

急性膵炎・重症急性膵炎治療における抗菌薬の最適使用に関する指針の作成

研究報告者 竹山宜典 近畿大学医学部外科学 教授

共同研究者

伊佐地秀司（三重大学大学院臨床医学系講座肝胆膵・移植外科学），北川元二（名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科）
佐田尚宏（自治医科大学消化器・一般外科），阪上順一（京都府立医科大学大学院消化器内科学）
古屋智規（秋田赤十字病院総合診療科），下瀬川徹（東北大学病院）

【研究要旨】

本邦における急性膵炎診療ガイドラインでは、重症急性膵炎では広域スペクトラムの抗菌薬の少なくとも14日間の使用が推奨されており、過去の全国調査でも抗菌薬の長期に亘る使用が行われており、予防的使用と治療的使用が明確に区別されていないのが実態である。ところが、抗菌薬の予防的投与がかえって耐性菌の出現や真菌感染を助長することなど、決して感染防止や治療成績の向上に繋がらないことが報告されている^{1,2)}。このような結果を踏まえて、わが国の実情に合った急性膵炎における抗菌薬の最適な使用に関する指針案を作成した。

A. 研究目的

急性膵炎における左右する重大な因子である感染合併の発生率を低下させるための最適な使用指針を作成することを目的とする。

B. 研究方法

抗菌薬使用に関する現時点で最も妥当と考えられる使用指針(案)を作成するに当たり、まず抗菌薬使用を、予防的使用と治療的使用に明確に分離して、適応を考える必要がある。

さらに、予防的使用に当たっては、抗菌薬の種類、投与経路、使用期間、投与終了後の検査計画を示す必要がある。また、治療的使用については開始基準、抗菌薬の種類、empiric therapyの是非と抗菌薬の選択、投与経路、投与終了の目安を示す必要がある。上記の方針に基づいて、抗菌薬使用指針(案)を作成した。

C. 研究結果

以上の点を踏まえ、本邦での現時点における最適と考えられる抗菌薬使用指針(案)を作成した。(表1) まず、これまでのガイドラインに従い、軽症膵炎には予防的抗菌薬投与は行わないこととした³⁾。

一方、重症例に対しても、最近の抗菌薬使用

に関するメタアナリシスの結果を尊重して^{4,5)}、予防的抗菌薬投与により感染性合併症が必ずしも制御できないこと、過剰な予防的投与はかえって耐性菌感染を誘発することを明記した。しかし、わが国の現状では、すべての重症急性膵炎症例に予防的抗菌薬投与を行わないことは実際的ではないと判断し、予防的投与の限界を示すとともに、予防的投与は最小限とすべきことを明記した。そして、投与期間は最大限5日間とした。抗菌薬投与ルートは全身投与よりも動注による局所投与を推奨し、抗菌薬投与終了後には、全身炎症反応と血液検査を継続的に行い、常に感染の可能性を考慮して経過を観察すべきことを述べた。

治療的使用に関しては、感染兆候が再燃した場合には、細菌学的検査に基づいた感染巣の検索を行うべきことを述べ、膵・膵周囲の感染が疑われる場合には、細径針による穿刺吸引の必要性にも触れた。そして、必ず細菌培養検査結果に基づいて抗菌薬を選択することを強調した。また、Empiric therapyの是非に関しては、原則としてEmpiric therapyは行うべきではないが、やむを得ず行う場合には、予防的に使用した抗菌薬の耐性菌を目標菌として抗菌薬を選択することを示した。治療的投与に際して

表 急性膵炎に対する抗菌薬使用の指針【案】

- 軽症膵炎には予防的抗菌薬投与は行わない。
- 重症膵炎における予防的使用
 - 予防的抗菌薬投与により感染性合併症が必ずしも制御できないこと、過剰な予防的投与はかえって耐性菌感染を誘発することを念頭に置き、予防的投与は最小限とする。
 - 抗菌薬の種類
 - 使用するならば従来推奨されているカルバペネム系抗菌薬などを選択する。
 - 抗菌薬使用の期間
 - 予防的投与は最大でも5日間で投与を終了する。
 - 抗菌薬投与ルート
 - 全身投与よりも動注による局所投与が推奨される。
 - 抗菌薬終了後の検査計画
 - 全身炎症反応と血液検査を継続的に行う。
 - 炎症反応が再燃した場合は、CT検査などの画像検査を施行して局所感染巣の検出に努める。
- 治療的使用
 - 開始基準と抗菌薬選択
 - 予防的使用終了後に、感染兆候が再燃した場合には、必ず喀痰、尿、血液などの細菌培養、CT検査などの画像検査により感染巣の検索を行う。膵・膵周囲の感染が疑われる場合には、細径針による穿刺吸引により検体を採取し、細菌培養検査を行う。必ず細菌培養検査により起炎菌を同定し、抗菌薬の感受性を検索して、その結果に基づいて抗菌薬を選択し、投与を開始する。
 - Empiric therapy の是非と推奨される抗菌薬
 - 原則として Empiric therapy は行うべきではない。ただし、細菌検査の結果報告遅延などの場合には、予防的に使用した抗菌薬の耐性菌を目標菌として抗菌薬を選択し、抗菌薬投与を開始せざるを得ないこともある。
 - 抗菌薬使用ルート
 - 治療的使用における動注の効果は不明であり、現時点では全身投与を行うことが原則である。
 - 投与終了の目安
 - 全身の炎症反応と血液所見から、炎症反応の終息を投与終了の目安とする。
 - 局所からの培養陰性を投与終了の目安とする必要はない。

は、動注の有用性は証明されておらず、現時点では全身投与を行うことが原則であるとした。また、治療的抗菌薬投与終了の目安は、あくまでも炎症反応の終息であり、局所からの培養陰性を投与終了の目安とする必要はないことを明記した。

D. 考察

本邦における現時点での最も妥当な抗菌薬使用指針(案)を作成した。重症膵炎における抗菌薬の予防的投与の是非に関する姿勢は、消化器関連施設、救急専門施設、集中治療分野それぞれでかなり異なっている可能性があり、今回作成したプロトコルの是非を含めて、抗菌薬使用に関する実態調査を広く施行する必要があると考えられる。来年度は、全国の感染対策室やICTを対象として、重症急性膵炎における抗菌薬投与に関するアンケート調査を行う予定である。

E. 結論

急性膵炎における感染防止策としての抗菌薬使用指針(案)を作成した。今後、多方面からのコンセンサスを得られる指針の作成に向け活動する必要がある。

F. 参考文献

1. De Campos T, Assef JC, Rasslan S: Questions about the use of antibiotics in acute pancreatitis. *World J Emerg Surg* 1: 1-6, 2006.
2. De Waele JJ, Vogelaers D, Hoste E, Blot S, Colardyn F: Emergence of Antibiotic Resistance in Infected Pancreatic Necrosis. *Arch. Surg.* 139: 1371-1375, 2004.
3. エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン(第3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(東京). 2009.
4. Mazaki T, Ishii Y, Takayama T: Meta-analysis

of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. Br J Surg 93(6): 674-684, 2006.

5. Xiong GS, Wu SM, Wang ZH: Role of prophylactic antibiotic administration in severe acute pancreatitis: a meta-analysis. Med Princ Pract 15(2): 106-110, 2006.

