

臨床医のために

重症急性膵炎の診断治療

内田 英二 恩田 昌彦 田尻 孝
中村 慶春 松下 晃 相本 隆幸

日本医科大学外科学第1

Diagnosis and Treatment of Severe Acute Pancreatitis

Eiji Uchida, Masahiko Onda, Takashi Tajiri, Yoshiharu Nakamura,

Akira Matsushita and Takayuki Aimoto

First Department of Surgery, Nippon Medical School

はじめに

膵炎は腹痛を主訴とする消化器疾患のうち、日常診療のなかでは一般的な疾患のひとつであるが、数日間の保存的治療により軽快するものから、集中治療を必要とする重篤なものまで多彩な病状を呈する。特に重症急性膵炎では、活性化された膵酵素による炎症が膵に浮腫や壊死を引き起こし、その影響が全身に波及することで、呼吸不全、腎不全、心不全などの多臓器不全(MOF)を発症させ、死に至らしめることもまれではない。

重症急性膵炎は特定疾患治療研究給付対象疾患、いわゆる難病に指定されていることからわかるように、現在でも死亡率は21.7%¹と良性疾患でありながら診断治療にしばしば難渋する。そのため、急性膵炎重症度判定基準²(以下判定基準、表1)が厚生省難治性膵疾患調査研究班により作成され、重症に該当するものが医療費公費給付対象とされている。

膵炎の診断はそれほど困難なものではないが、急速に重篤化するものもまれではなく、早期における重症度の判定がその患者の予後を左右するといっても過言ではない。ここでは、診断、特に早期の重症度判定ならびに、最近注目されている新しい特殊療法を含む治療について概説する。

1. 重症急性膵炎の病態

(1) 成因

アルコール、胆石のほか外傷、内視鏡的逆行性胆管膵管造影検査(ERCP)、腫瘍による膵管閉塞、薬剤、高脂血症、妊娠、手術後などが成因としてあげられるが、約1/3は原因不明(特発性)のものである。

(2) 病態(重症化機構)

急性膵炎は活性化した膵酵素の間質内逸脱による化学的な自己消化がその発生機序の本質である。活性化膵酵素が血中に逸脱すると様々なhumoral mediatorが誘導され、好中球が活性化される。好中球エラストラーゼあるいは各種サイトカインなどにより遠隔臓器が障害されると多臓器不全となり、予後は著しく悪くなる。重症急性膵炎の主な合併症を表2に示す。

2. 診断

重症急性膵炎は、膵炎発症早期には呼吸不全、循環不全、腎不全をはじめとする多臓器不全、後期には膵膿瘍、敗血症などの感染症、消化管狭窄をきたし、軽症中等症の膵炎とは明らかに異なる。急性膵炎の診断は表1が示す基準によってなされている。しかし、腹痛、膵酵素の上昇などの一般的な臨床および検査所見では重症度の判定は困難であることも多く、時には的確な診断治療が遅れ、救命できないこともある。また、検査所見の異常は少ないが腹部所見、腹痛などの臨床徴候が激烈で、保存的治療により経過を観察することに不安を感じることも少なからずあると思われる。このような場合、膵炎に対して一定の診断基準に基づく重症度判定が必要と考えられる。厚生省は表1に示す予後因子①、②、③による重症度スコアを定め、軽症、中等症、重症(I, II, 最重症)に分類している。この基準は客観的であり、経験の乏しいものでも的確な

Correspondence to Eiji Uchida, MD, First Department of Surgery, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan
E-mail: uchida@nms.ac.jp
Journal Website (http://www.nms.ac.jp/jnms/)

表1 急性膵炎臨床診断基準および重症度判定基準

A. 急性膵炎臨床診断基準

1. 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある.
2. 血中, 尿中あるいは腹水中に膵酵素の上昇がある.
3. 画像で膵に急性膵炎に伴う異常がある.

