそれぞれ52例(25.5%)、64例(31.4%)であり、不明が13例(6.4%)であった(表1)。他院からの転送例は56例(27.5%)で

表1 急性膵炎全国前向き調査研究症例204例の重症度別内訳と動注療法施行の有無別にみた転帰

重症度スコア	重症度分類	例数	動注例	非動注例
9点以上	重症Ⅰ	6 (2)	6 (2)	0
5～8点	重症Ⅰ	22 (3)	10 (1)	12 (2)
2～4点	重症Ⅰ	47 (1)	10 (0)	37 (1)
1点	中等症	52 (0)	0	52 (0)
0点	軽症	64 (0)	0	64 (0)
不明	不明	13 (0)	0	13 (0)
計		204(6)	26 (3)	178 (0)

()内は、死亡例数を示す

あった。死亡例は6例にみられ、急性膵炎全体としての致命率は2.9%であったが、死亡例のいずれもが発症から48時間以内の重症度判定において重症度スコア2点以上の重症例であった。

動注療法は26例に施行されたが、全例が重症度スコア3点以上で最大12点の重症例であり、動注開始時の重症度スコアは平均 6.1 ± 3.1 (mean $\pm$ 3.1)であった。26例中12例(46.2%)が他院からの転送例であった。動注例について転送を含めて発症から入院までの期間、発症から動注までの期間、動注実施期間について解析した結果、それぞれ 1.1 ± 1.0 日、 2.0 ± 1.1 日、 5.6 ± 1.5 日(最短4日～最長9日)であった(図1)。なお、動注例における発症から退院までの期間は平均 46.5 ± 42 日であった。成因別ではアルコール性10例、胆石性5例、特発性5例、診断的ERCP後2例、内視鏡的乳頭処置後1例、高脂血症2例、その他1例であった(図2)。

動注開始前全例に造影CTでの評価が行われており、CT gradeⅢ、Ⅳ、Ⅴの割合は1：13：12(表2)で、そのgradeを数値化した平均値は 4.4 ± 0.6 であった。膵壊死評価としての造影不良域の検討では、 $>1/2：1/3 \sim 1/2：<1/3$ ：なしの割合は7：9：8：2であり、明らかな造影不良域を認めた症例は92.3%(26例中24例)であった(図3)。

一方、CT grade別にみた動注例と非動注例の重症度平均スコアを検討した結果、CT gradeⅤと評価された動注群の重症度スコアは 6.2 ± 3.4 と非動注群 3.4 ± 2.9 に比して高く、CT gradeⅣの動注群では 4.3 ± 2.9 に対して非動注群 1.3 ± 1.7 、CT gradeⅢの動注群 4.0 ± 2.8 に対して非動注群 1.3 ± 1.6 であった(表2)。すなわち、CT grade層別化からの検討から、いずれもが同じ

