

総 説

重症急性膵炎と腹膜灌流

中島 一郎・瀧之上昌平・寺岡 慧・阿岸 鉄三

東京女子医科大学第3外科

Peritoneal Lavage in Severe Acute Pancreatitis

Ichiro Nakajima, Shohei Fuchinoue, Satoshi Teraoka, and Tetsuzo Agishi

Third Department of Surgery, Tokyo Women's Medical College

Summary Interest in the possibility that peritoneal lavage (PL) might benefit patients with severe acute pancreatitis was initiated by Wall in 1965. Its efficacy has usually been attributed to the removal of toxic substances that may be released by the pancreas including trypsin, phospholipase, prostaglandin, histamine, bradykinin, and some chemical mediators. But the role of PL remains debatable, and there are several problems involved with multicenter studies because of variations in cause, treatment protocol and therapeutic methods that may lead to different results. Seventeen patients with severe acute pancreatitis managed by PL at our institution were analyzed. The mortality rate was 17.6%, and almost all deaths of the lavaged patients were due to late pancreatic sepsis. It is our conclusion that PL is a valuable adjunct to the management of early complications of severe acute pancreatitis but does not influence the occurrence of the sequelae of pancreatic sepsis. In addition to PL, plasmapheresis and hemodiafiltration are available blood purification therapies for severe acute pancreatitis, and it is important that these therapies should be combined according to the condition.

Key words: peritoneal lavage, severe acute pancreatitis, pancreatic sepsis

1. はじめに —歴史的背景を中心に—

重症急性膵炎に対する治療法のひとつとして腹膜灌流 (peritoneal lavage) の有効性が報告されたのは、1965年のWallにはじまる¹⁾。この報告では3例の重症急性膵炎患者に対して腹膜灌流を施行し2例を救命しえたとして述べており、これに引き続いて1968年Bolookiらは5例中4例の²⁾、1970年Geokasらは4例中3例の救命例を報告している³⁾。その後1978年にRansonらが24例の腹膜灌流施行群と61例の非施行群を比較して、生存率に有意差は認めないものの非施行群では全身的合併症で早期に死亡する傾向があると述べている⁴⁾。

一方1985年Mayerらは91例 (45例の腹膜灌流施行群と46例のコントロール群) の重症急性膵炎患者でrandomized controlled trialを行った結果、両群間に死亡率や合併症において有意差はないと報告しているが⁵⁾、1991年Schroderらは21例の患者 (10例の腹膜灌流施行群と11例の膵切除群) に対してprospective randomized trialを行い両群間で死亡率や

合併症に有意差を認めないものの、腹膜灌流施行群では有意にICU滞在期間や入院期間が短く、重症急性膵炎に対する治療の第1選択として腹膜灌流を推奨している⁶⁾。

以上のように重症急性膵炎に対する腹膜灌流の評価については、いまだ確立されていないのが現状である。その要因としては膵炎の原因や重症度が症例毎に異なり、その治療においても集学的治療が要求されるため単独の治療法としての評価がきわめて困難である点などが考えられる。そこでこのような歴史的背景を踏まえ、重症急性膵炎に対する腹膜灌流の意義や適応を検討し、今後の問題点や将来性に言及した。

2. 腹膜灌流の意義

重症急性膵炎の際の腹腔内貯留液中には、trypsin, phospholipase A₂などの膵酵素やprostaglandin, histamine, bradykininなどの血管作動性物質、さらにはendotoxinや各種のchemical mediatorなどが含まれており、これらの毒性物質が循環不全、腎不全、呼吸不全、DICなどの臓器障害を惹起し多臓器不全(MOF)に至るものと考えられている⁷⁾。1983年の

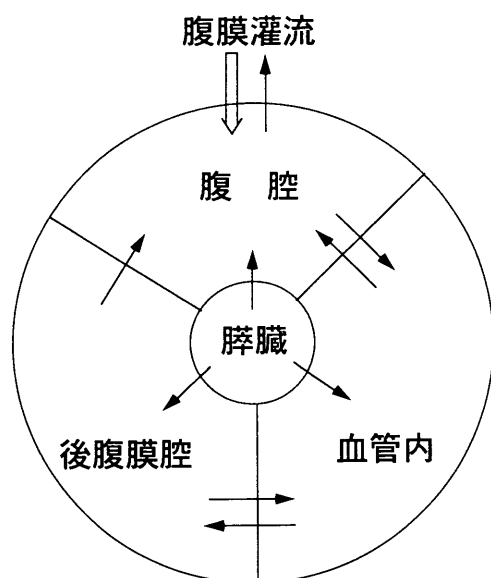


図1 重症急性膵炎における物質移行の模式図
← 水、電解質、毒性物質の移行。

表1 重症急性膵炎における腹膜灌流の意義

1. 腹腔内に貯留した毒性物質の除去
2. 毒性物質の血中への再吸収予防
3. 血中に逸脱した毒性物質の除去
4. 体液、電解質バランスの補正
5. 後腹膜腔に逸脱した毒性物質の除去

