

総 説

重症急性膵炎におけるエンドトキシン吸着療法

古屋 智規*・稲葉 英夫**・浅沼 義博*

*秋田大学医学部第一外科, **同救急医学講座

Endotoxin Elimination Therapy for Severe Acute Pancreatitis

Tomoki Furuya*, Hideo Inaba** and Yoshihiro Asanuma*

*First Department of Surgery and **Department of Emergency Medicine, Akita University School of Medicine

Summary The effectiveness of endotoxin elimination therapy (PMX therapy) for sepsis including severe acute pancreatitis was evaluated. Clinical signs such as blood pressure, catecholamine requirement and body temperature of 9 patients with septic shock and/or severe sepsis were analyzed before and after PMX therapy. Of the 9 patients, 5 underwent complete removal of the infection focus before PMX therapy, and 4 did after PMX therapy. After PMX therapy, blood pressure was elevated and catecholamine administration to 8 patients could be decreased, and 6 patients survived (survival rate: 67%). In 2 patients with pancreatic infection, parameters such as blood pressure, body temperature and serum endotoxin level were improved after PMX therapy, and infected lesions were completely removed safely. Although drainage should be performed as soon as possible after infection in patients with severe pancreatitis, we often hesitate to do so because of the poor conditions in the acute period with multiple organ failure and/or septic shock status, or difficultly in diagnosing infection. In such situations, PMX therapy is quite a useful tool for secondary pancreatic infection as a bridge until the operation, or for perioperative endotoxemia.

Key words: severe acute pancreatitis, endotoxin elimination therapy, secondary pancreatic infection, sepsis, endotoxin shock

1. はじめに

重症急性膵炎の晩期合併症としては膵膿瘍、感染性仮性嚢胞などの膵感染症が最も重要であるが¹⁾、もし外科的ドレナージのタイミングを失すれば、敗血症性ショックに陥り、その予後は極めて不良となる。近年敗血症性ショックに対するポリミキシン固定化カラム(以下PMXと略す)による血液灌流療法の有用性が報告され^{2~4)}、感染を伴う重症急性膵炎においても、PMX治療の有用性が期待される。本稿では、まず消化器外科領域におけるPMX治療の臨床的意義について概説し、次に、重症急性膵炎、とくに続発する膵感染症におけるPMX治療の臨床的意義について詳述する。

2. PMX 施行自験例の概要

2.1 対象と方法

当科において、PMX治療を行い、かつ感染巣に対し根治術を施行し得た9例を呈示する(表1)。全例

が、SIRSの診断基準⁵⁾を満たし、エンドトキシン(以下Etと略す)血症またはグラム陰性菌感染症を伴い、昇圧剤を必要とする敗血症性ショックの状態であった。また、その他の血液浄化療法としてCHDF、CHF、血漿交換などが行われた。

PMXの治療方法は、トレミキシン[®](東レ・メディカル株式会社製)を用い、直接血液灌流法で行い、血流量100~120 ml/分で2ないし3時間施行した。抗凝固剤はメシル酸ナファモスタット(30~40 mg/h)を用いた。

2.2 成績(表1)

9例中7例で血圧上昇またはカテコラミン投与量の減量ないし中止が可能となり、8例で体温などのSIRS指標の改善が得られた(表1)。救命率は67%(9例中6例)であった。感染巣に対する根治術を行う前にPMX治療を施行した症例と根治術後に施行した症例に分けて成績を評価すると、術前PMX施行例ではよりAPACHE II score⁶⁾が高く、多くの不全臓器を合併していた。図1に各指標の代表として体

表1 PMX 症例の内訳(秋田大学第一外科, 1996年7月~1997年7月)

