

# 生化学的パラメーターよりみた急性膵炎に併発する 敗血症の予知と対策

東北大学第1外科

武田 和憲 松野 正紀 宮川 菊雄  
伊藤 契 角川陽一郎 佐藤 寿雄

## PREDICTON AND COUNTERMEASURE OF SEPSIS WITH ACUTE PANCREATITIS

Kazunori TAKEDA, Seiki MATSUNO, Kikuo MIYAGAWA,  
Kei ITO, Yoichiro KAKUGAWA and Toshio SATO

The first Department of Surgery, Tohoku University, School of Medicine, Sendai

急性膵炎に併発する敗血症の病態を明らかにする目的で、23例の出血壊死型膵炎症例を敗血症併発群(n=11)、敗血症を併発しなかった群(n=12)の2群に分け、生化学的パラメーター、細菌学的検索を中心に検討した。敗血症併発群は入院後10~15日目以降、多臓器障害が顕著となり、敗血症を併発しなかった群にくらべ死亡率も有意に高かった。敗血症の併発を予測する因子としては、入院時の重症度が高いこと、また、 $\alpha_2$ -MG、 $\alpha_2/\alpha_1$  ratioの著明な低下などの指標が有用である可能性が示唆された。敗血症の感染巣は膵および膵周囲の壊死組織であり、これらの徹底的な除去が重要であると考えられた。

索引用語：急性膵炎に併発する敗血症

### はじめに

急性膵炎の死因としては多臓器障害のみならず、晚期併発症としての膵膿瘍や敗血症の頻度が高く、急性膵炎治療上の大きな障壁となっている。しかし、急性膵炎に併発する敗血症の病態についてはまだ不明の点が多く、著者らは急性膵炎における敗血症の問題点を明らかにする目的で、出血壊死型膵炎症例を敗血症併発の有無により2群に分け、その病態について検討するとともに、敗血症の併発を予測する因子について検討した。

### I. 対象および方法

1975年から1986年までに東北大学第1外科に急性膵炎として入院した症例のうち、手術もしくは剖検にて出血壊死型膵炎と診断された23例を対象とした。この23例を、1)敗血症(-)群：敗血症を併発しなかった群(n=12)、2)敗血症(+)群：敗血症を併発した群(n=11)の2群に分けた。両群について、入院時の重

症度、併発症の頻度、死亡率などを検討するとともに、入院後30日までの白血球数、呼吸不全の指標としてのRespiratory Index<sup>1)</sup>、BUN、血清総ビリルビン値、血清総蛋白値、血糖値の変動を検討した。また、術中の膵周囲浸出液、壊死組織からの細菌培養についても検討した。さらに、入院時の重症度を表わす生化学的指標として報告されている<sup>2)~4)</sup>、CRP、 $\alpha_1$ -protease inhibitor( $\alpha_1$ -PI)、 $\alpha_2$ -macroglobulin( $\alpha_2$ -MG)、 $\alpha_2$ -MG/ $\alpha_1$ -PI ratio ( $\alpha_2/\alpha_1$  ratio)について検討した。

敗血症の診断は、感染巣が明らかに存在し(細菌培養陽性)、臨床的に、悪寒を伴う持続的な高熱、頻脈、心拍出量の増加、acidosisなどの敗血症の症状および所見を認め、これらに加えて、血液培養にて細菌が検出されたか、白血球数20,000以上が数日間続いて認められたものとした。