Satake ら⁸⁾ や 1984 年の Schonfeld らは急性膵炎犬モデルを用いて腹腔内貯留液を検討し腹膜灌流の有効性を報告しており⁹⁾、また 1989 年寺岡らは重症急性膵炎時の膵臓を取り巻く腹腔、後腹膜腔さらに血管内における毒性物質の移行を模式化し腹膜灌流の意義を説明している¹⁰⁾(図1)。以上のような観点から、腹膜灌流の意義の第1に腹腔内に貯留した毒性物質の除去をあげることができ、このことはこれら毒性物質の血中への再吸収予防にもつながると考えられる(表1)。

次に腹膜灌流において腹腔内に注入した灌流液を一定時間貯留することにより腹膜透析(peritoneal dialysis)に移行することが可能であり、腎不全合併例における尿毒物質の除去や体液、電解質バランスの補正は無論のこと、血中に逸脱した amylase, lipase, elastase などの逸脱酵素の除去なども期待される。各種逸脱酵素の分子量とその腹膜透過性(clearance)を表2に示すが、重症急性膵炎の急性期における腹膜の amylase クリアランスは回復期の数倍から10倍以上にも達するとされており、このことは後腹膜腔に逸脱した amylase などの灌流液中への移動も可能であることを示唆している。すなわち腹膜

表2 各種逸脱酵素の分子量とその腹膜透過性

	MW*	C**(ml/min)
Amylase	50,000~60,000	3.5~8.5
Trypsin	23,000~26,000	4~10
Lipase	48,000	3~10
Elastase	30,000	6.4~11.3

*MW: molecular weight, **C: clearance.

透析により腹腔内や血管内のみならず後腹膜腔内に逸脱した毒性物質の除去も可能と考えられる¹⁰⁾。

3. 腹膜灌流の適応

重症急性膵炎に対する腹膜灌流の適応については、1983年にRansonがRanson's score 6以上の重症例で、保存的治療にもかかわらず頻脈、低血圧、呼吸困難などが改善しない場合直ちに腹膜灌流を開始すべきであり、それによって急性期の死亡率が著しく改善したと報告している¹¹⁾。その後腹水を伴う重症急性膵炎を腹膜灌流の適応とする報告が見うけられ、さらに1993年にRansonは腹水の有無にかかわらずRanson's score 3以上のものを適応としている¹²⁾。腎不全合併例に対しては、循環動態のきわめて不安定な急性期に血液透析を無理に施行するよりも、血液浄化療法を兼ね併せて腹膜灌流(腹膜透析)を選択する方がより効果的であるという説には異論の少ないところであるが、腎不全を合併していない症例に対しての適応については、腹膜灌流そのものの評価と同様に一定の見解がえられていないのが現状である。

われわれの施設における重症急性膵炎に対する腹膜灌流の適応の目安は、補液、鎮痛、胃吸引、蛋白分解酵素阻害剤や抗生剤の投与などに代表される保存的療法に反応しない場合、あるいは画像診断で腹腔内に貯留液が認められ腹膜炎の症状を呈する場合などとしており、このような際は時を失することなく可能なかぎり迅速に腹膜灌流を開始することとしている。

4. 腹膜灌流の方法

腹膜灌流の手技は、腹膜灌流用カテーテルの挿入法(カテーテルの種類、術式)と灌流方法(灌流液の種類、灌流回路、灌流量と灌流回数)に大別される。

腹膜灌流用カテーテルの挿入法は、通常腹膜透析用カテーテルを用いて直視下に腹膜を切開し、骨盤腔内のダグラス窩に誘導するものである。その後従来は自動腹膜灌流装置に接続しopen circuitで灌流していた

が、近年は腹膜炎などの感染を予防する目的で CAPD カテーテルとその回路を用いて APD-Cycler[®] (Travenol 社製) に接続し closed circuit で行っている¹³⁾。