症例	年齢	性別	原疾患	術式	APACHE II	不全臓器	その他の血液浄化療法	PMX 治療による		転帰
								血圧上昇またはカテコラミン減量	体温の改善	
術前 PMX										
1. SH	89	男	上腸間膜動脈閉塞症	小腸大量, 右側結腸切除	23	腎, 肺	CHDF	なし	なし	死
2. IT	38	男	重症急性膵炎, 膵膿瘍	膿瘍ドレナージ	23	腎, 肺, 肝, DIC	CHDF, PE	あり	あり	死
3. II	72	女	上腸間膜動脈閉塞症	小腸大量, 右側結腸切除	21	腎, 肺	CHDF	あり	あり	死
4. NM	70	女	急性閉塞性化膿性胆管炎, 肝門部胆管癌	PTBD	24	肝, DIC	CHF	あり	あり	生
5. OK	42	男	重症急性膵炎	仮性嚢胞ドレナージ, 幽門側胃切除, 胆摘胆管切開 T チューブ挿入	11			あり	あり	生
術後 PMX										
6. PK	66	女	胆汁性腹膜炎	腹腔内ドレナージ	12	肝	CHF	あり	あり	生
7. WH	72	女	小腸穿孔, 汎発性腹膜炎	空腸瘻, 腹腔ドレナージ	14		CHF	あり	あり	生
8. WS	68	男	上腸間膜動脈閉塞症	小腸大量, 右側結腸切除	22	肺	CHF	なし	あり	生
9. KT	57	男	下腸間膜動脈塞栓症, 直腸壊死	S 状結腸切除	16	腎, 肺	CHDF	あり	あり	生

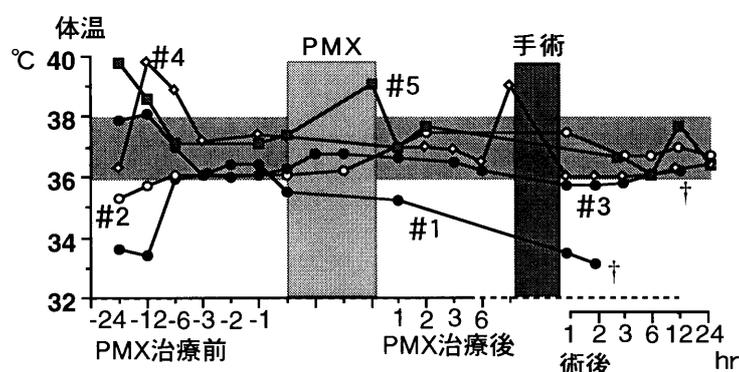


図1 PMX 治療前後, 周術期における体温の推移 (術前 PMX 施行例)

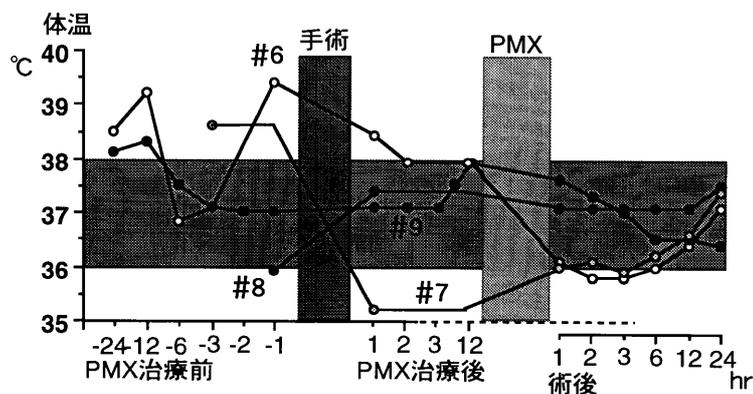


図2 PMX 治療前後, 周術期における体温の推移 (術後 PMX 施行例)

