

## 総 説

## 重症急性膵炎に対するアフェレシス

中 永 士 師 明

秋田大学大学院医学系研究科医学専攻病態制御医学系救急・集中治療医学講座

## Plasmapheresis in Patients with Severe Acute Pancreatitis

Hajime Nakae

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Akita University Graduate School of Medicine

**Summary** The severity of acute pancreatitis is related to the magnitude of endothelial hyperpermeability caused by excessive humoral mediators. Therefore, the therapeutic approach for severe acute pancreatitis is to control the excessive humoral mediators. Apheresis is considered to be one of the approaches. Continuous hemodiafiltration using a cytokine-adsorbing hemofilter, such as polymethylmethacrylate or acrylonitrile/sodium methallylsulfonate is recommended as a first choice. Plasma exchange is more efficient to remove albumin-bound mediators aggressively. Selective plasma exchange is performed using a selective membrane plasma separator (pore size of 0.01 in EvacurePlus EC-2A and 0.03  $\mu\text{m}$  in EC-4A). These membranes can selectively remove low- or intermediate-molecular-weight albumin-bound substances. In addition, coagulation factors are preserved. Furthermore, we devised a method of plasma filtration with dialysis (PDF), in which selective plasma exchange is performed using EC-2A or EC-4A while the dialysate flows outside the hollow fibers. In short, PDF therapy is a feasible modality for the treatment of severe acute pancreatitis.

**Key words**: pancreatitis, severity, albumin, selective plasma exchange, hemodiafiltration

## 1. はじめに

重症急性膵炎は多臓器障害や重症感染症など致命的な合併症を併発し、予後不良となる危険性がある。そのため、集学的な治療を要する疾患の一つである。ここでは、アフェレシス療法を中心に重症急性膵炎について病態と治療について解説する。

## 2. 重症急性膵炎の診断基準と病態

急性膵炎診療ガイドライン 2015 (第4版) では、世界的な動向に合わせて、膵酵素の測定は血中リパーゼが第一推奨に、血中アミラーゼが相補的に推奨されている (表1)<sup>1)</sup>。重症度の判定には、単一の検査結果を用いるものと多因子を組み合わせてスコアリングシステムとして用いるものがある。臨床兆候 (ショック、意識障害、全身性炎症反応症候群: SIRS, イレウスなど)、CRP, IL-6, 肥満などが単独で重症もしくは重症化を予知しうる事が知られている。また、ヘマトクリット値、ホスホリパーゼ A2, プロカルチニンなどが重症化因子となりうる可能性が示唆されている。

重症度スコアによる重症度判定に関しては、Ranson スコア, Glasgow スコア, APACHE II スコアなどが普及している。日本では厚生労働省急性膵炎重症度判定基準 (2008) が活用されている (表2)<sup>1)</sup>。

重症度判定基準に SIRS が含まれているように重症膵炎は SIRS を惹起する病態である。重症化にはサイトカインをはじめとする様々な humoral mediator が直接的または間接的に末梢の組織障害を引き起こすことにより、さらに重要臓器の機能障害から臓器不全へと病態が進展していく。われわれもこれまでに重症急性膵炎においてサイトカイン、接着分子、細胞外マトリックスである MMP-1 など様々な humoral mediator が病態形成に関与することを報告してきた<sup>2-5)</sup>。それらの humoral mediator は重症度が高くなるにつれて血中濃度が高くなっていた。また、多臓器不全合併群、死亡群では有意に高値を示していた (表3)。

重症急性膵炎では過剰な humoral mediator の産生によって、血管透過性が著しく亢進する。循環血漿量は減少し、循環動態維持のために大量の細胞外液補充液の投与が必要となる。そのため、重症急性膵炎は abdominal burn といわれることがあり、腹圧も亢進

し、Abdominal compartment syndrome (ACS) をきたす<sup>6)</sup>。その結果、腹腔内臓器が圧迫され、腸管虚血や腎不全を併発する。腸管虚血は腸管粘膜のバリアー機能を低下させ、感染壊死の危険性が増大する。近年、ACSの重症性が認識されるようになり、急性膵炎診療ガイドライン 2015 においても ACS の診断と対処について新たに記載されている。

したがって、重症急性膵炎の治療も SIRS 対策として、可及的速やかに humoral mediator を効率よく除去できるアフェレシス療法を選択する必要がある。