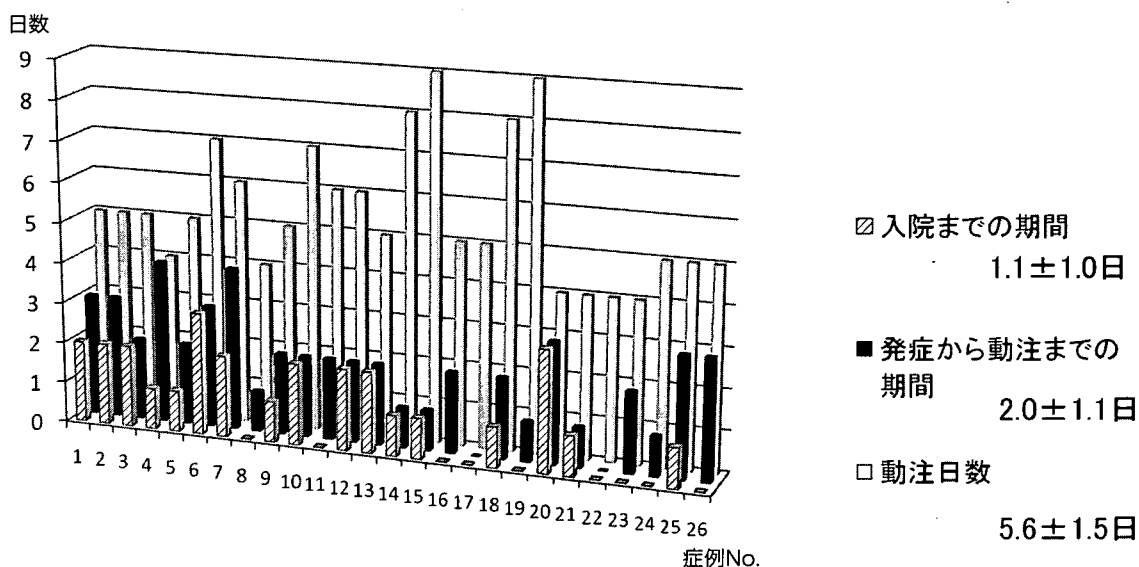


図1 動注療法施行26例の発症から入院までの期間、発症から動注開始までの期間および動注施行期間

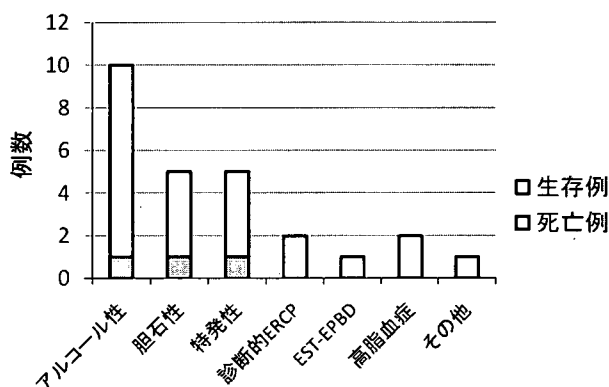


図2 成因別にみた動注療法施行例数と死亡例の分布

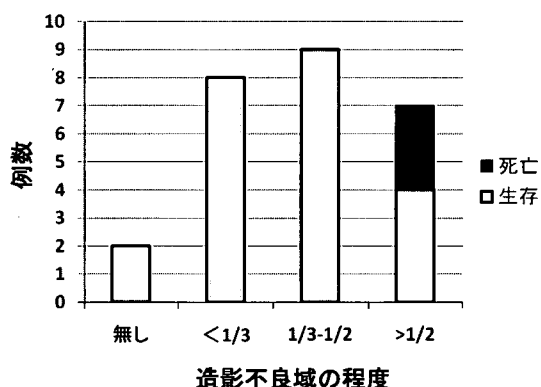


図3 造影CTによる動注開始前の造影不良域の評価と予後

表2 CT gradeの層別化からみた動注群と非動注群の重症度スコアと平均年齢

動注例	CT grade	例数	死亡	生存	重症度スコア	年齢平均
	V	12	2	10	6.2 ± 3.4	51.8 ± 16.4
	IV	13	1	12	4.3 ± 2.9	49.9 ± 14.6
	III	1	0	1	4.0 ± 2.8	56.5 ± 23.3
非動注例	CT grade	例数	死亡	生存	重症度スコア	年齢平均
	V	5	0	5	3.4 ± 2.9 ^{a)}	64.6 ± 12.9
	IV	41	2	39	1.3 ± 1.7 ^{b)}	59.3 ± 17.7
	III	61	1	60	1.3 ± 1.6 ^{c)}	59.4 ± 17.4

a) $p=0.1239$, b) $p<0.0001$, c) $p=0.0274$

同一CT gradeにおける動注群と非動注群の群間比較

CT grade (局所重症度評価)でも動注群では非動注群に比して重症度スコア(全身性重症度評価)の高いことが判明した。その背景としての年齢因子の関与は明らかでなかった。

動注療法開始理由として担当医の判断は、重複を含めて「CT所見」24例、「重症度スコア」21例、「疼痛の増悪」7例、「一般的治療で病状増悪」8例であった(図4)。手技を含めた動注療法の実際についての検討では、蛋白分解酵素阻害薬は26

例全例(重複を含めてFUT17例, FOY8例, UR3例)に、抗菌薬は23例(イミペナム18例, パニペネム5例)に使用されていた。動注カテーテル留置についての検討では1ルート14例, 2ルート12例で、ルートによる重複を含めて腹腔動脈17例, 上腸間膜動脈15例, 脾動脈3例, 上脘十二指腸動脈1例という結果であった(表3)。

