

目的・対象

この初期診療のコンセンサスは現時点における実践的な標準的診療の紹介であり、実際の診療行為を決して強制・規定するものではない。施設の状況や個々の患者の個別性を考慮して対処を決定すべきである。

<目的>

近年、急性脾炎は増加傾向にある。急性脾炎では発症早期に死亡する症例が多いため、特に的確な診療が重要である。この初期診療のコンセンサスは、急性脾炎発症早期（特に発症48時間以内）の具体的な診療指針を提示することで、治療成績の改善および向上を目指すものである。ただし、発症48時間以降に受診した場合もこれに準じて治療を行う必要がある。

<対象>

救急患者診療に携わる臨床医および脾炎を専門とする消化器医をはじめ、急性脾炎診療に携わる可能性のある研修医および一般臨床医すべてを対象とする。

(伊藤鉄英)

I. 急性胰炎の初期診療における注意事項（研修医、一般臨床医への注意）

<基本的診療方針>

- 急性胰炎と診断した後は入院治療とする。当初軽症でも重症に移行する症例がある。

重要

- 静脈ラインの確保と必要十分量の輸液を開始し、呼吸・循環管理を行う。（心・腎機能、年齢、ヘマトクリット値、呼吸状態などを判断し、十分な尿量を確保できるように初期輸液量を決定。）
- 同時に重症度判定、成因検索をすすめる。
- 重症と判定した場合、胆石性と診断した場合は診断した施設で対応可能かどうか判断する。対応困難な場合、対応可能な高次医療施設への転送を考慮する。
- 基本的な流れを図1に示す。

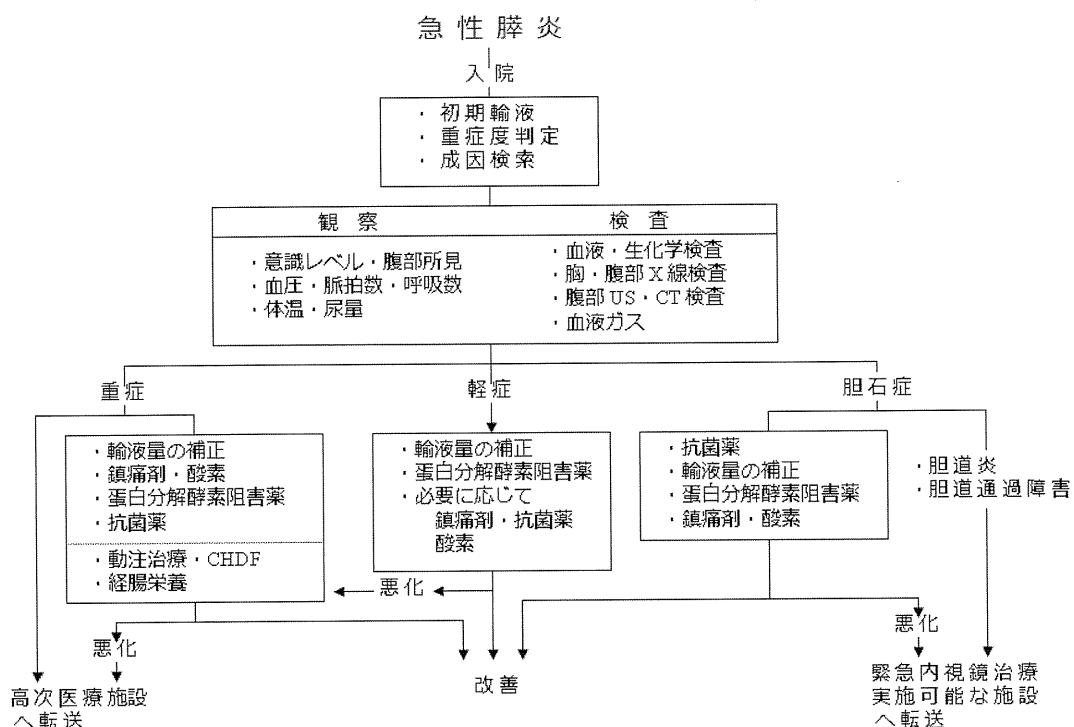


図1 急性胰炎初期診療の流れ

(伊藤鉄英、五十嵐久人)

<診断>

表1 急性脾炎の臨床診断基準

1. 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある。
2. 血中または尿中に酵素の上昇がある。
3. US, CT または MRI で脾に急性脾炎を示す異常所見がある。

上記3項目中2項目以上を満たし、他の脾疾患および急性腹症を除外したものを急性脾炎と診断する。ただし、慢性脾炎の急性増悪は急性脾炎に含める。

注：酵素は脾特異性の高いもの（脾アミラーゼ、リバーゼなど）を測定するのが望ましい。

(厚生労働省難治性脾疾患調査研究班 2008年)

●診断、重症度判定は48時間以内に行い、重症度に応じて速やかに治療を開始する。

<診断のポイント>

- 1) 急性発症の上腹部痛では急性脾炎も念頭に置く。
- 2) 血液生化学検査をただちに行い、結果を早急に確認する。
- 3) 胸部・腹部単純X線、腹部超音波検査、腹部造影CT検査を行う。

【問診】

発症時期（日時まで）と発症の誘因を聞く。発症時期は重症脾炎の治療方針の決定に必要となる。発症直前の食事の内容、初回か再燃か、飲酒量と期間、特に発症前の飲酒状況、内服薬、既往歴、家族歴などの情報を得る。

【症状】

急性脾炎の主症状は上腹部痛、背部痛、発熱、嘔気・嘔吐、黄疸、腹部膨満などであるが、急性脾炎に特異的な症状ではない。このような症状が有る場合には急性脾炎を見逃さないようにする。症状に乏しい急性脾炎もある。

【バイタルサイン】

体温、呼吸数、血圧、脈拍、意識レベルをチェックする。

【腹部所見】

腹部あるいは腹部全体の圧痛、筋性防御、腸蠕動音の減弱、皮膚の色素沈着（Grey-Turner徵候：側腹部、Cullen徵候：臍周囲（図2）、Fox徵候：鼠径韌帯下部）の有無を診察する。

【血中酵素測定】

アミラーゼ（P型アミラーゼ）、リバーゼを測定する。アミラーゼは脾に特異的ではないが、P型アミラーゼとリバーゼは脾特異性が高い。トリプシン、エラスターーゼI、ホスホリバーゼA2は急性脾炎の診断に有用であるが緊急検査には向かない。

【血液生化学検査】

血算、アルブミン、直接ビリルビン、肝胆道系酵素、BUN(Cr)、血糖値、カルシウム（アルブミン低値の場合には補正が必要）、LDH、CRPなどを測定する。

血中酵素が高値で急性脾炎と診断した場合には、後述の重症度判定基準の項目を追加する。直接ビリルビン、肝胆道系酵素高値の場合には胆石性脾炎を強く疑う。

【胸部・腹部単純X線検査】

胸部単純X線では胸水、ARDSなどの心肺所見、腹部単純X線では腸閉塞の有無、拡張した大腸ガス像の急な途絶（colon cut-off sign）、左上腹部の局所的に拡張した小腸ガス像（sentinel loop sign）などを中心にみる。