有意差の検定はStudent-t検定またはYatesの補正式を用いた $\chi^2$ 検定にて行い、 $p<0.05$ を有意差ありと判定した。

### II. 成績

1) 対象症例の重症度および死亡率

<1987年9月9日受理>別刷請求先：武田 和憲  
〒980 仙台市星陵町1-1 東北大学医学部第1外科

両群の年齢についてみると、敗血症（-）群が平均54.1歳、敗血症（+）群が平均55.6歳で差は認められなかった。Ransonの重症度判定基準<sup>9)</sup>により予後判定因子陽性項目数を検討すると、敗血症（-）群にくらべ敗血症（+）群が有意に陽性項目数が多く、入院時の重症度が高いことが示された。また、玉熊らの多臓器障害診断基準<sup>10)</sup>にしたがって、両群の多臓器障害併発率を検討すると、敗血症（-）群が41.7%であったのに対し、敗血症（+）群は90.9%と有意に併発頻度が高かった。しかし、個々の併発症についてみると、黄疸が敗血症（+）群で有意に高かったものの、呼吸不全や腎不全、消化管出血などはその併発頻度に統計学的に有意の差を認めなかった。死亡率は、敗血症（-）群が25%、敗血症（+）群が81.8%と敗血症（+）群で有意に高かった。治療は、保存的治療や膀胱ドレナージに加え、4例にnecrosectomyが施行されたが、敗血症併発群でnecrosectomyを施行した3例中2例は死亡し、その死因はnecrosectomy後の腹腔内出血が原因と考えられた（表1）。

#### 2) 白血球数の変動

入院時の白血球数は、敗血症（-）群が $16,022 \pm 1,432$ 、敗血症（+）群が $12,525 \pm 1,876$  (mean  $\pm$  S.E.M) で差を認めなかった。両群とも入院後15日目頃までは10,000以上の高値で推移し、両群間に差を認めなかった。15日目以降は敗血症（-）群の白血球数は漸減し、30日目では正常となった。これに対し、敗血症（+）群では、15日目以降、さらに増加し、敗血症（-）群とは明らかな差を認めた（図1）。

#### 3) Respiratory Index の変動

呼吸不全の指標として、Respiratory Index について検討すると、両群とも入院後数日間は1.0以上の高値を示し、急性肺炎早期の呼吸不全をよく反映していた。敗血症（-）群は入院後7日目以降になると低下を認め、20日目では正常化し、酸素療法を必要としない状態に回復した。一方、敗血症（+）群は7日目以降も低下せず、15日目以降はむしろ増悪する傾向を示し、呼吸不全が遷延していることが示された（図2）。

#### 4) BUN の変動

腎障害の指標としてBUNの変動について検討した。入院時のBUNは両群とも25mg/dl前後と軽度の上昇を認めたが、両群間に差を認めなかった。敗血症（-）群は5日目前後に40mg/dl程度まで上昇を認めたが、7日目以降は漸減し、25日目以降正常化した。これに対し、敗血症（+）群ではBUNは漸増し、20

表1 対象症例の重症度および死亡率

	敗血症(-)	敗血症(+)	有意差検定
症例数	12	11	
年齢	54.1 $\pm$ 17.3*	55.6 $\pm$ 16.8*	NS
重症度判定因子陽性項目数	3.91 $\pm$ 0.95*	4.64 $\pm$ 1.43*	p < 0.005
多臓器障害併発	5 (41.7%)	10 (90.9%)	p < 0.05
死亡例	3 (25.0%)	9 (81.8%)	p < 0.05
併発症			
呼吸不全	9 (75.0%)	9 (81.8%)	NS
腎障害	3 (25.0%)	7 (63.6%)	NS
消化管出血	2 (16.7%)	4 (36.3%)	NS
黄疸	1 (8.3%)	10 (90.9%)	p < 0.005

\* mean  $\pm$  S.D.  
NS: 有意差なし

図1 白血球数の変動

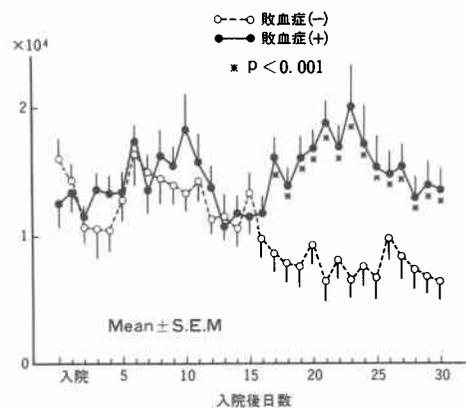
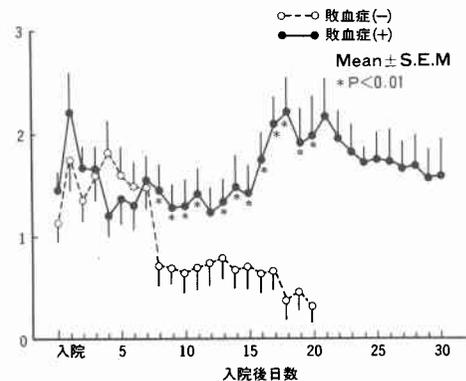