2. 動注療法の臨床評価と成績

動注療法の治療成績について、26症例の動注

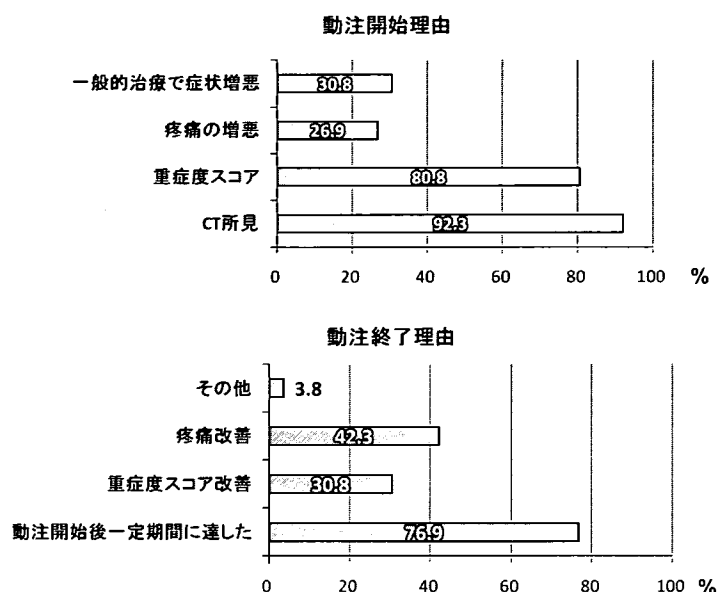


図4 動注療法開始理由と終了理由(担当医師の判断、重複を含む)

表3 動注療法の実際的手技と使用薬剤の検討

カテーテル留置数	例数
1ルート	14
2ルート	12

カテーテル留置部位	例数
腹腔動脈	17
上腸間膜動脈	15
脾動脈	3
上脛十二指腸動脈	1

蛋白分解酵素阻害薬	例数	薬剤用量／日
FUT	17	180 ～ 250 mg
FOY	8	2400 ～ 3000 mg
UR	3	10万 ～ 30万U

抗菌薬	例数
イミペナム	18
パニペナム	5
メロペナム	1
2剤併用	2
抗菌薬なし	3

(投与ルートなどにより重複あり)

施行前後の重症度スコアとCT gradeの変化を検討した。動注前後で重症度スコアの低下、不変、上昇はそれぞれ4例、3例、19例であったが、重症度スコアの平均値の差の検定では動注開始時 6.1 ± 3.1 から終了時 4.0 ± 3.3 と統計学的に有意な低下が認められた(図5a)。一方、動注前後でのCT grade評価の検討では、改善19例、不変7例、悪化0例であり、CT grade数値化評価では動注開始時 4.4 ± 0.6 から終了時 4.1 ± 0.6 と統計学的に有意な低下が認められた(図5b)。

動注療法の終了理由については、重複を含めて「動注開始後一定時期に達した」20例、「重症度スコアの改善」8例、「疼痛の改善」11例、「その他」1例という担当医の判断結果であった(図4)。

今回の調査では、動注療法施行例は全例が重症度スコア2点以上の重症例であったが、最終的には26例中3例に死亡例(致命率11.5%)がみられた。いずれもが60歳代の症例であり、発症時点からの重症例で、造影CTでの脾壊死範囲が1/2以上、重症度スコア8～9点であった。1例は胆石性、女性で発症5日目に心循環不全にて死亡、1例はアルコール性、男性で57病日にDICにて死亡、もう1例は特発性、女性で82病日にMOFにて死亡していた。

3. 動注療法の有無と死亡例の検討

204例中6例の死亡例を動注の有無別に検討した。死亡例の男女比は4:2、成因別には胆石性:アルコール性:特発性:その他が3:1:1:1で胆石性での死亡例が多かった(図2)。動注、非動注ともに3例ずつの死亡例がみられた。造影不良域の程度を含めてCT gradeから、あるいは重症度スコアからみても、動注例に比して非動注例での死亡例の重症度が明らかに低かった。すなわち、造影不良域の評価からみた脾壊死範囲が1/2を満たさない症例において、動注群ではすべて救命できていたが、非動注群において3例の死亡例がみられた。動注群での死亡例3例はいずれも