図2 Grey-Turner 徴候, Cullen 徴候
重症急性膵炎の際に出血斑が認められることがある。
臍周囲：Cullen 徴候 側腹部：Grey-Turner 徴候

【腹部超音波検査】

膵腫大、膵周囲の炎症性変化、胸腹水、胆石、胆管拡張の有無などを確認する。しかし、鼓腸により描出が不十分な場合も多い。

【腹部造影 CT 検査】

造影剤アレルギーがなく腎機能上可能であれば、できる限り施行する。急性膵炎の診断、重症度判定、膵炎の原因の精査として必要な検査である。

(清水京子, 白鳥敬子)

<腹部 CT 検査>

- 急性膵炎の診断に必須ではないが、臨床症状、血液・尿所見、腹部超音波検査等により、確定診断に至らないときは積極的に施行する。

以下の所見があれば診断に有用である。

- ①膵腫大
- ②膵周囲～後腹膜腔への炎症の波及
- ③腸間膜の脂肪組織濃度上昇
- ④液体貯留
- ⑤仮性囊胞
- ⑥不均一な膵実質吸収度や膵壊死
- ⑦脂肪壊死

急性膵炎の重症度評価のひとつとして腹部造影 CT 検査が推奨される。重症度判定基準では、造影 CT 単独でも重症膵炎の判定が可能である²⁾（表4, 5, 7, 図3）。

- 造影 CT 検査の実施にあたっては、以下の点に留意する。

- ①造影に伴う腎機能の増悪やアレルギー反応等の可能性に留意し、補液を十分行ってから実施する。
- ②造影剤使用にて急性膵炎が悪化したとのエビデンスはないが、わが国では造影剤の使用が添付文書上、急性膵炎患者では原則禁忌になっている。診断あるいは治療上特に必要とする場合に限り、慎重

に使用すべきである。

- ③腎機能障害がある場合には、造影CT検査を行うことのメリット、デメリットを十分に検討した上で実施する。

注意点

- (1) 膵壊死範囲および合併症の正確な評価が、治療上必須と考えられる場合には、腎機能悪化に対する透析導入も考慮に入れた上で造影CT検査を行う必要がある。
- (2) 血液浄化療法の導入などによる腎不全への対応が困難な施設では、対応可能なより高次の施設に転送することが望ましい。
- (3) 重症例では早期から胰壊死を示唆する造影不良域が認められるが、急性胰炎発症24~48時間後に悪化する症例が多いことから、撮影時期に関しては入院時に加えて、2~3日後にも造影CTを行い再評価することが望ましい。

付記：

1. 造影CT検査の施行が可能な場合、一般にMRI検査は不要であるが、CT検査上、脂肪変性と液貯留の鑑別困難例ではMRI(Gd造影を含む)が有用である。

(岡崎和一)

<成因の検索>

- 胰炎の成因としては、アルコール、胆石、診断的ERCP、内視鏡的乳頭処置、高脂血症、薬剤、手術、胰胆管合流異常、胰管癒合不全、腹部外傷、悪性腫瘍(胰癌、乳頭部癌)、などがあげられる。
- 問診の聴取に当たって、内視鏡的乳頭処置、薬剤服用、手術、腹部外傷、などの既往歴を必ず聞くようとする。また、生活習慣、特に飲酒歴を聞く必要がある。
- 急性胰炎の診断と同時に原因の検索を行い、病態に応じた治療を行う必要がある。
- 特に、胆石性胰炎では、緊急で結石除去術を行うかどうかの判断が重要である。

<成因検索のための診断>

- ALT、アルカリホスファターゼ(ALP)、 γ -GTPなどの肝胆道系酵素および直接ビリルビンは、胆石性胰炎の可能性を考慮するために重要である。ただし、アルコール性肝機能障害でもこれらの項目が上昇するので、アルコール摂取歴の問診が重要である。
- 胆石の診断には、腹部超音波検査が最も優れている。しかしながら、胆管結石自体の描出率は25~90%と報告されているため、胆管拡張所見を捉えることが重要である。ただし、小結石では胆管拡張が軽度のことがあり、注意を要する。
- 腹部造影CT検査は急性胰炎の診断に有用であるが、同時に悪性腫瘍などの成因の検索にも有用である。単純CTによる胆管の追跡により胆石の診断が可能なことがあるが、ビリルビンカルシウム石に限られる。
- MRCPは胰胆管合流異常、胰管癒合不全、胆管結石、悪性腫瘍などの診断に優れている。特に、胆石性胰炎が疑われた場合には、積極的にMRCPを行う。
- 胰管癒合不全による急性胰炎では、経副乳頭の内視鏡治療が再発予防に有用である。

(乾和郎)

<治療上の注意点>

- 急性膵炎と診断された場合は、ただちに入院治療を開始し、呼吸・循環モニタリングと初期治療を速やかに開始する。
- モニタリングとは、心電図、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO_2)、脈拍、呼吸数、血圧、体温、尿量、意識状態などのことである。なお、ベッドサイドモニタを使用すれば、心電図、脈拍、 SpO_2 、呼吸数、非観血血圧、体温などが同時モニタリングできる。
- 初期治療は、絶食による膵の安静（膵外分泌刺激の回避）、十分な初期輸液、除痛が基本となる。

- 急性膵炎と診断されたら、ただちに重症度判定を行う。

● 重症度判定は、厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班の重症度判定基準 2008(表3, 4, 図3)を用いて行う²⁾。血中アミラーゼ値やリパーゼ値の高低やその推移は重症度を反映しない。

表2 急性膵炎初期・早期の治療指針

	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および成因検索 「重症」例は高次医療施設*に転送	・症状 ・腹部所見 ・意識レベル ・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治療(EST, EBDなど)(実施可能な施設へ転送)
28～48時間 ・再度、重症度判定 「重症」例は高次医療施設*に転送		・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	上記に準ずる、さらに以下の治療を考慮する ・輸液量の補正 ・イレウス徵候や消化管出血がない場合には経腸栄養の可否を検討
48時間以降 ・経時的に重症度判定 軽症は基本的治療 「重症」例は上記に準ずる		・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	

*高次医療施設とは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

(伊佐地秀司)

II. 初期診療（発症 48 時間以内を基本とする）

＜重症度評価＞

- 急性膵炎と診断すればただちに重症度を判定し、その後も繰り返し重症度を評価する。
- 重症急性膵炎は高次医療施設への転送を考慮する。
- 重症の診断が得られれば、速やかに特定疾患の申請手続きを行う。