表1 急性膵炎の診断基準 (文献1) 一部改変)

1. 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある
2. 血中または尿中に膵酵素の上昇がある
3. 超音波, CT または MRI で膵に急性膵炎に伴う異常所見がある

上記3項目中2項目を満たし、他の膵疾患および急性腹症を除外したものを急性膵炎と診断する。ただし、慢性膵炎の急性増悪は急性膵炎に含める。

膵酵素は膵特異性の高いもの(膵アミラーゼ, リパーゼなど)を測定することが望ましい。

・急性膵炎の診断に対する血中リパーゼの測定  
 ・血中リパーゼの測定が困難な場合: 血中アミラーゼ(膵アミラーゼ)測定  
 (推奨度1, エビデンスレベルB)

### 3. 重症急性膵炎に対するアフェレシス療法

重症急性膵炎では厳密な呼吸・循環管理が必要であり、中心静脈路を確保するとともに、バイタルサインだけではなく、酸素飽和度、酸塩基平衡、電解質など

表2 急性膵炎の重症度判定基準 (文献1) 一部改変)

A. 予後因子 (各1点)				
1. BE ≤ -3 mEq/L またはショック (sBP ≤ 80 mmHg)				
2. PaO <sub>2</sub> ≤ 60 mmHg (room air) または呼吸不全 (人工呼吸管理が必要)				
3. BUN ≥ 40 mg/dL (または Cr ≥ 2 mg/dL) または乏尿 (1日尿量 ≤ 400 mL)				
4. LDH ≥ 基準値上限の2倍				
5. 血小板数 ≤ 10 万/mm <sup>3</sup>				
6. 総 Ca ≤ 7.5 mg/dL				
7. CRP ≥ 15 mg/dL				
8. SIRS 診断基準における陽性項目数 ≥ 3				
9. 年齢 ≥ 70 歳				
B. 造影 CT Grade				
	膵外進展度	前腎傍腔	結腸間膜根部	腎下極以遠
膵造影不良域				
膵周囲のみ、あるいは各区域に局限		Grade 1	Grade 1	Grade 2
2つの区域にかかる		Grade 1	Grade 2	Grade 3
2つの区域全体、あるいはそれ以上		Grade 2	Grade 3	Grade 3

重症の判定: 予後因子3点以上, 造影CT Grade 2以上.

表3 急性膵炎におけるサイトカイン値 (文献4) 改変)

	Group A (n=5)	Group B (n=9)	Group C (n=11)
TNF-α (pg/mL)	30.5 ± 16.8	72.5 ± 33.7	144.7 ± 92.4*
IL-1β (pg/mL)	1.4 ± 3.9	1.6 ± 4.6	3.9 ± 11.0*
IL-6 (pg/mL)	42.0 ± 55.1	89.8 ± 72.6	2,480.1 ± 1,988.0*
sTNF-RI (ng/mL)	0.4 ± 0.5	0.5 ± 0.5	0.8 ± 1.2*
sTNF-RII (ng/mL)	1.9 ± 2.4	3.2 ± 2.8	5.4 ± 3.1*
IL-1ra (pg/mL)	3.2 ± 9.4	6.8 ± 7.6	12.4 ± 10.1*
IL-4 (pg/mL)	1.7 ± 2.0	11.6 ± 8.9	11.6 ± 8.9*
IL-10 (pg/mL)	26.4 ± 20.0	522.0 ± 284.1	522.0 ± 284.1*

	MODS(-) (n=13)	MODS(+) (n=12)	生存群 (n=17)	死亡群 (n=8)
TNF-α (pg/mL)	54.4 ± 34.3	140.8 ± 89.2*	69.8 ± 51.6	151.2 ± 99.7*
IL-1β (pg/mL)	1.0 ± 3.6	3.4 ± 8.9*	1.3 ± 3.8	4.8 ± 6.6*
IL-6 (pg/mL)	72.1 ± 66.2	2,106.2 ± 1,786.0*	108.3 ± 166.7	2,401.2 ± 2,003.4*
sTNF-RI (ng/mL)	0.4 ± 0.6	0.7 ± 1.1*	0.4 ± 0.7	0.9 ± 1.0*
sTNF-RII (ng/mL)	2.2 ± 3.0	5.1 ± 2.8*	2.4 ± 2.8	6.8 ± 3.1*
IL-1ra (pg/mL)	2.0 ± 3.1	9.9 ± 8.3*	2.4 ± 3.4	11.4 ± 8.0*
IL-4 (pg/mL)	1.9 ± 2.2	10.6 ± 7.9*	2.1 ± 2.4	10.9 ± 6.8*
IL-10 (pg/mL)	19.6 ± 38.1	502.3 ± 277.6*	28.6 ± 40.0	543.7 ± 268.7*

Group A, RANSON score 1-2; Group B, RANSON score 3-5; Group C, RANSON score 6 or more.