上記3項目中2項目以上を満たし, 他の膵疾患及び急性腹症を除外したものを急性膵炎とする. ただし, 慢性膵炎の急性発症は急性膵炎に含める.

B. 急性膵炎の重症度判定基準と重症度スコア

予後因子①	ショック, 呼吸困難, 神経症状, 重症感染症, 出血傾向, Ht 30%, BE -3 mEq/l, BUN 40 mg/dl (or Cr 2.0 mg/dl)	各2点
予後因子②	Ca 7.5 mg/dl, FBS 200 mg/dl, PaO ₂ 60 mmHg, LDH 700 IU/l, 総蛋白 6.0 g/dl, プロトロンビン時間 15秒, 血小板 10万/mm ³ , CT Grade IV/V	各1点
予後因子③	SIRS 診断基準における陽性項目数 3 年齢 70歳	2点 1点

- 1) 原則として入院 48 時間以内に判定し, 以後, 経時的に検索する.
- 2) 臨床徴候, 及び CT Grade の診断は以下の基準とする.
 - ショック: 収縮期血圧が 80 mmHg 以下, 及び 80 mmHg 以上でもショック症状を認めるもの
 - 呼吸困難: 人工呼吸器を必要とするもの
 - 神経症状: 中枢神経症状で意識障害(痛みにのみ反応)を伴うもの
 - 重症感染症: 白血球増多を伴う 38 以上の発熱に, 血液細菌培養陽性やエンドトキシンの証明, あるいは腹腔内膿瘍を認めるもの
 - 出血傾向: 消化管出血, 腹腔内出血(Cullen 徴候, Grey Turner 徴候を含む), あるいは DIC を認めるもの
 - SIRS 診断基準項目: 1. 体温 > 38 あるいは < 36, 2. 脈拍 90 回/分, 3. 呼吸数 20 回/分, あるいは PaCO₂ < 32 torr, 4. 白血球数 12,000/mm³ か 4,000/mm³, または 10% 以上の幼若球出現
 - CT Grade IV/V: Grade IV は膵内部不均一が膵全体にみられるか, あるいは炎症の波及が膵周囲を越えるもの, Grade V は膵内部不均一が膵全体にみられ, かつ炎症の波及が膵周囲を越えるもの
- 3) 全身状態が良好で, 予後因子①及び予後因子②をいずれも認めず, 血液検査成績も正常に近いものを軽症と判定する.
- 4) 予後因子①を認めず, 予後因子②が1項目のみ陽性のものを中等症と判定する.
- 5) 予後因子①が1項目以上, あるいは予後因子②が2項目以上陽性のものを重症と判定する.
- 6) 重症度急性膵炎症例では, 予後因子③を含めた各予後因子の陽性項目の点数の合計を計算し, それを重症度スコアとする.

C. 急性膵炎の Stage 分類

- Stage 0 軽症急性膵炎
- Stage 1 中等症急性膵炎
- Stage 2 重症急性膵炎(重症 I): 重症度スコア 2 ~ 8 点
- Stage 3 重症急性膵炎(重症 II): 重症度スコア 9 ~ 14 点
- Stage 4 重症急性膵炎(最重症): 重症度スコア 15 ~ 27 点

表2 重症急性膵炎の合併症

	早期	後期
局所	感染性膵壊死 非感染性膵壊死 腸管壊死	膵仮性嚢胞 膵液瘻 消化管狭窄 膵膿瘍 腹腔内膿瘍
全身	呼吸不全 循環不全 腎不全 肝不全 凝固障害 神経障害 消化器系障害	敗血症 エンドトキシン血症 DIC 臓器不全

重症度判定を可能にする有用なものである. ここで注目すべきは, 診断には必要であったアミラーゼなどの膵酵素値は判定基準に採用されていない. このことはアミラーゼ値の高低は重症度を反映していないことを意味している.