- 急性膵炎の診断は表 1、重症度判定は表 3、4、5、図 3 に従って行う^{1,2)}。
- 予後因子が 3 点以上、または、造影 CT Grade 2 以上のものを重症、いずれでもないものを軽症とする（表 5）。

(廣田昌彦)

表 3 急性膵炎重症度判定基準：予後因子

重症度判定基準（厚生労働省 2008 年改訂）

予後因子

1. BE $\leq -3 \text{mEq/L}$ またはショック（収縮期血圧 $<80 \text{mmHg}$ ）
2. PaO₂ $\leq 60 \text{mmHg}$ (room air) または呼吸不全（人工呼吸が必要）
3. BUN $\geq 40 \text{mg/dl}$ (または Cr $\geq 2.0 \text{mg/dl}$) または乏尿
(輸液後も一日尿量が 400ml 以下)
4. LDH \geq 基準値上限の 2 倍
5. 血小板数 $\leq 10 \text{万/mm}^3$
6. Ca $\leq 7.5 \text{mg/dl}$
7. CRP $\geq 15 \text{mg/dl}$
8. SIRS 診断基準における陽性項目数 ≥ 3
9. 年齢 ≥ 70 歳

SIRS 診断基準項目：(1) 体温 $>38^\circ\text{C}$ あるいは $<36^\circ\text{C}$

(2) 脈拍 >90 回/分

(3) 呼吸数 >20 回/分あるいは PaCO₂ $<32 \text{torr}$

(4) 白血球数 $>12,000/\text{mm}^3$ か $<4,000/\text{mm}^3$ または 10% 幼若球出現

予後因子は各 1 点とする。スコア 2 点以下は軽症、3 点以上を重症とする。また、造影 CT Grade ≥ 2 であれば、スコアにかかわらず重症とする。

厚生労働省難治性膵疾患調査班

表 4 急性膵炎重症度判定基準：CT

- 原則として発症後 48 時間以内に判定する。
- 炎症の膵外進展度と膵の造影不良域のスコアが、合計 1 点以下を Grade 1、2 点を Grade 2、3 点を Grade 3 とする。
- 造影 CT Grade 2 以上を重症、Grade 1 以下を軽症とする。

1. 炎症の膵外進展度

- (1) 前腎傍腔 : 0 点
- (2) 結腸間膜根部 : 1 点
- (3) 腎下極以遠 : 2 点

2. 膵の造影不良域

- 膝を便宜的に膝頭部、膝体部、膝尾部の 3 つの区域に分け、
- | | |
|--------------------------------|-------|
| (1) 各区域に限局している場合、あるいは膝の周辺のみの場合 | : 0 点 |
| (2) 2 つの区域にかかる場合 | : 1 点 |
| (3) 2 つの区域全体を占める、あるいはそれ以上の場合 | : 2 点 |

- 脊壩死の有無やその範囲、炎症の膵外への拡がりは重症度および予後と関連する。膵壩死およびその範囲の正確な評価には造影CT検査が必要である。
- 脳の造影不良域は、<1/3、1/3～1/2、1/2<と表現する。脳を便宜的に3つの区域（脳頭部、脳体部、脳尾部）に分類し、各区域に限局している場合は<1/3と判定、2つの区域にかかる場合は1/3～1/2と判定、2つの区域全体を占める、あるいはそれ以上の場合は1/2<と判定する。浮腫性膵炎の場合は<1/3とする。

(岡崎和一)

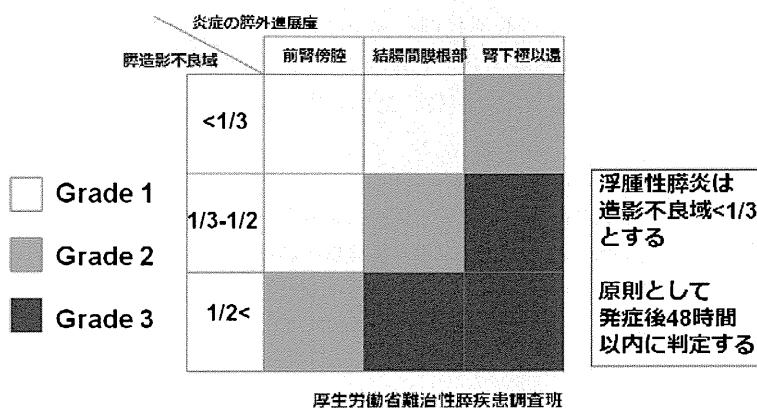


図3 造影CTによるCT Grade分類(2008年改訂)

表5 急性膵炎重症度判定

重症急性膵炎：予後因子3点以上または造影CT Grade 2以上
軽症急性膵炎：予後因子2点以下および造影CT Grade 1以下

厚生労働省難治性膵疾患調査研究班 2008年

- 重症度の判定を行い、各自の施設で治療を行えるか、高次医療施設へ転送するかを判断する。
- 新しい重症度判定基準では、予後因子3点以上を「重症」、2点以下を「軽症」と判定する。重症度の判定においては、過小評価を回避するために、血液ガス分析を含めてすべての項目を検査し、検査未実施の項目は臨床徵候を観察し、判定する(表3)。SIRS診断項目の1つである呼吸数を忘れないように測定する。
- 造影CT検査によるGrade分類がGrade 2以上であれば予後因子のスコアに関わらず「重症」とする(表4、図3)。

● 来院時は軽症でも、急激に重症化する場合がある(特に発症後48時間以内)。

● 来院後24時間以内は軽症でも24～48時間以内に重症化した症例の死亡率は約11%との報告がある³⁾。従って、発症後48時間以内は重症度判定を繰り返し行い、入院後数日は繰り返し重症度を評価する。また、造影CT検査は48時間以降にも再度実施することが望ましい。

解説

- 新しい重症度判定基準に基づいて平成18年度に実施した急性膵炎前向き調査による156症例(CT Gradeは142例)の致命率は、膵炎全体では2.6%，予後因子2点以下の軽症では0.0%，3点以上の重症では19.0%であり、5点以上では50.0%であった(表6)²⁾。造影CT Grade 1では死亡例がなく、CT Grade 2以上では14.8%であった。しかし、重症度スコア、または造影CT Grade単独で重症となった症例では、死亡例はみられなかった(表7)。一方、予後因子および造影CT Gradeの両方で重症と判定された症例の致命率は30.8%ときわめて高かったことから、予後因子3点以上の症例では造影CTを行って予後不良例を検出することが重要である²⁾。
- 予後因子3点以上は重症急性膵炎として対応可能な施設に、また、予後因子3点以上で且つCT Grade 2以上の症例はきわめて致命率が高いため高次医療施設への転送を考慮する。