MODS: multiple organ dysfunction syndrome.

\* P < 0.05.

をモニタリングし、呼吸・循環の維持、酸塩基平衡・電解質バランスの補正に努める。診療ガイドラインでは血液浄化療法に関して、「十分な初期輸液にもかかわらず、循環動態が安定せず、利尿の得られない重症例やACS合併例に対しては、持続的血液濾過（CHD）/持続的血液濾過透析（CHDF）の導入を導入すべきである：推奨度1，エビデンスレベルC」とある。実際にサイトカインを除去するには、血液透析よりはCHFの方が有効である。われわれは重症急性膵炎5例に対して、CHDFを施行し、血中アミラーゼ値が施行により減少することを報告した（図1）<sup>7)</sup>。IL-6な

どのサイトカイン除去には吸着能に優れた血液濾過膜を選択するのも一法である。施行時間との兼ね合いとなるが、ポリメチルメタクリレート（PMMA）膜やAN69ST膜（アクリロニトリル/メタリルスルホン酸ナトリウム共重合体）などが推奨される<sup>8,9)</sup>。一方、サイトカインは血中アルブミンと結合しているため、高分子量物質を確実に除去するためには血漿交換（PE）の方が有効である（図2）。高脂血症を伴う膵炎において速やかな中性脂肪の低下や臨床症状の改善が報告されているが、残念ながら、質の高いエビデンスがないため、ガイドラインでPEを推奨するには至っていない<sup>10,11)</sup>。ただし、早期にアフェレシス療法を行うことで、水分バランス管理が容易となり、早期からの栄養管理も容易に進む。

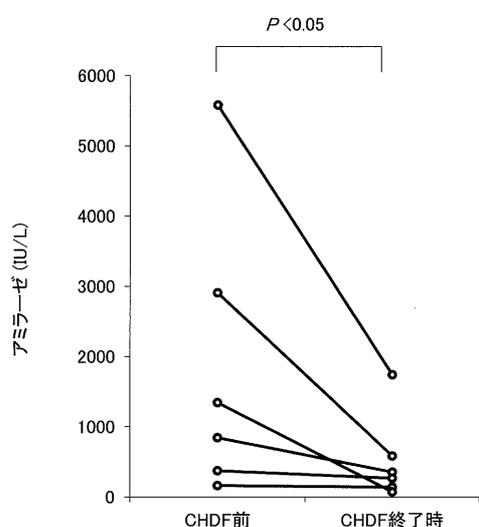


図1 持続的血液濾過透析（CHDF）施行前後の血中アミラーゼ値（文献7）一部改変

CHDF 施行前後で血中アミラーゼ値は有意に低下している。施行前の値が高いほど減少率も大きい傾向がある。

#### 4. plasma filtration with dialysis (PDF) 療法

PEでは、低分子から高分子まで非選択的に全て除去交換できるが、膜孔が大きいため、フィブリノゲン、肝細胞成長因子、種々のホルモン、インスリンなど生体にとって必要なものまで除去されてしまうという短所がある。そこで、われわれはフィブリノゲンなどの凝固因子は保持しながら、humoral mediatorを除去できればよいとの考えから選択的PE（sPE）を施行している。sPEでは、エバキュアープラス（EC-2A, EC-4A：川澄化学工業）というエチレンビニルアルコール共重合体を素材とした膜型血漿分離器を用いてPEを行う。通常の血漿分離器のpore sizeが0.2~0.3 μmに対して、EC-2Aのpore sizeは0.01 μmと小さ