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

感染性膵壊死に対する低侵襲治療に関する検討と指針作成

研究報告者 佐田尚宏 自治医科大学消化器・一般外科 教授

共同研究者

伊佐地秀司（三重大学大学院臨床医学系講座肝胆膵・移植外科学），糸井隆夫（東京医科大学消化器内科）
木原康之（北九州総合病院内科），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学），真弓俊彦（一宮市立市民病院救命救急センター）
桐山勢生（大垣市民病院消化器内科），安田一郎（岐阜大学大学院医学系研究科地域腫瘍学）
兼田裕司（自治医科大学消化器・一般外科）

【研究要旨】

感染性膵壊死は重症急性膵炎の重要な合併症で、適切に対応されないと予後不良となる病態である。感染性膵壊死に対する明確な治療適応基準は規定されておらず、近年報告されている内視鏡的治療、腹腔鏡治療を含め、治療指針を作成することは重要な課題である。今回改訂された Atlanta 分類および2013年に公開される IAP/APA Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Pancreatitis 2013との整合性を重視し、膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン改訂 WG と連携して、壊死性膵炎に対する低侵襲 Intervention (drainage/necrosectomy) 指針2013を作成する。

A. 研究目的

感染性膵壊死は、重症急性膵炎の予後を左右する重要な合併症である。現在本邦で用いられている急性膵炎診療ガイドライン2010¹⁾では、感染性膵壊死の診断・治療について、CQ61-68まで8つの Clinical Question を設けている³⁾。「CQ65：感染性膵壊死の治療方針は何か？」では、Statementとして「感染性膵壊死はインターベンション治療（手術、IVR、内視鏡治療など）の適応である。（推奨度 B）」「ただし全身状態が安定している場合は、抗菌薬による保存的治療で経過観察することも可能である。（推奨度 C1）」と記載されており、「CQ66：壊死性膵炎に対する手術はどの時期に行うのか？」に対しては「壊死性膵炎に対する早期手術は推奨されない。（推奨度 D）」「手術（ネクロセクトミー）を行う場合は可能な限り後期に施行すべきである。（推奨度 C1）」と述べられている。しかしその方法について「CQ67：感染性膵壊死に対する適切なインターベンションは？」に対しては、「感染性膵壊死に対して手術を行う場合はネクロセクトミーが推奨される。（推奨度 A）」としているが、その具体的

な intervention を実施する戦略については言及していない。近年、感染性膵壊死に対する内視鏡的治療、腹腔鏡治療などの低侵襲治療法が報告されるようになってきたが、その実施時期・適応症例の基準はいまだ明確ではない。本研究では感染性膵壊死の治療について、低侵襲治療法を中心とした適応基準、治療法選択基準を検討し、治療指針（ガイドライン・コンセンサス）作成を目的とする。

B. 研究方法

感染性膵壊死に対する低侵襲治療に関する検討と指針作成のための Working Group (WG) を組織した。WG 検討会を行い、その後メールベースでのディスカッションを行った。2012年10月31日～11月3日米国マイアミで開催された第43回米国膵臓学会(The American Pancreatic Association)定期学術集会および IAP/APA Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Pancreatitis 2013 コンセンサス会議に出席、改訂 Atlanta 分類および IAP/APA ガイドラインの情報収集を行った。

C. 研究結果

昨年度の WG 検討会で、以下の点について議論した。

1. 感染性病態の定義
2. 感染性膵壊死の診断
3. 治療の対象となる病態
4. 治療時期
5. 治療方法

他のガイドライン(改訂 Atlanta 分類²⁾、膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン2009³⁾、急性膵炎診療ガイドライン2010¹⁾)との整合性をとりながら治療指針(ガイドライン・コンセンサス)作成を計画した。

今年度 Atlanta 分類の改訂が行われた。2013年には2002年 IAP ガイドラインの改定となる IAP/APA Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Pancreatitis 2013が公開される予定である。

D. 考察

1992年国際シンポジウムにより作成された Atlanta 分類⁴⁾では、急性膵炎の局所合併症を acute fluid collection, pancreatic necrosis, acute pseudocyst, pancreatic abscess の4者に分類していたが、実臨床ではそれぞれの病態の鑑別が十分に行えないことなどが指摘され、2007年以降改訂作業が行われていた。2013年1月に公開された改訂 Atlanta 分類では、発症4週間以内の急性膵炎局所合併症は Acute peripancreatic fluid collection (APFC), Acute necrotic collection (ANC), 4週間以降は膵仮性嚢胞と Walled-off necrosis (WON)の4者に分類し、それぞれ sterile と infected にわけた8つの entity を定義した。この分類は、実臨床に即した理解しやすい分類となっているが、今までかなり広い意味で用いられていた「膵仮性嚢胞」という用語が、「急性膵炎発症4週以降にみられる壊死成分を含まない嚢胞」と定義され、従来よりも狭義となることは注意すべきである。そのため、本研究班の課題のひとつである「膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン改訂」においては、用語の面からは対象が2009年作成された対象と異なることになり、改訂 Atlanta 分類

に沿った実臨床に役立つ治療指針(ガイドライン・コンセンサス)作成のためには、本 WG との共同作業が必要であることが、両 WG のコンセンサスとなった。

IAP/APA Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Pancreatitis 2013では、従来の日米欧のガイドラインで提示されていない Intervention strategy の章を設け、「33. What is the optimal interventional strategy for suspected or confirmed infected necrosis?」「34. Should drainage (percutaneous or endoscopic transmural) always be the first step?」「35. Can subgroups of patients who require different strategies (including conservative treatment) be defined?」という3つの CQ が設定されている。このガイドラインでは、1983-2012年に発表された2つの RCT^{5,6)}、69の cohort study から、オランダグループが提唱する drainage → necrosectomy の step-up approach を第一選択治療として推奨する予定である⁵⁾。本 WG で作成する壊死性膵炎に対する低侵襲 Intervention (drainage/necrosectomy) 指針は、改訂 Atlanta 分類および IAP/APA Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Pancreatitis 2013との整合性を重視し、今後の治療成績の国際標準化を目指して作成する必要がある。

E. 結論

今後、膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン改訂 WG と連携して、壊死性膵炎に対する低侵襲 Intervention (drainage/necrosectomy) 指針2013を作成する。

F. 参考文献

1. 急性膵炎診療ガイドライン2010改訂出版委員会. 急性膵炎診療ガイドライン2010[第3版]. 東京都. 金原出版. 2011; 1-160.
2. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and

definitions by international consensus. Gut 2013; 62: 102-111.

3. 乾 和郎, 入澤篤志, 大原弘隆, 廣岡芳樹, 藤田直孝, 宮川宏之, 佐田尚宏, 下瀬川徹. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン2009. 膵臓 2009 ; 24巻 5号 : 571-593.
4. Bradely III EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, Arch Surg 1993; 128: 586-590.
5. Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, Geskus RB, Besselink MG, Bollen TL, van Eijck CH, Fockens P, Hazebroek EJ, Nijmeijer RM, Poley JW, van Ramshorst B, Vleggaar FP, Boermeester MA, Gooszen HG, Weusten BL, Timmer R; Dutch Pancreatitis Study Group. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. JAMA 2012; 307: 1053-1061.
6. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, van Goor H, Schaapherder AF, van Eijck CH, Bollen TL, van Ramshorst B, Nieuwenhuijs VB, Timmer R, Laméris JS, Kruyt PM, Manusama ER, van der Harst E, van der Schelling GP, Karsten T, Hesselink EJ, van LaarhovenCJ, Rosman C, Bosscha K, de Wit RJ, Houdijk AP, van Leeuwen MS, Buskens E, Gooszen HG; DutchPancreatitis Study Group. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. N Engl J Med. 2010; 362: 1491-1502.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 佐田尚宏, 兼田裕司, 遠藤和洋, 笹沼英紀, 佐久間康成, 安田是和. 【胆道・膵のドレナージとステント】経皮的膵嚢胞ドレナージ. 臨床消化器内科 2012; 27: 461-464.
- 2) 佐田尚宏. 膵疾患 急性膵炎・慢性膵炎. 消化器外科学レビュー 2012; 135-

139. 総合医学社. 東京. 2012.

- 3) 佐田尚宏. 消化器疾患診療のすべて. 胆・膵: 膵嚢胞性疾患. 日本医師会雑誌 2012; 141: 313-315.
- 4) 佐田尚宏, 兼田裕司, 小泉 大, 佐久間康成, 安田是和. 感染性膵壊死(WOPNを含む)に対する治療—外科的アプローチ— 消化器外科 2012; 35: 1795-1800.

