

重症急性膵炎に対する持続的血液濾過透析(CHDF)の有用性

貞広 智仁・平澤 博之・菅井 桂雄・織田 成人・志賀 英敏・松田 兼一
上野 博一・疋田 聡・仲村 将高・渡邊 栄三・森口 武史

千葉大学医学部救急部・集中治療部

Efficacy of Continuous Hemodiafiltration in the Treatment of Patients with Severe Acute Pancreatitis

Tomohito Sadahiro, Hiroyuki Hirasawa, Takao Sugai, Shigeto Oda, Hidetoshi Shiga,
Kenichi Matsuda, Hirokazu Ueno, Satoshi Hikita, Masataka Nakamura,
Eizou Watanabe, and Takeshi Moriguchi

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Chiba University School of Medicine

Summary It has been claimed that the activated cascade of humoral mediators including cytokine and granulocyte elastase plays a major role in the pathophysiology of SAP. Therefore, it is well acceptable that the main pathophysiology of SAP is systemic inflammatory response syndrome (SIRS) caused by the activated cascade of humoral mediators, and that this SIRS often develops multiple organ failure (MOF) during the course of SAP. In our experience, almost all patients with SAP had organ failure, which mainly consisted of respiratory and/or renal failure. On the other hand, previous clinical data from our laboratory clearly showed that continuous hemodiafiltration (CHDF) could effectively remove various humoral mediators from the blood stream of a patient. Therefore, we applied CHDF in the treatment of patients with SAP, aiming at the removal of causative humoral mediators. CHDF also effectively improved the respiratory index through the removal of causative humoral mediators of the increased permeability of alveolar membrane and resultant pulmonary interstitial edema in patients with SAP. CHDF was also very beneficial in the maintenance of water and electrolyte homeostasis. Thus, we conclude that CHDF is an inevitable therapeutic tool in the treatment of patients with SAP.

Key words: severe acute pancreatitis, continuous hemodiafiltration (CHDF), humoral mediator, cytokine, multiple organ failure (MOF)

1. はじめに

重症急性膵炎は病変が膵局所にとどまらず、各種 humoral mediator による臓器障害を併発し多臓器不全へと進展していく予後不良の疾患で、我が国の全国調査での死亡率は約 30%と報告されている¹⁾。急性膵炎の重症化の原因は、以前より指摘されていた膵逸脱酵素ではなく、血管内皮細胞や好中球より放出される各種 humoral mediator がその本態であると Gross らにより報告された²⁾。その後、全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) の概念が登場し³⁾、humoral mediator により引き起こされる SIRSこそ急性膵炎重症化の先駆けであり誘因であると考えられるようになった⁴⁾。一方、各種 humoral mediator を除去する血液浄化法、特に

持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration, CHDF) は、この SIRS 対策として、重症急性膵炎の保存的治療の柱として、非常に重要な役割を担っていると我々は主張してきた⁵⁾。重症急性膵炎の治療に関しては、外科的治療の適応の問題などが古くから議論されてきたが^{6,7)}、最近ではまず保存的治療により全身管理を行い、局所に感染を起こした場合にのみ外科的治療を施行する方針がコンセンサスを得られつつある^{8,9)}。本稿では重症急性膵炎に対する保存的治療としての CHDF の有用性について、おもに mediator 調節の観点から自験例を交えて概説する。

2. 重症急性膵炎の病態

急性膵炎は、活性化した膵酵素の間質内逸脱、自己消化による急性炎症が本態である¹⁰⁾。従来、重症急性

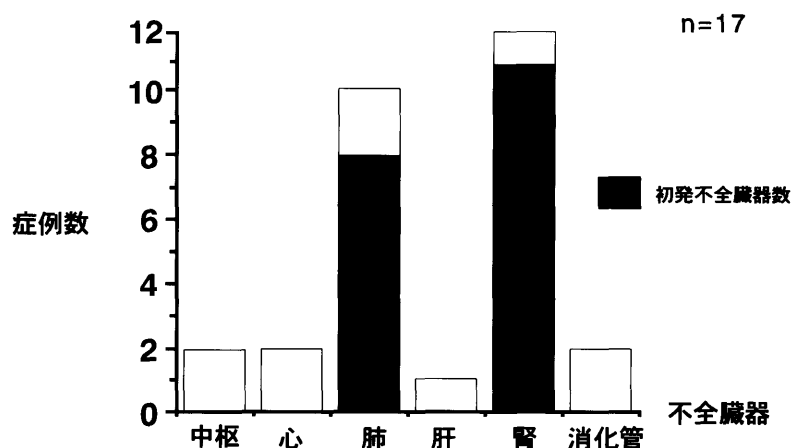


図1 重症急性膵炎における不全臓器別頻度

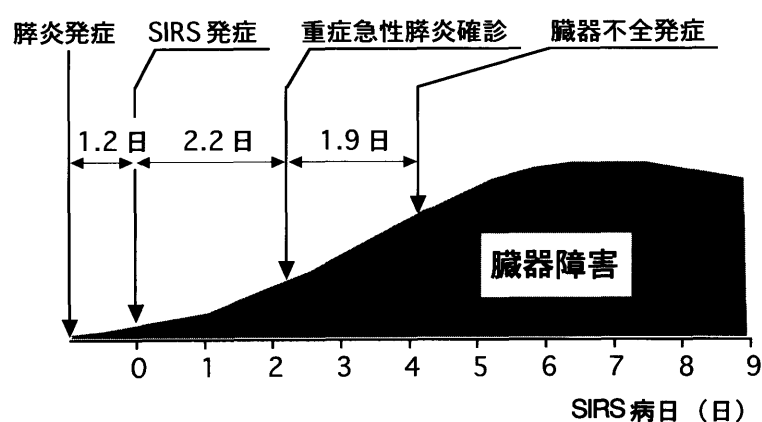


図2 重症急性膵炎初期における SIRS と臓器不全の関係

膵炎ではこの活性化された膵酵素が血中や腹腔内に逸脱し、これが臓器障害を引き起こすとされていたが、最近ではこの膵逸脱酵素により活性化された monocyte, macrophage が産生する cytokine を介して、血管内皮細胞や好中球より放出される各種 humoral mediator が周辺臓器や遠隔重要臓器の障害を引き起こすことが判明してきた^{2,11)}。動物実験では cytokine network の上位に位置する TNF のポリクローナル抗体や IL-1 のレセプター拮抗物質を用い、ラットやネズミの膵炎モデルの死亡率が減少したとの報告がある^{12,13)}。また Gross らは、膵炎発症 1~2 日目における検討で顆粒球 elastase が最も信頼できる予後判定因子であるとしており²⁾、Paajanen らは TNF が¹⁴⁾、Pezzilli らは IL-6、IL-8 が¹⁵⁾ CRP に比べ膵炎の重症度をよく反映したと報告している。このように膵炎の重症化あるいは膵炎に合併する臓器不全の発症に、消化酵素以外の各種 humoral mediator が大きく関与していることはもはや疑う余地がない。