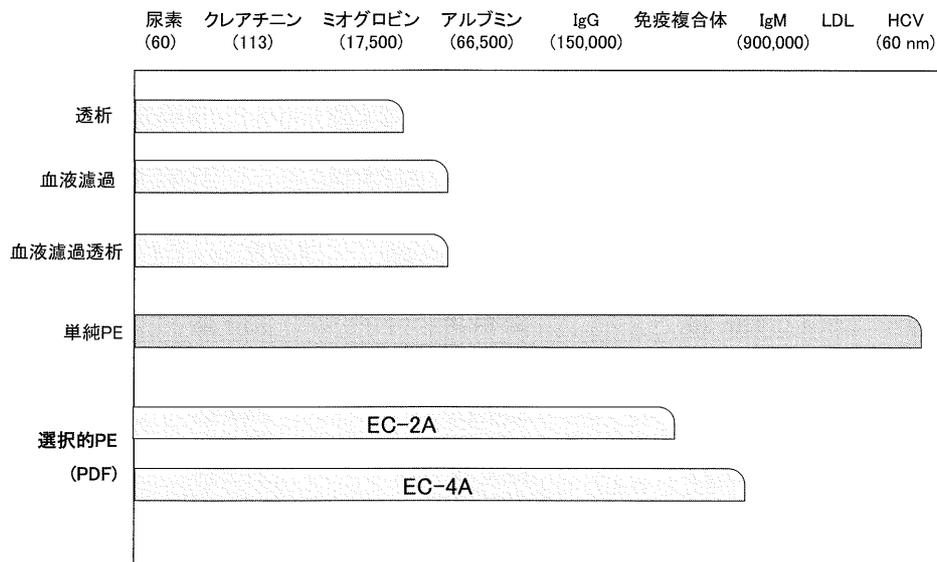


図2 各種アフェレシス療法のスペクトラム

くなっているため、アルブミン篩係数 0.3、フィブリノゲン篩係数 0 という特徴を持っている。また、EC-4A の pore size は  $0.03\mu$  で、アルブミン篩係数 0.6、フィブリノゲン篩係数 0.15 である (図 3)。そのため、生体に必要なフィブリノゲン、IgM、凝固因子などの大分子を喪失することなく、アルブミン結合物質を除去することができる。実際に単独で sPE を施行する場合は EC-4A を用いることが多い。われわれの検討では FFP を用いた sPE (EC-4A 使用) では sPE 施行は施行前に比べて、総ビリルビンが有意に低下し、総蛋白、アルブミン、フィブリノゲンが有意に増加することが判明している<sup>12)</sup> (図 4)。

重症急性膵炎では多臓器障害を併発すると humoral mediator だけではなく、腎毒性物質の除去も考慮する必要がある。そのような際には sPE に HDF を加味した plasma filtration with dialysis (PDF) を考案し、

臨床応用している<sup>13~16)</sup>。PDF では、sPE と同様に EC-2A という膜型血漿分離器を用いて PE を行いながら、その中空糸外側に灌流液を流すアフレスシ療法である (図 5)。PDF ではシスタチン C、クレアチニンなど腎毒性物質だけではなく、IL-18をはじめとした様々なサイトカインなどのアルブミン結合物質も除去できることが判明している。BUN やクレアチニンのクリアランスは 20 mL/min 前後で、IL-6、IL-8 などのサイトカインクリアランスは 18 mL/min 前後である。この結果から PDF ではサイトカインの篩係数は 0.8~0.9 になっていると考えられている。

PDF 施行に当たっては、新鮮凍結血漿 (FFP) 1,800 mL を使用する。ただし、DIC・出血傾向をきたすほどの凝固因子の低下を認めない場合は、FFP の代わりに 5% アルブミン溶液を用いて PDF を施行する<sup>17)</sup>。FFP (あるいはアルブミン溶液) は補液回路の側管から 230 mL/時で追加する。また、除水は最大 450 mL/時まで可能である。透析液・置換液は濾過型人工腎臓用補液を使用する。抗凝固剤はナファモスタットメシル酸塩を活性化凝固時間が 150~180 秒になるように調節する。この投与量は DIC での全身投与量に相当するため、新たに重症急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬としてナファモスタットメシル酸塩を全身投与する必要はない<sup>18,19)</sup>。

1 回の施行時間は 8 時間で、病態に応じて、3 クールまで継続して行う。1 クールで終了し、その後は同じ回路で CHD を継続してもよい。その場合は 8 時間毎に 25% アルブミン溶液 50 mL を補充する (図 6)。