2. 学会発表

- 1) Koizumi M, Sata N, Taguchi M, Kaneda Y, Miki A, Endo K, Lefor A, Yasuda Y. Usefulness of intraoperative contrast enhanced ultrasonography in pancreatic surgery. IHPBA2012 Paris 2012/7/3(IHP-BA2012 Proceedings P355)
- 2) 中島賢憲, 安田一朗, 岩井知久, 伊佐山浩通, 糸井隆夫, 久居弘幸, 井上宏之, 加藤博也, 菅野 敦, 窪田賢輔, 入澤篤志, 五十嵐久人, 岡部義信, 北野雅之, 河上 洋, 林 毅, 向井 強, 木田光弘, 佐田尚宏, 下瀬川徹. JENIPaN studyグループ. 感染性膵壊死に対する直接内視鏡挿入下壊死巣除去術の日本における治療成績調査. 第83回日本消化器内視鏡学会. 東京. 2012/5/12. Gastroenterological Endoscopy 2012; 54: S1274.

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

急性膵炎における腸管対策としての治療指針の見直しと啓発： 急性膵炎における経腸栄養の実態に関するアンケート調査

研究報告者 竹山宜典 近畿大学医学部外科学 教授

共同研究者

横江正道（名古屋第二赤十字病院総合内科），真弓俊彦（一宮市立市民病院救命救急センター）
伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学），伊佐地秀司（三重大学大学院臨床医学系講座肝胆膵・移植外科学）
武田和憲（国立病院機構仙台医療センター外科），下瀬川徹（東 北 大 学 病 院）

【研究要旨】

急性膵炎，とくに重症急性膵炎では適切な輸液管理や栄養管理，また必要に応じて集中治療を施さなければ，脱水，感染，臓器不全を併発して予後不良となる．従来から，栄養補充法のみならず，Bacterial Translocation 対策，感染対策としての経腸栄養が注目されている．

しかし，2003年度と2007年度の急性膵炎全国疫学調査では，急性膵炎における経腸栄養は10%程度の症例にしか行われず，また，その開始時期は非常に遅延していることが明らかとなった．実際，海外の研究では，263例のメタ解析では，完全静脈栄養(TPN: Total Parenteral Nutrition)は経腸栄養(EN: Enteral Nutrition)と比較して有意に感染の危険と手術の必要性を増大させる¹⁾と報告されている．また，重症急性膵炎発症72時間後から，TPN と完全経腸栄養(TEN: Total Enteral Nutrition)をRCTにより比較し，TEN 群が感染性合併症，多臓器不全発生率，致死率が有意に低い²⁾と報告されている．このように，重症急性膵炎における早期経腸栄養は高いレベルのエビデンスにより有効性が証明されており，本邦でも適応を拡大していくことが望まれる．

A. 研究目的

我が国において，なぜ重症急性膵炎における早期経腸栄養の施行率が低いままであるのか，その理由を解析し適切な対策を講じるために，我が国における経腸栄養施行の詳細な実態を把握することを目的とした．

B. 研究方法

(倫理面への配慮)

- 日本栄養療法推進協議会(JCNT)におけるNST稼働施設にアンケート送付を行い，急性膵炎の診療を行っている施設を把握した．
- 実際に行ったアンケートの質問項目は下記のごとくである．
 - ベッド数
 - 急性膵炎の年間対応症例数
 - 集中治療部門の整備状況
 - NST チームの稼働状況
 - 日本静脈経腸栄養学会認定資格栄養サポー

トチーム(NST)専門療法士がいるか？

- 重症急性膵炎において経腸栄養をおこなっていますか？
- 主に急性膵炎における経腸栄養を計画し施行管理する(リードする)医師は次のどの医師になりますか？
- 急性膵炎で経腸栄養を行う場合の開始基準は作成されていますか？
- 急性膵炎で経腸栄養を行う場合の開始基準は何でしょうか？
- 急性膵炎で経腸栄養を開始するタイミングをいつに設定していますか？
- 経腸栄養チューブが挿入できないときは，「経胃栄養」に変更して行いますか？
- 急性膵炎に対する経腸栄養に関してNSTチームや委員会は関与していますか？
(倫理面への配慮)アンケートには患者の個人情報を含まないように配慮した．また，調査は疫学研究に関する倫理指針に

従って行った。

C. 研究結果

875施設にアンケートを送付した。284施設からの回答があり、回答率は32.5%であった。そのうち225施設で急性膵炎の診療を行っていた。二次救急施設は129施設・三次救命センターが55施設、高度・高次救命センターは29施設であった。消化器病専門医・外科専門医・NST 専門療法士は80%以上の施設で確保されていた。急性膵炎に対する経腸栄養は133施設(59%で行われており、実際に急性膵炎の経腸栄養療法をリードする医師は消化器内科が66%と最多で、次いで消化器外科が15%であった。経腸栄養開始基準の作成施設は19施設と少なく、腸蠕動音の聴取、膵酵素の低下などが開始の目安となっていた。入院後7日目に開始することが最も多いこともわかった。回答された病院では、NST はまずまず活発に稼働しているという回答でありながら、急性膵炎の経腸栄養に関してはNST の関与は低率であることも判明した。

D. 考察

今回の調査は、これまでの全国調査とは異なり、急性膵炎における経腸栄養療法を、重症膵炎に対する特殊療法としてではなく、栄養療法の観点から捉え、日本栄養療法推進協議会によりNST 可動施設と認定されている875施設を対象に調査を行った。その結果、我が国の重症急性膵炎における経腸栄養の実態が非常に分かりやすい形で現れた結果となった。急性膵炎に対する早期経腸栄養の必要性を理解してもらい、普及することによって予後改善を期待するためには、その効果とエビデンスなどの啓発と普及が必要であり、今回の調査結果を用いて、活動することが重要と考えた。消化器専門医以外の栄養療法に従事する他職種のNST 構成員にも、重症急性膵炎における経腸栄養療法の重要性の理解を広めることが重要と考えられる。そのためにも、今後、内科、外科、救急、ICUのみならず、栄養領域の学会などでもこの結果を報告し、多方面からの推進を図り、今後の早

期経腸栄養の適正な普及を進めていきたい。

E. 結論

- 急性膵炎における経腸栄養の実態をより網羅的に把握したアンケート結果となった。

F. 参考文献

1. Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ*. 2004 Jun 12; 328 (7453): 1407. Epub 2004 Jun.
2. Petrov MS, Kukosh MV, Emelyanov NV. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition. *Dig Surg*. 2006; 23 (5-6): 336-44; discussion 344-5. Epub 2006 Dec 12.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 真弓俊彦, 竹村春起, 志水清和, 加藤久晶, 山中敏広, 永田二郎. 重症急性膵炎の診療 重症急性膵炎の治療方針と特殊治療. *ICU と CCU*. 36: 17-23, 2012.
- 2) 真弓俊彦, 竹村春起, 志水清和, 加藤久晶, 金森信一, 永田二郎. 急性膵炎. *Emergency Care*. 319: 261-266, 2012.
- 3) 真弓俊彦, 竹村春起, 永田二郎. 消化器疾患の Prediction rule JIM. 22: 447-449, 2012.
- 4) 真弓俊彦, 竹村春起, 志水清和, 平林祥, 家出清継, 中村俊介, 永田二郎, 横江正道. 急性膵炎の診断・治療指標. *救急医学*. 36: 1252-1254, 2012.
- 5) 真弓俊彦, 永田二郎. Letter to the Editor:「重症急性膵炎における経腸栄養 — 多施設共同前向き症例集積研究 —」を拜読して日救医会誌. 23: 427-428, 2012.
- 6) 真弓俊彦, 竹村春起, 志水清和, 平林祥, 家出清継, 中村俊介, 永田二郎. 急性膵炎の診断・重症度判定. *消化器外科*.