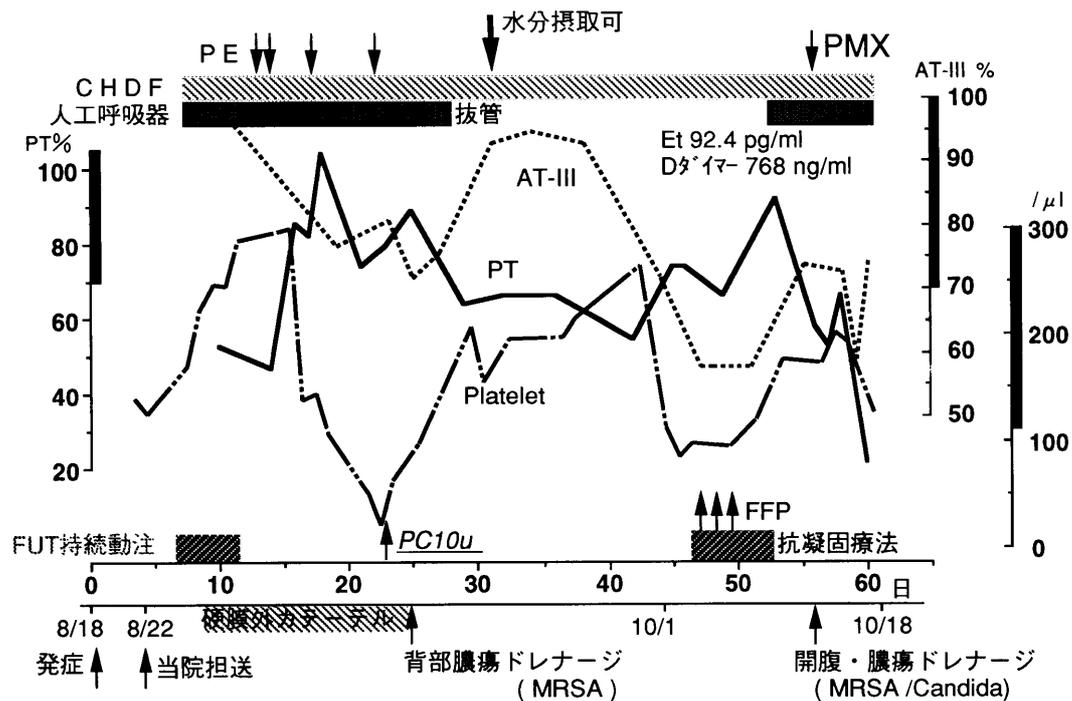


図 3a 症例 2 の臨床経過 (凝固系指標の推移)

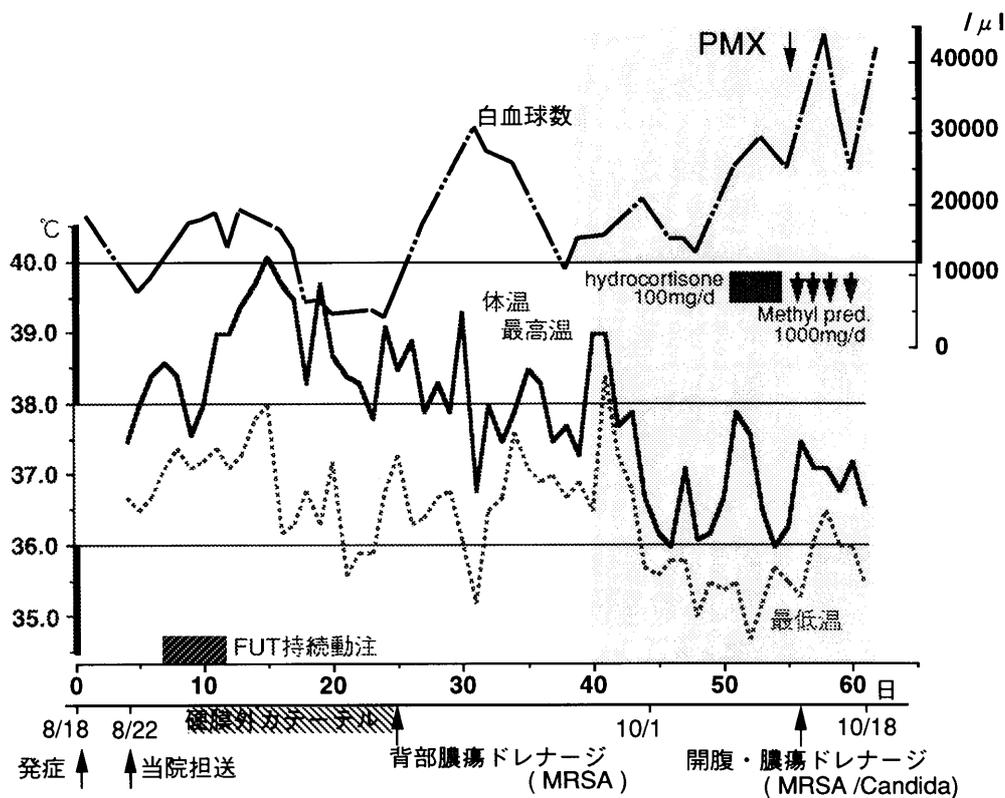


図 3b 症例 2 の臨床経過 (体温, 白血球数の推移)