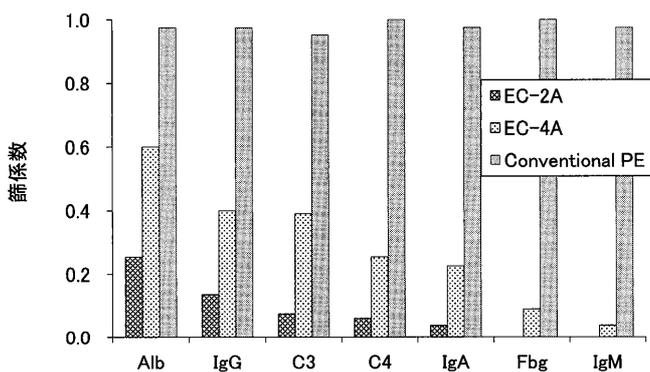


図 3 膜型血漿分離器の性能比較 (篩係数)

通常の血漿分離膜に比べて、エバキュアプラス (EC-2A, EC-4A) は膜孔が 1/10 程度の小さいものを使用するためにアルブミン結合物質を除去できる一方、フィブリノゲンや IgM などを温存することができる。

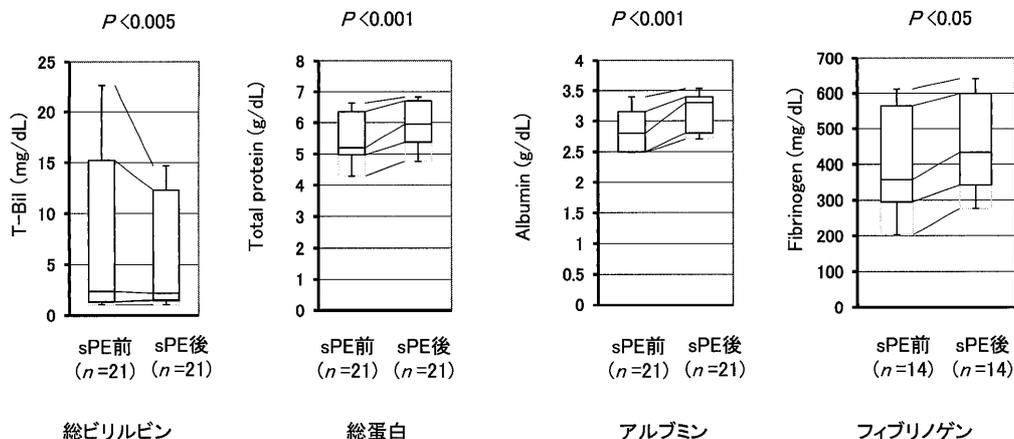


図 4 選択的血漿交換による検査値の推移

sPE 施行後は施行前に比べて、総ビリルビン値が有意に低下している。一方、総蛋白値、アルブミン値、フィブリノゲン値は有意に増加している。

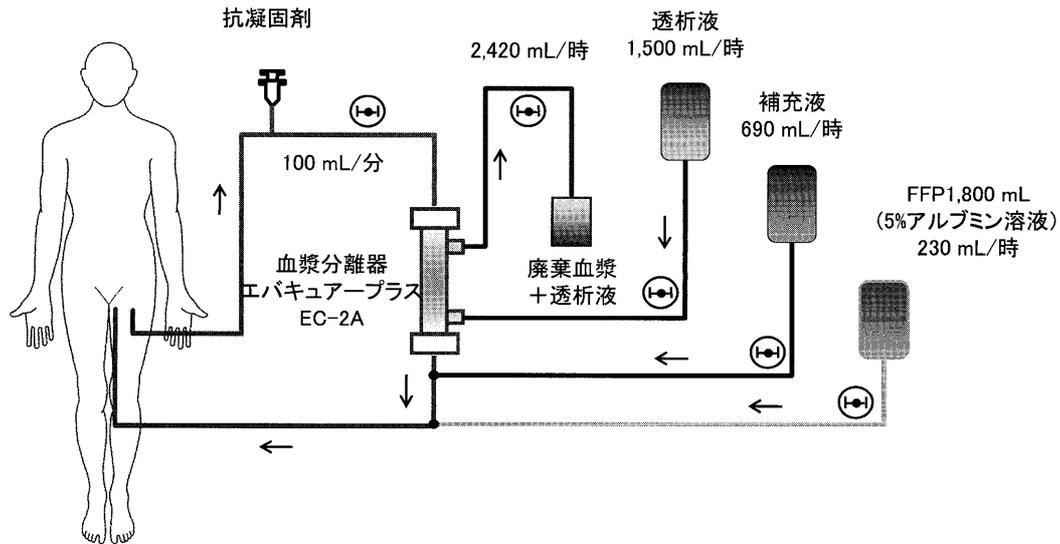


図5 Plasma filtration with dialysis (PDF) 療法の施行条件