付記：

- 重症急性膵炎は難治性膵疾患克服研究事業の対象疾患に指定された特定疾患であり、公費負担の申請手続きを行うことで医療費の助成を受けることができる(「公費負担制度」の項を参照)。
- 造影剤の使用に関する注意点については造影CT検査の項を参照。
- ERCP後の急性膵炎も原則としてこの重症度判定基準に従う。

(廣田昌彦)

表6 新重症度判定基準による急性膵炎致命率

重症度スコア	患者数	死亡数	致命率(%)
0	66	0	0
1	51	0	
2	18	0	
3	11	1	9.0
4	4	0	
5	4	2	
6	2	1	50
合計	156	4	2.6

表7 重症度判定予後因子数(スコア)と造影CT Grade別症例数と致命率

スコア	0	1	2	3	4	5	6
CT grade 1	56	40	13	5	1	0	0
CT grade 2	3	5	2	1	0	2(1)	1(1)
CT grade 3	2	1	1	3(1)	3(0)	2(1)	1(0)

() 内死亡例数
 軽症
 予後因子またはCT単独で重症
 予後因子およびCT両方で重症

予後因子あるいは造影CT単独で重症急性膵炎と判定された症例では死亡例はなかったが、予後因子と造影CTで共に重症と判定された症例の致命率は30.8%にも達した。

<他院への転送>

- 厚労省重症度判定基準 2008 の判定で“重症”と診断すれば、ただちに重症急性膵炎に対応可能な施設での治療が必要である。自施設がこれに対応困難であれば、早急に転送を考慮する。

解説

- 急性膵炎の初期診療においては、常に以下の点を留意する必要性がある。
- 急性膵炎は診断がつき次第、入院治療が原則である。
 - 急性膵炎は診断がつき次第、ただちに重症度判定を行う。
 - 初期診療では、予後因子（重症度スコア）だけで重症度判定は可能である。
 - 初期に軽症であっても経時的な重症度判定を繰り返し行う。
 - 重症化予知とともに適切な治療法の選択には、全身性重症度を反映する予後因子に膵局所重症度を反映する CT Grade を組み合わせた総合的な重症度判定が望ましい。
 - 基礎疾患を有する、免疫能低下状態にある、あるいは高齢者などにおいて重症化が予想される症例は早めの転送を考慮する。

1) 高次医療施設への転送基準

- 重症と判定すれば、ただちに重症急性膵炎に対応可能な施設に転送する¹⁾。
- 予後因子 ≥ 3 点および CT Grade ≥ 2 の重症例はきわめて致命率が高いため、高次医療施設への転送を考慮する。
- 内視鏡的治療を必要とする胆石性膵炎の場合、対応可能な高次医療施設への転送が推奨される。

解説

1. 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。急性膵炎の診断がつけば、血液ガス分析を含めた緊急検査が隨時可能で、心肺腎のモニタリングが可能な医療施設での入院治療が望ましい。
2. 重症度に応じて high care unit (HCU) や集中治療室 (ICU) などの全身管理が必要である。適切なモニタリングや全身管理を行えない施設では、高次医療施設に転送すべきである。
3. また、重症あるいは重症化が予測される症例は、蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所持続動注療法(動注療法)、持続血液濾過透析のような特殊治療を施行するため、早期に高次医療施設に転送を考慮する必要がある。特に、発症早期から造影 CT で明らかな造影不良域を示す症例では、予後因子のスコアに関わらず動注療法の可能な施設への転送を考慮する。この際、現時点での保険未適応などについての十分なインフォームド・コンセントが必要である。
4. 予後因子 3 点以上、CT Grade 2 以上を重症急性膵炎として対応可能な施設へ、特に予後因子 3 点以上でかつ CT Grade 2 以上の症例はきわめて致命率が高いため複数の特殊治療が可能な高次医療施設への搬送を考慮する。
5. 胆管炎や胆管閉塞所見を伴い、内視鏡的治療を必要とする胆石性膵炎の場合、対応可能な高次医療施設への搬送が推奨される。

2) 転送の際の注意事項

- 血圧、脈拍数、呼吸数、酸素飽和度など呼吸と循環のモニタリングを行いながら転送する。
- 急変時にただちに対応できるように輸液ルートを確保し、十分な輸液を行いながら転送しなければならない。重症例では医師や看護師の同乗を推奨する。

- 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輸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。

3) 急性膵炎診療における高次医療施設について

- “重症急性膵炎に対応可能な施設”とは、ICU管理、動注療法などのIVR(Interventional Radiology), CHDF(持続的血液濾過透析)、胆石症に対する内視鏡治療、外科的治療、NST(栄養サポートチーム)、ICT(感染対策チーム)などを有する医療施設である。

解説

1. 重症急性膵炎の治療に際しては、全身性のモニタリングとサポートを要する。ICUに準じた管理が必須である。
2. 重症例は、このICUあるいはHCU管理、動注療法などのIVR(Interventional Radiology), CHDF(持続的血液濾過透析)、胆石症に対する内視鏡治療、外科的治療、NST(栄養サポートチーム)、ICT(感染対策チーム)などが実施できる施設での治療が望まれる。
3. したがって、重症の判定がつき次第、このような重症急性膵炎に対応可能な施設への転送が推奨される。しかし、上記それぞれの治療法には適応と開始時期のgolden timeがあることから、目的に応じた転送とその時機を逸してはならない問題点もあり、転送に際しては十分な事前協議が望まれる。
4. 急性膵炎診療における高次医療施設要件としては、このような重症急性膵炎の救命に必要性のある全身性管理と特殊療法を複合して提供可能な施設を指す。
5. しかし、地域性を含めたわが国の実情を考慮すれば、現時点ではこれらすべてが整っていることは必要条件ではない。今後は、各地域の医療圏における中核病院は可能な限り、重症急性膵炎に対応できる医療設備を整備することが望まれる。

(片岡慶正)

<胆石性膵炎の診断・診療指針>

- 胆石性膵炎は膵炎の原因が胆石であると思われる膵炎である。しかし、発生機序は単一のものではなく、様々な機序による病態であるといわれている。

- 胆石性膵炎では肝・胆道系酵素・膵酵素の上昇を伴うことが多く、腹部超音波検査(US), CT検査, MRCP検査で胆管結石が発見され、急性膵炎の診断を充たせば急性胆石性膵炎と診断する。
- 胆石性膵炎の診断が困難な場合、画像検査(MRCP検査)と生化学検査(ALT, ALP, γ-GTP, 総ビリルビン)を繰り返し施行する必要がある。
- 胆石性膵炎では、緊急の内視鏡的胆道ドレナージ術(endoscopic biliary drainage: EBD)によって劇的に状態が改善するが、致命率は高く18%との報告もある⁵⁾。