図2 Respiratory index の変動



日目以降では50mg/dl以上に上昇し、透析療法などを施行しているにもかかわらず低下を認めなかった（図3）。

#### 5) 血清総ビリルビン値の変動

血清総ビリルビン値は入院後2週間ほどは両群間に差を認めなかったが、敗血症（-）群がその後、経日的に低下し正常化してゆくのに対し、敗血症（+）群

図3 BUNの変動

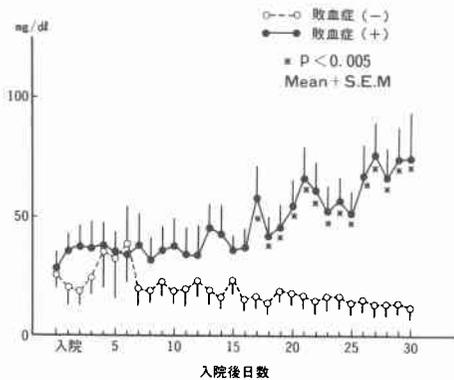


図5 血清総蛋白値の変動

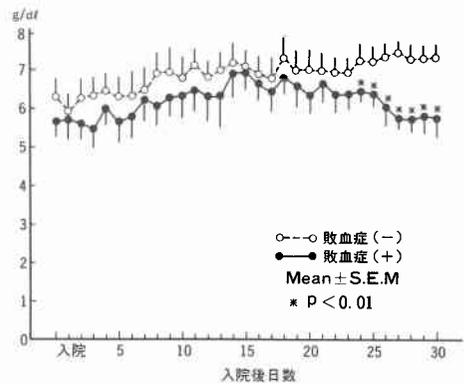


図4 血清総ビリルビン値の変動

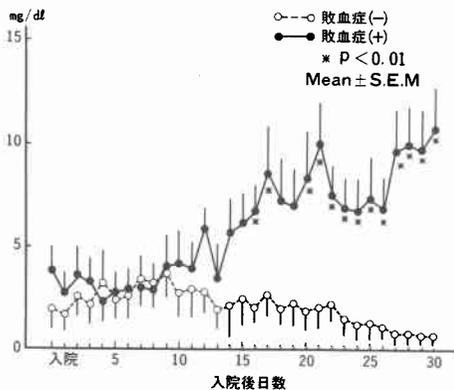
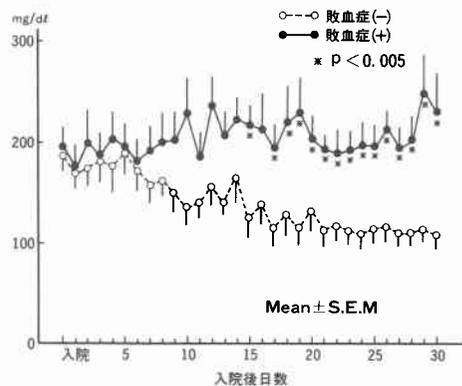


図6 血糖値の変動



では15日目以降、しだいに上昇し、30日目では10mg/dl以上となった(図4)。

6) 血清総蛋白値の変動

入院時の血清総蛋白値は両群とも低値で差を認めず、入院後15日目までは両群とも漸増傾向を示した。しかし、15日目以降は敗血症(-)群がさらに漸増傾向を示したのに対し、敗血症(+)群では漸減傾向を示し、24日目以降は敗血症(-)群にくらべて有意に低い値を示した(図5)。

7) 血糖値の変動

入院時の血糖値は両群とも200mg/dl前後と高値を示した。敗血症(-)群では、その後、経目的に低下し、20日目以降は正常化した。一方、敗血症(+)群はインスリンを連日50~100単位使用しているにもかかわらず、血糖値は低下せず、200mg/dl程度の高値が持続した(図6)。