温の推移を示すが、死亡例3例のうち、症例1では低体温はPMX治療で改善されずに開腹し、術後さらに悪化して死亡、症例3は38°Cの発熱はPMX治療後出現しなかったが、術後は低体温となって死亡した。一方、症例2, 4, 5では発熱ないし低体温がPMX治療、さらにはそれに引き続く手術により改善している。術後PMX治療例は全例生存しているが、症例8は術前の低体温が手術とそれに引き続くPMX治療で改善、症例7は術前の発熱と術後の低体温、症例6, 9は術前後の発熱がその後のPMX治療で改善し全例生存した(図2)。

3. 重症急性膵炎におけるPMX施行例

表1に示した9例のうち、重症急性膵炎の2例(症例2, 5)について詳述する。

3.1 症例2(図3ab)

I. T., 38歳, 男性。アルコールによる重症急性膵炎で腎不全となり、第5病日に当院に担送された。腹部は膨隆し、Cullen及びGrey-Turner徴候を認めた。入院時Hb 9.3 g/dl, 白血球数 17,800/ μ l, 血小板数 11.4万/ μ l, PT 58.2%, T. Bil 4.3 mg/dl, BUN 75 mg/dl, Ca 3.2 mg/dlで、腹部造影CTでは両側胸水と内部不均一な膵全体の腫大を認め、Grade Vと判定⁷⁾(図4a), APACHE II score 13点, Ranson score⁸⁾は6点であった。持続的血液濾過透析を開始するとともに(死亡時まで継続), 胃十二指腸動脈, 脾動脈に挿管し, 膵酵素阻害剤持続動注療法⁹⁾を7日間施行, 呼吸不全に対して人工呼吸器を装着, 更に肝内胆汁うっ滞性肝不全(T. Bil 20.9 mg/dl)に対して緩徐式血漿交換(新鮮凍結血漿5L×4回)を施行した。硬膜外カテーテルによる背部膿瘍のドレナ

ージの後, 病態は改善し, 第33病日で人工呼吸器を離脱, 経口摂取可能になったが, 第40病日前後を境に血小板数7.4万/ μ l, PT 54%, AT-III 58%と再び低下した(図3a)。体温も37°C台まで改善, 白血球数は30,300/ μ lから10,300/ μ lまで改善した。しかし,



図4a 症例2の入院時造影CT



図4b 症例2の手術直前造影CT

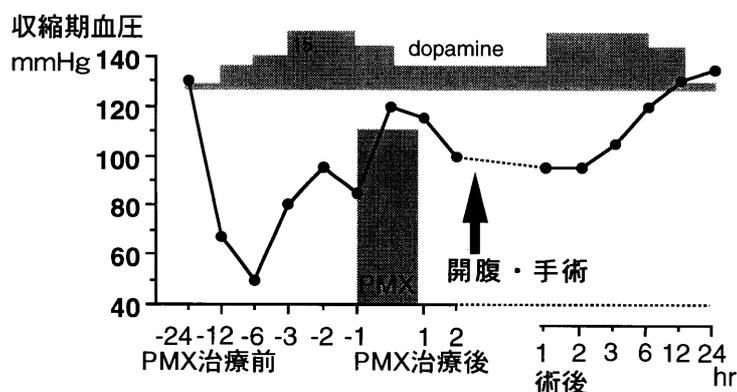


図5 症例2の収縮期血圧とカテコールアミン使用量の推移

第38病日(手術前19日)より再び上昇に転じ(第38病日:14,700→手術直前:43,200/ μ l),体温は一時的に39°Cに上昇後,むしろ36°Cに低下した(図3b).第57病日早朝に血圧30 mmHgまで低下し,ショック状態になった.ドーパミン投与後も血圧は安定せず80 mmHg前後で推移したため,敗血症性ショックと診断し,PMX治療を開始した.PMX治療前の,Et値(トキシカラー法)は92.4 pg/mlであった.PMX治療により,血圧の上昇が見られ,ドーパミン投与量は15 μ g/kg/分から8 μ g/kg/分まで減量できた(図5).血圧の安定後ただちに腹部CTを施行し,膵周囲の広範な内部不均一領域の存在から膵膿瘍と診断して(図4b)開腹ドレナージ術を施行した.開腹所見では膵周囲に壊死物質と褐色泥状の膿を含んだ膿