当科に入室した重症急性膵炎 17 例を検討したとこ

ろ、うち 16 例が臓器障害を合併していた。臓器障害は特に肺と腎に多く、この 2 臓器が target organ となっていた (図 1)。また重症急性膵炎初期における SIRS と臓器不全発症の関係を自験例で見ると (図 2)、膵炎発症後 SIRS となり、重症急性膵炎の診断がつくまでに平均 3.4 日、重症急性膵炎確定後臓器不全発症まで 1.9 日であった。これらのデータは、重症急性膵炎症例の多くが肺、腎の臓器不全を合併し、また発症から重症急性膵炎の確定診断がなされるまで、また確定診断から臓器不全合併までの期間が非常に短いことを示唆している。さらにこれらのデータは、重症急性膵炎の治療において、臓器不全発症を予防するためには重症急性膵炎と診断された段階で速やかに対策を講じなければならないこと、つまり発症早期から臓器不全対策を含めた集中治療を行う必要があることを示唆している。

3. 重症急性膵炎に対する治療方針

図 3 に当科における重症急性膵炎に対する治療方針

を示す。重症急性膵炎の治療においては、まずこの病態を SIRS としてとらえ、さらに SIRS は MOF 発症の準備段階であるとする考えに立ち、SIRS 対策として各種 humoral mediator を除去する CHDF を治療

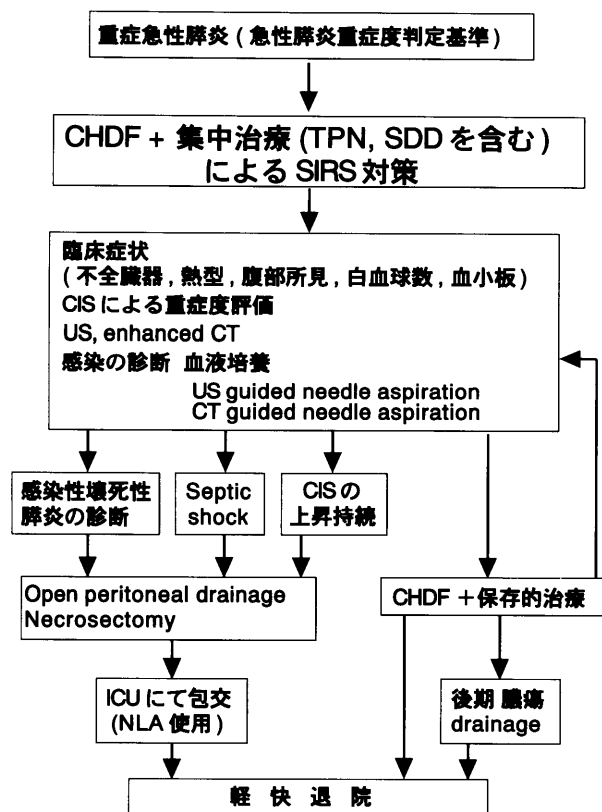


図3 重症急性膵炎に対する治療方針

の中心とすることが重要である。加えて中心静脈栄養 (total parenteral nutrition, TPN) を用いた十分な栄養管理や、bacterial translocation (BT) の予防に有効であると報告されている selective digestive decontamination (SDD)¹⁶⁾ を含む腸局所の感染対策、などの総合的な集中治療を重症急性膵炎の診断時より早急に施行すべきである。特に CHDF は従来よりの腎補助としての消極的な役割ではなく、humoral mediator 除去という積極的な役割を担っており、重症急性膵炎の診断がついた時点より直ちに開始すべきである。

一方、血液培養あるいは局所の aspiration 等により感染性壊死性膵炎の診断がついた場合には、SIRS の原因が炎症から感染へと変化しており、保存的な治療には限界があることが多く、外科的治療、特に open peritoneal drainage (OPD)¹⁷⁾ により SIRS の原因の除去、感染巣の除去を行い対処すべきである。この感染性壊死性膵炎の発症には、感染経路として BT が強く疑われており、その対策として当科における最近の症例においては全例 SDD を施行している。

4. CHDF における humoral mediator の除去性能

重症急性膵炎に対する CHDF の有用性を論ずる前に、CHDF で humoral mediator は本当に除去できるのか、どの程度の除去能があるのかといった疑問を