35: 1731-1737, 2012.

- 7) 真弓俊彦, 竹村春起, 永田二郎. 「重症感染症 Q & A」急性膵炎. 救急・集中治療. 24: 1410-1415, 2012.
- 8) 横江正道. 病棟での重症管理: 特集にあたって. レジデントノート. 14: 2280-2282, 2012.
- 9) 竹山宜典. 経腸栄養はなぜ普及しないか. 肝胆膵. 64: 799-805, 2012.
- 10) 竹山宜典. 重症急性膵炎の栄養療法—とくに経腸栄養. 消化器外科. 35: 1801-1806, 2012.

2. 学会発表

- 1) 真弓俊彦, 横江正道, 竹山宜典, 下瀬川徹. 急性膵炎における栄養療法の Best Evidence と問題点. 第39回日本集中治療医学会学術集会. 2012.2.28-3.1 (2.28発表)幕張.

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

急性膵炎における血液浄化療法の実態と有効性について

研究報告者 杉山政則 杏林大学医学部消化器外科 教授

共同研究者

鈴木 裕（杏林大学医学部外科），伊佐地秀司（三重大学大学院臨床医学系講座肝胆膵・移植外科学）
阪上順一（京都府立大学大学院消化器内科学），竹山宜典（近畿大学医学部外科学）
真弓俊彦（一宮市立市民病院救命救急センター），古屋智規（秋田赤十字病院総合診療科）
吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科部門），下瀬川徹（東北大学病院）

【研究要旨】

〔背景と目的〕

重症膵炎に対する血液浄化療法の効果については、その有効性について結論は出ていない。多施設調査を行うことによって、重症急性膵炎に対する血液浄化療法の実態を把握し、その有効性を解析検討する。

〔対象〕

対象施設：厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班班員の所属施設。

対象症例：血液浄化療法を施行した急性膵炎症例（原則全例が対象）

対象期間：2010年1月～2011年12月までの2年間

〔方法〕

調査票による多施設調査。回答された調査票をもとに統計学的に解析する。

検討項目：重症度などの病状や血液浄化療法の導入目的、使用ヘモフィルターの種類、透析条件などの血液浄化療法の内容による血液浄化療法の効果と転帰の差異

〔結果〕43例/23施設より回答を得た（回答率38%）。性別は男性33例，女性10例。膵炎の原因はアルコール性が37%と最多。28例（65%）が入院時に重症であった。死亡例19例で、うち原病死は16例（全例退院死亡）。血液浄化療法導入時の臓器障害は腎不全が最多（32例（74%））で、呼吸不全が24例（56%）と続いた。CHDFが34例（79%）と最多で、ヘモフィルターはPMMAが22例（48%）と最も用いられたが、血液浄化療法の種類・ヘモフィルターの種類のいずれも予後との有意差は認められなかった。しかし、血液浄化療法によって腎不全，呼吸不全が改善した症例が多く、呼吸不全が改善した症例は死亡率が有意に低い結果となった。

〔結語〕血液浄化両方の種類やヘモフィルターの種類は転帰に影響しないという結果となったが、呼吸不全改善例は有意に転帰が良い結果であった。今後、血液浄化療法の有用性やもっとも効果の高い条件を見出すべく、解析を行う予定である。

A. 研究目的

急性膵炎は種々の原因によって膵消化酵素が活性化され、膵内およびその周囲の急性炎症を生じる病態である。良性疾患であるにもかかわらず重症化によって予後不良となりうる。死亡率も高く、厚生労働省による調査研究班が組織され（班長・下瀬川徹（東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野）、全国調査を中心とした疫学調査や臨床研究、基礎研究が行われている。急性膵炎の診療については2003年には診

療ガイドラインが作成され、2010年には第3版¹⁾が発行、診断治療指針一般臨床医に示された。

重症膵炎に対する治療としては、本邦では高次医療機関での集中治療を行いつつ、蛋白分解酵素阻害剤・抗生剤持続動注療法や血液浄化療法の併用が推奨され、広く行われている。しかし、動注療法や血液浄化療法は十分なエビデンスがなく、欧米のガイドラインでは取り扱われていない。とくに血液浄化療法の効果について

は、致死率が4.4%~42.2%^{2~7)}と幅広くその有効性について結論は出ていない。

本研究の目的は、多施設調査を行うことによって、重症急性膵炎に対する血液浄化療法の実態を把握し、その有効性を解析検討することである。

B. 研究方法

対象は2009年1月1日から2010年12月31日までの2年間に、厚生労働省難治性疾患克服事業難治性膵疾患に関する調査研究班の班員所属施設で治療され、血液浄化療法がなされた急性膵炎症例である。

研究は多施設による診療録ベースのretrospective studyである。各施設に調査票(図1)を送付し、回答された調査票を統計的に解析する。調査票は入院時重症度判定基準、重症診断時判定基準、急性膵炎の成因、血液浄化療法以外の併用療法、血液浄化療法の条件(種類、導入時の障害臓器、導入理由、ヘモフィルターの種類、使用抗凝固剤、透析条件(血液流量、透析液流量、濾過流量、除水量)血液浄化療法の合併症、血液浄化療法終了時の重症

度判定、血液浄化療法終了の理由)、血液浄化療法による臓器障害の効果、導入直前/終了時の臨床所見・検査値、転帰を含む。

これらの検討項目に対し、重症度などの病状や血液浄化療法の導入目的、使用ヘモフィルターの種類、透析条件などの血液浄化療法の内容による血液浄化療法の効果の差異を検討する。統計操作は単変量解析(χ^2 検定、およびMann-Whitney U検定)および多変量解析(ロジスティック回帰分析)を用いる。

本研究に関連するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言(日本医師会: <http://www.med.or.jp/wma/>)および、臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日改正 <http://www.jsvs.org/ja/info/shinshin.pdf>)に従って本研究を実施する。

各施設から返送された調査票はファイリングしたうえで、鍵のかかるキャビネット内で個人識別情報分担管理者が保管する。また、コンピュータに入力されたデータは個人情報保護し情報漏洩を絶対的に避けなければならないという観点から、患者氏名ではなく通し番号による匿名化に加え、ファイルもパスワードによる暗号化という二重のブロックで管理する。さら