解説

1. 生命予後改善のためには、急性膵炎の初期治療を開始すると共に、膵炎の成因が胆石性であるか否かを速やかに検索する必要がある(図1)。
2. 膵炎発症早期における腹部超音波検査での胆嚢結石検出率は60~80%, 総胆管胆石検出率は25~90%であり、特異度は90~95%である⁴⁾。急性膵炎で大量の飲酒歴がなく、入院時ALTが150IU/l以上の症例では、胆管拡張が認められなくても胆石性膵炎を否定できない⁶⁾。

3. 胆石性膵炎の診断が困難な場合、腹部超音波と生化学検査(ALT, ALP, γ -GTP, 総ビリルビン)を組み合わせると感度 94.9%, 特異度 100%⁷⁾, さらに、MRCP 検査を組み合わせると感度 90~100%, 特異度 92~100% との報告もある⁸⁾.
4. 胆石性膵炎と診断した後、黄疸の出現・増悪や胆汁の通過障害が存在する症例、胆管炎合併、膵炎増悪例などに対して緊急の胆道・膵管減圧術が奏効する。特に、重症例においては有意に合併症を抑制し、死亡率を低下させると報告されている^{9,10)}.
5. 内視鏡的乳頭括約筋切開術 (Endoscopic sphincterotomy : EST) や腹腔鏡下胆囊摘出術、また、経皮経肝胆道ドレナージ術 (percutaneous transhepatic biliary drainage : PTBD) などの治療効果に關しては様々の意見があり、治療法は患者の状態や当該施設での経験などを考慮して適宜選択する必要がある。経験の豊富な施設に早めに転送することも重要である（図 1）。

(峯徹哉)

<ERCP 後膵炎の診断・治療指針>

- ERCP 後膵炎は、膵管上皮損傷や膵腺房細胞障害、あるいは乳頭浮腫や乳頭括約筋攣縮による膵液流出障害が生じることにより発症し重症化すると考えられている¹¹⁾。その危険因子は単一ではなく、患者関連因子と手技関連因子があり、それらが複雑に関与している。
- 医原病としての側面があるために、発症および重症化の阻止が重要であるが、危険因子の明確な設定は未だに困難であり、予防対策も未だに様々である¹¹⁾。

診断基準

厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班の ERCP 後膵炎診断基準は、24 時間以内の疑診例として表 8 のように基準を設けている。

表 8 ERCP 後膵炎の診断基準（24 時間以内の疑診）

- | |
|---|
| 1. 上腹部に ERCP 後 24 時間以内に自発痛と圧痛が出現（以前からある時は疼痛の増強があること）。 |
| 2. 血中膵酵素の上昇を ERCP 施行後 3 時間あるいは腹痛発生時に認める（前値が異常高値の時はさらに上昇していること）。 |
- 2 項目中 1 項目以上が該当し、穿孔、出血、感染などの他の偶発症の合併を除外できる時。

施行後 24 時間後の確診例には、表 9 のように基準が設けられている。

表 9 ERCP 後膵炎の診断基準（24 時間後の確診）

- | |
|--|
| 1. 鎮痛剤や膵酵素阻害剤による膵炎としての保存的治療にも拘わらず上腹部に ERCP 後 24 時間後も自発痛と圧痛が持続する（以前からある時は疼痛の増強があること）。 |
| 2. 血中膵酵素の上昇を ERCP 後 24 時間後に認める（上昇は ERCP 前の血中膵酵素値を考慮して判断するが原則として正常値の 3 倍以上とする。前値が異常高値の時はさらに上昇していること）。 |
| 3. 画像で膵に急性膵炎に伴う異常がある（以前から異常の時はさらに増強していること）。 |
- 3 項目中 2 項目が該当し、穿孔、出血、感染などの他の偶発症の合併を除外できる時としている¹²⁾。

解説**1. 重症度判定基準**

厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班の新基準に準ずるが、新基準では重症化する危険性のある症例が軽症と診断される可能性がある。したがって、医原病としての側面があるERCP後膵炎の判定基準としては問題がある¹³⁾。

また、血液生化学的検査値は時間的に遅れて異常値を示すために、発症が明瞭なERCP後膵炎では、発症時の判定基準による重症度と臨床的重症度には時間的ギャップが生じる。したがって、患者の全身状態を臨床的に良く把握して、重症化を予測することが大切である^{11,14)}。

2. 危険因子

近年IDUSや膵管擦過細胞診の導入などで、単純な診断的ERCPの範疇には入らない侵襲性のある診断的ERCPの件数が増加している。検査時間もそれに伴い長引く傾向にあり、膵管上皮やOddi氏筋に対する侵襲も強い。その結果として、手技関連因子に起因したERCP後膵炎が増加しているために、それらの施行に際しては、適応の選択などにも注意を要する^{11,14)}。

3. 予防法**・薬剤の予防的投与**

検査前より投与開始し、一定時間持続投与することなどが必要であるが、薬剤も種々でありそれらの投与量、投与法については明確な見解がない¹¹⁾。

プロテアーゼ阻害剤については、トリプシン阻害が可能な血中濃度を維持するために必要な十分量を、検査前より投与開始し、その後も一定時間(できれば24時間)持続的に投与する必要がある。しかし、その実施には副作用や費用面で問題があり、また、予防的投与については保険適応もない¹¹⁾。

・自然脱落型膵管ステント留置術

ステントの大半は留置後翌日までは脱落しないために、24時間程度はステントによる膵管内圧減圧効果が持続すると考えられる。したがってステントの価格を考慮すると、コスト面からも有効である。一方、どのような症例にステント留置術を施行するか、その適応は未だに確立されていない^{11,15)}。

4. 治療法

●ERCP後膵炎の発症が認識されるのは、患者が検査後に嘔気、上腹部痛、背部痛などの膵炎症状を訴えてからである。

●ERCP後膵炎は他の膵炎と異なりその発症時期が明瞭であるために、初期治療の質が問われる。

●患者の臨床状態の把握にまさる重症化予知指標はない。すなわち、発症初期に患者の全身状態を臨床的に良く把握して、重症化の可能性があると判断した場合には、早期に集学的治療を開始することが重要である。

(明石隆吉)

<循環動態の把握、モニタリングと輸液>

a. モニタリングの指標

循環動態の把握、モニタリングと輸液(注：発症48時間以降に受診した場合もこれに準じて治療を行う)。

- 急性肺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。
- すべての症例で意識状態、血圧、脈拍数、呼吸数、酸素飽和度、体温、尿量を経時的にモニタリングし、循環動態を評価し、最低0.5ml/kg/時間尿量を確保する^{16,17)}。
- さらなる指標として、体温、心胸郭比(CTR)の計測、中心静脈圧(CVP)の測定、腹部超音波検査での下大静脈径の計測、血液ガス分析、電解質、ヘマトクリット値などがある。