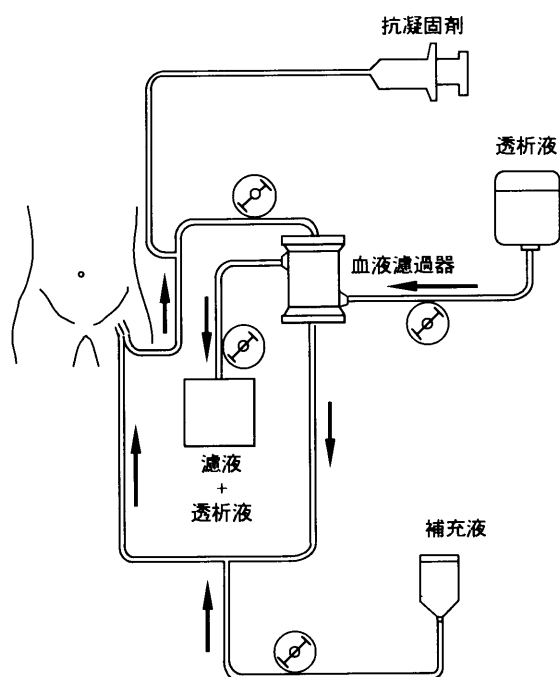
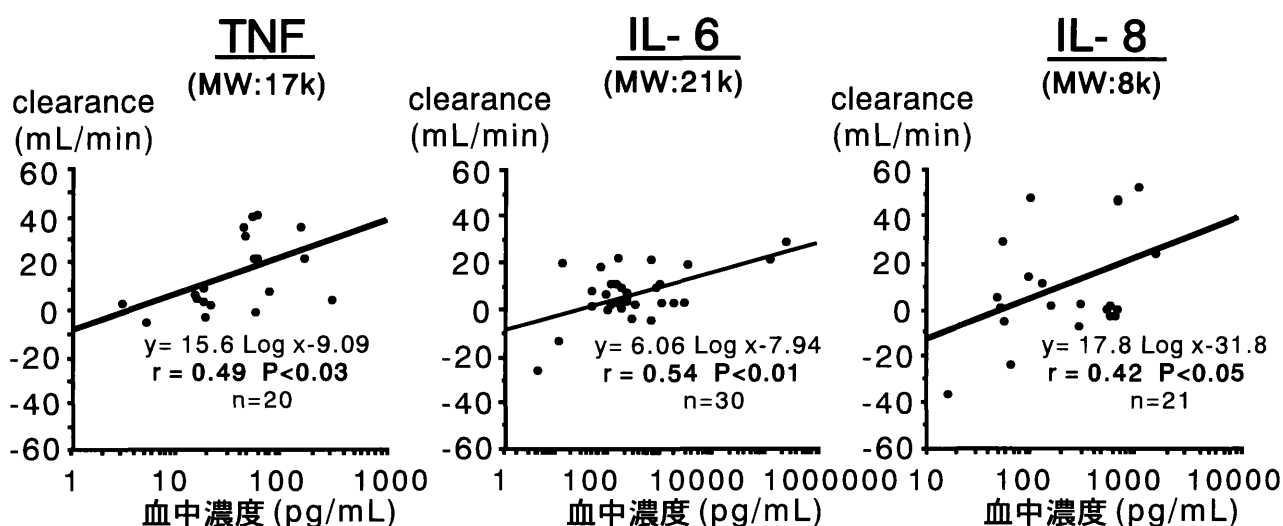


図4 CHDF のフローダイアグラムと施行方法

ブラッドアクセス	FDL catheter (V-V)
血液濾過器	PMMA 膜 (TORAY) 1.0 m ²
ベッドサイド コンソール	CHDF 専用ベッドサイドコンソール
抗凝固剤	nafamostat mesilate, 低分子ヘパリン
補充液の種類及び 投与方法	電解質液, 後希釈法
施行中の モニタリング	BP, HR, CVP, ACT, TMP 濾液量, 透析液量, 補充液量
透析液	重炭酸透析液 (滅菌)
血流量	60mL / min
濾過流量	300 mL / hr
透析液流量	500 mL / hr



操作条件：

hemofilter: PMMA 膜 1.0m², QB=60mL/min, QD=500mL/hr, QF=300mL/hr

図5 CHDFにおける cytokine 血中濃度と clearance

明らかにしておく必要がある。

これまでに当教室で検討してきたCHDFのhumoral mediatorの除去性能について述べる。CHDFの施行条件は図4に示すごとく、血流量 60 ml/min、濾液流量 300 ml/hr、透析液流量 500 ml/hrであり、この操作条件下においてhemofilterの入口、出口での各種humoral mediatorの血中濃度を測定している（データはSIRS症例で検討しており重症急性膵炎症例に限ったものではない）。図5にCHDFにおけるhumoral mediator血中濃度とclearanceの関係を示す^{18,19}。TNF, IL-6, IL-8いずれのcytokineにおいても血中濃度が高値であるほどclearanceは有意に高値を示している。

Clearanceは操作条件が一定なら血中濃度に依存しないとされ、従来から血液浄化器の性能評価に用いられてきた。CHDFによるcytokineのclearanceが一定の値を取らないことの理由として、除去原理に拡散と濾過だけではなく、これらのcytokineのhemofilter膜への吸着、cytokineの重合度や蛋白結合度の血中濃度による違い、hemofilter内でのcytokineの産生など種々の要因が複雑に関係していると考えられる^{18,19}。以上の結果より、CHDFは各種cytokineを十分に除去可能であり、また血中濃度が高いほどcytokine除去効率がよいというCHDFの特性は、重症例での高cytokine血症患者におけるhumoral mediator対策として好都合である。

一方臓器障害発症のfinal mediatorとして重要視されている顆粒球elastaseは、大部分が α_1 -antitrypsinと結合しており、分子量が81,000と大きくCHDFでは除去されない。このためクリアランスも-6.8 ml/minと負の値を取っていた。しかし最近測定できるようになった α_1 -antitrypsinに結合していない、遊離顆粒球elastaseを検討すると、クリアランスは13.8 ml/minとCHDFで除去可能であることが判明した（図6）。

以上述べたごとく、CHDFが各種のhumoral mediatorに対して良好なclearanceを示したことより、次にCHDF3日間施行によるhumoral mediatorの血中濃度の変化について検討したが、その結果を図7に示す。TNF, IL-6, IL-8いずれのcytokineでもCHDF施行前値が低値を示す群ではCHDF施行による有意な変化は認められず、高値を示す群においてのみ有意に低下した。これはhumoral mediatorの血中濃度が高くなるほど除去効率がよいという図5のclearanceの結果を反映している。またcytokineに対するモノクローナル抗体を用いてcytokineを完全に不活化すると、敗血症動物の死亡率はかえって上昇するとの報告もあり²⁰、CHDFを施行して、cytokine血中濃度低値群でcytokineの血中濃度がさらに低下することがないということは、CHDFを施行してもある程度のcytokineは血中に常に残存することを意味し、生体にとって有利であると考えられる²¹。