厚生労働省難治性疾患克服事業 難治性膵疾患に関する調査研究 血液浄化療法の有効性を調査する小委員会 急性膵炎における血液浄化療法の実態と有効性に関する調査 対象期間: 2009年1月1日~2010年12月31日		施設番号 - 患者番号		
施設名: _____ 診療科: _____		_____		
記載者氏名: _____ 記載年月日: 年 月 日		_____		
患者ID: 姓 名 _____ 性別: 男・女 _____ 年齢: 歳 _____ 入院年月日: 年 月 日		_____		
【入院時重症度判定基準】				
予後因子: () 点 / 造影 CT Grade: 炎症の腸外進展度 (0・1・2) 点、胆の造影不良域 (0・1・2) 点				
【重症診断時重症度判定基準】 - 重症診断時年月日: 年 月 日				
予後因子: () 点 / 造影 CT Grade: 炎症の腸外進展度 (0・1・2) 点、胆の造影不良域 (0・1・2) 点				
成因: 1. アルコール性 2. 胆石性 3. ERCP 4. 特発性 5. 不明 6. その他 ()				
感染性臓器症の有無: 1. あり 2. なし				
【血液浄化療法以外の併用療法】				
1. 蛋白酶阻害剤 2. 抗感染薬 3. 輸注療法 4. SDD 5. 外科手術 6. その他 ()				
【血液浄化療法】				
種類: 1. CHDF 2. CHF 3. PE 4. PD 5. HD 6. その他 ()				
開始日: 年 月 日 終了日: 年 月 日				
導入時の臓器障害: 1. 腎不全 2. 呼吸不全 3. 肝不全 4. 意識障害 5. DIC 6. その他 ()				
導入の理由: 1. 腎不全 2. 呼吸不全 3. サイトカイン除去 4. その他 ()				
ヘモフィルター _____				
1. ポリアクロニトリル(PAN) 2. ポリスルホン(PES) 3. ポリメチルメタクリレート(PMMA) 4. セルローストリアセゲート(CTA) 5. その他 ()				
抗凝固剤: 1. ヘパリン 2. 低分子量ヘパリン(フラグミン) 3. メシル酸ナファモスタット(アサン)				
透析条件				
血液流量 (QB): () ml/min, 透析液流量 (QD): () ml/h,				
濾過流量 (QF): () ml/h, 除水量: () ml/h				
血液浄化療法による合併症: ()				
【血液浄化療法終了時重症度判定基準】				
予後因子: () 点 / 造影 CT Grade: 炎症の腸外進展度 (0・1・2) 点、胆の造影不良域 (0・1・2) 点				
血液浄化療法終了の理由				
1. 治療期間が一定期間に達した 2. 臓器機能の改善 3. 臓器不全の改善 4. 臓器の改善 5. その他 ()				
【血液浄化療法による臓器障害の効果】				
腎不全 (1. 改善 2. 増悪 3. 不変 4. 元々なし) 呼吸不全 (1. 改善 2. 増悪 3. 不変 4. 元々なし)				
肝障害 (1. 改善 2. 増悪 3. 不変 4. 元々なし) 意識障害 (1. 改善 2. 増悪 3. 不変 4. 元々なし)				
DIC (1. 改善 2. 増悪 3. 不変 4. 元々なし)				
【血液浄化療法導入前・終了後の臨床所見・検査値 (検査値、および○をご記入ください)】				
	導入前	終了後	導入前	終了後
【臨床所見】				
ショック症状	有・無	有・無	LDH (U/l)	
人工呼吸管理	有・無	有・無	BUN (mg/dl)	
乏尿 (400ml/日以下)	有・無	有・無	Cr (mg/dl)	
意識 (GCS)			Ca (mg/dl)	
血圧 (mmHg)	/	/	血糖 (mg/dl)	
脈拍数 (回/分)			Na (mEq/l)	
呼吸数 (回/分)			K (mEq/l)	
体温 (℃)			CRP (mg/l)	
【血液検査値】			アミラーゼ (IU/l)	
白血球 (mm ³)			リパーゼ (IU/l)	
ヘマトクリット (%)			【血液凝固検査】	
血小板 (万/mm ³)			PT 比	
【血液生化学】			FDP (μg/dl)	
総蛋白 (g/dl)			フィブリノゲン (mg/dl)	
アルブミン (g/dl)			【血液ガス】	
総ビリルビン (mg/dl)			FiO ₂ (%)	
直接ビリルビン (mg/dl)			BE (mEq/l)	
AST (GOT) (IU/l)			PaO ₂ (mmHg)	
ALT (GPT) (IU/l)			PaCO ₂ (mmHg)	
γ-GTP (IU/l)			HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	
ALP (IU/l)			pH	
【転院】	1. 生存転院 (a. 自宅退院 b. 転院) 2. 死亡転院 (死因: 1. 敗血症 2. 多臓器不全 3. その他 ())			
	- 退院・転院日 (死亡転院の場合は死亡日): 年 月 日			
【退院後転帰】	1. 生存 2. 死亡 (死因: 1. 原病死 2. 他病死 ()) 3. 不明			
	- 最終生存確認日 or 死亡日: 年 月 日			

図1 調査票

に、本研究専用のコンピュータは本研究専用とし、他のデータは入力しない。また、指紋認証装置を導入し、特定された個人しか起動できないようにする。ネット環境など外部環境への接続をしない、などの厳重な配慮を行う。

なお、本研究は杏林大学医学部倫理委員会によって審査され、承認済みである(審査番号H23-136番)。

C. 研究結果

60施設に調査票を送付し26施設より回答を得た(回答率43%)。うち、血液浄化両方を施行した43例を登録した。性別は男性33例(76.7%)、女性10例(23.3%)。年齢は平均60±16歳であった。

CHDF 施行43例の内訳を検討すると、入院時の軽症5例(12%)、重症38例(88%)であった。膵炎の成因はアルコール性が16例(37%)と最多で、次いで ERCP 後膵炎と胆石性がそれぞれ7例(16%)であった。感染性膵壊死は8例(19%)であり、そのうち外科手術が施行されたのは3例であり、1例は内視鏡的ネクロセクトミーが行われた。他の併用療法をみると、蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬動注療法は40例(93%)、抗菌薬は42例(98%)、動注療法は21例(49%)、外科手術は3例(7%)に行われていた。転帰は生存22例(51%)、死亡19例(44%)、不明2例(5%)であり、死亡例のうち原病死は16例(37%)であった。

血液浄化療法導入時の臓器障害は、腎不全が32例(74%)、呼吸不全24例(56%)を多く認め(表1)、血液浄化療法導入の理由は腎不全が最多であった(表2)。

転帰と血液浄化療法の種類(表3)、ヘモフィルターの種類(表4)を見ると、血液浄化療法の種類・ヘモフィルターの種類いずれも転帰に影響しなかった。

続いて、血液浄化療法終了の理由を見ると、『臓器不全が改善』が最多で17例(40%)、続いて『循環が改善』が12例(28%)、『膵炎が改善』が9例(21%)であり、『死亡』も7例(16%)認めた。

患者背景、透析導入時の臓器障害、透析導入

表1 血液浄化療法導入時の臓器障害

腎不全	32例(74%)
呼吸不全	24例(56%)
意識障害	9例(21%)
DIC	9例(21%)
肝不全	4例(9%)

表2 血液浄化療法導入の理由

腎不全	30例(70%)
呼吸不全	20例(47%)
サイトカイン除去	19例(44%)
その他	3例(10%)

表3 血液浄化療法の種類と転帰

	生存例 (27例)	原病死 (16例)	P 値
CHDF	17(64%)	14(88%)	0.480
CHDF→HD	2(7%)	1(6%)	
CHF	2(7%)	0(0%)	
HDF	2(7%)	0(0%)	
PE	2(7%)	0(0%)	
PMX	1(4%)	1(6%)	
不明	1(4%)	0(0%)	

表4 ヘモフィルターの種類と転帰

	生存例 (27例)	原病死 (16例)	P 値
ポリメチルメタクリレート	11(41%)	8(50%)	0.285
ポリスルホン	3(11%)	0(0%)	
UTフィルター	2(7%)	3(19%)	
ポリエチレン	2(7%)	0(0%)	
その他	4(15%)	2(12%)	
不明	5(19%)	3(19%)	

理由と転帰をみると、死亡例は有意に高齢であったが、他の因子は有意差を認めなかった(表5)。

重症診断時の重症度判定基準と重症診断日～透析開始日までの期間も生存例と死亡例とでは有意差を認めなかった(表6)。

透析条件をROC解析を用いてCut-off値を設定し、転帰との検討を多変量解析でみると、除水をした方が死亡例が有意に少ない傾向であった(表7)。

また、臓器不全に対する効果と転帰をみると、呼吸不全に有効であった症例は無効例に比し、死亡率が有意低い結果であった(表8)。

表5 患者背景と転帰

		生存 (27例)	死亡 (16例)	P 値
性別	男性	21(78%)	12(75%)	1.000
	女性	6(22%)	4(25%)	
年齢 (mean±SD)		57±16	65±14	0.048
透析導入時	腎不全	18(67%)	14(88%)	0.166
	呼吸不全	16(59%)	8(50%)	0.752
	肝不全	3(11%)	1(6%)	1.000
	意識障害	4(15%)	5(31%)	0.257
	DIC	5(19%)	4(25%)	0.706
透析導入理由	腎不全	17(63%)	13(81%)	0.307
	呼吸不全	13(48%)	7(44%)	1.000
	サイトカイン 除去	11(41%)	8(50%)	0.752