一方, CT 検査は膵炎の診断には必須であるが(図1)画像上の変化が臨床症状に比べてやや遅延する. また, 重症急性膵炎の早期合併症としての臓器不全と CT 所見との関連は議論の多いところである³⁻⁷. つまり, 現在の判定基準による早期の CT grade 分類と死亡率, 臓器不全の発生に関連があるかは明確ではない. 一般的には CT による局所所見は臨床経過とやや解離することが指摘されており⁵⁷, より良い CT 判定

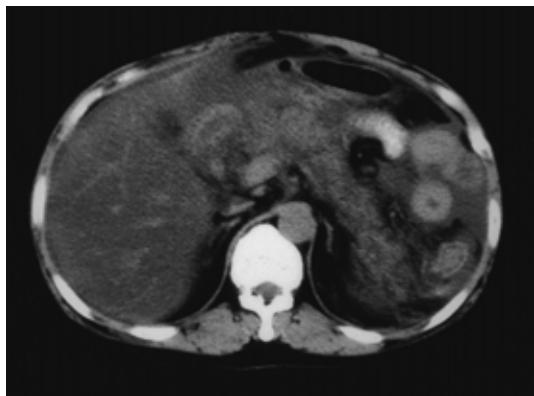


図1 重症急性膵炎のCT像：炎症の波及が膵周囲を越えている

基準が求められている。また、膵炎における局所の状態は可能な限り造影CTによって判断する⁶とされているが、実際に腎不全に陥りやすい状態での造影剤の使用は、一般的に受け入れられているとはいえず、現時点ではCT所見はあくまで重症度判定の一項目として考えるべきである。

3. 治療

(1) 治療方針

重症急性膵炎に対するわれわれの治療方針を図2に示す。前述したように、膵炎の治療は重症度の判定と密接な関係がある。急性膵炎臨床診断基準に該当する患者は、入院後48時間以内に、重症度判定基準に従い重症度判定を行う。軽症、中等症の場合には、ほとんど生命に影響を及ぼすことはなく、重症と判定されたもののみが問題となる。重症膵炎と判定されたものは、いわゆる難病の指定も受けられることもあり、また、臨床症状の急激な変化の可能性もあることから、専門施設での対応が必要となることが多い。

当科における急性膵炎症例の検討では、入院時および入院後72時間の段階における重症度スコアが予後の判定に重要であり、重症度スコア8点未満では、特殊治療を必要とせず、一般的な集中治療のみで軽快した⁸(図3)。

重症度スコア8点以上では一般的な集中治療のみでは十分でなく、次項で述べる蛋白分解酵素阻害剤、抗生物質動注療法、持続血液濾過透析(continuous hemodiafiltration, CHDF)などの特殊療法を併用することが必要となる。造影CTにより膵壊死のチェックを定期的に行い、感染の合併が疑われる場合は、CT、超音波ガイド下に穿刺を行い感染の有無を確認する。感染性膵壊死の診断を得たときは、外科的治療(necro-

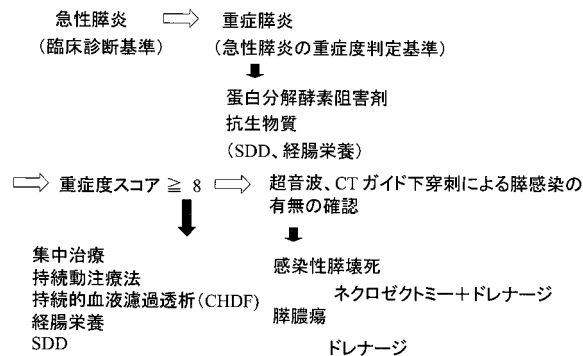


図2 当科における急性膵炎治療指針

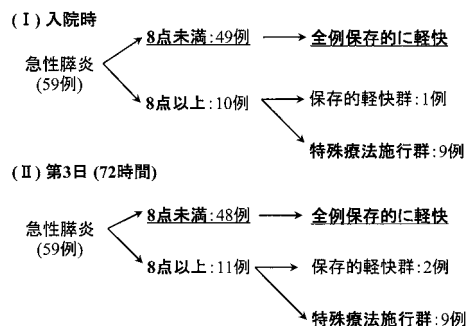


図3 入院時および72時間後の重症度スコアと治療結果(自験例)

sectomy + drainage)の適応となる。これ以外の場合、早期、特に発症1週間以内に外科的手術を施行することは特殊な症例を除きないと考えられている。このように重症急性膵炎早期は現在では以前と異なり内科的疾患としての要素が大きいといえる。しかし、感染性膵壊死の場合の手術の必要性を忘れてはならず、この判断はかなり困難であり、経験のある専門医に委ねることが必要であろう。