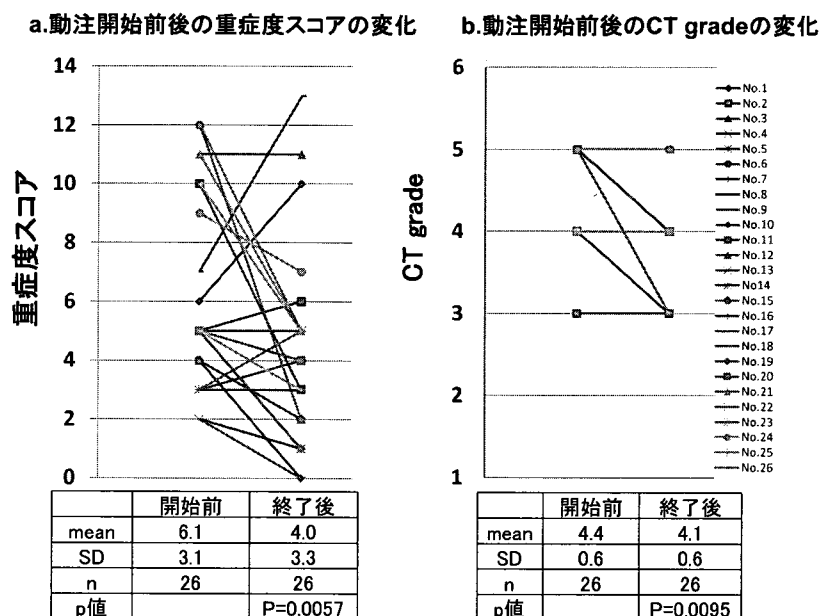


図5 動注療法の効果判定—開始前と終了後における重症度スコアとCT gradeの評価
(a.左図；動注開始前後の重症度スコアの変化, b.右図；動注開始前後のCT gradeの変化)

腭壊死範囲が1/2以上であった(図3)。重症度スコアで見れば非動注群死亡3例はいずれも2, 5, 5点であるのに対して, 動注群死亡3例は8, 9, 9点と明らかに高値であった(表1)。

D. 考察

わが国で開発された動注療法は, 重症急性膵炎の救命対策として広く認知され, 大きな期待で臨床応用されている。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)における診療指針において動注療法が明記^{2,3)}され, さらに重症度スコア2点以上の重症急性膵炎患者の搬送基準が啓蒙されるなどの理由から, 今後ますます動注療法のニーズの増大が予想される。

動注療法施行例の致命率は, 厚労省本研究班による全国集計によると平成9年度報告では196例中17.9%⁶⁾, 平成12年度報告では92例中18.5%⁷⁾, 平成13年度報告では104例中17.3%⁸⁾であり, 平成17年度報告ではその致命率は139例中12.9%⁴⁾であった。確かに生死をエンドポイントとして動注症例を解析すれば, 年次的にその致命率は改善しているが, 動注症例が増加するにつれてその適応や成績に大きな施設間格差が生じているのも事実である。平成9年度報告での動注施行例196例の内訳では腭壊死を伴わ

ない浮腫性膵炎が29例含まれており⁶⁾, 平成13年度報告104例でも壊死性膵炎90例に対して浮腫性膵炎14例が含まれていた⁸⁾。平成12年度報告では92例中重症例75例に動注が行われているが, 軽症・中等症17例にも動注が施行されていた⁷⁾。本研究班で実施した2004年急性膵炎全国調査(層化無作為抽出法)において集計された急性膵炎症例1779例中, 動注療法が行われた139例を検討した結果, 重症度スコア2点以上の重症例は95例であり, 重症度スコア0～1点の軽症・中等症の40例(28.8%)にも動注療法が施行されている実態が判明し, 一部ではその開始が遅すぎる重症例や一方では腭壊死のない軽症例に対しても動注療法が施行されている現状とその治療成績の客観的評価が不十分であることが判明した⁴⁾。動注療法は「特殊療法」として重症急性膵炎治療のoptionの一つとして位置づけされている^{2,3)}が, 救命目的の闇雲な実施を避けるべく, 適切な動注療法の診療指針作成が強く望まれてきた。動注療法のRCT (randomized controlled study)は極めて困難な状況であり⁵⁾, その適応, 開始時期および施行期間を明確化する目的で本研究班構成メンバーおよびその関連施設において綿密な評価を行うべく2006年3月から1年間の急性膵炎前向き全国調査研究を実施し, 動注および非動注例の局所重症度(CT grade)を従来