表6 重症診断と転帰

		生存 (27例)	死亡 (16例)	P 値
重症診断時重症度判定基準				
予後因子		4±2	6±5	0.175
CT：炎症の脾外進展度		2±1	2±1	0.852
CT：脾の造影不領域		1±1	1±1	0.287
重症診断日ー透析開始日(日)		1±3	2±5	0.584

表7 透析条件と転帰

	P 値	オッズ比	95%信頼区間
血液流量(≥100 ml/min)	0.233	5.450	0.335-88.643
透析液流量(≥400 ml/h)	0.447	2.544	0.230-28.196
濾過流量(≥1000 ml/h)	0.240	5.385	0.324-89.448
除水量(>0 ml/h)	0.042	0.149	0.024-0.930

表8 臓器不全に対する効果と転帰

	効果	生存	死亡	P 値
腎不全(32例)	あり	13(72%)	8(57%)	0.465
	なし	5(28%)	6(43%)	
呼吸不全(24例)	あり	14(88%)	3(38%)	0.021
	なし	2(12%)	5(62%)	
肝不全(4例)	あり	1(33%)	0	1.000
	なし	2(67%)	1(100%)	
意識障害(9例)	あり	3(75%)	1(20%)	0.206
	なし	1(25%)	4(80%)	
DIC(9例)	あり	4(80%)	1(25%)	0.206
	なし	1(20%)	3(75%)	

D. 考察

重症急性膵炎に対する治療として急性膵炎診療ガイドラインでは、CHDFを推奨している(推奨度B・C1)。しかしながら、その有用性についてはエビデンスに乏しく欧米のガイドラ

インでは急性膵炎に対する治療としてCHDFは取り扱われていない。本研究は血液浄化療法を施行した急性膵炎症例に対して多施設調査を行い、血液浄化療法の実態と有効性の検討を目的に解析したものである。

当然のことながら血液浄化療法はほとんどが重症例に行われており、原病死も37%と成績も不良である。これは本研究班でおこなわれた2007年の全国調査でもCHDF施行例の死亡率は36%と同等であった。

また、血液浄化療法の種類やヘモフィルターの種類による死亡率は有意な差を認めず、導入時の重症度や導入時期による差も認めなかった。今年度の解析では有用な血液浄化療法を見出すことはできなかった。しかし、透析条件においては除水例の方が非除水例よりも死亡率が有意に低い結果であった。除水例は非除水例よりも重症度が低い可能性が示唆され、今後の詳細な解析が必要になる。

一方、呼吸不全改善例は死亡率が低い結果であった。厚生省難治性膵疾患分科会において平成10年に『重症急性膵炎に対する血液浄化療法の施行状況、効果についての調査』が行われ、重症急性膵炎に対し血液浄化療法が施行された90例に対し調査が行われた。この調査でも、呼吸不全、腎不全に対する効果は良好(改善率：呼吸不全68.3%、腎不全72.3%、肝障害42.4%、意識障害50%、DIC 54.8%)であった。今回の調査でも呼吸不全の有効率は71%と高率であり、腎不全も66%に有効であった。このような全身合併症を有する症例に対しては血液浄化療法が有効である可能性が示唆される。

これらを考慮すると、急性膵炎に対する血液浄化療法の有用性について、今回の調査をもとに、除水例と非除水例の患者背景や呼吸不全有効例や腎不全有効例の背景など、層別な詳細な解析が今後必要になる。

E. 結論

急性膵炎に対する血液浄化療法の有効性について解析した。急性膵炎に対する血液浄化療は呼吸不全や腎不全などの全身合併症に対して有

効である可能性が示唆された。今後は、層別に詳細な検討を行う予定である。

F. 参考文献

1. 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会編. 急性膵炎の診療ガイドライン2010〔第3版〕, 東京. 金原出版, 2009.
2. 吉田 仁, 田中滋城, 新川淳一, ほか: 重症急性膵炎における血液浄化療法について. 昭和医学会誌 61: 508-511, 2001.
3. 浦 英樹, 浅井康文, 今泉 均, ほか: 重症急性膵炎に対する血液浄化療法の適応に関する検討. ICU と CCU 25別冊号 S65-67, 2001.
4. 平澤博之, 織田成人, 志賀英敏, ほか: 持続的血液濾過透析(CHDF)の適応と臨床的有用性. 日本臨床 62: 2094-2100, 2004.
5. 今井一登, 石川雅健, 武田宗和, ほか: 当センターにおける重症急性膵炎に対する血液浄化法について. ICU と CCU 29別冊号 S259-261, 2005.
6. Jiang HL, Xue WJ, Li DQ, et al: Influence of continuous veno-venous hemofiltration on the course of acute pancreatitis. W J Gastroenterol. 11: 4815-4821, 2005.
7. 中村篤雄, 高松学文, 山下典雄, ほか: 急性膵炎に対する CHDF による治療の検討. ICU と CCU 32別冊号: S249-251, 2008.

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

急性膵炎重症化の早期予知としての perfusion CT の有用性

研究報告者 武田和憲 国立病院機構仙台医療センター外科 臨床研究部長

共同研究者

下瀬川徹（東北大学病院），伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）
乾 和郎（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科），片岡慶正（大津市民病院，京都府立医科大学大学院消化器内科学）
竹山宜典（近畿大学医学部外科学），木原康之（北九州総合病院内科）
阪上順一（京都府立医科大学大学院消化器内科学），丹藤雄介（弘前大学医学部附属病院内分泌代謝内科学）
峯 徹哉（東海大学医学部消化器内科），五十嵐良典（東邦大学医学部内科学講座消化器内科（大森））
木村憲治（国立病院機構仙台医療センター消化器内科），植村正人（奈良県立医科大学）
桐山勢生（大垣市民病院消化器内科），田妻 進（広島大学病院総合内科・総合診療科）
吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門），児玉裕三（京都大学医学研究科消化器内科学講座）
廣田衛久（東北大学病院消化器内科），辻 喜久（京都大学医学研究科消化器内科学講座）

【研究要旨】

急性膵炎発症早期に perfusion CT が行われた74例を集計し，解析した．症例の内訳は最終転帰で膵壊死が19例，膵浮腫が55例であった．膵壊死の予測能は造影 CT に比較して perfusion CT で感度，陽性適中率において良好であった．急性膵炎発症早期に perfusion CT または造影 CT にて膵虚血と診断された26例について再度解析すると，perfusion CT が造影 CT に比較して感度，特異度，正診率，陽性適中率，陰性適中率のいずれにおいても良好であった．その理由として，造影 CT は定性的評価であり，perfusion CT は定量的評価であることが膵壊死予測能の差として現れたものと考えられる．今後，perfusion CT の DICOM データを収集し，各社のアルゴリズムごとの膵虚血基準値を作成する．

A. 研究目的

急性膵炎発症早期の造影 CT は重症度判定基準に用いられており有用な画像診断であるが，造影 CT は定性的評価であり，とくに発症早期においては膵虚血，壊死の評価が困難なことも多い．Perfusion CT は膵の組織血流を測定することで膵の虚血や壊死が定量的に評価できる点で優れていると考えられるが^{1,2)}，造影 CT との比較では十分な検討はない．本研究班では発症早期の膵虚血の診断および壊死の予測能について造影 CT と perfusion CT の比較を行った．