8) 細菌学的検討

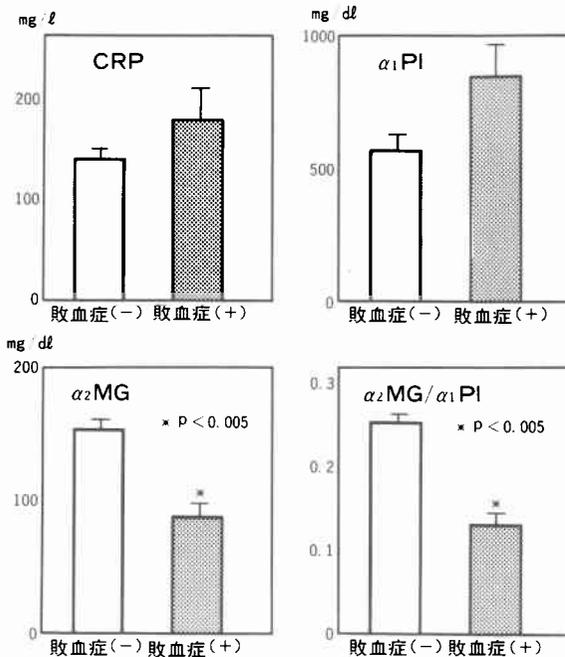
臍周囲浸出液、壊死組織の細菌培養結果を表2に示した。敗血症(-)群の細菌検出率は66.7%であり、

表2 臍周囲浸出液、壊死組織からの細菌培養

	敗血症(-)	敗血症(+)
Escherichia coli	1	3
Enterobacter cloacae	1	4
Enterobacter aerogenes	1	
Proteus morgagnii	2	
Pseudomonas aeruginosa	1	3
Klebsiella pneumoniae	1	3
Citrobacter freundii		2
Bacteroides fragilis		2
Streptococcus faecalis	2	6
Candida albicans		2
Yeast like fungus		3

敗血症(+)群では100%であったが、統計学的には有意の差を認めなかった。検出された細菌としては主として腸内細菌であったが、これらとともに Candida albicans や Yeast like fungus なども検出された。Gram 陰性の細菌としては E. Coli や Enterobacter が多く、Gram 陽性の細菌としては Streptococcus faecalis が多く認められた。また、血液培養での細菌検出率をみると、敗血症(-)群では細菌を検出しなかつ

図7 入院時の血清CRP,  $\alpha_1$ -PI,  $\alpha_2$ -MG値および $\alpha_2/\alpha_1$  ratio



たが、敗血症 (+) 群では77.8%の高率に細菌が検出された。さらに、血液培養で検出された細菌のうち、75%は浸出液または壊死組織から検出された細菌と同一の細菌であった。

9) 入院時の血清CRP,  $\alpha_1$ -PI,  $\alpha_2$ -MG値および $\alpha_2/\alpha_1$  ratio

急性膵炎の重症度を反映するとされる生化学的パラメーターCRP,  $\alpha_1$ -PI,  $\alpha_2$ -MG,  $\alpha_2/\alpha_1$  ratioについて検討した。CRP,  $\alpha_1$ -PIは敗血症 (+) 群で平均値としては高値であったが、両群間に有意の差は認められなかった。一方、 $\alpha_2$ -MGおよび $\alpha_2/\alpha_1$  ratioは両群とも著明に低い値を示したが、両群を比較すると、敗血症 (+) 群は敗血症 (-) 群にくらべて有意に低い値を示した (図7)。

### III. 考 察

急性膵炎に併発した感染症とくに膵膿瘍に関しては多くの報告があり<sup>7)~10)</sup>、膵膿瘍は発生頻度は低いが高死亡率はきわめて高いことが指摘されている。膵膿瘍は膵の壊死部に細菌感染が加わり膿瘍を形成したものと定義されるが、仮性嚢胞に感染が加わったものや、組織学的検索で証明されたmicroabscessなどは除外される。このように、膵膿瘍の定義は比較的厳密であり、

したがって文献的にみても、その発生頻度は低い。しかし、明らかな膵膿瘍を認めなくても、膵周囲や後腹膜腔の壊死組織に細菌感染が生じ、臨床的には敗血症の病像を呈し、死亡する症例も多い。膵膿瘍についての報告をみても、敗血症を併発した症例や多臓器障害を併発した症例に死亡例の多いことが報告されており<sup>11)</sup>、急性膵炎における腹部感染症の問題は、膵膿瘍の有無ではなく、むしろ、敗血症の病態にあると考えられる。膵病変としては同じ出血壊死型炎であっても、敗血症を併発する症例と敗血症に移行しない症例があり、この両者における病態の差を検討し、敗血症の併発を予測する因子について検討することは、急性膵炎の治療上、重要な課題であると考えられる。