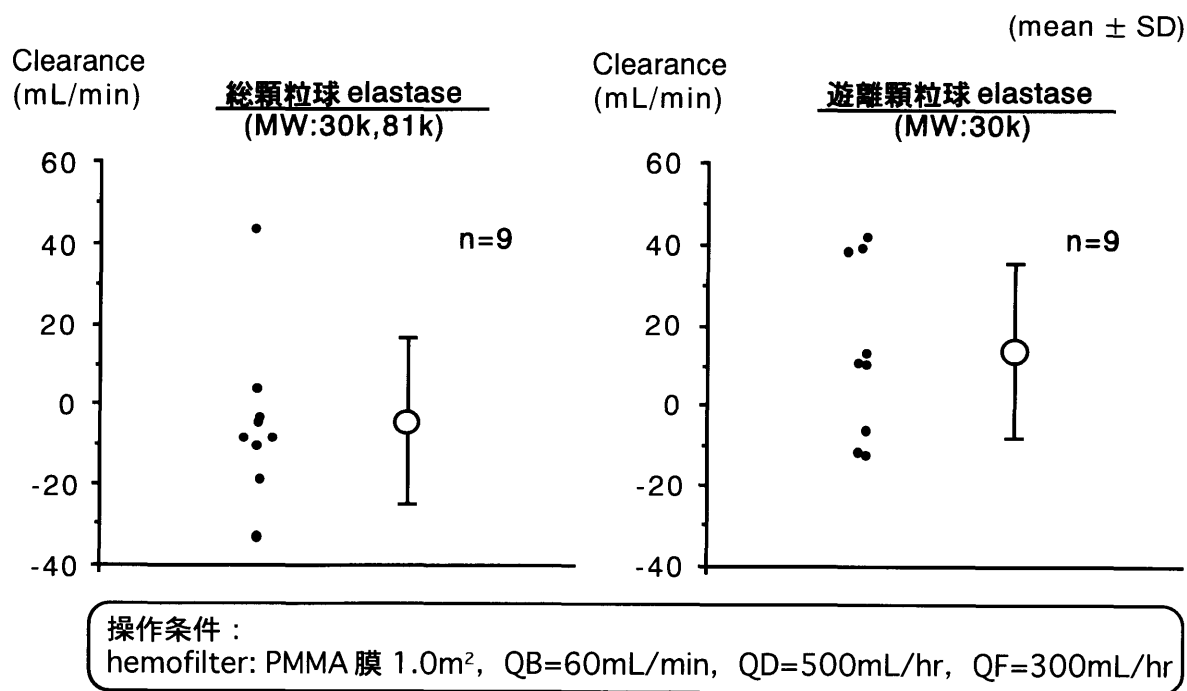


図6 CHDFにおける顆粒球 elastase の clearance

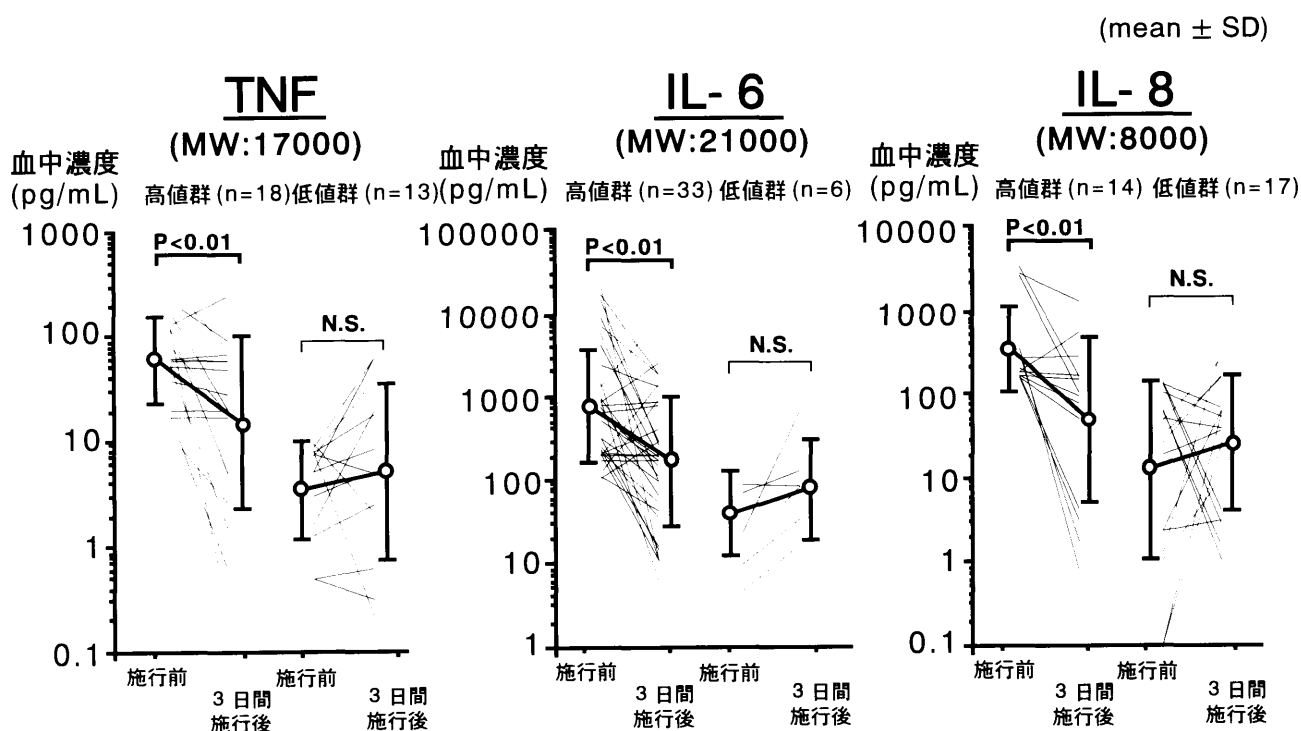


図7 CHDF 3日間施行による cytokine 血中濃度の変化

一方、図8に示すように、遊離顆粒球 elastase と総顆粒球 elastase 血中濃度の変化は、いずれも CHDF 施行後に血中濃度が有意に低下していた。先に述べたごとく総顆粒球 elastase のうち α_1 -antitrypsin と結合した分は CHDF では除去されない。したがって CHDF 施行による総顆粒球 elastase 濃度の低下は、

遊離顆粒球 elastase の CHDF による除去も関与していると考えられるが、低下量から見てそれだけではなく、CHDF が mediator network の上位に位置する cytokine を除去することによって顆粒球の priming を抑え、elastase の産生を抑制したことも深くかかわっていると考えられた²¹⁾。