瘍があり,その範囲は膵頭部側は上行結腸背側から右腎周囲を回って骨盤腔まで,膵体部側は小腸間膜内へ,膵尾側側は脾門部から左腎腹側および下極にまで達していた.膿培養ではMRSA陽性であった.術直後の経過は順調であったが(図5),blood accessに関連して左総腸骨静脈に血栓を形成し,そのため肺血栓塞栓を併発し術後5日目に失った.

3.2 症例5(図6)

K.O.,42歳,男性.アルコールによる重症急性膵炎で近医に入院し保存的治療を行なったが,増悪軽快を繰り返し,第67病日より吐血,膵仮性嚢胞の胃内穿破,嚢胞内出血と診断,第106病日に当院に紹介された.ただちに左右胃動脈より選択的に経動脈塞栓療法を施行したが止血されず,一時出血性ショックを呈

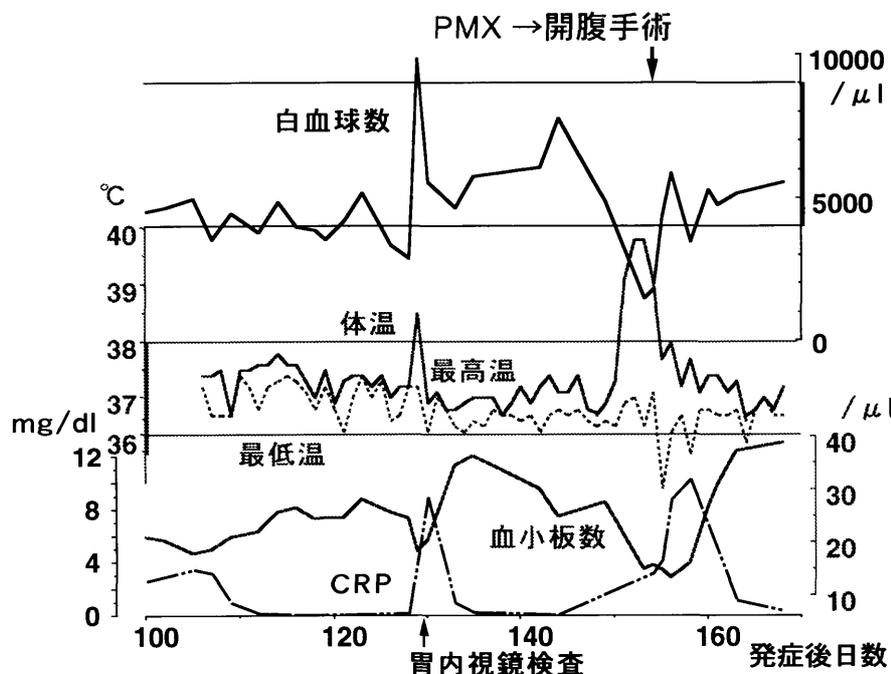


図6 症例5の臨床経過

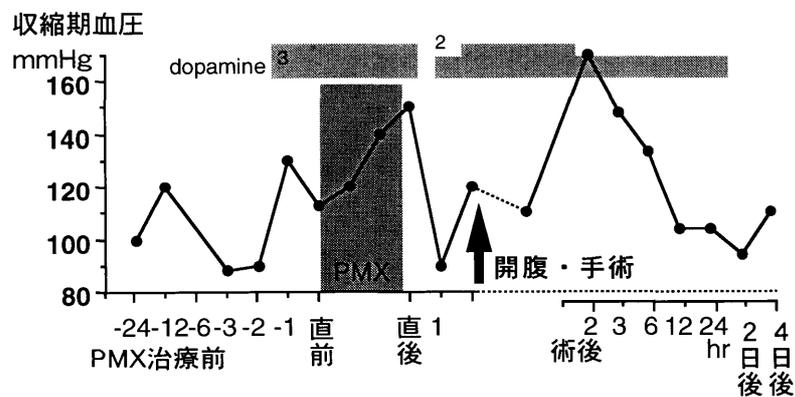


図7 症例5の収縮期血圧とカテコールアミン使用量の推移

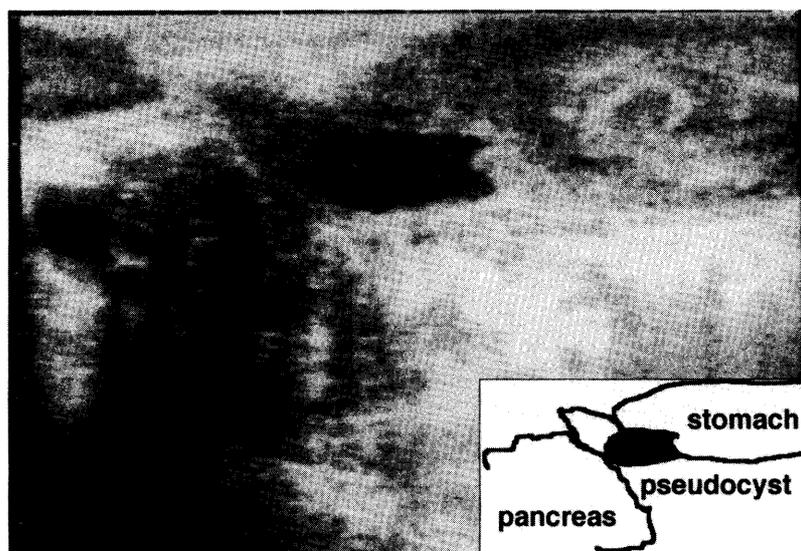


図8 症例5の術中超音波所見

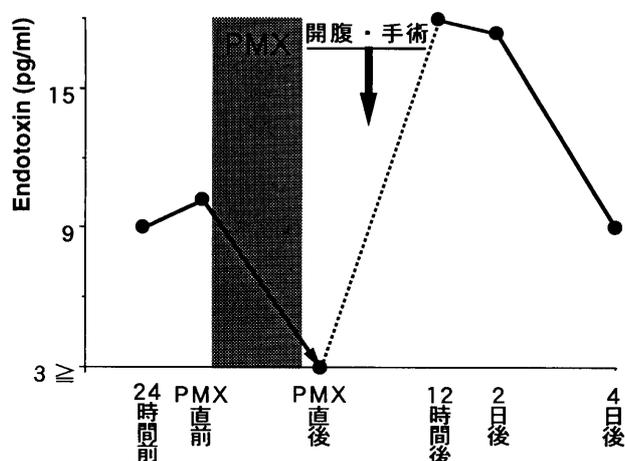