著者らは、まず、敗血症併発の有無による病態の差を、Respiratory Index, BUN, 総ビリルビン値などの生化学的パラメーターの経日的変動により検討した。入院後7~10日目頃までは、敗血症併発の有無とは無関係にこれらの値は上昇し、急性膵炎早期の多臓器障害の病態が認められた。7~10日目以降では、敗血症を併発しない群では臓器障害が著明に改善した。これに対し、敗血症を併発した群では、逆に、臓器障害は増悪し、検査値において、敗血症を併発しなかった群とは明らかな差が認められた。このことから、出血壊死型膵炎でも、敗血症を併発しない場合には、早期の多臓器障害は可逆的であり、適切な全身管理や障害臓器の補助を行うことにより病態を改善しうる可能性があると考えられる。しかし、敗血症を併発した場合には、敗血症の原因がすみやかに除去されない限り、ICUでの集中管理などを行っても、多臓器障害の病態を改善させることは困難であることを示唆している。

敗血症の病態を検討する上で、膵周囲の浸出液や壊死組織での細菌感染の検索も重要である。これらの感染母地からの細菌培養では、従来の報告にみられるように<sup>12)13)</sup>、腸内細菌の検出率が高く、腸内容の膵管内逆流やリンパ行性の細菌散布が考えられる。また、浸出液や壊死組織からの細菌の検出率は敗血症を併発しなかった群と敗血症を併発した群とで統計学的に有意の差を認めなかったが、血液培養では、敗血症を併発しなかった群では細菌が検出されなかったのに対し、敗血症を併発した群では77.8%の高率に細菌が検出されている。すなわち、敗血症に移行するかどうかは、腹腔内感染巣の有無だけでなく、宿主側の感染抵抗性の低下が関与していると考えられた。また、敗血症を併

発した群について、血液培養で検出された細菌を検討すると、その多くが浸出液や壊死組織から検出されたものと同一であり、脾や脾周囲の壊死組織が敗血症の感染源になっていることも確認された。

細菌感染に対する抵抗性は栄養状態とも密接に関連しているが、血清総蛋白で栄養状態を評価すると、総蛋白値が敗血症を併発した群で敗血症を併発しなかった群にくらべて低い値を示すのは20～25日目以降である。このことは、敗血症に移行するのは栄養状態が入院早期に低下しているためにおこるのではなく、後期になって敗血症を併発したことにより栄養状態が悪化し、これが細菌感染を助長し、悪循環を形成してゆくことになるものと考えられる。これは、急性膵炎という catabolism に加え、敗血症のために耐糖能が低下し、十分なカロリーを投与できないこと、また、肝障害のために蛋白合成能が低下していることなどによると考えられる。したがって、敗血症を併発した重症膵炎の栄養管理は治療上の大きな問題点であると思われる。

入院時に敗血症の併発を予測することは、治療上からも重要なことであるが、今回の検討では、入院時の白血球数や一般的な生化学的検査値のみからでは敗血症の併発を予測することは困難であると考えられた。しかし、入院後10～15日目以降の白血球数の増加は敗血症を疑わせる所見であり、その変動は敗血症の推移をみる上で有用である。出血壊死型膵炎では入時での重症度が高いが、Ransonの予後判定因子数を検討すると、敗血症併発群が敗血症を併発しなかった群にくらべて有意に陽性項目数が高く、敗血症の併発を予測する上で参考になると考えられる。また、CRPやprotease inhibitor ( $\alpha_1$ -PI,  $\alpha_2$ -MG)も急性膵炎の重症度の評価や膵壊死の検出に有用であると報告されており<sup>2)3)</sup>、著者らも、これらに加え、 $\alpha_2/\alpha_1$  ratioの有用性を報告しているが<sup>4)</sup>、今回の検討からは、 $\alpha_2$ -MG,  $\alpha_2/\alpha_1$  ratioの測定が敗血症併発の予測に有用である可能性が示唆された。今回の検討は少数例ではあるが両群の比較から $\alpha_2$ -MG<100mg/dl,  $\alpha_2/\alpha_1$  ratio<0.15が敗血症併発を予測する指標となると考えられた。これらのことはまた、敗血症併発例では入院時すでに重症度が高いことを示しており、急性膵炎早期の重要臓器の障害が感染に対する抵抗性を減弱させているものと考えられた。