施行時間は8時間。必要に応じて連続して3クール施行する。カラムは1本だけで膜型血漿分離器(エバキュアープラス EC-2A もしくは EC-4A) を用いて CHDF を行う要領のため、プライミングも簡便である。

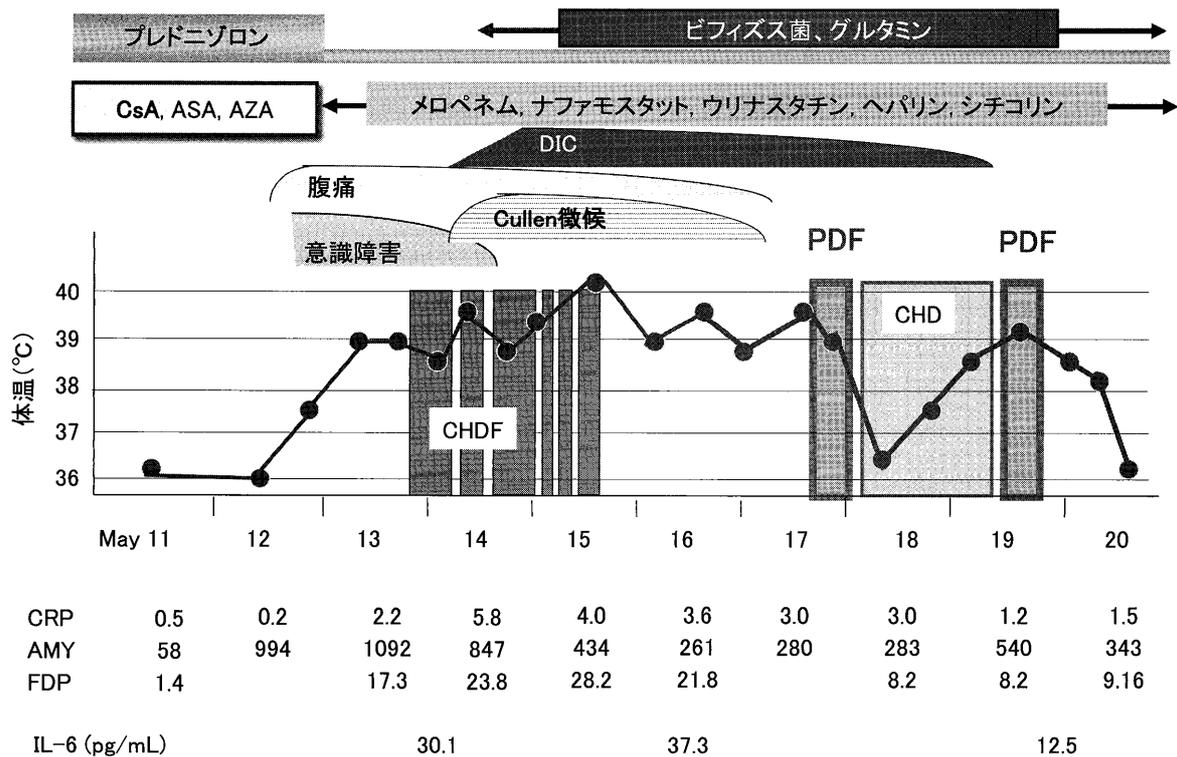


図6 重症急性膵炎に対して PDF が有用であった症例 (文献 15) 一部改変

潰瘍性大腸炎の加療中、シクロスポリン (CsA) の投与により、重症急性膵炎を発症した。CHDF 施行で、血中アミラーゼ値の低下は認めるが、高熱が持続し、臨床症状も改善しなかった。そこで、PDF を8時間施行したところ、解熱した。その間は CHD を継続し、2 回目の PDF も8時間行った。CHDF で低下しなかった CRP や IL-6 も PDF 施行により低下した。ASA:5-アミノサリチル酸, AZA:アザチオプリン。