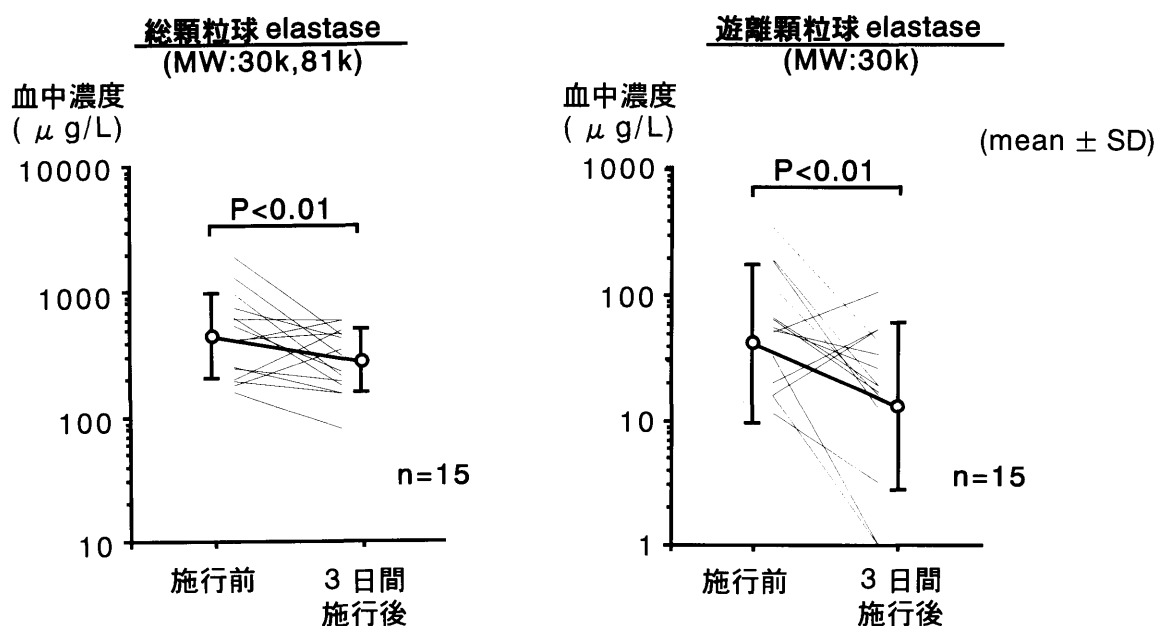


図8 CHDF 3日間施行による顆粒球 elastase 血中濃度の変化

以上より CHDF により各種 humoral mediator の除去が可能で、かつ TNF, IL-6, IL-8 においては血中濃度が高値であるほど除去効率がよいという特性を持っていた。実際の施行例においても、血中濃度を有意に低下させることが可能で、十分な除去能があると考えられた。

5. 重症急性膵炎に対する CHDF

5.1 なぜ CHDF なのか

近年重症急性膵炎のような重症患者に対する血液浄化法は持続的に行うことが主流となっている。これは循環動態に与える影響が少なく、mild に施行可能であり、そして血管外に広く分布する物質をも除去可能なためである²²⁾。また重症急性膵炎において除去すべき各種 humoral mediator は体内でいわば間断なく産生されており、これに対応する必要もある。これまで重症急性膵炎に対しては腹膜透析 (peritoneal dialysis, PD), 腹膜灌流 (peritoneal lavage, PL), 血漿交換 (plasma exchange, PE) などの血液浄化法が施行されてきた⁵⁾。従来の PD や PL は腹腔内の壊死物質や逸脱酵素の除去を目的としており、重症急性膵炎の本態である humoral mediator をターゲットにしたものではなかった。また最近では腹腔内の humoral mediator の除去を目的としているものもあるが、膵臓は後腹膜臓器であり、腹膜に囲まれた腹腔内を洗浄する PD や PL によって、膵周囲にある各種の humoral mediator を効率よく除去できるとは考え

にくい。PE は humoral mediator の除去が可能ではあるが、持続的な施行は困難である。PE は、humoral mediator の除去効率の面やまた新鮮凍結血漿を大量に必要とする点で医療経済、医療資源、ウイルス感染症の予防の面からも問題があり、重症急性膵炎に対して積極的に施行する理由がみあたらない。これに対し CHDF は、持続的に、効率よくそして血中から直接 humoral mediator の除去が可能であり、我々は重症急性膵炎に対する第一選択の血液浄化法として施行している⁵⁾。

5.2 CHDF の開始基準

治療方針で述べたように、重症急性膵炎の治療は臓器不全への進展を防止する意味で、なるべく早期より開始することが望ましい。我々は、CHDF の開始は重症急性膵炎の診断のついた時点と考えている。当科では救急部・集中治療部という性格上、重症急性膵炎の診断がついてから転院してくる症例が多く、今回の検討期間の初期の頃の症例を除くほとんどの症例で、入室時より CHDF を開始している。

5.3 施行方法

重症急性膵炎症例に施行した CHDF のフローダイアグラムおよび施行方法を図 4 に示した。この方法により humoral mediator の除去だけでなく、尿素窒素、クレアチニンなどの代謝産物も十分に除去できることを我々はすでに報告している²³⁾。