解説

急性肺炎の発症初期には炎症が進行し、血管透過性の亢進により、有効循環血漿量が著しく減少し、血液は濃縮される。血管は攣縮し、ショックやDICを呈することも稀ではない。そのため微小循環不全から肺をはじめ種々の臓器が障害される¹⁸⁾。したがって、急性肺炎では早期から十分量の輸液を行い、循環動態を安定化させることが重要である。

- 輸液の最も重要な目標は循環動態の安定、すなわち、平常時と同程度の血圧、脈拍数の維持と適正な尿量の確保である。

解説

すべての症例において意識状態、血圧、脈拍数、呼吸数、酸素飽和度、体温、尿量を経時的にモニタリングし、循環動態の評価を行う。個人の適切な循環血漿量や血圧は尿量と密接に関連し、最低0.5ml/kg/時間の尿量を確保すべきと考える^{16,17)}。

なお、急性肺炎診療ガイドライン2010(第3版)では¹⁾、pancreatitis bundleの項目の一つとして、「急性肺炎では発症後48時間以内は、十分な輸液とモニタリングを行い、平均血圧：拡張期血圧+(収縮期血圧-拡張期血圧)/3:65mmHg以上、尿量0.5ml/kg/h以上を維持する。」が掲げられている。

上記モニタリングに加えて、

- 体温
- 胸部レントゲンでの心胸郭比(CTR)計測
- 中心静脈圧(CVP)の測定
- 腹部超音波検査での下大静脈径の計測
- 血液ガス分析での代謝性アシドーシスの有無と程度
- 電解質、ヘマトクリット値

などを指標にして適切な輸液を行う。

- 入院時のヘマトクリットが35%以上の症例では、輸液を行ったにも関わらず、発症24~48時間後のヘマトクリット値が上昇した場合には、致命率が高い(図4)。

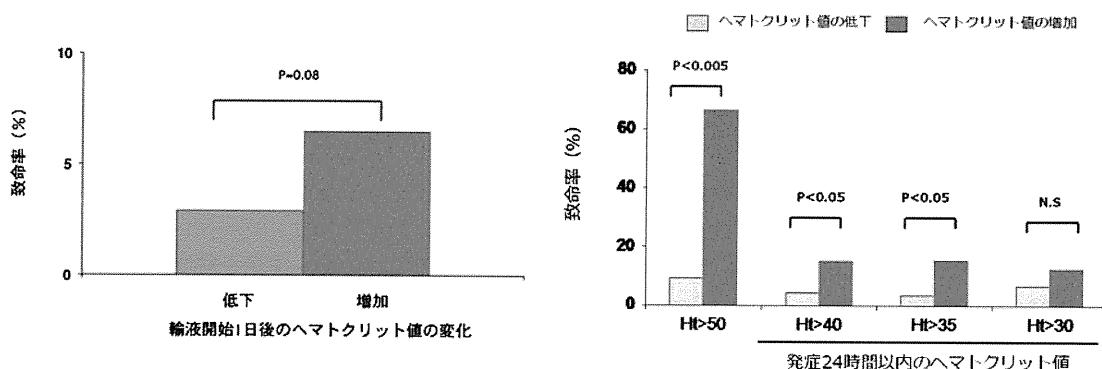


図4 重症急性膵炎患者のヘマトクリット値の増減別の致命率
左 全体、右 ヘマトクリット値別

解説

- 発症時のヘマトクリット値が50%以上で、輸液後もヘマトクリットが低下しない症例では致命率が67%にも達する。入院24時間後のヘマトクリット値が入院時に比し上昇した急性膵炎患者は全例が壊死性膵炎に進展したことが報告されている¹⁹⁾。
- 十分な初期輸液にも関わらず、循環動態が不安定な場合、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、CVPや肺動脈カテーテルによるモニタリングなどを行い、さらなる循環動態の再評価や腸管循環不全などの他要因の検討が必要であり、速やかに集中治療室への入室や高次医療機関への転送を考慮すべきである。

(真弓俊彦)

b. 輸液ルート その他、輸液での注意事項

(1) 輸液の実際

- 治療開始時には細胞外液(酢酸リンゲルあるいは乳酸リンゲルなど)を用いて50～150ml/kg体重の輸液を尿量が充分に確保されるまで行う。特に最初の6時間で1日量の約1/2～1/3を投与する。
- 高齢者や心肺腎機能の低下した患者には循環動態のモニタリングを行いながら、各患者に適した輸液量や速度を逐次設定することが重要である。

解説

- 急性膵炎では血管透過性の亢進による血漿成分の間質への移動により脱水、ショックが惹起されることから、発症早期に十分な輸液を行うことが重要である。最低0.5ml/kg/時間の尿量を確保すべきである^{16,17)} (前述)。

健常成人では1日1,500～2,000ml(25～30ml/kg体重)の水分量を必要とするが、急性膵炎時には健常人の2～5倍量(50～150ml/kg体重)が必要となる。
入院時の重症度が軽症であっても、輸液量不足による虚血で、その後に重症化があるので、細胞外液(酢酸リンゲルあるいは乳酸リンゲルなど)を用いて十分量の輸液を行う必要がある。
特に最初の6時間は大量の輸液(1日量の約1/2～1/3)が必要になる。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500～1,000ml/時間の急速輸液を行う。

2. その後は経時に中心静脈圧（CVP）を測定しながら輸液量を調整する。CVPが5cmH₂O以下であれば輸液量不足と考え、10~12cmH₂Oを維持できるまで容量負荷する。
3. 大量輸液の結果、気管挿管下の呼吸管理を要する状態になってしまい、速やかに潜在的ショック状態からの離脱を目指すべきであり、尿量が充分に確保されるまでは大量の輸液が必要である。
4. 2009年の厚生労働省難治性肺炎調査研究班の急性肺炎全国調査の結果、重症急性肺炎患者で死亡した60歳未満の患者は、全例、輸液開始後24時間以内の輸液量が不足（50ml/kg未満）していた（図5）。さらに、輸液を行っても輸液開始24時間後のヘマトクリット値が増加する場合の致命率が高い傾向にあることから（図4）、輸液開始24時間後のヘマトクリット値を参考にして輸液量を調整する必要がある。