B. 研究方法

本研究班の構成施設および関連施設において倫理委員会承認後，急性膵炎発症から3日以内に造影 CT と perfusion CT が同時に行われ

た症例を対象として膵壊死予測能について解析した．初回検査から2週間後に再度造影 CT を実施し，壊死の有無を検討し，最終転帰とした．

C. 研究結果

これまでに登録された症例数は74例であり，最終転帰は浮腫性膵炎が55例，壊死性膵炎が19例であった．

(1) Perfusion CT および造影 CT の初回診断の膵壊死予測に関する診断能

初回造影 CT または perfusion CT で膵虚血と判定された症例は26例であった．その他の48例は両画像診断で膵虚血なしと判定され最終転帰も浮腫性膵炎であった．最終転帰は膵壊死19例，浮腫性膵炎が55例であった．

Perfusion CT では入院時診断において19例が膵虚血あり，55例が膵虚血なしと診断され

た。造影 CT では22例が腓虚血あり、52例が腓虚血なしと診断された。Perfusion CT 群で腓虚血ありと診断された19症例の最終転帰は腓壊死17例、腓浮腫2例であった。腓虚血なしと診断された55症例の最終転帰は腓壊死2例、腓浮腫53例であった。一方、造影 CT にて腓虚血ありと診断された22例の最終転帰は腓壊死15例、腓浮腫7例であった。腓虚血なしと診断された52例の最終転帰は腓壊死4例、腓浮腫48例であった(表1)。

Perfusion CT と造影 CT の腓壊死予測における感度、特異度、正診率、陽性適中率、陰性適中率を表2に示した。Perfusion CT は造影 CT に比較して感度、正診率、陽性適中率において優れていた(表2)。

初回造影 CT または perfusion CT で腓虚血と判定された26例について最終転帰との関連をまとめた(表3)。Perfusion CT では腓虚血と判定された19例中17例が最終転帰腓壊死で

表1 Perfusion CT と造影 CT の初回診断と最終転帰

初回診断	perfusion CT		CECT					
	虚血あり	虚血なし	虚血あり	虚血なし	壊死	浮腫		
	19	55	22	48				
最終転帰	壊死	浮腫	壊死	浮腫	壊死	浮腫	壊死	浮腫
	17	2	2	53	15	7	4	48

表2 Perfusion CT, 造影 CT の腓壊死予測における診断能

	perfusion CT	CECT
sensitivity	0.89	0.68
specificity	0.96	0.87
accuracy	0.95	0.85
PPV	0.89	0.68
NPV	0.96	0.92

表3 Perfusion CT と造影 CT 所見いずれかで腓虚血と診断した症例の転帰

初回診断	Perfusion CT				CECT			
	虚血あり	虚血なし	虚血あり	虚血なし	虚血あり	虚血なし	壊死	浮腫
	19	7	22	4				
最終転帰	壊死	浮腫	壊死	浮腫	壊死	浮腫	壊死	浮腫
	17	2	1	6	15	7	3	1

あり、虚血なしとされた7例では1例が最終転帰腓壊死であった。造影 CT で腓虚血とされた22例中15例が腓壊死であり、腓虚血なしとされた4例中3例に腓壊死が認められた。

Perfusion CT と造影 CT の腓壊死予測における感度、特異度、正診率、陽性適中率、陰性適中率を表4に示した。Perfusion CT は造影 CT に比較して感度、特異度、正診率、陽性適中率、陰性適中率のいずれにおいても優れていた。

(2) Perfusion CT における腓虚血の基準値(表5)

登録症例の多い4施設から perfusion CT における腓虚血の基準値についての回答を得た。いずれも perfusion 値として10~20 ml/min./100 ml 以下であった。

D. 考察

これまで Perfusion CT に関する撮像機器、解析アルゴリズム、被曝線量の低減等について検討し、昨年度は発症早期における perfusion CT と造影 CT の腓壊死予測における診断能を評価した。今年度は症例を追加し、74例での集計結果を報告した。

今回の結果から、腓壊死の予測能は造影 CT に比較して perfusion CT で良好であった。その理由として、造影 CT は定性的評価であり、

表4 Perfusion CT と造影 CT 所見いずれかで腓虚血と診断した症例を対象とした腓壊死予測における診断能

	perfusion CT	CE/CT
sensitivity	0.89	0.68
specificity	0.75	0.3
accuracy	0.88	0.69
PPV	0.89	0.68
NPV	0.86	0.21

表5 Perfusion CT における腓虚血の基準値

施設	機種(アルゴリズム)	腓虚血の基準値
A	Siemens(Deconvolution)	10 ml/min./100 ml
B	Siemens(Maximum slope)	15 ml/min./100 ml
C	Siemens(Maximum slope)	20 ml/min./100 ml
D	Philips(Maximum slope)	10 ml/min./100 ml

一方 perfusion CT は定量的評価であることが
膵壊死予測能の差として現れたものと考えられ
る。造影 CT では膵虚血を膵の非虚血部位との
比較において評価するため過大評価となる傾向
が強い。これに対して perfusion CT では虚血
が疑われる部位の ROI (region of interest) の
blood flow (perfusion) から評価されており、
定量的に評価可能である。

今後の課題としては、perfusion CT の標準
化であるが、各機種やメーカーによるアルゴリ
ズムの相違があり、共通のアルゴリズムを作成
して臨床の現場に適用することは困難である。
したがって、各社のアルゴリズムごとに基準値
を設定する必要がある。次年度はこれまで行わ
れた膵 perfusion CT の DICOM データを収集
し、同じデータを用いて各社のアルゴリズムご
とに膵虚血の基準値を算出する予定である。

E. 結論

急性膵炎発症早期における膵壊死予測能は造
影 CT に比較して perfusion CT で良好であっ
た。

F. 参考文献

1. Tsuji Y, Yamamoto H, Yazumi S, et al. Perfusion
computed tomography can predict pancreatic
necrosis in early stages of severe acute pancreati-
tis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 1484-
1492.
2. 武田和憲, 木村憲治, 佐藤明弘. Perfusion CT
による急性壊死性膵炎の診断. 膵臓 2007; 22:
547-555.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsuji Y, Takahashi N, Chiba T. Pancretic
perfusion CT in early stage of severe acute
pancreatitis. Int J Inflam 2012; 2012:
497386

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

急性膵炎重症化の新規予測マーカーの開発：多施設共同研究

研究報告者 真弓俊彦 一宮市立市民病院救命救急センター センター長

共同研究者

下瀬川徹（東北大学病院），伊佐地秀司（三重大学大学院臨床医学系講座肝胆膵・移植外科学）
片岡慶正（大津市民病院，京都府立医科大学大学院消化器内科学），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学），古屋智規（秋田赤十字病院総合診療科）
廣田衛久（東北大学病院消化器内科），横江正道（名古屋第二赤十字病院総合内科）

【研究要旨】

急性膵炎では重症度判定を行い，重症度に応じた治療を迅速に行うことが必要である．現在まで，診断時に使用できる信頼性に富む単一の前兆マーカーはない．文献的に考察し，プロカルシトニンの有用性が示唆されたが，日本での多数例での報告はない．

A. 研究目的

難治性膵疾患に関する調査研究班では，急性膵炎の診断基準，重症度判定基準を策定し，急性膵炎の診断と重症度判定によって，重症度に応じた治療を迅速に行うことを提唱してきた¹⁾．しかしながら，重症度判定は多数の項目からなり，煩雑である．そこで，より簡便な，できれば，実地臨床家でも評価可能な単一マーカーによる急性膵炎の重症度判定の可能性について検討することが目的である．

B. 研究方法

昨年の研究で行ったsystematicな文献検索，評価によってprocalcitonin (PCT)とinterleukin (IL)-6の有用性が示唆された²⁾．また，新たにhigh mobility group box (HMGB)1やsoluble CD14-subtype (sCD14-ST)もマーカーとして可能性があると考えられ，これらを実地臨床家でも評価する方向で，多施設研究を企画した．1)急性膵炎診断時とその翌日，あるいは，2)急性膵炎後感染が疑われた際とその翌日に，採血を行い，各種マーカーを測定し，重症度，転帰を評価する．Primary endpointsは，1.各血中マーカーによる急性膵炎での重症度判定能．2.各マーカーによる急性膵炎での感染症発症の診断能とした．

C. 研究結果

各施設の倫理委員会を通過した施設から，症例集積を開始している．

D. 考察

急性膵炎は早期の診断と重症度に応じた治療が予後を左右するといわれている．これらのマーカーで早期に重症患者を拾い上げることが可能であれば，急性膵炎患者の予後を改善できる可能性がある．

E. 結論

単一マーカーで臨床応用可能なものとして，PCTやIL-6が挙げられ，また，HMGB1やsCD14-STも含めて，これらについて多施設共同研究によって評価を行う．

F. 参考文献

1. 急性膵炎の診療ガイドライン作成出版委員会編：エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン2010．金原出版，東京，2009．
2. Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, Ogston S, Parks RW. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: Systematic review. *Surgery* 2009; 146: 72-81.