の単純CTではなく造影CTにより厳密に、また全身性重症度を重症度スコアにより評価し、動注例ではその施行前後の腓局所および全身性重症度の変化を解析した。

その結果、従来の動注療法の全国集計に比して欠損値も少なく、より厳密で明確な評価が可能となった。すなわち、今回の動注症例は症例数こそ少ないものの、26例全例が重症度スコア2点以上の重症例であった。腓局所重症度判定は従来、単純CTにより行われてきたが、今回すべての動注症例において造影CTでの評価が行われ、浮腫性腓炎と壊死性腓炎の区別がより厳密に行われていた。発症早期の造影不良域は、すべてが腓壊死ではなく腓虚血性変化³⁾も含まれるが、治療が奏功しない例では早晚腓壊死の完成に進行することが強く示唆される病変診断であり、造影不良域の存在は単なる浮腫性腓炎ではない診断根拠となる。壊死性腓炎の評価は造影CTでより明瞭となるが、欧米とわが国ではその評価時期に決定的な大きな相違があり、その解釈には注意が必要である。現在Atlanta分類の改訂作業が進行中⁹⁾で、欧米においても造影CTによる腓病変評価法の見直しが検討されている。動注療法を施行していない欧米では通常、発症後5～7日目⁹⁾での造影CTで腓壊死の有無が評価され、すなわち完成された壊死性病変の診断が行われている。保険診療制度や国情の相違点もあると考えられるが、救命第一に動注療法を急ぐわが国では発症早期すなわち24～48時間以内に造影CTを行い、腓壊死診断目的に造影不良域の検索をしているのが実情であると考えられる。

このような状況の中で、今回の動注症例はCT grade III, IV, Vを数値化評価では平均4.4と高く、造影CTでのより正確な評価での明らかな造影不良域を有する例がほとんどの局所重症例であり、しかも全例が重症度スコア2点以上の重症例であった。しかも、CT gradeの層別化評価で検討した結果、同じCT grade III, IV, Vでも動注群での重症度スコアは非動注群に比して明らかに高く、より全身性重症度の高い症例に動注療法が選択されていた。さらに今回の前向き研究における動注療法は発症から入院までの期間、発

症から動注までの期間は、従来の全国調査報告に比して大きなバラツキがなく、より早期に一律化され、その早期対策の結果、それぞれ 1.1 ± 1.0 日、 2.0 ± 1.1 日であった。動注実施期間は、最短4日～最長9日と施設や症例毎に差がみられたが、平均 5.6 ± 1.5 日であった。このように従来の報告に比べてより厳密な評価のもとで行われた前向き研究における動注療法の臨床評価の結果、従来の全国調査報告に比して致命率は改善し、11.5%と今までの報告の中で最も優れた成績であった。

今後、動注療法の適応と開始時期の決定が適切な指針のもとに行われることにより、さらなる救命率の向上が期待される。

E. 結論

動注療法の再評価を含めてその的確な適応、開始時期、施行期間の明確化を目的に、わが国で初めてのprospective studyを行い、動注療法の指針作成を行った。発症から48時間以内の造影CTで腓実質に明らかな造影不良域を示す例で、発症から2-3日以内に動注療法を開始し、5～6日間の持続動注の施行期間にて、疼痛の軽減効果とともに重症度スコアの明らかな改善が認められ、腓局所制御から全身性の重症化阻止効果が確認された。

救命目的に動注療法が広く普及しつつある急性腓炎診療の場において、適切な動注療法の指針として以下のように結論された。すなわち、①発症早期での造影CT評価による腓実質の明らかな造影不良域(腓全体の1/3以上)例が動注療法の適応として妥当であり、②開始時期は発症から2～3日以内、③施行期間は5日間が適切である。