(2) 一般的治療

禁食：膵外分泌を抑制するために、経口摂取を制限する。

輸液管理：重症急性膵炎では水分の third space loss が極めて大きく、輸液量が不足すると hypovolemic shock となり致命的となる。したがって、ショックを伴っている症例では細胞外液を補充するため中心静脈カテーテルを挿入し、十分な尿量が確保できるだけの補液が必要である。また、血漿蛋白質の喪失に伴う膠質浸透圧の低下を補正するため、人血清アルブミン製剤、新鮮凍結血漿(FFP)を併用するとともに、収縮期圧維持のために昇圧剤(DOA, DOBなど)の投与を行う。

蛋白分解酵素阻害剤：Gabexate mesilate (FOY,

表3 重症急性膵炎の特殊療法

経腸栄養

ED チューブを X 線透視下で Treitz 靱帯より肛門側の上部空腸に留置し、成分栄養 (エレンタール) を投与する。

投与方法: エレンタール1パック+ヘルッシュファイバー1パック+水300 mlを30 ml/hr にて開始し、徐々に投与量を増やしていく。

Selective digestive decontamination (SDD)

経腸栄養のための ED チューブより、下記を水に溶解し、3 回に分け注入する。

バンコマイシン	1.6 g
ポリミキシン B	300 万単位
アンホテリシン B	1,200 mg
L- グルタミン	2.0 g
ピオフィルミン R	3.0 g

膵酵素阻害剤および抗生物質の持続動注療法

腹腔動脈もしくは上腸間膜動脈に 4Fr 血管造影カテーテルを留置し、下記薬物を動脈内に 5 ~ 7 日間注入する。

Gabexate mesilate 2,400 mg + 5% glucose 100 ml を 24 時間
Imipenem 0.5 g + 生理食塩水 50 ml を 1 日 2 回

持続的血液濾過透析 (CHDF)

大腿静脈にダブルルーメンカテーテルを留置し、凝固剤としては nafamostat mesilate, ヘモフィルタは PAN 膜の PANFLQ (旭メディカル) を用いている。CHDF 用のベッドサイドコンソール (JUN-500, ウベメディカル) が流量管理の容易さで有用である。

100 ~ 600 mg/日) nafamostat mesilate (フサン, 10 ~ 20 mg/日) などの蛋白分解酵素阻害剤の静脈内投与を行う。

予防的抗生物質投与: 抗菌力に優れ、抗菌スペクトルが広く、かつ膵組織への移行性がよく、感染性膵壊死の発症を抑制する⁹と報告されている imipenem (チエナム, 1 ~ 2 g/日) などを用いる。

(3) 特殊療法

一般的治療のほかに、重症膵炎に対する特殊療法が最近注目されている。それぞれの具体的な方法については表3に示す。

経腸栄養: 従来、膵炎においては膵外分泌を抑制する目的で中心静脈栄養 (TPN) が重視されてきた。しかし、経腸栄養が腸管粘膜機能を維持し、bacterial translocation (BT) を防ぐという考えから、経腸栄養が行われている。とくに近年、発症早期 (48 時間以内) より、経腸栄養を開始した群では中心静脈栄養を施行した群より臓器不全、感染症の併発が少ない¹⁰と報告されている。

Selective digestive decontamination (SDD) BT に対する対策の一つとして、非吸収性の抗生物質を経腸的に投与する治療法である。最近、Luiten らが壊死性膵炎患者に対して SDD を施行し、膵感染の発生を有意に抑制したと報告している¹¹。