図9 症例5のPMX治療前後、周術期におけるEt値の推移

した。膵の炎症が残存していることが一因と考え、膵酵素阻害剤持続動注療法を行ったところ出血は見られなくなった。その後、第128病日に胃内視鏡検査を行ったところ、明らかな瘻孔は見い出せなかったが、胃壁全体の浮腫と前庭部内腔の狭窄を認め、検査後一過性の膵炎の増悪を認めた(図6)。第151病日より、高熱が出現し、白血球数は減少、次第に血圧が低下したため敗血症性ショックと診断しドーパミンの投与を開始するとともに、PMX療法を施行したところ、すみやかに血圧の上昇が得られた(図7)。PMX治療後ただちに開腹したところ、胃前庭部の著明な壁肥厚があり同部に一致して術中エコーで後壁内から膵前面に連続する嚢胞を認め(図8)、幽門側胃切除を施行するとともに、この嚢胞を体外へとドレナージし、胆摘、胆管切開、Tチューブドレナージを併施した。切除標本では胃漿膜外から胃壁内にかけて嚢胞形成を認

め、これが胃壁に穿通していた。術後、発熱などのSIRS指標は改善、カテコールアミンも術後3日目に中止し、その後経口摂取を開始した。Et(トキシカラ法)の推移をみると、PMX治療により著明に減少し、術後は再び高値を呈するもののその後は次第に低下している(図9)。