動注療法の厳密な適応と早期開始時期の決定により、従来の成績に比してさらに致命率の改善が認められたことから、今回示した指針の下での動注療法の実施が推奨される。

最後に、今回の急性腓炎全国前向き調査研究に参加いただいた施設(表4)の先生方に厚く感謝申し上げます。

表4 2006-2007年急性膵炎prospective study参加施設

No.	施設名	診療科
1	札幌厚生病院	第二消化器科
2	恵み野病院	第2内科
3	市立秋田総合病院	外科
4	東北大学	消化器内科
5	国立病院機構仙台医療センター	外科
6	国立病院機構仙台医療センター	消化器科
7	自治医科大学	消化器外科
8	昭和大学	消化器内科
9	都立駒込病院	内科
10	信州大学	消化器内科
11	藤田保健衛生大学	消化器内科
12	坂文種報徳會病院	消化器内科
13	朝日大学附属村上記念病院	内科
14	湖北総合病院	内科
15	東近江市立能登川病院	内科
16	東近江市立蒲生病院	消化器内科
17	京都府立医科大学	消化器科
18	京都府立与謝の海病院	消化器科
19	市立福知山市民病院	内科
20	綾部市立病院	消化器内科
21	公立南丹病院	消化器科
22	亀岡市立病院	内科
23	愛生会山科病院	内科
24	堀川病院松下記念病院	消化器科
25	JR大阪鉄道病院	消化器内科
26	関西医科大学附属枚方病院	消化器内科
27	香川大学	消化器・神経内科
28	高知大学	消化器内科
29	産業医科大学	消化器・代謝内科
30	門司労災病院	消化器科
31	九州大学	病態制御内科
32	熊本大学	消化器外科
33	熊本地域医療センター	内科
34	熊本地域医療センター	外科

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Ⅷ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. 東京, 金原出版, 2007; pp68-91.
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. 東京, アークメディア 2005; pp4-25.

4. 片岡慶正, 大槻 眞, 木原康之, 下瀬川徹, 武田和憲, 竹山宜典, 成瀬 達, 伊藤鉄英, 乾和郎, 細谷 亮. 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. 厚生労働省科学研究費補助金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17年度総括・分担研究報告書 2006; 45-49
5. 武田和憲, 松野正紀, 浦 英樹, 柴田 聡, 下瀬川 徹, 石橋忠司, 今村幹雄, 望月英隆, 高田忠敬, 白鳥敬子, 跡見 裕, 山口 晋, 早川哲夫, 伊佐地秀司, 片岡慶正, 竹山宜典, 坂本照夫, 切田 学, 古屋智規. 施設共同研究による急性壊死性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬の膵局所動注療法の有用性に関する検討. 胆と膵 2007; 28: 967-972.
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.

9. Acute Pancreatitis Classification Working Group. PROPOSED REVISION OF THE ATLANTA CLASSIFICATION OF ACUTE PANCREATITIS. May 29, 2007 (unpublished)

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 武田和憲, 松野正紀, 浦 英樹, 柴田 聡, 下瀬川徹, 石橋忠司, 今村幹雄, 望月英隆, 高田忠敬, 白鳥敬子, 跡見 裕, 山口 晋, 早川哲夫, 伊佐地秀司, 片岡慶正, 竹山宜典, 坂本照

夫, 切田 学, 古屋智規. 施設共同研究による
急性壊死性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬の
膵局所動注療法の有用性に関する検討. 胆と膵
2007; 28: 967-972.

2. 学会発表 該当なし

H. 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

消化管内除菌，経腸栄養の方法と開始時期の検討

研究報告者 竹山宜典 近畿大学医学部外科肝胆膵部門 准教授

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）

【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，2006年度のprospectiveに行っ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)の実態を解析した．急性膵炎におけるSDDとENの施行率はそれぞれ6.3%，11.8%であり，これまでの全国調査に比較して増加傾向にあった．しかし，SDDの施行期間が長く耐性菌の出現が危惧される．一方，栄養投与経路としては空腸内投与が75%を占め，半数の症例で発症から1週間以内に開始されていた．2003年7月に「急性膵炎の診療ガイドライン」が発表されており，その結果がどのように反映された結果と考えられた．今後は，腸管対策の重要性の啓蒙とともに，腸管対策を盛り込んだ実施可能なプロトコルの確立が重要である．

A. 研究目的

重症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，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^{4,5)}，その結果，2007年3月に改定された「エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン第2版」でも，重症例におけるENとSDDの推奨度はそれぞれB, C2となっている⁶⁾．さらにimmunonutrition，synbioticsや⁷⁾，発症早期の経胃的栄養法も注目を集めている⁸⁾．ENを代表とする腸管対策は，医療経済上も優れており，ENを含めた腸管対策が急性膵炎の栄養療法のみならず感染対策としても治療の軸となることが期待される．しかし，現時点では，わが国では重症急性膵炎治療におけるENの施行率はいまだに低い．そこで，2006年度にprospectiveに集積された全国調査の結果から，問題点をさらに細かく抽出し，今後の対策を講ずる基礎データとする．