膵酵素阻害剤および抗生物質の持続的動脈内注入療法: 膵局所の微小循環不全を改善させるため蛋白分解酵素阻害剤、膵感染を予防するための抗生物質を膵へ高濃度に到達させる方法である。腹腔動脈もしくは上腸間膜動脈にカテーテルを留置し、持続動注する方法だが、武田らはこの治療法により死亡率が低下し感染性膵壊死発生が減少したと報告している¹²。臨床的にも、動注により早期に腹痛の改善がみられるとともに、感染性膵壊死を防止できる可能性が示されている⁸。

持続的血液濾過透析 continuous hemo-diafiltration (CHDF) 腎不全に対する治療とともに、過剰な水分を緩徐に体外へ除去できるようになり、肺水腫などに対する呼吸管理が確実に行えるようになる¹³。血中のサイトカインの除去も可能との報告もあり、保険診療でも 8 日間の使用が認められている。なお著明な高エンドトキシン血症を伴うものに対してはポリミキシン固定カラム (PMX) を用いたエンドトキシン吸着が有用である。

おわりに

重症急性膵炎は良性疾患でありながら、急激に病状を悪化させ、多臓器不全により死に至らしめる重篤な疾患である。その対策としては、早期の重症度判定が

必要であり、その判定により重症患者を早期に専門施設へ転送することが重要と考えられる。

文 献

1. 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 (班長 小川道雄) 平成 11 年度研究報告書 2000 pp. 36-41.
2. 小川道雄, 広田昌彦, 早川哲夫, 松野正紀, 渡辺伸一郎, 跡見 裕, 大槻 眞, 加嶋 敬, 小泉 勝, 原田英雄, 山本正博, 西森 功: 急性膵炎の Stage 分類. 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. (分科会長 小川道雄), 平成 10 年度研究報告書 1999 pp 19-22.
3. 内田英二, 恩田昌彦, 中村慶春, 田尻 孝: 重症急性膵炎の早期重症度判定と後期膿瘍形成の予測. 消化器科 1999; 29: 77-84.
4. Balthazar EJ, Rpbinson DL, Megibow AJ, Ranson JHC: Acute pancreatitis: Value of CT in establishing prognosis. Radiology 1990; 174: 331-336.
5. 内山勝弘, 高田忠敬, 安田秀喜, 長谷川浩, 岩垣立志, 山川泰彦: 急性膵炎に対する画像診断 この 10 年間の変遷を省みて. 日腹部救急医学会誌 1993; 13: 621-628.
6. 武田和憲, 松野正紀: CT grading による急性壊死性膵炎に対する手術術式および治療法の選択. 日腹部救急医学会誌 1998; 18: 961-965.
7. 長沼達史, 川原田嘉文: 重症度判定のスコア化と早期治療法の選択. 外科治療 1994; 71: 639-645.
8. 内田英二, 恩田昌彦, 田尻 孝, 相本隆幸, 中村慶春, 松下 晃: 重症急性膵炎の合併症と対策. 肝胆膵 2001; 42: 755-761.
9. Buchler M, Malfertheiner P, Friss H, Isemann R, Vanek E, Grimm H, Schlegel P, Friess T, Beger H: Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. Gastroenterology 1992; 103: 1902-1908.
10. Lobo DN, Memon MA, Allison SP, Rowlands BJ: Evolution of nutritional support in acute pancreatitis. Brit J Surg 2000; 87: 695-707.
11. Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, Bruining HA: Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. Ann Surg 1995; 222: 57-65.
12. Takeda T, 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.
13. 内田英二, 恩田昌彦, 田尻 孝, 相本隆幸, 松下 晃, 池崎弘之, 田中啓治: 血液浄化療法. 消化器の臨床 2001; 4: 467-470.

(受付: 2001 年 9 月 17 日)

(受理: 2001 年 10 月 9 日)