4. 考 察

4.1 PMX療法について

Etはグラム陰性菌の細胞壁を構成する物質で、種々の細胞を刺激して各種サイトカインを産生させ、これらを介してショックをはじめとした重篤な病態を惹起させる¹⁰⁾。PMXはポリミキシンBを固定化したEt吸着剤であり²⁾、Etを血漿中から特異的に吸着・除去でき、1カラムでの吸着量は1.1 μ gと推定されている¹¹⁾。近年、重症敗血症においてSIRS指標などの症状や異常値が改善するなどの有効性が報告されるようになった^{2~4)}。

PMXの治療方法は、直接血液灌流法で行い、抗凝固剤はメシル酸ナファモスタットを用いることにより、簡便でかつ、DICなどの重篤な状態においても比較的 safely 施行出来る。更にPMX治療は健康保険の適応治療であり、2個を限度として算定が可能であるが、価格が37万円と高価なこと、正確なEt濃度の簡便な測定が困難である¹²⁾などその適応基準の判断が難しいといった問題がある。反面、ショックという一刻を争う状況の中なかでは、多臓器不全に陥る前の早期に開始することが望ましく¹³⁾、感染巣の発見、治療に全力を上げるのは勿論のこと、Etの関与を疑った

場合には、臨床経過、SIRS 指標等を参考に PMX 治療を考慮すべきである。

当科症例の検討では、9 例中 7 例で血圧上昇またはカテコラミン投与量の減量ないし中止が可能となり、体温などの SIRS 指標の改善が得られ、救命率は 67% (9 例中 6 例) であり、PMX 治療の有効性を示唆する成績といえる。

術前 PMX 施行例ではより APACHE II スコアが高く、多くの不全臓器を合併し、PMX 治療を開始した時点では開腹手術に耐えうる循環動態になく、救命が困難であったと考えられる。しかし、死亡例のうち 2 例では PMX 治療の効果がみられ、根治術を施行し得たことから、術前のいわゆる bridging use としての PMX 治療の有用性も示唆される。

一方、生存例である症例 5 では、重症度のより少ない早期の対応が、また、症例 4 は低侵襲である PTBD の成功が救命できた理由と考えられる。PMX 治療はあくまで感染巣そのものに対する治療ではなく、敗血症の原因となり得る感染巣の早期治療あるいは効果的治療がなされなくては救命にはつながらないことを裏付ける結果であろう。

術後 PMX 治療例は全例生存したが、これらは術後、体温などの SIRS 指標、循環動態の増悪や重篤な状態の持続、あるいは術前の悪条件を考慮して、PMX 治療を行ない、改善した。この場合の PMX 治療の意義は、敗血症の病巣を除いた後、引き続き血内をはじめとした体内に遺残したり、あるいは spill over した Et を除去し、引き続き起こり得る多臓器不全への悪循環を断ち切ることにあると思われる。

4.2 重症急性膵炎における PMX 治療の意義

近年、重症急性膵炎は、各種血液浄化療法を含めた初期の集中治療により、発症後 2 週間以内の早期死亡率は減少する一方、晩期の死亡例が増加し、その主な死因は敗血症であるとされる¹⁾。また、急性膵炎の死亡原因の 80% は膵感染症によるものとの報告があり¹⁴⁾、膵感染から敗血症、多臓器不全へと伸展するものと思われる。膵感染症は、感染性膵壊死と、膵膿瘍あるいは感染性仮性嚢胞に大別され¹⁵⁾、両者は management や治療成績が大きく異なるが、感染合併後に可及的速やかに、ドレナージをはじめとした外科的治療を行なうことが救命につながると思われる。しかし、重症急性膵炎は、膵炎そのものが非感染性 SIRS の代表的疾患⁵⁾とも言われ、感染の診断が非常に困難である。また、とくに膵炎急性期は壊死部と健常部の

境界が不鮮明、炎症のため出血のコントロールに難渋するなどの手術の技術的困難さに加え、しばしば多臓器不全の状態にあるため、武田らは手術の時期はなるべく遅いほうがよいと述べている¹⁶⁾。