B. 研究方法

急性膵炎臨床調査票データベース(FileMaker Developerを用いたランタイムアプリケーション形式)を作成し，本研究班分担研究者および研究協力者ならびにそれぞれの関連施設にデータベースCDを2006年3月に配布し，急性膵炎前向き全国調査を行った．2006年3月1日～2007年2月28日までの1年間に発症した急性膵炎症例について32施設34診療科から204例のデータベースを回収し，SDDとENが施行されていた症例について治療方法，治療内容，治療期間を詳細に解析し，その結果，現時点での本邦における重症急性膵炎に対する腸管対策の問題点を抽出した．

(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日文科科学省・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，個人情報の保護に努めた．

C. 研究結果

1. 選択的消化管除菌(SDD)

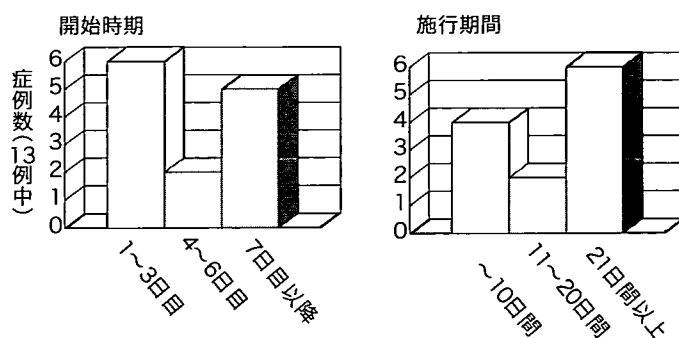


図1 急性膵炎におけるSDD投与開始日と施行期間(2006年度急性膵炎症例全国調査)

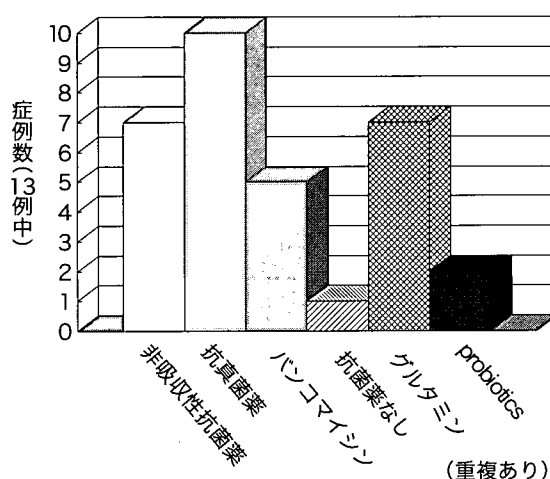


図2 重症急性膵炎におけるSDD投与内容
(2006年度急性膵炎症例全国調査)

SDDを施行していた症例は13例(6.3%)で、平均年齢62.5歳、男女比8:5で成因はアルコール6例、胆石5例、特発性1例、その他1例であった。

投与部位は経口4例、胃が2例、空腸6例、不明1例(34.6%)であった。施行開始時期は6例では急性膵炎発症後3日以内に開始しており、最も開始の遅い症例で発症後9日目に開始しており、開始日の中央値は6日(平均値±標準誤差; 4.9 ± 2.6 日)であった。さらに、投与期間を見ると、最も短いものでも7日間で、最長は38日間であり、持続期間の中央値は21日(平均値±標準誤差; 23.6 ± 10.0 日)であった。(図1)

SDDの投与内容を見ると、7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10例に、バンコマイシンが5例に投与されていた。一方で、抗菌薬がまったく投与されていない症例も1例見られた。また、グルタミンの投与が7例に、乳酸菌製剤などのprobioticsの投与が2例に行われていた(図2)。

2. 経腸栄養(EN)

食餌開始前に何らかの形態で経口、経胃ないし経腸で栄養剤が投与されていた症例は、204例中24例(11.8%)で、経口投与4例、経胃投与2例、経腸投与18例であった。経腸投与例は全例がTreitz靱帯を超えて空腸に挿入した栄養チューブを用いていた。開始日をみると、12例(50%)では急性膵炎発症後7日以内にENが開始されていた。しかし、開始日の中央値は10日(平均値±標準誤差; 8.9 ± 5.7 日)であり、発症2週以降に開始された症例もあった。また、持続期間は、最短例では1日間で食事摂取を開始している症例もあるが、最長例では20日間経腸栄養を行っており、この症例は発症後4日目から23日目まで経腸栄養を行った女性の胆石性膵炎であり、持続期間は平均 5.4 ± 3.2 日間であった(図3)。また、開始時の投与カロリーを見ると、250~900 kcal/日で、空腸投与症例ではほとんどの症例で1,000~1,250 kcal/日まで増量されていた。