5.4 臨床効果

表 1 に過去 10 年間に当科およびその関連施設に入

表 1 重症急性膵炎症例に対する治療と転帰

千葉大学救急部・集中治療部 1990.7～1997.1

症例	年齢 (歳)	性別	ICU 在室	合併不全臓器数 (不全臓器)	Artificial support				SDD	OPD 施行病日	後期手術	転帰
					血液浄化法			人工呼吸器				
					CHDF	PE	抗凝固剤					
1	41	♂	9 日	1(腎)	4 日		NM	—		11		生
2	32	♂	42 日	6(脳, 心, 肺, 肝, 腎, 消)	6 日	2 回	NM	—	PS+PEEP	17		死
3	49	♂	11 日	1(肺)	11 日		NM	—	PS+PEEP			生
4	29	♂	8 日	1(肺)	4 日		NM	—	PS+PEEP			生
5	38	♂	19 日	2(肺, 腎)	13 日		NM	—	PS+PEEP			生
6	34	♂	11 日	1(腎)	11 日		NM	—				生
7	47	♂	32 日	2(肺, 腎)	32 日		NM	—	PS+PEEP	34		生
8	44	♂	7 日	1(腎)	4 日		NM	—				生
9	47	♂	19 日	2(肺, 腎)	10 日		NM	—	PS+PEEP			生
10	40	♂	4 日	1(腎)	4 日		NM	—		SDD		生
11	42	♂	25 日	1(腎)	15 日		NM	—		SDD		生
12	46	♂	20 日	1(腎)	8 日		NM	—		SDD		生
13	73	♂	42 日	4(脳, 心, 肺, 腎)	42 日	2 回	NM	—	PS+PEEP	SDD	11	死
14	34	♂	32 日	2(肺, 腎)	17 日		NM	—	PS+PEEP	SDD		生
15	46	♂	9 日	なし	4 日		NM	—		SDD		生
16	68	♀	17 日	1(肺)	11 日		NM	—	PS+PEEP	SDD	drainage	生
17	40	♂	30 日	1(肺)	11 日		NM	—	PS+PEEP	SDD	drainage	生
44			20	1.7	12							生存率
±11			±12	±1.5	±10							88 %

NM: nafamostat mesilate, PS: pressure support, SDD: selective digestive decontamination, OPD: open peritoneal drainage.

院し、CHDFを施行した重症急性膵炎17例を提示する。平均年齢は44歳で、うち16例は男性であった。入室時11例に腎不全、8例に呼吸不全を認め、4例はすでに多臓器不全を合併していた。これらに平均12日に及ぶCHDFを施行し、11例は保存的治療のみを行い、4例にOPDを加え、2例には後期にドレナージ手術を施行し、15例を救命した。救命率は88%であった。

以下にこれらのデータを用い、CHDFのhumoral mediatorに対する除去効果、合併臓器不全として頻度の高い腎不全、呼吸不全に対するCHDFの有効性について述べる。

5.4.1 重症急性膵炎症例における humoral mediator の推移

図9に重症急性膵炎17例のうち、mediatorを測定し得た症例におけるCHDF3日間施行のhumoral mediator血中濃度の推移を示す。IL-6で389 pg/dlから102と有意な低下を認めた。IL-8は症例数が少なく有意差はなかったものの123 pg/dlから68へと低下傾向を示した。TNFでは血中濃度があまり高く

ない症例も多く、血中濃度に変化はみられなかった。TNFの血中濃度が高値を呈さなかった原因として、TNFはmediator networkの最上位に位置するkey mediatorであり、侵襲直後に上昇し、その後早期に低下することが多いことがあげられる。各種humoral mediator血中濃度の測定はCHDF開始時とその3日後であるが、CHDF開始時が全例重症急性膵炎の診断時ではなく、他院で重症急性膵炎と診断され、加療中に状態が悪化し転院してきた症例も多く、最初の侵襲から時間が経過していたためとも考えられた。

5.4.2 腎不全・呼吸不全合併症例に対するCHDFの有効性

多臓器不全症例に対し、CHDFはmediatorの除去だけでなく、代謝産物の除去、水分・電解質・酸塩基平衡の厳密な管理、組織酸素代謝の改善、excess waterの除去による十分な栄養管理、肺間質からの水分の除去による呼吸機能の改善など様々な点で有効であることを我々は数多く報告してきた^{24,25)}。腎不全・呼吸不全合併重症急性膵炎症例におけるCHDFの有効性の1つとして、図10にCHDF開始前と3日間