G. 研究発表

1. 論文発表

書籍

- 1) 真弓俊彦. 重症急性膵炎. 日本外科感染症学会 周術期感染管理テキスト. 診断と治療社, 東京, 2012, pp138-142.

雑誌

- 1) Mayumi, T, Inu i K, Maetani I, Yokoe M, Sakamoto T, Yoshida M, Ko S, Hirata K, Takada T: The Urinary Trypsinogen-2 Dipstick for Acute Pancreatitis Study Group of the Japanese Society of Abdominal Emergency Medicine (UtrAP Study Group): Validity of the Urinary Trypsinogen-2 Test in the Diagnosis of Acute Pancreatitis. *Pancreas*. 41(6): 869-875, 2012.
- 2) Murata A, Matsuda S, Mayumi T, Okamoto K, Kuwabara K, Ichimiya Y, Fujino Y, Kubo T, Fujimori K, Horiguchi H: Multivariate analysis of factors influencing medical costs of acute pancreatitis hospitalizations based on a national administrative database. *Dig Liver Dis*. 44: 143-148, 2012.
- 3) 真弓俊彦, 竹村春起, 志水清和, 加藤久晶, 山中敏広, 永田二郎. 重症急性膵炎の診療 重症急性膵炎の治療方針と特殊治療. *ICU と CCU* 36: 17-23, 2012.
- 4) 真弓俊彦, 竹村春起, 志水清和, 加藤久晶, 金森信一, 永田二郎. 急性膵炎. *Emergency Care* 319: 261-266, 2012.
- 5) 真弓俊彦, 竹村春起, 永田二郎. 消化器疾患の Prediction rule. *JIM* 22: 447-449, 2012.
- 6) 真弓俊彦, 竹村春起, 志水清和, 平林祥, 家出清継, 中村俊介, 永田二郎, 横江正道. 急性膵炎の診断・治療指標. *救急医学* 36: 1252-1254, 2012.
- 7) 真弓俊彦, 永田二郎. Letter to the Editor : 「重症急性膵炎における経腸栄養 一多施設共同前向き症例集積研究一」を拝読して. *日救医学会誌* 23: 427-8, 2012.
- 8) 真弓俊彦, 竹村春起, 志水清和, 平林祥, 家出清継, 中村俊介, 永田二郎. 急性

膵炎の診断・重症度判定. *消化器外科* 35: 1731-1737, 2012.

- 9) 真弓俊彦, 竹村春起, 永田二郎. 「重症感染症 Q&A」急性膵炎. *救急・集中治療* 24: 1410-1415, 2012.

2. 学会発表

- 1) 真弓俊彦, 横江正道, 竹山宜典, 下瀬川徹. 急性膵炎における栄養療法の Best Evidence と問題点. 第39回日本集中治療医学会学術集会 2012.2.28-3.1 (2.28発表) 幕張.
- 2) 真弓俊彦, 乾 和郎, 前谷 容, 横江正道, 坂本照夫, 古屋智規, 洪 繁, 吉田雅博, 平田公一, 高田忠敬. 急性膵炎の診断, 重症度判定における尿中 trypsinogen-2 の有用性の検討. パネルディスカッション2 「重症急性膵炎の診断と治療」. 第48回日本腹部救急医学会, 2012.3.14-15 (14日発表) 金沢.

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

急性膵炎における尿中 trypsinogen2 および尿中 TAP 測定の実施施設検討

研究報告者 片岡慶正 大津市民病院 院長
京都府立医科大学大学院消化器内科学 特任教授

共同研究者

保田宏明（京都府立医科大学大学院消化器内科学）、竹山宜典（近畿大学医学部外科学）、
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）、
真弓俊彦（一宮市立市民病院救命救急センター）、伊佐地秀司（三重大学大学院臨床医学系講座肝胆膵・移植外科学）、
峯 徹哉（東海大学医学部消化器内科）、北川元二（名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科）、
桐山勢生（大垣市民病院消化器内科）、阪上順一（京都府立医科大学大学院消化器内科学）、
正宗 淳（東北大学大学院消化器病態学）、下瀬川徹（東北大学病院）

【研究要旨】

平成20年10月から急性膵炎診断基準と重症度判定基準が新たに全面改訂され、簡便性と明快性が実現したが、初期診療の重要性が叫ばれる中で、いつでも、どこでも実施可能な、迅速かつ簡便な急性膵炎診断検査法が、早期診断から適切な初期診療の上で強く望まれる。フィンランド (Medix Biochemica) で開発された尿中 trypsinogen2 は 5-6 分で判定しうる検査法で、海外では特異性と診断能の検討から急性膵炎診断に高い有用性が報告されている。また、Trypsinogen activation peptide (TAP) は、trypsin が活性化される際に、trypsinogen の N 末端から遊離するペプチドで、随時尿中の TAP 濃度は膵組織における trypsin 活性化の程度を反映し、急性膵炎の重症化を反映するマーカーとして期待されている。しかし、これらの測定法は、わが国の保険診療枠内では実施困難であり、これらの測定法が重症度予知システムに応用できれば、厚労省特定疾患の一つである重症急性膵炎の救命対策の上でその重要性は高い。平成20-22年度の共同研究プロジェクト『急性膵炎における尿中 trypsinogen2 および尿中 TAP 測定の実施施設検討』遂行に向けて平成20年には、主任研究者の東北大学の倫理委員会において承認され、平成21年7月には、尿中 TAP 測定の追加申請が承認された。その後、研究班構成メンバー施設および関連施設において、倫理委員会承認後、症例登録を開始し、平成22年12月31日の症例登録終了時、11施設より57症例の登録となった。これは当初の目標であった200症例には及ばなかった。これらの症例解析の結果、尿中 trypsinogen2 定性法の急性膵炎診断についての感度は86.7%、特異度は75.0%で、急性膵炎のスクリーニング検査として有用と考えられた。また、尿中 trypsinogen2 および TAP 定量法では、いずれも、重症群で高い傾向は認められたが、統計学的有意差は認めなかった。そのため、平成23-25年度の本研究では、さらに症例を蓄積し、重症度予知における有用性について検討することを目的とした。平成20-22年度の本研究では、倫理委員会承認までに期間を要し、症例登録期間が十分でなかったことが反省点であったが、今回は、既に倫理委員会承認済みの施設では、その期間延長で対応可能と思われた。しかし、利益相反の観点から、尿中 trypsinogen2 と TAP 測定を無償から有償へ変更することとなり、その契約さらには、倫理委員会での修正承認が必要となった。平成24年1月、それらが終了したため、今後は各施設での倫理委員会の承認を得て、平成24年12月までを症例登録期間とし、平成25年1月25日時点で、9施設から38症例が登録された。本研究期間中に、検体の測定、さらにデータの解析までを予定している。

A. 研究目的

急性膵炎の生命予後は、初期治療と重症化対策に大きく左右される。中でも、十分な初期輸

液が最も重要とされる¹⁾。したがって、急性膵炎早期診断の成否が予後を規定するといっても過言ではない。腹痛を訴えて受診した患者に占