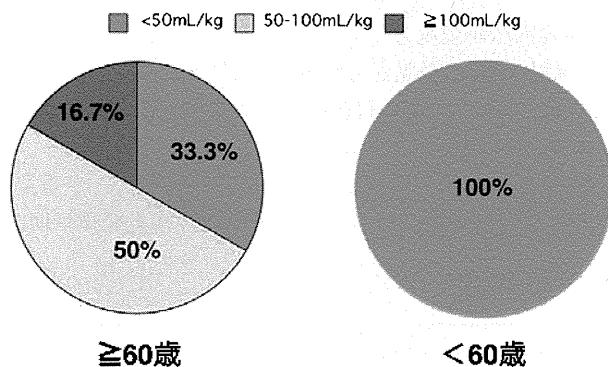


図5 重症急性肺炎患者死亡例の年齢別の輸液開始後24時間の輸液量

●高齢者や心肺腎機能の低下した患者に対しても適切で十分な輸液が必要である。しかし過剰な輸液を行うと、心不全や肺水腫をきたす危険性がある。

解説

1. 2009年の急性肺炎全国調査の結果では、輸液開始後24時間以内に大量の輸液（100ml/kg以上）を行い死亡した重症急性肺炎患者は全例が60歳以上の高齢者であった（図5）。輸液開始後は経時に患者の循環動態のモニタリングを行いながら、患者の年齢や体重、背景疾患を考慮し、各患者に適した輸液量や速度を逐次設定することが重要である。
2. 急性肺炎発症早期に大量輸液を行うと血管透過性の亢進により、血管内脱水、間質の液体貯留が惹起され、体重が増加するが、その後血管透過性の亢進状態が改善するとリフィーリングが起こり¹⁹⁾、尿量が増加し、一気に体重が減少する。
3. 尿量および胃管などからの体外喪失量の合計が輸液量より多くなる場合は、体重、バイタルサインを見ながら輸液量を減量していく。一方、血管透過性の亢進が続き、血管内脱水、間質の液体貯留が遷延する場合は尿量が低下し、著明な体重増加、浮腫が認められる。症例によっては発症数日後に体重が10kg以上増加する場合もあり、輸液を行っても循環不全から回復しない場合は、より厳格な循環動態の管理が必要であり、ICUや高次医療機関への移送を考慮すべきである。

(2) 輸液経路

- 重症例では中心静脈経路の確保が望ましい。
- 高カロリー輸液 (Total Parenteral Nutrition : TPN) を必要とする場合は、リフィリング後に輸液量が安定した後に開始するようにする。

解説

1. 軽症例では中心静脈経路からの輸液は必要ないが、重症例では長期間にわたる輸液管理(中心静脈圧 : CVP 測定を含む)と蛋白分解酵素阻害薬の持続投与を行うために中心静脈経路の確保が望ましい。
2. 急性脾炎発症早期は血管内腔が虚脱していることが多いので、中心静脈への穿刺が困難な場合がある。そのような場合には先ず末梢静脈から十分な輸液を行う。ただし、大腿静脈への穿刺は、深部靜脈血栓症や感染の予防、あるいは後の持続的血液濾過透析や持続動注療法を行う際のルート確保の観点から、できる限り避けるべきである。
3. 急性脾炎の治療開始時は細胞外液を用いて輸液量を確保することが重要であること、発症早期に高血糖を合併することもあるため、高カロリー輸液は急性脾炎発症早期には行わず、リフィリング後に輸液量が安定した後に開始するようにする。

(3) その他、注意事項

- 十分量の輸液が行われる前に利尿剤を使用すると血管内脱水を増悪させる可能性がある。
- 発症早期に細胞外液の代わりに膠質液を原則として用いない。

解説

1. 急性脾炎発症早期に大量輸液による肺水腫の増悪や全身の浮腫を懸念して、輸液量不足や利尿剤による過度の利尿を図ると、腎をはじめとする重要臓器の機能障害を引き起こす。
 2. 発症早期に細胞外液の代わりにアルブミン製剤、新鮮凍結血漿(FFP)等の膠質液を投与すると、むしろリフィリング期において肺水腫の改善を遅延させがあるので、原則として投与しない。
- (木原康之)

<鎮痛薬（開始時間、種類、使用量）>

- 輸液開始と同時に十分な除痛を行う。

解説

1. 急性脾炎では高度の腹痛を生じる。持続的疼痛は患者に苦痛を与えるだけではなく精神的不安をもたらし、呼吸循環機能に障害をきたすことがあるので、輸液開始と同時に十分な除痛を行う。
2. 高度の疼痛に対しては、オピオイドの筋注、静注、または坐薬を用いる。

- ①Pentazocine (ソセゴン[®]、ペンタジン[®] 7.5～15mg 筋注または静注、または15～30mg/時間点滴静注)
 ②Buprenorphine²⁰⁾ (レペタン[®] 0.2～0.3mg 筋注または静注、または0.3mg/時間点滴静注)
 ③Buprenorphine 坐薬 (レペタン[®] 坐薬 0.2mg または0.4mg)

付記 :

1. 麻薬とアトロピンの合剤であるオピアトやパンアト(おのおの 1ml 皮下投与, 共に 1ml 中, 塩酸アヘンアルカリオイド 20mg, 硫酸アトロピン 0.3mg), モヒアト (1ml 皮下投与, 1ml 中, 塩酸モルヒネ 10mg, 硫酸アトロピン 0.3mg) も使用できる。
2. 経験のある施設では硬膜外麻酔による除痛も可能である。
3. 軽度の疼痛では diclofenac (ボルタレン[®]) 坐薬 (25~50mg), indomethacin (インダシン[®]) 坐薬 (25~50mg) など非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs) も使用できるが, 重症例には使用禁忌である。

鎮痛薬使用上の注意点

- ①オピオイドには呼吸抑制作用があり, 投与後には十分な呼吸循環動態のモニタリングが必要である。
- ②オピオイドには Oddi 括約筋を収縮させ²¹⁾, 膵液の流出を障害する作用がある。頻回に用いる場合は, 少量の硫酸アトロピン (半量 : 0.25mg) を併用する。
- ③これらの鎮痛薬は連用で薬物依存症となる危険性がある。膵炎の経過と痛みの程度を十分に観察し, 漫然と継続投与しないことが重要である。
- ④レペタン[®], ソセゴン[®]のいずれも膵炎の疼痛には保険適応となっていない。静注が保険適応として認められているのは, ソセゴン[®]は麻酔時にのみ, レペタン[®]は麻酔時と心筋梗塞の場合のみである。癌や術後の疼痛対策では皮下注か筋注のみが保険適応である。
- ⑤NSAIDs はプレショック時には禁忌である。また NSAIDs には血液・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。

(成瀬達)

< 抗菌薬 (開始時間, 種類, 使用量) >

- 軽症例では, 基本的に予防的抗菌薬投与は不要である。
- 軽症例であっても胆道感染の合併を疑う場合は, すみやかに抗菌薬を投与する。
- 重症と診断されたらただちに抗菌薬の静脈内投与を開始する(特殊療法として動注療法を行う場合もある)。