使用する灌流液には、市販の Peri-solita[®] や CAPD 用の Dianeal[®], Perisate[®] あるいは Peritric[®] などがあり、腹膜灌流開始時は等張液単独で、その後は除水の必要性に応じて高張液と混合して用いる。灌流量と灌流回数については通常 500～1,000 ml で灌流を開始し、排液が透明になるまで頻回に行う。ただし灌流回数については 1 日 6 回以上施行した群で 85.7% に有効性を認め、灌流回数を増やすことにより成績が向上したとの報告があり回数設定の目安になると思われる¹⁴⁾。その後は腹膜透析の必要性に応じて灌流量やその回数を設定する。これらの設定において血清および排液中の amylase や lipase の濃度を測定し、それぞれの腹膜クリアランスを以下に示す式にて計算することとはその効果判定に役立つ¹⁵⁾。

$$C_P = (C_D/C_B) \times (V_D/t)$$

C_P ；腹膜クリアランス (ml/min)

C_D ；排液中の溶質濃度

C_B ；血清中の溶質濃度

V_D ；排液量 (早朝 1 回目)

t ；貯液時間

なお正常腹膜における amylase, lipase の腹膜クリアランスを表 2 に示す。

5. 自験例の検討

われわれの施設では 1983 年以降、17 例の重症急性膵炎患者に対して腹膜灌流を施行した。年齢は 35～73 歳 (平均 48.9 歳)、性別は男性 14 例、女性 3 例であり、このうち 9 例は慢性腎不全患者 (CRF) に発生し、他の 8 例は急性腎不全 (ARF) を合併した症例であった。膵炎の原因としてはアルコール性が 8 例、透析中に発生したもの 3 例、二次性上皮小体機能亢進症に続発したもの 2 例、薬剤性が疑わしいもの 2 例、脳出血、腸閉塞に続発したものがそれぞれ 1 例であった (表 3, 表 4)。

表 3 腹膜灌流を施行した重症急性膵炎症例—生存例—

No.	年齢	性	原因	腎不全の病態	Ranson's score	灌流期間(日)	合併症
1)	47	男	アルコール	ARF	8	59	仮性嚢胞 消化管出血 後腹膜膿瘍 DIC
2)	36	男	アルコール	ARF	8	22	仮性嚢胞 敗血症 DIC
3)	66	男	透析?	CRF	8 (5)*	30	黄疸 敗血症
4)	41	男	アルコール	ARF	9	28	敗血症 DIC
5)	42	男	薬剤?	ARF	5	26	仮性嚢胞 後腹膜膿瘍
6)	50	男	II°HPT	CRF	7 (4)*	52	黄疸 敗血症
7)	38	男	脳出血?	CRF	7 (4)*	16	仮性嚢胞 消化管出血
8)	39	男	アルコール	ARF	9	15	仮性嚢胞 消化管出血 DIC
9)	50	女	透析?	CRF	6 (3)*	41	消化管出血 敗血症 DIC ARDS
10)	63	男	透析?	CRF	6 (3)*	17	敗血症
11)	48	男	II°HPT	CRF	5 (2)*	CAPD に移行	消化管出血
12)	52	男	アルコール	ARF	6	14	敗血症 DIC
13)	59	女	腸閉塞	CRF	6 (3)*	10	消化管穿孔 敗血症 DIC
14)	50	男	アルコール	CRF	7 (3)*	10	仮性嚢胞 黄疸

* () 内は 11 項目中 BUN, base deficit および補液の 3 項目を除外したスコア。

II°HPT: secondary hyperparathyroidism, ARF: acute renal failure, CRF: chronic renal failure.

表 4 腹膜灌流を施行した重症急性膵炎症例—死亡例—

No.	年齢	性	原因	腎不全	Ranson's score	灌流期間(日)	合併症
1)	73	女	薬剤?	CRF	8 (5)*	20	後腹膜膿瘍 敗血症 DIC
2)	35	男	アルコール	ARF	7	17	黄疸 後腹膜膿瘍 敗血症 DIC ARDS
3)	44	男	アルコール	ARF	9	28	後腹膜膿瘍 敗血症 DIC ARDS

* () 内は 11 項目中 BUN, base deficit および補液の 3 項目を除外したスコア。

ARF: acute renal failure, CRF: chronic renal failure.