投与された栄養剤の内容を見ると、経口および経胃投与の6例ではすべてに成分栄養剤であるエレンタールが使用されているのに対し、経腸投与の18例では免疫能強化製剤が10例(12.9%)に選択されており、その他の8例では半消化態栄養剤であるエンシュアリキッドやラコールなどが使用されており、ペプチド栄養剤は使用されていなかった(図4)。

栄養療法開始の理由としては、16例で疼痛の消失を適応としており、食事への移行の根拠はほとんどの症例で疼痛の再燃がなく、治療後一定期間が経過したことを上げていた。

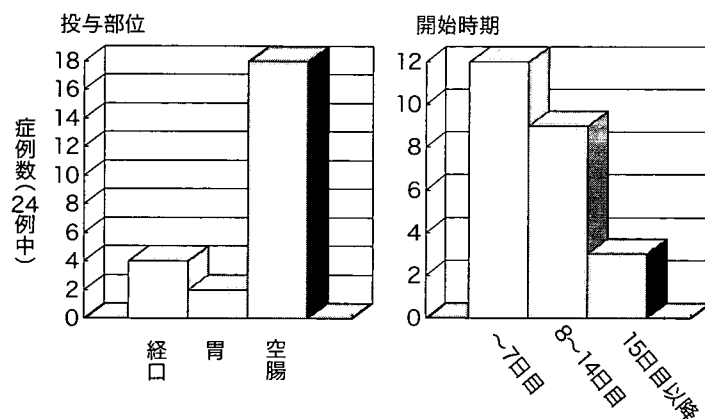


図3 急性膵炎EN施行例における投与部位と開始時期(2006年度急性膵炎症例全国調査)

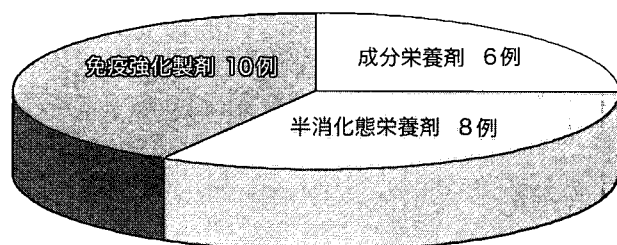


図4 栄養剤の種類

成分栄養剤は経口または経胃投与症例のみ。半消化態栄養剤、または免疫強化製剤はすべて空腸投与。ペプチド栄養剤は使用されていなかった。

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⁹⁾、2003年度の調査では急性膵炎中でEN施行率4.9%であるのに対して、本研究におけるENの施行率11.8%と比較して、3年の経過で施行率が上昇していた。

本調査結果では、SDD、ENともに半数以上の症例に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、SDDでは6日以内、ENでは7日以内に開始されている症例が約半数を占め、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の施行期間が最短7日、平均23.6日と極めて長く、腸内細菌叢の菌交代現象による耐性菌の出現が必至であろう。一方、ENでは、早期空腸内投与による腸管栄養法がある程度可能であることが示された結果と考えられた。

E. 結論

本邦における急性膵炎治療としてのSDD、EN

の実態を解析し、問題点を明らかにした。今年度の詳細な調査結果を踏まえて、急性膵炎治療における腸管対策の至適プロトコールを作成・提案するべきである。

F. 参考文献

1. Runkel NS, Moody FG, Smith GS, Rodroguex 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, Tchervenkova 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, FENorak 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. ComparEN 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. エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン(第2版) 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会 編. 金原出版株式会社. 2007.

7. Olah A, Belagyi T, Issekutz A, Gamal ME and Bengmark S: RandomizEN clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. Br J Surg 2002; 89: 1103–1107.
8. Eckerwall GE, Axelsson JB, Andersson RG. Early nosogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis. Ann Surg 2006; 244: 959–967.
9. 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：不明例の追跡調査を加えた最終報告. 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. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 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