解説

1. 重症例では, 膵および膵周囲に感染が合併し, 敗血症から多臓器不全をきたす頻度が高いため, 重症と診断されたらただちに抗菌薬の静脈内投与を開始する。
2. 使用する抗菌薬としては, 抗菌スペクトラムが広く, 脇組織への移行の良いカルバペネム系の imipenem (チエナム[®])²²⁾, meropenem (メロベン[®])²³⁾など, またはニューキノロン系の ciprofloxacin (シプロキサン[®])²⁴⁾などが望ましい。
3. 重症例では細胞外液の血管外漏出により急性循環障害を併発し, 薬剤の組織到達が阻害されることがある。したがって, 十分な輸液を行うことによって循環動態を良好に保ちながら抗菌薬を投与することが重要である。
4. 胆道感染症の合併があれば, 胆汁移行性を考慮して第2世代以降のセフェム系の使用も推奨される。
5. 抗菌薬を使用する際には, 脇やその周囲組織での十分な抗菌薬濃度を得るために保険で認められている最大量を投与する。カルバペネム系やセフェム系のような βラクタム系抗菌薬の場合, 効果は菌が最小発育阻止濃度 (MIC) 以上の薬物濃度に接する時間に依存するため, 1回投与量を増やすよりも投与回数を多く (0.5g を 1日 3回) することが推奨される。

● 膜炎での投与量の目安は、imipenem（チエナム[®]）、meropenem（メロペン[®]）ともに1～2g/日（2～3回に分割）である（チエナム[®]、メロペン[®]とも100mlの生理食塩水が溶解用として付属した0.5gキットがある。点滴静注は30分以上かけて行う）。

最近の話題

1. 膜および周囲の炎症が高度な症例では bacterial translocation を阻止する目的に、経鼻的にチューブを空腸または十二指腸に留置して経管的に抗菌薬の投与を行う選択的消化管除菌が有効との報告もある。
2. 同様の目的で、腸閉塞症状のない重症膜炎症例では早期から経腸栄養を行うことも推奨されている（経腸栄養の項参照）。
3. 最近、予防的抗菌薬使用に否定的なRCT解析やメタ解析の結果が報告されている。しかし、それらの解析で対象にしている膜炎の重症度、抗菌薬の種類、投与方法などがまちまちであり、現時点ではわが国の重症度判定基準を基に、重症例に対し組織移行性の良い抗菌薬を予防的に投与することが無効であるとする根拠に乏しい。今後のエビデンスの集積が待たれる。

抗菌薬使用上の注意点

- ①重症例では肝・腎機能が障害されることが多く、抗菌薬の減量を考慮する。カルバペネム系とニューキノロン系の抗菌薬はともに腎排泄性であり、腎機能障害時には投与量、使用間隔に配慮が必要である。このような場合には抗菌薬の血中濃度測定が参考になる。
- ②抗菌力の強い薬剤を長期間投与すると、菌交代現象を起こし、MRSAや薬剤耐性緑膿菌などの耐性菌や、真菌などによる感染が高率に発生する。
- ③同一抗菌薬の投与は1～2週間とし、炎症所見が消褪した時点で中止を検討する。
- ④予防的投与を目的とした場合、特に薬剤耐性菌や真菌への菌交代現象に配慮し、感染徵候がない場合には抗菌薬の使用は2週間を越えて行うことは慎むべきである。

(川茂幸、廣田衛久)

<蛋白分解酵素阻害薬（開始時間、種類、使用量）>

- 急性膜炎と診断されたら原則として蛋白分解酵素阻害薬を使用する。

解説

1. わが国では急性膜炎に対する蛋白分解酵素阻害薬は保険適応があり、急性膜炎と診断された時点から原則として蛋白分解酵素阻害薬を使用する。
2. 投与量については重症度に応じて初期に十分量を投与し、その後臨床経過に応じて増減する。下記に蛋白分解酵素阻害薬の使用例を紹介する²⁵⁾（表10）。

表 10 急性膵炎における蛋白分解酵素阻害薬の投与量の目安

薬剤	常用量（/日）	重症時投与量
FOY (エフォーワイ)	200～600mg	20～39mg/kg/日
FUT (フサン)	10～60mg	1.44～4.8mg/kg/日
UTI (ミラクリッド)	5～15万単位	10～30万単位/日

FOYとFUTは5%ブドウ糖液で溶解する。生理食塩水では白濁することがある。その他の薬剤との配合変化が報告されているので、添付文書等を参考にする。

- ①Gabexate mesilate (エフォーワイ[®]) (FOY)：膵炎での投与量の目安は200～600mg/日（2回に分け、5%ブドウ糖液500mlに溶解し、8ml/分以下の速度で、1回約2時間かけて点滴静注）。
- ②Nafamostat mesilate (フサン[®]) (FUT)：膵炎での保険認可量は10～60mg/日（2回に分け、5%ブドウ糖液に溶解し、1回約2時間かけて点滴静注）。
- ③Ulinastatin (ミラクリッド[®]) (UTI)：膵炎での投与量の目安は5万～15万単位/日を3回に分けて点滴静注する。

- 蛋白分解酵素阻害薬は活性化したトリプシンなどの膵酵素活性化抑制作用の他に、抗凝固作用を有し、微小血栓による膵局所の循環障害を予防し、膵壊死、その後の感染性膵壊死への進展を抑制する可能性がある。さらに、重症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、これらの合併症を発症した場合にはDICに準じた用法・用量を使用する。また、保険適応はないが、蛋白分解酵素阻害薬+抗菌薬の膵局所動注療法が実施されている。
- ERCP後膵炎の予防を目的として、ERCP実施前30～90分前からFOY 1,000mgを12時間かけて持続点滴静注²⁶⁾、あるいは30分前から500mgを6.5時間かけて持続点滴静注²⁷⁾、またはERCP施行直前からUTI 15万単位を10分間で点滴静注²⁸⁾すると予防効果があると報告されているが、1日の保険認可量を超えてるので、実際の初期投与量は一般的にはFOY 200mg、またはウリナスタチン5万単位となる。
- 厚生労働省特定疾患難治性膵疾患調査研究班が作成した急性膵炎の診療と治療の手引きでは重症化の徵候が認められたら、FOY+UTI、FUT+UTIなどの併用を勧めている(表11)。ただし、配合変化を起こすため、UTIとFOY、FUTの混合は不可である。
- 蛋白分解酵素阻害薬は漫然と長期に使用すべきではない。臨床症状、血中膵酵素、CRP、CT画像所見の改善が認められれば、速やかに減量し、経過が良好であれば中止する。ただし、減量方法については明確な基準はなく、症例ごとに対応する。

表 11 急性膵炎における蛋白分解酵素阻害薬の併用例

重症度	軽症	重症
阻害薬の選択	FOY FUT UTI	FOY+UTI FUT+UTI
初期投与# (最初12時間)	最大1日常用量*/12時間 静脈内持続点滴	最大1日常用量*/12時間 静脈内持続点滴
～第3日#	上記を24時間で	上記を24時間で
～第1週#	漸減、間欠投与に	上記を維持
～第2週#	漸減または中止	維持または漸減
～第3週#	同上	同上

FOY:エフォーワイ、FUT:フサン、UTI:ミラクリッド

*1日投与量を最初の12時間に投与する。

#各時点で重症度を判定し、その重症度に応じて投与量を増減する。