全例 Ranson's score は 5 以上 (平均 7.1) であり直ちに腹膜灌流を開始したが、救命しえた症例は 17 例中 14 例 (82.4%) で、3 例が死亡した。腹膜灌流を施行した期間は 10~59 日 (平均 26.3 日) であり、生存例で 10~59 日 (平均 27.5 日)、死亡例で 17~28 日 (平均 21.7 日) であって両群間で腹膜灌流期間に有意差は認めなかった。また死亡した 3 例には全例に後腹膜膿瘍を認め、なかでもそのうちの 2 例においてその膿瘍による感染が主たる死因と考えられた。

以上の自験例からも明らかなように、腹膜灌流を施行することによって急性期における死亡率は著しく改善されるものの、その後発生する膵膿瘍や後腹膜膿瘍などの感染症に対する予防にはならず、このような際には後腹膜ドレナージなどの手術的治療が必要と考えられる。しかしこの点に関しても Ranson らは腹膜灌流を長期に施行した群 (7 日間) では、膵膿瘍や後腹膜膿瘍などの発生率やこれによる死亡率が短期施行群 (2 日間) に比較して有意に減少したと報告しており今後の検討課題のひとつと思われる¹⁶⁾。

6. 腹膜灌流の合併症

重症急性膵炎では、腹水や膵周囲組織の出血、壊死さらには腸管麻痺などが出現し、これらが原因で横隔膜が圧迫され、機械的な呼吸抑制がしばしば認められる。このような状態の際には、大量の灌流液を腹腔内に注入することにより呼吸障害を増悪する恐れがあり嚴重な呼吸管理が必要である。また腹膜灌流用カテーテルの挿入による腸管損傷や、近年は灌流回路を closed circuit とすることにより減少傾向ではあるが依然として腹膜炎などを認めることがあり、十分な配慮と慎重な対応が不可欠である。

一方腹膜灌流そのものが持つ欠点として蛋白質やアミノ酸の喪失が指摘されており、低蛋白血症や低アルブミン血症を認めるような際は、灌流方法の再検討とアルブミン製剤などの補充療法による迅速な対応が続発する合併症の予防につながる (表 5)。

表 5 腹膜灌流の主な合併症

1. 横隔膜挙上による呼吸障害
2. 腸管などの損傷
3. 腹膜炎
4. 蛋白質, アミノ酸の喪失

7. 重症急性膵炎に対する治療方針 —腹膜灌流の位置づけ—

われわれの施設における重症急性膵炎に対する治療方針は、まず補液、鎮痛、胃吸引、蛋白分解酵素阻害剤や抗生剤の投与、さらにその他の全身管理を行い、これらの保存的療法に反応しない場合や画像診断で腹腔内に貯留液が認められ腹膜炎の症状を呈する場合は直ちに腹膜灌流を開始する。その後排液の性状や症状によって腹膜透析に移行し、膵炎の消長に応じて離脱する。ただし経過中に膵膿瘍や後腹膜膿瘍などの感染症を発症し、全身状態に重大な影響を及ぼすと考えられる場合は、可能な限り局麻下でドレナージを中心とした外科的治療を行うこととしている。

一方重症急性膵炎に対する治療法のなかには腹膜灌流以外にも有用な血液浄化法があり、その代表が血漿交換と血液透析濾過である。血漿交換は血中に逸脱した amylase, lipase, elastase などの逸脱酵素やその他の毒性物質の直接的な除去にすぐれているが¹⁷⁾、血漿製剤を介した感染や費用の問題などが指摘されている。また血液透析濾過は腎不全合併例に対する血液浄化法としての有効性以外にも、血中から各種の humoral mediator や trypsin などの中分子量物質の除去にすぐれているが¹⁸⁾、抗凝固剤の長期使用による出血傾向の出現や高分子量物質の除去能が劣る点などが指摘されている (表 6)。

以上のように重症急性膵炎に対する治療法としての血液浄化法にはそれぞれに特徴があり、その容態に応

表 6 急性重症膵炎における各種血液浄化法

	腹膜灌流 (腹膜透析)	血漿交換	血液透析濾過
腹腔内からの除去能			
Amylase	◎~○	×	×
Lipase	◎~○	×	×
血中からの除去能			
Amylase	△	○	×
Lipase	△	○	×
Trypsin	△	○	△
Phospholipase A ₂	—	○	×
Elastase 1	△	○	×
Humoral mediator	—	△	△
透析としての有効性			
水分出納	○	×	◎
酸塩基平衡	○	×	◎
尿毒素物質の除去	◎~○	×	◎