急性膵炎に併発する敗血症の対策としてはまず、第1に、入院早期の多臓器障害からのすみやかな離脱が

重要である。このことは、腹腔内に感染巣が存在しても、入院時の重症度が低い方が敗血症に移行しないことから示唆される。第2には、敗血症の感染巣の徹底的な除去(壊死に陥った脾組織に対するnecrosectomy)が重要である。しかも、感染巣の除去は多臓器障害が不可逆的になり、栄養状態が悪化する以前の段階で行うべきであり、入院後7～15日目における敗血症併発の徴候の注意深い観察が重要である。

## 結 語

急性膵炎に併発する敗血症の病態について生化学的パラメーターを中心に検討し、以下の結果を得た。

1) 敗血症を併発する症例は、入院後10～15日目ころより病態が悪化し、多臓器障害が顕著となり死亡率も81.8%と敗血症を併発しなかった群の25%とくらべ、有意に高かった。

2) 敗血症の併発を予測する因子としては、入院時の重症度が高いこと、また、 $\alpha_2$ -MG<100mg/dl,  $\alpha_2/\alpha_1$  ratio<0.15などの指標が有用である可能性が示唆された。

3) 敗血症の感染巣は脾および脾周囲の壊死組織であり、入院後15日目以降になると敗血症を併発している場合、重要臓器障害が不可逆的になり栄養状態も悪化するので、病態が悪化する以前の段階で、早期に感染巣の徹底的な除去を行うことが重要であると考えられた。

## 文 献

- 1) Goldfarb MA, Ciurej TF, McAsian TC et al: Tracking respiratory therapy in the trauma patient. *Am J Surg* 129: 255-258, 1975
- 2) Mayer AD, McMahan MJ, Bowen M et al: C-reactive protein: An aid to assessment and monitoring of acute pancreatitis. *J Clin Pathol* 37: 207-211, 1984
- 3) Büchler M, Malfertheiner P, Begler HG: Correlation of imaging procedures, biochemical parameters and clinical stage in acute pancreatitis. Edited by Malfertheiner P, Dischuneit H. *Diagnostic procedures in pancreatic disease*. Springer-Verlag, Berlin, p123-129, 1985
- 4) 武田和憲, 松野正紀, 宮川菊雄ほか:  $\alpha_2$ -macroglobulin/ $\alpha_1$ -protease inhibitor ratio ( $\alpha_2/\alpha_1$  ratio)による出血壊死型膵炎の診断. *膵臓* 2: 125-131, 1987
- 5) Ranson JHC: Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis. A review. *Am J Gastroenterol* 77: 633-638, 1982
- 6) 望月英隆, 玉熊正悦: 開腹術後合併症としての

- Multiple Organ Failure. 救急医 4 : 456—462, 1980
- 7) Altemeier WA, Alexander JW: Pancreatic abscess: A study of 32 cases. Arch Surg 87 : 80—89, 1963
- 8) Aranha GV, Prinz RA: Pancreatic abscess: An unresolved surgical problem. Am J Surg 144 : 534—538, 1982
- 9) Shi ECP, Yeo BW, Ham JM: Pancreatic abscess. Br J Surg 71 : 689—691, 1984
- 10) Malangoni MA, Shallcross JC, Seiler JG et al: Factors contributing to fatal outcome after treatment of pancreatic abscess. Ann Surg 203 : 605—611, 1986
- 11) Becker JM, Pemberton JH, DiMagno EP et al: Prognostic factors in pancreatic abscess. Surgery 96 : 455—461, 1984
- 12) Ranson JHC: Acute pancreatitis. Edited by Brooks JR. Surgery of the pancreas. Saunders, Philadelphia, p146—181, 1983
- 13) Beger HG, Bittner R, Block S et al: Bacterial contamination of pancreatic necrosis: A prospective clinical study. Gastroenterology 91 : 433—438, 1986
-