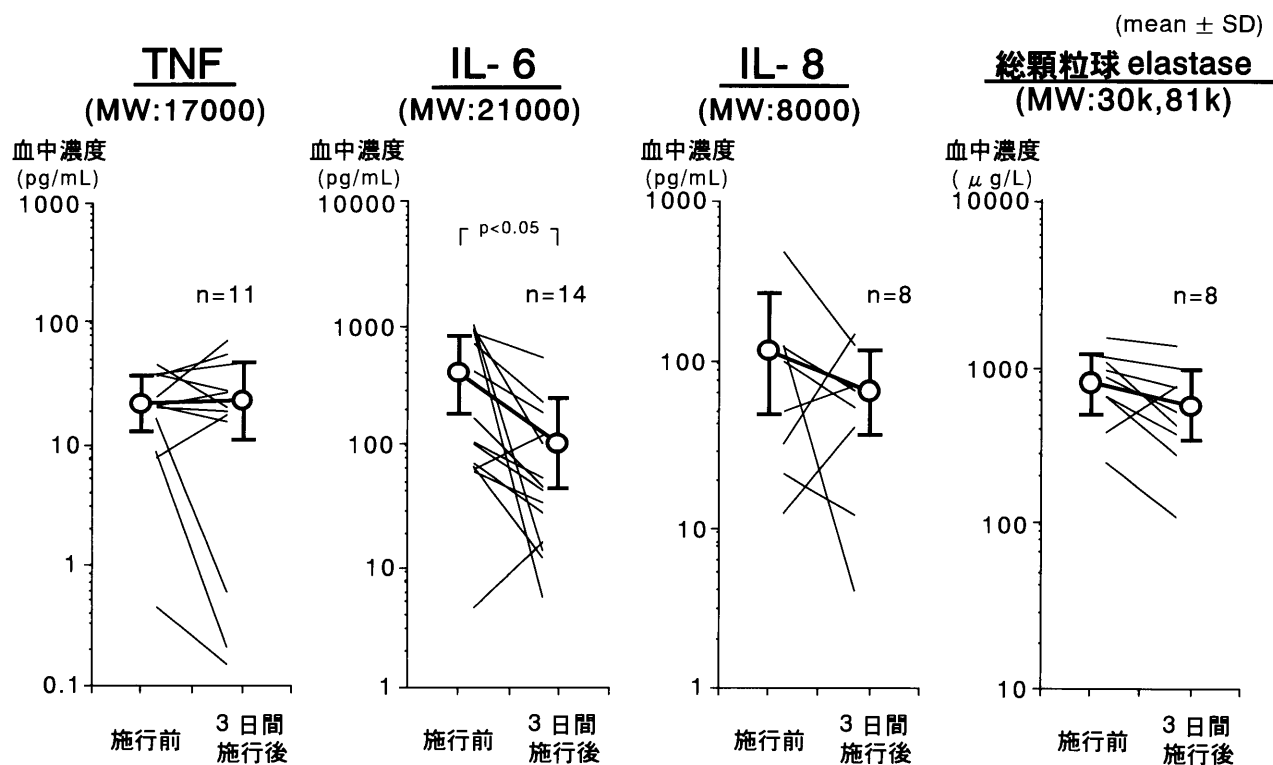


図9 重症急性膵炎症例でのCHDF3日間施行による各種 humoral mediator の変化

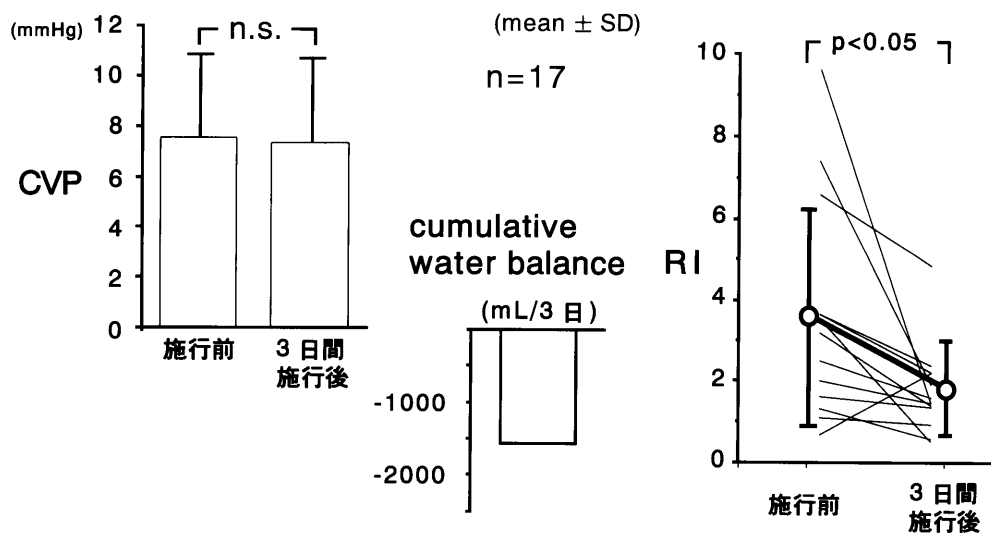


図10 重症急性膵炎症例でのCHDF3日間施行によるCVP, water balance, RIの変化

施行後の respiratory index (RI) の変化を CVP, cumulative water balance の変化と共に示す。CHDF により 3 日間で約 1,500 ml の除水が行われたが、CVP に有意な変化は見られていない。これは 1,500 ml の除水を行ったにもかかわらず、循環血液量が変化していないことを示しており、この除水された水分は肺間質をはじめとする全身の間質より除去されたものと考えられた。図 10 右に示すように

CHDF 3 日間施行によって RI は著明に改善していた。これは humoral mediator 除去により肺胞細胞および肺毛細血管内皮細胞の透過性亢進を抑制し、かつ肺間質から除水を行うという CHDF による 2 つの有効性の相乗効果により肺におけるガス交換能が改善した結果と考えられた。このように CHDF は、呼吸不全合併症例に対して humoral mediator の除去だけでなく、肺間質からの水分の除去によって肺におけるガス交換

表2 重症急性膵炎に対する CHDF の有効性

1. humoral mediator の持続的除去
2. 水分・電解質をはじめとする homeostasis の管理・維持
3. 肺間質浮腫の除去による呼吸機能の改善
4. 腎不全合併時の代謝産物の除去
5. 余剰水分除去による十分な栄養管理

能を改善することも可能である。

5.4.3 栄養管理における CHDF の重要性

重症患者においては水分・電解質・酸塩基平衡などの homeostasis の管理とともに、栄養管理が極めて重要である。重症急性膵炎症例の栄養管理は、膵外分泌の抑制を目的に TPN により施行している。そして患者のエネルギー消費量を metabolic computer により測定し、TPN による投与カロリー量を決定している。腎不全合併症例においては輸液スペースの確保が困難なことも多いが、CHDF 施行により excess water の持続的な除去が可能で、消費エネルギーに見合うだけの十分なカロリーが投与可能となる。

6. 重症急性膵炎に対する CHDF の有効性のまとめ

表2に重症急性膵炎に対する CHDF の有効性をまとめた。まず第一に各種 humoral mediator の血中からの持続的除去が可能ながあげられる。TNF, IL-6, IL-8, 遊離顆粒球 elastase の clearance が良好で、3日間の施行において血中濃度が有意に低下することを図7, 8にすでに示した。また、これら体内で間断なく産生される humoral mediator を持続的にそして血管外に広く分布したものも除去可能であることも大きな特徴である。つぎに水分・電解質をはじめとする homeostasis の管理・維持が容易なこと、そして高率に合併する呼吸不全、腎不全に対して肺間質水分の除去による呼吸機能の改善、代謝産物の除去、excess water 除去による十分な栄養管理が CHDF の有効性としてあげられる。

7. 重症急性膵炎に対する CHDF の問題点

CHDF を施行する際の最も大きな問題点は、抗凝固剤の長期連続投与による出血傾向の出現である。しかし抗凝固剤として nafamostat mesilate を使用するようになり、出血性合併症はほとんど見られなくなった²⁶⁾。当科では抗凝固剤として nafamostat mesilate を用いた CHDF 施行症例のうち約10%に出血性合併

症を認めたが、すべて出血傾向を呈しやすい原疾患を持つ症例であり、抗凝固剤だけが出血の原因とは考えにくかった。また出血性合併症を認めた症例のほとんどで抗凝固剤の減量、または一時的な中止により CHDF は継続施行可能であり、出血により施行中止に至った症例は約3%のみであった²⁷⁾。実際我々の経験した重症急性膵炎17例は全例 nafamostat mesilate を抗凝固剤として使用し、1例も出血性合併症を発症していない。