5. おわりに

重症急性膵炎のような高 humoral mediator 血症で

は、humoral mediator をいかに速やかに除去するかが、多臓器不全進展の阻止に繋がる。PE と CHDF を併用するのも一手ではあるが、機器が2台必要となり、

血液回路も煩雑となる。そのような場合に回路が簡便であり、水分・電解質の管理やDICの対応もできるPDFは、アフエリシス施行の際の選択肢の一つになるであろう<sup>20)</sup>。

著者の利益相反 (conflict of interest: COI) 開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし。

## 文 献

- 1) 高田忠敬編: 急性膵炎診療ガイドライン 2015 第4版改訂出版委員会, 急性膵炎診療ガイドライン 2015 [第4版], 金原出版, 東京, 2015
- 2) Nakae H, Endo S, Inoue Y, et al: Chronological changes in the serum levels of endothelin-1 in patients with acute pancreatitis. *Crit Care Shock* 2001; **4**: 141-4
- 3) Nakae H, Endo S, Sato N, et al: Involvement of soluble adhesion molecules in acute pancreatitis. *Eur Surg Res* 2001; **33**: 377-82
- 4) Nakae H, Endo S, Inoue Y, et al: Cytokine networks in patients with acute pancreatitis. *Crit Care Shock* 2001; **4**: 206-10
- 5) Nakae H, Endo S, Inoue Y, et al: Matrix metalloproteinase-1 and cytokines in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2003; **26**: 134-8
- 6) van Brunschot S, Schut AJ, Bouwense SA, et al: Abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 2014; **43**: 665-74
- 7) Nakae H, Furuya T, Endo S: Changes in the serum levels of inflammatory cytokines following CHDF for severe acute pancreatitis: A report of five cases. *Crit Care Shock* 2001; **4**: 92-7
- 8) Oda S, Hirasawa H, Shiga H, et al: Management of intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis with continuous hemodiafiltration using a polymethyl methacrylate membrane hemofilter. *Ther Apher Dial* 2005; **9**: 355-61
- 9) 森山和広, 小野塚紀子, 網島英人: Cytokine-adsorbing hemofilter バクスターセブザイリス (AN69ST 膜 hemofilter). *人工臓器* 2014; **43**: 233-7
- 10) Kyriakidis AV, Karydakis P, Neofytou N, et al: Plasmapheresis in the management of acute severe hyperlipidemic pancreatitis: report of 5 cases. *Pancreatolgy* 2005; **5**: 201-4
- 11) Chen JH, Yeh JH, Lai HW, et al: Therapeutic plasma exchange in patients with hyperlipidemic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2004; **10**: 2272-4
- 12) Nakae H, Fukuda H, Okuyama M, Igarashi T: Selective plasma exchange for critically ill patients accompanied with thrombocytopenia. *Ther Apher Dial* (in press)
- 13) 五月女隆男, 江口 豊: 重症急性膵炎に対する新しい血液浄化法 plasma dia-filtration の有用性. *胆と膵* 2006; **27**: 45-50
- 14) Nakae H, Eguchi Y, Saotome T, et al: Multicenter study of plasma diafiltration in patients with acute liver failure. *Ther Apher Dial* 2010; **14**: 444-50
- 15) Nakae H: Blood purification for intoxication. *Contrib Nephrol* 2010; **166**: 93-9
- 16) Nakae H: Plasma Diafiltration: The Concise Manual of Apheresis Therapy, Noiri E, Hanafusa N, eds, Springer Japan, Tokyo, 2014, pp. 93-101
- 17) Nakae H, Hattori T, Igarashi T, et al: Removal of toxic substances by a selective membrane plasma separator. *Ther Apher Dial* 2014; **18**: 265-71
- 18) Nakae H, Tajimi K: Pharmacokinetics of nafamostat mesilate during continuous hemodiafiltration with a polyacrylonitrile membrane. *Ther Apher Dial* 2003; **7**: 483-5
- 19) Nakae H, Tajimi K: Correlation between serum nafamostat mesilate and activated coagulation time during continuous hemodiafiltration. *Artif Organs* 2005; **29**: 352-4
- 20) 中永士師明: 重症膵炎に対する Apheresis—plasma filtration with dialysis—. *肝胆膵* 2015; **70**: 753-8