◎：著効，○：有効，△：やや有効，×：無効。

じた選択やときには各種の血液浄化法を組み併せ集学的治療として取り組むことが重要と思われる。

8. お わ り に

重症急性膵炎に対する腹膜灌流について自験例と文献的考察にもとづき概説した。腹膜灌流の意義や適応、さらにはその有効性についてもいまだ不明な点が多く存在し、また近年は重症急性膵炎の発症にサイトカインとそれによって活性化される好中球や¹⁹⁾、フリーラジカルである一酸化窒素 (NO) の関与が指摘されており²⁰⁾、これらに及ぼす腹膜灌流の影響など今後の検討に期待したい。

文 献

- 1) Wall AJ: Peritoneal dialysis in the treatment of severe acute pancreatitis. *Med J Aust* **2**: 281-286, 1965
- 2) Bolooki H, Gliedman ML: Peritoneal dialysis in the treatment of acute pancreatitis. *Surgery* **64**: 466-471, 1968
- 3) Geokas ML, Olsen H, Barbour B, et al: Peritoneal lavage in the treatment of acute hemorrhagic pancreatitis. *Gastroenterology* **58**: 950-955, 1970
- 4) Ranson JHC, Spencer FC: The role of peritoneal lavage in severe acute pancreatitis. *Ann Surg* **187**: 565-575, 1978
- 5) Mayer AD, McMahon MJ, Corfield AP, et al: Controlled clinical trial of peritoneal lavage for the treatment of severe acute pancreatitis. *New Engl J Med* **312**: 339-404, 1985
- 6) Schroder T, Sainio V, Kizisaari L, et al: Pancreatic resection vs peritoneal lavage in acute necrotizing pancreatitis, a prospective randomized trial. *Ann Surg* **14**: 663-666, 1991
- 7) 伊佐地秀司, 林 実夫, 長沼達史, 水本龍二: 重症急性膵炎の集中治療, 血漿交換, 腹膜灌流. 集中治療 **6**: 803-813, 1994
- 8) Satake K, Koh I, Nishiwaki H, et al: Toxicity of ascitic fluid from dogs with hemorrhagic pancreatitis. *Digestion* **28**: 59-63, 1983
- 9) Schonfeld WB, Barkin JS: Should peritoneal lavage be used to treat hemorrhagic pancreatitis? In: *Controversies in gastroenterology*, Gitnick G (ed), Churchill Livingstone, New York, 1984, p. 117-137
- 10) 寺岡 慧, 中島一朗, 瀧之上昌平, 他: 急性重症膵炎の治療. 消化器科 **11**: 487-493, 1989
- 11) Ranson JHC: Acute pancreatitis. In: *Surgery of the pancreas*, Brooks JR (ed), Saunders, Philadelphia, 1983, p. 146-181
- 12) Ranson JHC: Acute pancreatitis, surgical management. In: *The pancreas, biology, pathobiology, and disease*, 2nd ed, Go VLW (ed), Raven Press, New York, 1993, p. 637-648
- 13) 藤田省吾, 寺岡 慧, 太田和夫: 腹膜灌流による重症急性膵炎の治療. 日本臨床 **48**: 173-180, 1990
- 14) Hiura A, Satake K: Evaluation of specific treatment for severe acute pancreatitis based on the results of the cooperative national survey in Japan. *J Hepatol Bilia Pancr Surg* **3**: 227-233, 1996
- 15) 佐中 孜, 寺岡 慧, 太田和夫, 他: 急性膵炎の腹膜灌流による治療. 消化器科 **4**: 189-198, 1986
- 16) Ranson JHC, Berman RS: Long peritoneal lavage decreases pancreatic sepsis in acute pancreatitis. *Ann Surg* **211**: 708-716, 1990
- 17) 武田和憲, 松野正紀, 宮川菊雄, 佐藤寿雄: 急性膵炎の治療における peritoneal lavage および血漿交換療法の意義. 消化器科 **5**: 286-293, 1986
- 18) 織田成人, 平沢博之: 緊急血液浄化法, 持続的血液濾過透析. 救急医学 **17**: 151-154, 1993
- 19) 麦田法文, 岡元和文, 小川道雄: 重症急性膵炎と血液浄化法. 外科治療 **72**: 281-286, 1995
- 20) Dabrowski A, Gabryelewicz A: Nitric oxide contributes to multiple oxidative stress in acute experimental pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* **29**: 943-948, 1994