その他の問題点としては、CHDF は24時間持続的に施行するため患者を長期間拘束する必要があることがあげられる。特に重症急性膵炎は意識障害を合併する症例が多く、安静を保つことが困難で、CHDF 施行の際ブラッドアクセスでトラブルを起こすことも多い。またアルコール依存症の患者では、禁断症状により大暴れることもあり、このような症例では CHDF を継続するため、ある程度の期間鎮静剤の投与が必要となる。

8. ま と め

重症急性膵炎は各種 humoral mediator が遠隔重要臓器の障害を引き起こし、多臓器不全へと進展する予後不良の疾患であり、発症早期から臓器不全対策を含めた集中治療を行う必要がある。CHDF は各種 humoral mediator の十分な除去が可能であり、この humoral mediator の除去を目的として重症急性膵炎の診断確定時より速やかに CHDF を開始すべきであると考えられる。さらに CHDF は humoral mediator の除去だけでなく、重症急性膵炎に合併しやすい腎、肺の臓器障害に対して、代謝産物の除去や水分・電解質・酸塩基平衡の管理、そして肺間質からの水分の除去による呼吸機能の改善などを介して効果を発揮する。このように重症急性膵炎に対しては発症時より CHDF を中心とした保存的療法をまず選択すべきである。それと同時に SDD により BT に起因した膵感染の予防に心掛けるべきである。しかし血液培養や局所の aspiration により感染性壊死性膵炎の診断がついたときには、いたずらに CHDF に固執せず、積極的に外科的処置、OPE を行うべきであることを忘れてはならない。

文 献

- 1) 山本正博, 斉藤洋一: 全国集計の面よりみた重症急性膵炎。胆と膵 9: 1669-1683, 1988

- 2) Gross V, Heinisch LA, Scholmerich J: Inflammatory mediators and cytokines—New aspects of the pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis? *Hepato-Gastroenterol* **40**: 522-530, 1993
- 3) Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* **20**: 864-874, 1992
- 4) 杉山 貢, 森脇義弘: SIRS と救急医学. 急性膵炎と SIRS. *救急医学* **20**: 1047-1050, 1996
- 5) 平澤博之, 菅井桂雄, 織田成人, 他: 重症急性膵炎と集中治療. 重症急性膵炎と血液浄化法. 集中治療 **9**: 528-536, 1997
- 6) Bradley EL, Allen K: A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* **161**: 19-25, 1991
- 7) Ratter DW, Legermate DA, Lee MJ, et al: Early surgical debridement of symptomatic pancreatic necrosis is beneficial irrespective of infection. *Am J Surg* **163**: 105-110, 1992
- 8) 松野正紀, 山内淳一郎, 武田和憲, 他: 重症急性膵炎—診断と治療の進歩. 重症急性膵炎の治療—インテンシブ・ケアと特殊療法. *消化器外科* **20**: 609-616, 1997
- 9) 西野隆義, 渡辺伸一郎: 重症急性膵炎—診断と治療の進歩. 急性膵炎の治療法の選択と初療. *消化器外科* **20**: 601-608, 1997
- 10) 松田兼一, 北村伸哉, 平澤博之: 急性血液浄化法の実際. 重症急性膵炎と血液浄化法. 集中治療 **5**: 1067-1078, 1993
- 11) 麦田法文, 岡本和文, 小川道雄: 外科領域における血液浄化法の進歩. 重症急性膵炎と血液浄化法. *外科治療* **72**: 281-286, 1995
- 12) Grewal HP, Din AM, Gaber L, et al: Amelioration of the physiologic and biochemical changes of acute pancreatitis using an anti-TNF- α polyclonal antibody. *Am J Surg* **167**: 214-219, 1994
- 13) Norman JG, Franz MG, Fink GS, et al: Decreased mortality of severe acute pancreatitis after proximal cytokine blockade. *Ann Surg* **221**: 625-634, 1995
- 14) Paaajanen H, Laato M, Jaakkola M, et al: Serum tumour necrosis factor compared with C-reactive protein in the early assessment of severity of acute pancreatitis. *Br J Surg* **82**: 271-273, 1995
- 15) Pezzilli R, Billi P, Miniero R, et al: Serum interleukin-6, interleukin-8, and β 2-microglobulin in early assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with serum C-reactive protein. *Dig Dis Sci* **40**: 2341-2348, 1995
- 16) Luiten EJT, Hop WCJ, Lange JF, et al: Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* **222**: 57-65, 1995
- 17) Bradley EL: A fifteen year experience with open drainage for infected pancreatic necrosis. *Surg Gynecol Obstet* **177**: 215-222, 1993
- 18) 平澤博之, 菅井桂雄, 織田成人, 他: サイトカインからみた周術期管理. 高サイトカイン血症対策としての血液浄化法. *臨床外科* **52**: 629-634, 1997
- 19) 松田兼一, 織田成人, 平澤博之: SIRS と救急医学. SIRS 対策としての持続的血液濾過透析 (CHDF). *救急医学* **20**: 1105-1109, 1996
- 20) Bagby GJ, Plessala KJ, Willson LA, et al: Divergent efficacy of antibody to tumor necrosis factor- α in intravascular and peritonitis models of sepsis. *J Infect Dis* **163**: 83-88, 1991
- 21) 平澤博之, 織田成人, 松田兼一: 急性血液浄化法とサイトカイン. *臨床透析* **12**: 685-689, 1996
- 22) 平澤博之, 菅井桂雄, 織田成人, 他: CHDF の理論と実際. なぜ持続的血液浄化法なのか, なぜ CHDF なのか. 集中治療 **8**: 1213-1220, 1996
- 23) 平澤博之, 河邊統一, 貞広智仁: 急性血液浄化法の実際. 持続的血液濾過透析. 集中治療 **5**: 549-556, 1993
- 24) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄, 他: 急性血液浄化法の実際. 多臓器不全に対する血液浄化法. 集中治療 **6**: 313-321, 1994
- 25) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄: 多臓器不全 (MOF) と血液浄化法. *Medicina* **30**: 872-877, 1993
- 26) Sugai T, Hirasawa H, Ohtake Y, et al: Nafamostat mesilate is the first choice anticoagulant for continuous renal replacement therapy. *Blood Purif* **13**: 388, 1995
- 27) 松田兼一, 平澤博之, 平野 剛: CHDF の理論と実際. 抗凝固剤. 集中治療 **9**: 215-220, 1997