PMX 治療を施行した重症急性膵炎自験例のうち、症例 2 では、retrospective にみれば白血球数をはじめとした SIRS 指標や凝固系因子などが、第 40 病日より増悪していたにも関わらずその後 2 週間以上にわたって膵感染症を診断し得なかった。US などの画像診断や、血液培養などの細菌学的検査で診断が得られなかったことが主因であるが、より早期に膵感染症と診断し手術すべきであったと反省している。しかしながら、敗血症性ショック後には PMX 治療により血圧も安定し、十分なドレナージ手術を施行し得た。重症急性膵炎においても PMX 治療が有用であることを示す貴重な経験であった。一方、症例 5 は、切除標本所見および胃切除後の臨床所見の改善から、胃後壁と膵前面の間に形成された仮性嚢胞が胃内腔と膵管との交通を形成するに至り、胃液の仮性嚢胞、膵管内逆流が膵液の活性化を促し、膵炎の増悪、嚢胞内出血、感染性仮性嚢胞をきたしたものと考えている。さらには、PMX 治療前後での Et の推移、血圧など循環動態や SIRS 指標の改善から、重症急性膵炎における PMX 治療の有用性を裏付けるものとして興味深い。

5. おわりに

重症急性膵炎に続発する膵感染症では的確な診断により、緊急手術すなわち感染巣の除去の時期を逸しないことが第一である。しかし、既に敗血症性ショックにある場合や膵炎急性期、感染が確定的ではない場合などあえて手術に踏み切れない状況も多く、こういった場合には Et が病態に深く関与していると考えられる。PMX 治療は、手術までの bridging use として、あるいはドレナージ前後の Et 血症そのものの治療として極めて有効な治療法である。

文 献

- 1) 松野正紀, 他: 特定疾患治療研究事業の対象疾患 (重症急性膵炎) 全国集計. 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班 平成 7 年度研究報告書 (班長 松野正紀) 1996, 20-26
- 2) Hanasawa K, Tani T, Kodama K: New approach to endotoxic and septic shock by means of polymyxin B immobilized fiber. Surg Gynecol Obstet 168: 323-331, 1989
- 3) 小玉正智, 谷 徹, 前川和彦, 他: 重症敗血症に対する流血中エンドトキシン除去治療—ポリミキシン固定化カラム

- による血液灌流療法一. 日外会誌 **96**: 277-285, 1995
- 4) Aoki H, Kodama M, Tani T: Treatment of sepsis by extracorporeal elimination of endotoxin using polymyxin B-immobilized fiber. *Am J Surg* **197**: 412-417, 1994
 - 5) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al: 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
 - 6) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* **13**: 818-829, 1985
 - 7) 水本龍二, 大藤正雄, 高田忠敬, 他: 急性膵炎の診断基準・重症度判定基準の再検討 (画像診断の評価も含めて). 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班 平成2年度報告
 - 8) Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF, et al: Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* **139**: 69-81, 1974
 - 9) Takeda K, Matsuno S, Sunamura M, Kakugawa Y: Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotics in acute necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* **117**: 394-398, 1996
 - 10) Michie HR, Maogue KR, Spriggs DR, et al: Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *New Engl J Med* **318**: 1481-1486, 1988
 - 11) 谷 徹, 花沢一芳, 林 國瑞, 他: エンドトキシン吸着法. *外科治療* **72**: 302-308, 1995
 - 12) Inada K, Endo S, Takahashi K, et al: Establishment of a new perchloric acid treatment method to allow determination of the total endotoxin content in human plasma by the limulus test and clinical application. *Microbiol Immunol* **35**: 305-314, 1991
 - 13) 今泉 均, 川股知之, 佐藤公一, 他: エンドトキシン吸着療法の適応と問題点. *薬理と臨床* **5**: 1071-1074, 1995
 - 14) Lumsden A, Bradley III EL: Secondary pancreatic infections. *Surg Gynecol Obstet* **170**: 459-467, 1990
 - 15) Bradley III EL: A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* **128**: 586-590, 1993
 - 16) 武田和憲, 小針雅男, 砂村真琴, 松野正紀: 急性壊死性膵炎に対する外科的治療; Necrosectomy および open drainage. *消化器外科* **16**: 325-339, 1993